

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 703**

51 Int. Cl.:

**C07D 257/02** (2006.01)

**C07C 229/16** (2006.01)

**A61K 49/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2016 PCT/EP2016/062105**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2016 E 16726531 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3303307**

54 Título: **Nuevos compuestos de quelato de gadolinio para su uso en la obtención de imágenes por resonancia magnética**

30 Prioridad:

**04.06.2015 EP 15170658**

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

**27.04.2020**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BERGER, MARKUS;  
LOHRKE, JESSICA;  
HILGER, CHRISTOPH-STEPHAN;  
JOST, GREGOR;  
FRENZEL, THOMAS;  
SÜLZLE, DETLEV;  
PLATZEK, JOHANNES;  
PANKNIN, OLAF y  
PIETSCH, HUBERTUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 756 703 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

Nuevos compuestos de quelato de gadolinio para su uso en la obtención de imágenes por resonancia magnética.

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a los artículos caracterizados en las reivindicaciones de la patente, en concreto, los nuevos quelatos de gadolinio extracelular de alta relaxividad basados en poliaminas centrales de bajo peso molecular, a procedimientos para preparar dichos compuestos, al uso de dichos compuestos como medios de contraste para RMN y a su uso en un cuerpo de mamífero.

**Antecedentes****1. Introducción**

10 Se han aprobado para uso clínico nueve medios de contraste a base de gadolinio (GBCA, forma siglada de *gadolinium-based contrast agents*): gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®), gadoterato de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (ProHance®), gadodiamida (Omniscan®), gadobutrol (Gadovist®), gadoversetamida (OptiMARK®), ácido gadoxético (Primovist®), gadobenato de dimeglumina (Multi-Hance®) y gadofosveset trisódico (Vasovist®/Ablavar®). Con la excepción del ácido gadoxético, el gadobenato de dimeglumina y el gadofosveset trisódico, los GBCA presentan una distribución pasiva estrictamente extracelular en el cuerpo y se excretan exclusivamente a través del riñón.

15 El ácido gadoxético y el gadobenato de dimeglumina presentan un perfil farmacocinético distinto al de los otros agentes. Además de la distribución extracelular, se toman y también se excretan parcialmente a través del hígado. Esto permite, además de las posibilidades de obtención de imágenes clásicas (por ejemplo, obtención de imágenes de sistema nervioso central, angiografía, extremidades, corazón, cabeza/cara/cuello, abdomen y mama), también la obtención de imágenes del hígado, debido a la mejora del parénquima hepático provocada por la captación de GBCA en los hepatocitos.

20 A diferencia de los otros GBCA, el gadofosveset trisódico no muestra difusión pasiva en el cuerpo y permanece en el espacio vascular. El periodo prolongado en los vasos sanguíneos provocado por la unión reversible a la HSA (seroalbúmina humana) permite angiografías por RM de alta resolución.

25 Los diversos GBCA difieren en su eficacia, que está dada por su relaxividad longitudinal ( $r_1$ ) y transversal ( $r_2$ ), y depende de las fuerzas del campo magnético, de la temperatura y de distintos factores intrínsecos de los quelatos metálicos. Los parámetros que influyen en la relaxividad intrínseca son principalmente el número de moléculas de agua directamente unidas al gadolinio (la denominada agua de la esfera interna,  $q$ ), el tiempo medio de residencia de las moléculas de agua de la esfera interna ( $\tau_m$ ), el número y los tiempos de residencia de las moléculas de agua en la segunda esfera de hidratación (la denominada agua de la segunda esfera) y la difusión rotacional ( $\tau_r$ ) (Helm L. y col., *Future Med Chem.* 2010; 2: 385-396). En términos de su relaxividad, todos los GBCA disponibles en el mercado son muy similares entre sí y se obtienen en un intervalo de 4 a 7 l mmol<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>.

30 Las estrategias para aumentar la sensibilidad de los GBCA se describen con frecuencia en la literatura (Caravan P. y col. *Chem. Soc. Rev.*, 2006, 35, 512-523, Helm y col. *Future Med Chem.* 2010; 2:385-396, Jacques V. *Invest Radiol.* 2010;45:613-624). Una de las estrategias es el aumento de las moléculas de agua de la esfera interna ( $q$ ) que son moléculas de agua que están directamente coordinadas con el ion gadolinio en el quelato. Como muestran los ejemplos de ligandos basados en HOPO y AAZTA, el aumento de las moléculas de agua de la esfera interna de uno a dos conduce a un aumento significativo de la relaxividad. Otra estrategia para aumentar la relaxividad es la desaceleración de la difusión rotacional de la molécula. La denominada tasa de rotación ( $\tau_r$ , ver introducción) describe el volteo de la molécula en solución y se ve afectada principalmente por el tamaño molecular y la unión a proteínas del GBCA (Merbach AS y col., *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, 2013, ISBN: 978-1-119-99176-2).

35 Otra característica importante de los GBCA es su estabilidad de complejo. El potencial de los GBCA para liberar iones Gd<sup>3+</sup> libres tóxicos es un importante problema de seguridad y de suma importancia, en particular para los pacientes con insuficiencia renal terminal. La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) es un síndrome raro y grave que se asocia con la exposición a los GBCA en pacientes con insuficiencia renal grave. La FSN implica cambios fibróticos en la piel y muchos órganos. En 2010, la Administración de alimentos y fármacos (FDA, forma siglada de *Food and Drug Administration*) publicó recomendaciones de etiquetado revisadas para cuatro GBCA que se han implicado principalmente en la FSN, entre ellos gadodiamida (Omniscan®), gadobenato de dimeglumina (MultiHance®), gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®) y gadoversetamida (OptiMARK®) (Yang L y col. *Radiology.* 2012;265:248-253). A primera vista, la estabilidad de todos los GBCA es muy alta, pero existen diferencias significativas entre los agentes lineales y macrocíclicos, y entre los representantes iónicos y no iónicos de los agentes lineales. Los GBCA macrocíclicos poseen las mayores estabilidades de complejo (Frenzel T. y col. *Invest Radiol.* 2008; 43:817-828). Debido a la mejor conciencia sobre los pacientes en riesgo, al uso de dosis más bajas y el uso más extendido de los GBCA macrocíclicos, la incidencia de la FSN ha disminuido en los últimos años (Wang Y. y col. *Radiology.* 2011;260:105-111 y Becker S. y col. *Nephron Clin Pract.* 2012; 121:c91-c94).

La cuestión crucial para las aplicaciones clínicas es la estabilidad *in vivo*. La inercia cinética combinada con la estabilidad termodinámica es, particularmente con respecto al riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), el mejor predictor de la toxicidad *in vivo* de los quelatos q=2 (Merbach A.S. y col., *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, 2013, ISBN: 978-1-119-99176-2, páginas 157-208). Los complejos con q=2 muestran una mejora de la relaxividad de dos veces pero, desafortunadamente, tienen una estabilidad menor que los compuestos q=1 (Hermann P. y col. *Dalton Trans.*, 2008, 3027-3047).

## **2. Descripción de la técnica anterior, problema a resolver y su solución**

En la técnica anterior se describen varios compuestos macrocíclicos.

Los documentos EP1931673 B1 y EP2457914 B1 se refieren a los compuestos pyDO3A (q=2), DO3A y DOTA, que comprenden cadenas cortas de aminoalcohol y complejos metálicos para obtención médica de imágenes.

Los GBCA de tipo DOTA y DO3A de lantánido macrocíclico con altas relaxividades se describen en la técnica anterior.

Ranganathan R.S. y col. (*Investigative Radiology* 1998;33:779-797) investigaron el efecto de la multimerización sobre la relaxividad de los quelatos de gadolinio macrocíclicos. El documento WO199531444 se refiere a compuestos monoméricos y multiméricos que tienen relaxividades mejoradas.

El documento US 5679810 se refiere a compuestos poliquelantes oligoméricos lineales y a quelatos formados con los mismos. que tienen fracciones quelantes y enlazadoras alternas unidas por fracciones amida o éster, y a su uso en el diagnóstico por la imagen.

El documento US 5650133 se refiere a diquelantes, en particular a compuestos que tienen dos grupos quelantes macrocíclicos unidos por un puente que contiene un enlace éster o amida, y a quelatos metálicos de los mismos, y a su uso en el diagnóstico por la imagen.

El documento WO 97/32862 A1 describe poliquelantes de gadolinio como agentes que unen al menos dos unidades de quelante a los grupos amino de una estructura transportadora diana (como, por ejemplo, una proteína, aminoácido o péptido).

El documento US 2007/202047 se refiere a compuestos de quelato de gadolinio para su uso en la obtención de imágenes por resonancia magnética, que derivan de una molécula quelante seleccionada de ácido 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) y ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), en los que al menos uno de los grupos carboxílicos de la molécula quelante se hace reaccionar con una amina.

Las GBCA con mayor relaxividad ofrecen, por un lado, la oportunidad de una reducción significativa de la dosis y, por otro, una sensibilidad aumentada en el examen por RMN de muchas enfermedades, utilizando la dosis habitual (Giesel FL. y col. *Eur Radiol* 2010, 20: 2461-2474).

Sin embargo, existe una necesidad médica no satisfecha de proporcionar GBCA para uso general en la obtención de imágenes por resonancia magnética, que:

- presenten una alta relaxividad,
- muestren un perfil farmacocinético favorable,
- se excreten por completo,
- sean químicamente estables,
- presenten alta solubilidad en agua,
- ofrezcan la posibilidad de una reducción significativa de la dosis,
- sean adecuados para la obtención de imágenes de distintas regiones del cuerpo, y
- se toleren muy bien.

El estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos específicos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad de fórmula general (I) de la presente invención, como se define en el presente documento, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento, y que se denominan en lo sucesivo en el presente documento como "compuestos de la presente invención",

Actualmente se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto que dichos compuestos de la presente invención presentan un perfil equilibrado de

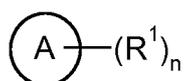
una alta relaxibilidad, un perfil farmacocinético favorable, una excreción completa, una alta estabilidad, una alta solubilidad, la posibilidad de una reducción significativa de la dosis y la posibilidad de obtener imágenes del cuerpo entero y, por lo tanto, pueden usarse como medios de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética (RMN).

5 **Sumario**

La presente invención describe una nueva clase de complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, procedimientos para su preparación y su uso como medios de contraste para RMN.

**Descripción de la invención**

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I),



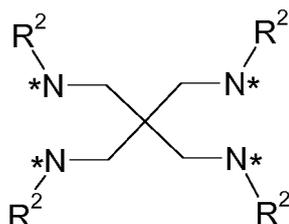
(I),

10

en la cual:



representa un grupo,



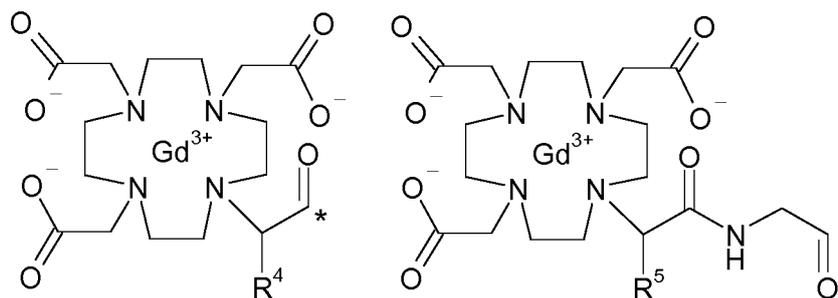
15 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>3</sup>;

n representa un número entero de 4;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



20

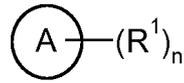
en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato o un solvato de los mismos,

25 o una mezcla de los mismos.

También se desvelar compuestos de fórmula general (I), que comprenden 4, 5, 6, 7 u 8 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio,

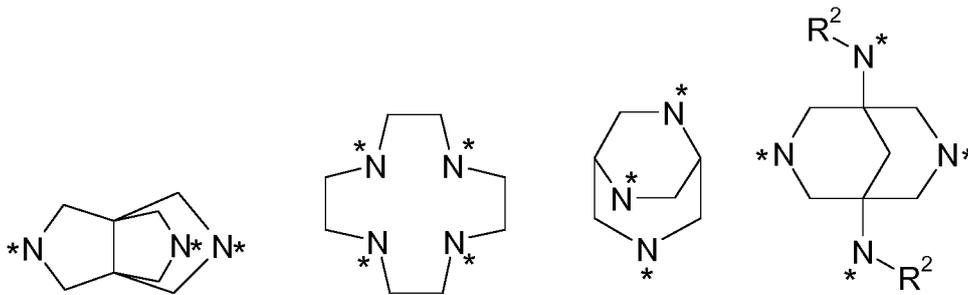
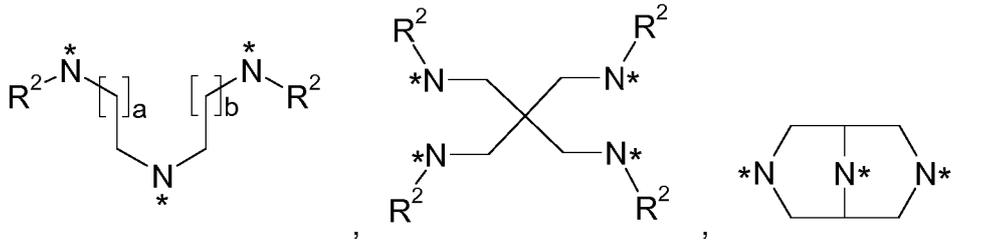


(I),

en la que

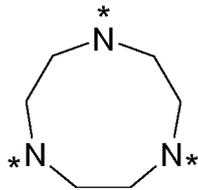


representa un grupo seleccionado entre:



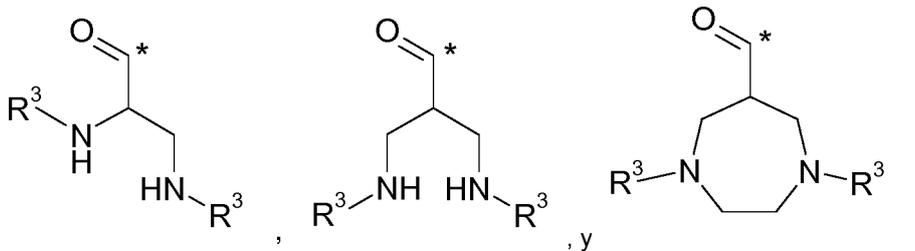
5

y



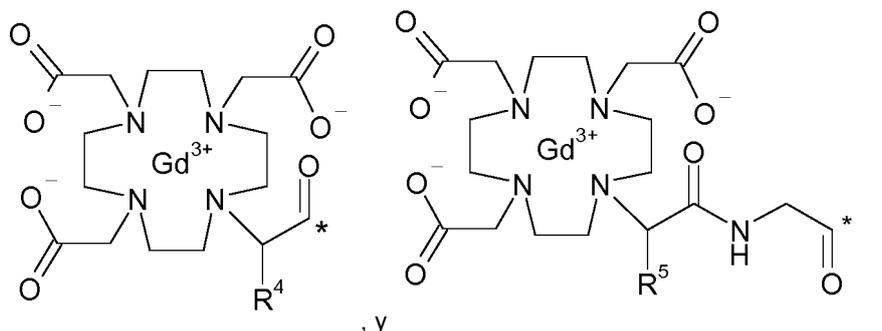
en la que los grupos a y b representan, independientemente unos de los otros, un número entero de 1 o 2; y, en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;

10 R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: R<sup>3</sup>,



en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A, con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno; n representa un número entero de 3 o 4;

15 R<sup>2</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R<sup>4</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

5 R<sup>5</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), que puede dar como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos ejemplos, la asimetría puede también estar presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados. Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. La purificación y la separación de dichos materiales puede realizarse por técnicas convencionales conocidas en la materia.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan a continuación de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de la cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, seleccionada íntimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Daicel fabrica columnas de HPLC quiral adecuadas, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables de forma rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden igualmente obtenerse mediante síntesis quiral utilizando materiales de partida ópticamente activos.

30 A fin de limitar diferentes tipos de isómeros de cada referencia diferente se preparan de acuerdo con las reglas de la IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo, isómeros R o S o isómeros E o Z, en cualquier proporción. el aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención puede conseguirse mediante cualquier estado adecuado del procedimiento de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como N-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente divulgación se oxida. La presente divulgación incluye todos los posibles N-óxidos.

La presente invención también se refiere a las formas útiles de los compuestos como se desvela en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y coprecipitados.

45 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en el que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como un elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. La presente invención incluye todos los mencionados hidratos o solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser una sal de adición inorgánica u orgánica, particularmente cualquier sal de adición inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, usada habitualmente en farmacia.

5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos relativamente no tóxica, inorgánica u orgánica de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. La producción de sales especialmente neutras se describe en el documento US 5.560.903.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención incluyen sales de ácidos minerales y ácidos carboxílicos, por ejemplo, sin estar limitados a ellos, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido aspártico y ácido glutámico.

Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico adecuado mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos.

15 La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

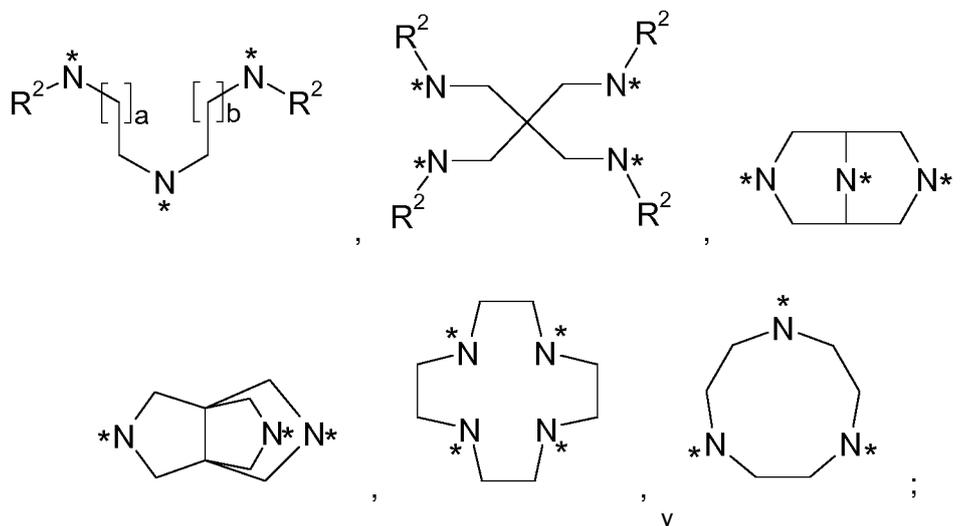
20 En el presente texto, en particular en la Sección experimental, para la síntesis de intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o ácido correspondiente, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, según se obtiene mediante el procedimiento de preparación y/o purificación respectivo, es, en la mayoría de los casos, desconocida.

Esto se aplica de manera análoga a casos en los que los intermedios sintéticos o compuestos de ejemplo o sales de los mismos se han obtenido, mediante los procedimientos de preparación y/o purificación descritos, en forma de solvatos, tales como hidratos con una composición estequiométrica desconocida (si se define).

25 También se desvelan compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, que comprenden 4, 5 o 6 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolino, en la que:

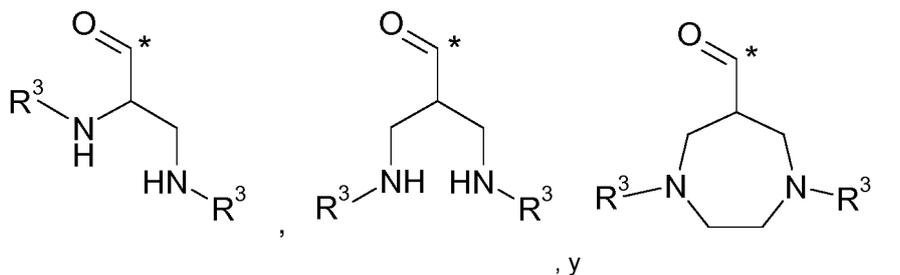
(A)

representa un grupo seleccionado entre:



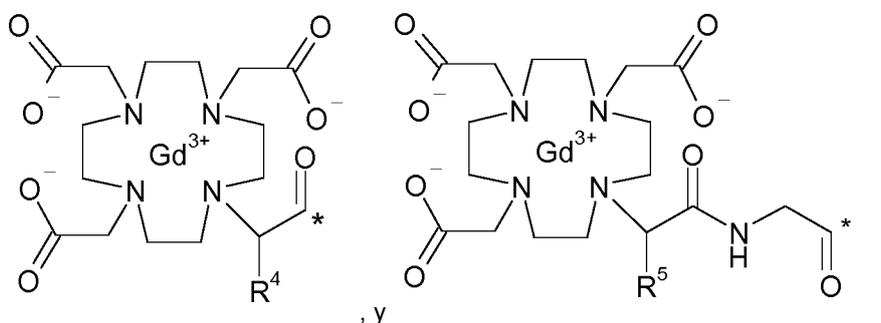
30 en la que los grupos a y b representan, independientemente unos de los otros, un número entero de 1 o 2; y,

en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>; R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: R<sup>3</sup>,



en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A,  
con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno;

- 5 n representa un número entero de 3 o 4;  
R<sup>2</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;  
R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



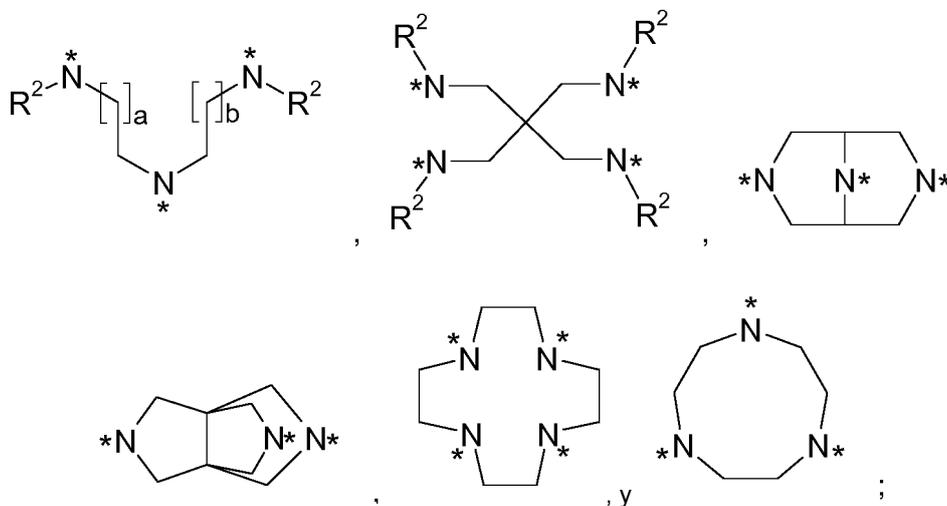
en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

- 10 R<sup>4</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;  
R<sup>5</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o un estereoisómero, un tautómero,  
un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

También se desvelan compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, que comprenden 4, 5 o 6 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio, en la que:

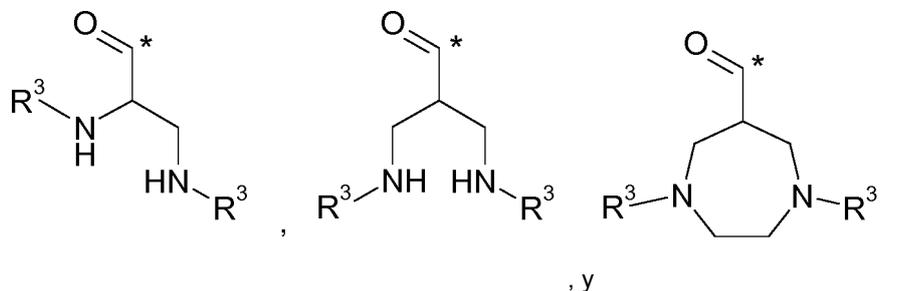
(A)

- 15 representa un grupo seleccionado entre:

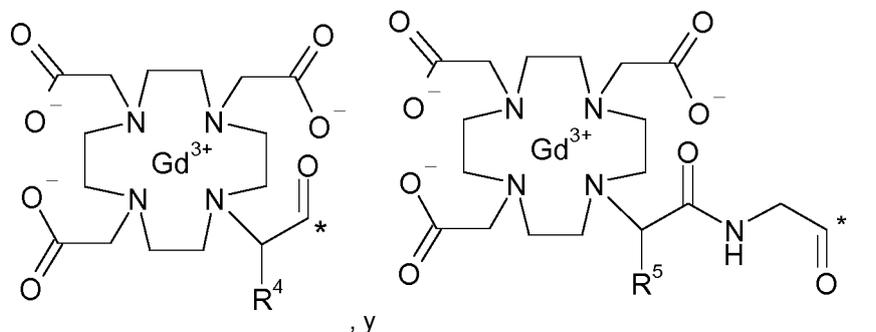


en la que los grupos a y b representan un número entero de 1;  
y,

en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;  
 R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: R<sup>3</sup>,



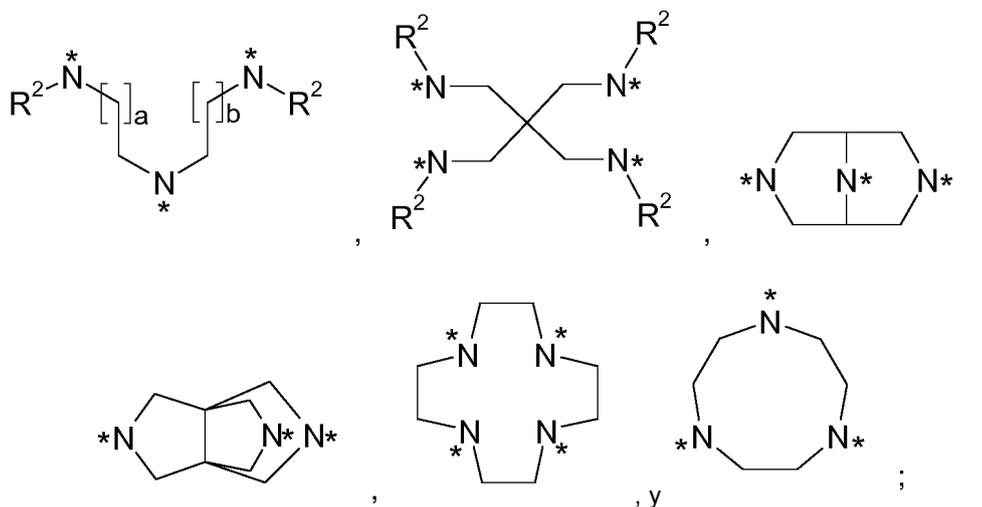
- 5 en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A,  
 con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno;  
 n representa un número entero de 3 o 4;  
 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



- 10 en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato,  
 un solvato,  
 o una sal de los mismos o una mezcla de los mismos.
- 15 También se desvelan compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, que comprenden 4, 5 o 6 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio, en la que:

A

representa un grupo seleccionado entre:

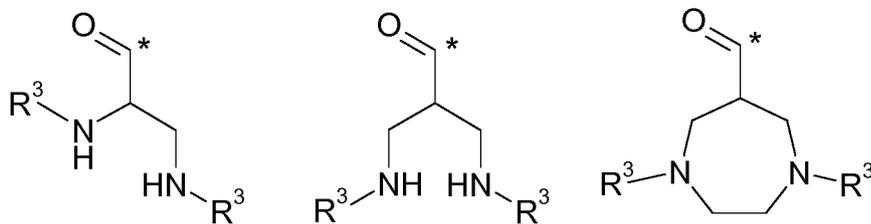


en la que los grupos a y b representan un número entero de 1;

y,

en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre: R<sup>3</sup>,



5

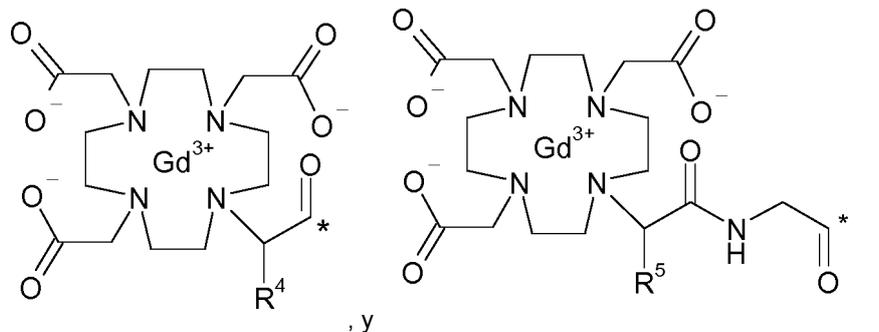
en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A,

con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno;

n representa un número entero de 3 o 4;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;

10 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



15

en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa un grupo metilo; o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismo o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 4, 5, 6, 7 u 8 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

20 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 4, 5 o 6 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 4 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 5 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

25 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 6 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

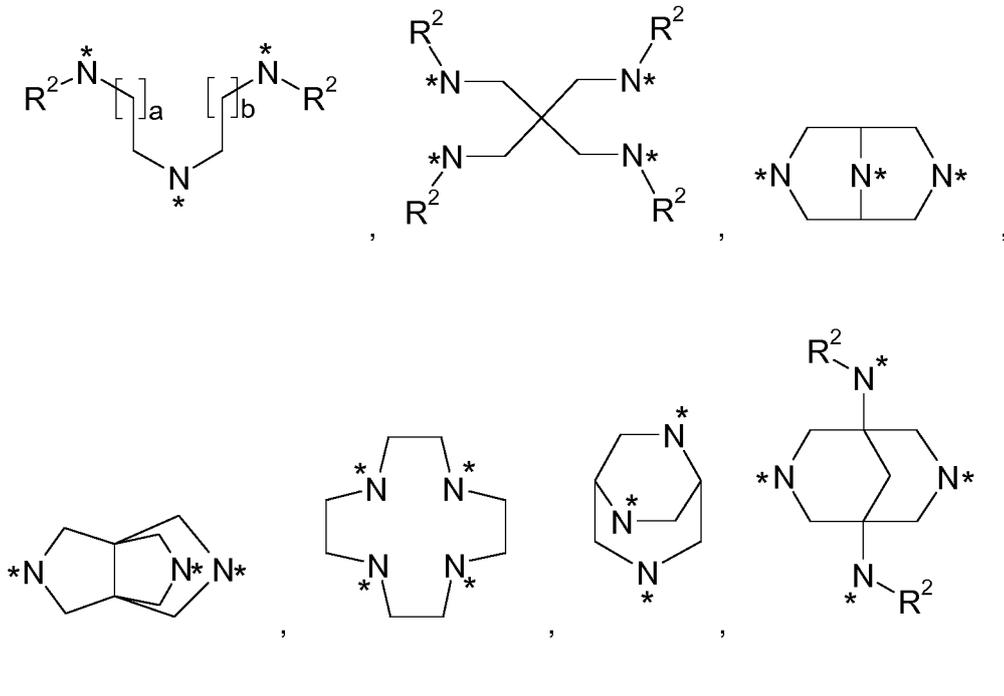
En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 7 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

30 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), que comprenden 8 grupos [4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]gadolinio.

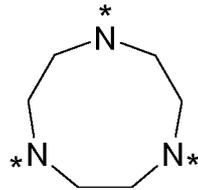
En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:



representa un grupo seleccionado entre:



y

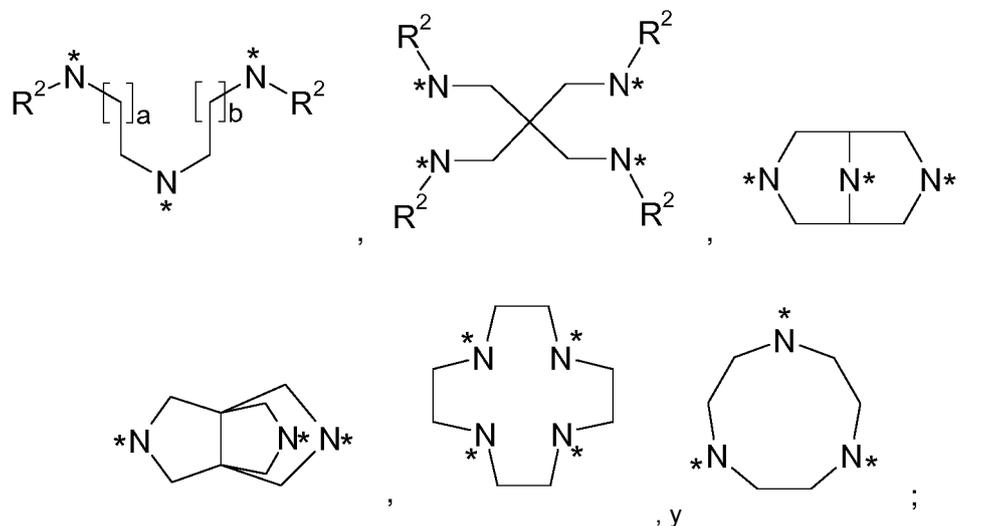


- 5 en la que los grupos a y b representan, independientemente unos de los otros, un número entero de 1 o 2; y, en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo seleccionado entre:



10

en la que los grupos a y b representan, independientemente unos de los otros, un número entero de 1 o 2;

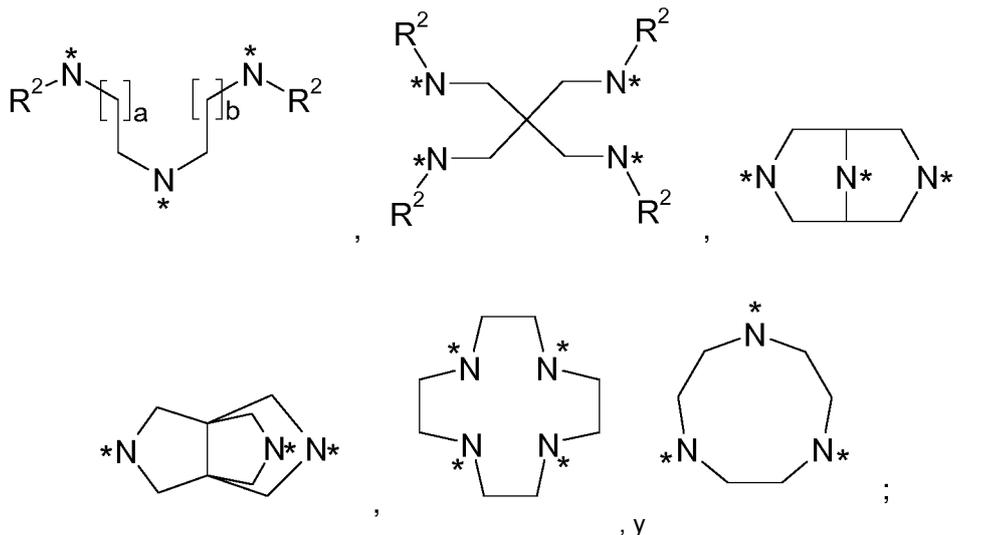
y,

en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

5 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo seleccionado entre:



10

en la que los grupos a y b representan un número entero de 1;

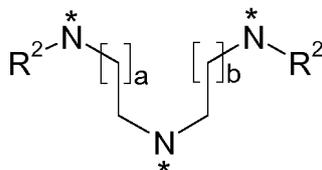
y,

en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo,



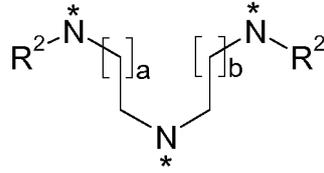
15

en la que los grupos a y b representan, independientemente unos de los otros, un número entero de 1 o 2; y, en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo,

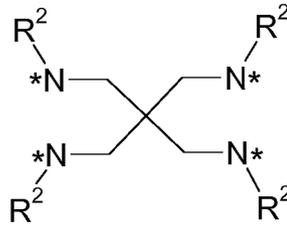


- 5 en la que los grupos a y b representan un número entero de 1;  
y,  
en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R¹.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

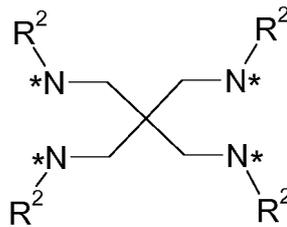
representa un grupo,



- 10 en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R¹.  
En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

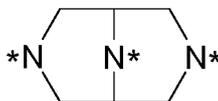
representa un grupo,



- 15 en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R¹,  
y  
R² representa un átomo de hidrógeno.  
20 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo,

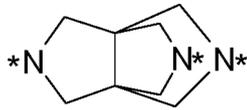


en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo,



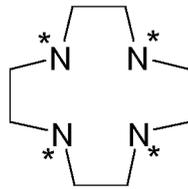
5

en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo,



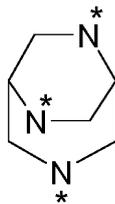
10

en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

representa un grupo,



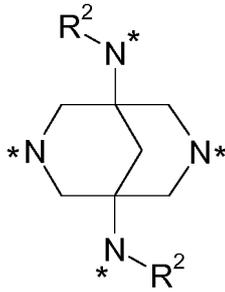
15

en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

(A)

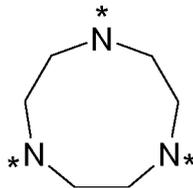
representa un grupo,



en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

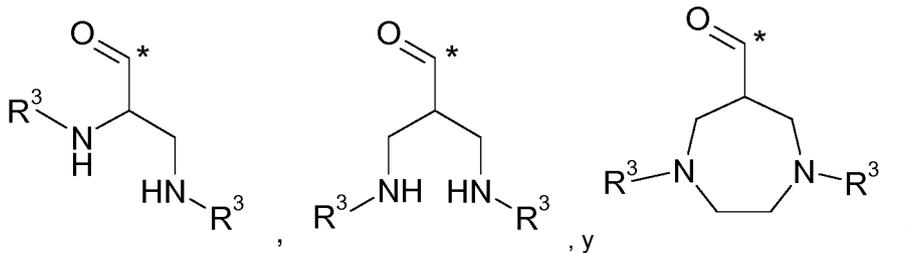
5  representa un grupo,



en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

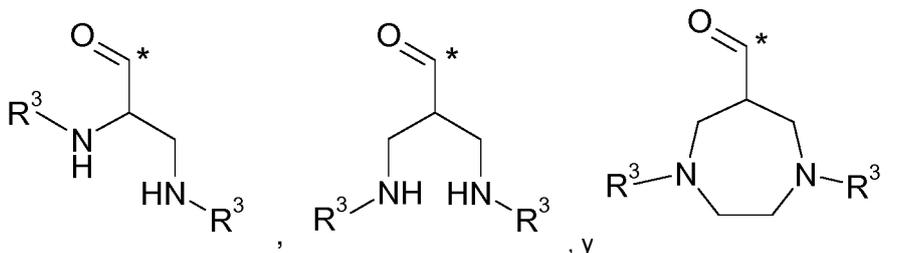
10 R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre:  
R<sup>3</sup>,



en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A,  
con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno.

15 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

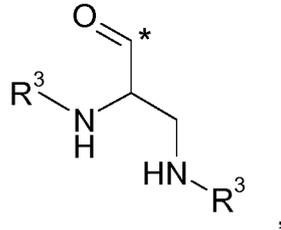
R<sup>1</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre:  
R<sup>3</sup>,



en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

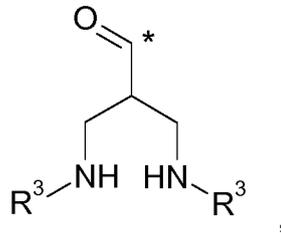
R<sup>1</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre:  
R<sup>3</sup>, y



5 en la que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

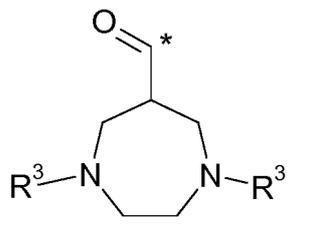
R<sup>1</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre:  
R<sup>3</sup>, y



10 en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa, independientemente cada uno del otro, un grupo seleccionado entre:  
R<sup>3</sup>, y



15 en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

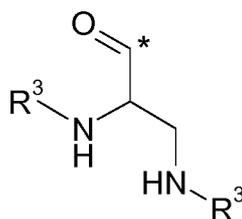
En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>3</sup>.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo,

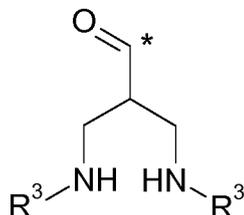
20



en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

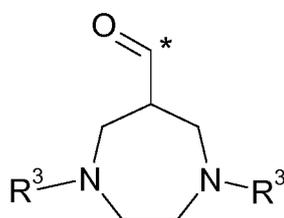
R<sup>1</sup> representa un grupo,



5 en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo,

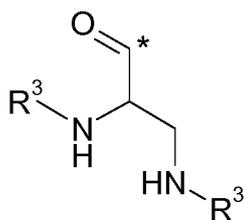


10 en la que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que: R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo R<sup>3</sup>, con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno.

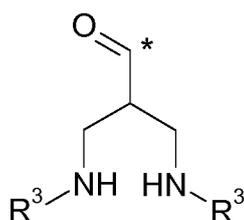
En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

15 R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo



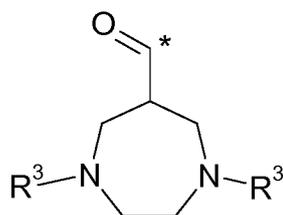
en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A, con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno.

20 En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que: R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo,



25 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A, con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que: R<sup>1</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo,



5 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con A, con la condición de que solo uno de los sustituyentes R<sup>1</sup> puede representar un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

n representa un número entero de 3 o 4.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

10 n representa un número entero de 3.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

n representa un número entero de 4.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

15 R<sup>2</sup> representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

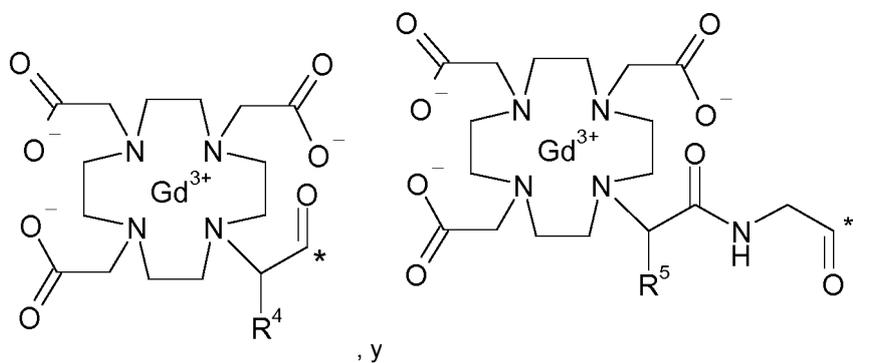
R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20 R<sup>2</sup> representa un grupo metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

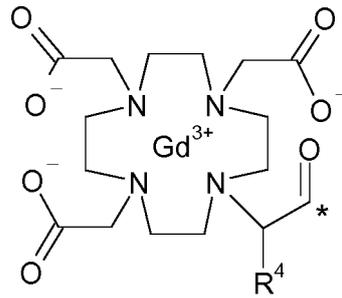
R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



25 en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

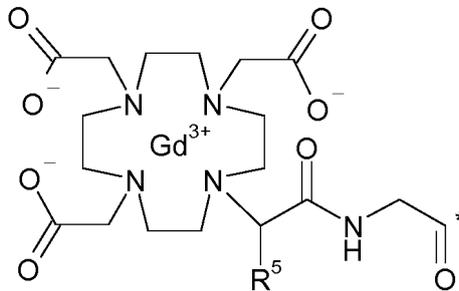
R<sup>3</sup> representa un grupo,



en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

- 5 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

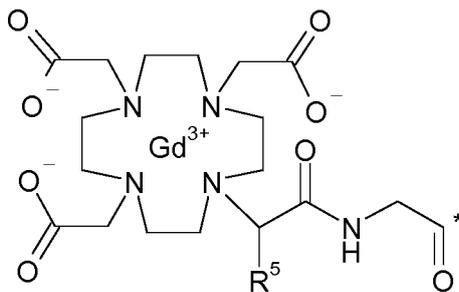
R<sup>3</sup> representa un grupo;



en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

- 10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

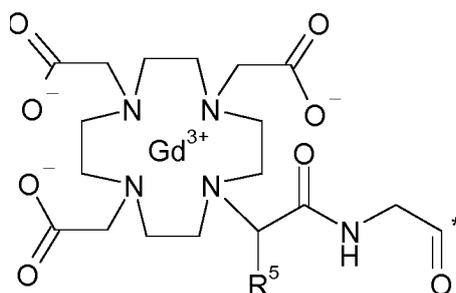
R<sup>3</sup> representa un grupo;



- 15 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

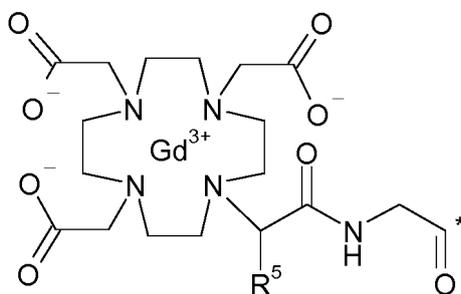
R<sup>3</sup> representa un grupo;



en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y  $R^5$  representa un átomo de hidrógeno.

5 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

$R^3$  representa un grupo;



10 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; y  $R^5$  representa un grupo metilo.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

$R^4$  representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

15  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional, la presente divulgación se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

$R^4$  representa un grupo metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20  $R^5$  representa, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno.

25 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

$R^5$  representa un grupo metilo.

Debe apreciarse que la presente invención también se refiere a cualquier combinación de las realizaciones de la invención descritas anteriormente.

Otra realización de la presente divulgación son compuestos de fórmula (I):

30 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,10,18,22,25-hexaoxo-26-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-14-}[(2-[4,7,10-tris(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-



tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({((2R)-2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil)amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

5 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({((2S)-2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil)amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

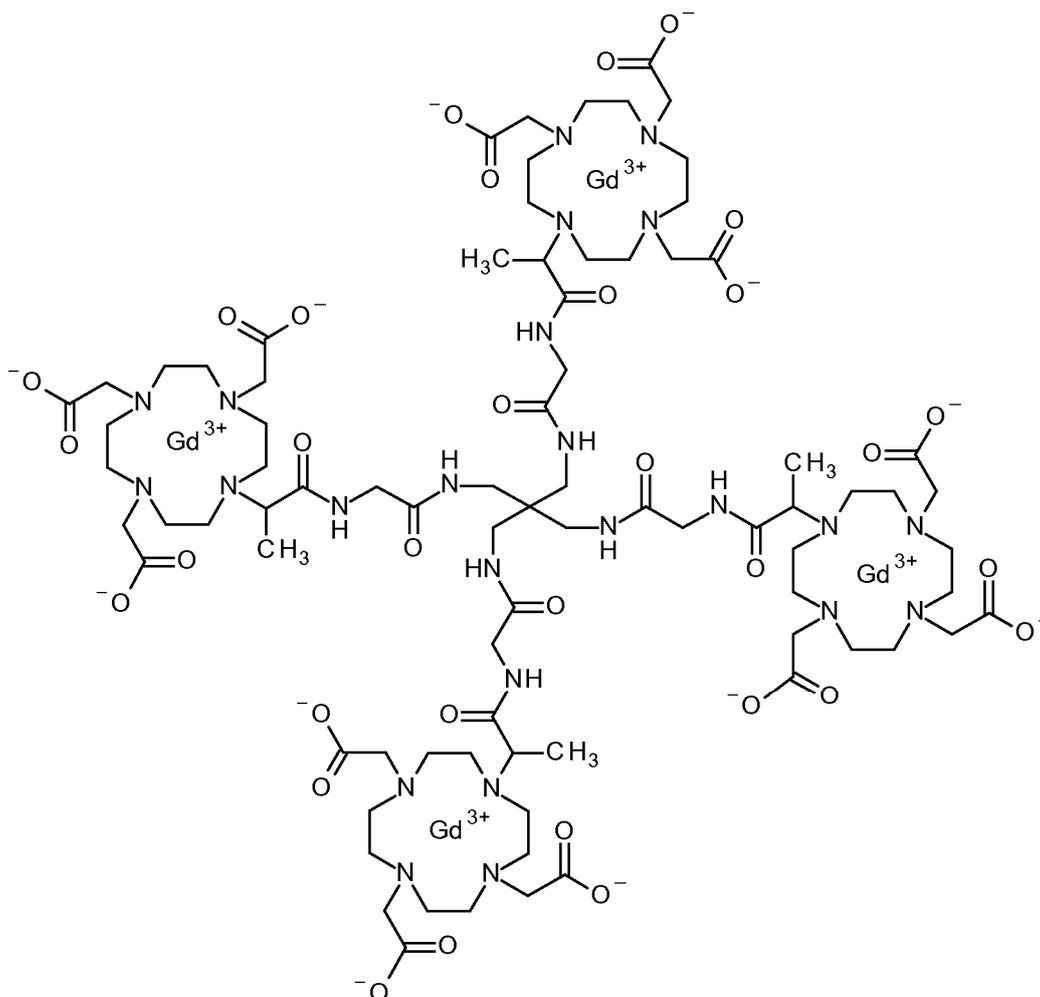
10 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[2-oxo-2-({3-({[4,7,10-tris(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)metil]propil]amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino, y

[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato o un solvato de los mismos o una mezcla de los mismos.

15 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) que es:

[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,



20

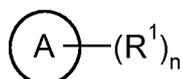
o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato o un solvato de los mismos o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención incluye procedimientos de preparación de compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos procedimientos las etapas que se describen en la Sección Experimental

en el presente documento.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente.

5 La presente invención también se refiere a un compuesto intermedio de fórmula general (I) para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención,

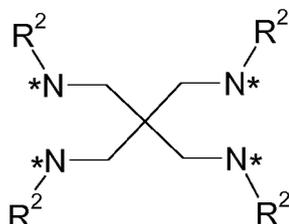


(I),

en la que



representa un grupo;



10

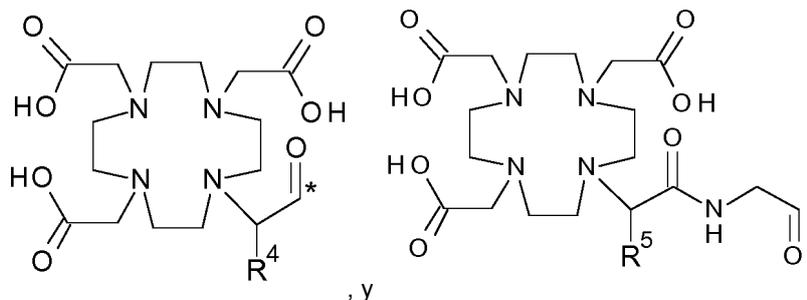
en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;

R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>3</sup>;

n representa un número entero de 4;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;

15 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



, y

en el que los grupos \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;

20 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto intermedio de fórmula general (I) para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

25 ácido [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({(2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil}amino)metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,

30 ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({(2R)-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil}amino)metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,

ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({{((2S)-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil)amino)acetil}amino)metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,

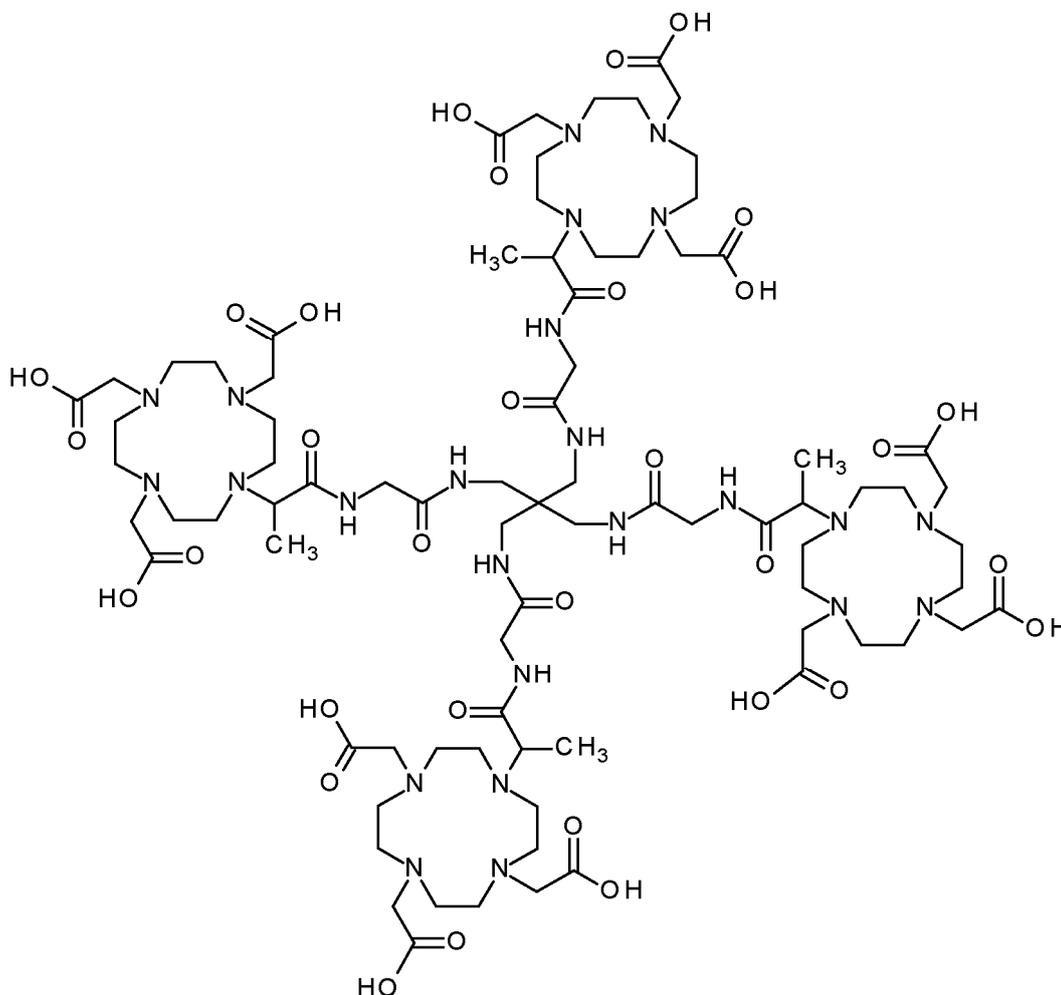
5 ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[2-oxo-2-({3-({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]acetil}amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-1-il]acetil}amino)metil}propil}amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acético, y

10 ácido [4,10-bis(carboximetil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({{([4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,

o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

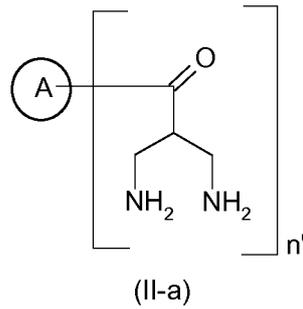
De acuerdo con una realización adicional, la presente invención se refiere a un compuesto intermedio de fórmula general (I) para la preparación de un compuesto de acuerdo con la invención, que es:

15 ácido [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({{([2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil)amino)acetil}amino)metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,

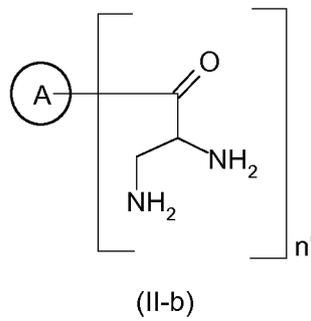


o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

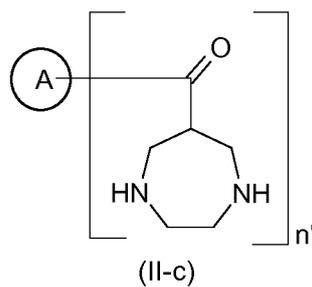
La divulgación se refiere a compuestos de la fórmula general (II-a):



5 en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, y sales de los mismos;  
y  
compuestos de fórmula general (II-b):



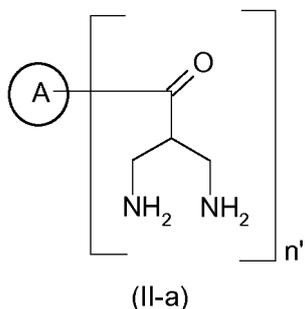
10 en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, y sales de los mismos;  
y  
compuestos de fórmula general (II-c):



15 en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4 y sales de los mismos.

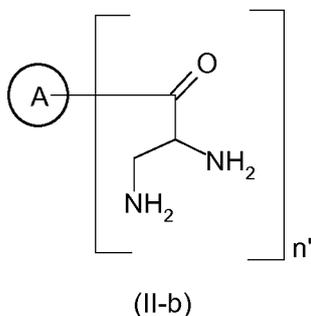
Además, la divulgación se refiere a los compuestos intermedios que se desvelan en la sección ejemplo de este texto, citada más adelante.

Además, la divulgación se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (II-a):



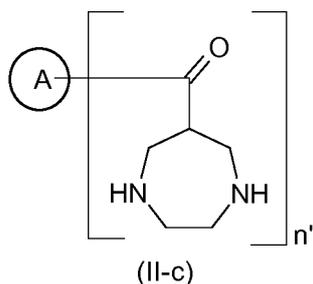
en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4 y sales de los mismos, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

- 5 Además, la divulgación se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (II-b):



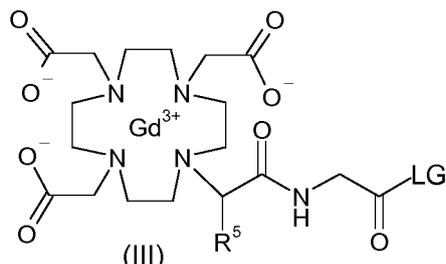
en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4 y sales de los mismos, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

- 10 Además, la divulgación se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (II-c):



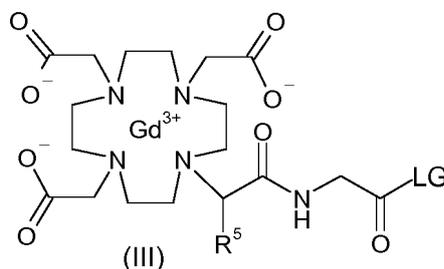
en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4 y sales de los mismos, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

- 15 Además, la divulgación se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (III):



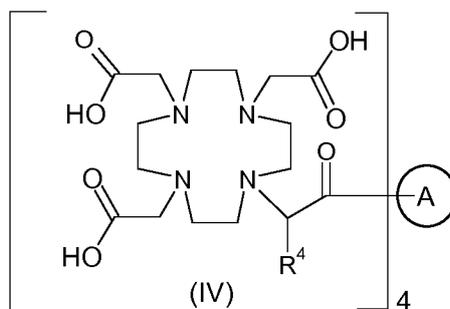
5 en la que  $R^5$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada más adelante, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (III):



10 en la cual  $R^5$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I) de la invención, citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

Además, la divulgación se refiere al uso de los compuestos de fórmula general (IV):



15 en la que  $R^4$  es como se define para los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $\textcircled{A}$  representa una tetraamina como se define para los compuestos de fórmula general (I), citada anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de general formula (I) de la invención para diagnóstico por imagen.

20 Preferentemente, el uso de un compuesto de la invención en el diagnóstico se realiza usando imágenes de resonancia magnética (MRI).

Además, la divulgación se refiere a compuestos de fórmula general (I) para su uso en diagnóstico por imágenes.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula general (I) de la invención para su uso en las imágenes de resonancia magnética (MRI).

25 La invención también contiene compuestos de fórmula general (I) de la invención para la fabricación de agentes de diagnóstico.

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de la invención o mezclas de los mismos para la fabricación de agentes de diagnóstico.

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de la invención o mezclas de los mismos para la fabricación de agentes de diagnóstico para imágenes de resonancia magnética (MRI).

Otro aspecto de la invención es el uso de los compuestos de fórmula general (I) de la invención o mezclas de los mismos para la fabricación de agentes de contraste para imágenes de resonancia magnética.

- 5 Otro aspecto de la invención es un procedimiento de obtención de imágenes de tejido corporal en un paciente, que comprende los pasos de administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula general (I) de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y someter el paciente a tomografía de RMN. Tal procedimiento se describe en el documento US 5.560.903.

10 Para la fabricación de agentes de diagnóstico, por ejemplo la administración a sujetos humanos o animales, los compuestos de fórmula general (I) o mezclas se formularán convenientemente junto con vehículos o excipientes farmacéuticos. Los medios de contraste de la invención pueden contener convenientemente ayudas de formulación farmacéutica, por ejemplo estabilizantes, antioxidantes, agentes de ajuste de pH, saborizantes y similares. La producción de los medios de diagnóstico de acuerdo con la invención también se realiza de una manera conocida en la técnica, véase el documento US 5.560.903. Pueden formularse para administración parenteral o enteral o para administración directa en cavidades corporales. Por ejemplo, las formulaciones parenterales contienen una solución o suspensión estéril en una dosis de 0,0001-5 mmol de gadolinio/kg de peso corporal, especialmente 0,005-0,5 mmol de gadolinio/kg de peso corporal del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con esta invención. Por lo tanto, los medios de la invención pueden estar en formulaciones farmacéuticas convencionales, tales como soluciones, suspensiones, dispersiones, jarabes, etc. en medios portadores fisiológicamente aceptables, preferentemente en agua para preparaciones inyectables. Cuando el medio de contraste se formula para administración parenteral, será preferentemente isotónico o hipertónico y cercano a pH 7,4.

20 En un aspecto adicional, la invención está dirigida a un procedimiento de diagnóstico y monitorización de la salud de los pacientes. Este procedimiento comprende a) administrar a un ser humano que necesita dicho diagnóstico un compuesto de la invención para detectar el compuesto en el ser humano como se describe anteriormente y en el presente documento, y b) medir la señal que surge de la administración del compuesto al ser humano, preferentemente mediante imágenes de resonancia magnética (MRI).

## SÍNTESIS GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden prepararse de acuerdo con los siguientes Esquemas 1 a 12.

30 Los esquemas y procedimientos descritos a continuación ilustran las rutas sintéticas de los compuestos de fórmula general (I) de la divulgación y no pretenden ser limitantes. Es obvio para los expertos en la materia que el orden de las transformaciones tal como se ha ejemplificado en los esquemas puede modificarse de diversas maneras. El orden de las transformaciones ilustradas en el esquema no pretende, por lo tanto, ser limitante. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene and P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

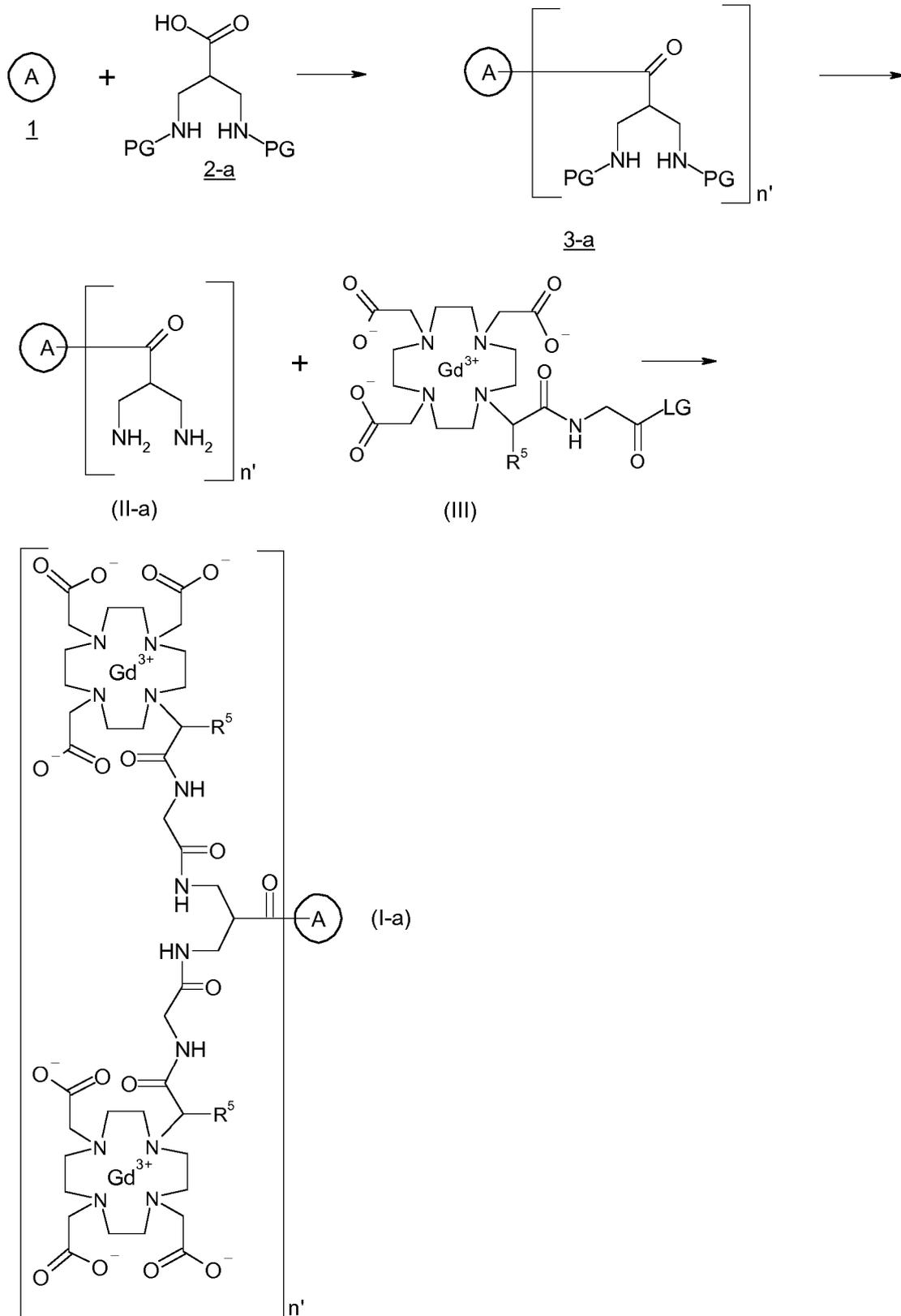
40 La expresión "grupo protector de amina" tal como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo es conocido u obvio para alguien experto en la materia, que se elige entre una clase de grupos protectores, a saber, carbamatos, amidas, imidas, N-alquil aminas, N-aril aminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, y que se elige entre pero sin limitación, los descritos en el libro de texto de Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, tercera edición, página 494-653, incluidos en el presente documento por referencia. El "grupo protector de amina" es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ), *tert*-butiloxycarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (Tritilo), metoxifenil difenilmetilo (MMT) o el grupo protector de amina es un grupo 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido.

45 La expresión "grupo protector carboxilo" tal como se emplea en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo es conocido o evidente para alguien experto en la materia, que se elige entre una clase de grupos protectores, a saber, ésteres, amidas e hidrazidas, y que se elige, entre otros, los descritos en el libro de texto Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, tercera edición, página 369-453, incluidos en el presente documento por referencia. El "grupo protector carboxilo" es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 50 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo.

Los contenidos de los documentos que se citan en el presente documento se incorporan en el mismos por referencia.

En el Esquema 1 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-a).

Esquema 1



Esquema 1: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-a), en la que

A

y R<sup>5</sup> tiene el significado dado para la fórmula general (I), *citada anteriormente*, n' representa un número entero de 2, 3 y 4, y PG representa un grupo protector de amina, tal como por ejemplo, un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) o un grupo como se define a continuación.

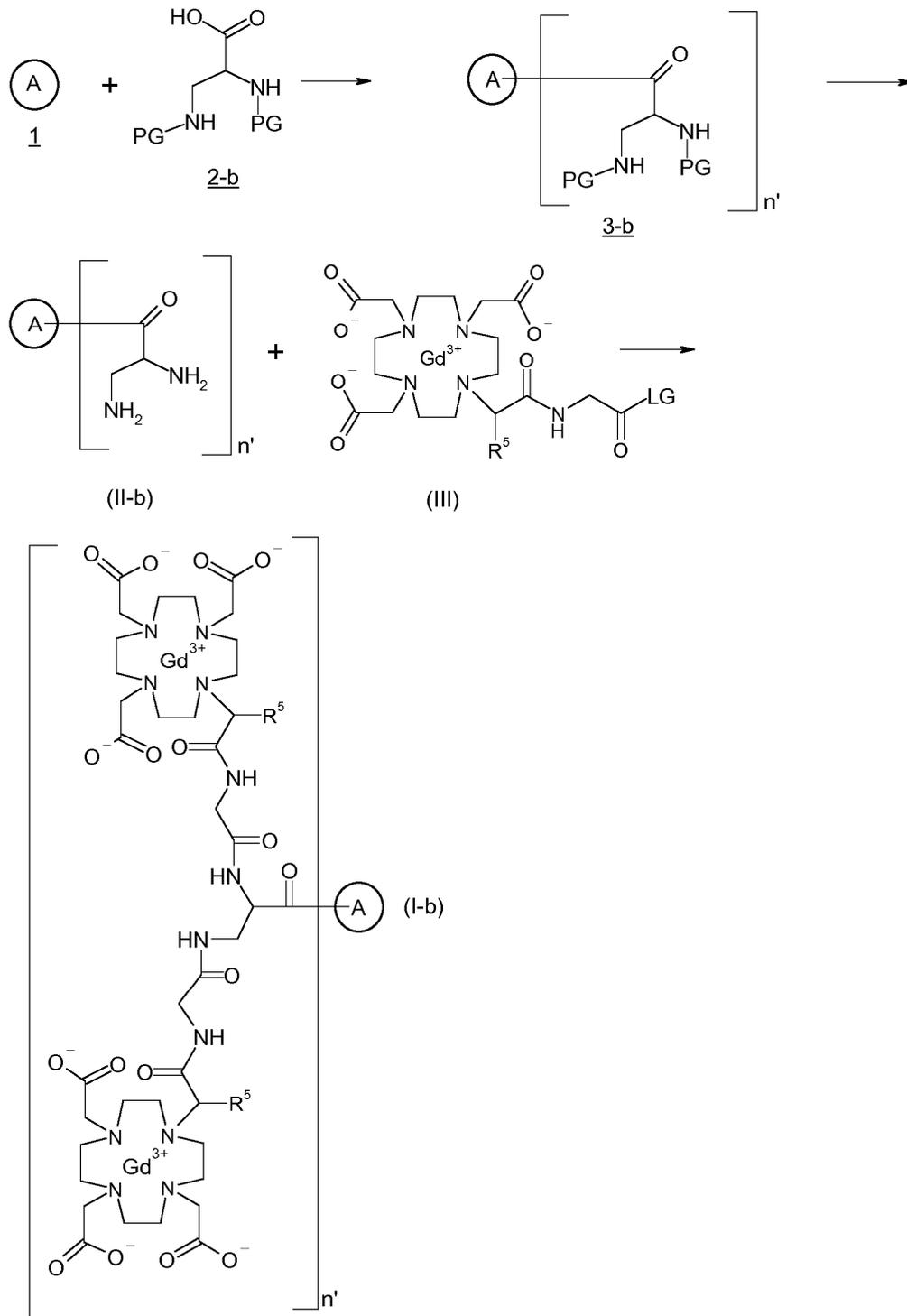
5 Los materiales de partida 1 son poliaminas comercialmente disponibles o sales de las mismas [por ejemplo CAS 111-40-0, CAS 28634-67-5, CAS 4730-54-5, CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o poliaminas o sales de las mismas que se conocen de la bibliografía, o que pueden prepararse manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía o en la parte experimental, *citada posteriormente* [por ejemplo CAS 41077-50-3]. Una triamina o tetraamina 1 o una sal de las mismas se hace reaccionar con un ácido 3-amino-2-(aminometil)propiónico protegido 2-a, [por ejemplo CAS 496974-25-5] o una sal del mismo, lo que conduce a un intermedio 3-a. Los grupos protectores de amina adecuados para el ácido 3-amino-2-(aminometil)propiónico son, por ejemplo, carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ), *terc*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (Tritilo), metoxifenil difenilmetilo (MMT) o el grupo protector de amina es un grupo 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-ilo (ftalimido) o un grupo azido. La reacción de acoplamiento de las poliaminas 1 con derivados de ácido propiónico 2-a se realiza empleando condiciones de acoplamiento de péptido convencionales, tal como por ejemplo, acoplamiento en presencia de HATU y N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 80 °C, para proporcionar los intermedios de fórmula general 3-a.

15 La desprotección de los intermedios de fórmula general 3-a que conduce a intermedios de fórmula general (II-a) o sales de los mismos sales se realiza de manera análoga a los procedimientos descritos en el libro de texto de Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, segunda edición, página 309-405, incluidos en el presente documento por referencia. El grupo protector de amina *terc*-butiloxicarbonilo (BOC) se retira disolviendo un intermedio protegido con BOC de fórmula general 3-a en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, tetrahidrofurano, dioxano o N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos, añadiendo ácidos adecuados, tales como por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico acuoso o ácido trifluoroacético en disolventes orgánicos como el diclorometano. La reacción de desprotección se lleva a cabo a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del respectivo disolvente o mezcla de disolventes, preferentemente la reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta 80 °C.

20 Los intermedios de fórmula general (II-a) o sus sales se hacen reaccionar con complejos de Gd de fórmula general (III), los cuales están activados por un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, hidroxibenzotriazol o 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol, lo que conduce a compuestos de fórmula general (I-a). La preparación de los ésteres activados es bien conocida por el experto en la materia y se describe con detalle, por ejemplo, por C.A. Montalbetti and V. Falque en *Tetrahedron* 61 (2005), página 10827-10852. Por ejemplo, la preparación de 2,2',2"-[10-(1-[[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-1-oxopropan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio se describe con detalle en el documento WO 2001051095 A2. La reacción de intermedios de fórmula general (II-a) con el complejos de Gd activados de fórmula general (III) se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, piridina o una mezcla de los mismos, opcionalmente la reacción se realiza en presencia de una base. Son bases adecuadas por ejemplo, las trialkilaminas, tal como por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta 100 °C, preferentemente la reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde 50 °C hasta 70 °C.

En el Esquema 2 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-b).

Esquema 2



Esquema 2: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-b), en la que

5  $\textcircled{\text{A}}$  y R<sup>5</sup> tiene el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente, n' representa un número entero de 2, 3 y 4, y PG representa un grupo protector de amina, tal como por ejemplo un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o un grupo como se define para la síntesis de çlos compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (I-b) se sintetizan de manera análoga a los compuestos de fórmula general (I-a),

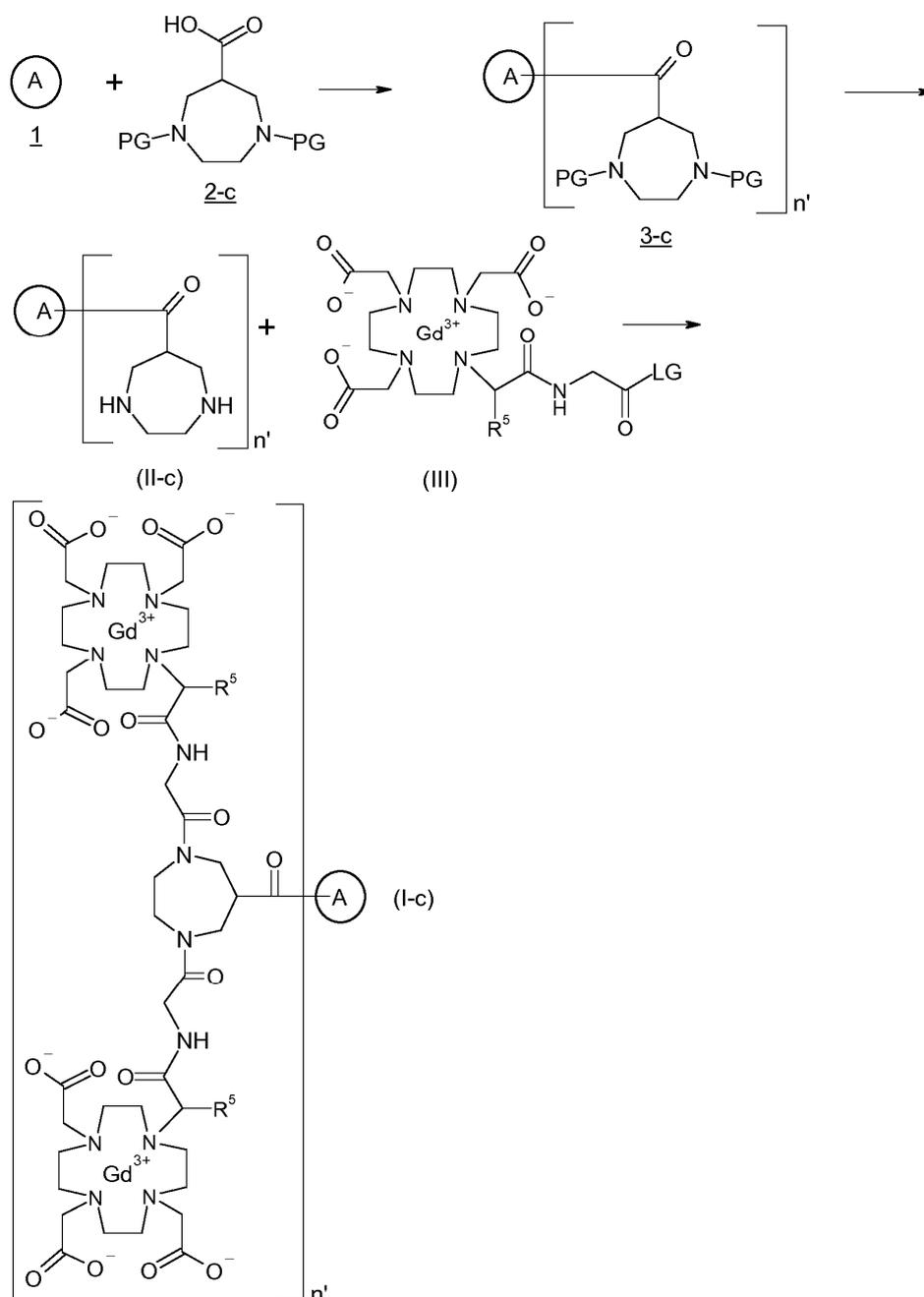
como se ha descrito anteriormente.

Los materiales de partida 1 son poliaminas comercialmente disponibles o sales de las mismas [por ejemplo CAS 111-40-0, CAS 28634-67-5, CAS 4730-54-5, CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o poliaminas o sales de las mismas que se conocen de la bibliografía, o que pueden prepararse manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía o en la parte experimental, *citada posteriormente* [por ejemplo CAS 41077-50-3].

Una triamina o tetraamina 1 o una sal del mismo se hace reaccionar con un ácido 2,3-diaminopropiónico protegido 2-b [por ejemplo CAS 201472-68-6] o una sal del mismo, para proporcionar un intermedio de fórmula general 3-b, la cual después de la desprotección proporciona un intermedio de fórmula general (II-b) o una sal del mismo. En la etapa final, un intermedio de fórmula general (II-b) o una sal del mismo se hace reaccionar con un complejo Gd de fórmula general (III), que conduce a un compuesto de fórmula general (I-b).

En el Esquema 3 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-c).

**Esquema 3**



Esquema 3: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-c), en la que

A

y  $R^5$  tiene el significado dado para la fórmula general (I), *citada anteriormente*,  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, y PG representa un grupo protector de amina, tal como por ejemplo un grupo *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) *anteriormente citada*.

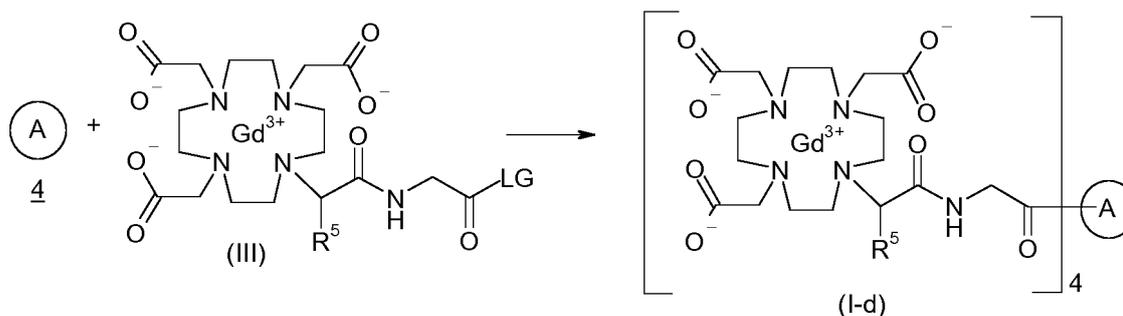
Los compuestos de fórmula general (I-c) se sintetizan de manera análoga a los compuestos de fórmula general (I-a), como se ha descrito anteriormente.

Los materiales de partida 1 son poliaminas comercialmente disponibles o sales de las mismas [por ejemplo CAS 111-40-0, CAS 28634-67-5, CAS 4730-54-5, CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o poliaminas o sales de las mismas que se conocen de la bibliografía, o que pueden prepararse manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía o en la parte experimental, *citada posteriormente* [por ejemplo CAS 41077-50-3].

Una triamina o tetraamina 1 o una sal de las mismas se hace reaccionar con un ácido 1,4-diazepano-6-carboxílico protegido 2-c, el cual puede sintetizarse como se describe en la parte experimental *citada posteriormente*, partiendo de 1,4-dibencil-1,4-diazepano-6-carboxilato de metilo [véase el documento US 5.866.562], para proporcionar un intermedio de fórmula general 3-c, la cual después de la desprotección proporciona un intermedio de fórmula general (II-c) o una sal del mismo. En la etapa final, un intermedio de fórmula general (II-c) o una sal del mismo se hace reaccionar con un complejo Gd de fórmula general (III), que conduce a un compuesto de fórmula general (I-c).

En el Esquema 4 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-d).

Esquema 4



Esquema 4: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-d), en la que

A

$R^5$  tiene el significado dado para la fórmula general (I), *citada anteriormente*,  $n'$  representa una tetraamina como la dada para la fórmula general (I), *citada anteriormente*, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) *citada anteriormente*.

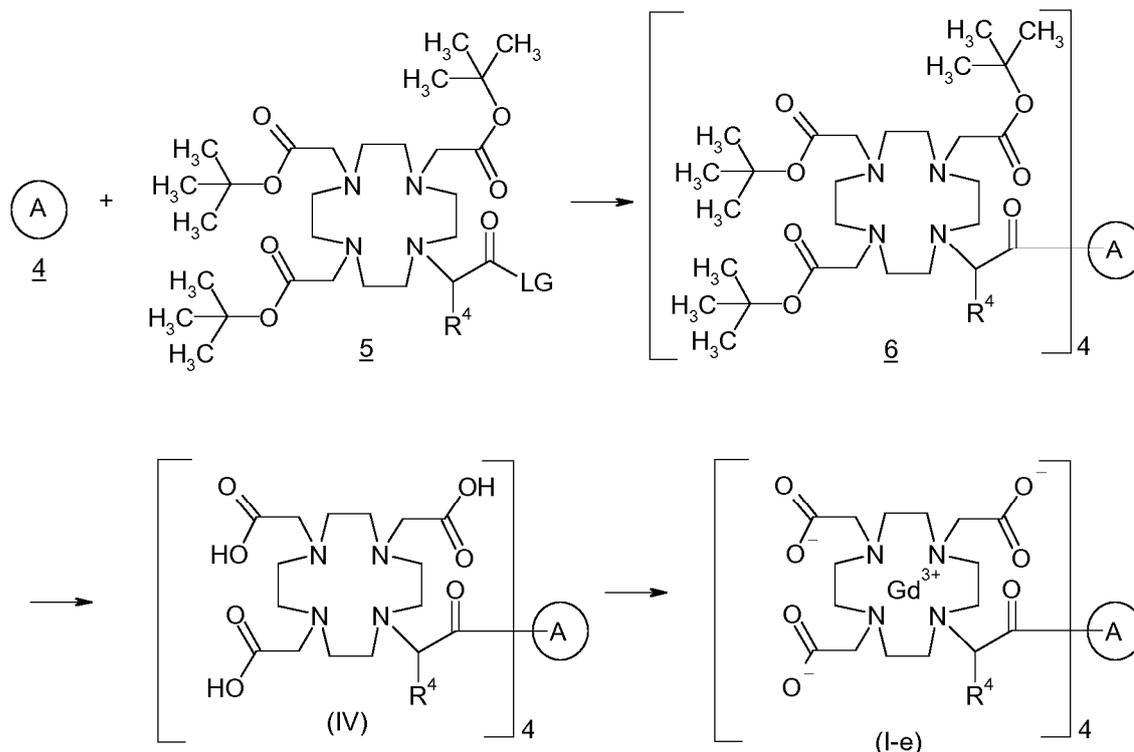
Los materiales de partida 4 son tetraaminas disponibles en el mercado o sales de las mismas [por ejemplo CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o tetraaminas o sales de las mismas que son conocidas en la bibliografía o que pueden prepararse de manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía.

Una tetraamina 4 o una sal de la misma se hace reaccionar con un complejo de Gd de fórmula general (III), el cual se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, hidroxibenzotriazol o 3-*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol, lo que conduce a un compuesto de la fórmula general (I-d). La preparación de los ésteres activados es bien conocida por el experto en la materia y se describe con detalle, por ejemplo, por C.A. Montalbetti and V. Falque en *Tetrahedron* 61 (2005), página 10827-10852. Por ejemplo, la preparación de 2,2',2''-[10-(1-([2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino)-1-oxopropan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecane-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio se describe con detalle en el documento WO 2001051095 A2. La reacción de poliamina 4 o una sal del mismo con los complejos de Gd activados de fórmula general (III) se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, piridina o una mezcla de los mismos, opcionalmente la reacción se realiza en presencia de una base. Son bases adecuadas por ejemplo, las trialkilaminas, tal como por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta 100 °C, preferentemente la reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde 50 °C hasta 70 °C.

En el Esquema 5 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-e).

40

## Esquema 5



Esquema 5: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-e), en la que

(A)

5  $R^4$  tiene el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente, representa una tetraamina como la dada para la fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente.

10 Los materiales de partida 4 son tetraaminas disponibles en el mercado o sales de las mismas [por ejemplo CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o tetraaminas o sales de las mismas que son conocidas en la bibliografía o que pueden prepararse de manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía.

15 Una tetraamina 4 o una sal del mismo se hace reaccionar con un derivado del ácido [4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético 5, el cual se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona [por ejemplo, la síntesis de 2,2',2''-(10-{2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo se describe con detalle por Cong Li y col., J. Am.Chem.Soc. 2006, 128, pág. 15072-15073; S3-5 y Galibert y col., Biorg. and Med. Chem. Letters 20 (2010), 5422 - 5425] o hidroxibenzotriazol, lo que condujo a un intermedio 6. La preparación de los

20 ésteres activados es bien conocida por el experto en la materia y se describe con detalle, por ejemplo, por C.A. Montalbetti and V. Falque en Tetrahedron 61 (2005), página 10827-10852. La reacción de acoplamiento de las poliaminas 4 con derivados de ácido [4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético 5 se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido o una mezcla de las mismas, en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 80 °C, para proporcionar los intermedios 6. La escisión de los grupos protectores de carboxilo de los intermedios 6 para producir los intermedios de fórmula general (IV) se puede lograr como se describe en el libro de texto de Greene and Wuts, Protecting groups in Organic Synthesis, segunda edición, página 245-247. La desprotección, por ejemplo, se realiza disolviendo y agitando los intermedios 6 en ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante varias horas. La complejación de

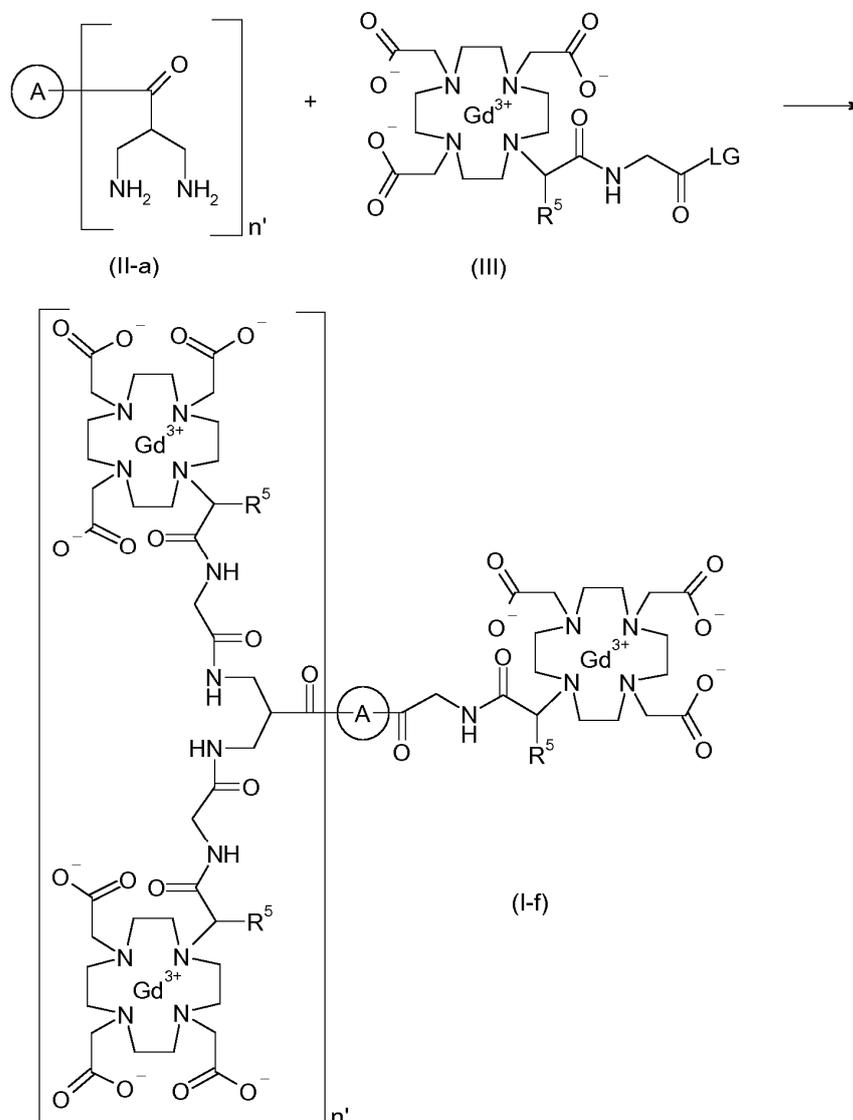
25 intermedios de fórmula general (IV) con compuestos o sales de gadolinio (III) adecuadas, tales como por ejemplo, trióxido de gadolinio, triacetato de gadolinio o hidratos de triacetato de gadolinio, tricloruro de gadolinio o trinitrato de gadolinio, es bien conocida por una persona experta en la materia. Los intermedios de fórmula general (IV) se disuelven en agua y después de añadir compuestos de gadolinio (III) adecuados, las mezclas resultantes se agitan en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 100 °C a pH = 1-7 durante varias horas, para proporcionar los compuestos de fórmula general (I-e). Los intermedios de fórmula general (IV) se disuelven, por ejemplo, en agua, se añade tetrahidrato de triacetato de gadolinio, el pH se ajusta a 3,5 - 5,5 mediante la adición de una base adecuada, tal como por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido sódico. La reacción se realiza a

30

temperaturas que oscilan desde 50 °C hasta 80 °C, lo que condujo a compuestos de fórmula general (I-e).

En el Esquema 6 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-f).

**Esquema 6**



5 Esquema 6: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-f), en la que

$n'$  representa un número entero de 2, si  $\text{A}$  representa una triamina como se define *anteriormente*, o

$n'$  representa un número entero de 3, si  $\text{A}$  representa una tetraamina como se define *anteriormente*, y  $\text{R}^5$  tiene el significado dado para la fórmula general (I), *citada anteriormente*, y LG representa grupos salientes de activación, tales como por ejemplo, 4-nitrofenol o un grupo como se define a continuación.

10 Los intermedios de fórmula general (II-a) o unas sales de los mismos, como se describen en el Esquema 1 y en la

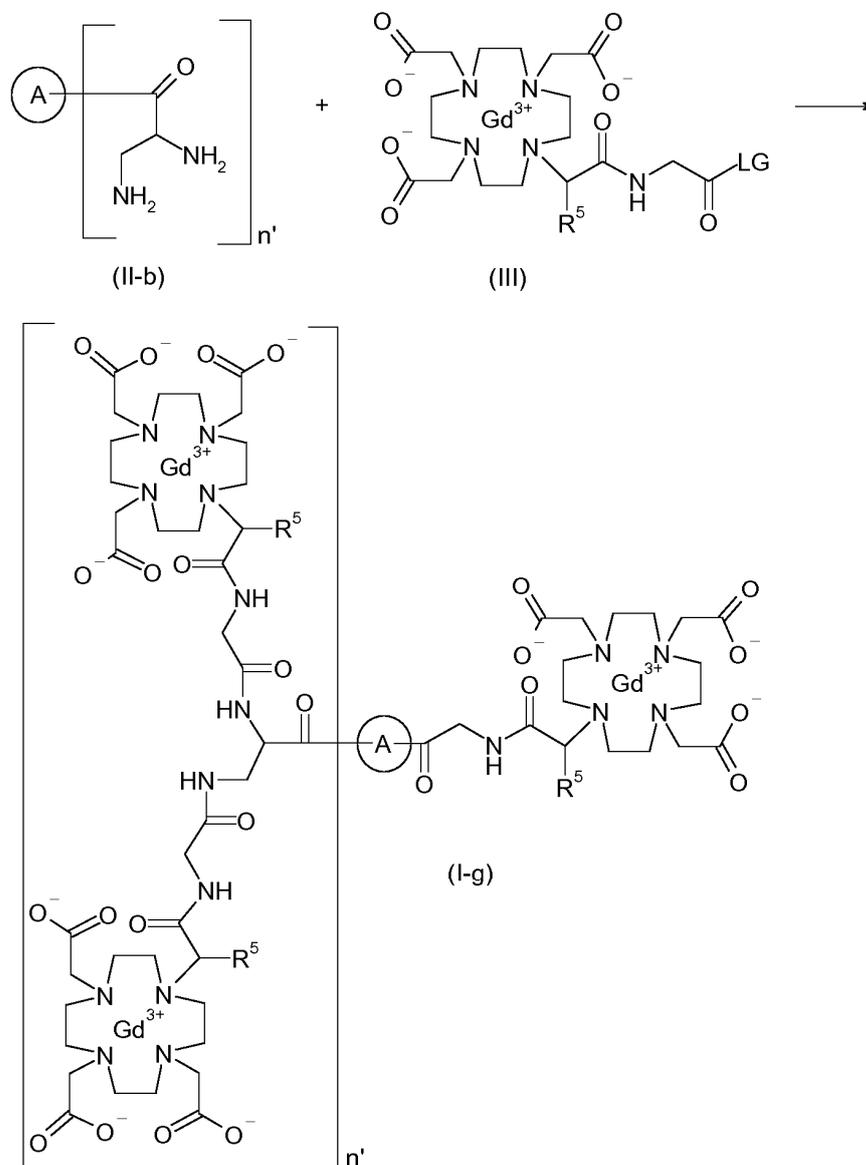
parte experimental *citada posteriormente*, en la que  $n'$  representa un número entero de 2 y  $\text{A}$  representa un núcleo de triamina como se define *anteriormente*, o intermedios de fórmula general (II-a) o sales de los mismos, en la

(A)

que n' representa un número entero de 3 y A representa un núcleo de tetraamina como se define *anteriormente*, se hacen reaccionar con complejos de Gd de fórmula general (III), los cuales están activados por un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, hidroxibenzotriazol o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, lo que conduce a compuestos de fórmula general (I-f). La preparación de los ésteres activados es bien conocida por el experto en la materia y se describe con detalle, por ejemplo, por C.A. Montalbetti and V. Falque en Tetrahedron 61 (2005), página 10827-10852. Por ejemplo, la preparación de 2,2',2''-[10-(1-{2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil}amino)-1-oxopropan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio se describe con detalle en el documento WO 2001051095 A2. La reacción de intermedios de fórmula general (II-a) o sales de los mismos con los complejos de Gd activados de fórmula general (III) se realiza en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, piridina o una mezcla de los mismos, opcionalmente la reacción se realiza en presencia de una base. Son bases adecuadas por ejemplo, las trialquilaminas, tal como por ejemplo trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde temperatura ambiente hasta 100 °C, preferentemente la reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde 50 °C hasta 70 °C.

En el Esquema 7 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-g).

15 **Esquema 7**



Esquema 7: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-g), en la que

$n'$  representa un número entero de 2, si  $\textcircled{A}$  representa una triamina como se define *anteriormente*, o  $n'$  representa un número entero de 3 si  $\textcircled{A}$  representa una tetraamina como se define *anteriormente*, y  $R^5$  tiene el significado dado para la fórmula general (I), *citada anteriormente*, y LG representa grupos salientes de activación, tales como por ejemplo, 4-nitrofenol o un grupo como se define a continuación.

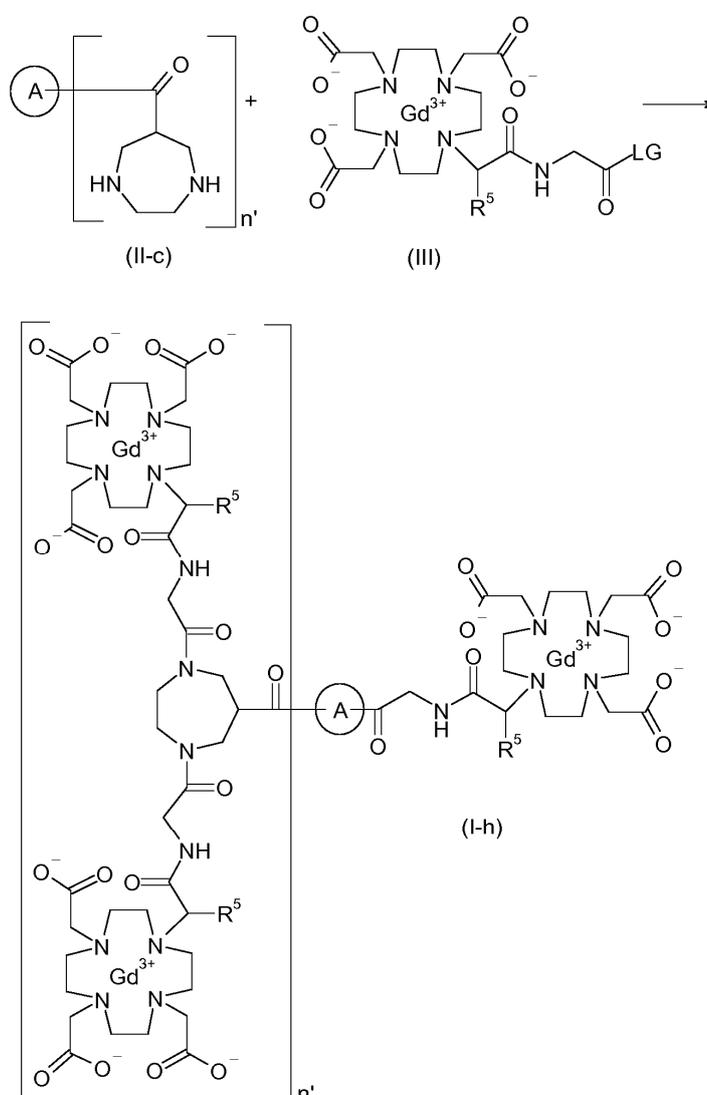
5 Los compuestos de fórmula general (I-c) se sintetizan de manera análoga a los compuestos de fórmula general (I-f), como se ha descrito anteriormente.

Los intermedios de fórmula general (II-b) o unas sales de los mismos, como se describe en el Esquema 2, en la que  $n'$  representa un número entero de 2 y  $\textcircled{A}$  representa un núcleo de triamina como se define *anteriormente*, o intermedios

de fórmula general (II-b) o sales de los mismos, en la que  $n'$  representa un número entero de 3 y  $\textcircled{A}$  representa un núcleo de tetraamina como se define *anteriormente*, se hacen reaccionar con complejos de Gd de fórmula general (III), los cuales están activados por un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, hidroxibenzotriazol o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, lo que conduce a compuestos de fórmula general (I-g).

En el Esquema 8 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-h).

15 **Esquema 8**



Esquema 8: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-h), en la que

$n'$  representa un número entero de 2, si  $\textcircled{A}$  representa una triamina como se define *anteriormente*, o  $n'$  representa un número entero de 3, si  $\textcircled{A}$  representa una tetraamina como se define *anteriormente*,

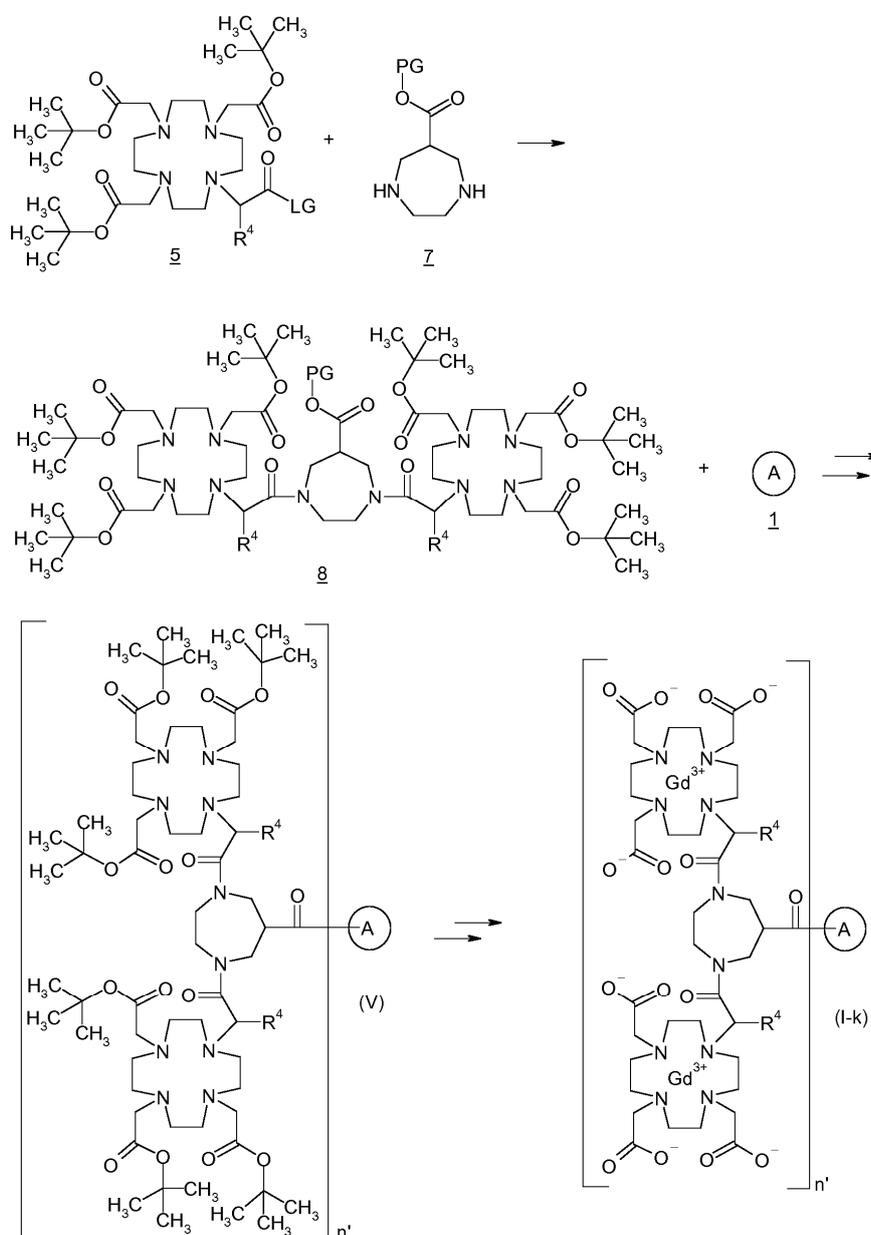
y R<sup>5</sup> tiene el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa grupos salientes de activación, tales como por ejemplo, 4-nitrofenol o un grupo como se define a continuación.

Los compuestos de fórmula general (I-h) se sintetizan de manera análoga a los compuestos de fórmula general (I-f), como se ha descrito anteriormente.

- 5 Los intermedios de fórmula general (II-c) o unas sales de los mismos, como se describe en el Esquema 3, en la que n' representa un número entero de 2 y  $\textcircled{A}$  representa un núcleo de triamina como se define anteriormente, o intermedios de fórmula general (II-c) o sales de los mismos, en la que n' representa un número entero de 3 y  $\textcircled{A}$  representa un núcleo de tetraamina como se define anteriormente, se hacen reaccionar con complejos de Gd de fórmula general (III), los cuales están activados por un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, hidroxibenzotriazol o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, lo que conduce a compuestos de fórmula general (I-h).
- 10

En el Esquema 9 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-k).

**Esquema 9**



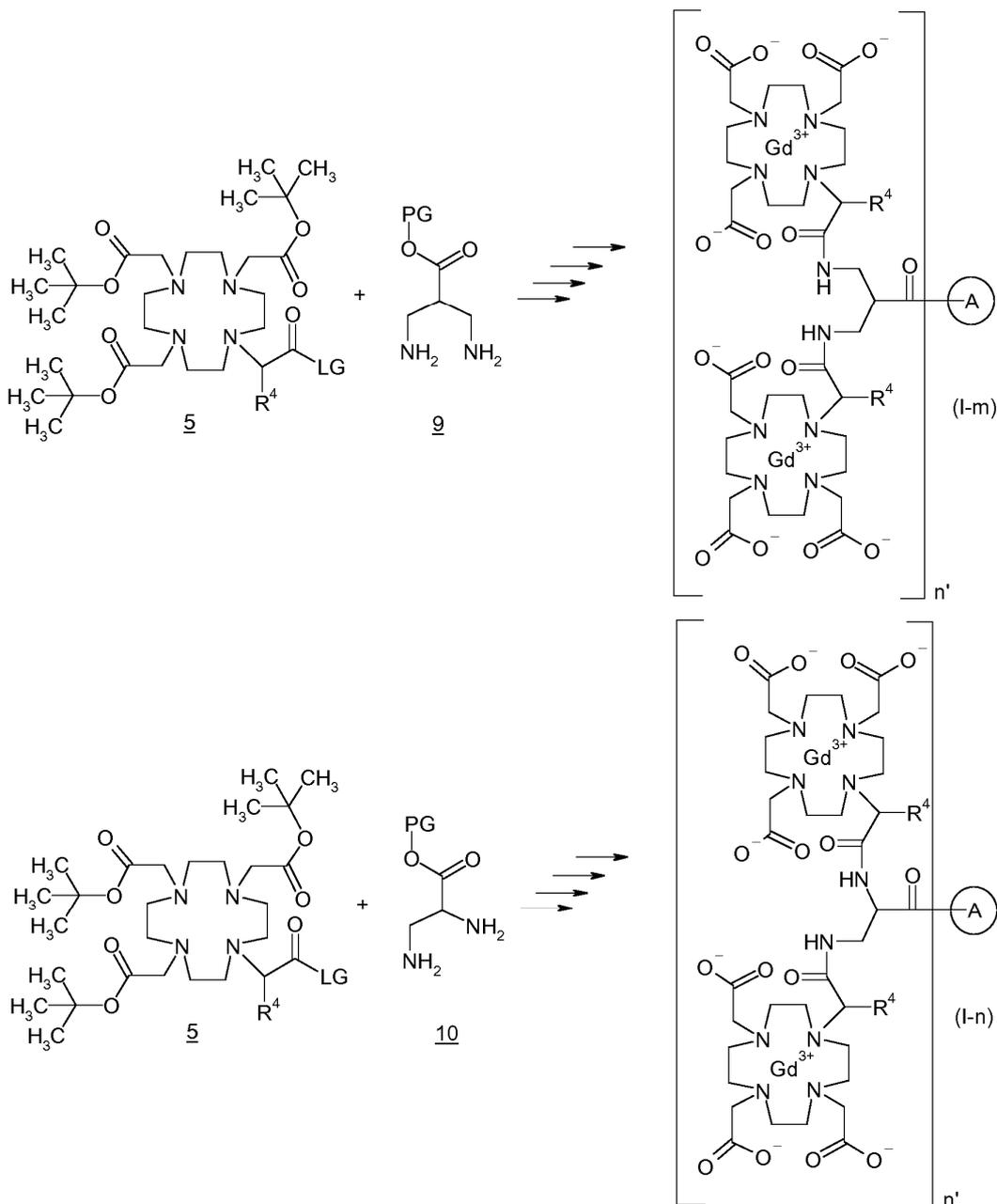
- 15 Esquema 9: Ruta para la preparación de compuestos de fórmula general (I-k), en la que  $\textcircled{A}$  y R<sup>4</sup> tienen el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente, n' representa un número entero de

2, 3 y 4, LG representa grupos salientes de activación, tal como por ejemplo, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente, y PG representa un grupo protector de carboxilo, tal como por ejemplo, un grupo metilo o etilo.

5 Los materiales de partida 1 son poliaminas comercialmente disponibles o sales de las mismas [por ejemplo CAS 111-40-0, CAS 28634-67-5, CAS 4730-54-5, CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o poliaminas o sales de las mismas que se conocen de la bibliografía, o que pueden prepararse manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía o en la parte experimental, citada posteriormente [por ejemplo CAS 41077-50-3].  
10 Las diaminas 7 o sus sales están disponibles comercialmente [por ejemplo CAS 1417898-94-2] o pueden sintetizarse mediante procedimientos que son bien conocidos por un experto en la materia. Las diaminas 7 o sus sales pueden hacerse reaccionar con un derivado de ácido [4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético 5, el cual se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona [por ejemplo, la síntesis de 2,2',2''-(10-{2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetil})-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo se describe con detalle por Cong Li y col., J. Am.Chem.Soc. 2006, 128, pág. 15072-15073; S3-5 y Galibert y col., Biorg. and Med. Chem. Letters 2010, 20, pág. 5422-5425] o  
15 hidroxibenzotriazol, lo que conduce a intermedios 8. La preparación de los ésteres activados es bien conocida por el experto en la materia y se describe con detalle, por ejemplo, por C.A. Montalbetti and V. Falque en Tetrahedron 2005, 61 página 10827-10852. El grupo de protección PG de los intermedios 8 puede escindirse en condiciones básicas, tales como por ejemplo por tratamiento con hidróxidos de metal alcalino, tales como por ejemplo hidróxido de litio, en agua o una mezcla de agua y tetrahidrofurano, para producir la sal correspondiente del ácido carboxílico. Esta sal  
20 puede acoplarse con las poliaminas 1 empleando condiciones convencionales de acoplamiento de péptidos, tales como por ejemplo, acoplamiento en presencia de HATU y 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo diclorometano, a temperatura ambiente, para proporcionar los intermedios de fórmula general (V). La escisión de los grupos protectores de carboxilo de intermedios de fórmula general (V) puede lograrse empleando condiciones convencionales, tal como por ejemplo, mediante la  
25 disolución y agitación de los intermedios (V) en ácido clorhídrico acuoso a temperatura ambiente. La complejación posterior con compuestos o sales de gadolinio (III) adecuados, tales como por ejemplo, trióxido de gadolinio, triacetato de gadolinio o hidratos de triacetato de gadolinio, tricloruro de gadolinio o trinitrato de gadolinio, es bien conocida por una persona experta en la materia, y puede, por ejemplo, lograrse mediante la reacción con compuestos de gadolinio (III) adecuados en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 100 °C a pH = 1-7 durante varias  
30 horas, para proporcionar los compuestos de fórmula general (I-k). Los ácidos carboxílicos en bruto obtenidos a partir de los compuestos de fórmula general (V) se hacen reaccionar, por ejemplo, con trióxido de gadolinio a 80 °C, lo que condujo a compuestos de fórmula general (I-k).

En el Esquema 10 se describe una ruta para la preparación de compuestos de fórmulas generales (I-m) e (I-n).

Esquema 10



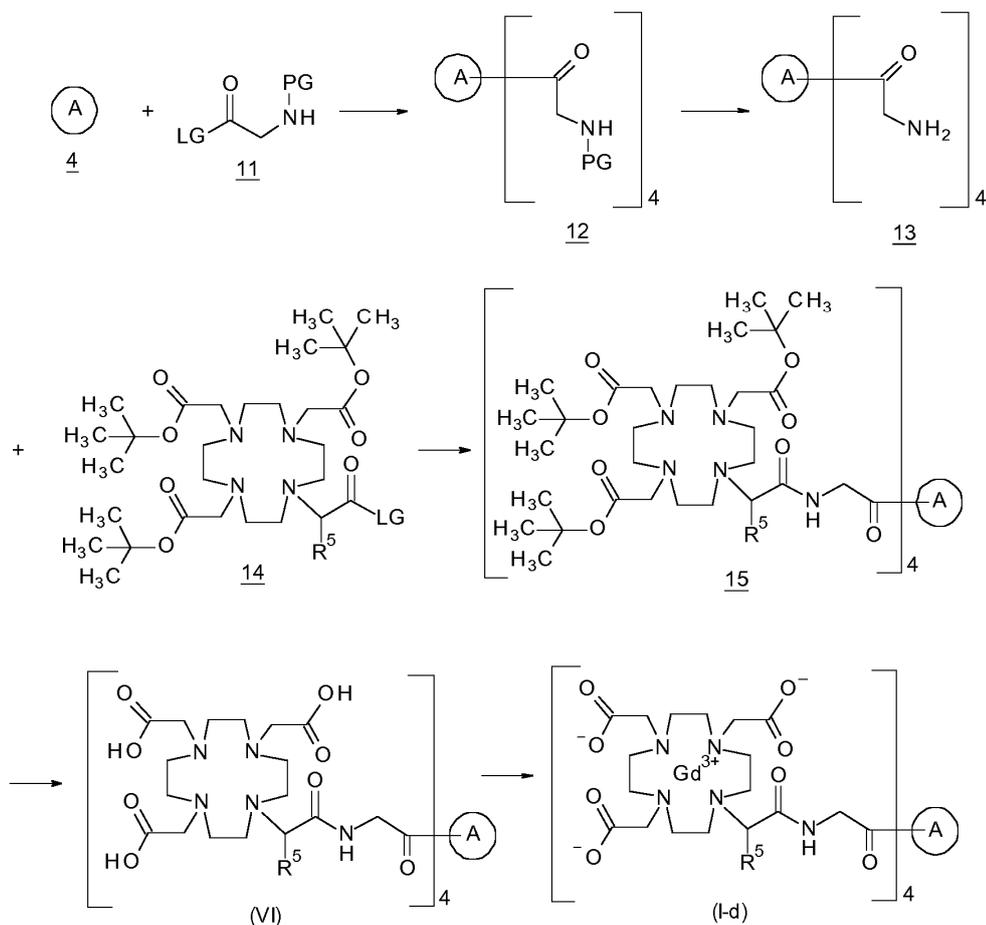
Esquema 10: Ruta para la preparación de compuestos de fórmulas generales (I-m) e (I-n), en las que  $\text{A}$  y  $\text{R}^4$  tienen el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente,  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, LG representa grupos salientes de activación, tal como por ejemplo, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente, y PG representa un grupo protector de carboxilo, tal como por ejemplo, un grupo metilo o etilo.

Cuando en lugar de las diaminas de fórmula 7, como se describe en el Esquema 9, las diaminas de fórmulas 9 y 10 o sales de las mismas se usan en la síntesis análoga como se describe en el Esquema 9, pueden obtenerse los compuestos de las fórmulas generales (I-m) e (I-n).

Las diaminas 9 o sales de las mismas están disponibles en el mercado [por ejemplo CAS 159029-33-1, CAS 440644-06-4] o pueden sintetizarse mediante procedimientos que son bien conocidos por una persona experta en la materia. Las diaminas 10 o sales de las mismas están disponibles en el mercado [por ejemplo CAS 20610-20-2, CAS 6059-44-5] o pueden sintetizarse mediante procedimientos que son bien conocidos por una persona experta en la materia.

En el Esquema 11 se describe una ruta alternativa a la descrita en el Esquema 4 para la preparación de compuestos de fórmula general (Id).

Esquema 11



Esquema 11: Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (I-d), en la que

5  $R^5$  tiene el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente,  $\textcircled{A}$  representa una tetraamina como la dada para la fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente.

10 Los materiales de partida 4 son tetraaminas disponibles en el mercado o sales de las mismas [por ejemplo CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o tetraaminas o sales de las mismas que son conocidas en la bibliografía o que pueden prepararse de manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía. Los materiales de partida 14

15 están disponibles comercialmente o son conocidos de la bibliografía o pueden sintetizarse de manera análoga con los compuestos que se describen en la bibliografía, por ejemplo mediante alquilación gradual del núcleo cíclico. Una tetraamina 4 o una sal de la misma se hace reaccionar con un derivado del aminoácido 11, el cual se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, pentafluorofenol, 4-nitrofenol o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, lo que condujo a un intermedio 12. La preparación de los ésteres activados es bien conocida por el experto en la materia y se describe con detalle, por ejemplo, por C.A. Montalbetti and V. Falque en Tetrahedron 61 (2005), página 10827-10852. Las reacciones de acoplamiento de las poliaminas 4 con los derivados de aminoácidos 11 se llevaron a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, diclorometano o N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 50 °C, para proporcionar los intermedios 12. La escisión de los grupos protectores de amino (PG) de los intermedios 12 para producir los intermedios 13 puede lograrse como se describe en el libro de texto de Greene and Wuts, Protecting groups in Organic Synthesis, segunda edición. En el caso de los grupos de protección de *terc*-butoxicarbonilo la desprotección se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar los intermedios 12 con HCl en CPME en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, CPME o 1,4-dioxano o una mezcla de los mismos en un intervalo de temperatura desde 0 °C a temperatura ambiente durante varias horas.

25 Una tetraamina 13 o una sal del mismo se hace reaccionar con un derivado del ácido [4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético 14, el cual se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo, 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, 4-nitrofenol o 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona lo que condujo a un intermedio 15. La reacción de acoplamiento de las tetraaminas 13 con derivados del ácido [4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-

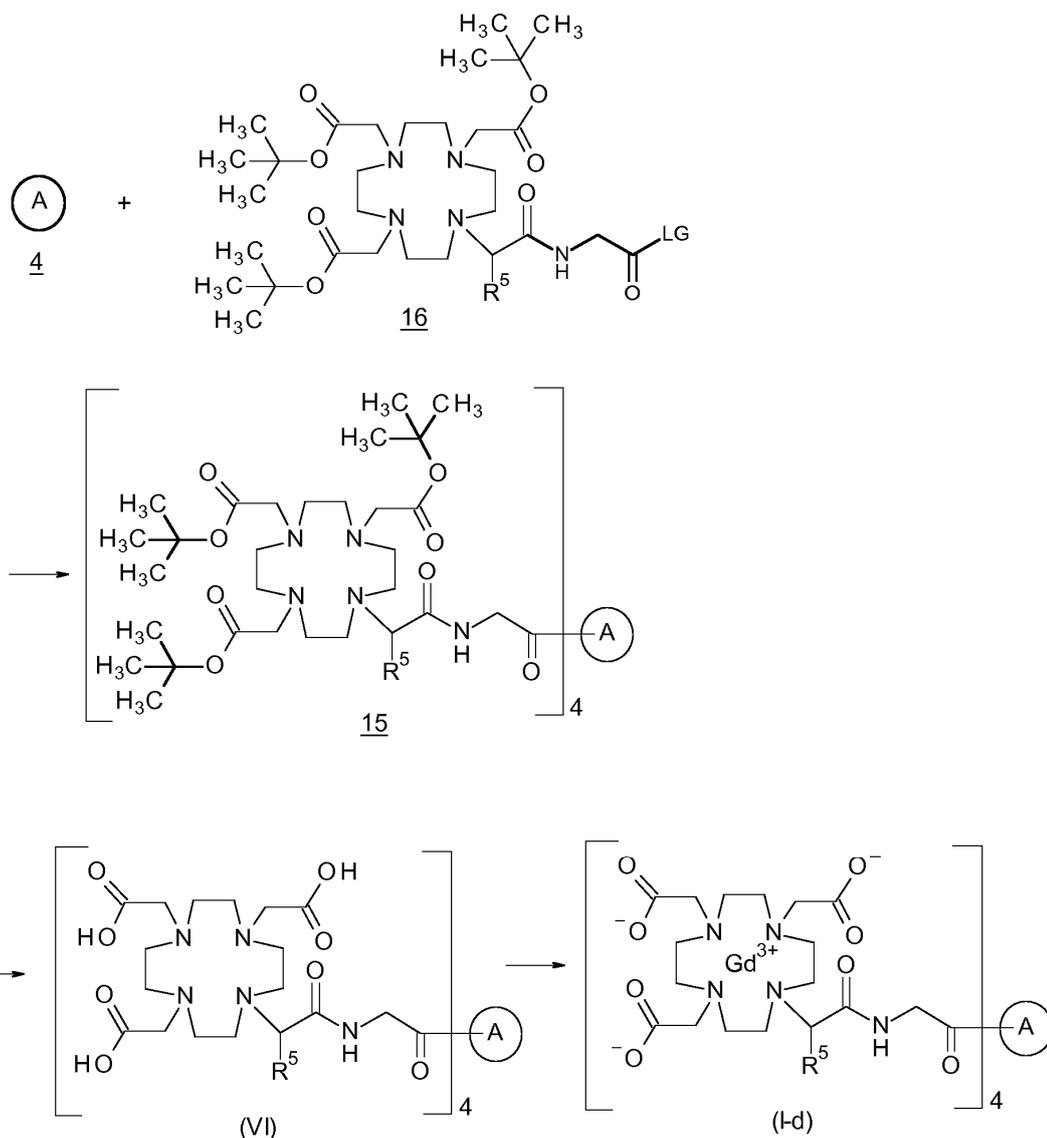
1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-il]acético 14 se llevó a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, *N,N*-dimetilacetamida o dimetilsulfóxido o una mezcla de los mismos, en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 80 °C, para proporcionar los intermedios 15.

5 La escisión de los grupos protectores de carboxilo de los intermedios 15 para producir los intermedios de fórmula general (VI) se puede lograr como se describe en el libro de texto de Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, segunda edición, página 245-247. La desprotección, por ejemplo, se realiza disolviendo y agitando los intermedios 15 en ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante varias horas.

10 La complejación de intermedios de fórmula general (VI) con compuestos o sales de gadolinio (III) adecuadas, tales como por ejemplo, trióxido de gadolinio, triacetato de gadolinio o hidratos de triacetato de gadolinio, tricloruro de gadolinio o trinitrato de gadolinio, es bien conocida por una persona experta en la materia. Los intermedios de fórmula general (VI) se disuelven en agua y después de añadir compuestos de gadolinio (III) adecuados, las mezclas resultantes se agitan en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 100 °C a pH = 1-7 durante varias horas, para proporcionar los compuestos de fórmula general (I-d). Los intermedios de fórmula general (VI) se disuelven, por ejemplo, en agua, se añade tetrahidrato de triacetato de gadolinio y el pH se ajusta a 3,5 - 5,5 mediante la adición de una base adecuada, tal como por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido sódico. La reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde 50 °C hasta 80 °C, lo que condujo a compuestos de fórmula general (I-d).

En el Esquema 12 se describe una ruta alternativa a la descrita en el Esquema 4 para la preparación de compuestos de fórmula general (I-d).

Esquema 12



20

Esquema 12: Ruta alternativa para la preparación de compuestos de fórmula general (I-d), en la que R<sup>5</sup> tiene el significado dado para la fórmula general (I), citada anteriormente, (A) representa una tetraamina como la

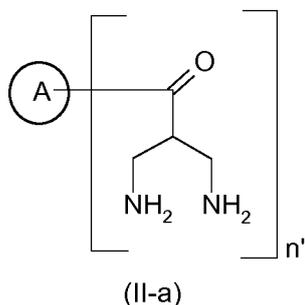
dada para la fórmula general (I), *citada anteriormente*, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) *citada anteriormente*.

5 Los materiales de partida 4 son tetraaminas disponibles en el mercado o sales de las mismas [por ejemplo CAS 4742-00-1, CAS 294-90-6] o tetraaminas o sales de las mismas que son conocidas en la bibliografía o que pueden prepararse de manera análoga a los compuestos que se describen en la bibliografía. Los materiales de partida 16 son conocidos de la bibliografía o pueden sintetizarse de manera análoga con los compuestos que se describen en la bibliografía, por ejemplo mediante alquilación gradual del núcleo cíclico.

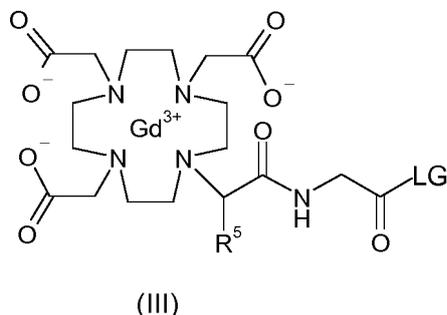
10 Una tetraamina 4 o una sal del mismo se hace reaccionar con un derivado del ácido [4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético 16, el cual se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo, 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol, 4-nitrofenol o 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona lo que condujo a un intermedio 15. La reacción de acoplamiento de las tetraaminas 4 con los derivados del ácido [4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético 16 se llevó a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilformamida, para proporcionar los intermedios 16.

15 La complejación de intermedios de fórmula general (VI) con compuestos o sales de gadolinio (III) adecuadas, tales como por ejemplo, trióxido de gadolinio, triacetato de gadolinio o hidratos de triacetato de gadolinio, tricloruro de gadolinio o trinitrato de gadolinio, es bien conocida por una persona experta en la materia. Los intermedios de fórmula general (VI) se disuelven en agua y después de añadir compuestos de gadolinio (III) adecuados, las mezclas resultantes se agitan en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 100 °C a pH = 1-7 durante varias horas, para proporcionar los compuestos de fórmula general (I-d). Los intermedios de fórmula general (VI) se disuelven, por ejemplo, en agua, se añade tetrahidrato de triacetato de gadolinio y el pH se ajusta a 3,5 - 5,5 mediante la adición de una base adecuada, tal como por ejemplo, una solución acuosa de hidróxido sódico. La reacción se realiza a temperaturas que oscilan desde 50 °C hasta 80 °C, lo que condujo a compuestos de fórmula general (I-d).

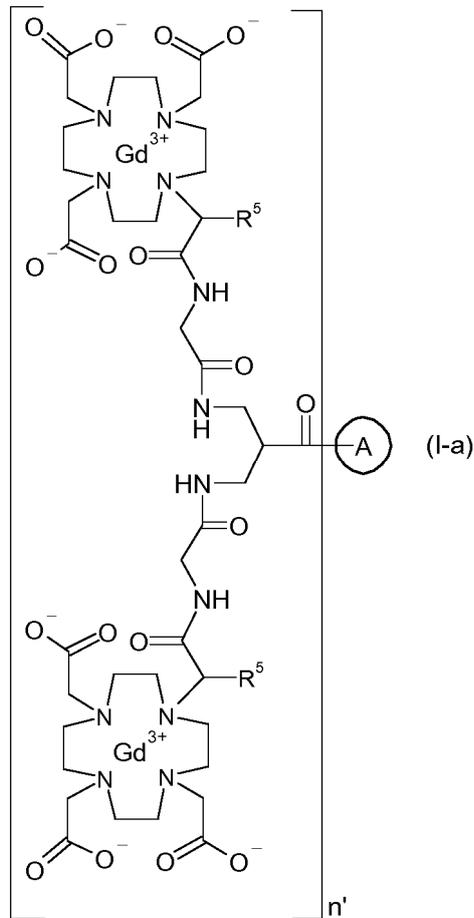
25 De acuerdo con una realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-a) como se ha definido *anteriormente*, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (II-a):



30 en la cual  $\textcircled{A}$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III):

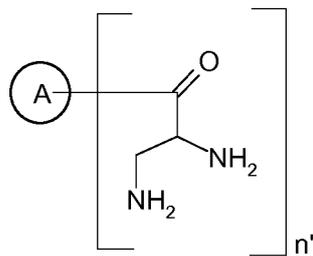


35 en la cual  $R^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) *citada anteriormente*, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-a):



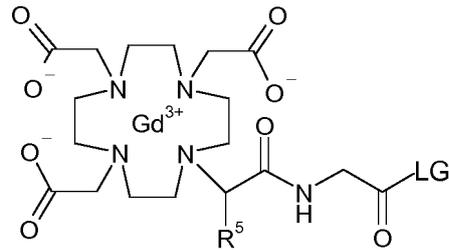
en la cual  $\text{A}$  y  $\text{R}^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4.

- 5 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-b) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (II-b):



(II-b)

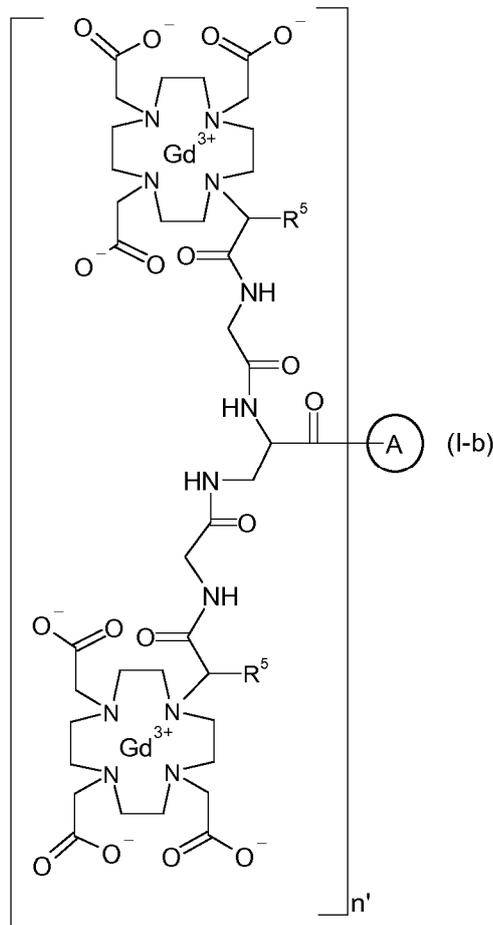
- 10 en la cual  $\text{A}$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III):



(III)

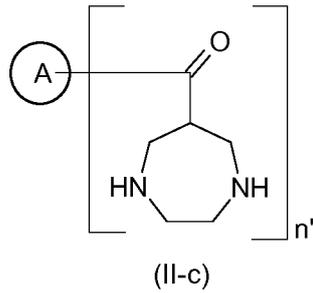
en la cual  $R^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente,

5 dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-b):

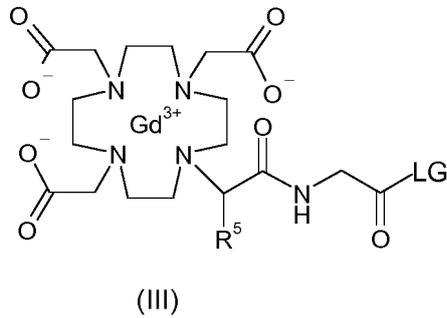


en la cual  $\textcircled{A}$  y  $R^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4.

10 De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (II-c):

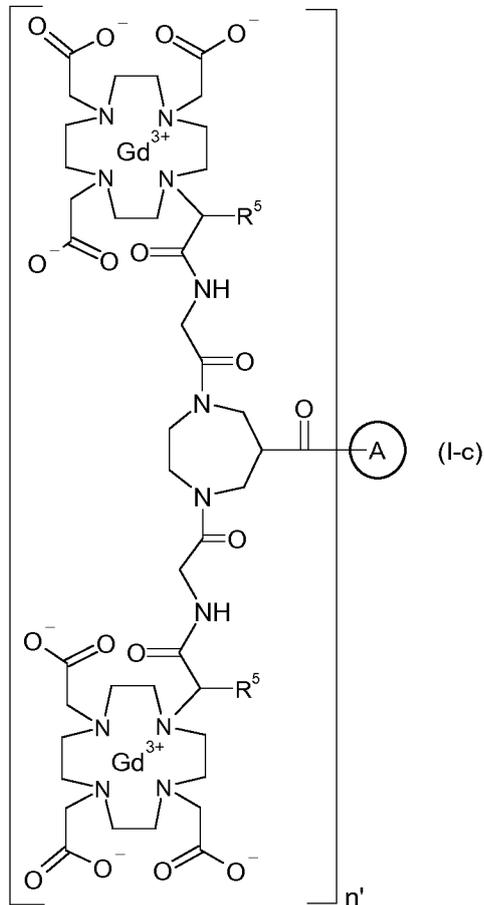


en la cual  $\text{\textcircled{A}}$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III):



5

en la cual  $R^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-c):



10

en la cual  $\text{A}$  y  $\text{R}^5$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4.

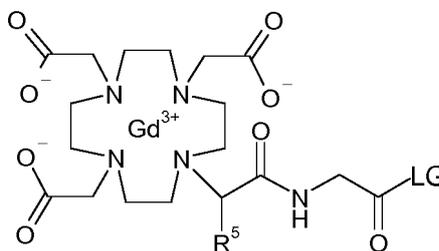
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-d) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto de fórmula 4,

5



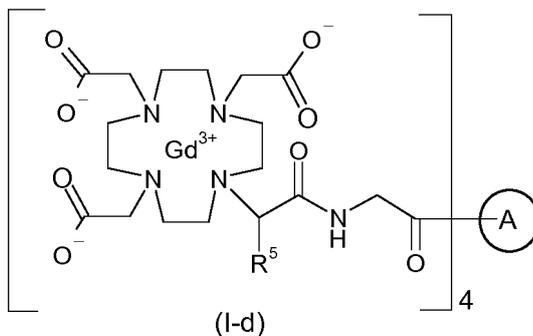
4

en la cual  $\text{A}$  es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III)



(III)

10 en la cual  $\text{R}^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-d):



(I-d)

15 en la cual  $\text{R}^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I) citada anteriormente, y  $\text{A}$  es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente.

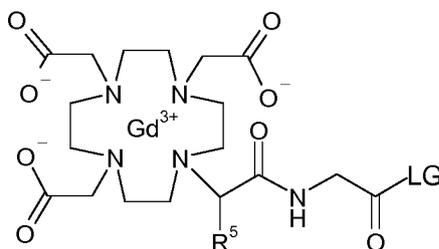
De acuerdo con otra realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-d) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto de fórmula 4,



4

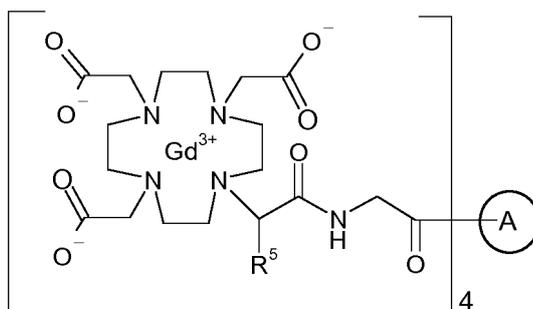
20

5 en la cual  $\textcircled{\text{A}}$  es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I) de la invención, citada anteriormente, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III):



(III)

5 en la que  $R^5$  es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de la invención, citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-d):

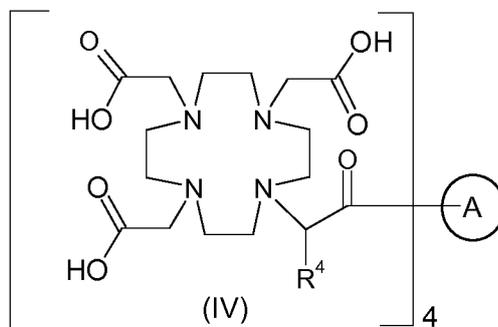


(I-d)

en la que  $R^5$  es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de la invención, citada anteriormente, y

10  $\textcircled{\text{A}}$  es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I) de la invención, citada anteriormente.

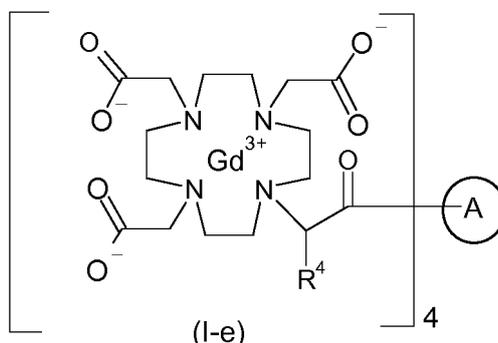
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-e) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (IV):



(IV)

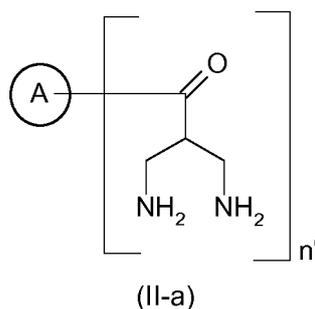
15 en la cual  $R^4$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $\textcircled{\text{A}}$  es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, para reaccionar con un compuesto de gadolinio (III), tales como por ejemplo, trióxido de gadolinio, triacetato de

gadolinio o hidratos de triacetato de gadolinio, tricloruro de gadolinio o trinitrato de gadolinio, o con una sal de los mismos, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-e):



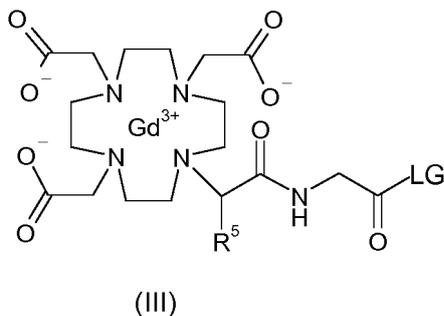
5 en la cual R<sup>4</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y A es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente.

De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-f) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (II-a):

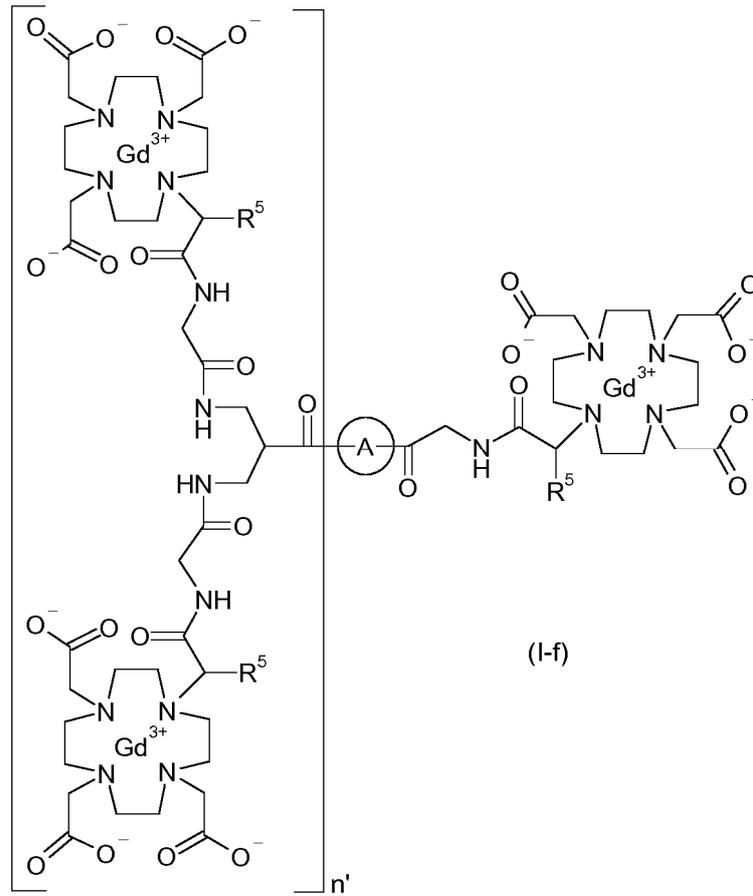


10 en la cual A es una triamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y n'

representa un número entero de 2 o una sal del mismo, o en la cual A es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y n' representa un número entero de 3, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III):



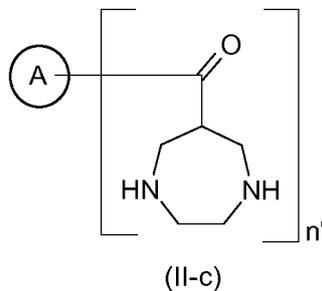
15 en la cual R<sup>5</sup> es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) citada anteriormente, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-f):



en la cual  $R^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y en la cual (A) es una triamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número

5 entero de 2, o en la cual (A) es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 3.

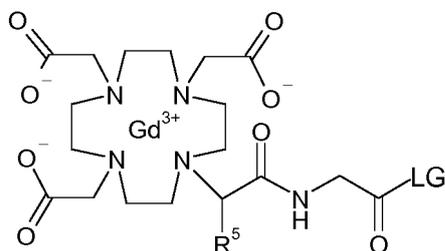
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I-h) como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (II-c):



10 en la cual (A) es una triamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$

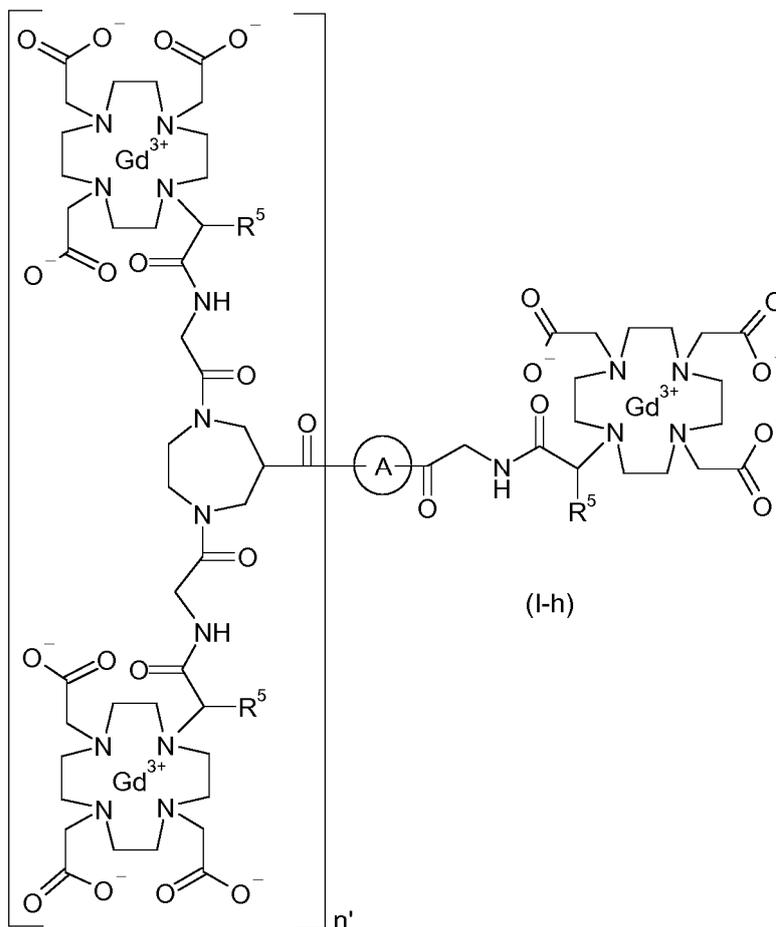
representa un número entero de 2 o una sal del mismo, o en la cual (A) es una tetraamina como se define para

el compuesto de fórmula general (I), *citado anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 3, o una sal del mismo, para reaccionar con un compuesto de general formula (III):



(III)

- 5 en la cual  $R^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $LG$  representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de fórmula general (I-a) *citada anteriormente*, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-h):



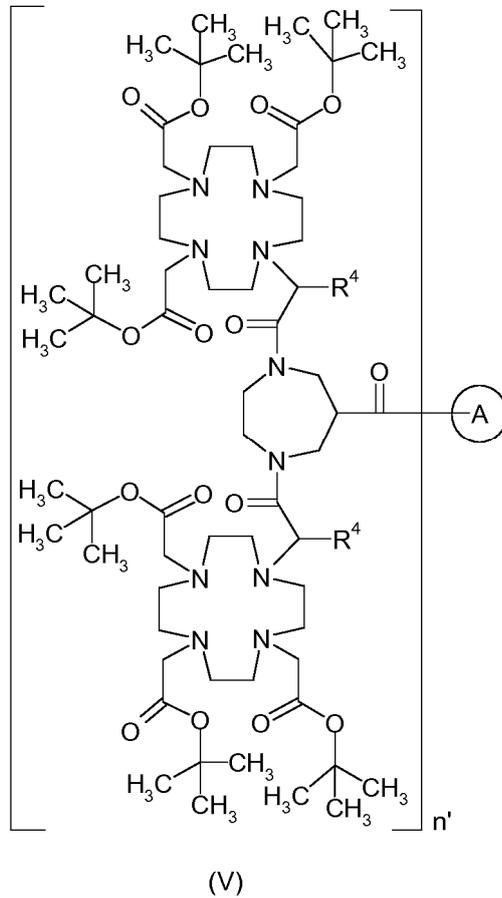
(I-h)

- 10 en la cual  $R^5$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y en la cual  $A$  es una triamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un

número entero de 2, o en la cual  $A$  es una tetraamina como se define para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 3.

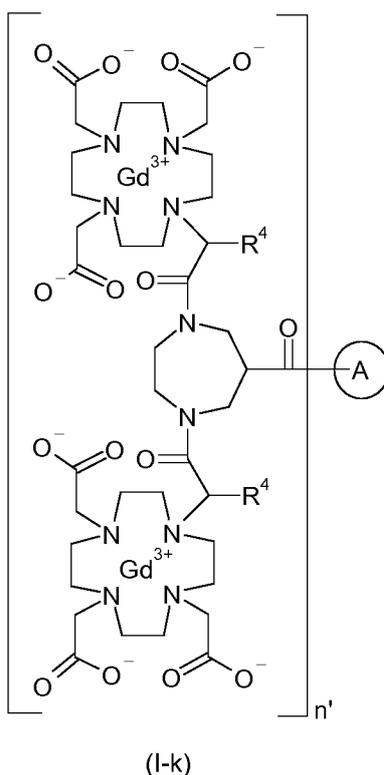
De acuerdo con otra realización, la presente divulgación también se refiere a un procedimiento para preparar un

compuesto de fórmula general (I-k) como se ha definido *anteriormente*, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (V):



(A)

- 5 en la cual  $R^4$  y  $n'$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), *citada anteriormente*, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4,
- en una primera etapa para reaccionar con un ácido, tal como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso, y
- en una segunda etapa para reaccionar con un compuesto de gadolinio (III), tales como por ejemplo, trióxido de gadolinio, triacetato de gadolinio o hidratos de triacetato de gadolinio, tricloruro de gadolinio o trinitrato de gadolinio, o con una sal de los mismos,
- 10 dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-k):



en la cual A y  $R^4$  son como se definen para el compuesto de fórmula general (I), citada anteriormente, y  $n'$  representa un número entero de 2, 3 y 4.

### Descripción de las figuras

5 La **Figura 1** muestra la cinética en plasma sanguíneo del Ejemplo 3 frente a Gadovist® en ratas. El perfil farmacocinético del Ejemplo 3 es comparable al de Gadovist®.

10 La **Figura 2** muestra la evolución de la tasa relativa de relaxividad longitudinal paramagnética protónica del agua  $R_1^p(t)/R_1^p(0)$  frente al tiempo del Ejemplo 3, el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®), el Compuesto de referencia 2 (Magnevist®) y el Compuesto de referencia 3 (Primovist®). La estabilidad del Ejemplo 3 es comparable al Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) macrocíclico de alta estabilidad.

15 La **Figura 3** muestra los datos de una angiografía por resonancia magnética en conejos blancos New Zealand machos: (A) Compuesto de referencia, 1 (Gadovist®) 30  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc (de peso corporal); (B) Ejemplo 3, 30  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc y (C) Compuesto de referencia 1, 100  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc. La mejora por contraste del protocolo de dosis baja con el Ejemplo 3 (B) es comparable a la de la dosis convencional del Compuesto de referencia 1 (C). Adicionalmente, la calidad de imagen del protocolo de dosis baja del Ejemplo 3 (B) es significativamente mejor que el protocolo de dosis baja del Compuesto de referencia 1 (A). El estudio de angiografía demuestra el potencial para Ejemplo 3 para una reducción significativa de la dosis.

20 **Figura 4** Imágenes de RM antes y después de la administración de medio de contraste. Imágenes representativas de la región de la cabeza y el cuello antes y 1,4 min después de la administración del Ejemplo 3 (A) y el compuesto de referencia 1 (B). La fuerte mejora de la señal es visible, por ejemplo, en el corazón, la lengua y el músculo del cuello.

**Figura 5** Imágenes de RM antes y después de la administración de medio de contraste. Imágenes representativas de la región abdominal antes y 0,5 min después de la administración del Ejemplo 3 (A) y el compuesto de referencia 1 (B). La fuerte mejora de la señal es visible, por ejemplo, en la aorta, el riñón, el hígado y el bazo.

25 **Figura 6** Imágenes de RM antes y después de la administración de medio de contraste. Imágenes representativas de la región pélvica antes y 2,9 min después de la administración del Ejemplo 3 (A) y el compuesto de referencia 1 (B). La fuerte mejora de la señal es visible, por ejemplo, en el sistema vascular (vasos) y los músculos de las extremidades.

**Figura 7** Mejoras de la señal de RMN para distintas regiones del cuerpo.

Mejora de la señal a lo largo del tiempo después de la administración del Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) para la lengua, músculo de las costillas, el hígado, el bazo, la aorta y músculo de las extremidades. No se observaron diferencias en el curso temporal de los cambios de señal entre el Ejemplo 3 y el compuesto de referencia 1. Esto demuestra propiedades farmacocinéticas idénticas e indica el potencial del Ejemplo 3 para la obtención de imágenes de distintas regiones del cuerpo. Como era de esperar a partir de la relaxividad aproximadamente 2 veces mayor (véase el Ejemplo A), las mejoras por contraste observadas del Ejemplo 3 fueron mayores en comparación con las del compuesto de referencia 1 (Gadovist®). Las barras verticales representan la desviación típica.

**Figura 8** Correlación de la concentración de gadolinio en los tejidos y la mejora de la señal de RMN. La concentración de gadolinio se midió en muestras de tejido del cerebro, la lengua, el hígado, el bazo, sangre y músculo de la extremidad (músculo), y se determinaron *in vivo* los respectivos cambios de señal de RMN, después de la administración del Ejemplo 3 y el compuesto de referencia 1. Las barras de error verticales y horizontales representan la desviación típica. Las líneas punteadas representan la regresión lineal entre la concentración de gadolinio y el cambio de señal de RMN.

**Figura 9** Difusión de distintos medios de contraste a través de membranas semipermeables (20 kDa). Se realizaron mediciones de TC dinámica para mostrar la capacidad de distintos medios de contraste para difundir a través de una membrana semipermeable. (A) Imágenes de TC de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 en comparación con las del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y 4 (Gadomer). En la imagen A1 se indica una región de medición representativa para la evaluación de la señal a lo largo del tiempo.

**Figura 10** Análisis de la señal del estudio con simulador de difusión por TC dinámica a lo largo del tiempo. La señal en unidades Hounsfield (UH) a lo largo del tiempo del casete de diálisis en solución bovina fetal para el Ejemplo 1-6 y los compuestos de referencia 1 y 4 demuestran que, al contrario del Compuesto de referencia 4 (Gadomer), todos los compuestos investigados pueden pasar la membrana semipermeable (20 kDa).

**Figura 11** Imágenes por resonancia magnética mejoradas con contraste de tumores cerebrales de GS9L en ratas (señalados con flechas blancas). (A) Comparación intraindividual del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y el Ejemplo 3 a la misma dosis de 0,1 mmol de Gd/kg de peso corporal (pc). El Ejemplo 3 mostró un mayor contraste lesión-cerebro y una excelente demarcación del borde del tumor. (B) Comparación del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) a 0,3 mmol de Gd/kg pc y el Ejemplo 3 a 0,1 mmol de Gd/kg pc. A un tercio de la dosis del Compuesto de referencia 1 el ejemplo 3 mostró un contraste lesión-cerebro similar.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
AUC	área bajo la curva
a	señal amplia (en datos de RMN)
pc	peso corporal
CPME	ciclopentil metil éter
CPMG	Carr-Purcell-Meiboom-Gill (secuencia MRI)
C <sub>Gd</sub>	concentración del compuesto normalizado al Gadolinio
CI	ionización química
CI <sub>tot</sub>	aclaramiento total
d	día(s)
DAD	detector de matriz de diodos
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido deuterado

## ES 2 756 703 T3

(continuación)

ECCM	medios de contraste extracelulares
EI	ionización electrónica
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
ESI	ionización por electropulverización
FBS	suero bovino fetal
h	hora
HATU	hexafluorofosfato de <i>N</i> -[(dimetilamino)(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridin-3-iloxi)-metilideno]- <i>N</i> -metilmetanaminio
HCOOH	ácido fórmico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HU	unidades de Hounsfield
IR	recuperación de inversión
kDa	kilo Dalton
CLEM	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
ICP-EM	Espectrometría de masas de plasma acoplado por inducción
MRI	imagen de resonancia magnética
MRT	tiempo de residencia medio
EM	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minuto(s)
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.
$r_i$	(en el que $i=1, 2$ ) relaxividades en $L \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
Tr.	tiempo de retención
s	singlete
CR	compuesto de referencia
$R_i$	(en la que $i=1,2$ ) velocidades de relajación ( $1/T_{1,2}$ )
$R_{i(0)}$	velocidad de relajación del disolvente respectivo
$T_{1,2}$	tiempo de relajación
T	Tesla
t	triplete
$t_{1/2} \alpha$	vida media plasmática, compartimento V1
$t_{1/2} \beta$	vida media plasmática, compartimento V2
$t_{1/2} \gamma$	vida media plasmática, compartimento V3
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TI	tiempo de inversión
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
V1 + V2	volumen, compartimentos V1+V2

(continuación)

V <sub>c</sub> (V1)	volumen, compartimento central V1
V <sub>d,ss</sub>	volumen de distribución en estado estacionario

**Materiales e instrumentación**

Los productos químicos usados para el trabajo sintético eran de calidad de grado reactivo y se usaron tal como se obtuvieron.

5 Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no se describe en la sección experimental, están disponibles comercialmente o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos por un experto en la materia.

10 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se midieron en CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O o DMSO-d<sub>6</sub>, respectivamente (temperatura ambiente, espectrómetro Bruker Avance 400, frecuencia de resonancia: 400,20 MHz para <sup>1</sup>H o espectrómetro Bruker Avance 300, frecuencia de resonancia: 300,13 MHz para <sup>1</sup>H. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con respecto al (trimetilsilil)propionato sódico-d<sub>4</sub> (D<sub>2</sub>O) o tetrametilsilano (DMSO-d<sub>6</sub>) como patrones externos ( $\delta = 0$  ppm).

15 Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden necesitar purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida del experto en la técnica y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, es posible que no sea necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar utilizando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice precargados, por ejemplo, Cartuchos Biotage SNAP, KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema de autopurificación Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar usando HPLC preparativa usando por ejemplo un autopurificador Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas con ionización por electropulverización en línea junto con una columna de fase invertida precargada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico, o amoniaco acuoso.

25 Los ejemplos fueron analizados y caracterizados por los siguientes procedimientos analíticos basados en HPLC para determinar el tiempo de retención característico y el espectro de masas:

**Procedimiento 1: UPLC (ACN-HCOOH):**

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min B del 1-99 %, 1,6-2,0 min B al 99 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2  $\mu$ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 2: UPLC (ACN-HCOOH polar):**

30 Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,7 min B del 1-45 %, 1,7-2,0 min B del 45-99 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2  $\mu$ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 3: UPLC (ACN-HCOOH ejecución larga):**

35 Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min B del 0-10 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2  $\mu$ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

**Procedimiento 4: UPLC (ACN-NH<sub>3</sub>):**

40 Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS ZQ2000; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m, 50x2,1 mm; Eluyente A: agua + amoniaco al 0,2 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min B del 1-99 %, 1,6-2,0 min B al 99 %; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 1  $\mu$ l; exploración DAD: 210-400 nm; ELSD.

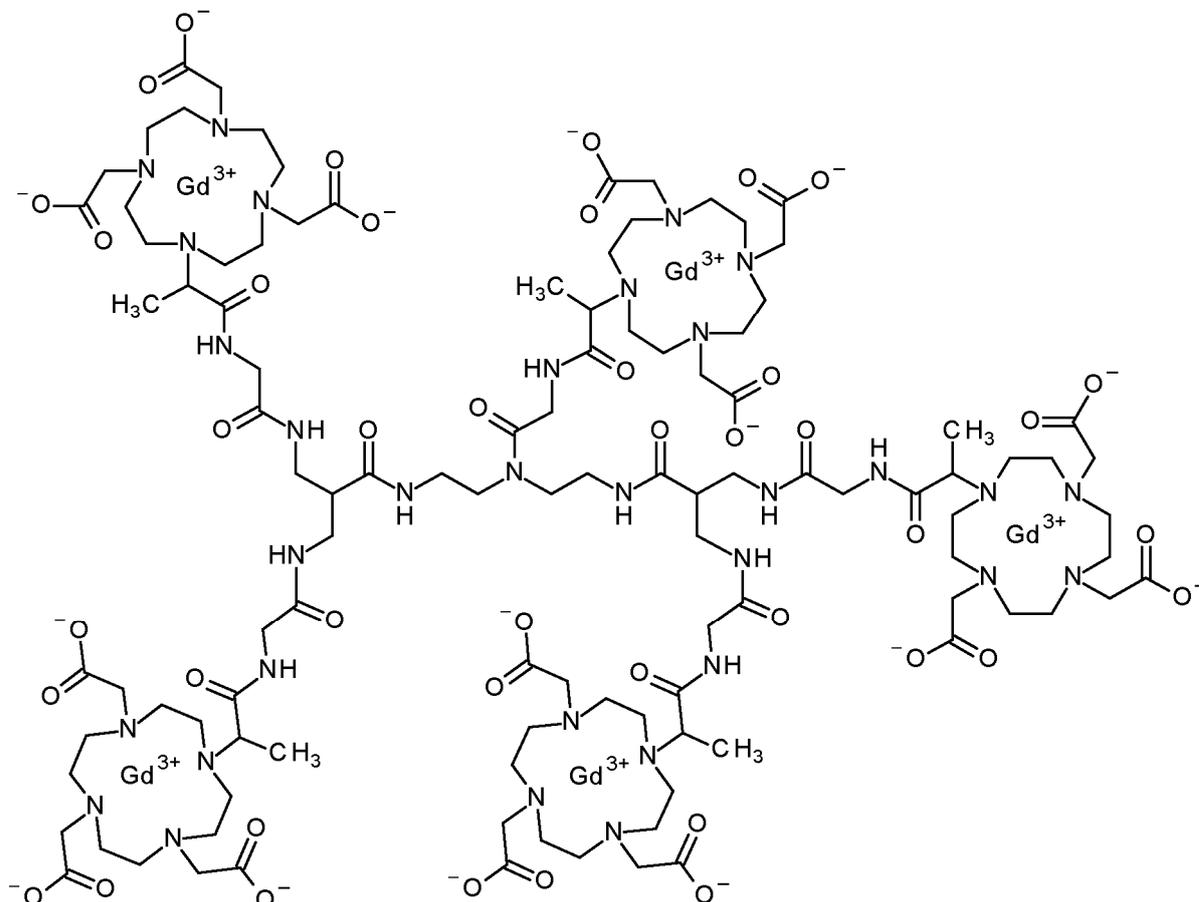
**Procedimiento 5: CL-EM:**

45 Instrumento: Agilent 1290 UHPLCMS Tof; columna: BEH C 18 (Waters) 1,7  $\mu$ m, 50x2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05 vol % (99 %), eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 0-1,7 min A del 98-10 %, 1,7-2,0 min A al 10 %, 2,0-2,5 min A del 10-98 %, flujo 1,2 ml/min; temperatura: 60 °C; exploración DAD: 210-400 nm.

## Compuestos de ejemplo Ejemplo 1

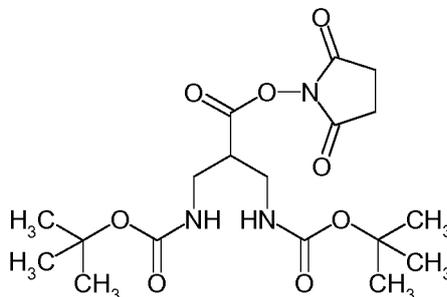
[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,10,18,22,25-hexaoxo-26-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-14-[[{2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-9,19-bis({{2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil}amino)metil)-4,7,11,14,17,21,24-heptaazaheptacosan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de pentagadolino

5



## Ejemplo 1a

(2-[[{(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]carbonil}propano-1,3-diil]biscarbamato de di-*tert*-butilo



10

Se disolvieron 3,60 g (11,3 mmol, 1 equiv.) de ácido 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoico (véase el documento WO 2006/136460 A2) y 1,43 g de (12,4 mmol, 1,1 equiv.) 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona en 120 ml de THF. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 2,57 g (12,4 mmol, 1,1 equiv.) *N,N'*-dicrohexilcarbodiimida en 60 ml de THF. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la suspensión resultante se enfrió a 0 °C y la urea precipitada se retiró por filtración. La solución transparente se evaporó a sequedad produciendo 5,50 g (13,24 mmol, 117 %) del compuesto del título.

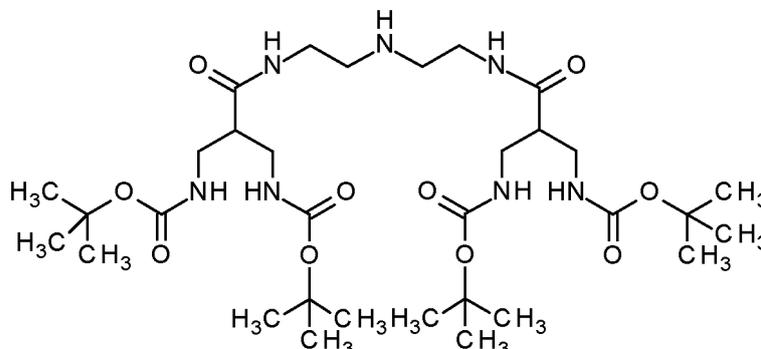
15

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,15 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 416,3 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 1b

(7,17-bis[[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]-2,2-dimetil-4,8,16-trioxo-3-oxa-5,9,12,15-tetraazaoctadecan-18-il)carbamato de *tert*-butilo



5 se disolvieron 4,70 g (11,3 mmol, 2,22 equiv.) de (2-[[[2,5-dioxopirrolidin-1-il]oxil]carbonil]propano-1,3-diil)biscarbamato de di-*tert*-butilo (ejemplo 1a) en 120 ml de THF. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de 0,53 g (5,10 mmol, 1 equiv.) de *N*-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina y 1,14 g (11,3 mmol, 2,22 equiv.) de trietilamina en 40 ml de THF. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la suspensión resultante se diluyó con diclorometano. La solución orgánica se lavó con hidróxido sódico acuoso (0,1 M), con agua y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se aisló por evaporación a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice produciendo 2,81 g (3,99 mmol, 78 %) del compuesto del título.

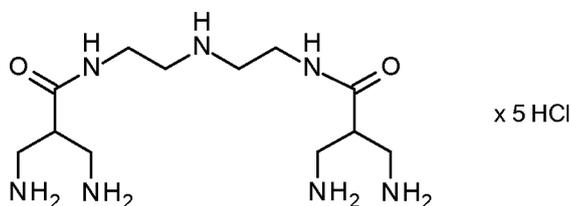
10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,36 (s, 36 H), 2,39 - 2,47 (m, 3 H), 2,52 - 2,58 (m, 4 H), 2,95 - 3,20 (m, 12 H), 6,64 (t, 4 H), 7,72 (t, 2 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,06 min.

15 **EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 704,6 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 1c

*N,N'*-(Iminodietano-2,1-diil)bis[3-amino-2-(aminometil)propanamida]pentaclorhidrato



20 Se disolvieron 600 mg (0,85 mmol) de (7,17-bis[[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]-2,2-dimetil-4,8,16-trioxo-3-oxa-5,9,12,15-tetraazaoctadecan-18-il)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 1b) en 9,6 ml de metanol y 2,85 ml de ácido clorhídrico acuoso (37 %). La mezcla de reacción se calentó en agitación durante 2 horas a 50 °C. Durante el aislamiento, la suspensión se evaporó a sequedad produciendo 423 mg (0,87 mmol, 102 %) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,04 - 3,15 (m, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 8 H), 3,29 - 3,38 (m, 4 H), 3,55 (t, 4 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,19 min.

25 **EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 304,2 (M + H)<sup>+</sup>, base libre.

## Ejemplo 1

**Pentagadolino[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,10,18,22,25-hexaoxo-26-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-14-[[{2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-9,19-bis[{{[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil]-4,7,11,14,17,21,24-heptaazaheptacosan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato**

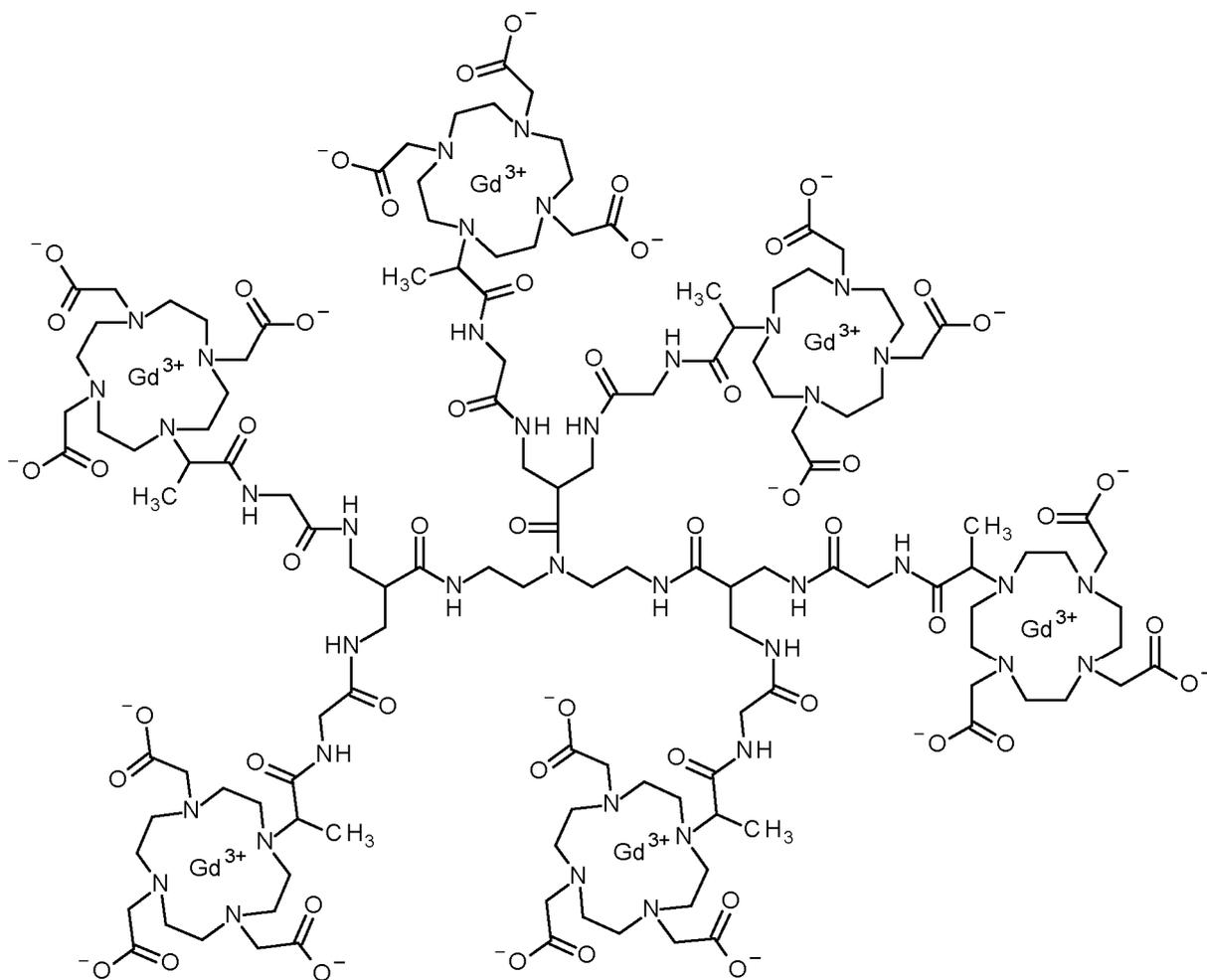
35 Se disolvieron 150 mg (309 μmol, 1 equiv.) de *N,N'*-(iminodietano-2,1-diil)bis[3-amino-2-(aminometil)-propanamida]pentaclorhidrato (ejemplo 1c) en 60 ml de DMSO. Después de la adición de 499 mg (3,86 mmol, 12,5 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 4,06 g (5,40 mmol, 17,5 equiv.) de 2,2',2''-[10-(1-[[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-1-oxopropan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (véase el documento WO 2001051095 A2) la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó durante 8 horas a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 15 - 20 ml. El concentrado se vertió en agitación en 400 ml de acetato de etilo, el precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua, la solución resultante se ultrafiltró con agua usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP produciendo 668 mg (64 %, 199 μmol) del compuesto del título.

40

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,46 min.

**EM** (ES<sup>-</sup>): m/z (z = 2) = 1680,5 (M - 2H)<sup>2-</sup>; (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 3) = 1121,3 (M + H)<sup>3+</sup>, m/z (z = 4) = 841,4 [(M + H)<sup>4+</sup>]. **Ejemplo 2**

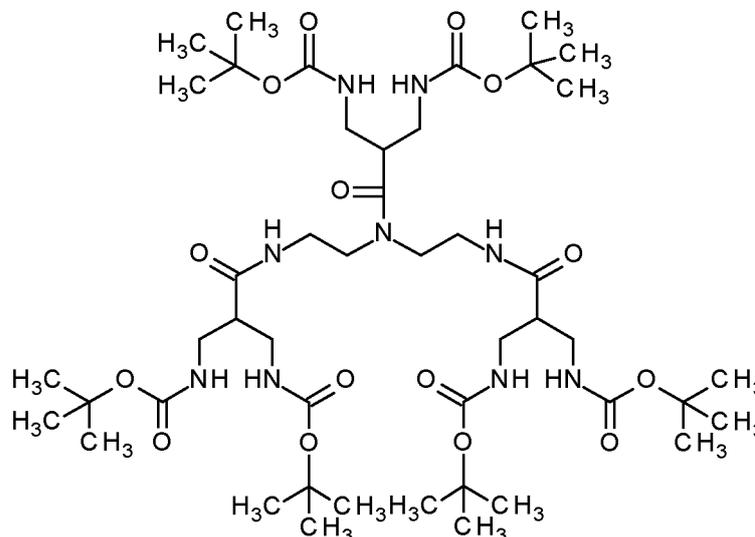
5 **Hexagadolino[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,10,15,19,22-hexaoxo-23-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-amino}metil)-11-(2-{[3-[[[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino]-2-[[[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino]metil]propanoil]-amino}etil)-4,7,11,14,18,21-hexaazatetracosan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato**



10

## Ejemplo 2a

(12-{2-[(3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoil)amino]etil}-7,14-bis{[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil}-2,2-dimetil-4,8,13-trioxo-3-oxa-5,9,12-triazapentadecan-15-il)carbamato de *tert*-butilo



5

Se disolvieron 890 mg (2,80 mmol, 3 equiv.) de ácido 3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoico (véase el documento WO 2006/136460 A2) en 22 ml de DMF. A la solución se le añadieron 434 mg (3,36 mmol, 3,6 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,28 g (3,36 mmol, 3,6 equiv.) de HATU. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota de una solución de 96,1 mg (0,93 mmol, 1 equiv.) de *N*-(2-amino-etil)etano-1,2-diamina y de 434 mg (3,36 mmol, 3,6 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina en 9 ml de DMF, la mezcla de reacción resultante se calentó en agitación durante 3 horas a 70 °C. Después de enfriar y diluir con diclorometano, la solución se lavó con hidróxido sódico acuoso (0,1 M), ácido cítrico acuoso (1 %) y agua y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se aisló por evaporación a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice produciendo 451 mg (0,45 mmol, 48 %) del compuesto del título.

10

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,37 (s, 54 H), 2,36 - 2,49 (m, 3 H), 2,81 - 3,30 (m, 17 H), 3,36 - 3,70 (m, 3 H), 6,16 - 6,92 (m, 6 H), 7,77 - 8,35 (m, 2 H) ppm.

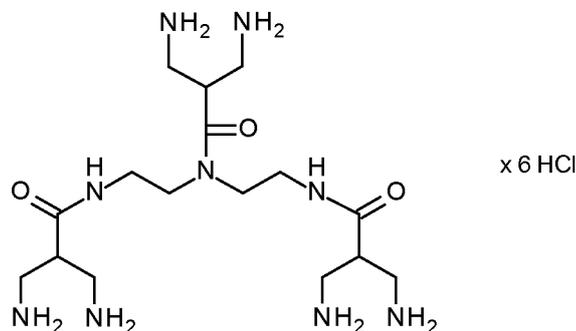
15

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,49 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 1004,6 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2b

20 **Hexaclorhidrato de 3-amino-*N,N*-bis(2-{[3-amino-2-(aminometil)propanoil]amino}etil)-2-(aminometil)propanamida**



25

Se disolvieron 581 mg (0,58 mmol) de (12-{2-[(3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil]propanoil)amino]etil}-7,14-bis{[(*tert*-butoxicarbonil)amino]metil}-2,2-dimetil-4,8,13-trioxo-3-oxa-5,9,12-triazapentadecan-15-il)carbamato de *tert*-butilo (ejemplo 2a) en 9,3 ml de metanol y 2,9 ml ácido clorhídrico acuoso (37 %). La mezcla de reacción se calentó en agitación durante 2 horas a 50 °C. Durante el aislamiento, la suspensión se evaporó a sequedad produciendo 376 mg (0,60 mmol, 103 %) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 3,28 - 3,85 (m, 21 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,19 min.

30

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 404,3 (M + H)<sup>+</sup>, base libre.

**Ejemplo 2**

**Hexagadolino[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,10,15,19,22-hexaoxo-23-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,16-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-amino}metil)-11-(2-{[3-{{[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil]propanoil}-amino)etil)-4,7,11,14,18,21-hexaazatetracosan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato**

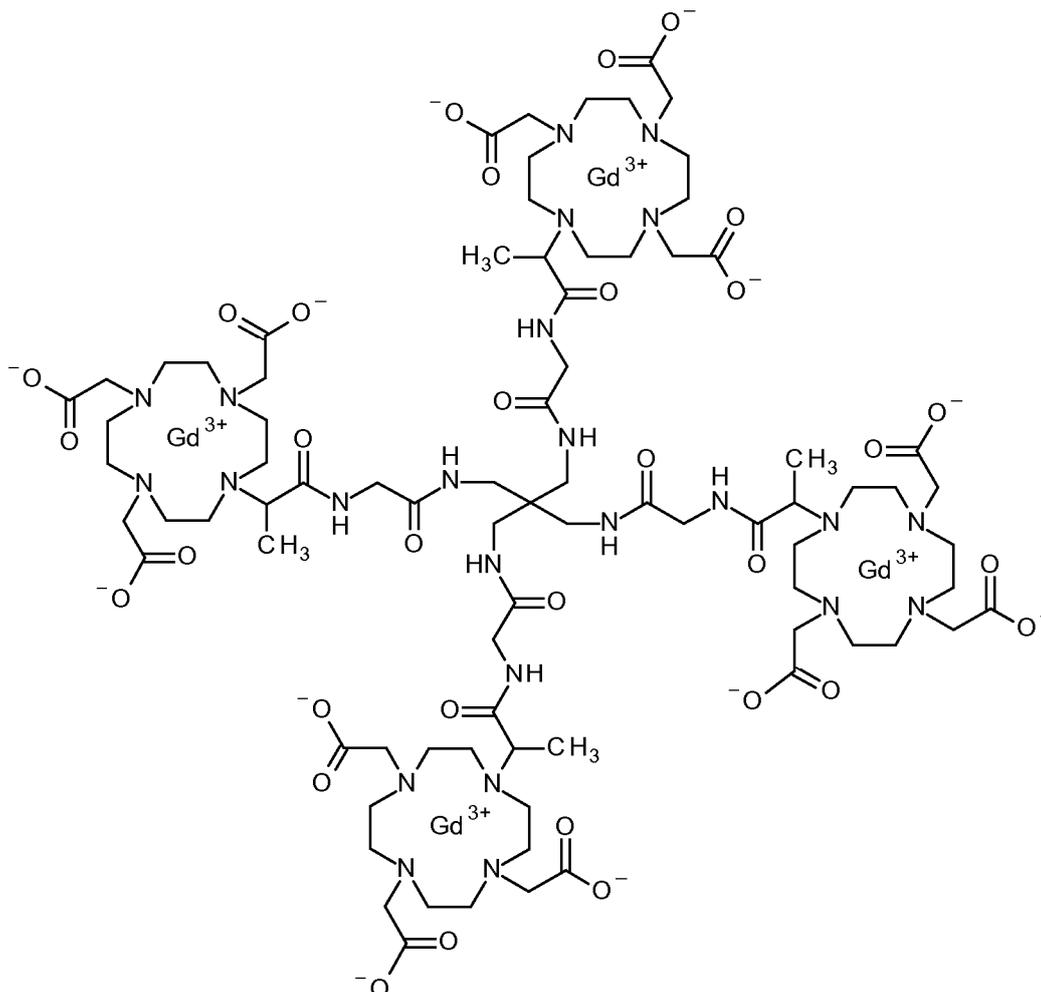
Se disolvieron 150 mg (241  $\mu\text{mol}$ , 1 equiv.) de hexaclorhidrato de 3-amino-*N,N*-bis(2-{[3-amino-2-(aminometil)propanoil]amino}-etil)-2-(aminometil)propanamida (ejemplo 2b) en 60 ml de DMSO. Después de la adición de 467 mg (3,62 mmol, 15 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,80 g (5,06 mmol, 21 equiv.) de 2,2'-[10-(1-{[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-1-oxopropan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (véase el documento WO 2001051095 A2) la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó durante 8 horas a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 15 - 20 ml. El concentrado se vertió en agitación en 400 ml de acetato de etilo, el precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua, la solución resultante se ultrafiltró con agua usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP produciendo 677 mg (166  $\mu\text{mol}$ , 69 %) del compuesto del título.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,44 min.

**EM** ( $\text{ES}^+$ ):  $m/z$  ( $z = 3$ ) = 1357,4 ( $M + 3\text{H}$ ) $^{3+}$ ,  $m/z$  ( $z = 4$ ) = 1018,8 ( $M + 4\text{H}$ ) $^{4+}$ ,  $m/z$  ( $z = 5$ ) = 815,7 ( $M + 5\text{H}$ ) $^{5+}$ .

**Ejemplo 3**

**Tetragadolino[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxi)atometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-amino}metil)-4,7,11,14-tetrazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato**



Se disolvieron 225 mg (1,65 mmol, 1 equiv.) de 2,2-bis(aminometil)propano-1,3-diamina (véase W. Hayes y col.,

Tetrahedron 59 (2003), 7983 - 7996) en 240 ml de DMSO. Después de la adición de 1,71 g (13,2 mmol, 8 equiv.) de *N,N*-diisopropiltilamina y 14,9 g (19,85 mmol, 12 equiv.) de 2,2',2''-[10-(1-[[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-1-oxopropan-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (véase el documento WO 2001051095 A2) la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó durante 8 horas a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 40 - 50 ml. El concentrado se vertió en agitación en 600 ml de acetato de etilo, el precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua, la solución resultante se ultrafiltró con agua usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP produciendo 3,42 g (80 %, 1,33 mmol) del compuesto del título.

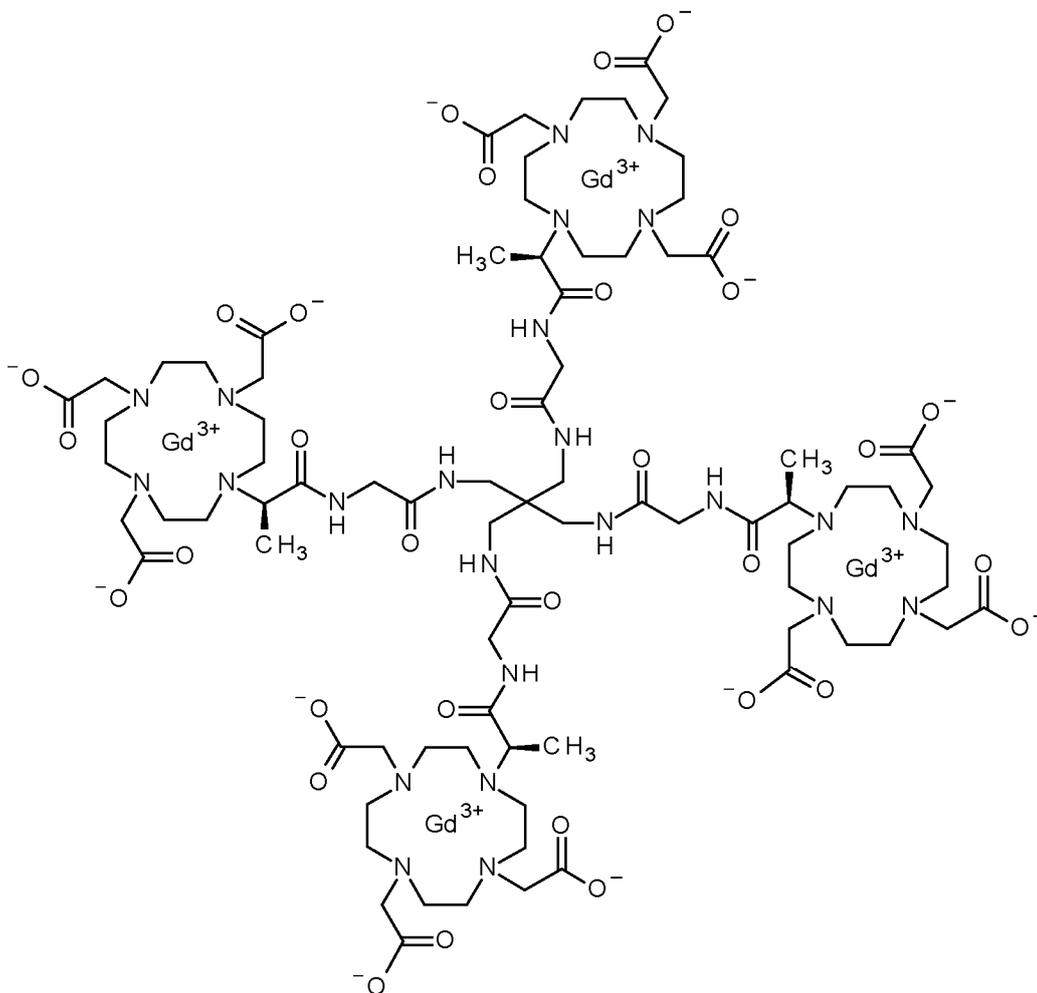
**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,42 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1290,4 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 860,7 (M + H)<sup>3+</sup>.

El Ejemplo 3 comprende una mezcla de estereoisómeros, que exhiben las siguientes configuraciones absolutas: todo R, todo S, RRRS, SSSR, RRSS.

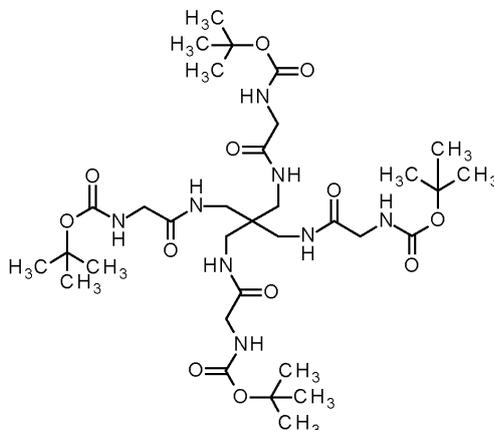
### Ejemplo 3-1

**Tetragadolinio{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[(2R)-2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)-acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il}acetato**



## Ejemplo 3-1a

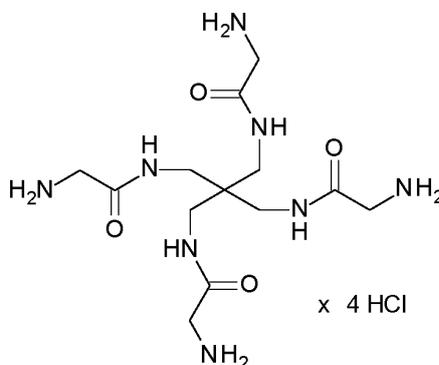
**{10,10-bis[(((*tert*-butoxicarbonil)amino)acetil)amino]metil]-2,2-dimetil-4,7,13-trioxo-3-oxa-5,8,12-triazatetradecan-14-il}carbamato de *tert*-butilo**



- 5 Una mezcla de tetraclorhidrato de 2,2-bis(aminometil)propano-1,3-diamina (851 mg, 3,06 mmol, 1 equiv.; véase W. Hayes y col., *Tetrahedron* 59 (2003), 7983 - 7996) en diclorometano (50 ml) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (6,00 equiv., 3,20 ml, 18,4 mmol) y *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicinato de 2,5-dioxipirrolidin-1-ilo (n.º CAS [3392-07-2]; 6,00 equiv., 5,00 g, 18,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua, el precipitado formado se retiró por filtración y se lavó con agua y diclorometano. El material precipitado se
- 10 sometió a cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (800 mg, 34 %).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,36 (s, a, 36H), 2,74 - 2,76 (m, 8H), 3,48 - 3,50 (m, 8H), 6,96 (s, a, 0,4H\*), 7,40 - 7,42 (m, 3,6H\*), 7,91 - 8,00 (m, 4H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 761,4 (M + H)<sup>+</sup>; Tr. = 1,16 min.

## Ejemplo 3-1b

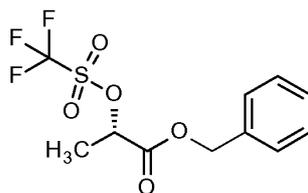
- 15 **Tetraclorhidrato de 2-amino-*N*-(3-[(aminoacetil)amino]-2,2-bis[(aminoacetil)amino]propil)acetamida**



- Una suspensión de {10,10-bis[(((*tert*-butoxicarbonil)amino)acetil)amino]metil]-2,2-dimetil-4,7,13-trioxo-3-oxa-5,8,12-triazatetradecan-14-il}carbamato de *tert*-butilo (1,00 equiv., 800 mg, 1,05 mmol) del ejemplo 11a en CPME (10 ml) se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con HCl en CPME (10 equiv., 3,5 ml de una solución 3 M, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante una noche tras lo cual se añadieron dioxano (4 ml) y otra cantidad de HCl en CPME (30 equiv., 11 ml de una solución 3 M, 32 mmol) y se continuó agitando a ta durante 2 días. La suspensión resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título (575 mg, cuant.) que no se purificó adicionalmente.
- 20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 3,17 - 3,18 (m, 8H), 3,59 - 3,61 (m, 8H), 8,21 (s, a, 12H), 8,55 (t, 4H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 361,2 (M - 3HCl - Cl)<sup>+</sup>; Tr. = 0,10 min.
- 25

## Ejemplo 3-1c

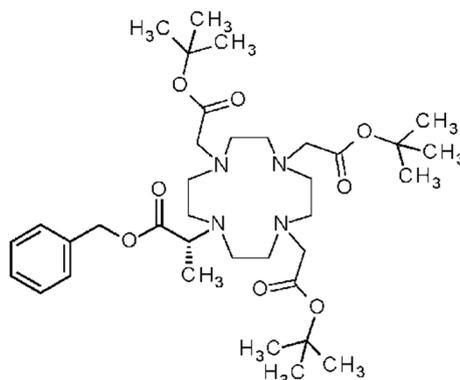
**(2S)-2-[[[(Trifluorometil)sulfonyl]oxi]propanoato de bencilo**



- Preparado de acuerdo con H.C.J. Ottenheim y col., Tetrahedron 44 (1988), 5583 - 5595: Una solución de éster bencílico del ácido (S)-(-)-láctico (n.º CAS [56777-24-3]; 1,00 equiv., 5,00 g, 27,7 mmol) en diclorometano seco (95 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con trifluorometanosulfónico anhídrido (n.º CAS [358-23-6]; 1,1 equiv., 5,2 ml, 8,6 g, 31 mmol). Después de agitar durante 5 min se añadió 2,6-dimetilpiridina (1,15 equiv., 3,72 ml, 3,42 g) y la agitación se continuó durante otros 5 min. La mezcla de reacción obtenida se usó directamente en la siguiente etapa.

### Ejemplo 3-1d

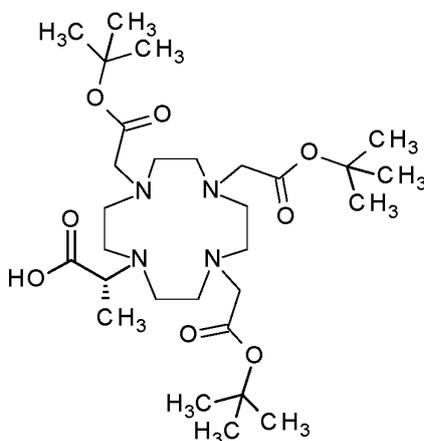
#### (2R)-2-[4,7,10-Tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoato de bencilo



- Una solución de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo (n.º CAS [122555-91-3]; 1,00 equiv., 9,52 g, 18,5 mmol) en diclorometano seco (75 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con la mezcla de reacción de (2S)-2-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]propanoato de bencilo en diclorometano preparado en el ejemplo 3-1c; y N,N-diisopropiletilamina (3,0 equiv., 9,7 ml, 55 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 6 días después de lo cual se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en fase amino (KP-NH®, hexano/acetato de etilo a diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (1,92 g, 14 %).
- RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,20 (d, 3H), 1,37 - 1,45 (m, 27H), 1,98 - 2,01 (m, 3H), 2,08 - 2,24 (m, 5H), 2,57 - 2,84 (m, 7H), 2,94 - 3,11 (m, 4H), 3,38 - 3,48 (m, 3H), 3,75 (c, 1H), 5,07 - 5,17 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 5H) ppm.
- CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 677,5 (M + H)<sup>+</sup>, m/z (z = 2) = 339,2 (M + H)<sup>2+</sup>; Tr. = 1,06 min.

### Ejemplo 3-1e

#### Ácido (2R)-2-[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-propanoico



- Una solución de (2R)-2-[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoato de bencilo (ejemplo 3-1d; 1,92 g, 2,84 mmol) en metanol (17,5 ml) se trató con Pd/C (10 % en peso; 0,050 equiv., 151 mg,

0,14 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,51 g, 88 %) que no se purificó adicionalmente.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,11 (s, a, 3H), 1,42 - 1,43 (m, 27H), 1,97 - 2,13 (m, 5H), 2,56 - 2,82 (m, 7H), 2,97 - 3,07 (m, 4H), 3,34 - 3,53 (m, 7H), 12,8 (s, a, 1H) ppm.

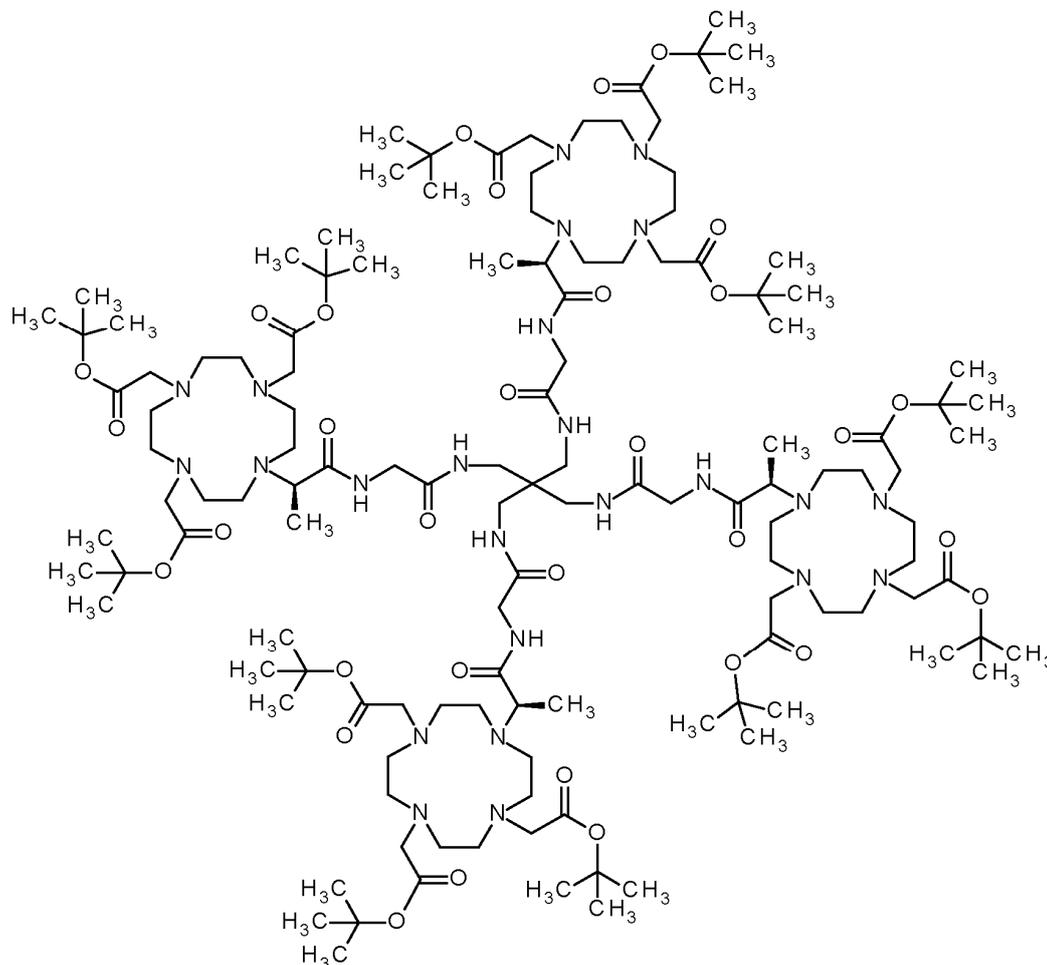
**UPLC** (ACN-NH<sub>3</sub>): Tr. = 1,31 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 587 (M + H)<sup>+</sup>.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 587 (M + H)<sup>+</sup>, m/z (z = 2) = 294,2 (M + H)<sup>2+</sup>; Tr. = 0,79 min.

### Ejemplo 3-1f

- 10 **{4,10-Bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis[(((2R)-2-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil)-amino]acetil]amino)metil]-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acetato de *terc*-butilo**



- 15 Una mezcla de ácido (2R)-2-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoico (ejemplo 3-1e; 12,0 equiv., 1,50 g, 2,56 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) se trató con HATU (14,4 equiv., 1,17 g, 3,07 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (14,4 equiv., 534 μl, 3,07 mmol) y se agitó a ta durante 20 minutos. Se añadió una suspensión de tetraclorhidrato de 2-amino-*N*-(3-[(aminoacetil)amino]-2,2-bis[[(aminoacetil)amino]propil]acetamida (ejemplo 3-1b; 1,00 equiv., 108 mg, 213 μmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 ml) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice en fase amino (KP-NH®, acetato de etilo a acetato de etilo/metanol) para dar el compuesto del título (260 mg, 42 %).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,03 (s, a, 5H), 1,28 (s, a, 7H), 1,36 - 1,43 (m, 108H), 1,87 - 2,24 (m, 23H), 2,42 (s, a, 4H), 2,53 - 2,84 (m, 41H), 2,97 - 3,18 (m, 17H), 3,28 (s, a, 5H), 3,39 - 3,46 (m, 6H), 3,58 (s, a, 7H), 3,76 (s, a, 2H), 4,01 (s, a, 3H), 7,81 (s, a, 5H), 8,33 (s, a, 2H), 9,27 (s, a, 1H) ppm.

**UPLC** (ACN-NH<sub>3</sub>): Tr. = 1,23 min.

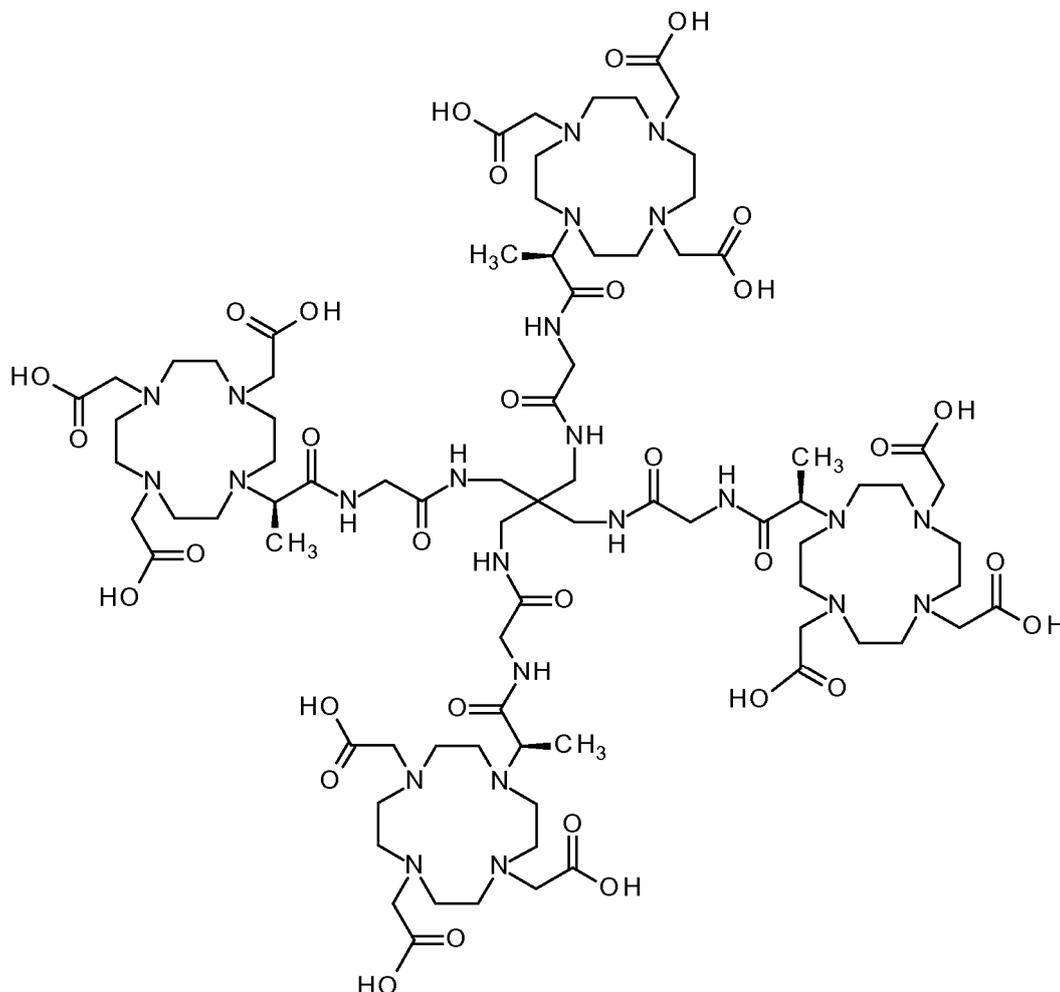
**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 4) = 660 (M + H)<sup>4+</sup>.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1318 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 879 (M + H)<sup>3+</sup>, m/z (z = 4) = 660 (M + H)<sup>4+</sup>; Tr. = 0,94 min.

## Ejemplo 3-1 g

Ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2R)-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetrazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético

5



Se trató {4,10-bis(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2R)-2-[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-amino}metil)-4,7,11,14-tetrazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de *tert*-butilo (ejemplo 3-1f; 260 mg, 0,099 mmol) se trató con TFA (25 ml) en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se recogió con agua (20 ml) y se liofilizó. El producto en bruto se usó sin caracterización adicional en la siguiente etapa química.

10

## Ejemplo 3-1

15 {4,10-Bis(carboxilatometil)-7-[(2R, 16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2R)-2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)-acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetrazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acetato de tetragadolínio

20

El material en bruto, ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2R)-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetrazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético del ejemplo 3-1 g se disolvió en agua (20 ml). Se añadió tetrahidrato de tris(acetato-kappaO)gadolinio (298 mg, 0,734 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. El valor del pH de la solución resultante se ajustó a 4,5 mediante la adición de una solución de hidróxido sódico acuoso (2 N) y se continuó agitando a 70 °C durante 2 días. La solución resultante se ultrafiltró con agua (7x100 ml) usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó produciendo el compuesto del título (70 mg, 27 % en dos etapas).

25

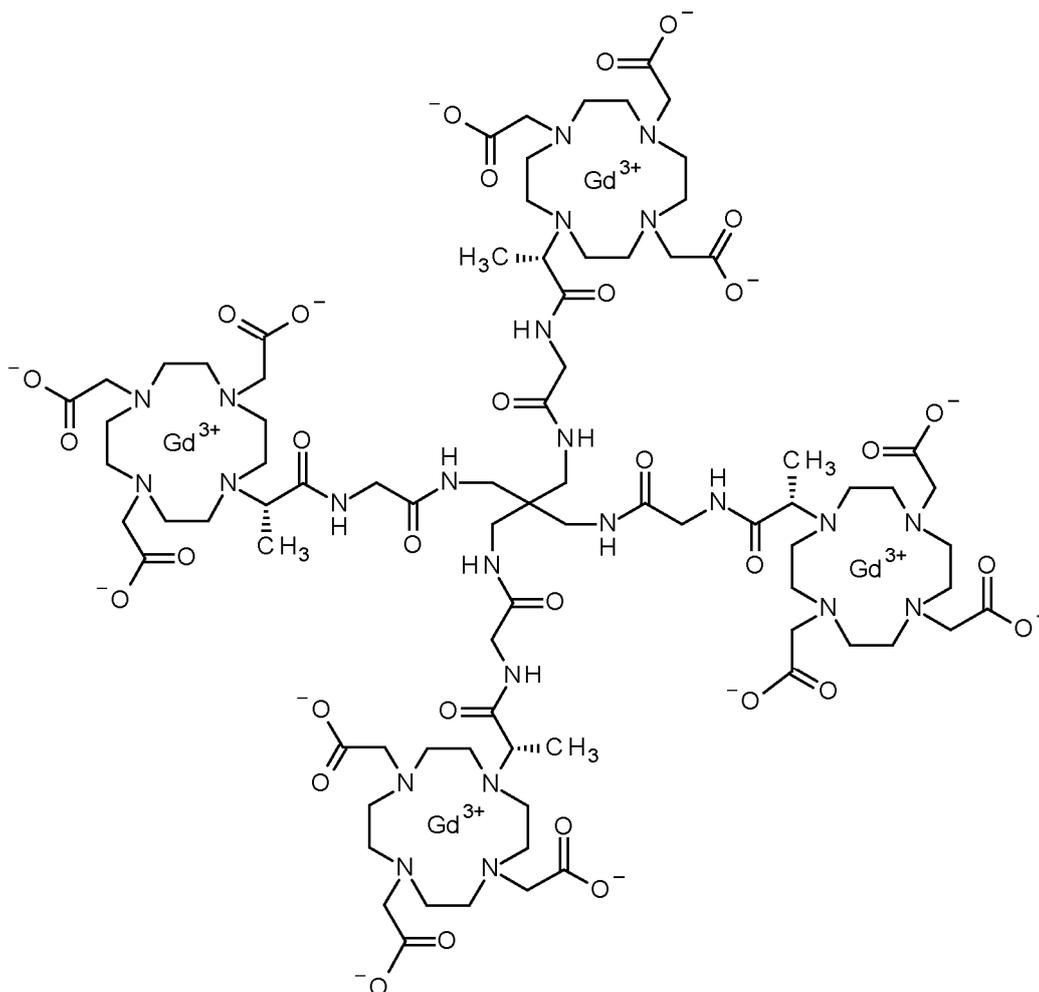
**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,39 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1290,1 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 860,3 (M + H)<sup>3+</sup>

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1290,3 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 860,9 (M + H)<sup>3+</sup>, m/z (z = 4) = 645,6 (M + H)<sup>4+</sup>; Tr. = 0,25 min.

## 5 Ejemplo 3-2

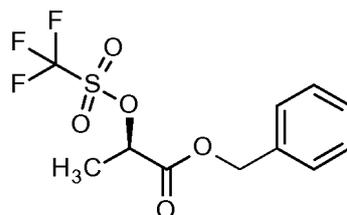
**{4,10-Bis(carboxilatometil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[[(2S)-2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]-amino}metil)-4,7,11,14-tetrazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino**



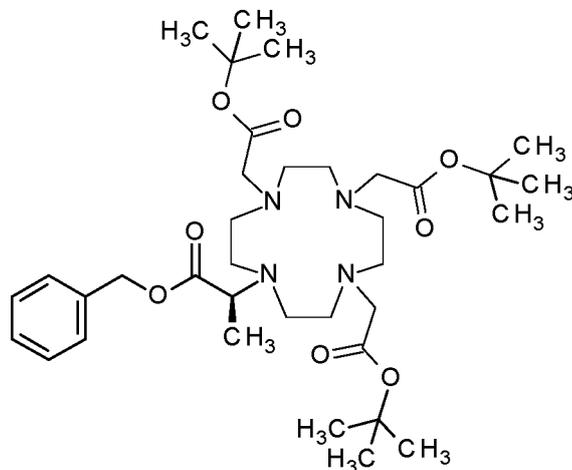
10

### Ejemplo 3-2a

**(2R)-2-[[[(Trifluorometil)sulfonyl]oxi]propanoato de bencilo**

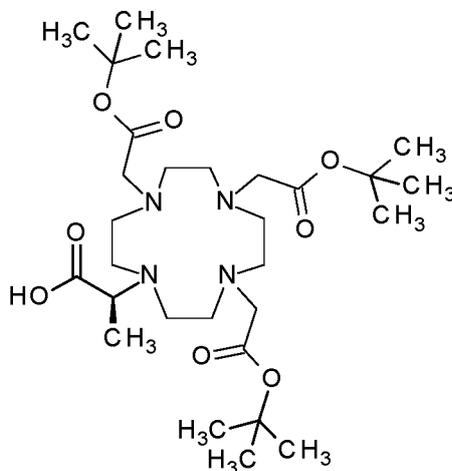


15 Preparado de manera análoga al isómero S correspondiente (ejemplo 3-1c) a partir del éster bencílico del ácido (R)-(+)-láctico (n.º CAS [74094-05-6]; 8,00 g, 44,4 mmol) en diclorometano. La mezcla de reacción obtenida se usó directamente en la siguiente etapa.

**Ejemplo 3-2b****(2S)-2-[4,7,10-Tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-propanoato de bencilo**

Preparado de manera análoga al isómero R correspondiente (ejemplo 3-1d) a partir de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo (n.º CAS [122555-91-3]; 1,00 equiv., 15,2 g, 29,6 mmol) y la mezcla de reacción de (2R)-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]propanoato de bencilo en diclorometano preparado en el ejemplo 3-2a.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 677,4 (M + H)<sup>+</sup>, m/z (z=2) = 339,2 (M + H)<sup>2+</sup>; Tr. = 0,94 min.

**Ejemplo 3-2c****10 Ácido (2S)-2-[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-propanoico**

Preparado de manera análoga al isómero R correspondiente (ejemplo 3-1e) a partir de (2S)-2-[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoato de bencilo (ejemplo 3-2b).

**UPLC** (ACN-NH<sub>3</sub>): Tr. = 1,31 min.

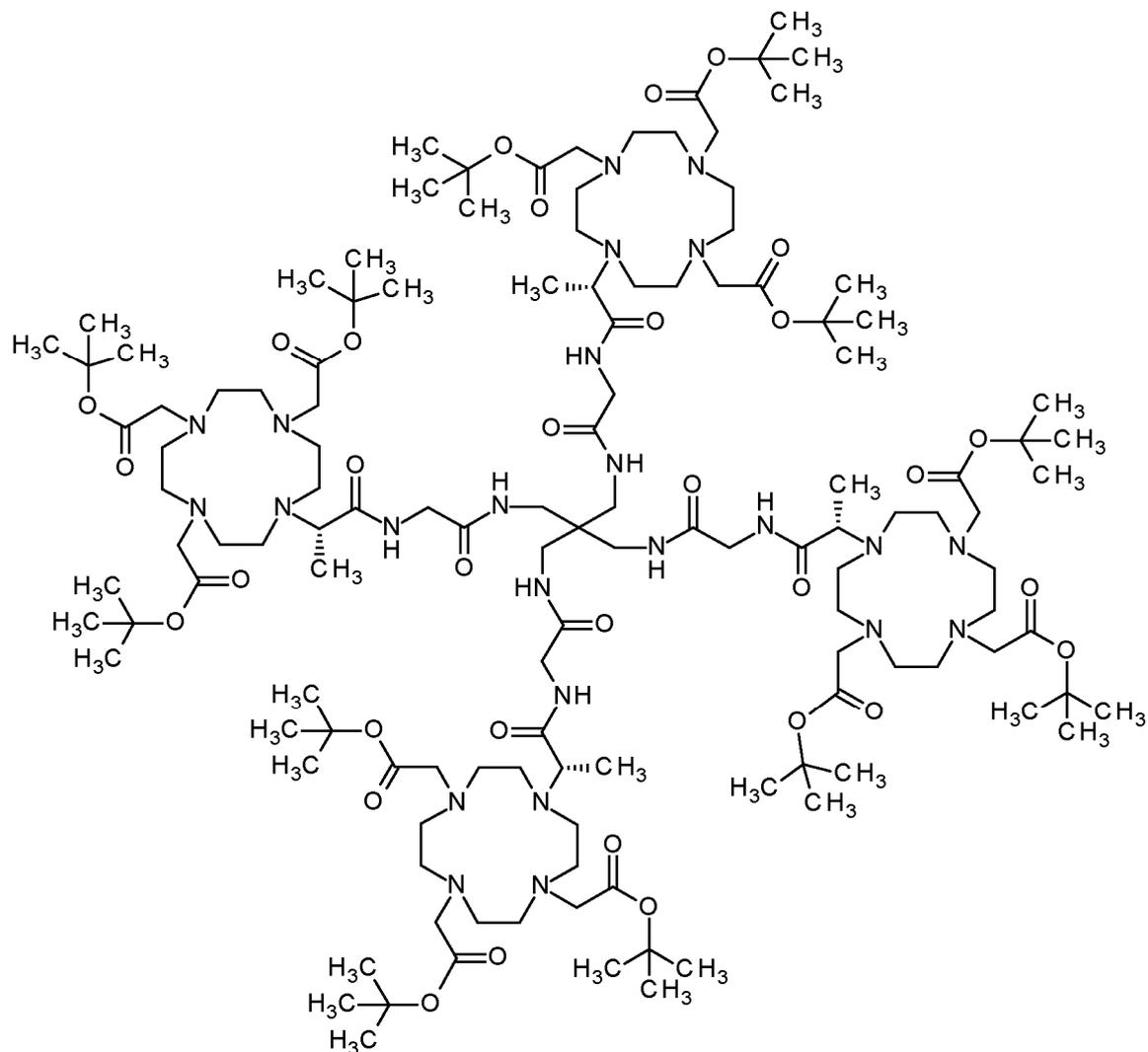
**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 587 (M + H)<sup>+</sup>.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 587,4 (M + H)<sup>+</sup>, m/z (z=2) = 294,2 (M + H)<sup>2+</sup>; Tr. = 0,82 min.

## Ejemplo 3-2d

{4,10-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-[(2*S*,16*S*)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[(2*S*)-2-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoíl]-amino)acetil]amino)metil]-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il}acetato de *terc*-butilo

5



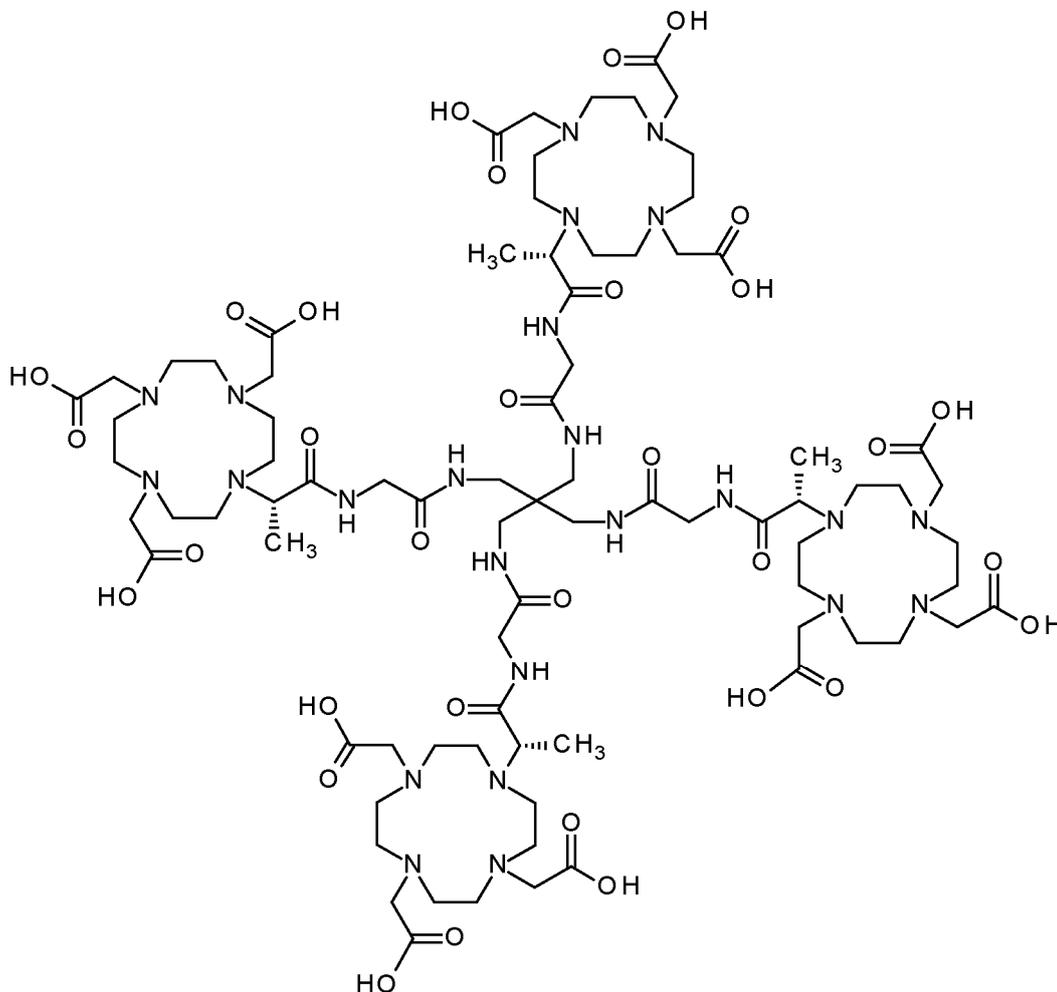
Preparado de manera análoga al isómero R correspondiente (ejemplo 3-1f) a partir del ácido (2*S*)-2-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoico (ejemplo 3-2c) y tetraclorhidrato de 2-amino-*N*-(3-[(aminoacetil)amino]-2,2-bis{[(aminoacetil)amino]metil}propil)acetamida (ejemplo 3-1b).

10 **CL-EM** ( $ES^+$ ):  $m/z$  ( $z=2$ ) = 1318 ( $M+H$ ) $^{2+}$ ,  $m/z$  ( $z=3$ ) = 879 ( $M+H$ ) $^{3+}$ ,  $m/z$  ( $z=4$ ) = 660 ( $M+H$ ) $^{4+}$ ; Tr. = 0,95 min.

## Ejemplo 3-2e

Ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2S)-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético

5



Preparado de manera análoga al isómero R correspondiente (ejemplo 3-1 g) a partir de {4,10-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2S)-2-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de *terc*-butilo (ejemplo 3-2d). El producto en bruto se usó sin caracterización adicional en la siguiente etapa química.

10

## Ejemplo 3-2

{4,10-Bis(carboxilatometil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2S)-2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolinio

15

Preparado de manera análoga al isómero R correspondiente (ejemplo 3-1) a partir del ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[({(2S)-2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético (ejemplo 3-2e) y tetrahidrato de tris(acetato-kappaO)gadolinio a pH 4,5. La solución de reacción resultante se ultrafiltró con agua (8x100 ml) usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó y se purificó por HPLC preparativa.

20

UPLC (ACN-HCOOH): Tr. = 0,41 min.

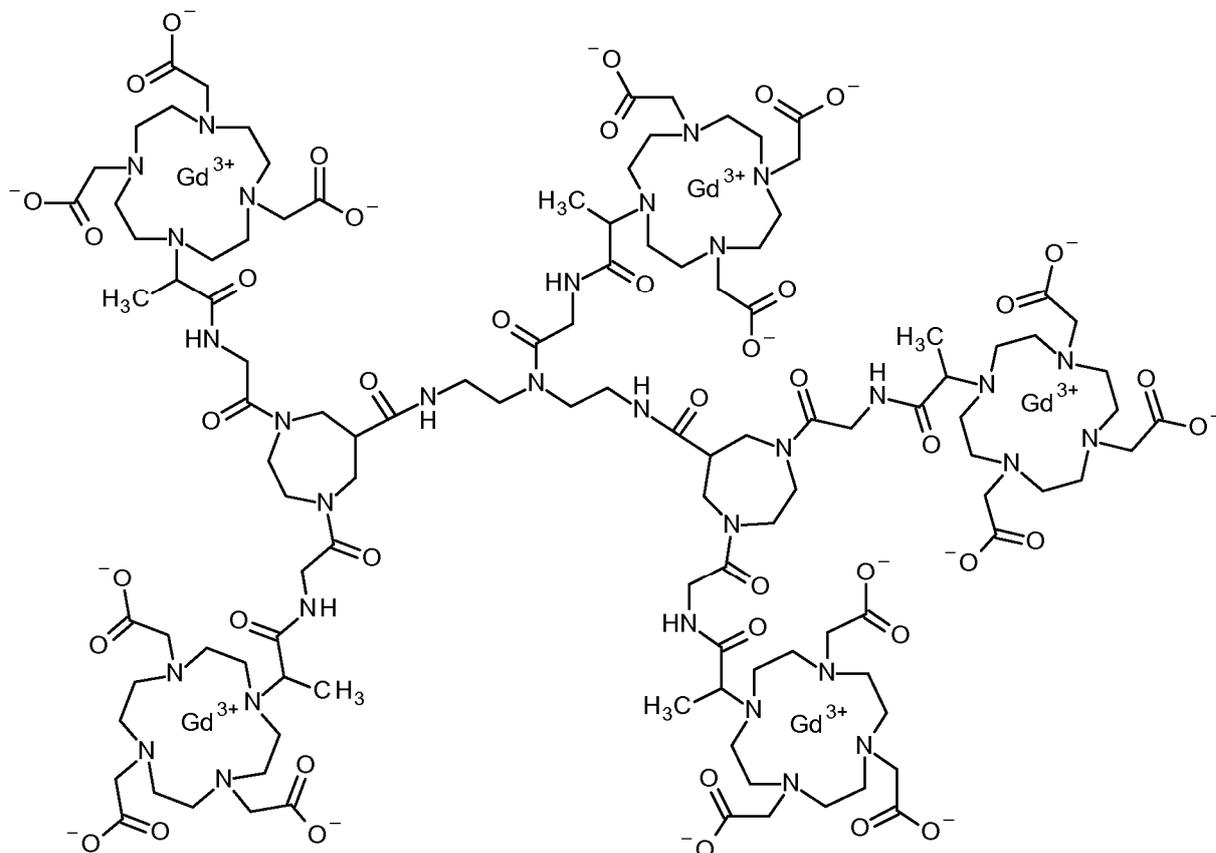
EM (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1290 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 861 (M + H)<sup>3+</sup>

25

CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1290 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 860 (M + H)<sup>3+</sup>, m/z (z = 4) = 645,6 (M + H)<sup>4+</sup>; Tr. = 0,23 min.

## Ejemplo 4

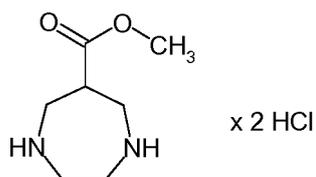
[4-(1-{[2-(bis(2-[(1,4-bis[(2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil)amino)acetil]-1,4-diazepan-6-il]carbonil)-amino]etil)amino)-2-oxoetil]amino)-1-oxopropan-2-il)-7,10-bis(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de pentagadolinio



5

## Ejemplo 4a

Dicloruro de 6-(metoxicarbonil)-1,4-diazepanodiiio



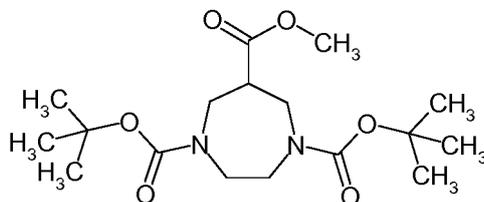
Se disolvieron 6,00 g (17,7 mmol) de 1,4-dibencil-1,4-diazepano-6-carboxilato de metilo [véase US 5,866,562] en 30 ml de metanol. Después de la adición de 6 ml de ácido clorhídrico acuoso (37 %), 6 ml de agua y 600 mg de paladio sobre carbón (10 %), la mezcla de reacción se hidrogenó (1 atm) durante 17 horas a 40 °C. El catalizador se retiró por filtración y la solución se evaporó a presión reducida produciendo 4,1 g (17,7 mmol, 100 %) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,62 - 3,84 (m, 9 H), 3,87 (s, 3 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,20 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 159,1 (M + H)<sup>+</sup>, base libre.

15

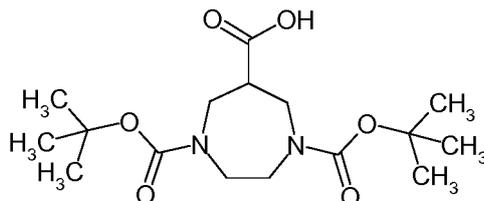
**Ejemplo 4b****1,4-Di-*terc*-butil 6-metil 1,4-diazepano-1,4,6-tricarboxilato**

5 Se disolvieron 4,00 g (17,3 mmol, 1 equiv.) de dicloruro de 6-(metoxicarbonil)-1,4-diazepanodiiio (ejemplo 4a) en 80 ml de DMF. Después de la adición de 7,71 g (76,2 mmol, 4,4 equiv.) de trimetil amina y 8,31 g (38,1 mmol, 2,2 equiv.) de dicarbonato de di-*terc*-butilo, la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con ácido cítrico acuoso (pH = 3 - 4), bicarbonato sódico acuoso semisaturado, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida produciendo 4,92 g (13,7 mmol, 79 %) del compuesto del título.

10 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,36 (s, 18 H), 2,69 - 3,27 (m, 4 H), 3,35 - 4,00 (m, 5 H), 3,62 (s, 3 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,32 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 359,2 (M + H)<sup>+</sup>.

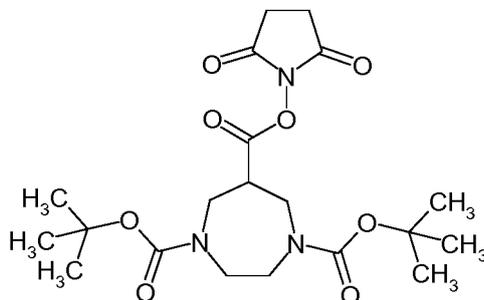
**Ejemplo 4c****Ácido 1,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1,4-diazepano-6-carboxílico**

15 Se disolvieron 4,86 g (13,66 mmol) de 1,4-di-*terc*-butil 6-metil 1,4-diazepano-1,4,6-tricarboxilato (ejemplo 4b) en 82 ml de THF. Después de la adición de 27 ml de hidróxido sódico acuoso (2 M) la mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó (pH = 3 - 4) mediante la adición de ácido cítrico. El producto en bruto se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad produciendo 4,67 g (12,4 mmol, 91 %) del compuesto del título.

20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,38 (s, 18 H), 2,58 - 2,86 (m, 1 H), 2,94 - 4,00 (m, 8 H), 12,50 (s, a, 1 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,12 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 345,2 (M + H)<sup>+</sup>.

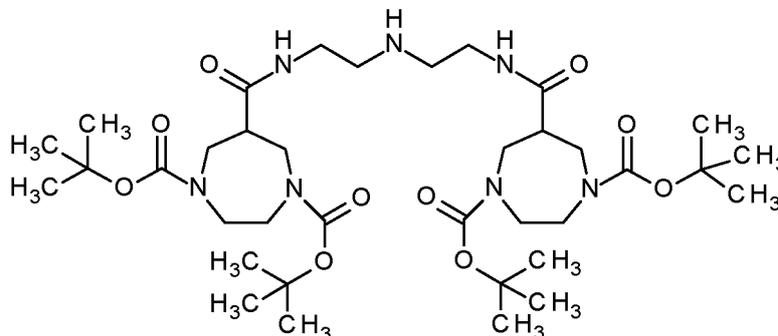
**Ejemplo 4d****6-[[2,5-Dioxopirrolidin-1-il]oxi]carbonil]-1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo**

25 Se disolvieron 1,76 g (5,11 mmol, 1 equiv.) de ácido 1,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1,4-diazepano-6-carboxílico (ejemplo 4c) y 0,65 g (5,62 mmol, 1,1 equiv.) de 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona en 50 ml de THF. Se añadió una solución de 1,16 g (5,62 mmol, 1,1 equiv.) de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida en 30 ml de THF y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 5 horas. La suspensión se enfrió a 0 °C y la urea precipitada se retiró por filtración. La solución final de éster activado se usó directamente para la siguiente etapa química.

30 **UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,24 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 442,3 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4e

6,6'-[iminobis(etano-2,1-diilcarbamoil)]bis(1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato) de tetra-*terc*-butilo

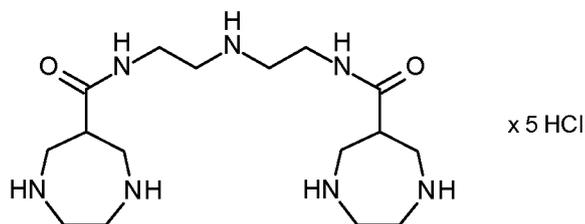
A la solución del éster activado (5,11 mmol, 2,2 equiv.) de 6-[[2,5-dioxo-pirrolidin-1-il]oxi]carbonil]-1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato de di-*terc*-butilo del ejemplo 4d se le añadieron 517 mg (5,11 mmol, 2,2 equiv.) de trietilamina y 240 mg (2,32 mmol, 1 equiv.) de N-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La solución se lavó con hidróxido sódico acuoso (0,1 M), con agua y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se aisló por evaporación y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice produciendo 1,20 g (1,59 mmol, 68 %) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,37 (s, 36 H), 2,51 - 2,70 (m, 7 H), 2,85 - 3,28 (m, 12 H), 3,45 - 4,10 (m, 8 H), 7,69 - 8,27 (m, 2 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,20 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 756,7 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 4f

Pentaclorhidrato de *N,N'*-(iminodietano-2,1-diil)bis(1,4-diazepano-6-carboxamida)

Se disolvieron 385 mg (0,51 mmol) de 6,6'-[iminobis(etano-2,1-diilcarbamoil)]bis(1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato) de tetra-*terc*-butilo (ejemplo 4e) en 5,7 ml de metanol y 1,7 ml ácido clorhídrico acuoso (37 %). La mezcla de reacción se calentó en agitación durante 2 horas a 50 °C. Durante el aislamiento, la suspensión se evaporó a sequedad produciendo 277 mg (0,51 mmol, 100 %) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,18 (t, 4 H), 3,32 - 3,40 (m, 2 H), 3,51 (t, 4 H), 3,57 - 3,69 (m, 16 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,24 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 356,3 (M + H)<sup>+</sup>, base libre.

## Ejemplo 4

## [4-(1-{[2-(bis{2-[(1,4-bis[{2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil}amino)acetil]-1,4-diazepan-6-il]carbonil)-amino]etil}amino)-2-oxoetil]amino)-1-oxopropan-2-il)-7,10-bis(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de pentagadolinio

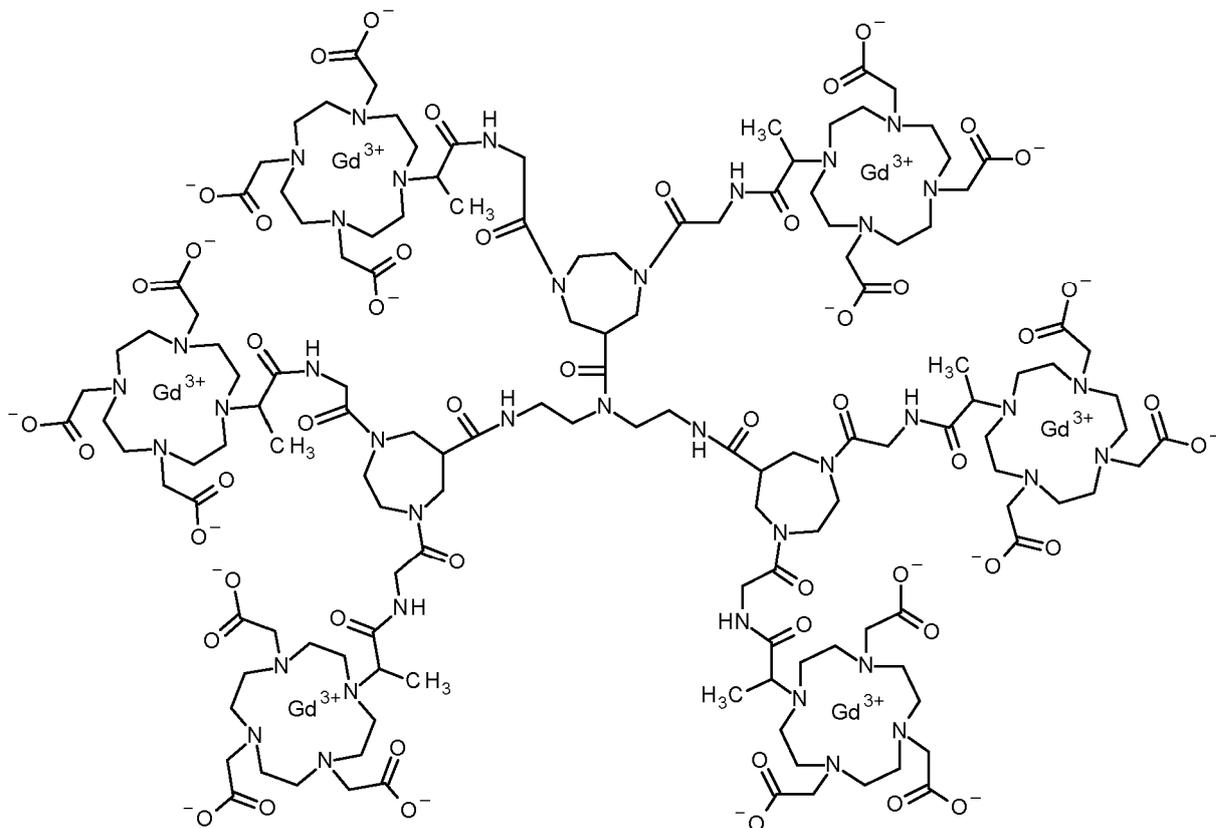
Se disolvieron 150 mg (279 μmol, 1 equiv.) de pentaclorhidrato de *N,N'*-(iminodietano-2,1-diil)bis(1,4-diazepano-6-carboxamida) (ejemplo 4f) en 60 ml de DMSO. Después de la adición de 451 mg (3,49 mmol, 12,5 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,67 g (4,88 mmol, 17,5 equiv.) de 2,2',2''-[10-(1-[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino)-1-oxopropan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (véase el documento WO 2001051095 A2), la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó durante 8 horas a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 15 - 20 ml. El concentrado se vertió en agitación en 400 ml de acetato de etilo, el precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se disolvió en agua, la solución resultante se ultrafiltró con agua usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP produciendo 672 mg (197 μmol, 70 %) del compuesto del título.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,43 min.

**EM** (ES<sup>-</sup>): m/z (z = 2) = 1706,3 (M - 2H)<sup>2-</sup>m; (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 4) = 854,5 (M + 4H)<sup>4+</sup>.

## Ejemplo 5

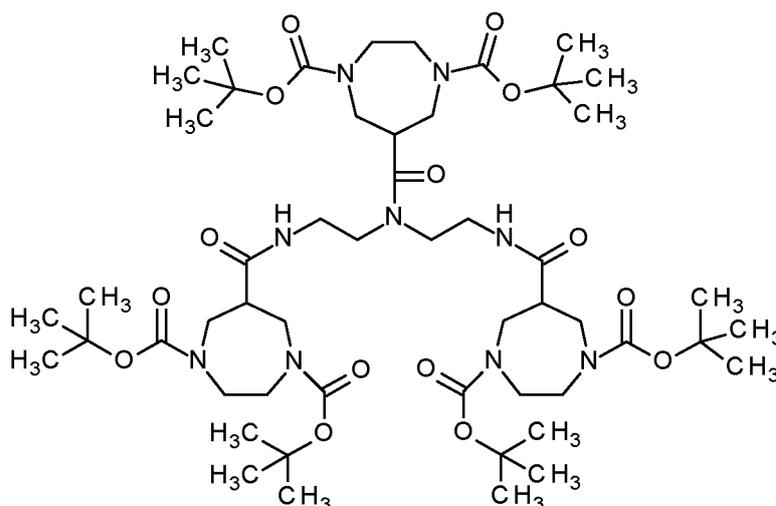
2,2',2'',2'''-2''''-2'''''-2''''''-2'''''''-2''''''''-2'''''''''-2''''''''''-2'''''''''''-  
 {Etano-1,2-diilcarbamoil-1,4-diazepano-6,1,4-triiltris[(2-oxoetano-2,1-diil)imino(1-oxopropano-1,2-diil)-1,4,7,10-  
 tetraazaciclododecano-10,1,4,7-tetrail]}octadecaacetato de hexagadolino



5

## Ejemplo 5a

6,6',6''-(Etano-1,2-diilcarbamoil)tris(1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato) de hexa-*terc*-butilo

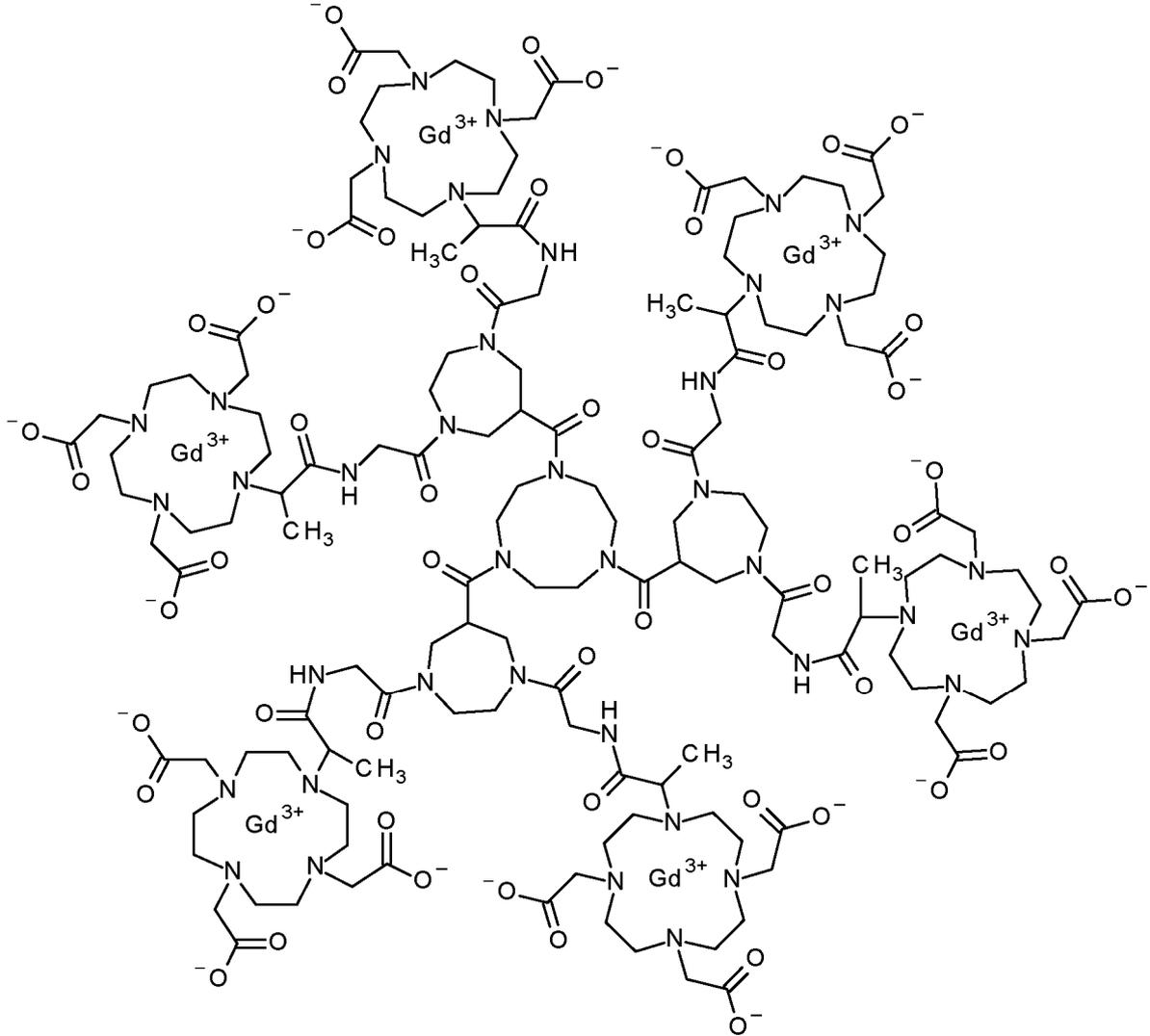


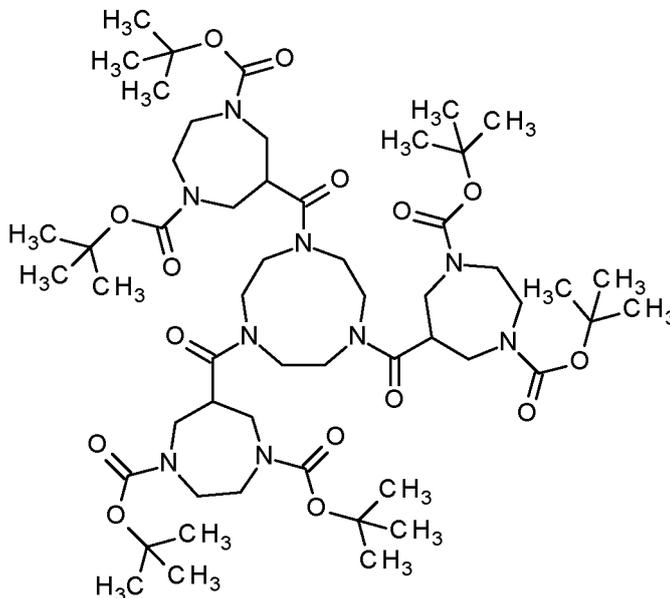
10 Se disolvieron 1,20 g (3,48 mmol, 3 equiv.) de ácido 1,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1,4-diazepano-6-carboxílico (ejemplo 4c), 540 mg (4,18 mmol, 3,6 equiv.) de diisopropiletamina y 1,59 g (4,18 mmol, 3,6 equiv.) de HATU en 30 ml de DMF y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota de una solución de 120 mg (1,16 mmol, 1 equiv.) de N-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina y de 540 mg (4,18 mmol, 3,6 equiv.) de N,N-diisopropiletamina en 8 ml de DMF, la mezcla de reacción resultante se calentó en agitación durante 3 horas a 70 °C.  
 15 Después de enfriar y diluir con diclorometano, la solución se lavó con hidróxido sódico acuoso (0,1 M), con ácido cítrico acuoso (1 %), con agua y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se aisló por evaporación a presión



Ejemplo 6

2,2',2'',2''',2'''' ,2''''' ,2'''''' ,2''''''' ,2'''''''' ,2''''''''' ,2'''''''''' ,2''''''''''' ,2'''''''''''' ,2''''''''''''' ,2'''''''''''''' ,2''''''''''''' ,2'''''''''''''''' .  
 (1,4,7-Triazonano-1,4,7-triiltris{carbonil-1,4-diazepano-6,1,4-triilbis[(2-oxoetano-2,1-diil)imino(1-oxopropano-1,2-diil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10,1,4,7-tetrail]})octadecaacetato de hexagadolinio



**Ejemplo 6a****6,6',6''-(1,4,7-Triazonano-1,4,7-triiltricarbonil)tris(1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato) de hexa-*terc*-butilo**

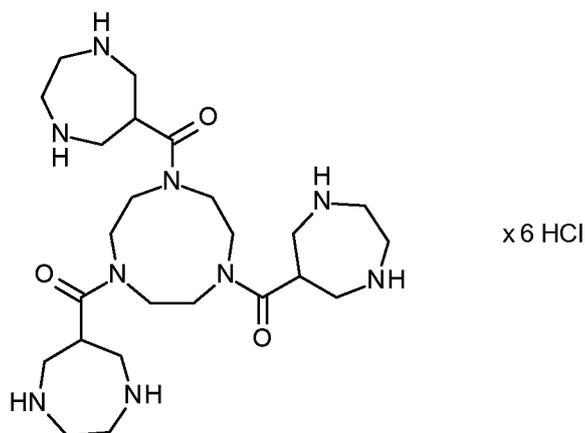
5 Se disolvieron 800 mg (2,32 mmol, 3 equiv.) de ácido 1,4-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1,4-diazepano-6-carboxílico (ejemplo 4c), 360 mg (2,79 mmol, 3,6 equiv.) de diisopropiletamina y 1,06 g (2,79 mmol, 3,6 equiv.) de HATU en 20 ml de DMF y se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición gota a gota de una solución de 100 mg (774  $\mu$ mol, 1 equiv.) de triclorhidrato de 1,4,7-triazonano y de 360 mg (2,79 mmol, 3,6 equiv.) de *N,N*-diisopropiletamina en 5 ml de DMF, la mezcla de reacción resultante se calentó en agitación durante 3 horas a 70 °C.

10 Después de enfriar y diluir con diclorometano, la solución se lavó con hidróxido sódico acuoso (0,1 M), con ácido cítrico acuoso (1 %), con agua y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se aisló por evaporación a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice produciendo 545 mg (492  $\mu$ mol, 63 %) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,47 (s, 54 H), 2,85 - 4,45 (m, 39 H) ppm.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,73 min.

15 **EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 1108,8 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6b****Hexaclorhidrato de 1,4,7-triazonano-1,4,7-triiltris(1,4-diazepan-6-ilmetanona)**

20 Se disolvieron 380 mg (343  $\mu$ mol) de 6,6',6''-(1,4,7-triazonano-1,4,7-triiltricarbonil)tris(1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato) de hexa-*terc*-butilo (ejemplo 6a) en 3,90 ml de metanol y 1,72 ml de ácido clorhídrico acuoso (37 %). La mezcla de reacción se calentó en agitación durante 2,5 horas a 50 °C. Durante el aislamiento, la suspensión se evaporó a sequedad produciendo 257 mg (354  $\mu$ mol, 103 %) del compuesto del título.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,19 min.

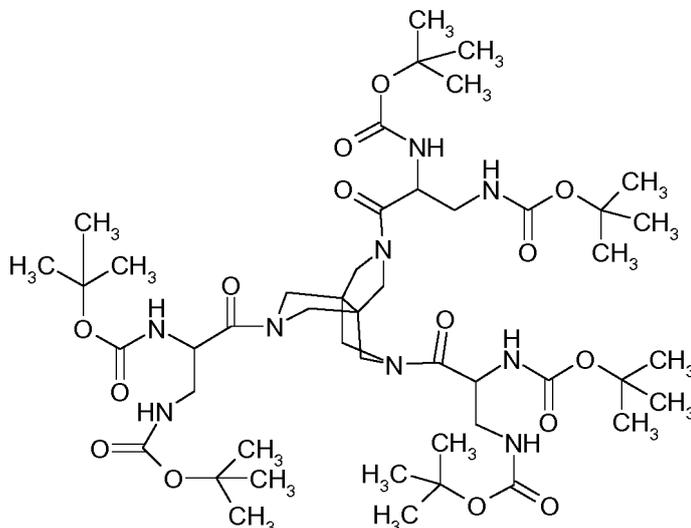
**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 508,4 (M + H)<sup>+</sup>, base libre.





## Ejemplo 8b

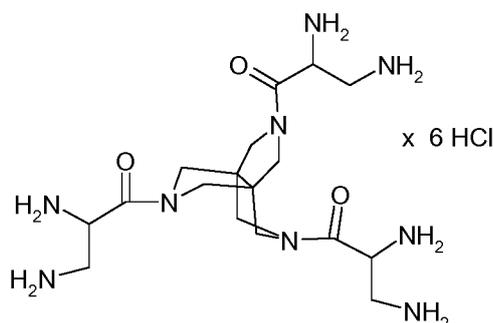
**tert-butil-{1-[5,8-bis{2,3-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoil}dihidro-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-(metanoiminometano)pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(3*H*)-il]-3-[(*tert*-butoxicarbonil) amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato**



- 5 Una solución preparada de 431,5 mg (0,89 mmol, CAS [201472-68-6]) de sal *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]alanina *N,N*-diciclohexilamonio, 0,44 ml (2,54 mmol) de *N,N*-diisopropiletamina y 386 mg (1,0 mmol) de HATU en 4,3 ml de DMF se añadió a 38,9 mg (254  $\mu$ mol) de tetrahidro-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-(metanoiminometano)pirrolo[3,4-*c*]pirrol en 2 ml de DMF. Después de agitar la mezcla combinada durante 20 min a temperatura ambiente el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en fase amino (acetato de etilo en hexano, 0 al 100 %) seguido por HPLC preparativa (C18-Chromatorex 10  $\mu$ m, acetonitrilo en agua + ácido fórmico al 0,1 %, 65 % al 100 %) para producir 68,6 mg de *tert*-butil-{1-[5,8-bis{2,3-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoil}dihidro-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-(metanoimino-metano)pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(3*H*)-il]-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1-oxopropan-2-il}-carbamato.
- 10 **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1,43 (s, a, 54H), 3,34 - 3,97 (m, 18H), 4,48 (s, a, 3H), 5,01-5,67 (m, 6H) ppm.
- 15 **UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 1,48 min.  
**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 1012,6 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8c

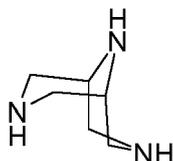
**Hexacloruro de 3,3',3''-[1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-(metanoiminometano)pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5,8(3*H*,6*H*)-triiil]-tris(3-oxopropano-1,2-diaminio)**



- 20 Se disolvieron 65 mg (60  $\mu$ mol) de *tert*-butil-{1-[5,8-bis{2,3-bis[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propanoil}dihidro-1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-(metanoiminometano)pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(3*H*)-il]-3-[(*tert*-butoxi-carbonil)amino]-1-oxopropan-2-il}carbamato (ejemplo 8b) en 2,0 ml de DMF y se añadieron 0,48 ml de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó en radiación de microondas durante 10 min a 80 °C mientras se agitaba. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en una pequeña cantidad de agua y se liofilizó para producir 38,9 mg de hexacloruro de 3,3',3''-[1*H*,4*H*-3*a*,6*a*-(metanoiminometano)pirrolo[3,4-*c*]pirrol-2,5,8(3*H*,6*H*)-triiil]tris(3-oxopropano-1,2-diaminio).
- 25 **RMN <sup>1</sup>H** (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 3,40 - 3,50 (m, 3H), 3,52 - 3,56 (m, 3H), 3,79 - 4,19 (m, 12H), 4,51 - 4,54 (m, 3H) ppm.
- UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,20 min.  
**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 412,3([M + H]<sup>+</sup>, base libre).

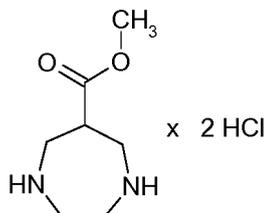
30



**Ejemplo 9a****3,7,9-Triazabicyclo[3.3.1]nonano**

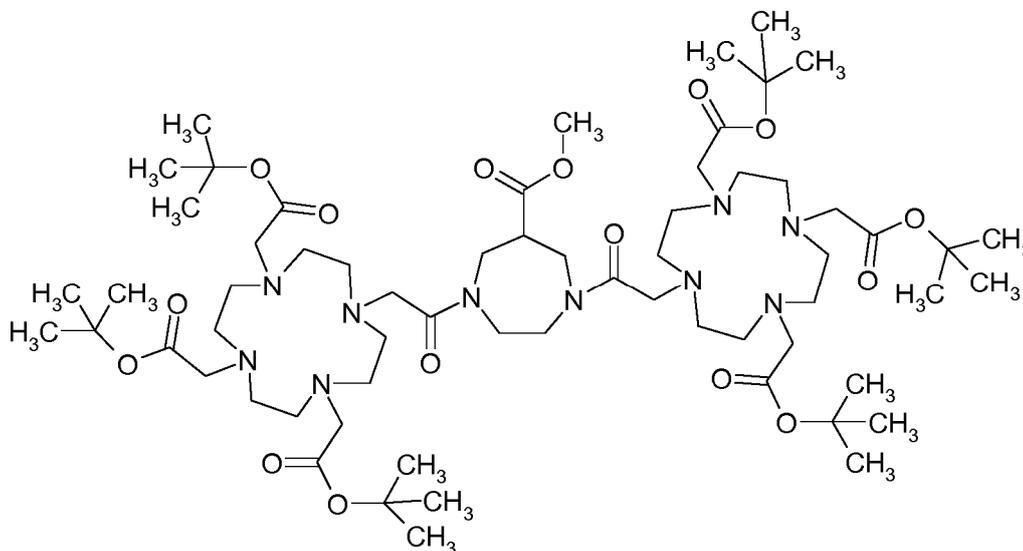
5 Se calentaron a reflujo 220 mg (0,49 mmol) de 3,9-dibencil-7-(fenilsulfonil)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.1]nonano (preparado a través de los procedimientos mostrados en Tetrahedron Letters, 2005, 46, 5577-5580) en 3,4 ml de ácido bromhídrico acuoso (47 %) y 1,8 ml de ácido acético durante 17 horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en agua y la fase acuosa se lavó dos veces con diclorometano. La fase acuosa se liofilizó y se recogió en una pequeña cantidad de agua y se pasó a través de una columna de intercambio aniónico (DOWEX 1X8) mediante elución con agua. La fracción básica se recogió y se concentró para producir 29,6 mg de 3,7,9-triazabicyclo[3.3.1]nonano en forma de la base libre.

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2,88 (t, 2H), 3,15 (d, 8H) ppm.

**Ejemplo 9b****Dicloruro de 6-(metoxicarbonil)-1,4-diazepanodiiio**

15 A 8,3 g (24,5 mmol) de 1,4-dibencil-1,4-diazepano-6-carboxilato de metilo (preparado de forma análoga al documento US005866562A, pág. 9) en 42 ml de metanol se le añadieron 8,3 ml de ácido clorhídrico concentrado, 2 ml de agua y 830 mg paladio sobre carbón (10 %). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas a 40 °C y 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró al vacío, después de lo cual se añadió tolueno dos veces y se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir 5,65 g de dicloruro de 6-(metoxicarbonil)-1,4-diazepanodiiio.

20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3,49 - 3,68 (m, 9H), 3,70 - 3,73 (m, 4H), 3,75 (s, 3H) ppm.

**Ejemplo 9c****1,4-Bis{[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}-1,4-diazepano-6-carboxilato de metilo**

25 A 200 mg (0,78 mmol) de dicloruro de 6-(metoxicarbonil)-1,4-diazepanodiiio en 10 ml de diclorometano se le añadieron

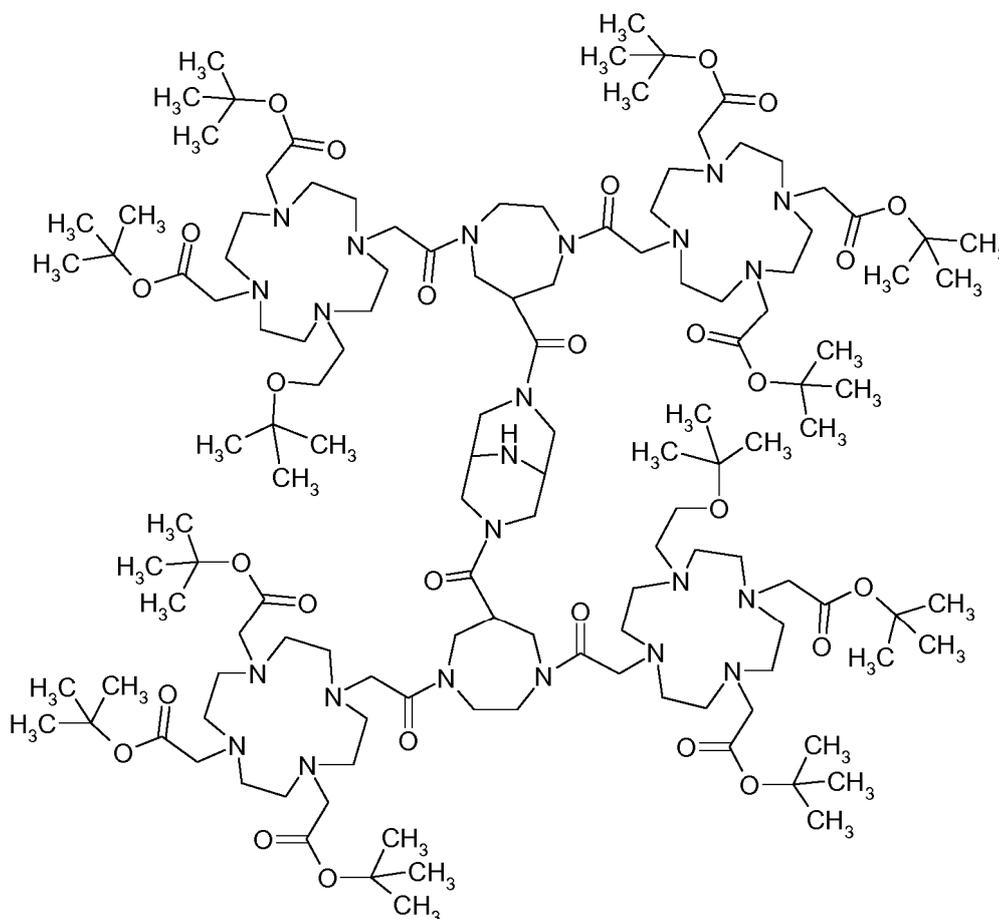
10 ml (6,2 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadieron 1,04 g (1,56 mmol) de 2,2',2''-(10-[2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo (preparado de manera análoga a Cong Li y col., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, pág. 15072-15073; S3-5 y Galibert y col., *Bioorg. Med. Chem. Letters* 2010 (20), 5422-5425) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en fase amino (acetato de etilo en hexano, 20 al 100 %, después etanol en acetato de etilo del 0 al 100 %) para producir 210 mg del compuesto del título.

**UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,94 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 1267,6 (M + 1H)<sup>+</sup>

### 10 Ejemplo 9d

**2,2',2'',2''',2''''-2''''',2''''''-2''''''',2''''''''-2''''''''',2''''''''''-2''''''''''-(3,7,9-triaza-biciclo[3.3.1]nonano-3,7-diilbis{carbonil-1,4-diazepano-6,1,4-triilbis[(2-oxoetano-2,1-diil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10,1,4,7-tetrail]})dodecaacetato de dodeca-*tert*-butilo**



15 Se disolvieron 305 mg (0,24 mmol) de 1,4-bis[[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetra azaciclododecan-1-il]acetil]-1,4-diazepano-6-carboxilato de litio (ejemplo 9c) en 3,9 ml de THF y se añadió una solución de 6,6 mg hidróxido de litio en 0,87 ml de agua. Después de agitar durante 15 min el disolvente se retiró a presión reducida y se disolvió

20 1,4-bis[[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-1,4-diazepano-6-carboxilato de litio en bruto (300 mg) en 2,0 ml de diclorometano. Se añadieron 120 µl (0,71 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 112 mg (0,30 mmol) de HATU y 40 mg (0,30 mmol) de 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol y después de agotarse durante 15 min, se añadió una solución de 15 mg (0,12 mmol) de 3,7,9-triazabicyclo[3.3.1]nonano en 1 ml de diclorometano y la mezcla se agitó durante 3 días. A 170 mg adicionales de 1,4-bis[[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-1,4-diazepano-6-carboxilato de litio en bruto en 1 ml de diclorometano se les añadieron 67 mg (0,18 mmol) de HATU, 24 mg (0,18 mmol) de 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol durante 15 min y 50 µl *N,N*-diisopropiletilamina. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió la solución de HATU recién preparada a la mezcla de reacción. Después de un día, el disolvente se retiró a presión reducida después de lo cual se añadió tolueno seis veces y se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en fase amino (acetato de etilo en hexano, 0 al 100 %, después etanol en acetato de etilo del 0 al 40 %) para producir

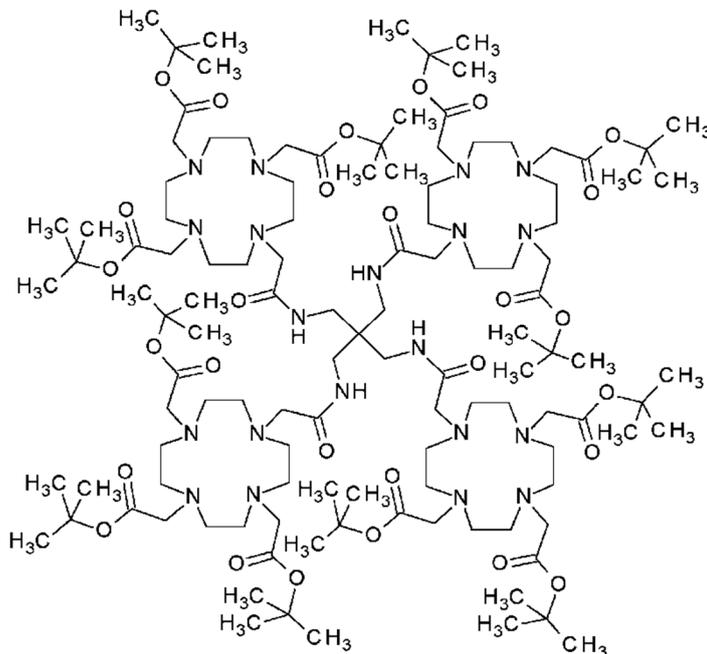
30 **UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,78-0,84 min.



## Ejemplo 10a

**{4,10-Bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-[2-oxo-2-({3-({[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)-2,2-bis[({[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino]metil]-propil]amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de *terc*-butilo**

5



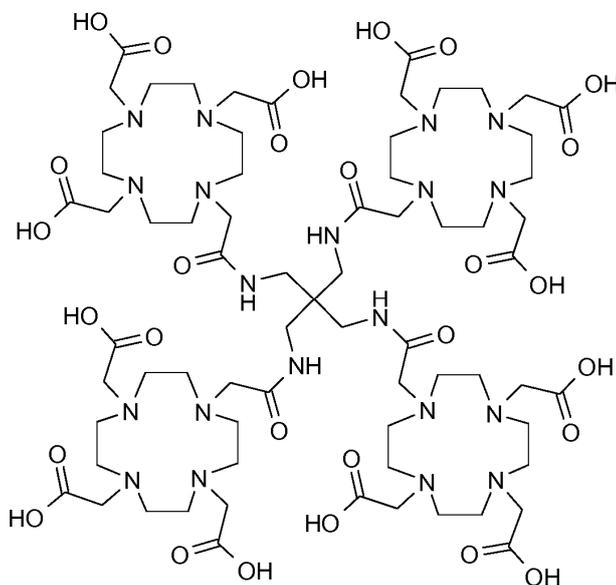
Se disolvieron 6,6 mg (49,8  $\mu$ mol, 1 equiv.) de 2,2-bis(aminometil)propano-1,3-diamina (véase W. Hayes y col., Tetrahedron 59 (2003), 7983 - 7996) en 7 ml de DMSO. Después de la adición de 77 mg (0,6 mmol, 12 equiv.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 400 mg (0,6 mmol, 12 equiv.) de 2,2'-(10-{2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo (véase M. Galibert y col., Bioorg. Med. Chem. Letters 2010 (20), 5422-5425 y J. Am.Chem.Soc. 2006, 128, pág. 15072-15073; S3-5) la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó durante una noche a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin caracterización adicional para la siguiente etapa química.

10

## Ejemplo 10b

**Ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[2-oxo-2-({3-({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]acetil)amino)-2,2-bis[({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-1-il]acetil)amino]metil]-propil]amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acético**

15



5 El {4,10-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-[2-oxo-2-({3-({4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)-2,2-bis[({4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)metil]propil]-amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acetato de *terc*-butilo en bruto del ejemplo 10a se disolvió en 40 ml de TFA. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin caracterización adicional para la siguiente etapa química.

### Ejemplo 10

#### {4,10-Bis(carboxilatometil)-7-[2-oxo-2-({3-({4,7,10-tris(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)-2,2-bis[({4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)metil]propil]-amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acetato de tetragadolinio

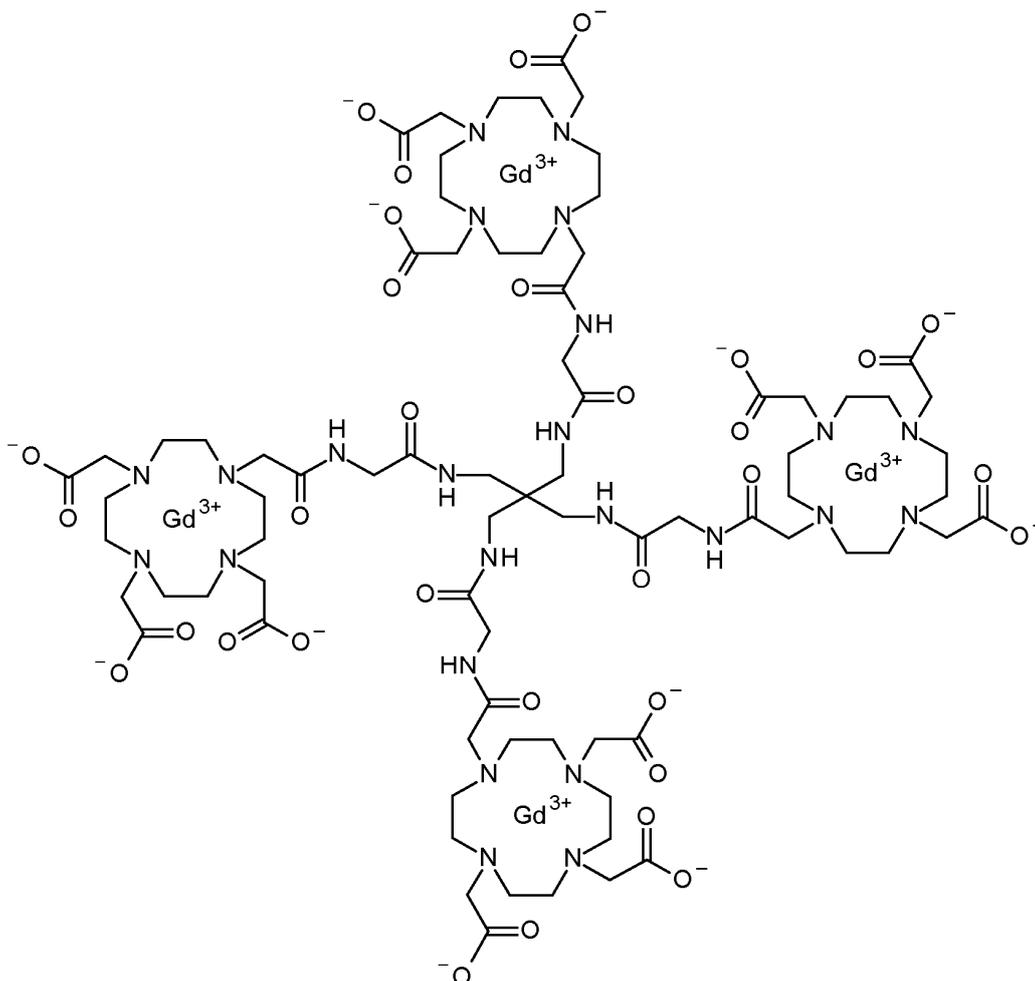
10 El ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[2-oxo-2-({3-({4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)-2,2-bis[({4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-1-il]acetil)amino)metil]propil]amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acético en bruto del ejemplo 10b se disolvió en 10 ml de agua. Después de la adición de 326 mg de tetrahidrato de tris(acetato-kappaO)gadolinio el valor de pH de la solución resultante se ajustó a 3,5 - 4,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se calentó en agitación durante una noche a 70 °C. La solución resultante se ultrafiltró con agua usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP produciendo 65 mg (28 μmol, 46 %) del compuesto del título.

15 **UPLC** (ACN-HCOOH): Tr. = 0,40 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1149,7 (M + 2H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 766,0 (M + 3H)<sup>3+</sup>

### 20 Ejemplo 11

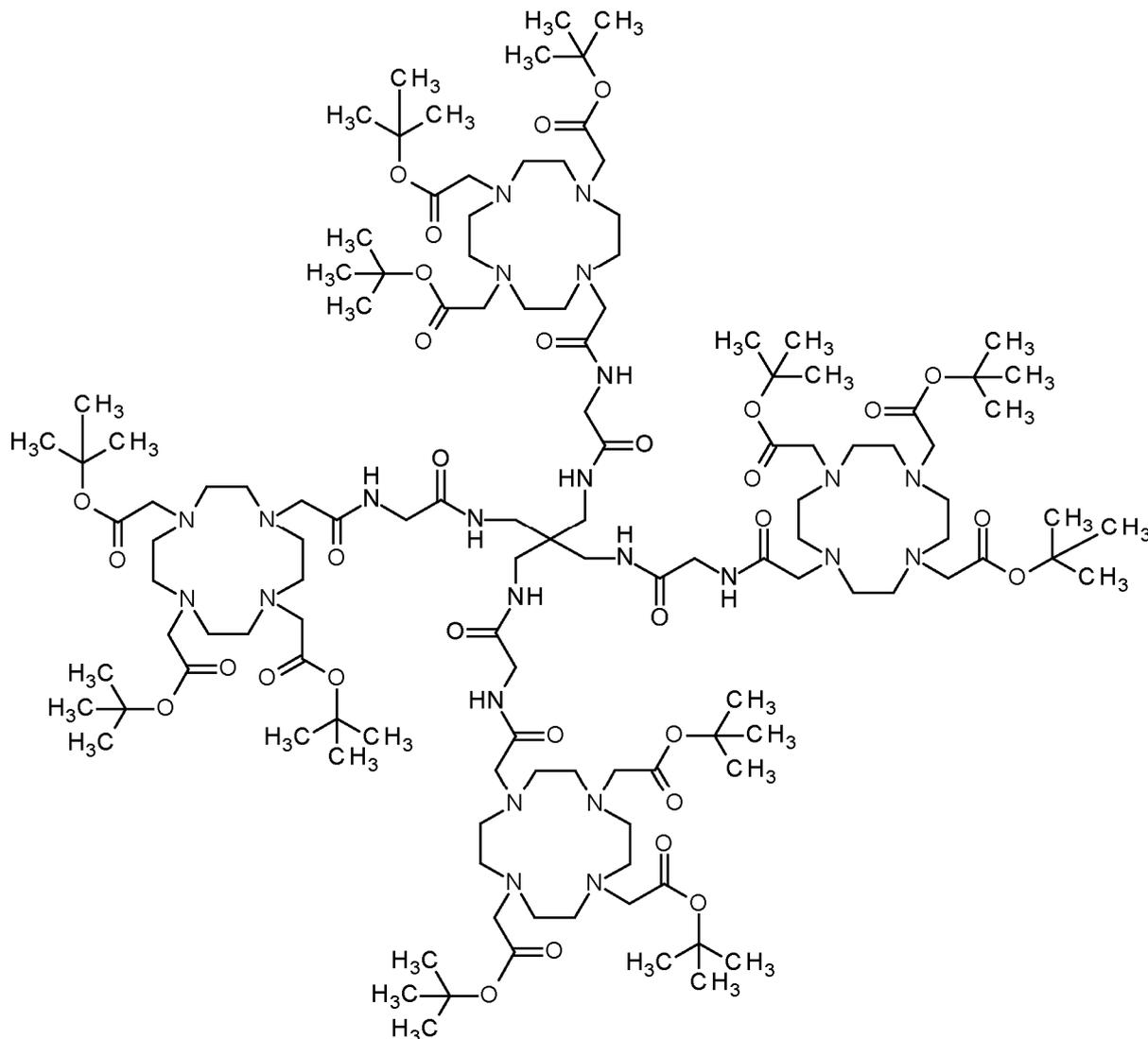
#### [4,10-Bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis[({4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino]acetil]amino)-metil]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acetato de tetragadolinio



## Ejemplo 11a

**[4,10-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino)-metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de *terc*-butilo**

5



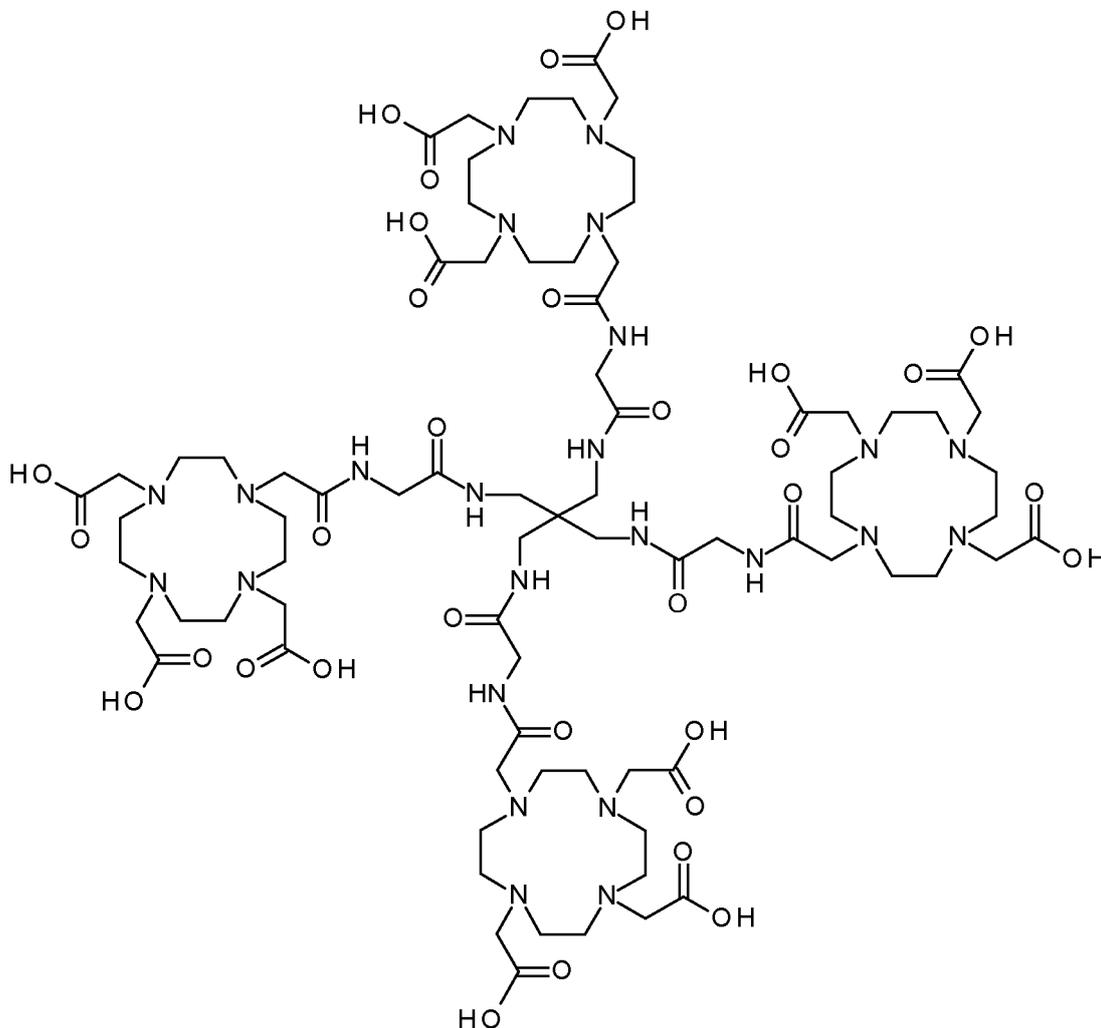
Se disolvieron 2,99 g (4,75 mmol, 12 equiv.) de N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acetil]glicina (véase M. Suchy y col., *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 2560 - 2566) y 732 mg (5,70 mmol, 14,4 equiv.) de etildiisopropilamina en 40 ml N,N-dimetilformamida. Después de la adición de 2,17 g de hexafluorofosfato 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU; 5,70 mmol, 14,4 equiv.) la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 100,1 mg (396  $\mu$ mol, 1 equiv.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propano-1,3-diaminio (véase W. Hayes y col., *Tetrahedron* 59 (2003), 7983 - 7996) y 982,7 mg (7,60 mmol, 19,2 equiv.) de etildiisopropilamina y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó sin caracterización adicional para la siguiente etapa química.

10

15

## Ejemplo 11b

Ácido [4,10-bis(carboximetil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético



5

El [4,10-bis(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)-metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de *terc*-butilo en bruto del ejemplo 11a se disolvió en 125 ml TFA. La solución resultante se agitó durante 2 horas a 70 °C, durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto oleoso se disolvió en 200 ml de agua, se aisló por liofilización y se usó sin caracterización adicional para la siguiente etapa química.

10

## Ejemplo 11

[4,10-Bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)-metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio

15

El ácido [4,10-bis(carboximetil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético en bruto del ejemplo 11b se disolvió en 100 ml de agua. Después de la adición de 2,89 g de tetrahidrato de tris(acetato-kappaO)gadolinio el valor de pH de la solución resultante se ajustó a 3,0 - 3,5 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se calentó en agitación durante 24 horas a 70 °C. La solución resultante se ultrafiltró con agua usando una membrana de 1 kDa y el retenido final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía RP produciendo 296 mg (120 μmol, 30 %) del compuesto del título.

20

25 UPLC (ACN-HCOOH): Tr. = 0,41 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1262,8 (M + 2H)<sup>2+</sup>, m/z (z =3) = 841,5 (M + 3H)<sup>3+</sup>.

**Compuesto de referencia 1**

Gadovist® (gadobutrol, Bayer AG, Leverkusen, Alemania)

**Compuesto de referencia 2**

5 Magnevist® (gadopentetato dimeglumina, Bayer AG, Leverkusen, Alemania)

**Compuesto de referencia 3**

Primovist® (gadoxetato disódico, Bayer AG, Leverkusen, Alemania)

**Compuesto de referencia 4**

Gadomer-17 se sintetizó como se describe en el documento EP0836485B1, Ejemplo 1k.

10 **Caracterización *in vitro* e *in vivo* de los compuestos de Ejemplo**

Los ejemplos se probaron en ensayos seleccionados una o más veces. Cuando se probaron más de una vez, los datos se documentan como valores promedio o como valores de la mediana, en los que

- el valor promedio, también denominado valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por el número de veces probados, y
- 15 • el valor de la mediana representa el número central del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor central. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores centrales.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los procedentes datos de los ensayos representan los valores promedio o los valores de la mediana calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos a partir del análisis de uno o más lotes de síntesis.

20

**Ejemplo A**

**Mediciones de relaxividad a 1,4 T**

Las mediciones de relaxividad a 1,41 T se realizaron utilizando un espectrómetro MiniSpec mq60 (Bruker Analytik, Karlsruhe, Alemania), operando a una frecuencia de resonancia de 60 MHz y una temperatura de 37 °C. Se determinaron los tiempos de relajación T<sub>1</sub> utilizando el procedimiento de recuperación inversión (IR) convencional con un retraso de relajación fijo de al menos 5 x T<sub>1</sub>. El tiempo de inversión variable (TI) se calculó de forma automática mediante el programa informático habitual del MiniSpec mq60 (8 etapas). Las mediciones de T<sub>2</sub> se realizaron utilizando una secuencia de pulsos Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG), aplicando un retraso de relajación de al menos 5 x T<sub>1</sub>.

25

Cada medida de relaxividad se realizó utilizando tres concentraciones distintas de Gd (3 concentraciones entre 0,05 y 2 mM). Los tiempos de relajación T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> de los compuestos de ejemplo 1-10 se midieron en distintos medios, por ejemplo en agua, suero bovino fetal (SFB, Sigma, F7524) y plasma humano.

30

Preparación de plasma humano: Para cada experimento se extrajo sangre roja de un voluntario usando tubos de citrato de 10 ml (Sarstedt S-Monovette 02.1067.001, 10 ml, citrato). Los tubos de citrato de 10 ml se invirtieron cuidadosamente 10 veces para mezclar la sangre y el anticoagulante, y se centrifugaron durante 15 minutos a 1811 g a temperatura ambiente (Eppendorf, Centrífuga 5810R).

35

Las relaxividades r<sub>i</sub> (donde i = 1, 2) se calcularon a partir de las tasas de relajación medidas R<sub>i</sub> en agua y plasma:

$$R_i = R_{i(0)} + r_i [C_{Gd}],$$

donde R<sub>i(0)</sub> representa la tasa de relajación del disolvente respectivo y C<sub>Gd</sub> la concentración del compuesto normalizado con respecto al gadolinio. Las concentraciones de gadolinio de las soluciones investigadas se verificaron mediante espectroscopía de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS Agilent 7500a, Waldbronn, Alemania).

40

Los valores de relaxividad determinados se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Relaxividades de los compuestos investigados en agua, suero fetal bovino (SFB) y plasma humano a 1,41 T y las relaxividades de los Compuestos de referencia 1-4 (CR1-CR4) a 1,5 T en agua y plasma bovino. Todos los valores se midieron a 37 °C, están normalizadas con respecto al Gd y se proporcionan en l mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>.

Ejemplo N.º	r <sub>1</sub> en agua*	r <sub>2</sub> en agua*	r <sub>1</sub> en SFB*	r <sub>2</sub> en SFB*	r <sub>1</sub> en plasma humano*	r <sub>2</sub> en plasma humano*
1	11,1	12,9	13,2	16,3	13,0	19,5
2	12,1	14,2	13,4	16,4	13,9	17,6
3	10,1	11,7	11,5	13,7	11,8	14,7
3-1	9,5	11,1	n.d.	n.d.	10,4	13,1
3-2	9,4	10,8	n.d.	n.d.	11,4	14,2
4	11,5	13,5	13,3	16,0	13,2	16,5
5	13,0	15,2	14,6	18,1	14,3	17,7
6	13,4	15,7	14,2	17,5	14,6	18,6
7	10,8	12,6	11,7	14,4	12,1	14,9
8	12,5	14,5	14,5	17,9	14,6	18,1
9	7,4	8,5	8,8	10,4	n.d.	n.d.
10	7,3	8,3	9,2	10,7	9,7	11,3
CR1^	3,3	3,9	5,2	6,1	n.d.	n.d.
CR2^	3,3	3,9	4,1	4,6	n.d.	n.d.
CR3^	4,7	5,1	6,9	8,7	n.d.	n.d.
CR4^	17,3	22	16	19	n.d.	n.d.

\* los valores se representan en l mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>  
 ^ Relaxividades de los compuestos de referencia de Rohrer y col. (Invest. Radiol. 2005; 40, 11: 715-724), plasma bovino (Kreaber GmbH, Pharmaceutical Raw Material, Ellerbek, Alemania)

**Mediciones de relaxividad a 3,0 T**

5 Las mediciones de relaxividad a 3,0 T se realizaron con un escáner de 3.0 T MRI de cuerpo entero (Philips Intera, Philips Healthcare, Hamburgo, Alemania), utilizando una bobina de rodilla (SENSE-Knee-8, Philips Healthcare, Hamburgo, Alemania). Los tubos de muestra (viales CryoTubetm, Thermo Scientific de 1,8 ml, Roskilde, Dinamarca) se colocaron en 3 hileras de 4 y 5 tubos en un soporte de plástico en una caja llena de agua. La temperatura se ajustó a 37 °C. Para la secuencia de RMN se utilizó el tiempo de eco (TE) más corto posible de 7,46 milisegundos. Los tiempos de inversión se eligieron para optimizar la secuencia para medir los valores de T correspondientes al intervalo de T<sub>1</sub> estimado de todos los tiempos de relajación de las soluciones que contenían los medios de contraste. Se aplicaron los siguientes tiempos de inversión (TI): 50, 100, 150, 200, 300, 500, 700, 1000, 1400, 2100, 3200 y 4500 milisegundos. La secuencia se ejecutó con un retraso de relajación constante de 3,4 segundos después del registro del último eco (TR variable en el intervalo de 3450 a 7900 milisegundos). Para detalles del procedimiento de ajuste, véase Rohrer y col. (Invest. Radiol. 2005; 40, 11: 715-724). La matriz experimental de la medición con simulador fue de 320 x 320. Las relaxividades se evaluaron usando tres concentraciones distintas de cada compuesto (3 concentraciones entre 0,05 y 2 mM).

20 Los tiempos de relajación T<sub>1</sub> de los compuestos de ejemplo 1-6 se midieron en agua y plasma humano. Preparación de plasma humano: Para cada experimento se extrajo sangre roja de un voluntario usando tubos de citrato de 10 ml (Sarstedt S-Monovette 02.1067.001, 10 ml, citrato). Los tubos de citrato de 10 ml se invirtieron cuidadosamente 10 veces para mezclar la sangre y el anticoagulante, y se centrifugaron durante 15 minutos a 1811 g a temperatura ambiente (Eppendorf, Centrífuga 5810R).

Las relaxividades r<sub>i</sub> (donde i = 1, 2) se calcularon a partir de las tasas de relajación medidas R<sub>i</sub> en agua y plasma:

$$R_i = R_{i(0)} + r_i [C_{Gd}],$$

25 donde R<sub>i(0)</sub> representa la tasa de relajación del disolvente respectivo y C<sub>Gd</sub> la concentración del compuesto normalizado con respecto al gadolinio (Tabla 2).

**Tabla 2:** Relaxividades (normalizadas con respecto al Gd) en agua y en plasma humano a 3,0 T y 37 °C [ $l \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ]

Ejemplo N.º	$r_1$ en agua*	$r_1$ en plasma humano*
1	9,5 ± 0,2	10,8 ± 0,1
2	9,2 ± 0,3	11,4 ± 0,1
3	9,2 ± 0,3	10,2 ± 0,2
3-1	8,9 ± 0,2	10,1 ± 0,1
3-2	9,0 ± 0,4	11,4 ± 0,2
4	10,1 ± 0,2	11,8 ± 0,3
5	10,8 ± 0,3	12,4 ± 0,2
6	11,3 ± 0,4	12,8 ± 0,3
CR1^	3,2 ± 0,3	5,0 ± 0,3
CR2^	3,1 ± 0,3	3,7 ± 0,2
CR3^	4,3 ± 0,3	6,2 ± 0,3
CR4^	13,0 ± 0,7	13 ± 1

\* Promedio ± desviación típica, los valores se representan en  $l \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

**Ejemplo B**

**Parámetros farmacocinéticos**

5 Los parámetros farmacocinéticos del compuesto de Ejemplo 3 se determinaron en ratas macho (Han-Wistar, 220-230 g, n=3). El compuesto se administró como una solución acuosa estéril (52,5 mmol de Gd/l), como un bolo en la vena de la cola de los animales. La dosis fue de 0,1 mmol de Gd/kg. Se tomaron muestras de sangre a los 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480 y 1440 min posinyección, y se determinó la concentración de Gd mediante espectroscopía de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS Agilent 7500a, Waldbronn, Alemania). El nivel sanguíneo se convirtió en concentraciones plasmáticas por división por 0,625 (fracción plasmática de la sangre de rata, suponiendo una distribución estrictamente extracelular). Como control, se trataron 3 animales con Gadovist® de la misma manera, un medio de contraste de bajo peso molecular. Los cursos temporales de los niveles de plasma sanguíneo se muestran en la Figura 1.

10 El ajuste de los datos obtenidos a un modelo tricompartmental (Phoenix - WinNonlin) arrojó los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la Tabla 3.

15

**Tabla 3:** Cursos temporales de los niveles de plasma sanguíneo

Parámetro	unidad	Gadovist®		Ejemplo 3		
		media	DT	media	DT	
$t_{1/2} \alpha$	Semivida, compartimento V1	[min]	1,6	0,4	1,7	0,3
$t_{1/2} \beta$	Semivida, compartimento V2	[min]	20,5	1,9	18,2	3,4
$t_{1/2} \gamma$	Semivida, compartimento V3	[min]	232	126	133	22,0
TMR	Tiempo medio de residencia	[min]	30,1	3,8	24,1	4,4
$ABC_{\infty}$	Área bajo la curva (hasta el infinito)	$[\mu\text{mol}/l^* \text{ min}]$	11500	1180	9040	1220
$V_c (V1)$	Volumen, compartimento central V1	$[l/\text{kg}]$	0,14	0,01	0,11	0,01
V2	Volumen, compartimento V2	$[l/\text{kg}]$	0,12	0,01	0,15	0,01
V1 + V2	Volumen, compartimento V1+V2	$[l/\text{kg}]$	0,25	0,02	0,26	0,01
$V_{d,ss}$	Volumen de distribución en equilibrio	$[l/\text{kg}]$	0,28	0,02	0,28	0,01
			media DT		media DT	
$Cl_{tot}$	depuración total	$[\text{ml}/\text{min}^* \text{ kg}]$	9,30	0,9	11,8	1,7

**Ejemplo C****Excreción y concentración de gadolinio residual en órganos después de 5 días**

La excreción y la distribución en órganos del Ejemplo 3 se determinaron en ratas macho (Han-Wistar, 100-110 g, n=3). El compuesto se administró como una solución acuosa estéril (54 mmol de Gd/l), como un bolo en la vena de la cola de los animales. La dosis fue de 0,1 mmol de Gd/kg. Se recogió orina en los siguientes períodos, 0-1 h, 1-3 h, 3-6 h, 6-24 h, 1-2 d y 2-5 d posinyección, y heces 0-1 d, 1-2 d y 2-5 d posinyección. Como control, se trataron 3 animales con Gadovist® de la misma manera, un medio de contraste de bajo peso molecular. El día 7 se sacrificaron los animales y se extrajeron los siguientes órganos: sangre, hígado, riñón, bazo, corazón, pulmón, cerebro, ganglios linfáticos mesentéricos, músculo, piel, estómago, intestino, hueso y médula ósea. La carcasa se liofilizó y se molió hasta un polvo fino. La concentración de Gd en los órganos y la carcasa se determinó por ICP-MS (ICP-MS Agilent 7500a, Waldbronn, Alemania). Los resultados de la distribución en los órganos del Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) se resumen en la Tabla 4. El ejemplo 3 se excreta rápidamente a través de los riñones. Después de 3 h, el 95,8 % ± 3,4 % de la dosis inyectada se encontró en la orina y el 96,9 % ± 3,7 % después de 5 días. Aproximadamente el 1,4 % ± 0,6 % se excretó a través de las heces. 7 días después de la inyección estaba presente en el cuerpo menos del 0,5 % de la dosis administrada. Los órganos individuales contenían menos del 0,03 % de la dosis inyectada, excepto el riñón, que es el órgano de excreción.

**Tabla 4:** Excreción y distribución en los órganos de Gadovist® y del Ejemplo 3 en ratas

	<b>Gadovist® [% de dosis]</b>	<b>Ejemplo 3 [% Dosis]</b>
<b>Período posinyección</b>	<b>Orina</b>	<b>Orina</b>
0-1 h	91,28 ± 2,69 %	90,36 ± 4,4 %
1-3 h	7,38 ± 1,50 %	5,43 ± 1,04 %
3-6 h	0,22 ± 0,08 %	0,46 ± 0,38 %
6-24 h	0,28 ± 0,03 %	0,17 ± 0,02 %
1-2 d	0,20 ± 0,02 %	0,14 ± 0,01 %
2-5 d	0,64 ± 0,18 %	0,34 ± 0,03 %
<b>Período posinyección</b>	<b>Heces</b>	<b>Heces</b>
0-1 d	1,47 ± 1,38 %	1,13 ± 0,62 %
1-2 d	0,13 ± 0,08 %	0,10 ± 0,02 %
2-5 d	0,13 ± 0,02 %	0,13 ± 0,01 %
<b>Punto temporal posinyección</b>	<b>Σ órganos y carcasa</b>	<b>Σ órganos y carcasa</b>
7 d	0,50 ± 0,07 %	0,49 ± 0,01 %
<b>Recuperación total</b>	<b>101,9 ± 0,4 %</b>	<b>98,8 ± 3,1 %</b>

**Ejemplo D****Estabilidad química**

Los ejemplos 1, 2, 3 y 6 se disolvieron por separado en tampón Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, a una concentración final de 5 mmol de Gd/l. Se retiró una alícuota y el resto de la solución transparente e incolora se trató con autoclave a 121 C durante 20 min. Después del tratamiento con autoclave, la solución seguía siendo transparente e incolora. La alícuota retirada se analizó por HPLC-ICP-MS antes y después del tratamiento con autoclave para determinar la integridad del compuesto.

HPLC: Columna: Hypercarb de 2,5 mm x 15 cm. Disolvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua. Disolvente B: acetonitrilo. Gradiente de A al 100 % a A al 5 % + B al 95 % en 10 min. Flujo 1 ml/min. Detección por ICP-MS, ajustado para <sup>158</sup>Gd. Los cromatogramas, que presentan la intensidad del Gd detectado, se compararon de forma visual. No se detectaron cambios en los cromatogramas antes y después del tratamiento con autoclave. Los compuestos fueron estables durante el procedimiento con autoclave.

30

**Ejemplo E****Liberación de gadolinio después de la adición de zinc y fosfato**

El protocolo relaxométrico de protones para la evaluación de la transmetalación para la determinación de la estabilidad de los medios de contraste para RMN se describe en Laurent S. y col. (Invest. Radiol. 2001; 36, 2: 115-122). La técnica se basa en la medición de la evolución de la tasa de relajación longitudinal paramagnética protónica del agua en tampón fosfato (pH 7,00, 26 mmol/l, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> Merck, Hessen, Alemania) que contiene complejo de gadolinio 2,5 mmol/l y ZnCl<sub>2</sub> 2,5 mmol/l Sigma-Aldrich, Munich, Alemania). Se añadieron cien microlitros de una solución de ZnCl<sub>2</sub> 250 mmol/l a 10 ml de una solución tamponada de complejo paramagnético (Compuestos de referencia 1-4 y Ejemplo 3). La mezcla se agitó vigorosamente y se retiraron 300 µl para el estudio relaxométrico a los 0 min, 60 min, 120 min, 3 h, 4 h, 5 h, 24 h, 48 h y 72 h. Las mediciones se realizaron en un espectrómetro MiniSpec mq60 (Bruker Analytik, Karlsruhe, Alemania) a 60 MHz y 37 °C. Los resultados del Ejemplo 3 en comparación con el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®), el Compuesto de referencia 2 (Magnevist®) y el compuesto de referencia 3 (Primovist®) se muestran en la Figura 2. Si se desencadena la transmetalación del gadolinio por los iones Zn<sup>2+</sup> de una solución tamponada con fosfato, entonces el Gd<sup>3+</sup> liberado libre reacciona con los iones PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> libres para formar GdPO<sub>4</sub>. Debido a la baja solubilidad de GdPO<sub>4</sub>, una parte del gadolinio precipita como sólido y no tiene más influencia sobre la tasa de relajación longitudinal del agua. Se observaría una disminución de la tasa de relajación protónica para los quelatos de gadolinio con baja estabilidad [véanse los medios de contraste lineal en la Figura 2: Compuestos de referencia 2 (Magnevist®) y 3 (Primovist®)]. La estabilidad del Ejemplo 3 es comparable a la alta estabilidad del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®).

**Ejemplo F****Estabilidades del complejo de Gd en plasma humano a 37 °C, 15 d**

Los Ejemplos 3 y 10 se disolvieron por separado en plasma humano a 1 mmol de Gd/l. Como referencia para el Gd<sup>3+</sup> liberado, se disolvió en plasma humano cloruro de gadolinio (GdCl<sub>3</sub>) 0,1 mmol/l. Las muestras de plasma se incubaron durante 15 días a 37 °C en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 % para mantener el pH a 7,4. Se tomaron alícuotas al inicio y al final de la incubación. La cantidad de Gd<sup>3+</sup> liberado de los complejos se determinó por HPLC-ICP-MS. Columna: Sepharose quelante (HiTrap, 1 ml). Disolvente A: BisTris-HCl 10 mM pH 6,0. Disolvente B: HNO<sub>3</sub> 15 mM. Gradiente: 3 min a A al 100 %, de 3 a 10 min a B al 100 %. Flujo 1 ml/min. Detección por ICP-MS, ajustado para <sup>158</sup>Gd. Los cromatogramas, que presentan la intensidad del Gd detectado, se evaluaron mediante análisis de área del pico. Se registró el tamaño del pico de Gd<sup>3+</sup>, que eluye tras el cambio del disolvente A al B. Para ambos compuestos, el aumento de este pico y, por lo tanto, la liberación de Gd<sup>3+</sup>, estaba por debajo del límite de cuantificación (< 0,1 % de la cantidad total inyectada de gadolinio). Ambos complejos de Gd son estables en condiciones fisiológicas.

**Ejemplo G****Solubilidad en agua**

La solubilidad en agua de los compuestos se determinó a temperatura ambiente (20 °C) en 0,5 ml solución tampón (Tris-HCl 10 mM) en tubos de microcentrífuga (Eppendorf, tapas de cierre seguro de 2,0 ml). El compuesto sólido se añadió de forma gradual a la solución tampón. La suspensión se mezcló usando un agitador (Heidolph Reax 2000) y se trató 5 min en un baño de ultrasonido (Bandelin, Sonorex Super RK255H) La suspensión se reservó a temperatura ambiente (20 °C) durante una noche y la concentración final de gadolinio se determinó mediante espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). Los resultados se resumen en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Solubilidades de los compuestos en agua a 20 °C.

Ejemplo N.º	Solubilidad [mmol de Gd/l]
1	>1200
2	>1200
3	>1400
4	>1200
5	>1100
6	>1100
7	>1400

(continuación)

Ejemplo N.º	Solubilidad [mmol de Gd/l]
8	>1000
9	>800
10	>800

### Ejemplo H

#### Angiografía por resonancia magnética mejorada con contraste (CE-MRA, forma siglada de *Contrast-enhanced magnetic resonance angiography*)

5 La posibilidad de una reducción significativa de la dosis se demostró mediante una comparación intraindividual de 100  $\mu\text{mol}$  de gadolinio por kilogramo de peso corporal [100  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc], que es comparable a la dosis habitual humana, y un protocolo de dosis baja utilizando 30  $\mu\text{mol}$  de gadolinio por kilogramo de peso corporal. el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®), como representante aprobado de los medios de contraste de RMN basados en gadolinio, se usó en ambos protocolos de dosis (100  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc y 30  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc), y se comparó con el Ejemplo 3 (30  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc).

10 El estudio de angiografía por resonancia magnética mejorada con contraste se realizó en un escáner clínico de 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). Para obtener un aprovechamiento óptimo de la señal, se utilizó una bovina para columna vertebral convencional para la adquisición de datos. El estudio se realizó utilizando conejos blancos New Zealand machos (peso 2,5-2,9 kg, n=6, Charles River Kisslegg). Todos los animales se anestesiaron inicialmente usando una inyección intramuscular ajustada al peso corporal de una mezcla (1+2) de clorhidrato de xilazina (20 mg/ml, Rompun al 2 %, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) y clorhidrato de ketamina (100 mg/ml, Ketavet, Pfizer, Pharmacia GmbH, Berlín) usando 1 ml/kg de peso corporal. La anestesia continua de los animales intubados (tubo endotraqueal, Rueschelit Super Safe Clear, cánula de 3,0 mm, Willy Ruesch AG, Kernen, Alemania) se logró mediante la inyección intravenosa de 0,9 mg de propofol por kilogramo por hora (10 mg/ml, Propofol-Lipuro al 1 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania). La inyección intravenosa continua se realizó utilizando un sistema de infusión MR (Continuum MR Infusion System, Medrad Europe B. V., AE Beek, Alemania). La respiración traqueal (SV 900C, Maquet Rastatt, Alemania) se realizó con oxígeno al 55 %, cuarenta respiraciones por minuto y un volumen de respiración de 7 ml por kilogramo de peso corporal por minuto.

15 Basándose en una secuencia de localizador orientado en las direcciones frontal, axial y sagital se adquirió el transcurso anatómico de la aorta. El tiempo hasta el pico se determinó utilizando un pequeño bolo de prueba intravenoso (0,25 ml/2,5-2,7 kg o 0,3 ml/2,8-2,9 kg pc, Compuesto de referencia 1) y una secuencia FLASH 3D (secuencia de bolo de prueba: tiempo de repetición: 36,4 milisegundos, tiempo de eco de 1,45 milisegundos, ángulo de giro: 30 grados resolución espacial: 1,0x0,8x17 mm). La secuencia de angiografía FLASH 3D se caracterizó por un tiempo de repetición de 3,24 milisegundos, un tiempo de eco de 1,17 milisegundos, un ángulo de giro de 25 grados y un grosor de corte de 0,94 mm. El campo de visión de 141x300 mm se combinó con una matriz de 150x320, dando como resultado una resolución espacial de 0,9x0,9x0,9 mm y un tiempo de adquisición total de 13 segundos por bloque 3D. La secuencia FLASH 3D se realizó una vez antes e inmediatamente después de la inyección del medio de contraste. El intervalo de tiempo para la comparación intraindividual entre las distintas aplicaciones de agentes de contraste fue de veinte a treinta minutos (n=3 animales).

25 Las angiografías por resonancia magnética resultantes de la comparación intraindividual en conejos se representan en la Figura 3: (A) Compuesto de referencia, 1 (Gadovist®) 30  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc (de peso corporal); (B) Ejemplo 3, 30  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc y (C) Compuesto de referencia 1, 100  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg pc. La mejora por contraste del protocolo de dosis baja con el Ejemplo 3 (B) es comparable a la de la dosis convencional del Compuesto de referencia 1 (C). Adicionalmente, la calidad de imagen del protocolo de dosis baja del Ejemplo 3 (B) es significativamente mejor que el protocolo de dosis baja del Compuesto de referencia 1 (A). El estudio de angiografía demuestra el potencial del Ejemplo 3 para una reducción significativa de la dosis.

### Ejemplo J

#### Imágenes de cuerpo entero

45 Los medios de contraste basados en gadolinio extracelular clásicos presentan una distribución pasiva extracelular rápida en todo el cuerpo y se excretan exclusivamente a través del riñón. La rápida distribución extracelular en todo el cuerpo permite las posibilidades de la obtención de imágenes clásica como, por ejemplo, la angiografía y la obtención de imágenes del sistema nervioso central, extremidades corazón, cabeza/cara/cuello, abdomen y pecho. Se ha demostrado la comparabilidad del comportamiento farmacocinético y diagnóstico del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) con el de otros ECCM (forma siglada de *extracellular contrast media*: medios extracelulares de contraste),

y constituye la base para extender la eficacia a todas las partes del cuerpo que se someten habitualmente a la obtención de imágenes en las pruebas diagnósticas de una diversidad de enfermedades (Tombach B y col., Eur Radiol 2002;12(6):1550-1556). El estudio de resonancia magnética con contraste mejorado descrito compara la distribución farmacocinética y el desempeño diagnóstico del Ejemplo 3 con los del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®), como representante aprobado de los medios de contraste de RMN basados en gadolinio.

Para demostrar que el Ejemplo 3 tiene el mismo modo de acción, se determinaron en diversos tejidos la intensidad de la señal de RMN a lo largo del tiempo y las concentraciones de Gd. El estudio se realizó en un RMN clínico de cuerpo entero equipado con bobina para columna vertebral y tronco, bobina flexible para abdomen, bobina para cuello (1,5 T Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). El estudio se realizó utilizando conejos blancos New Zealand machos (peso 2,3-3,0 kg, n=8, Charles River Kisslegg). Todos los animales se anestesiaron inicialmente usando una inyección intramuscular ajustada al peso corporal de una mezcla (1+2) de clorhidrato de xilazina (20 mg/ml, Rompun al 2 %, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) y clorhidrato de ketamina (100 mg/ml, Ketavet, Pfizer, Pharmacia GmbH, Berlín) usando 1 ml/kg de peso corporal. La anestesia continua de los animales intubados (tubo endotraqueal, Rueschelit Super Safe Clear, cánula de 3,0 mm, Willy Ruesch AG, Kernen, Alemania) se logró mediante la inyección intravenosa de 0,9 mg de propofol por kilogramo por hora (10 mg/ml, Propofol-Lipuro al 1 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania). La inyección intravenosa continua se realizó utilizando un sistema de infusión MR (Continuum MR Infusion System, Medrad Europe B. V., AE Beek, Alemania). La respiración traqueal (SV 900C, Maquet Rastatt, Alemania) se realizó con oxígeno al 55 %, cuarenta respiraciones por minuto y un volumen de respiración de 7 ml por kilogramo de peso corporal por minuto.

Se realizaron mediciones de RMN dinámica hasta 22 min posinyección con el posterior análisis cuantitativo de la señal (programa informático Siemens Mean Curve (SYNGO Task Card, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania), para tres regiones distintas de cabeza y cuello (cerebro, lengua, músculo de las costillas, músculo del cuello), abdomen (bazo, hígado, sangre) y pelvis (músculo de la extremidad). Para los tres grupos de corte distintos, se usó una secuencia Vibe 3D potenciada en T1 (TR=4,74 ms, TE=2,38, giro=10°, 1:29 min). Las medidas dinámicas de los tres grupos de cortes (cabeza/cuello: 1:29 min, abdomen: 0:49 min, pelvis: 1:16 min) se realizaron hasta 22 min después de la inyección: 1. Cabeza/Cuello: basal, 1,4, 5,2, 8,9, 12,8, 16,5, 20,4 min, 2. abdomen: basal, 0,5, 4,3, 8,1, 11,9, 15,7, 19,5 min y 3. pelvis: basal, 2,9, 6,7, 10,5, 14,4, 18,1, 22,0 min. A los 30 minutos posinyección se sacrificaron los animales y se midieron las concentraciones de Gd usando espectroscopía de masas de plasma acoplado inductivamente (ICP-MS Agilent 7500a, Waldbronn, Alemania) en las siguientes muestras de tejido: sangre, cerebro, lengua, hígado y músculo de las extremidades. Se realizó una evaluación cuantitativa de la imagen para el punto de tiempo p.i. de 30 min debida a la combinación de las concentraciones de gadolinio por ICP-MS cuantitativa y el análisis de la región de interés por RMN.

La administración del medio de contraste conduce a un aumento de la señal en el sistema vascular y en el espacio extravascular y extracelular del cuerpo. La mejora de la señal se basa en las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de los medios de contraste. La Figura 4 muestra imágenes representativas de la región de la cabeza y el cuello antes y 1,4 min después de la administración del Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1. La Figura 5 muestra imágenes abdominales representativas antes y 0,5 min después de la administración del Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1. La Figura 6 muestra imágenes representativas de la región pélvica antes y 0,5 min después de la administración del Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1. Todas las imágenes muestran una mejora clara de la señal, por ejemplo en el corazón, la lengua, la aorta, el riñón, el hígado, el bazo, todo el sistema vascular y los músculos.

Las curvas de señal-tiempo muestran el cambio de señal a lo largo del tiempo después de la administración del medio de contraste y representan la farmacocinética del medio de contraste en el tejido respectivo (Figura 7). En todos los tejidos investigados se observó un rápido aumento de la intensidad de la señal después de la inyección del medio de contraste, seguido de una disminución continua de la señal. El grado de estas mejoras por contraste es específico del tejido. Sin embargo, no se observaron diferencias en el curso temporal de las mejoras por contraste entre el Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1. Esto demuestra propiedades farmacocinéticas idénticas y muestra que el Ejemplo 3 es adecuado para distintas regiones del cuerpo (Figuras 7). La amplitud de la mejora por contraste depende de las características del tejido, especialmente la perfusión tisular y de las propiedades fisicoquímicas, especialmente la relaxividad. Como era de esperar a partir de la relaxividad aproximadamente 2 veces mayor (véase el Ejemplo A), la mejora por contraste utilizando el Ejemplo 3 es mayor en comparación con la del Compuesto de referencia 1.

Se investigó la relación entre la concentración de gadolinio y el cambio de señal de RMN mediante la comparación de la cantidad de gadolinio en el tejido 30 min p.i. con el cambio de señal en la medición de RMN realizada a los 19,5 min p.i. (abdomen), 20,4 min p.i. (cabeza y cuello) y 22,0 min p.i. (pelvis). Los datos respectivos para el Ejemplo 3 y el Compuesto de referencia 1 se muestran en la Figura 8. Se observó una correlación lineal entre las concentraciones de gadolinio en diversos tejidos y los respectivos cambios de la señal de RMN. Esto demuestra que la eficacia del Ejemplo 3 y del Compuesto de referencia 1 son independientes de la región del cuerpo o tejido investigado. Se observó una ligera desviación de esta correlación para el bazo, que muestra una mejora de señal de RMN más alta de lo que cabría esperar de la concentración tisular de gadolinio. Esto se observó para ambos medios de contraste y se relaciona con el volumen sanguíneo significativamente mayor del bazo en comparación con otros órganos y tejidos. En consecuencia, el bazo pierde gran parte de su concentración de gadolinio por el desangrado, lo que a su vez da como resultado un desajuste entre las imágenes *in vivo* y la determinación de gadolinio *ex vivo*. La correlación entre el

cambio de señal y la concentración tisular del gadolinio de todos los demás tejidos y órganos, lo que representa la respectiva relaxividad, depende de la eficacia del medio de contraste utilizado. Se determinó una pendiente mayor para el Ejemplo 3 (1,9) que para el Compuesto de referencia 1 (1,0), lo que concuerda con la mayor relaxividad conocida del Ejemplo 3 (Figura 8; véanse también los datos de relaxividad descritos en el Ejemplo A).

## 5 Ejemplo K

### Estudio con simulador de difusión por TC dinámica

Como se indica en el Ejemplo A, el Compuesto de referencia 4 tiene una relaxividad que está en un intervalo similar al de los compuestos de la presente invención. Después de una inyección intravenosa, todos los GBCA monoméricos pequeños clínicamente aprobados (gadopentetato de dimeglumina, gadoterato de meglumina, gadoteridol, gadodiamida, gadobutrol y gadoversetamida se distribuyen en la sangre y en el espacio extravascular/extracelular por distribución pasiva (Aime S y col., J Magn Reson Imaging. 2009; 30, 1259-1267). Los medios de contraste con una alta unión a proteínas, por ejemplo gadofosveset trisódico, con un período prolongado en los vasos sanguíneos provocado por la unión reversible a HSA, o con grandes tamaños hidrodinámicos como, por ejemplo, el Compuesto de referencia 4, no pueden pasar por la pared del vaso. Para lograr buenos resultados en la obtención de imágenes, se precisa una difusión rápida a través de las paredes de los vasos debida a la rápida excreción renal de los GBCA.

El estudio de difusión por TC dinámica descrito compara la capacidad de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y los Compuestos de referencia 1 y 4 para pasar por una membrana semipermeable (20 kDa). Se utilizó un dispositivo de TC clínica de 128 hileras ((SOMATOM Definition, 128; Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania) para controlar la difusión a través de una membrana semipermeable a 100 kV y 104 mA. Se realizaron mediciones individuales a los 0 min, 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 2 h, 3 h, 5 h, 7 h, 22 h, 24 h, 30 h, 46 h y 48 h después de colocar el casete de diálisis (Slide-A-Lyser, 20.000 de MWCO, capacidad de 0,1-0,5 ml, Thermo Scientific, Roskilde, Dinamarca) lleno de medio de contraste en solución de suero fetal bovino (SFB, Sigma, F7524). Las imágenes se reconstruyeron con un grosor de corte de 2,4 mm y un núcleo de convolución B30. La concentración utilizada en los casetes de diálisis de los Ejemplos investigados 1, 2, 3, 4, 5, 6 y los Compuestos de referencia 1 y 4 fue de 20 mmol de Gd/l. En la Figura 9 se representan los resultados de la obtención de imágenes para todos los Ejemplos investigados y para los Compuestos de referencia 1 y 4, para los puntos de tiempo 0 min y 48 h después de colocar los casetes en la solución de SFB. Para el análisis de las imágenes, las regiones de interés se dibujaron manualmente en 1 corte ubicado de forma central para cada punto de tiempo (en la Figura 9 se indica una región de medición representativa: Imagen 1A). Los resultados de las unidades Hounsfield (UH) de las regiones analizadas a lo largo del tiempo se muestran en la Figura 10. Las semividas de difusión calculadas de los Ejemplos investigados y los Compuestos de referencia se resumen en la Tabla 6.

**Tabla 6:** Semivida de la difusión a través de una membrana semipermeable (20 kDa)

Ejemplo N.º	Semivida de difusión (20k Da) [h]
1	39
2	39
3	11
4	21
5	24
6	36
CR 1	2
CR 4	~90000

La Figura 10 y los datos de semivida calculados muestran, de forma similar al Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y en contraste con el compuesto de referencia 4, que los Ejemplos 1-6 pueden pasar la membrana semipermeable. Adicionalmente, los datos de los compuestos investigados muestran lo contrario a otros agentes de alta relaxividad, que tienen una alta unión a proteínas o tasas de rotación muy lentas (por ejemplo, el Compuesto de referencia 4), en el sentido que los compuestos de la presente invención tienen dimensiones hidrodinámicas que pueden superar barreras de una manera oportuna. Estos hallazgos indican la capacidad de los compuestos de la invención para superar barreras como, por ejemplo, las paredes endoteliales en el sistema vascular, lo que es un requisito para obtener imágenes del cuerpo entero.

**Ejemplo L****Evaluación de posibles efectos secundarios**

5 Ninguno de los compuestos de ejemplo investigados mostró efectos secundarios negativos no deseados en los animales después de la aplicación. Además, la actividad colateral del Ejemplo 3 se exploró en ensayos comerciales de unión a radioligando y enzimáticos (LeadProfilingScreen®, Eurofins Panlabs, Taipei, Taiwán) y no reveló ningún hallazgo importante.

**Ejemplo M****RMN mejorada con contraste de tumores cerebrales en ratas**

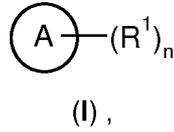
10 La posibilidad de una reducción significativa de la dosis se demostró mediante una comparación intraindividual de 0,3 mmol de gadolinio por kilogramo de peso corporal (300  $\mu$ mol de Gd/kg pc) y un protocolo de dosis baja usando 0,1 mmol de gadolinio por kilogramo de peso corporal (100  $\mu$ mol de Gd/kg pc). el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®), como representante aprobado de los medios de contraste de RMN basados en Gadolinio, se usó en ambos protocolos de dosis (0,3 mmol de Gd/kg pc y 0,1 mmol de Gd/kg pc), y se comparó con el Ejemplo 3 (0,1 mmol de Gd/kg pc).

15 La línea celular GS9L (Colección Europea de Cultivos Celulares, Cancer Res 1990;50:138-141; J Neurosurg 1971;34:335) se cultivó en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, GlutaMAX™, Ref: 31966-021, Gibco), complemento con suero fetal bovino al 10 % (SFB, Sigma F75249) y penicilina-estreptomicina al 1 % (10,000 unidades/ml, Gibco). El estudio se realizó utilizando ratas Fisher macho (F344, peso 170-240 g, n = 4, Charles River Kisslegg). La inoculación se realizó bajo anestesia con ketamina/xilazina, utilizando una inyección intramuscular  
20 ajustada al peso corporal de una mezcla (1+2) de clorhidrato de xilazina (20 mg/ml, Rompun al 2 %, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) y clorhidrato de ketamina (100 mg/ml, Ketavet, Pfizer, Pharmacia GmbH, Berlín) usando 1 ml/kg de peso corporal. Para la implantación ortotópica intracerebral, los animales anestesiados se fijaron en un aparato estereotáctico y usando una jeringa Hamilton se les inyectó lentamente en el cerebro 1,0E+06 células GS9L suspendidas en un volumen de 5  $\mu$ l de medio.

25 El estudio de RMN mejorada con contraste se realizó en un escáner clínico de 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). Para la adquisición de datos se utilizó una bobina para cabeza de ratas (bobina y soporte de animales para ratas, RAPID Biomedical GmbH). Las ratas se anestesiaron usando una mezcla de isoflurano (2,25 %), gas oxígeno (ca. 0,5 l/min) y óxido nitroso (flujo ca. 1 l/min). La obtención de imágenes por RM se realizó utilizando una secuencia de eco del espín 3D (12 cortes de 1 mm en un bloque 3 D, campo de visión: 80 mm (33 %  
30 sobremuestreo), tiempo de repetición: 500 milisegundos, tiempo de eco de 19 milisegundos, resolución espacial: 0,3x0,3x1,0 mm). Se obtuvieron imágenes de los animales en dos días consecutivos. El primer día, el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y el Ejemplo 3 se compararon intraindividualmente a la misma dosis de 0,1 mmol de Gd/kg pc, que es comparable a la dosis habitual humana. El segundo día, el Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) a 0,3 mmol de Gd/kg pc, que es comparable a una dosis humana triple (clínicamente aprobada en determinadas indicaciones para el SNC), se comparó con la dosis habitual de Ejemplo 3 (0,1 mmol de Gd/kg pc). Las imágenes RM  
35 resultantes de los tumores cerebrales de rata GS9L se muestran en la Figura 11: (A) *Comparación intraindividual del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y el Ejemplo 3 a la misma dosis de 0,1 mmol de Gd/kg de peso corporal (pc)*. El Ejemplo 3 mostró, a la misma dosis, un mayor contraste lesión-cerebro y una excelente demarcación del borde del tumor. (B) Comparación del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) a 0,3 mmol de Gd/kg pc (dosis triple) y el Ejemplo  
40 3 a 0,1 mmol de Gd/kg pc (dosis convencional). A un tercio de la dosis del Compuesto de referencia 1 el ejemplo 3 mostró un contraste lesión-cerebro similar.

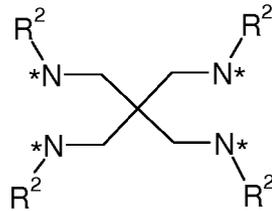
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I),

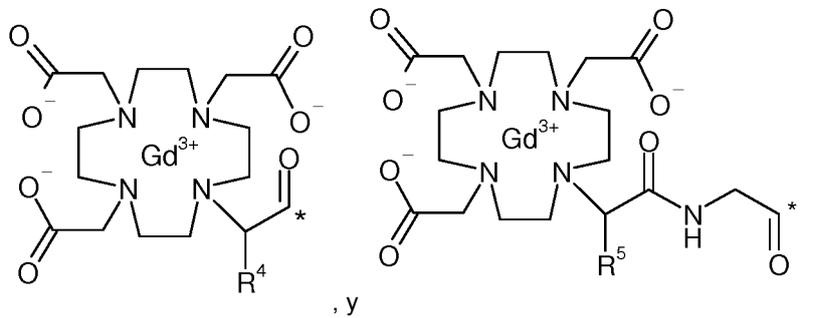


en la cual:

5  $\textcircled{\text{A}}$  representa un grupo,



10 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;  
 R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>3</sup>;  
 n representa un número entero de 4;  
 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



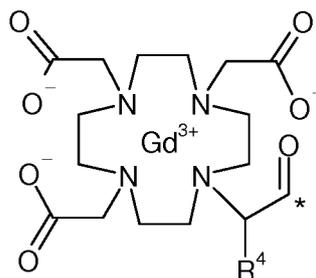
15 en las que los grupos \* indican el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;  
 o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato o un solvato del mismo o una mezcla del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual:

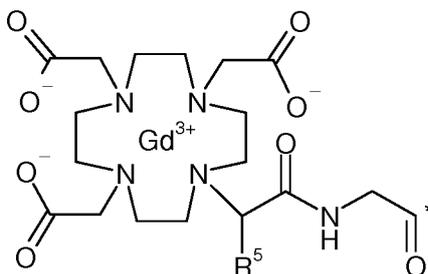
R<sup>5</sup> representa un grupo metilo.

20 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual:

R<sup>3</sup> representa un grupo



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual: R<sup>3</sup> representa un grupo

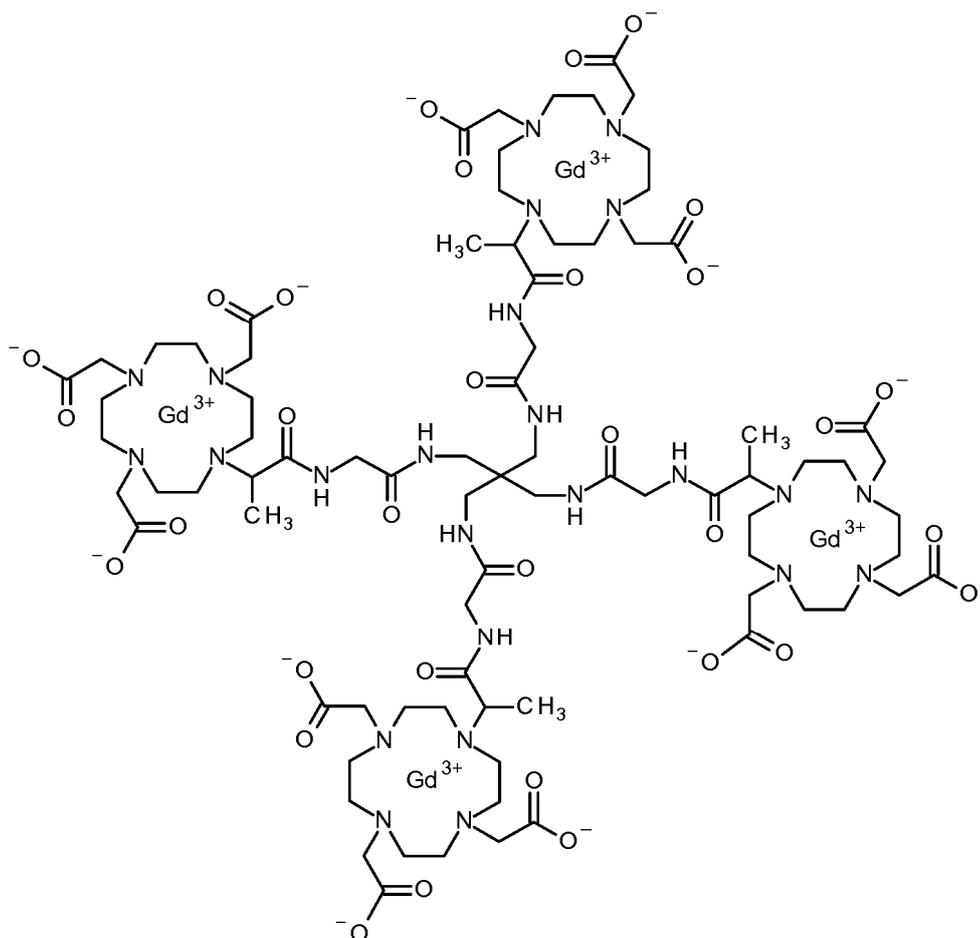


5

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio,
- 15 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[(2R, 16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio,
- 20 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio,
- 25 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[2-oxo-2-({3-({[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)metil]propil]amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio y [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio,
- o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato o un solvato del mismo o una mezcla del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, que es [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino)-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-14,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio,



o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato o un solvato del mismo o una mezcla del mismo.

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I-d) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir que un compuesto de fórmula 4,

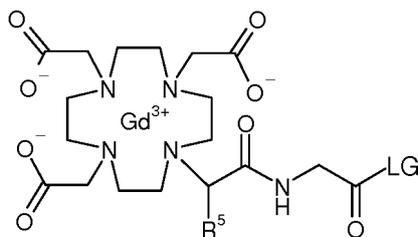
(A)

4

5

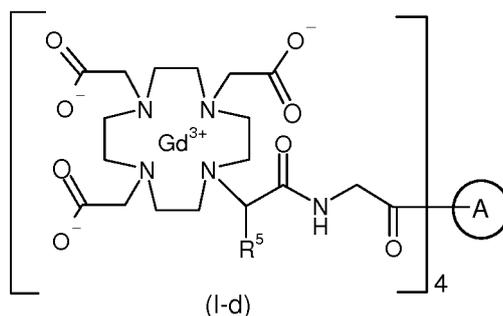
(A)

en la que es una tetraamina como se define para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal del mismo, reaccione con un compuesto de general formula (III):



(III)

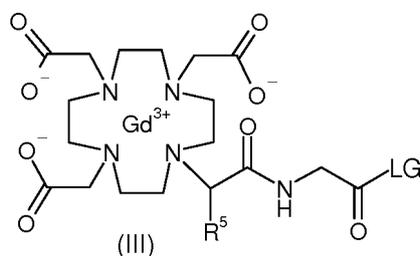
10 en la que R<sup>5</sup> es como se define para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, dando de esta manera un compuesto de fórmula general (I-d):



en la que R<sup>5</sup> es como se define para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las

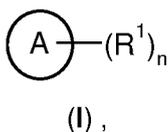
reivindicaciones 1 a 4, y  $\textcircled{\text{A}}$  es una tetraamina como se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

- 5 8. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en una imagen por resonancia magnética (MRI).
9. Uso de los compuestos o mezclas de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de agentes de diagnóstico.
- 10 10. Uso de los compuestos o mezclas de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de medios de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética.
11. Un procedimiento para la obtención de imágenes de tejido corporal en un paciente, que comprende las etapas de administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en un vehículo farmacéuticamente aceptable, y someter al paciente a la obtención de imágenes por resonancia magnética.
- 15 12. Uso de un compuesto de general formula (III):



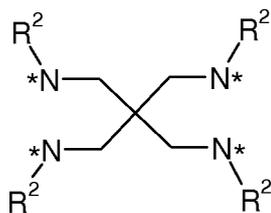
en la que R<sup>5</sup> es como se define para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo, 4-nitrofenol para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

- 20 13. Un compuesto intermedio de fórmula general (I) para la preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

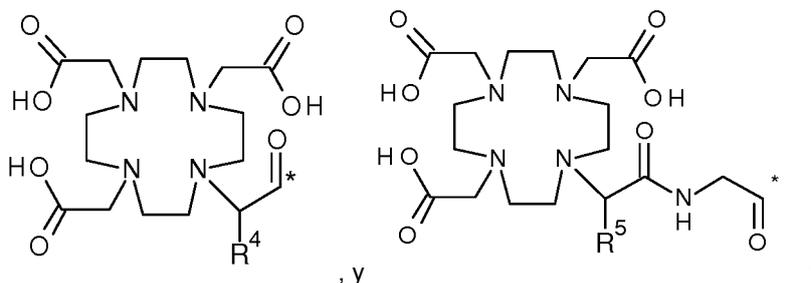


en las cuales:

$\textcircled{\text{A}}$  representa un grupo;



- 5 en el que el grupo \* indica el punto de unión de dicho grupo con R<sup>1</sup>;  
 R<sup>1</sup> representa un grupo R<sup>3</sup>; n representa un número entero de 4;  
 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:



- 10 en el que los grupos \* indican el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;  
 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

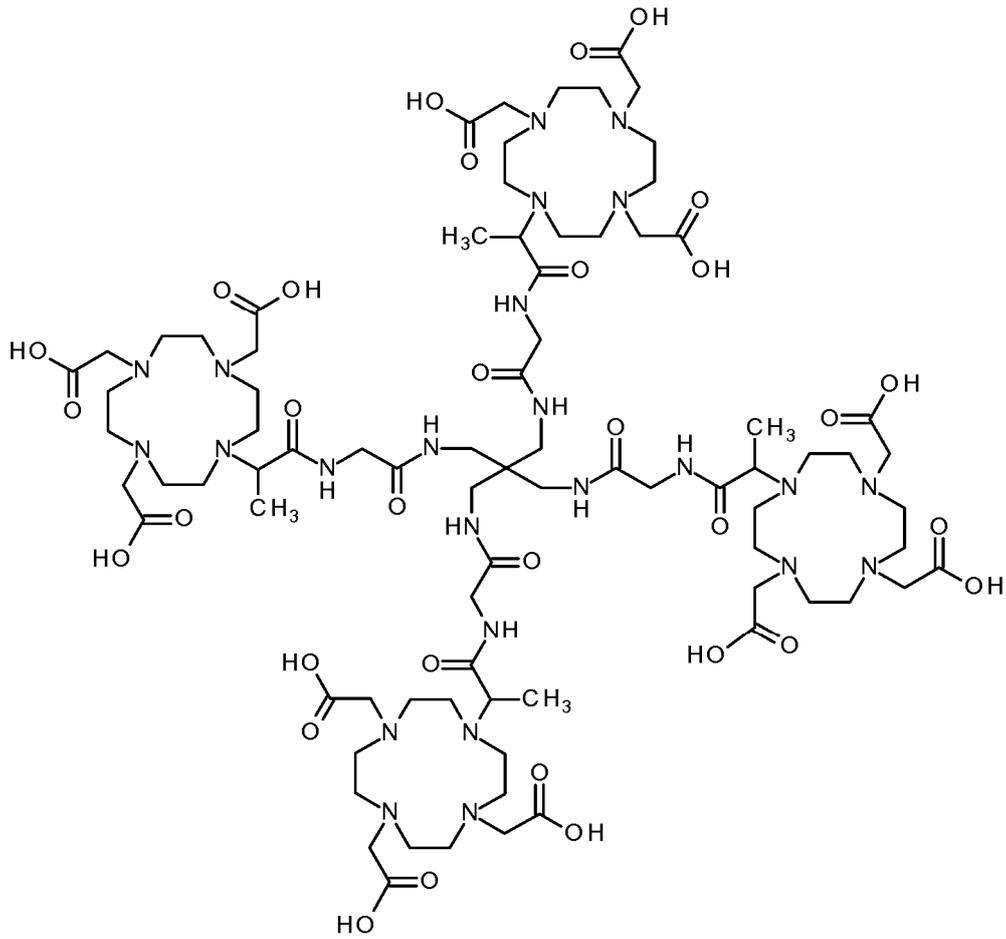
14. El compuesto intermedio de acuerdo con la reivindicación 13, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 ácido [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,  
 20 ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,  
 25 ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,  
 30 ácido {4,10-bis(carboximetil)-7-[2-oxo-2-({3-([4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)-2,2-bis([4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)metil]propil]amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético, y  
 ácido [4,10-bis(carboximetil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino}metil)-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,

o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

15. El compuesto intermedio de acuerdo con la reivindicación 14, que es:

- 35 ácido [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]propanoil]amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadecan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acético,



o un estereoisómero, un tautómero, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, o una mezcla del mismo.

Figura 1

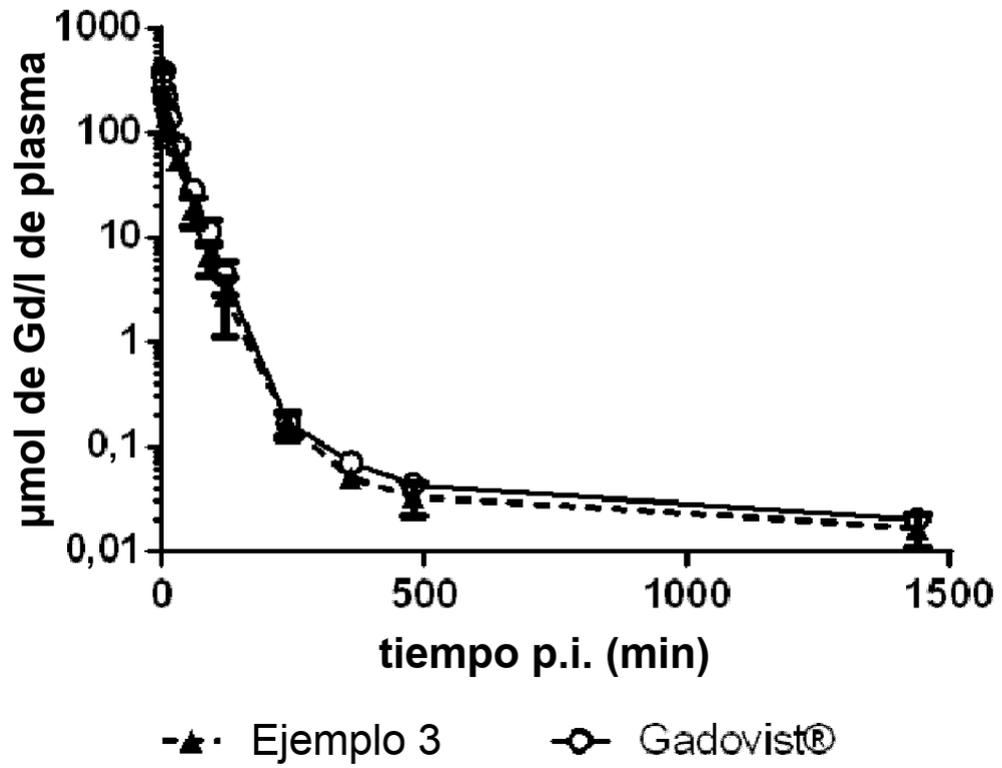
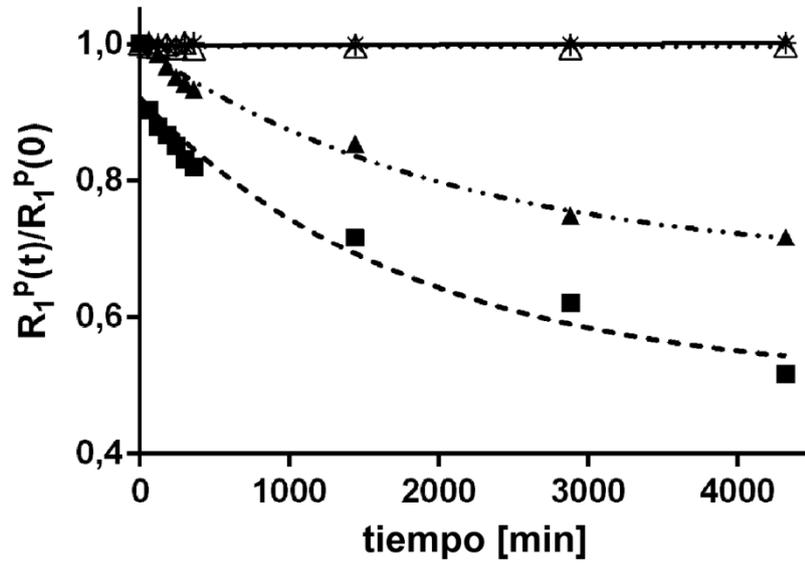


Figura 2



·△· Gadovist    \*- Ejemplo 3    -■· Magnevist    -▲· Primovist

**Figura 3**

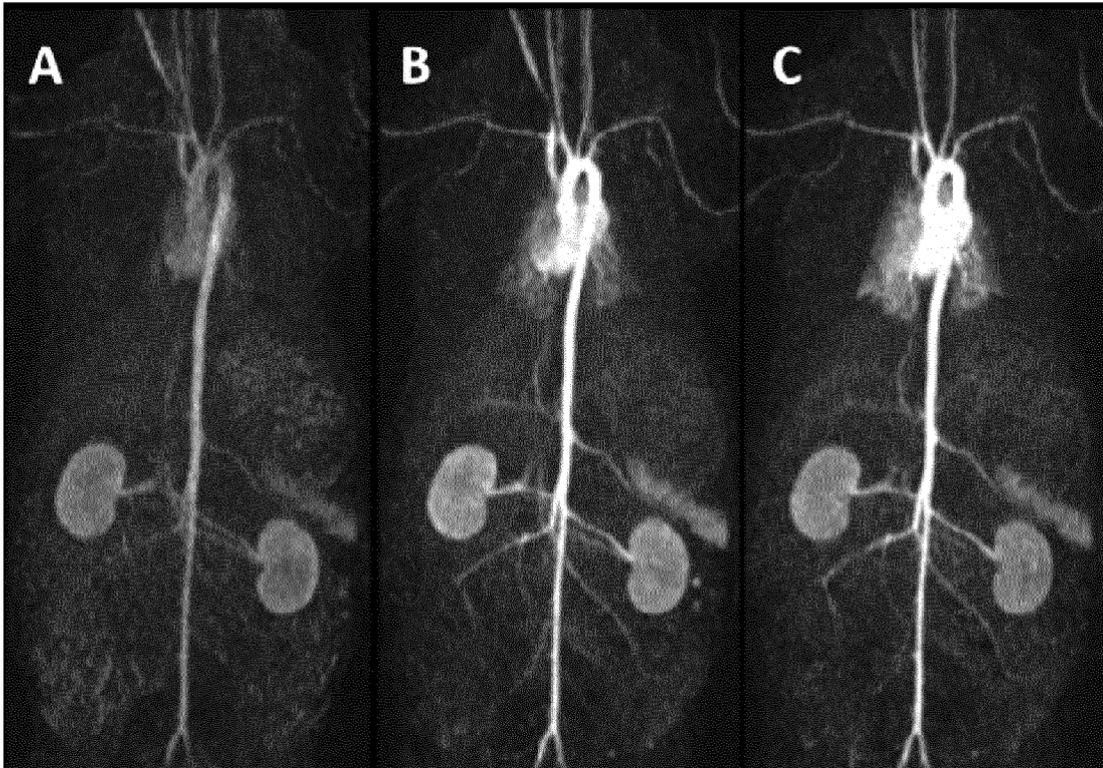


Figura 4

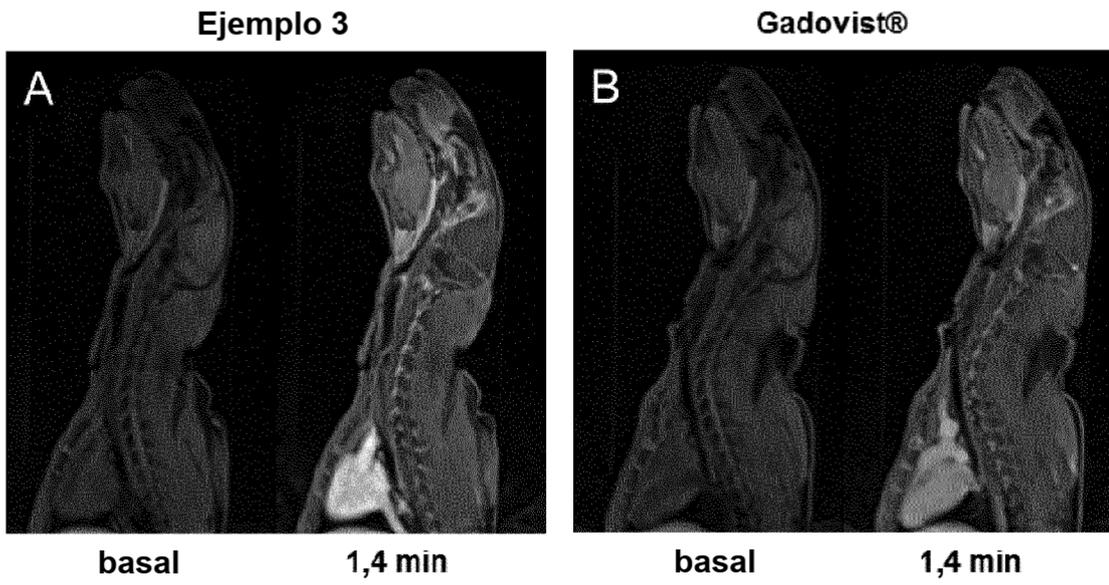
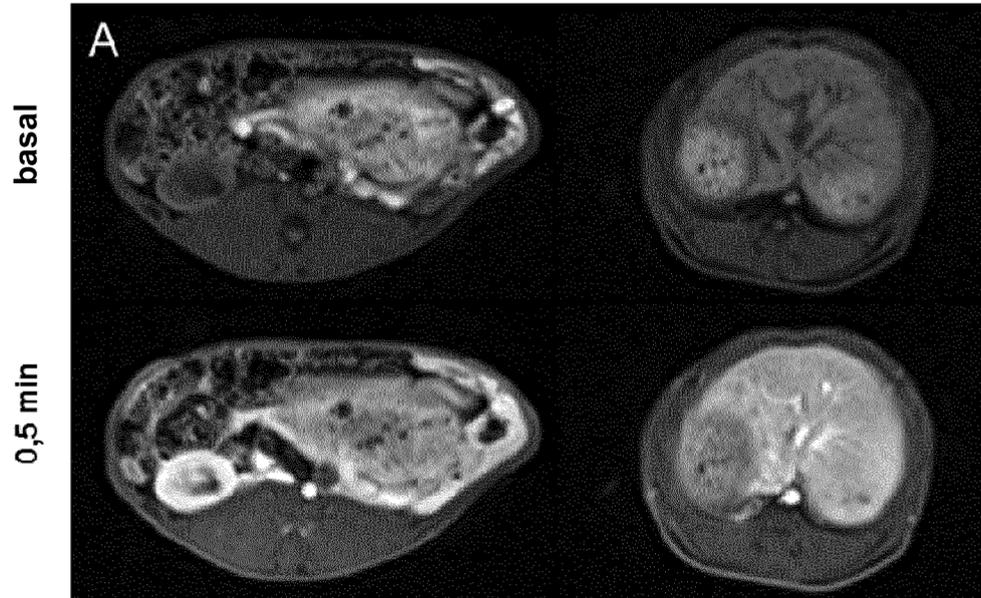


Figura 5

Ejemplo 3



Gadovist®

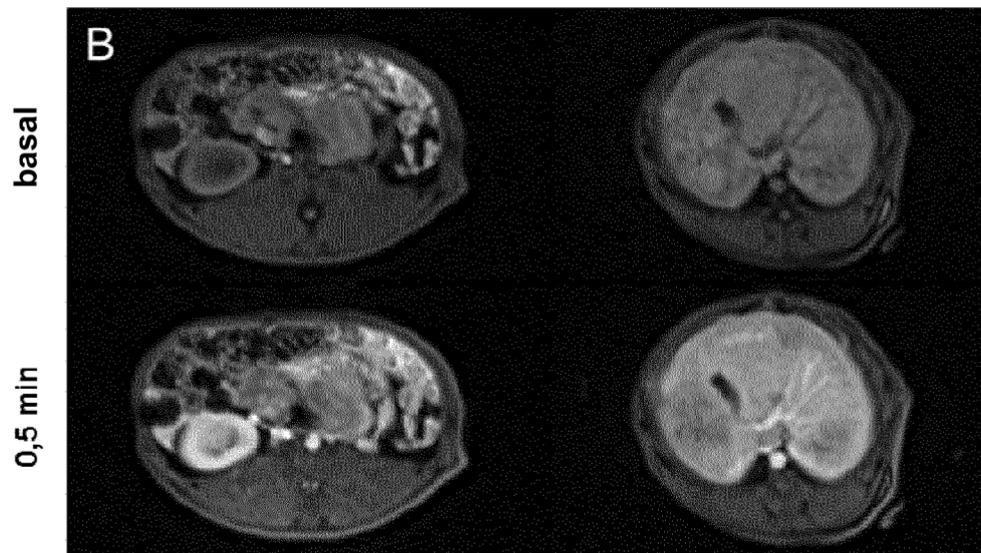


Figura 6

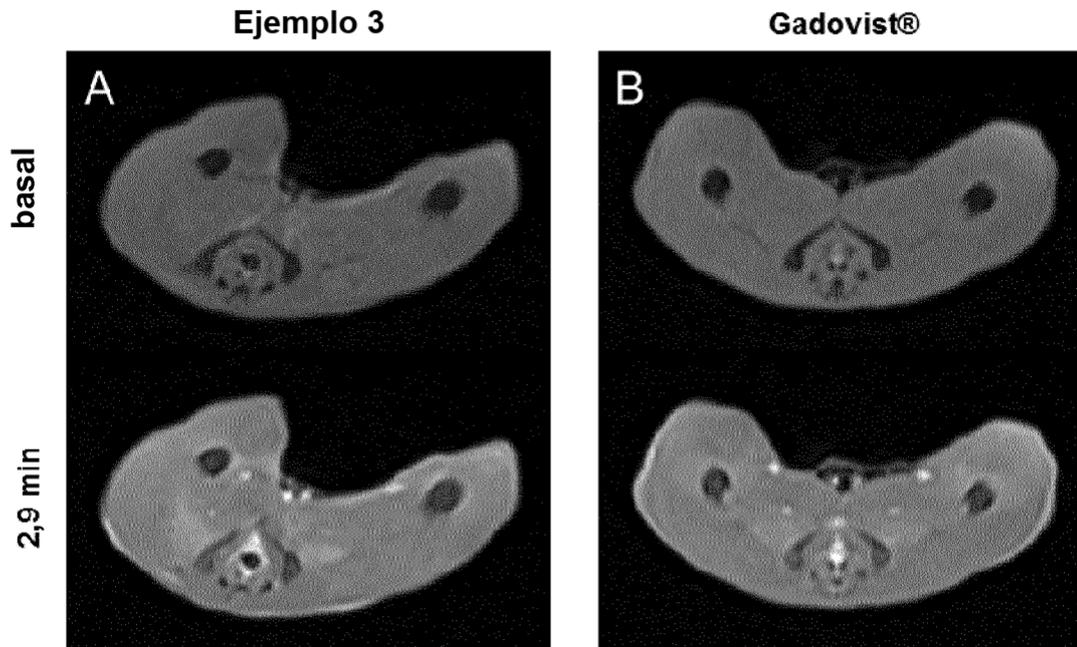


Figura 7

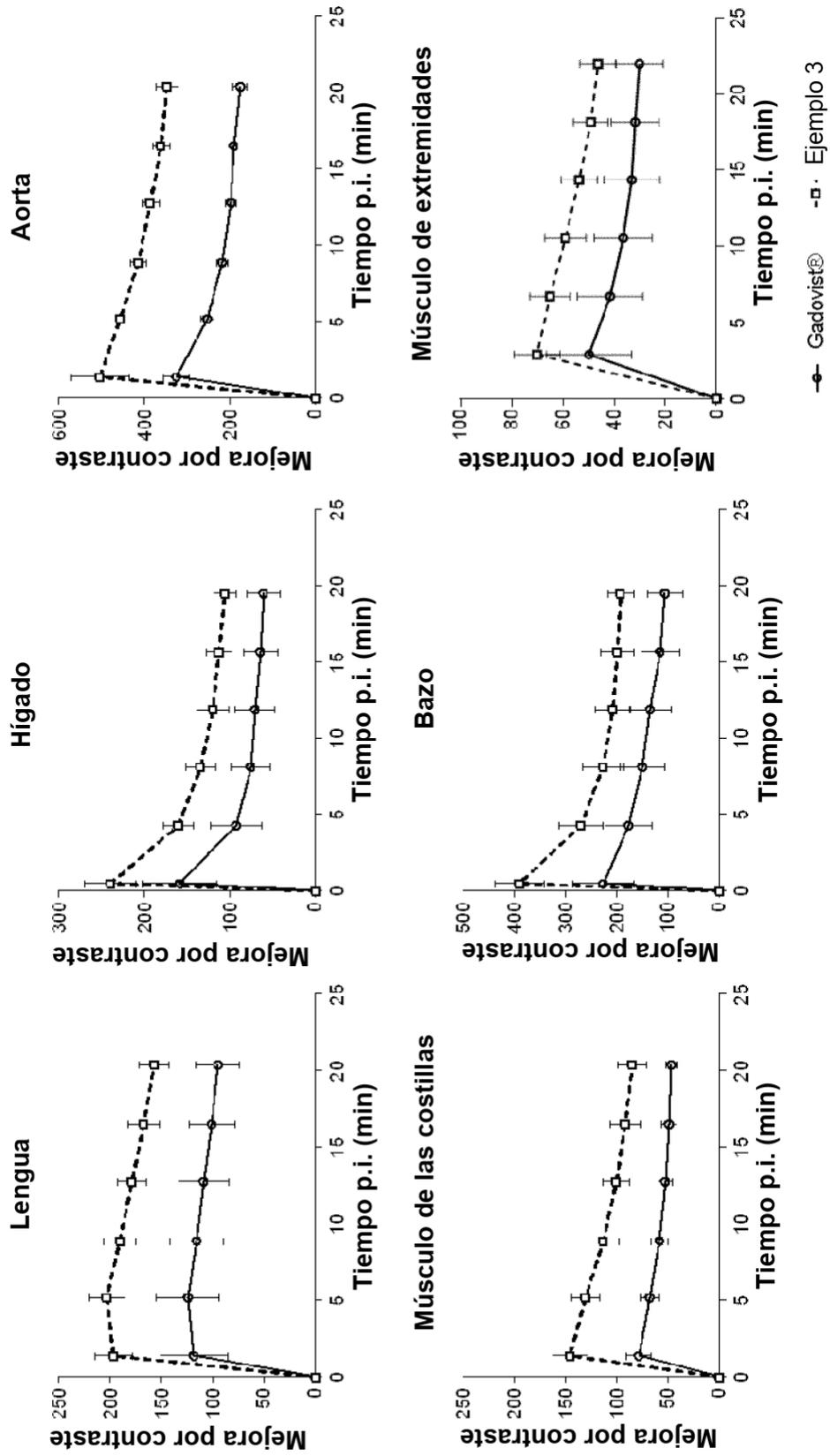


Figura 8

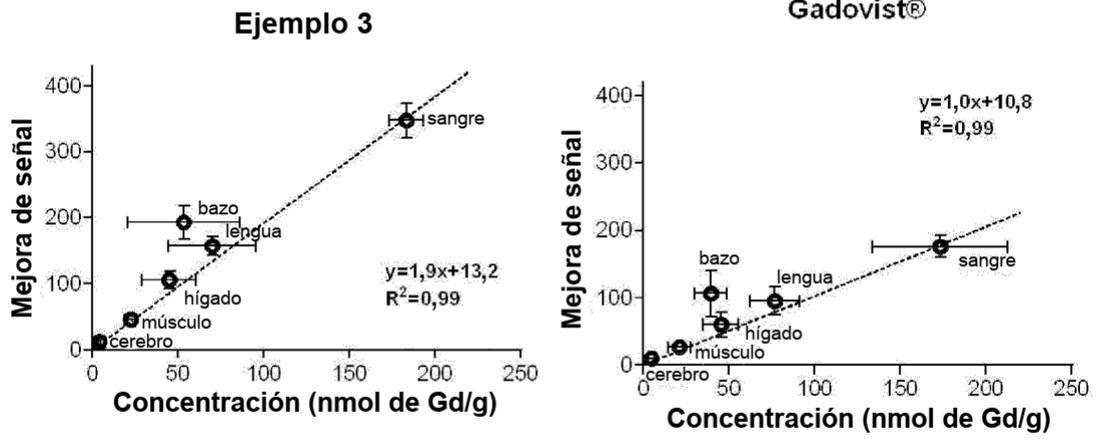


Figura 9

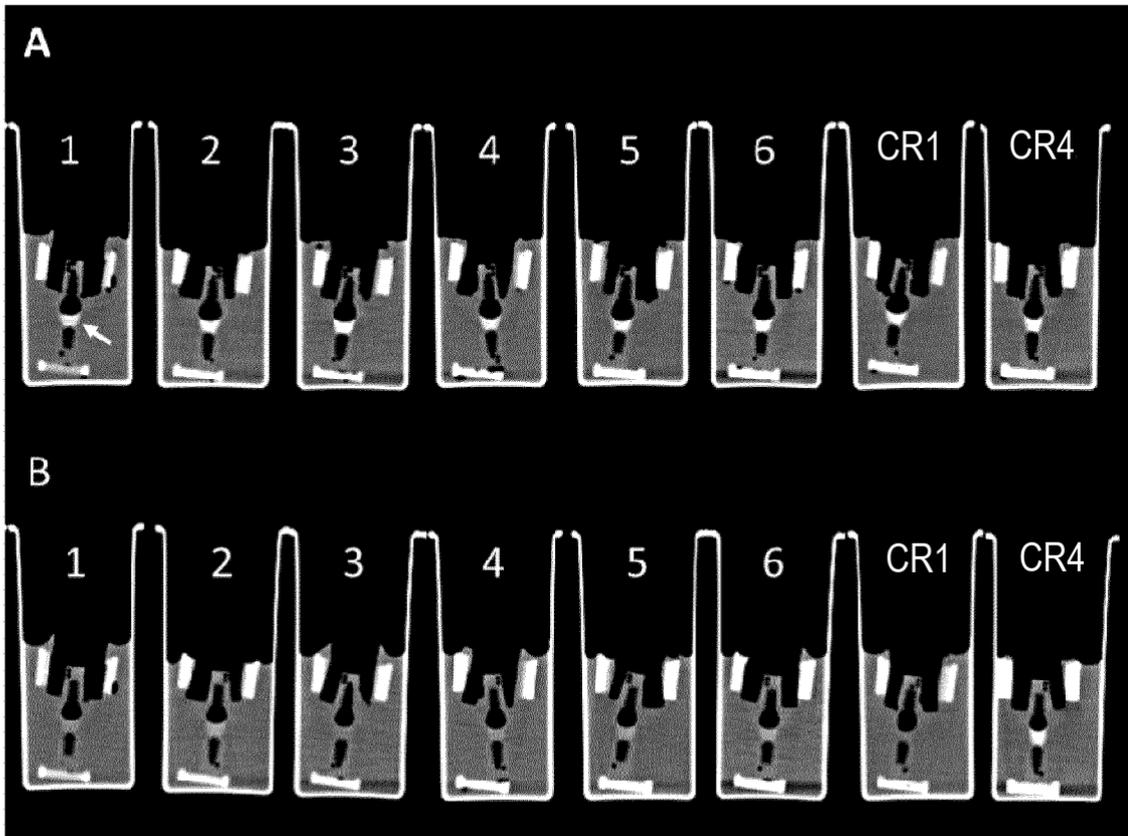


Figura 10

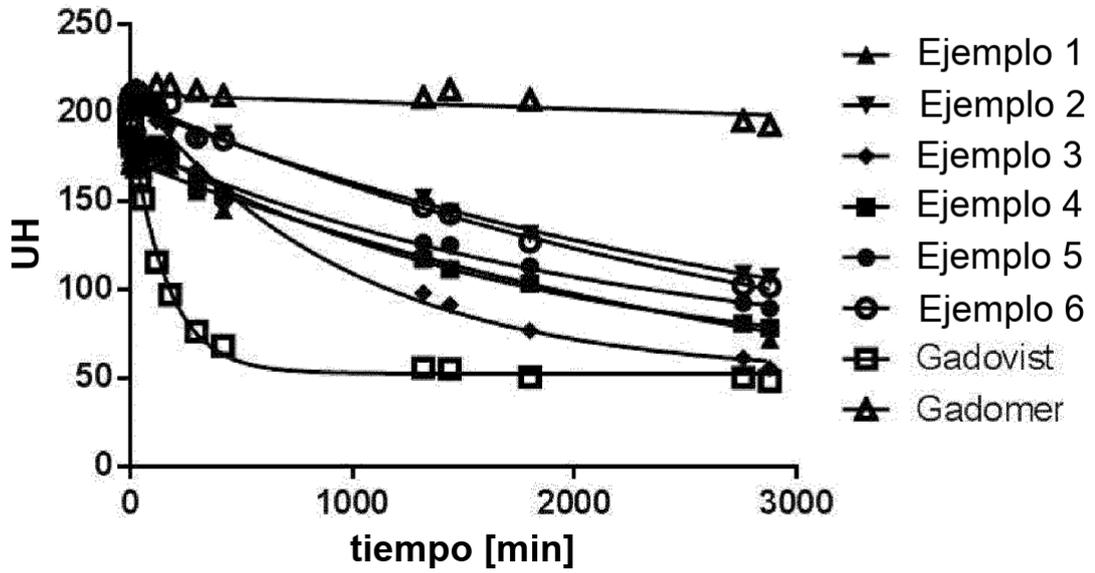


Figura 11

