



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 288 464**

51 Int. Cl.:

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 49/18 (2006.01)

A61K 49/06 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00250323 .3**

86 Fecha de presentación : **28.09.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1088558**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.04.2001**

54

Título: **Formulaciones galénicas que contienen compuestos paramagnéticos y diamagnéticos.**

30

Prioridad: **29.09.1999 DE 199 48 651**
08.10.1999 US 158307 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2008

73

Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72

Inventor/es: **Platzek, Johannes;**
Niedballa, Ulrich;
Radüchel, Bernd;
Mareski, Peter;
Misselwitz, Bernd;
Frenzel, Thomas y
Weinmann, Hanns-Joachim

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 288 464 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

Formulaciones galénicas que contienen compuestos paramagnéticos y diamagnéticos.

5 El invento se encuentra en el sector de las formulaciones galénicas, que se pueden emplear en particular como agentes de contraste para la representación de los nodos linfáticos. El invento se refiere al objeto caracterizado en las reivindicaciones de esta patente, a saber a nuevas formulaciones, que contienen sustancias paramagnéticas y diamagnéticas con un contenido de grupos perfluoroalquilo.

10 Los tumores malignos se metastatizan de modo acumulado en nodos linfáticos regionales, pudiendo participar también varias estaciones de nodos linfáticos. Así, se encuentran metástasis con nodos linfáticos en aproximadamente un 50-69% de todos los pacientes con tumores malignos (Elke, Lymphographie [Linfografía], en: Frommhold, Stender, Thurn (coordinadores de edición), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis [Diagnóstico radiológico en clínica y práctica], tomo IV, editorial Thieme, Stuttgart, 7ª edición, 434-496, 1984). El diagnóstico de una infestación con metástasis de nodos linfáticos es de gran importancia en lo que se refiere a la terapia y al pronóstico de enfermedades malignas. Con los modernos métodos de generación de imágenes (por CT [tomografía computerizada], por US [ultrasonidos] y por MRT [tomografía por resonancia magnética]) se reconocen solamente de una manera insuficiente colonizaciones linfógenas de tumores malignos, puesto que en la mayor parte de los casos se pueden aprovechar solamente el tamaño así como la forma del nodo linfático como criterio de diagnóstico. De esta manera, unas pequeñas metástasis en nodos linfáticos no ampliados de tamaño (< 2 cm) no pueden ser diferenciadas de hiperplasias de nodos linfáticos sin infestación maligna (Steinkamp y colaboradores, Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals [Sonografía y tomografía de espín nuclear: diagnóstico diferencial de la ampliación reactiva del tamaño de nodos linfáticos y metástasis de nodos linfáticos en el cuello], Radiol. diagn. 33:158, 1992).

25 Sería deseable diferenciar entre nodos linfáticos con una infestación por metástasis y entre nodos linfáticos hiperplásicos con ayuda de agentes de contraste específicos. En este caso, el agente de contraste podría ser aplicado por vía intravascular o intersticial/intracutánea (véase la cita de Siefert, H.M. y colaboradores, Lymphology [Linfología] 13, 150-157, 1980). La aplicación por vía intersticial/intracutánea tiene la ventaja de que la sustancia es transportada directamente desde el foco diseminador (p.ej. un tumor primario) a través de las correspondientes vías linfáticas hasta las estaciones con nodos linfáticos regionales, potencialmente afectadas. De igual manera, con una pequeña dosis se puede conseguir una alta concentración del agente de contraste en los nodos linfáticos. Tales marcadores, que se han de administrar por vía intersticial, se utilizan hasta ahora sobre todo en la evaluación por medicina nuclear (mediante partículas radiactivas tales como p.ej. un coloide de ¹⁹⁸Au). Sin embargo, los métodos de medicina nuclear tienen solamente una muy insuficiente resolución espacial, a diferencia de la tomografía por espín nuclear con su alta resolución espacial, que se encuentra situada en la región de unas fracciones de milímetros. La linfografía directa por rayos X (inyección de una suspensión oleosa de un agente de contraste en un vaso linfático extirpado) es un método invasivo, usado solamente en muy raros casos, que puede reproducir solamente unas pocas estaciones de salida de linfa. Experimentalmente, se utilizan en experimentos con animales también dextranos marcados por fluorescencia, con el fin de poder observar la salida de linfa después de su aplicación por vía intersticial. Todos los marcadores habituales para la reproducción de las vías linfáticas y de los nodos linfáticos después de una aplicación por vía intersticial/intracutánea, tienen en común, por lo tanto, el hecho de que se trata de sustancias con un carácter de partículas (en inglés "particles", p.ej. emulsiones y suspensiones de nanocristales) o de grandes polímeros (véase, entre otros, el documento de solicitud de patente internacional WO 90/14846). Las formulaciones hasta ahora descritas se manifestaron sin embargo como inapropiadas en su mayor parte para la linfografía indirecta a causa de su defectuosa compatibilidad local y sistémica así como de su pequeña capacidad para el paso de la linfa, que da lugar a una insuficiente eficiencia para diagnóstico.

50 En conjunto, existe por lo tanto una gran necesidad de un agente de contraste por MRT, que sea específico para la linfa, con apropiadas propiedades farmacéuticas así como farmacológicas. En los casos de las propiedades farmacéuticas están en predominancia en primer lugar una carga lo más alta que sea posible con agentes de contraste así como una suficiente estabilidad. En los casos de las propiedades farmacológicas, junto a un enriquecimiento en la linfa, relevante para diagnóstico y lo más uniforme que sea posible, a través de varias estaciones linfáticas (o respectivamente en el caso de una aplicación intravenosa a través de todas estas estaciones) sobre todo está en predominancia una rápida y completa segregación del agente de contraste, con el fin de evitar una carga innecesaria del organismo global. Además de esto, las formulaciones correspondientes deben disponer de una suficiente compatibilidad local y aguda.

60 En lo que refiere a la aplicación en la práctica radiológica, junto a una aplicabilidad lo más sencilla que sea posible de las correspondientes formulaciones, es de importancia primordial su rápida "iniciación del efecto". Así, en lo posible, ya en el transcurso de unas pocas horas después de la aplicación de un agente de contraste debería ser posible una generación de imágenes.

65 El documento WO 95/33494 divulga emulsiones de agentes de contraste paramagnéticos que contienen agentes quelantes orgánicos con un grupo alifático insaturado.

Ciertos agentes de contraste, que son apropiados para la representación de los nodos linfáticos, ya se describen en el documento de publicación de solicitud de patente alemana DE 196.03.033. Allí se divulgan complejos metálicos que

ES 2 288 464 T3

contienen grupos perfluoroalquilo, los cuales se emplean preferiblemente como agentes linfográficos (véase la figura 1 del documento DE 196.03.033). En el documento de publicación de solicitud de patente alemana DE 197.29.013 se describen similares complejos metálicos, que son apropiados en particular como agentes para el lecho sanguíneo (del inglés "blood pool"). Estos compuestos ya son muy bien apropiados como agentes de contraste en la linfografía, pero igualmente es deseable mejorar aun más las propiedades farmacéuticas y farmacológicas de una formulación de agente de contraste.

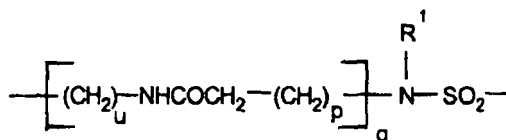
Es misión del invento, por lo tanto, poner a disposición nuevas formulaciones galénicas, que sean apropiadas como agentes de contraste en particular para la reproducción de los nodos linfáticos, y que cumplan con los requisitos farmacéuticos y farmacológicos arriba mencionados.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante las formulaciones galénicas del presente invento.

Las formulaciones galénicas del presente invento contienen compuestos paramagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo, que han sido descritos p.ej. en las publicaciones DE 196.03.033, DE 197.29.013 y WO 97/26017, y adicionalmente sustancias diamagnéticas con un contenido de grupos perfluoroalquilo. Los compuestos paramagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo son compuestos de la fórmula general I



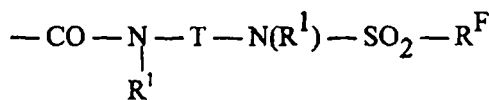
La parte A de la molécula representa por ejemplo un grupo L-M, representando L un engarzador y M un complejo metálico, que se compone de un agente quelante de cadena abierta o cíclico, que como átomo central contiene un átomo con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83. El engarzador L es en este caso un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, o siendo

una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos, y/o está interrumpida por estos grupos, y/o eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^F, teniendo

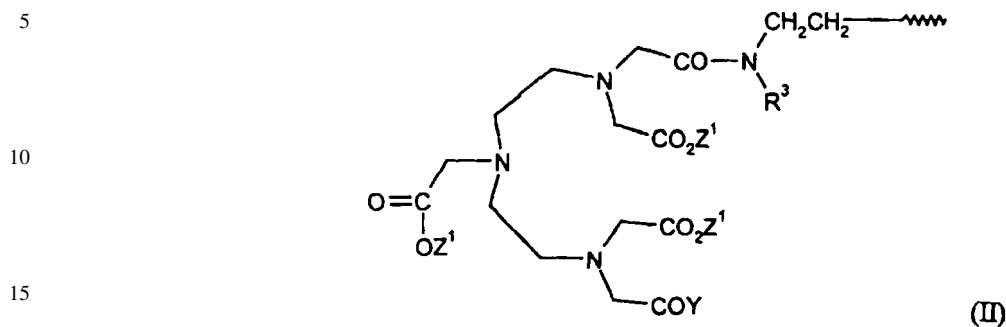
R¹, R^F y p y q los significados arriba indicados, y significando

T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO.

ES 2 288 464 T3

El complejo metálico M representa en este contexto, por ejemplo, los siguientes complejos metálicos:

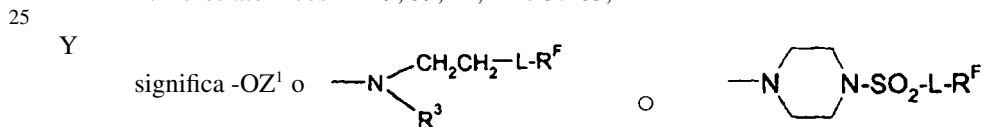
♦ un complejo de la fórmula general II



en la que R^3 , Z^1 e Y son independientes unos de otros, y

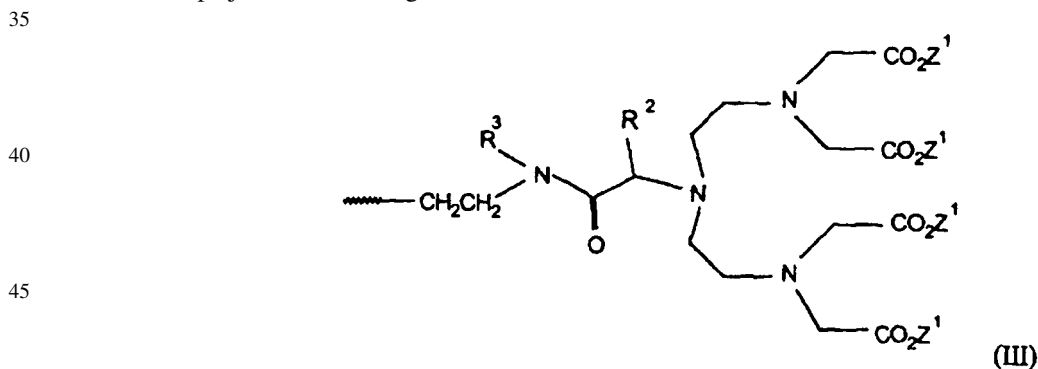
20 R^3 tiene el significado de R^1 o significa $-(CH_2)_m-L-R^F$, siendo m 0, 1 ó 2, y teniendo L y R^F los significados arriba mencionados,

los Z^1 independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83,



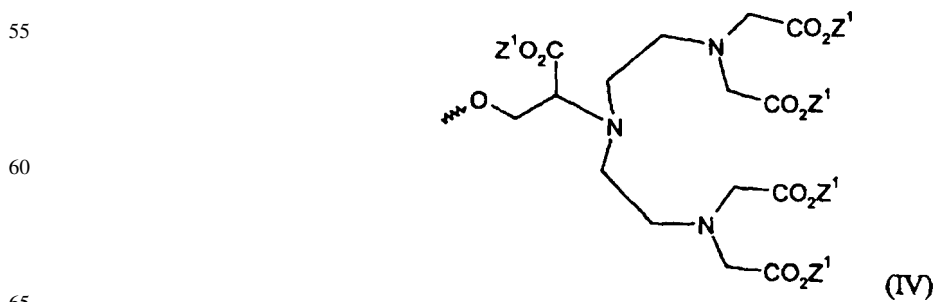
teniendo Z^1 , L, R^F y R^3 los significados arriba mencionados.

♦ un complejo de la fórmula general III



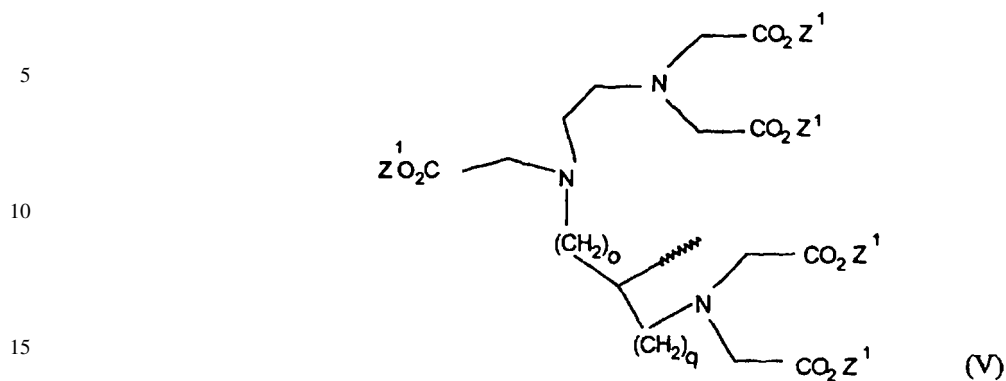
50 en la que R^3 y Z^1 tienen los significados arriba mencionados, y R^2 tiene el significado de R^1 .

♦ un complejo de la fórmula general IV



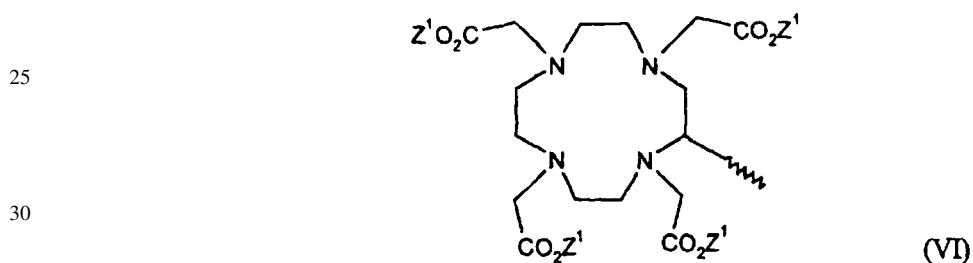
en la que Z^1 tiene los significados arriba mencionados.

♦ un complejo de la fórmula general V



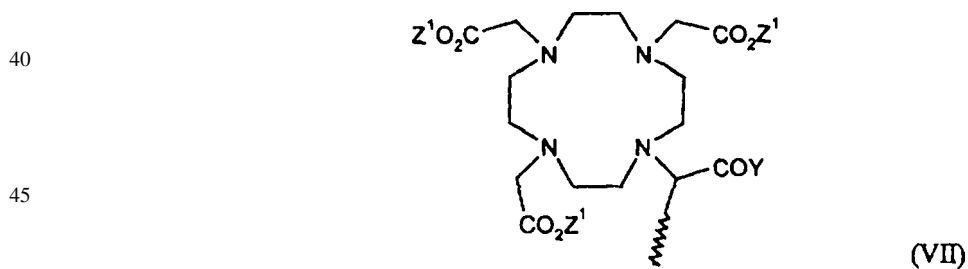
en la que Z^1 tiene los significados arriba mencionados, y o y q representan las cifras 0 ó 1 y la suma de $o + q$ da = 1.

20 ♦ un complejo de la fórmula general VI



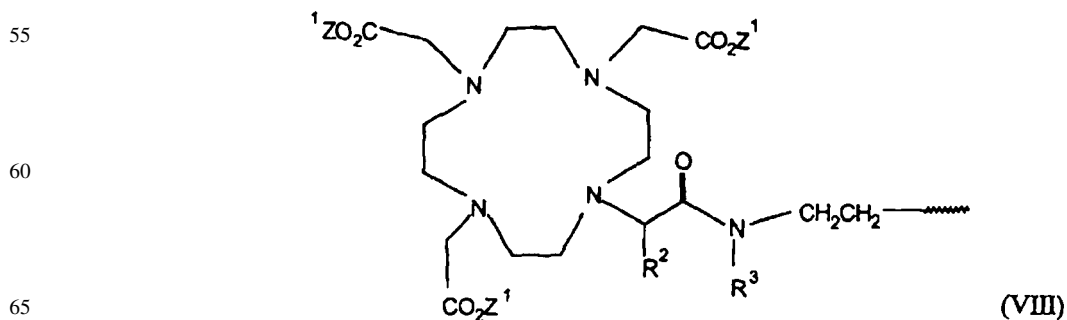
en la que Z^1 tiene el significado arriba mencionado.

35 ♦ un complejo de la fórmula general VII



50 en la que Z^1 e Y tiene los significados arriba mencionados.

♦ un complejo de la fórmula general VIII

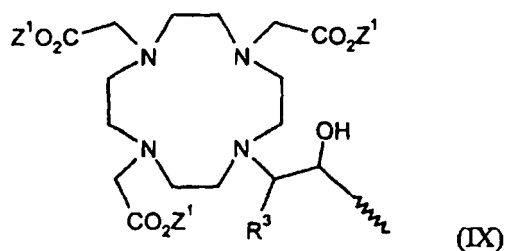


en la que R^3 y Z^1 tienen los significados arriba mencionados y R^2 tiene el significado arriba mencionado de R^1 .

◆ un complejo de la fórmula general IX

5

10



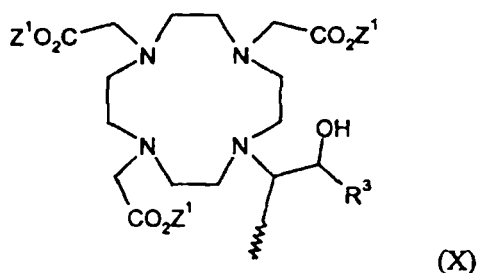
en la que R^3 y Z^1 tienen los significados arriba mencionados.

15

◆ un complejo de la fórmula general X

20

25



en la que R^3 y Z^1 tienen los significados arriba mencionados.

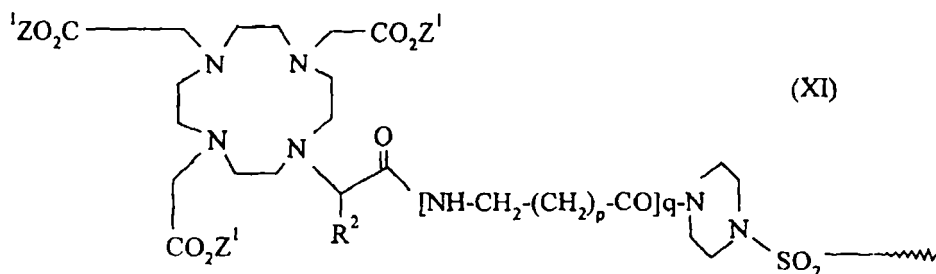
30

◆ un complejo de la fórmula general XI

35

40

45



en la que Z^1 , p y q tienen los significados arriba mencionados y R^2 tiene el significado de R^1 .

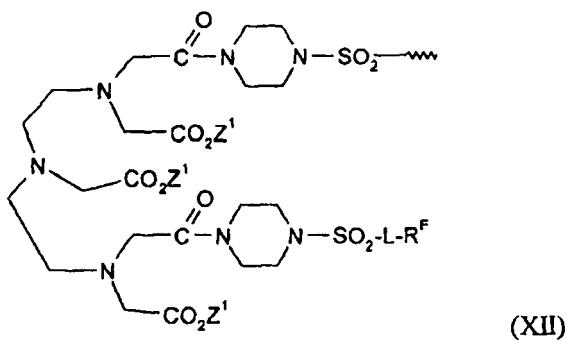
50

◆ un complejo de la fórmula general XII

55

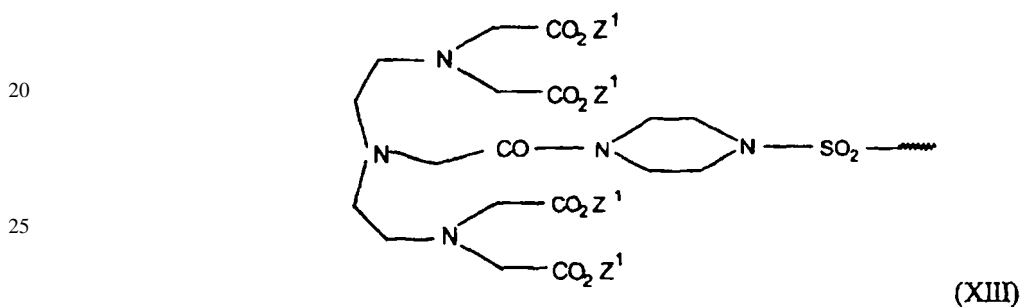
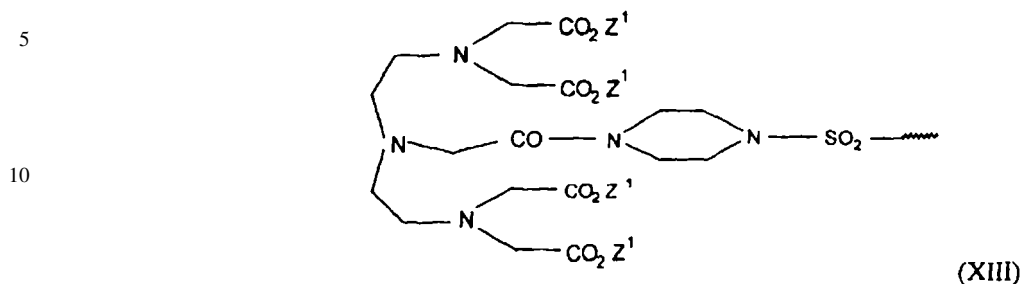
60

65



en la que L , R^F y Z^1 tienen los significados arriba mencionados.

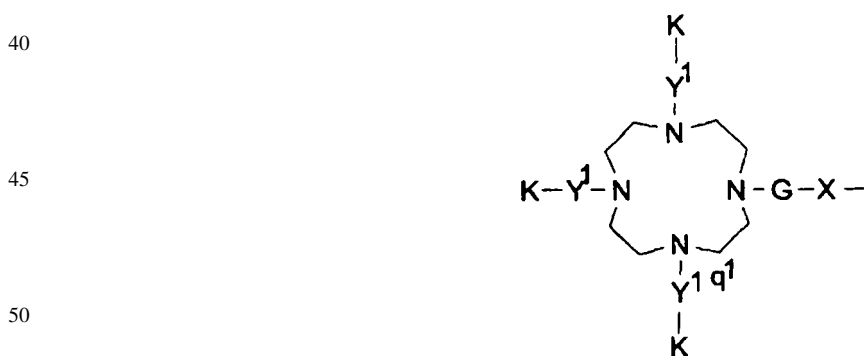
♦ un complejo de la fórmula general XIII



en la que Z^1 tiene el significado arriba mencionado.

Tales compuestos y su preparación se han descrito en el documento de publicación alemana DE 196.03.033 A1 y en el documento de solicitud de patente internacional WO 97/26017.

Además, la parte A de la molécula según la fórmula I puede tener la siguiente estructura:

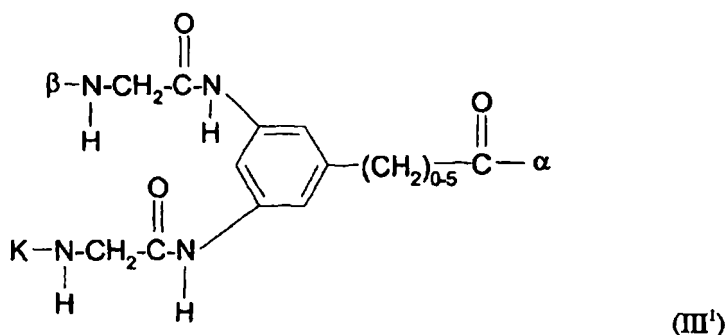
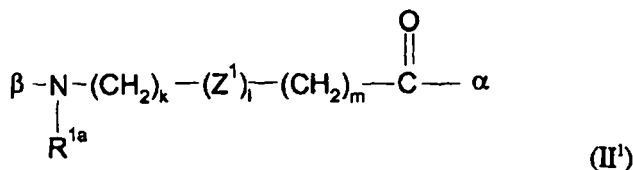


realizándose que

- 55
- q^1 es un número 0, 1, 2 ó 3,
 - K representa un agente formador de complejos o un complejo metálico o sus sales con bases orgánicas y/o inorgánicas o aminoácidos o amidas de aminoácidos.
 - X es un enlace directo con el grupo perfluoroalquilo, un grupo fenileno o una cadena de alquilenos de C_1-C_{10} , que eventualmente contiene 1-15 átomos de oxígeno, 1-5 átomos de azufre, 1-10 grupos carbonilo, 1-10 grupos (NR), 1-2 grupos $NRSO_2$, 1-10 grupos CONR, 1 radical piperidino, 1-3 grupos SO_2 o 1-2 grupos fenileno, o eventualmente está sustituido con 1-3 radicales R^F , en que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, bencilo o alquilo de C_1-C_{15} , que eventualmente contiene 1-2 grupos NHCO, 1-2 grupos CO, 1-5 átomos de oxígeno y eventualmente está sustituido con 1-5 radicales hidroxilo, 1-5 radicales metoxi, 1-3 radicales carboxi o 1-3 radicales R^F .
- 65

ES 2 288 464 T3

- Y' es un enlace directo o una cadena de la fórmula general II¹ o III¹



en las que

- R^{1a} es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alquilo de C₁-C₇, que eventualmente está sustituido con un grupo carboxi, un grupo metoxi o un grupo hidroxilo.
- Z¹ es un enlace directo, un grupo poliglicol-éter con hasta 5 unidades de glicol o una parte de la molécula de la fórmula general IV¹



en la que R^{2a} es un ácido carboxílico de C₁-C₇, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo -(CH₂)₁₋₅-NH-K,

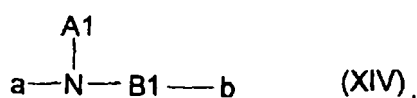
- α representa el enlace con el átomo de nitrógeno de la cadena del entramado, β representa el enlace con el radical formador de complejos o con el complejo metálico K,
- y en el que las variables k y m representan números naturales entre 0 y 10 y la variable l representa 0 ó 1,

y siendo

- G un grupo CO o SO₂.

Tales compuestos y su preparación se han descrito en el documento DE 197.29.013 A1.

Además, la parte A de la molécula de acuerdo con la fórmula general I puede representar un grupo L¹-M¹, en el que L¹ representa un engarzador y M¹ representa un complejo metálico. El engarzador L¹ es en este caso una parte de la molécula de acuerdo con la fórmula general XIV



en la que

N representa un átomo de nitrógeno,

A1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃₀ lineal o ramificado, que eventualmente está interrumpido por 1-15 átomos de oxígeno y/o que está eventualmente sustituido con 1-10 grupos hidroxilo, 1-2 grupos COOH, un grupo fenilo, un grupo bencilo y/o 1-5 grupos -OR⁴, con R⁴ en el significado de un átomo de hidrógeno o de un radical alquilo de C₁-C₇, o significa -B1-R^F,

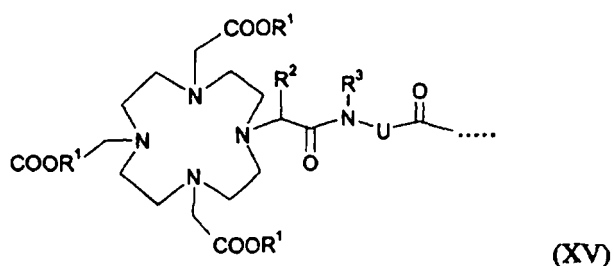
ES 2 288 464 T3

B1 significa un grupo alquileo de C₁-C₃₀ lineal o ramificado, que eventualmente está interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, por 1-5 grupos -NH-CO-, por 1-5 grupos -CO-NH, por un grupo fenileno (eventualmente sustituido con un grupo COOH) y por 1-3 átomos de azufre, o significa

5 1-2 grupos -N(B2)-SO₂ y/o 1-2 grupos -SO₂-N(B2) con B2 en el significado de A1, de un grupo NHCO, de un grupo CONH, de un grupo N(B2)-SO₂ o de un grupo -SO₂-N(B2)- y/o está eventualmente sustituido con el radical R^F,

10 y en la que a representa el enlace con el complejo metálico M y b representa el enlace con el grupo perfluoroalquilo R^F.

El complejo metálico M¹ representa en este caso un complejo metálico de la fórmula general XV



25 representando

R¹ un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83,

30 R² y R³ un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₇, un grupo bencilo, un grupo fenilo, -CH₂OH o -CH₂-OCH₃,

35 U el radical L, pudiendo sin embargo L y U, independientemente uno de otro, ser iguales o diferentes.

Tales compuestos y su preparación se describen en la solicitud de patente alemana con el número de expediente 199.14.101.0 así como en los subsiguientes Ejemplos.

40 Se prefieren especialmente unos complejos metálicos, en los cuales el átomo central es un átomo de gadolinio (con el número atómico 64). Los complejos metálicos con agentes quelantes cíclicos son preferidos frente a los formados con agentes quelantes de cadena abierta.

45 Complejos con gadolinio especialmente preferidos son el complejo con gadolinio de 10-[1-metil-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-(4-perfluorooctilsulfonil-piperazin-1-il)-pentil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano (para su preparación véase en el documento WO 97/26017, Ejemplo 33), el complejo con gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptafluoroheptadecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano (para su preparación véase el documento DE 196.03.033, Ejemplo 2)

50 1,4,7-tris{1,4,7-tris(N-carboxilatometil)-10-(N-1-metil-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctano-1,8-diil)-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano, complejo con Gd}-10-(N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanofil)-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano (para su preparación véase el documento DE 197.29.013, Ejemplo 1),

55 1,4,7-tris{1,4,7-tris[(N-carboxilatometil)]-10-[N-1-metil-3-aza-2,5-dioxopentano-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano, complejo con Gd}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano (para su preparación véase en el documento DE 197 29 013, Ejemplo 12),

el complejo con gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctilsulfonil)-nonil]-1,4,7-tris-(carboximetil)-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano (para su preparación, véase el documento DE 196.03.033, Ejemplo 1),

60 1,4,7-tris(carboxilatometil)-10-[N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amida de ácido (3-aza-4-oxo-hexan-5-oico)]-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano, complejo con gadolinio (para su preparación, véanse los Ejemplos),

65 1,4,7-tris(carboxilatometil)-10-[N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amida de ácido (3-aza-4-hexan-5-oico)]-1,4,7,10-tetraza-ciclododecano, complejo con gadolinio (para su preparación, véanse los Ejemplos),

ES 2 288 464 T3

MM. **Chaabouni** y colaboradores, *Journal of Fluorine Chemistry*, 1990, Volumen 46, páginas 307-315;

A. **Milius** y colaboradores, *New J. Chem.*, 1991, Volumen 15, páginas 337-344;

5 M.-P. **Krafft** y colaboradores, *New J. Chem.*, 1990, Volumen 14, páginas 869-875;

J.-B. **Nivet** y colaboradores, *New J. Chem.*, 1994, Volumen 18, páginas 861-869;

10 C. **Santaella** y colaboradores, *New J. Chem.*, 1991, Volumen 15, páginas 685-692;

C. **Santaella** y colaboradores, *New J. Chem.*, 1992, Volumen 16, páginas 399-404;

A. **Milius** y colaboradores, *New J. Chem.*, 1992, Volumen 16, páginas 771-773;

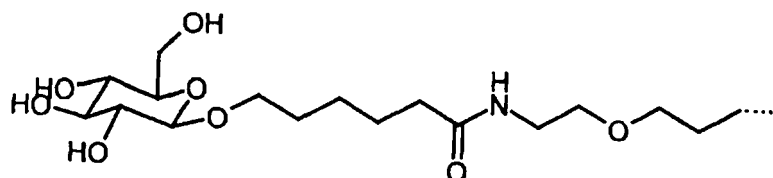
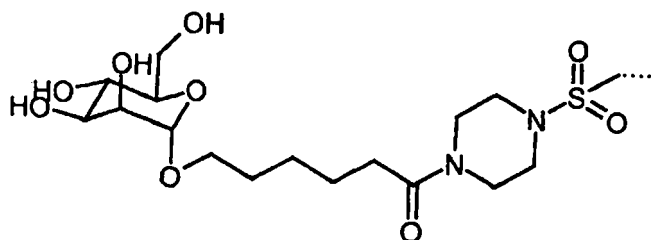
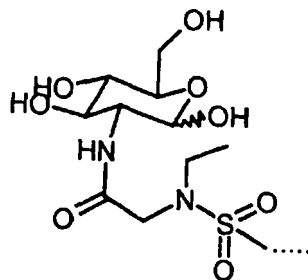
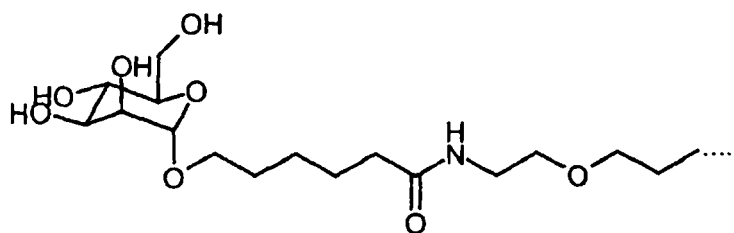
15 F. **Szönyi** y colaboradores, *Journal of Fluorine Chemistry*, 1991, Volumen 55, páginas 85-92;

C. **Santaella** y colaboradores, *Angew. Chem.*, 1991, Volumen 103, N° 5, páginas 584-586;

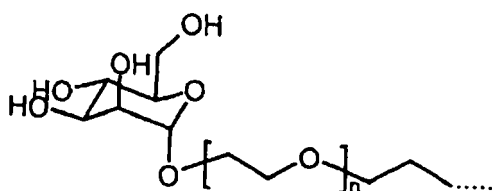
20 M.-P. **Krafft** y colaboradores, *Angew. Chem.*, 1993, Volumen 105, N° 5, páginas 783-785;

el documento de patente europea EP 0 548 096 B1.

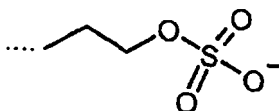
Preferidas sustancias diamagnéticas con un contenido de grupos pefluoroalquilo son aquellas en las que el grupo hidrófilo B², en común con el engarzador L¹, es un radical seleccionado entre el conjunto de los siguientes radicales (n es en este contexto un número comprendido entre 1 y 10):



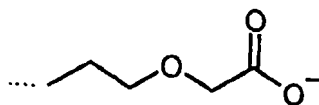
5



10

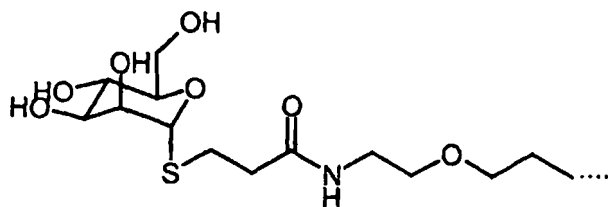


15



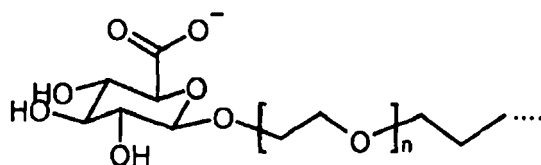
20

25



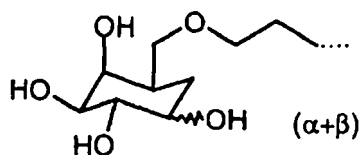
30

35



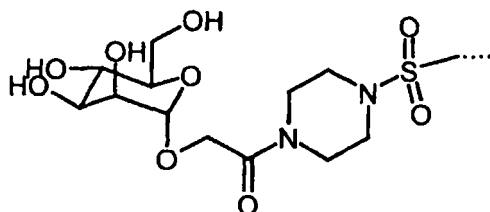
40

45



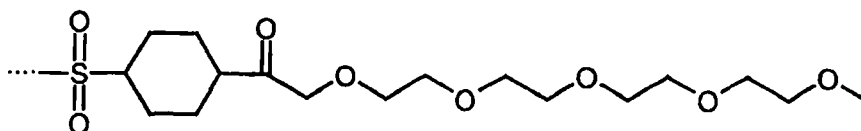
50

55



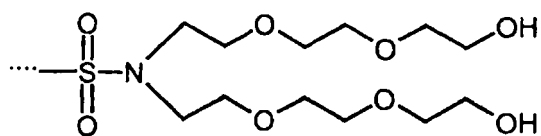
60

65

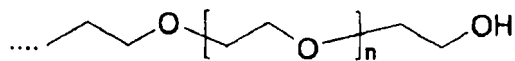


ES 2 288 464 T3

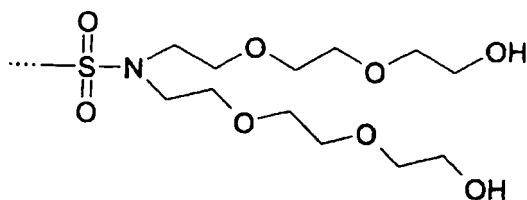
5



10

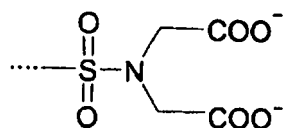


15

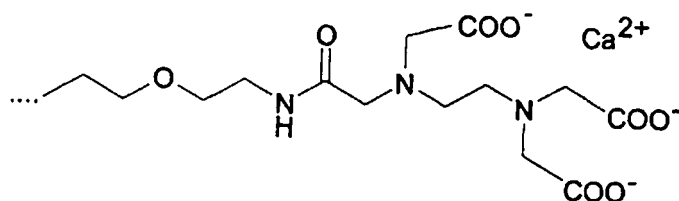


20

25

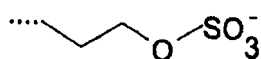


30

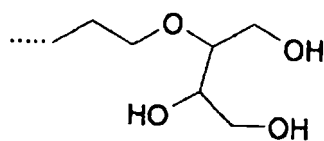


35

40

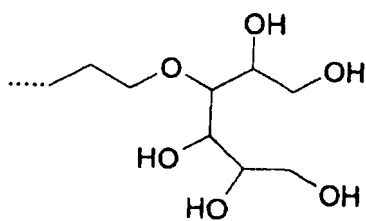


45



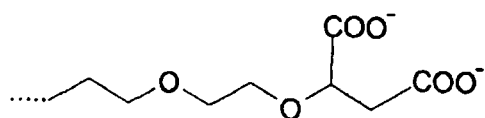
50

55

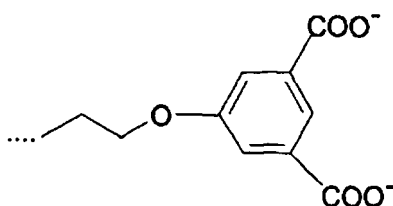
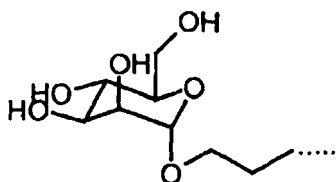
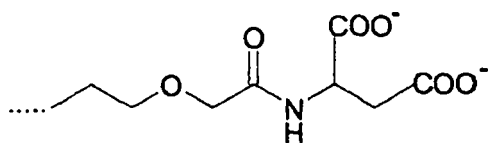


60

65



ES 2 288 464 T3



Entre este conjunto, preferidas sustancias diamagnéticas con un contenido de grupos perfluoroalquilo son las formadas con un monosacárido como grupo hidrófilo B².

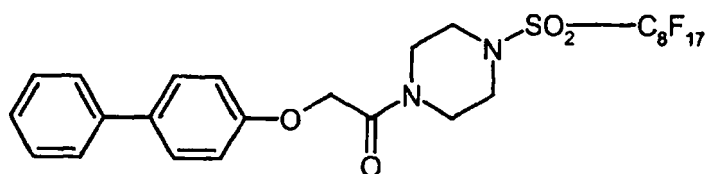
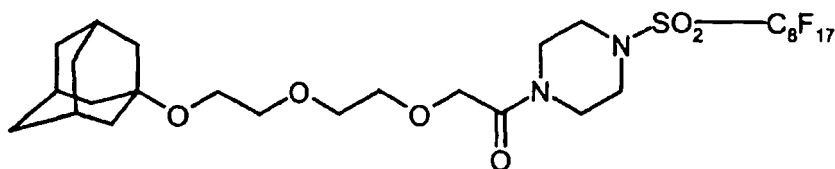
Compuestos diamagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo, especialmente preferidos, contienen un radical perfluoroalquilo R^f con 6 a 12 átomos de carbono, un engarzador L² que representa un grupo -SO₂ o una cadena de carbonos lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono, que a su vez contiene uno o varios grupos -O-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, -SO₂- o un radical piperazino, en los que R tiene los significados arriba indicados, y un monosacárido como grupo hidrófilo B².

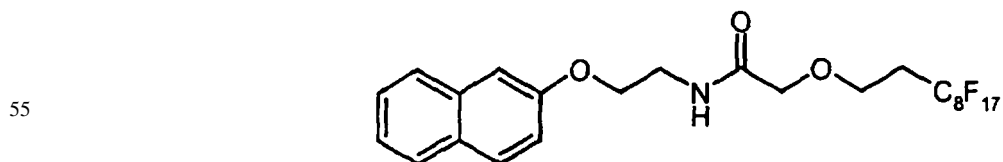
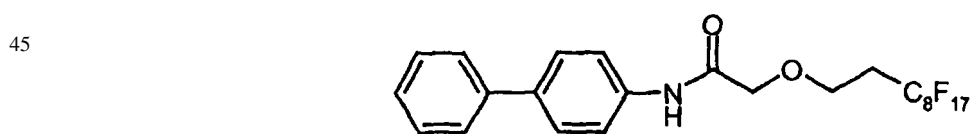
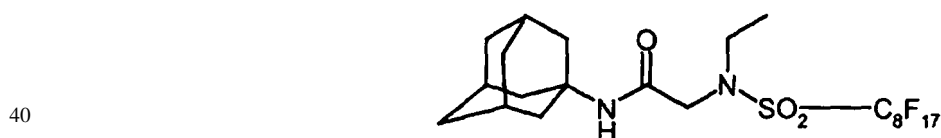
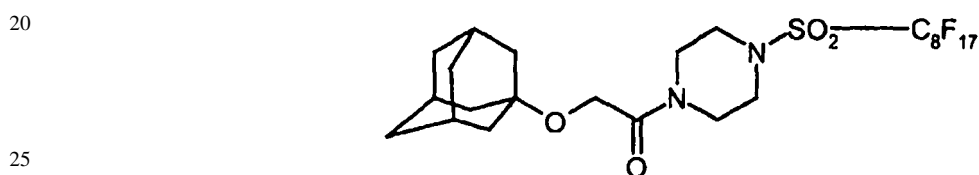
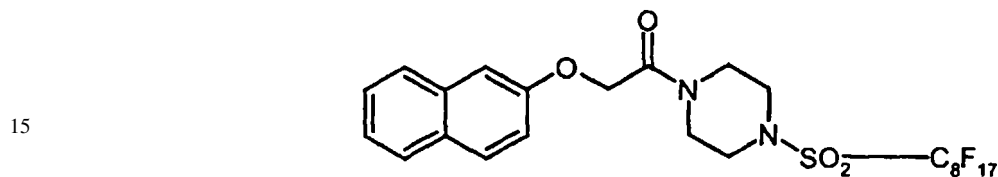
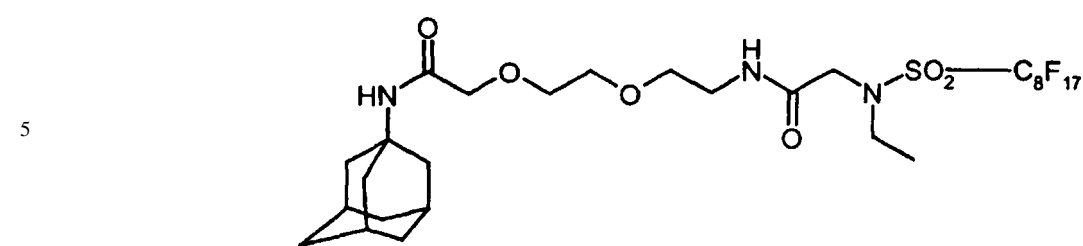
Otros apropiados compuestos diamagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo son compuestos conjugados a base de una ciclodextrina y compuestos con un contenido de grupos perfluoroalquilo. Estos conjugados se componen de una α -, β - o γ -ciclodextrina y de compuestos de la fórmula general XVIII



en la que A¹ representa una molécula de adamantano, bifenilo o antraceno, L³ representa un engarzador y R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono. El grupo hidrófilo B² es formado, en el caso de estos conjugados, a partir de la ciclodextrina y el grupo A¹ como compuesto de inclusión. El engarzador L³ es una cadena lineal de carbonos con 1 a 20 átomos de carbono, que puede estar interrumpida por uno o varios átomos de oxígeno, por uno o varios grupos CO, SO₂, CONH, NHCO, CONR, NRCO, NH, NR o por un radical piperazino, siendo R un radical alquilo de C₁-C₅.

Compuestos preferidos son los siguientes compuestos:





60 Las formulaciones galénicas del presente invento contienen los compuestos paramagnéticos y diamagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo en una relación de mezcla entre 5:95 y 95:5. Se prefieren unas relaciones de mezcla entre 40:60 y 60:40 de ambas sustancias. Ambas sustancias se utilizan en unas concentraciones milimolares. Se consiguen unas concentraciones comprendidas entre 0,5 y 1.000 mmol/l de un disolvente. El disolvente es manera preferida agua. La concentración de un metal de las formulaciones está situada de manera preferida en un intervalo de 50-250 mmol/l, puesto que solamente entonces se obtienen unas imágenes relevantes para el diagnóstico en la tomografía de espín nuclear.

65 Se prefieren mezclas a base de compuestos paramagnéticos y diamagnéticos que contienen grupos perfluoroalquilo, en los cuales las cadenas de perfluoroalquilo tienen una longitud de 6 a 12 átomos de carbono. Son especialmente

ES 2 288 464 T3

preferidas unas mezclas en las que los compuestos tanto paramagnéticos como también diamagnéticos, que contienen grupos perfluoroalquilo, tienen una cadena de perfluoroalquilo con 8 átomos de carbono.

5 Las nuevas formulaciones galénicas muestran unas sorprendentes ventajas en el caso de su utilización como agentes de contraste en la tomografía por espín nuclear. Frente a los agentes de contraste ya conocidos, ellas muestran una compatibilidad mejorada y una segregación casi total. Además, también la compatibilidad local es más alta que en el caso de los agentes de contraste hasta ahora conocidos, y, al mismo tiempo, las nuevas formulaciones muestran una más alta especificidad para ciertos órganos. El enriquecimiento en los nodos linfáticos es más alto que en los agentes de contraste conocidos para la linfografía. Esto conduce a una relaxividad más alta y por consiguiente a una mejorada
10 generación de imágenes.

La preparación de las formulaciones galénicas se efectúa pesando inicialmente los compuestos paramagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo (componente A) y las sustancias diamagnéticas con un contenido de grupos perfluoroalquilo (componente B) en unas fracciones molares comprendidas entre 0,05 y 0,95 de un componente A ó
15 B y disolviéndolas en un disolvente apropiado. Un disolvente especialmente bien apropiado es agua. A esta solución se le añaden luego usuales aditivos galénicos tales como p.ej. soluciones tamponadoras y la sal de Ca del compuesto formador de complejos en un exceso. A 10 hasta 100°C, las soluciones se agitan intensamente. Alternativamente, las soluciones se pueden tratar a 10 hasta 100°C en un baño de ultrasonidos. Una alternativa adicional consiste en que las soluciones se tratan con microondas.
20

En el caso de sustancias, que no se disuelven como componentes individuales en agua, se manifiesta como ventajoso añadir un agente solubilizante tal como un alcohol (p. ej. metanol o etanol) u otro disolvente distinto miscible con agua, y éste se puede luego separar lentamente por destilación. La destilación puede efectuarse bajo un vacío. El residuo es disuelto a continuación en agua y la solución es filtrada. También posible disolver por separado cada
25 componente por sí solo, en cada caso en un disolvente, luego reunir las soluciones y proceder ulteriormente tal como arriba se ha señalado. Se ha manifestado como ventajoso disponer previamente una solución concentrada de modo relativamente grande (> 100 mmol) del complejo metálico (componente A) y añadir luego el componente B en estado puro y agitar la solución como arriba se ha mencionado o tratarla con ultrasonidos o respectivamente microondas.

En el caso de los seres humanos, las formulaciones galénicas del presente invento se pueden inyectar por vía local (ya sea subcutánea o directamente percutánea en el tejido que interese). Son posibles varios sitios de inyección (habones) con un respectivo volumen de inyección de 0,2 a 1 ml, agrupados en torno a la zona que interesa (p.ej. un tumor). El volumen total inyectado no debería sobrepasar en este contexto en ningún caso los 5 ml. Esto significa que en la formulación debe presentarse una concentración de un metal de 50-250 mmol/l, para que se pueda aplicar con
35 este volumen una dosis clínica potencial de 5-10 $\mu\text{mol/kg}$ de peso corporal. El sitio de la aplicación depende de si una determinada región de salida de linfa a partir del tejido asociado con ella debe ser teñida específicamente (p.ej. en el caso de tumores ginecológicos o del recto), o de si debe de ser reproducida la región de salida desconocida de una determinada lesión (por lo tanto la zona para una posible intervención terapéutica, p.ej. en el caso de un melanoma o de un carcinoma de mama). Con el fin de obtener una información clínicamente relevante acerca del estado de los nodos linfáticos p.ej. en el caso de tumores malignos, es deseable un enriquecimiento a lo largo de más de tres estaciones adyacentes de nodos linfáticos con una distribución relativamente uniforme (por regla general, una disminución de la concentración entre la primera estación y la tercera estación no es mayor como un factor de 3-4). Para la reproducción en imágenes por MRT se necesitan en un tejido normal de nodos linfáticos, donde se efectúa el enriquecimiento del compuesto, unas concentraciones de gadolinio de por lo menos 50 $\mu\text{mol/l}$ y a lo sumo de 2.500
45 $\mu\text{mol/l}$. La generación de imágenes puede efectuarse (dependiendo del sitio de la inyección y del tejido) después de 30 minutos y luego es posible todavía durante otras 4 a 6 horas después de la inyección. Puesto que con los compuestos de complejos con gadolinio conformes al invento se debe influir ante todo sobre los períodos de tiempo de relajación T1 del tejido de nodos linfáticos, unas secuencias rápidas, ponderadas en T1 (p.ej. unas secuencias de ecos en gradientes con un TR de 10-20 ms (milisegundos), un TE de 5 ms y unos ángulos de inclinación (flip angles) de 40-80°) están
50 en situación óptima de detectar una intensificación por MRT de las estaciones de nodos linfáticos. Puesto que los nodos linfáticos están con mucha frecuencia embebidos en un tejido graso y éste posee una muy alta intensidad de las señales frente a tales secuencias, se aconsejan también unos métodos de medición reprimidos en cuanto a la grasa. Los complejos paramagnéticos con gadolinio en unión con secuencias de medición ponderadas en T1 tienen, frente a las formulaciones de partículas superparamagnéticas de óxidos de hierro, la gran ventaja de que permiten obtener
55 unas imágenes por MRT con una más elevada resolución en el espacio, con menores aberraciones por distorsión (por causa de aberraciones de susceptibilidad) y con un más corto período de tiempo de registro y fotografía. Puesto que se efectúa una marcación positiva de los nodos linfáticos (es decir un aumento de la señal), ya no son imperativamente necesarias tampoco fotografías por MRT sin ningún agente de contraste para una comparación, y el tiempo total de investigación y examen por paciente puede ser acortado.
60

Las formulaciones galénicas conformes al invento son especialmente apropiadas como agentes de contraste para la tomografía por espín nuclear. Junto a la representación de los nodos linfáticos, con las formulaciones galénicas conformes al invento se consigue también la reproducción del lecho sanguíneo.

65 Los siguientes Ejemplos explican el invento, sin querer limitarlo a éstos.

La preparación de los complejos metálicos I - V utilizados está descrita en los epígrafes de Síntesis de los complejos metálicos VI - IX

Complejo	Cita bibliográfica
I	documento WO 97/26017 Complejo con gadolinio de 10-[1-metil-2-oxo-3-aza-5-oxo-5-(4-perfluorooctilsulfonil-piperazin-1-il)-pentil]-1,4,7-tris-(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano
II	Documento WO 97/26017 complejo con gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadecafluoroheptadecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano
III	documento DE 197.29.013 1,4,7-tris{1,4,7-tris(N-carboxilatometil)-10-(N-1-metil-3,6-diaza-2,5,8-trioxo-octano-1,8-diil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano, complejo con Gd}-10-(N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano
IV	documento DE 197.29.013 1,4,7-tris{1,4,7-tris(N-carboxilatometil)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentano-1,5-diil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano, complejo con Gd}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano
V	documento WO 97/26017 complejo con gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctilsulfonil)nonil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano

Complejo metálico VI

a) *N*-(2,3-Dihidroxipropil)-amida de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se les añaden 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo, y se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se añade gota a gota a 0°C a una solución de 5,47 g (60 mmol) de 2,3-dihidroxi-propil-amina y 6,07 g (60 mmol) de trietil-amina, disueltos en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, y a continuación durante 6 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita bien a fondo durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y etanol = 15:1).

Rendimiento: 29,70 g (87% de la teoría) de un material sólido incoloro

Análisis elemental.

calc.: C 30,32 H 2,20 N 2,36 F 54,35
enc.: C 30,12 H 2,41 N 2,18 F 54,15

ES 2 288 464 T3

b) *N*-(2,3-Dihidroxiopropil)-*N*-(1*H*,1*H*,2*H*,2*H*,4*H*,4*H*,5*H*,5*H*-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

30 g (48,8 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIa se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se les añaden 50 ml de un complejo de borano y sulfuro de dimetilo 10 M (en tetrahidrofurano). Se hierve durante 16 horas bajo reflujo. Se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 300 ml de metanol, a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recoge en una mezcla de 300 ml de etanol y de 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10% y se agita durante 8 horas a 60°C. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo se recoge en 300 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y se extrae 3 veces, cada vez con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y metanol = 15:1).

Rendimiento: 24,07 g (85% de la teoría) de un material sólido incoloro

Análisis elemental:

calc.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
enc.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) *1,4,7-Tris(carboxilatometil)-10-[N-(2,3-dihidroxiopropil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amida de ácido (3-aza-4-oxo-hexan-5-oico)]-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano, complejo con gadolinio*

10 g (15,88 mmol) del complejo con gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetil-sulfóxido. Se enfría a 15°C y se añaden 9,21 g (15,88 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIb. Se agita durante 10 minutos y luego se añaden 7,42 g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina. Se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. La solución se vierte en una mezcla de 200 ml de acetona y de 1.300 ml de dietil-éter, y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. El material precipitado depositado se filtra, se le disuelve en una mezcla de una pequeña cantidad de etanol y de agua, y se cromatografía en presencia de gel de sílice RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de tetrahidrofurano, acetonitrilo y agua).

Rendimiento: 16,09 g (85% de la teoría) de un polvo amorfo incoloro

Contenido de agua: 6,3%

Análisis elemental (calculado con respecto a la sustancia anhidra):

calc.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 13,19
enc.:	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

Complejo metálico VII

1,4,7-Tris(carboxilatometil)-10-[N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amida de ácido (3-aza-4-oxo-hexan-5-oico)]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano, complejo con gadolinio

10 g (15,88 mmol) del complejo con gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbamoil)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio y 3,66 g (31,76 mmol) de *N*-hidroxi-succinimida se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetil-sulfóxido. Se enfría a 15°C y se añaden 3,51 g (17 mmol) de *N,N'*-diciclohexil-carbodiimida, y se agita durante 5 horas a 15°C. Para la separación de la urea, se filtra la solución. Al material filtrado se le añaden 8,63 g (15,88 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIIIb y 5,06 g (50 mmol) de trietil-amina y se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. La solución se vierte en una mezcla de 1.500 ml de dietil-éter y de 100 ml de acetona y se agita durante 30 minutos. El material sólido precipitado se separa por filtración y se cromatografía en presencia de gel de sílice RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de tetrahidrofurano, acetonitrilo y agua).

Rendimiento: 13,86 g (78% de la teoría) de un polvo amorfo, incoloro

Contenido de agua: 9,3%

Análisis elemental (calculado con respecto a la sustancia anhidra):

calc.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
enc.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

ES 2 288 464 T3

Complejo metálico VIII

a) Amida de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

5 A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se les añaden 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo, y se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de diclorometano. Luego, a 0°C se introduce amoníaco gaseoso durante aproximadamente 2 horas en la solución. Se agita posteriormente durante 4 horas a 0°C, y a continuación durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita bien a fondo durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona 20:1).

Rendimiento: 27,85 g (93% de la teoría)

15

Análisis elemental:

calc.: C 27,66 H 1,55 N 2,69 F 61,97
20 enc.: C 27,49 H 1,72 N 2,54 F 61,81

b) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorotridecil-amina, hidrocloreto

27 g (51,8 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIIIa se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se añaden 31 ml de un complejo de borano y sulfuro de dimetilo 10 M (en tetrahidrofurano). Se hierve durante 16 horas bajo reflujo. Se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 200 ml de metanol, a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recoge en una mezcla de 400 ml de etanol y de 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10% y se agita durante 8 horas a 60°C. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se recrystaliza a partir de una mezcla de una pequeña cantidad de etanol y de dietil-éter.

30

Rendimiento: 26,75 g (95% de la teoría) de un material sólido cristalino incoloro

Análisis elemental:

35 calc.: C 26,51 H 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52
enc.: C 26,37 H 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl 6,38

c) N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorotridecil)-amida de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico

40 A 26,5 g (48,74 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIIIb y 14,8 g (146,2 mmol) de trietil-amina, disueltos en 300 ml de diclorometano, se les añaden gota a gota a 0°C 14,24 g (50 mmol) de cloruro de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico y se agita durante 3 horas a 0°C. Se añaden 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5%, y se agita bien a fondo durante 30 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona: 20:1).

45

Rendimiento: 32,03 g (87% de la teoría) de un aceite incoloro

Análisis elemental:

50

calc.: C 36,57 H 4,00 N 1,85 F 42,75
enc.: C 36,46 H 4,12 N 1,76 F 42,53

55

d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

31 g (41,03 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIIIc se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se añaden 25 ml de un complejo de borano y sulfuro de dimetilo 10 M (en tetrahidrofurano). Se hierve durante 16 horas bajo reflujo. Se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 200 ml de metanol, a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recoge en una mezcla de 300 ml de etanol y de 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%, y se agita durante 8 horas a 40°C. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo se recoge en 300 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y se extrae 3 veces cada vez con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y 2-propanol 15:1).

65

Rendimiento: 27,68 g (91% de la teoría)

ES 2 288 464 T3

Análisis elemental:

calc.: C 37,26 H 4,35 N 1,89 F 43,56

enc.: C 37,11 H 4,51 N 1,73 F 43,41

e) *1,4,7-Tris(carboxilatometil)-10{[N-(3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil]-amida de ácido (3-aza-4-oxo-hexan-5-oico)}-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano, complejo con gadolinio*

10 10 g (15,88 mmol) del complejo con gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbamoil)etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetil-sulfóxido. Se enfría a 15°C y se añaden 11,77 g (15,88 mmol) del compuesto del título del Ejemplo VIII d. Se agita durante 10 minutos y se añaden luego 7,42 g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina. Se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. La solución se vierte en una mezcla de 200 ml de acetona y de 1.300 ml de dietil-éter, y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración con respecto del material precipitado depositado, se le disuelve en una mezcla de una pequeña cantidad de etanol y de agua y se cromatografía en presencia de gel de sílice RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de tetrahidrofurano, acetonitrilo y agua).

20 Rendimiento: 18,05 g (84% de la teoría) de un polvo amorfo, incoloro

Contenido de agua: 6,2%

Análisis elemental (calculado con respecto a la sustancia anhidra):

calc.: C 37,28 H 4,47 N 6,21 F 23,87 Gd 11,62

enc.: C 37,11 H 4,61 N 6,03 F 23,64 Gd 11,42

30 *Complejo metálico IX*

a) *N-(5-Hidroxi-3-oxa-pentil)-amida de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico*

35 A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se les añaden 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo, y se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y a 0°C se añade gota a gota a una solución de 6,25 g (60 mmol) de 5-hidroxi-3-oxa-pentil-amina y de 6,07 g (60 mmol) de trietil-amina, disueltos en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, y a continuación durante 6 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita bien a fondo durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona 15:1).

40 Rendimiento: 32,20 g (92% de la teoría) de un material sólido incoloro

45 Análisis elemental:

calc.: C 31,54 H 2,65 N 2,30 F 53,01

enc.: C 31,61 H 2,84 N 2,14 F 52,85

50 b) *N-(5-Hidroxi-3-oxa-pentil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina*

55 30 g (49,24 mmol) del compuesto del título del Ejemplo IX a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se añaden 31 ml de un complejo de borano y sulfuro de dimetilo 10 M (en tetrahidrofurano). Se hierve durante 16 horas bajo reflujo. Se enfría a 0°C y se añaden gota a gota 200 ml de metanol, y a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se recoge en una mezcla de 300 ml de etanol y de 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%, y se agita durante 10 horas a 50°C. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío, el residuo se recoge en 300 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5% y se extrae 3 veces, cada vez con 300 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío, y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y 2-propanol 20:1).

60 Rendimiento: 26,09 g (89% de la teoría) de un material sólido incoloro

65

ES 2 288 464 T3

Análisis elemental:

5 calc.: C 32,28 H 3,05 N 2,35 F 54,25
 enc.: C 32,12 H 3,21 N 2,18 F 54,09

c) *1,4,7-Tris(carboxilatometil)-10-[N-(5-hidroxi-3-oxa-pentil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoro-tridecil)-amida de ácido (3-aza-4-oxo-hexan-5-oico)]-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano, complejo con gadolinio*

10 10 g (15,88 mmol) del complejo con gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbamoíl)etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetil-sulfóxido. Se enfría a 15°C y se añaden 9,45 g (15,88 mmol) del compuesto del título del Ejemplo IXb. Se agita durante 10 minutos y se añaden luego 7,42 g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina. Se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente. La solución se vierte en una mezcla de 200 ml de acetona y de 1.300 ml de dietil-éter, y se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración con respecto del material precipitado, se le disuelve en una mezcla de una pequeña cantidad de etanol y de agua, y se cromatografía en presencia de gel de sílice RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de tetrahidrofurano, acetonitrilo y agua).

Rendimiento: 16,10 g (84% de la teoría) de un polvo amorfo, incoloro

20 Contenido de agua 5,7%

Análisis elemental (calculado con respecto a la sustancia anhidra):

25 calc.: C 34,83 H 3,84 N 6,96 F 26,76 Gd 13,03
 enc.: C 34,65 H 3,96 N 6,84 F 26,62 Gd 12,91

Ejemplo 1

30 a) *1,2,3,4,6-Penta-O-acetil- α,β -D-manopiranososa*

35 De una manera análoga a como se ha descrito en la bibliografía [M.L. Wolfrom y A. Thompson en Methods in Carbohydrate Chemistry [Métodos en la química de los hidratos de carbono] (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom y J.N. BeMiller, coordinadores de edición), Academic Press, Nueva York, Volumen II, 53, páginas 211-215, (1963)], la reacción de 150 g (832,5 mmol) de α,β -D-manopiranososa con una mezcla de 1.500 ml de piridina absoluta y de 1.500 ml de anhídrido de ácido acético proporciona, después del tratamiento, 315 g (96,7%) del compuesto del título arriba mencionado como un producto bruto en forma de un aceite viscoso e incoloro. Mediante una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto obtenido de esta manera, se pudo determinar que la relación de α a β de ambos anómeros es de 4:1. Se puede prescindir de una separación de los anómeros α,β del compuesto del título arriba mencionado para la realización de las siguientes etapas de reacción.

Análisis elemental:

45 calc.: C 49,21 H 5,68
 enc.: C 49,12 H 5,78

b) *Éster etílico de ácido 6-[1-O- α -(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-manopiranosil)]-hexanoico*

50 De una manera análoga a como se ha descrito en la bibliografía para la síntesis de aril-glicopiranosidos [J. Conchie y G.A. Levvy en Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom y J.N. BeMiller, coordinadores de edición), Academic Press, Nueva York, Volumen II, 90, páginas 345-347, (1963)], la reacción de 156,2 g (400 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a) en forma de una mezcla de anómeros α,β con 67 ml (400 mmol) del éster etílico de ácido 6-hidroxi-hexanoico y con 60,8 ml (520 mmol) de cloruro de estaño-IV en 600 ml en total de 1,2-dicloroetano, después de una purificación por cromatografía en columna (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo 2:1) conduce a la formación de 100,05 g (51% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado, en forma de un aceite viscoso e incoloro. Mediante una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto obtenido de esta manera, se pudo mostrar que en el caso del compuesto del título arriba mencionado se trata exclusivamente del anómero α puro.

60 Análisis elemental:

65 calc.: C 52,94 H 6,77
 enc.: C 52,80 H 6,78

ES 2 288 464 T3

c) *Ácido 6-[1-O- α -(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-manopiranosil)]-hexanoico*

Una suspensión agitada de 141,0 g (289 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1b) en 200 ml de dioxano se mezcla en porciones a la temperatura ambiente y mediando una agitación enérgica simultánea con 238,5 g (4,26 mol) en total de un polvo de hidróxido de potasio finamente pulverizado. A fin de aumentar la agitabilidad, la mezcla de reacción se reúne con otros 200 ml de dioxano y la suspensión obtenida de esta manera se calienta a continuación hasta la temperatura de ebullición, y se mezcla gota a gota a esta temperatura con 372 ml (3,128 mol) en total de bromuro de bencilo a lo largo de un período de tiempo de dos horas. Después de un período de tiempo de reacción de 4 horas a 110°C, seguido por 12 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente, para el tratamiento, en 2,5 litros en total de una mezcla de hielo y agua, y la fase acuosa se extrae a continuación totalmente con dietil-éter. Después del lavado de la fase etérea obtenida de esa manera y de la desecación subsiguiente de la misma sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal y el dietil-éter se elimina en vacío. El bromuro de bencilo en exceso se separa a continuación cuantitativamente desde la mezcla de reacción, por destilación en el vacío de una bomba de aceite, a una temperatura de la bomba de aceite de 180°C. El residuo resinoso-oleoso, obtenido de esta manera, se purifica en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:10) como agente eluyente.

Rendimiento: 172,2 g (91,0% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y extremadamente viscoso.

Análisis elemental:

calc.: C 75,68 H 7,16

enc.: C 75,79 H, 7,04

d) *N-(3-Oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida de ácido 6-[1-O- α -(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-manopiranosil)]-hexanoico*

En 1.200 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 100 g (134 mmol) del ácido descrito en el Ejemplo 1c) así como 13,5 g (134 mmol) de trietil-amina. Después del enfriamiento hasta -15°C, se añade gota a gota lentamente, mediando agitación, una solución de 18,45 g (135 mmol) del éster isobutílico de ácido clorofórmico en 200 ml de tetrahidrofurano seco, no sobrepasando la temperatura interna los -10°C. Después de un período de tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C, se añade gota a gota a -20°C una solución de 165,5 g (134 mmol) de 1-amino-1H,1H,2H,2H-perfluorodecano y de 13,5 g (134 mmol) de trietil-amina en 250 ml de tetrahidrofurano seco. Después de un período de tiempo de reacción de una hora a -15°C así como de dos horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo remanente se recoge en 300 ml del éster etílico de ácido acético y se lava dos veces, cada vez con 400 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como una vez con 500 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa de la sal por filtración con succión y el éster etílico de ácido acético se elimina en vacío. El residuo oleoso remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de diclorometano, hexano y 2-propanol (10:5:1) como agente eluyente.

Rendimiento: 143,8 g (86,9% de la teoría)

Análisis elemental:

calc.: C 57,38 H 4,98 N 1,13 F 26,15

enc.: C 57,30 H 5,44 N 1,01 F 26,25

e) *N-(3-Oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida de ácido 6-(1-O- α -D-manopiranosil)-hexanoico*

40,0 g (32,38 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1d) se disuelven en 750 ml de 2-propanol y se mezclan con 2,0 g de un catalizador de paladio (Pd al 10%/C). La solución de reacción se hidrogena durante 12 horas a 22°C y a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera. A continuación, se separa del catalizador por filtración y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación. El residuo remanente se recoge en 300 ml de dimetil-sulfóxido y, a partir de la solución de producto, obtenida de esta manera, mediante mezclado con 1.000 ml en total de dietil-éter, después de haber filtrado con succión con respecto del material sólido precipitado, se obtienen 21,52 g (88,0% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un polvo cristalino e incoloro, que tiene el punto de fusión con descomposición de 88,5°C.

Análisis elemental:

calc.: C 36,01 H 5,92 N 1,75 F 40,34

enc.: C 36,07 H 6,08 N 1,76 F 40,66

ES 2 288 464 T3

f) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y de la N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)amida de ácido 6-[1-O- α -D-manopiranosil]-hexanoico*

5 A 35 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg de mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 3,17 g (4,2 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1e, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 98 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución obtenida de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 2

15 a) *1-O- α -D-[(1-Perfluorooctilsulfonyl-piperazin-4-carbonil)-pentil-5]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranososa*

En 800 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo (relación de mezcla 7:3) se disuelven 74,59 g (100 mmol) del ácido descrito en el Ejemplo 1c) así como 10,11 g (100 mmol) de trietil-amina. A continuación, a la temperatura ambiente, se mezcla gota a gota con 500 ml de una solución en tetrahidrofurano de 58,0 g (102,0 mmol) de 1-perfluorooctil-sulfonyl-piperazina; 10,11 g (100 mmol) de trietil-amina y 16,84 g (110 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol. La solución de reacción, obtenida de esta manera, se mezcla a -5°C con una solución de 22,7 g (110 mmol) de dicitohexil-carbodiimida, disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano, y a continuación se agita a -5°C todavía durante otras dos horas. Después de haber descongelado la solución de reacción, se agita durante otras 12 horas a la temperatura ambiente, se separa por filtración con respecto de la dicitohexil-urea precipitada, y el material filtrado obtenido se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo remanente se recoge en 600 ml del éster etílico de ácido acético y se lava dos veces, cada vez con 300 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como dos veces, cada vez con 300 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal y el éster etílico de ácido acético se elimina en vacío. El residuo oleoso remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediante utilización de una mezcla de diclorometano, acetona y 2-propanol (16:2:1) como agente eluyente.

30 Rendimiento: 113,01 g (79,8% de la teoría) de un aceite viscoso e incoloro

Análisis elemental:

35 calc.: C 58,52 H 4,27 N 1,98 S 2,26 F 22,80
enc.: C 58,42 H 4,41 N 1,80 S 2,28 F 23,02

b) *1-O- α -D-[(1-Perfluorooctilsulfonyl-piperazin-4-carbonil)-pentil-5]-manopiranososa*

40 50 g (35,30 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 2a) se disuelven en una mezcla que se compone de 500 ml de 2-propanol y de 50 ml de agua, y se añaden 2 g de un catalizador de paladio (10% de Pd sobre carbón activo). Se hidrogena durante 12 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración con respecto del catalizador y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 200 ml de metanol y el producto de reacción se lleva a precipitación mediante mezcla con 800 ml en total de dietil-éter. Después de la filtración con succión del material sólido obtenido, éste se seca en vacío a 50°C.

Rendimiento: 29,51 g (99% de la teoría) de un material sólido amorfo.

50 Análisis elemental:

calc.: C 34,13 H 3,46 N 3,32 S 3,80 F 38,23
enc.: C 34,28 H 3,81 N 3,25 S 3,80 F 38,01

55 c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio II y de la 1-O- α -D-[(1-perfluorooctilsulfonyl-piperazin-4-carbonil)-pentil-5]-manopiranososa*

A 47 ml de una solución del complejo con gadolinio II (250 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio, se les añaden 9,92 g (11,75 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 2b, y se calienta durante 10 minutos en un horno de microondas. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 250 mmol de Gd/l).

65

ES 2 288 464 T3

Ejemplo 3

a) 2-Acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-(tetra-O-bencil)- α,β -D-glucopiranosas

5 A una suspensión agitada de 20,16 g (700 mmol; al 80% en un aceite mineral) de hidruro de sodio en 150 ml de dimetil-sulfóxido se le añaden gota a gota a la temperatura ambiente 24,0 g (108,5 mmol) en total de 2-acetamido-2-desoxi- α,β -D-glucopiranosas, disueltos en 500 ml de dimetil-sulfóxido absoluto. A continuación, se deja agitar posteriormente todavía durante 120 minutos a la temperatura ambiente, y luego se añaden gota a gota 159,5 g (1,26 mol) de cloruro de bencilo. La solución de reacción, obtenida de esta manera, se agita seguidamente durante otras 12 horas a
10 la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la solución de reacción se vierte lentamente en 1,5 litros de una mezcla de hielo y agua, y a continuación se extrae hasta agotamiento con dietil-éter. Las fases reunidas de dietil-éter se lavan a continuación dos veces, cada vez con 600 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como dos veces, cada vez con 800 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal y el disolvente se elimina por evaporación en vacío. El residuo oleoso
15 remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediante utilización de la mezcla del éster etílico de ácido acético y hexano (1:5) como agente eluyente.

Rendimiento: 48,68 g (73,6% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite viscoso e incoloro

Análisis elemental:

calc.: C 70,92 H 6,45 N 6,89

enc.: C 71,43 H 6,44 N 7,02

b) 1-O-Bencil-3,4,6-tri-O-bencil-2-amino-2-desoxi- α,β -D-glucopiranosas

30,0 g (49,2 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3a) se suspenden en una mezcla de 750 ml de metanol y de 215 ml de agua, y a la temperatura ambiente se mezclan gota a gota con 440 ml (49,2 mmol) en total de una solución acuosa 0,112 molar de ácido perclórico. Después de haberse terminado la adición, la solución de reacción se agita todavía durante 10 minutos a la temperatura ambiente y la solución de reacción obtenida de esta manera, ahora homogénea, se concentra seguidamente hasta sequedad por evaporación en vacío. Mediante mezcladura del residuo oleoso remanente con una mezcla de partes iguales de hexano y de diclorometano, éste se lleva a la cristalización.
35 El producto cristalino de reacción se separa por filtración con succión, se lava con hexano y se seca en vacío a la temperatura ambiente.

Rendimiento: 27,08 g (86% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de su perclorato, que se presenta como un compuesto cristalino, incoloro.

Punto de fusión: 180,5-181,5°C

Análisis elemental:

calc.: C 63,68 H 5,98 N 2,19 Cl 5,54

enc.: C 63,43 H 6,04 N 2,02 Cl 5,71

c) 1,3,4,6-tetra-O-bencil-2-desoxi-2-[acetil-(2-amino-N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-1- α,β -D-glucopiranosas

50 En 350 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 20,8 g (35,6 mmol) del ácido 2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino-acético así como 3,60 g (35,6 mmol) de trietil-amina. Después de haber enfriado la solución de reacción a -15°C hasta -20°C, a esta temperatura, mediante agitación, se le añade gota a gota lentamente una solución de 4,92 g (35,6 mmol) del éster isobutílico de ácido clorofórmico en 75 ml de tetrahidrofurano seco, debiéndose de escoger la velocidad de adición gota a gota de tal manera que no se sobrepase una temperatura interna de -10°C. Después de un período de tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C, a continuación se añade gota a gota lentamente a -20°C una
55 solución de 22,78 g (35,6 mmol) del perclorato (compuesto del título del Ejemplo 3b) y de 3,60 g (35,6 mmol) de trietil-amina, en 100 ml de tetrahidrofurano seco. Después de un período de tiempo de reacción de una hora a -15°C, así como de dos horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo remanente se recoge en 250 ml del éster etílico de ácido acético y se lava dos veces, cada vez con
60 100 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como una vez con 200 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal, y el éster etílico de ácido acético se elimina por evaporación en vacío. El residuo oleoso remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediante utilización de la mezcla del éster etílico de ácido acético y hexano (1:5) como agente eluyente.

Rendimiento: 33,3 g (84,6% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y fuertemente viscoso.

ES 2 288 464 T3

Análisis elemental:

5 calc.: C 49,92 H 3,92 N 2,53 F 29,18 S 2,90
 enc.: C 49,99 H 4,11 N 2,69 F 29,22 S 3,01

d) 2-Desoxi-2-[acetil-(2-amino-N-etil-N-perfluorooctil-sulfonyl)-amino]-1- α,β -D-glucopiranosas

10 20,0 g (18,06 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3c) se disuelven en 250 ml de 2-propanol y se mezclan con 1,5 g de un catalizador de paladio (Pd al 10%/C). La solución de reacción se hidrogena durante 12 horas a 22°C y a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera. A continuación, se separa por filtración con respecto del catalizador, y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación. El residuo remanente se recoge en 300 ml de dimetil-sulfóxido y a partir de la solución de producto, obtenida de esta manera, se obtiene mediante mezclado con 750 ml de una mezcla de las mismas partes de dietil-éter y del éster etílico de ácido acético, después de la filtración con succión del material sólido precipitado, 12,65 g (93,8% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un polvo incoloro y cristalino. El compuesto del título arriba mencionado se presenta en forma de una mezcla de anómeros α/β , siendo determinada la relación de ambos anómeros posibles como de aproximadamente 1:1,2 mediante investigaciones por espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$. Por lo tanto, en el caso del compuesto del título se trata de una mezcla de anómeros α/β distribuida casi en iguales proporciones.

20 Punto de fusión: 132,5-133°C.

Análisis elemental:

25 calc.: C 28,97 H 2,57 N 3,75 F 43,27 S 4,30
 enc.: C 29,09 H 2,56 N 3,84 F 43,36 S 4,42

e) Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio III y de la 2-desoxi-2-[acetil-(2-amino-N-etil-N-perfluorooctilsulfonyl)-amino]-1- α,β -D-glucopiranosas

30 A 51 ml de una solución del complejo con gadolinio III (300 mmol/l), disuelto en una solución al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4/0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añade una solución de 4,90 g (6,57 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3d), disueltos en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se completa con agua destilada hasta 153 ml en total. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 μm . El material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 4

a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetil- α -D-glucopiranosas

40 De una manera análoga a como se ha descrito para la síntesis del compuesto del título 1a), la reacción de 100 g (555,0 mmol) de α -D-glucopiranosas con una mezcla de 1.000 ml de piridina absoluta y de 1.000 ml de anhídrido de ácido acético, después de un tratamiento y de una recristalización a partir de etanol acuoso al 95%, proporciona 190,6 g (88,0%) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un compuesto incoloro y cristalino. Mediante una investigación por espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto del título obtenido de esta manera, se pudo determinar que la relación de α a β de ambos anómeros posibles es de $\geq 98:2$. Por lo tanto, en el caso del compuesto del título se trata del anómero configurado exclusivamente como α .

50 Punto de fusión: 110,5°C

Análisis elemental:

55 calc.: C 49,21 H 5,68
 enc.: C 49,24 H 5,68

b) 5-(Etoxicarbonil)pentil-2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido

60 De una manera análoga a como se ha descrito en el caso de la síntesis del compuesto del título del Ejemplo 1b), la reacción de 130,0 g (332,8 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 4a) con 55,8 ml (332,8 mmol) del éster etílico de ácido 6-hidroxi-hexanoico y con 50,6 ml (520 mmol) de cloruro de estaño-IV en 500 ml de 1,2-dicloroetano, después de una purificación por cromatografía en columna (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo 2:1), proporciona 101,85 g (62,4% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite viscoso e incoloro. Según una investigación por espectroscopia de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de la constante de acoplamiento de $J_{1,2} = 8,8$ Hz, se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración β junto al centro anomérico, que constituye además la única configuración presente

ES 2 288 464 T3

junto al centro de anomería. Por consiguiente, el compuesto del título arriba mencionado se pudo preparar solamente en forma del anómero configurado como β .

Análisis elemental:

5
calc.: C 52,94 H 6,77
enc.: C 52,77 H 6,70

10 c) 5-(Carboxi)pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-glucopiranosido

Una suspensión agitada de 100,0 g (204,96 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 4b) en 150 ml de dioxano se mezcla a la temperatura ambiente y mediando una agitación enérgica simultánea, en porciones, con 169,14 g (3,02 mol) en total de un polvo de hidróxido de potasio finamente pulverizado. A fin de aumentar la agitabilidad, la mezcla de reacción se reúne con otros 150 ml de dioxano y la suspensión obtenida de esta manera se calienta a continuación hasta la temperatura de ebullición y a esta temperatura se mezcla gota a gota con 264 ml (2,218 mol) en total de bromuro de bencilo durante un período de tiempo de dos horas. Después de un período de tiempo de reacción de 4 horas a 110°C, seguido por 12 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, con la finalidad de realizar su tratamiento, se vierte lentamente en 2,0 litros en total de una mezcla de hielo y agua y la fase acuosa se extrae a continuación totalmente con dietil-éter. Después del lavado de la fase etérea obtenida de esta manera y de la subsiguiente desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal, y el dietil-éter se elimina en vacío. El bromuro de bencilo en exceso se separa a continuación cuantitativamente desde la mezcla de reacción por destilación en el vacío de la bomba de aceite, a una temperatura del baño de aceite de 180°C. El residuo oleoso remanente, que se ha obtenido de esta manera, se purifica en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:10) como agente eluyente.

Rendimiento: 128,8 g (84,3% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y extremadamente viscoso.

Análisis elemental:

30
calc.: C 75,68 H 7,16
enc.: C 75,66 H 7,23

35 d) 2,3,4,6-Tetra-O-bencil-1-O- β -D-[6-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida de ácido hexanoico]-glucopiranosida

En 825 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 68,5 g (91,79 mmol) del ácido descrito en el Ejemplo 4c) así como 9,25 g (91,79 mmol) de trietil-amina. Después de haber enfriado la mezcla de reacción a -15°C hasta -20°C, se añade gota a gota lentamente a esta temperatura, mediando agitación, una solución de 12,64 g (92,5 mmol) del éster isobutílico de ácido clorofórmico en 150 ml de tetrahidrofurano seco, habiéndose de escoger la velocidad de la adición gota a gota de tal manera que no se sobrepase una temperatura interna de -10°C. Después de un período de tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C, a continuación se añade gota a gota lentamente a -20°C una solución de 46,40 g (91,79 mmol) de 1H,1H,2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoetoxi)-decano y de 9,25 g (91,79 mmol) de trietil-amina, en forma de una solución en 200 ml de tetrahidrofurano seco. Después de un período de tiempo de reacción de una hora a -15°C así como de dos horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo remanente se recoge en 250 ml del éster etílico de ácido acético y se lava dos veces, cada vez con 300 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como una vez con 400 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal y el éster etílico de ácido acético se elimina en vacío. El residuo oleoso remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediando utilización de la mezcla de diclorometano, hexano y 2-propanol (10:5:1) como agente eluyente.

Rendimiento: 104,7 g (92,4% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y fuertemente viscoso.

Análisis elemental:

60
calc.: C 57,38 H 4,98 N 1,13 F 26,15
enc.: C 57,27 H 5,09 N 1,11 F 26,08

e) 1-O- β -D-[6-N-(3-Oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoro-tridecil)-amida de ácido hexanoico]-glucopiranosida

40,0 g (32,38 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 4d) se disuelven en 750 ml de 2-propanol y se mezclan con 2,0 g de un catalizador de paladio (Pd al 10%/C). La solución de reacción se hidrogena durante 12 horas a 22°C y a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera. A continuación, se separa por filtración con respecto del catalizador y el material filtrado se concentra por evaporación hasta sequedad. El residuo remanente se recoge en 300 ml de dimetil-sulfóxido y a partir de la solución de producto, obtenida de esta manera, mediante mezcladura con 1.000 ml en total

ES 2 288 464 T3

de dietil-éter y mediante una subsiguiente filtración con succión del material sólido precipitado, se obtienen 22,05 g (90,2% de la teoría) del compuesto del título en forma de un polvo incoloro y cristalino con un punto de fusión con descomposición de 122-124°C.

5 Análisis elemental:

calc.: C 36,01 H 5,92 N 1,75 F 40,34
enc.: C 36,07 H 6,08 N 1,76 F 40,66

10 f) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio IV y de la 1-O-β-D-[6-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida de ácido hexanoico]-glucopiranososa*

15 A 37 ml de una solución del complejo con gadolinio IV (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 20,29 g (25,9 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 4e, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 111 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm, y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos
20 biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 5

a) *1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)-α-D-manopiranososa*

25 La reacción de 50 g (128,09 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a), que se emplea en forma de una mezcla 4:1 con respecto a los anómeros α,β, con una solución de 75,84 g (128,1 mmol) de 1-hidroxi-1H,1H,2H,2H-perfluorodecano en 150 ml de 1,2-dicloroetano, así como con 19,47 g (166,53 mmol) en total de cloruro de estaño-IV, de una manera análoga a como se ha descrito para las síntesis de los compuestos del título de los Ejemplos
30 1b) y 4b), conduce después de un tratamiento y de una purificación por cromatografía en columna (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo 2:1) a la formación de 74,2 g (63,4% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y viscoso. Según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN, con ayuda de la magnitud de las constantes de acoplamiento de J_{1,2} = 1,3 Hz se pudo sacar inequívocamente la
35 conclusión acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico, que además es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, de tal manera que por consiguiente el compuesto del título arriba mencionado se podía preparar sólo en forma del anómero configurado como α puro.

Análisis elemental:

40 calc.: C 44,65 H 2,53 F 35,32
enc.: C 44,77 H 2,61 F 35,09

b) *1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecil)-α-D-manopiranososa*

45 25 g (27,33 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 5a) se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5°C con una cantidad catalítica de metanolato de sodio. Después de un período de tiempo de reacción de 3 h a la temperatura ambiente, el control por cromatografía en capa fina (con el agente eluyente: mezcla de cloroformo y metanol 9:1) del transcurso de la reacción muestra una conversión química ya cuantitativa. Con la finalidad de
50 realizar el tratamiento, la solución de reacción, ahora transparente, se neutraliza mediante mezclado con una resina intercambiadora de cationes Amberlite IR 120 (en la forma de H⁺), se separa por filtración con succión con respecto del intercambiador y el material filtrado metanólico, obtenido de esta manera, se purifica mediante una recrystalización en dos veces a partir de etanol. Según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de las constantes de acoplamiento de J_{1,2} = 1,0 Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión
55 acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico. La configuración α presente es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, es decir que la cantidad de anómeros configurados en β, que se han formado posiblemente, se sitúa por debajo del límite de detección por espectroscopia de ¹H-RMN. El compuesto del título arriba mencionado se preparó por consiguiente sólo en forma del anómero configurado como α puro.

60 Rendimiento: 16,2 g (94,6% de la teoría) de un material sólido incoloro y cristalino con el punto de fusión: 172-174°C con descomposición

Análisis elemental:

65 calc.: C 30,69 H 2,41 F 51,57
enc.: C 30,57 H 2,48 F 51,65

ES 2 288 464 T3

c) Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio II y de la 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)- α -D-manopiranososa

5 A 50 ml de una solución del complejo con gadolinio II (150 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4/0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añade una solución de 2,01 g (3,21 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 5b, disueltos en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se completa con agua destilada hasta 75 ml en total. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 μm . El material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 6

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranososa

15 La reacción de 35 g (89,66 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a), que se emplea en forma de una mezcla 4:1 con respecto a los anómeros α,β , con una solución de 50,60 g (89,7 mmol) de 1-hidroxi-1H,1H,2H,2H-perfluorododecano en 100 ml de 1,2-dicloroetano así como con 13,63 g (16,61 mmol) en total de cloruro de estaño-IV, de una manera análoga a como se ha descrito para las síntesis de los compuestos del título de los Ejemplos 1b), 4b) y 5b), conduce después de un tratamiento y de una purificación por cromatografía en columna (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo = 2:1) a la formación de 62,49 g (68,7% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y viscoso. Según una investigación por espectroscopia de ^1H -RMN del compuesto del título, con ayuda de la constante de acoplamiento de $J_{1,2} = 1,4$ Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico, que además es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, de tal manera que por consiguiente el compuesto del título arriba mencionado se pudo preparar sólo en forma de un anómero configurado como α puro.

Análisis elemental:

30 calc.: C 42,62 H 2,28 F 39,32
enc.: C 42,55 H 2,38 F 39,40

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecil)- α -D-manopiranososa

35 25 g (24,64 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 6a) se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y a 5°C se mezclan con una cantidad catalítica de metanolato de sodio. Después de un período de tiempo de reacción de 3 h a la temperatura ambiente, el control por cromatografía en capa fina (con el agente eluyente: mezcla de cloroformo y metanol = 9:1) del transcurso de la reacción muestra una conversión química ya cuantitativa. Con la finalidad de realizar el tratamiento, la solución de reacción, ahora transparente, se neutraliza mediante mezclado con una resina intercambiadora de cationes Amberlite IR 120 (en la forma de H^+), se separa por filtración con succión con respecto del intercambiador, y el material filtrado metanólico obtenido de esta manera se purifica mediante una recristalización en dos veces a partir de una mezcla de 2-propanol y etanol (1:1). Según una investigación por espectroscopia de ^1H -RMN del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2} = 0,9$ Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico. La configuración α presente es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, es decir que la cantidad de anómero del compuesto del título configurado como β , posiblemente formado, se sitúa por debajo del límite de detección por espectroscopia de ^1H -RMN. El compuesto del título arriba mencionado se preparó por consiguiente sólo en forma del anómero configurado como α puro. Rendimiento: 16,96 g (90,8% de la teoría) de un material sólido incoloro y cristalino con el punto de fusión: 187-188°C con descomposición.

Análisis elemental:

55 calc.: C 29,77 H 2,08 F 54,93
enc.: C 29,70 H 2,28 F 54,83

c) Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio V y de la 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorododecil)- α -D-manopiranososa

60 A 52 ml de una solución del complejo con gadolinio V (180 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio, se les añaden 1,70 g (2,34 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 6b), y se calienta durante 10 minutos en un horno de microondas. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 180 mmol de Gd/l).

65

ES 2 288 464 T3

Ejemplo 7

a) 2,3,4,6-tetra-(O-acetil)-1-O- α -D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecil]-manopiranososa

5 La reacción de 20 g (51,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a), que se emplea en forma de una mezcla 4:1 con respecto a los anómeros α,β , con una solución de 30,54 g (51,23 mmol) de 1-hidroxi-tris-(1H,1H,2H,2H-O)-1H,1H,2H,2H-perfluorododecano en 100 ml de 1,2-dicloroetano así como 5,98 g (51,23 mmol) en total de cloruro de estaño-IV, de una manera análoga a como se ha descrito para las síntesis de los compuestos del título de los Ejemplos 1b), 4b) y 5b), conduce después de un tratamiento y de una purificación por cromatografía en columna (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo = 1:1) a la formación de 34,22 g (72,1% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y viscoso. Según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de la constante de acoplamiento de J_{1,2} = 1,1 Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico, que además es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, de tal manera que por consiguiente el compuesto del título arriba mencionado se pudo preparar sólo en forma del anómero configurado como α puro.

Análisis elemental:

20 calc.: C 38,89 H 3,81 F 34,86
enc.: C 39,02 H 3,77 F 34,90

b) 1-O- α -D-[3,6,9-Trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecil]-manopiranososa

25 20 g (21,58 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7a) se suspenden en 350 ml de metanol absoluto y a 5°C se mezclan con una cantidad catalítica de metanolato de sodio. Después de un período de tiempo de reacción de 3 h a la temperatura ambiente, el control por cromatografía en capa fina (con el agente eluyente: mezcla de cloroformo y metanol = 6:1) del transcurso de la reacción muestra una conversión química ya cuantitativa. Para el tratamiento, la solución de reacción, ahora transparente, se neutraliza mediante mezclado con una resina intercambiadora de cationes Amberlite IR 120 (en la forma de H⁺), se separa por filtración con succión con respecto del intercambiador, y el material filtrado metanólico, obtenido de esta manera, se elimina en vacío hasta sequedad. El residuo cristalino obtenido se purifica mediante una recristalización en dos veces a partir de una mezcla de acetato de etilo, 2-propanol y etanol (1:0,5:1). Según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de las constantes de acoplamiento de J_{1,2} = 1,0 Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico. La configuración α presente es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, es decir que la cantidad de anómero del compuesto del título configurado como β , posiblemente formado, se sitúa por debajo del límite de detección por espectroscopia de ¹H-RMN. El compuesto del título arriba mencionado se preparó por consiguiente sólo en forma del anómero configurado como α puro.

40 Rendimiento: 15,20 g (92,9% de la teoría) de un material sólido incoloro y cristalino con el punto de fusión: 141°C

Análisis elemental:

45 calc.: C 34,84 H 3,59 F 42,58
enc.: C 34,72 H 3,66 F 42,67

c) Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio VIII y de la 1-O- α -D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecil]-manopiranososa

50 A 38 ml de una solución del complejo con gadolinio VIII (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 3,71 g (4,89 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7b), y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 114 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μ m y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 8

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1- α -D-[N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida de ácido 3-tiopropiónico]-manopiranososa

65 En 500 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 25,0 g (57,28 mmol); [preparación de acuerdo con: Ponpipom, Mitree M.; Bugianesi, Robert L.; Robbins, James C.; Doebber, T. W.; Shen, T. Y.; J. Med. Chem.; 24; 12; 1981; 1.388-1.395] del ácido 3-(tetra-O-acetil- α -D-manopiranosilmercapto)-propiónico así como 5,77 g (57,28 mmol) de trietilamina. Después de haber enfriado la solución de reacción a -15°C hasta -20°C, a esta temperatura se le añade gota a

ES 2 288 464 T3

gota lentamente mediando agitación una solución de 7,82 g (57,28 mmol) del éster isobutílico de ácido clorofórmico en 100 ml de tetrahidrofurano seco, debiéndose de escoger la velocidad de adición gota a gota de tal manera que no se sobrepase una temperatura interna de -10°C. Después de un período de tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C, a continuación se añade gota a gota lentamente a -20°C una solución de 29,05 g (57,28 mmol) de 1H,1H,2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoetoxi)-decano y de 5,77 g (57,28 mmol) de trietil-amina, como una solución en 200 ml de tetrahidrofurano seco. Después de un período de tiempo de reacción de una hora a -15°C así como de dos horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo remanente se recoge en 250 ml del éster etílico de ácido acético y se lava dos veces, cada vez con 200 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como una vez con 300 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal, y el éster etílico de ácido acético se elimina en vacío. El residuo oleoso remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de diclorometano, hexano y 2-propanol (8:5:1) como agente eluyente.

Rendimiento: 44,90 g (84,7% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y fuertemente viscoso.

Análisis elemental:

calc.:	C 37,63	H 3,48	N 1,51	S 3,46	F 34,89
enc.:	C 37,77	H 3,37	N 1,61	S 3,57	F 35,21

b) *1- α -D-[N-(3-Oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoro-tridecil)-amida de ácido 3-tiopropiónico]-manopiranososa*

30 g (32,41 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 8a) se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5°C con una cantidad catalítica de metanolato de sodio. Después de un período de tiempo de reacción de 3 h a la temperatura ambiente, el control por cromatografía en capa fina (con el agente eluyente: mezcla de cloroformo y metanol = 9:1) del transcurso de la reacción muestra ya una conversión química ya cuantitativa. Para el tratamiento la solución de reacción, ahora transparente, se neutraliza mediante mezclado con una resina intercambiadora de cationes Amberlite IR 120 (en la forma de H⁺), se separa por filtración con succión con respecto del intercambiador, y el material filtrado metanólico obtenido de esta manera se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo cristalino obtenido se purifica mediante recristalización a partir de una mezcla de éster etílico de ácido acético y metanol (0,5:1). Según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de las constantes de acoplamiento de J_{1,2} = 1,1 Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración α junto al centro anomérico. La configuración α presente es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, es decir que la cantidad de anomero del compuesto del título configurado como β , posiblemente formado, se sitúa por debajo del límite de detección por espectroscopia de ¹H-RMN. El compuesto del título arriba mencionado se preparó por consiguiente sólo en forma del anomero configurado como α puro.

Rendimiento: 23,76 g (96,8% de la teoría) de un material sólido incoloro y cristalino con el punto de fusión: 113-114,5°C

Análisis elemental:

calc.:	C 33,30	H 3,19	N 1,85	S 4,23	F 42,64
enc.:	C 33,21	H 3,26	N 1,96	S 4,08	F 42,77

c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio VI y de la 1- α -D-[N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida de ácido 3-tiopropiónico]-manopiranososa*

A 47 ml de una solución del complejo con gadolinio VI (330 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4/0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añade una solución de 27,41 g (36,19 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 8b), disueltos en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se completa con agua destilada hasta 155 ml en total. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 μ m. El material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 9

a) *Ácido 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1- β -D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecil]-glucopiranosil-urónico*

A una solución agitada de 20,2 g (50,85 mmol) de (1-bromo-2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosido)-uronato de metilo [preparación de acuerdo con: Pelzer; Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.; 314; 1949; 234, 237, así como Goebel; Babers; J.Biol.Chem.; 111; 1935; 347, 350 y Bollenback y colaboradores; J.Amer.Chem.Soc.; 77; 1955; 3310, 3313] y de 60,64 g (101,7 mmol) de 3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecan-1-ol se disuelven en 250 ml de acetoni-

ES 2 288 464 T3

trilo anhidro y se mezclan a la temperatura ambiente con 13,0 g de óxido de plata recientemente precipitado. Después de un período de tiempo de reacción de 12 horas a la temperatura ambiente, se separa por filtración con respecto de las sales de plata insolubles, las sales se lavan posteriormente bien con diclorometano y el material filtrado obtenido de esta manera se elimina hasta sequedad en vacío. El residuo remanente se purifica mediante cromatografía en columna (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo = 3:1).

Rendimiento: 22,99 g (53,3% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro muy viscoso.

10 Análisis elemental:

calc.: C 41,05 H 3,92 F 38,06
enc.: C 41,20 H 3,76 F 38,22

15 b) *Ácido 1-O-β-D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecil]-glucopiranosil-urónico*

10,0 g (11,78 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 9a) se suspenden mediando agitación a la temperatura ambiente en 200 ml de una mezcla, que se compone de metanol y de una solución de hidróxido de sodio 0,5 molar en la relación de 2:1. Después de un período de tiempo de 12 h a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción, ahora transparente, se neutraliza mediante mezcladura con una resina intercambiadora de cationes Amberlite IR 120 (forma de H⁺), se separa por filtración con succión con respecto del intercambiador y el material filtrado metanólico-acuoso, obtenido de esta manera, se elimina hasta sequedad en vacío. El residuo cristalino obtenido se purifica mediante una recristalización a partir de una mezcla de acetato de etilo y metanol (0,25:1). Según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto del título, con ayuda de la magnitud de las constantes de acoplamiento de J_{1,2} = 9,2 Hz se pudo sacar inequívocamente la conclusión acerca de la presencia de la configuración β junto al centro anomérico. La configuración β presente es la configuración que se presenta exclusivamente junto al centro de anomería, es decir que la cantidad de anómero configurado como ζα?, que se ha formado posiblemente, se sitúa por debajo del límite de detección por espectroscopia de ¹H-RMN. El compuesto del título arriba mencionado se preparó por consiguiente sólo en forma del anómero configurado como β puro.

Punto de fusión: 78,5°C

Análisis elemental:

35 calc.: C 34,21 H 3,26 F 41,81
enc.: C 34,38 H 3,26 F 41,90

40 c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y del ácido 1-O-β-D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C₁₂-C₁₉)-nonadecil]-glucopiranosil-urónico*

A 38 ml de una solución del complejo con gadolinio (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 19,18 g (24,83 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 9b), y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 53,2 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 200 mmol de Gd/l).

50 Ejemplo 10

a) *6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodecil)-O¹,O²,O³,O⁴-diisopropiliden-α-D-galactopiranososa*

A una solución agitada de 2,01 g (70,0 mmol; al 80% en un aceite mineral) de hidruro de sodio en 25 ml de dimetil-formamida se le añaden gota a gota a la temperatura ambiente 12,15 g (46,66 mmol) en total de O¹,O²,O³,O⁴-diisopropiliden-α-D-galactopiranososa (preparación de acuerdo con: Levene; Meyer; J.Biol.Chem.; 64; 1925; 473 así como McCreath; Smith; J.Chem.Soc.; 1939; 387, 389 y Freudenberg; Hixon; Chem.Ber.; 56; 1923; 2119, 2122], disueltos en 200 ml de dimetil-formamida absoluta. A continuación, se deja agitar posteriormente todavía durante 120 minutos a la temperatura ambiente, y seguidamente se añaden a esto gota a gota lentamente 30,09 g (48,0 mmol) en total de 1-bromo-1H,1H,2H,2H-perfluorododecano, disueltos en 150 ml de dimetil-formamida absoluta. La solución de reacción, obtenida de esta manera, se agita a continuación durante otras 12 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la solución de reacción se vierte lentamente en 1 litro de una mezcla de hielo y agua, y a continuación se extrae exhaustivamente con dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan a continuación dos veces, cada vez con 200 ml de una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, así como dos veces, cada vez con 200 ml de agua. Después de la desecación de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se separa por filtración con succión con respecto de la sal y el disolvente se elimina en vacío. El residuo oleoso remanente se purifica en presencia de gel de sílice mediando utilización de una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:10) como agente eluyente.

ES 2 288 464 T3

Rendimiento: 29,8 g (79,3% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite viscoso incoloro

Análisis elemental:

5
calc.: C 35,75 H 2,87 F 49,47
enc.: C 35,64 H 2,98 F 49,54

10 b) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodecil)- α -D-galactopiranosas

20 g (24,8 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10a) se mezclan con 300 ml de una solución acuosa al 1% de ácido sulfúrico, y se agitan durante 3 horas a 80°C. Después del enfriamiento a la temperatura ambiente, se neutraliza mediante mezclado con una solución acuosa de hidróxido de bario y a continuación se separa por filtración con respecto del sulfato de bario precipitado, y la solución acuosa transparente del producto, obtenida de esta manera, se liofiliza. Mediante una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN del compuesto del título, se pudo mostrar inequívocamente la presencia de ambas configuraciones posibles junto al centro anomérico, determinándose según una investigación por espectroscopia de ¹H-RMN que la relación presente de las configuraciones α/β era de 1:1,4 ($\alpha:\beta$) junto al centro de anomería. El compuesto del título arriba mencionado se aisló por consiguiente sólo en forma de la mezcla 1:1,4 ($\alpha:\beta$) de anómeros, es decir que se prescindió de una separación de los anómeros. Rendimiento: 15,28 g (98,4% de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un material liofilizado incoloro

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

25
calc.: C 35,75 H 2,87 F 49,47
enc.: C 35,64 H 2,98 F 49,54

30 c) Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio VII y de la 6-(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodecil)- α -D-galactopiranosas

35 A 43 ml de una solución del complejo con gadolinio VII (250 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añade una solución de 1,68 g (2,69 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10b), disueltos en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se completa con agua destilada hasta 107,5 ml en total. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 μ m. El material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

40 Ejemplo 11

a) 1-O- α -D-[(1-Perfluorooctilsulfonil-piperazin-4-carbonil)-metil]-manopiranosas

45 30 g (52,8 mmol) de 1-perfluorooctilsulfonil-piperazina (preparación descrita en el documento DE 196.03.033) y 31,73 g (53 mmol) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-carboximetil-manopiranosas (preparación descrita de el documento DE 197.28.954) se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano. A 0°C se añaden 24,73 g (100 mmol) de EEDQ (= éster etílico de ácido 1,2-dihidro-2-etoxi-quinolina-1-carboxílico) y se agita durante 3 horas a 0°C, y a continuación durante 6 horas a la temperatura ambiente. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se purifica mediante una cromatografía de resolución rápida en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de hexano y acetato de etilo = 10:1). Las fracciones que contienen el producto se concentran hasta sequedad por evaporación, el residuo se disuelve en una mezcla de 200 ml de metanol y de 150 ml de diclorometano, y se hidrogena durante 8 horas sobre una mezcla de paladio y carbón (Pd al 10%/C 2 g). Se separa por filtración con respecto del catalizador de hidrogenación y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación. El residuo se recrystaliza a partir de una mezcla de acetona y dietil-éter. Rendimiento: 20,39 g (73% de la teoría) de un material sólido ceroso incoloro.

55 Análisis elemental:

60
calc.: C 30,47 H 2,68 F 40,96 N 3,55 S 4,07
enc.: C 30,61 H 2,75 F 41,10 N 3,46 S 4,12

b) Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y de la 1-O- α -D-[(1-perfluorooctilsulfonil-piperazin-4-carbonil)-metil]-manopiranosas

65 A 32 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 4,71 g (5,97 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11a), y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 55 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un

ES 2 288 464 T3

pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 200 mmol de Gd/l).

5 Ejemplo 12

a) *Ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico, sal de sodio*

20 g (38,3 mmol) de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico (preparación descrita en el documento DE 196.03.033) se disuelven en 300 ml de etanol y se añaden 7,7 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 N. Se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se seca en un armario de desecación en vacío (durante 8 horas a 60°C).

Rendimiento: 20,85 g (cuantitativo) de un polvo cristalino incoloro

Análisis elemental:

calc.: C 26,49 H 1,11 F 59,35 Na 4,22

enc.: C 26,60 H 1,19 F 59,47 Na 4,30

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico, sal de sodio*

A 32 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 2,09 g (3,84 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 90 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico, sal de sodio*

A 32 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añade 1,00 g (1,84 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 90 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

d) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico, sal de sodio*

A 32 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 0,54 g (1,0 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 90 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

55 Ejemplo 13

a) *1-Perfluorooctilsulfonil-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexa-decanoil)-piperazina*

20 g (35,2 mmol) de perfluorooctilsulfonil-piperazina (véase el Ejemplo 11a) se disuelven en 300 ml de diclorometano, y se añaden 5,06 g (50 mmol) de trietil-amina. Se enfría a 0°C y en el transcurso de 20 minutos se añaden gota a gota 14,24 g (50 mmol) del cloruro de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico y se agita durante 3 horas a 0°C. Se añaden 400 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita bien a fondo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente = mezcla de diclorometano y metanol: 15:1). Rendimiento: 26,44 g (92% de la teoría) de un material sólido ceroso.

ES 2 288 464 T3

Análisis elemental:

5 calc.: C 33,83 H 3,58 N 3,43 F 39,55 S 3,93
enc.: C 33,96 H 3,66 N 3,50 F 39,67 S 3,82

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y de la 1-perfluorooctilsulfonil-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-piperazina*

10 A 47 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 4,61 g (5,64 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 13a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 66 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 200 mmol de Gd/l).

Ejemplo 14

20 a) *Éster 1H,1H,2H,2H-perfluorodecílico de ácido p-tolueno-sulfónico*

25 20 g (43,1 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol se disuelven en 200 ml de piridina y se añaden en porciones a 0°C 9,53 g (50 mmol) de cloruro de ácido p-tolueno-sulfónico. Se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. La solución se vierte en 1.000 ml de una mezcla de hielo y agua, y se agita durante 10 minutos. El precipitado se separa por filtración, se lava con mucha cantidad de agua y a continuación se recristaliza a partir de acetona.

Rendimiento: 22,04 g (97% de la teoría) de un material sólido cristalino incoloro

Análisis elemental:

30 calc.: C 22,78 H 0,76 F 61,26 S 6,08
enc.: C 22,89 H 0,70 F 61,39 S 6,15

35 b) *Heptadeca-fluoro $\text{C}_{18}\text{-C}_{25}\text{-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol}$*

40 20 g (37,94 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14a, 35,74 g (150 mmol) de penta(etilenglicol) y 1 g de 18-corona-6 se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se añaden 10,1 g (180 mmol) de hidróxido de potasio finamente pulverizado. Se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración con respecto del material sólido y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y metanol = 15:1).

Rendimiento: 5,45 g (21% de la teoría) de un aceite viscoso, incoloro

Análisis elemental:

45 calc.: C 35,10 H 3,68 F 47,19
enc.: C 35,22 H 3,77 F 47,10

50 c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio IX y del heptadeca-fluoro $\text{C}_{18}\text{-C}_{25}\text{-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol}$*

55 A 53 ml de una solución del complejo con gadolinio IX (310 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio, se les añaden 44,98 g (65,72 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14b, y se calienta durante 10 minutos en un horno de microondas. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 310 mmol de Gd/l).

Ejemplo 15

60 a) *N,N-Bis(8-hidroxi-3,6-dioxa-octil)-amida de ácido perfluorooctilsulfónico*

65 15 g (29,3 mmol) de la amida de ácido perfluorooctil-sulfónico y 22,16 g (87,7 ml) de cloruro de 9-(tetrahidropiran-2-il)-3,6,9-trioxa-nonilo se disuelven en 200 ml de acetonitrilo. Se añaden 41,46 g (300 mmol) de carbonato de potasio y 1 g (6 mmol) de yoduro de potasio, y se hierve durante 10 horas bajo reflujo. El material sólido se separa por filtración y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 400 ml de etanol y se añaden 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se ajusta a un pH de 7 con una solución de hidróxido de sodio y la solución se concentra por evaporación en vacío. El residuo

ES 2 288 464 T3

se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y metanol = 10:1). Rendimiento: 11,38 g (51% de la teoría) de un aceite viscoso, incoloro.

Análisis elemental:

5
calc.: C 31,46 H 3,43 N 1,83 F 42,30 S 4,20
enc.: C 31,59 H 3,50 N 1,90 F 42,46 S 4,08

10 b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y de la N,N-bis(8-hidroxi-3,6-dioxa-octil)-amida de ácido perfluorooctilsulfónico*

15 A 37 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 7,91 g (10,36 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 15a y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 104 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

20 Ejemplo 16

a) *N,N-Bis(t-butiloxicarbonilmetil)-amida de ácido perfluorooctilsulfónico*

25 20 g (38,97 mmol) de la amida de ácido perfluoro-octilsulfónico y 20,73 g (150 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en 200 ml de acetona y se añaden 17,56 g (90 mmol) del éster terc.-butílico de ácido bromoacético. Se hierve durante 3 horas bajo reflujo. El material sólido se separa por filtración y el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se purifica en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de n-hexano y acetato de etilo = 10:1).

30 Rendimiento: 23,53 g (83% de la teoría) de un material sólido ceroso, incoloro

Análisis elemental:

35 calc.: C 33,02 H 3,05 F 44,40 N 1,93 S 4,41
enc.: C 33,19 H 3,11 F 44,30 N 1,99 S 4,32

b) *N,N-bis(carboximetil)-amida de ácido perfluorooctil-sulfónico, sal de disodio*

40 23 g (31,62 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 16a se disuelven en 300 ml de ácido trifluoroacético, y se agitan durante 5 horas a la temperatura ambiente. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se recristaliza a partir de acetona. Los cristales se secan en vacío (a 50°C/i horas).

45 Rendimiento: 17,7 g (91% de la teoría) de un polvo cristalino incoloro

17 g (27,63 mmol) del diácido obtenido de esta manera se disuelven en una mezcla de 100 ml de agua y de 300 ml de etanol y se añaden 9,2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N. Se agita durante 20 minutos a la temperatura ambiente y a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se seca en vacío (a 60°C/8 horas).

50 Rendimiento: 18,2 g de un polvo cristalino, incoloro

Análisis elemental:

55 calc.: C 21,87 H 0,61 N 2,12 F 49,00 S 4,86 Na 6,98
enc.: C 22,00 H 0,70 N 2,20 F 49,17 S 4,93 Na 7,10

60 c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio II y de la N,N-bis(carboximetil)-amida de ácido perfluorooctilsulfónico, sal de disodio*

65 A 41 ml de una solución del complejo con gadolinio II (250 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 2,89 g (4,39 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 16b, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 52 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 200 mmol de Gd/l).

ES 2 288 464 T3

Ejemplo 17

a) *Monoéster 1H,1H,2H,2H-perfluorododecílico de ácido sulfúrico, sal de sodio*

5 10 g (17,73 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorododecanol se disuelven en 300 ml de cloroformo y a 0°C se añaden 2,82 g (17,73 mmol) de un complejo de trióxido de azufre y piridina. Se agita durante una hora a 0°C y a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 300 ml de etanol y se mezcla con 17,8 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se seca en vacío (a 60°C/2 h).

10

Rendimiento: 11,81 g (cuantitativo).

Análisis elemental:

15

calc.: C 21,64 H 0,61 F 59,89 Na 3,45 S 4,81
enc.: C 21,70 H 0,72 F 60,00 Na 3,57 S 4,92

20

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio V y del monoéster 1H,1H,2H,2H-perfluorododecílico de ácido sulfúrico, sal de sodio*

25

A 38 ml de una solución del complejo con gadolinio V (290 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio, se les añaden 4,90 g (7,35 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 17a y se calienta durante 10 minutos en un horno de microondas. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 290 mmol de Gd/l).

Ejemplo 18

30

a) *Ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoropentadecanoico, sal de sodio*

10 g (16,07 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoropentadecanoico se disuelven en 300 ml de etanol y se mezclan con 16,1 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se seca en vacío (a 60°C/2 h).

35

Rendimiento: 10,35 g (cuantitativo) de un polvo amorfo, incoloro

Análisis elemental:

40

calc.: C 26,10 H 0,94 F 61,94 Na 3,57
enc.: C 26,22 H 1,00 F 62,05 Na 3,66

45

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio VI y del ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoropentadecanoico, sal de sodio*

50

A 45 ml de una solución del complejo con gadolinio VI (270 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añade una solución de 3,36 g (5,21 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a, disueltos en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se completa con agua destilada hasta 122 ml en total. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

55

Ejemplo 19

a) *N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorotridecil)-monoamida de ácido etilendiamina-N,N-tetraacético*

60

A 30 g (117,1 mmol) del bis-anhídrido de EDTA, suspendidos en 200 ml de dimetil-formamida y en 50 ml de piridina se les añaden a 50°C en porciones 10,14 g (20 mmol) de 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil-amina, y se agita durante 6 horas a 50°C. Se añaden 10 ml de agua, se agita durante 10 minutos a 50°C y el residuo se concentra hasta sequedad por evaporación. El residuo se recoge en un poco de agua y se lleva a un pH de 4 con ácido acético glacial. El precipitado insoluble se separa por filtración y se cromatografía en presencia de RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua).

65

Rendimiento: 9,58 g (61% de la teoría) de un material sólido incoloro

Contenido de agua: 8%

ES 2 288 464 T3

Análisis elemental:

5 calc.: C 33,64 H 3,59 N 5,35 F 41,12
 enc.: C 33,51 H 3,69 N 5,44 F 41,24

b) *N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorotridecil)-monoamida de ácido etilendiamina-N,N-tetraacético, sal de calcio, sal de sodio*

10 9,0 g (11,46 mmol) de la sustancia del título del Ejemplo 19a se suspenden en 300 ml de agua y se añaden 11,4 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. A continuación se añaden 1,15 g (11,46 mmol) de carbonato de calcio y se agita durante 5 horas a 50°C. La solución se filtra y el material filtrado se liofiliza.

Rendimiento: 9,7 g (100% de la teoría) de un material sólido amorfo, incoloro

15 Contenido de agua: 7,5%

Análisis elemental:

20 calc.: C 31,25 H 2,98 N 4,97 F 38,20 Na 2,72 Ca 4,74
 enc.: C 31,40 H 3,09 N 5,10 F 38,07 Na 2,81 Ca 4,82

25 c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y de la N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-monoamida de ácido etilendiamina-N,N-tetraacético, sal de calcio, sal de sodio*

30 A 43 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 2,54 g (3,01 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19b, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 121 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 20

35

a) *1H,1H,2H,2H-Perfluorodecil-(2,2-dimetil-5-hidroxi-1,3-dioxepan-6-il)-éter*

40 30 g (64,64 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol se disuelven en 200 ml de tetrahidrofurano y a 0°C se añaden 1,68 g (70 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, y luego durante 4 horas a 60°C. La solución se introduce en un autoclave metálico, luego se añaden 9,31 g (64,64 mmol) de 2,2-dimetil-1,3,6-trioxabicyclo[5.1.0]octano y a continuación se calienta a 150°C durante 10 horas. La solución de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y agua y se extrae 2 veces con dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se concentran hasta sequedad por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona = 10:1).

45

Rendimiento: 16,12 g (41% de la teoría) de un material sólido incoloro

Análisis elemental:

50 calc.: C 33,57 H 2,82 F 53,10
 enc.: C 33,69 H 2,90 F 53,35

b) *1H,1H,2H,2H-Perfluorodecil-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-éter*

55

60 15 g (24,66 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 20a se disuelven en 300 ml de etanol y se añaden 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se calienta durante 5 horas bajo reflujo. Con una solución de hidróxido de sodio se ajusta a un pH de 7, luego se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía en presencia de RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua). Rendimiento: 12,75 g (91% de la teoría) de un material sólido incoloro.

Contenido de agua: 4,5%

Análisis elemental:

65

 calc.: C 29,59 H 2,31 F 56,84
 enc.: C 29,48 H 2,37 F 56,99

ES 2 288 464 T3

c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio IV y del 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-éter*

5 A 37 ml de una solución del complejo con gadolinio IV (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 9,46 g (16,65 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 20b, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 111 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 21

a) *1H,1H,2H,2H-Perfluorodecil-[1,2-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxietil]-éter*

15 30 g (64,64 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol se disuelven en 200 ml de tetrahidrofurano y a 0°C se añaden 1,68 g (70 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente, y luego durante 4 horas a 60°C. La solución se introduce en un autoclave metálico, luego se añaden 15,78 g (64,64 mmol) de 1,2-bis-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-oxirano y a continuación se calienta a 150°C durante 10 horas. La solución de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo y agua, y se extrae 2 veces con dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se concentran hasta sequedad por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona = 10:1).

Rendimiento: 14,2 g (31% de la teoría) de un material sólido incoloro

Análisis elemental:

calc.: C 37,30 H 3,56 F 45,59

enc.: C 37,48 H 3,66 F 45,71

b) *1H,1H,2H,2H-Perfluorodecil-[1,2-bis(1,2-dihidroxi-etil)-2-hidroxietil]-éter*

35 14 g (19,76 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 21a se disuelven en 300 ml de etanol y se añaden 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. Se calienta durante 5 horas bajo reflujo. Con una solución de hidróxido de sodio se ajusta a un pH de 7, luego se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua). Rendimiento: 10,55 g (85% de la teoría) de un material sólido incoloro.

Contenido de agua: 3,2%

Análisis elemental:

calc.: C 30,59 H 2,73 F 51,41

enc.: C 30,73 H 2,81 F 51,58

c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio II y del 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-[1,2-bis(1,2-dihidroxi-etil)-2-hidroxietil]-éter*

50 A 41 ml de una solución del complejo con gadolinio II (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 11,98 g (19,07 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 21b, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 64 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 200 mmol de Gd/l).

Ejemplo 22

a) *N,N-Bis[(8-monoéster de ácido sulfúrico, sal de sodio)-3,6-dioxaoctil]-amida de ácido perfluorooctilsulfónico*

65 13,54 g (17,73 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 15a se disuelven en 300 ml de cloroformo y a 0°C se añaden 2,82 g (17,73 mmol) de un complejo de trióxido de azufre y piridina. Se agita durante una hora a 0°C y a continuación se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se disuelve en 300 ml de etanol y se mezcla con 17,18 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se seca en vacío (a 60°C/2 h).

ES 2 288 464 T3

Rendimiento: 17,15 g (cuantitativo)

Análisis elemental:

5	calc.:	C 24,83	H 2,50	F 33,83	N 1,45	S 9,94	Na 4,75
	enc.:	C 24,96	H 2,62	F 33,97	N 1,53	S 10,05	Na 4,86

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio I y de la N,N-bis[(8-monoéster de ácido sulfúrico, sal de sodio)-3,6-dioxaoctil]-amida de ácido perfluorooctilsulfónico*

10

A 43 ml de una solución del complejo con gadolinio I (380 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 142,29 g (147,06 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 22a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 164 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

15

Ejemplo 23

20

a) *Éster dietílico de ácido 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxaperfluorotetradec-1-il)-succínico*

30 g (59,03 mmol) de 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanol se disuelven en 300 ml de tetrahydrofurano y a 0°C se añaden 1,68 g (70 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante una hora a 0°C, y a continuación durante 5 horas a 40°C. En esta solución caliente a 40°C se introducen gota a gota en el transcurso de 10 minutos 20,25 g (80 mmol) del éster dietílico de ácido 2-bromo-succínico y a continuación se agita durante 12 horas a esta temperatura. Se añaden 500 ml de una mezcla de hielo y agua y se extrae 2 veces con 300 ml de dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de n-hexano y etanol = 20:1).

25

30

Rendimiento: 12,05 g (30% de la teoría)

Análisis elemental:

35	calc.:	C 35,31	H 3,11	F 47,47
	enc.:	C 35,19	H 3,20	F 47,59

b) *Ácido 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluorotetradec-1-il)-succínico, sal de disodio*

40

A 11,5 g (16,90 mmol) del compuesto del título, disueltos en 300 ml de metanol, se les añaden 50 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N, y se calienta a reflujo durante 8 horas. Se concentra hasta sequedad por evaporación y se recoge el residuo en 300 ml de agua. La fase acuosa se extrae 2 veces con 300 ml de dietil-éter. La fase acuosa se acidifica a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 2 veces con 300 ml de cloroformo. Las fases de cloroformo reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad por evaporación. El residuo se disuelve en 300 ml de agua y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5%. A continuación se liofiliza.

45

Rendimiento: 10,50 g (93% de la teoría) de un material sólido amorfo, incoloro

50

Contenido de agua: 5,7%

Análisis elemental:

55	calc.:	C 28,76	H 1,66	F 48,33	Na 6,88
	enc.:	C 28,88	H 1,71	F 48,25	Na 6,95

c) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio II y del ácido 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluorotetradec-1-il)-succínico, sal de disodio*

60

A 57 ml de una solución del complejo con gadolinio II (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 1,14 g (1,71 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 23b, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 154 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

65

ES 2 288 464 T3

Ejemplo 24

a) *N*-(succin-2-il)-amida de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

5 A 20 g (38,30 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico y 9,21 g (80 mmol) de N-hidroxi-succinimida, disueltos en 150 ml de dimetil-formamida, se les añaden a 0°C 16,51 g (80 mmol) de N,N'-d ciclohexil-carbodiimida, y se agita durante 3 horas a esta temperatura. A la solución del éster activo, preparada de esta manera, se le añade una solución enfriada a 0°C de 5,10 g (38,30 mmol) de ácido L-aspártico, disueltos en 300 ml de una solución acuosa al 5% de carbonato de sodio, y se agita durante 2 horas a 0°C. Se vierte sobre 500 ml de una mezcla de hielo
10 y agua, se separa por filtración con respecto de la d ciclohexil-urea precipitada y se ajusta a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae 3 veces con 300 ml de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se concentran hasta sequedad por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua). El diácido obtenido de esta manera se disuelve en 400 ml de agua y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se filtra y el material filtrado se
15 liofiliza.

Contenido de agua: 6,3%

Rendimiento: 21,13 g (81% de la teoría) de un polvo amorfo incoloro

20 Análisis elemental:

25 calc.: C 28,21 H 1,48 N 2,06 F 47,41 Na 6,75

enc.: C 28,30 H 1,53 N 2,11 F 47,53 Na 6,83

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio III y de la N*-(succin-2-il)-amida de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

30 A 37 ml de una solución del complejo con gadolinio III (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 422 mg (0,62 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 24a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 111 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).
35

Ejemplo 25

40 *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio VII y del ácido perfluorooctanosulfónico, sal de sodio*

A 43 ml de una solución del complejo con gadolinio VII (250 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añade una solución de 1,34 g (2,69 mmol) de ácido perfluorooctanosulfónico, sal de sodio, disueltos en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se completa con agua destilada hasta 108 ml en total. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).
45

50 Ejemplo 26

Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio VIII y del ácido pefluorodecanosulfónico, sal de sodio

55 A 49 ml de una solución del complejo con gadolinio VIII (310 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio, se les añaden 3,03 g (5,06 mmol) de ácido perfluorodecanosulfónico, sal de sodio, y se calienta durante 10 minutos en un horno de microondas. La solución se enfría a la temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 310 mmol de Gd/l).
60

Ejemplo 27

a) *(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-5-[(1,3-dicarboxi, sal de disodio)-fenil]-éter*

65 A 20 g (80,62 mmol) de la sal de trisodio de ácido 5-hidroxi-isoftálico en 300 ml de dimetil-formamida se les añaden 42,5 g (80,62 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14a, y se agita durante 10 horas a 60°C. Se vierte sobre 1.500 ml de una mezcla de hielo y agua, y se ajusta a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se

ES 2 288 464 T3

extrae 3 veces con 300 ml de cloroformo. Las fases orgánicas reunidas se concentran por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de RP-18 (con el agente eluyente: un gradiente de mezclas de acetonitrilo y agua). El diácido purificado de esta manera se disuelve en 400 ml de agua y el pH se lleva a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Se filtra y el material filtrado se liofiliza.

5

Rendimiento: 20,05 g (37% de la teoría) de un material sólido amorfo, incoloro

Contenido de agua: 5,0%.

10

Análisis elemental:

calc.: C 32,16 H 1,05 F 48,05 Na 6,84

enc.: C 32,30 H 1,15 F 48,20 Na 6,95

15

b) *Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio IV y del (1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-5-[(1,3-dicarboxi, sal de disodio)-fenil]-éter*

20

A 51 ml de una solución del complejo con gadolinio IV (300 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 6,86 g (10,2 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 27a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 153 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

25

Ejemplo 28

30

Preparación de una formulación a base del complejo con gadolinio III y del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico, sal de sodio

35

A 4 ml de una solución del complejo con gadolinio III (320 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 434 mg (0,55 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11a, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 12,8 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración es de 100 mmol de Gd/l).

40

Ejemplo 29

45

a) *Éster t-butílico de ácido (adamant-1-il)-3-oxa-propiónico*

50

A 15,22 g (100 mmol) de 1-adamantanol en 300 ml de una solución acuosa al 50% de hidróxido de potasio y en 200 ml de tolueno se les añaden a 0°C 29,26 g (150 mmol) del éster terc.-butílico de ácido bromoacético y se agita enérgicamente a fondo durante 2 horas. Se vierte sobre 1.500 ml de agua y se extrae 2 veces con 300 ml de dietil-éter. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío. El residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de n-hexano y dietil-éter 20:1).

Rendimiento: 21,58 g (81% de la teoría) de un aceite viscoso, incoloro

55

Análisis elemental:

calc.: C 72,14 H 9,84

enc.: C 72,26 H 9,95

60

b) *Ácido (adamant-1-il)-3-oxa-propiónico*

65

20 g (75 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 29a se disuelven a 0°C en 200 ml de ácido trifluoroacético, y se agita durante 8 horas a la temperatura ambiente. Se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se recrystaliza a partir de diisopropil-éter.

Rendimiento: 14,68 g (93% de la teoría) de hojitas incoloras

ES 2 288 464 T3

Análisis elemental:

5 calc.: C 68,55 H 8,63
 enc.: C 68,41 H 8,74

c) *1-(Perfluorooctilsulfonil)-4-[(adamant-1-il)-oxapropionil]-piperazina*

10 14 g (66,6 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 29b y 37,50 g (66,6 mmol) de 1-perfluorooctilsulfonil-piperazina se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y a 0°C se añaden 32,15 g (130 mmol) del éster etílico de ácido 1,2-dihidro-2-etoxi-quinolina-1-carboxílico (= EEDQ). Se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. La solución se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: una mezcla de diclorometano y dietil-éter = 30:1). Rendimiento: 43,05 g (85% de la teoría) de un material sólido incoloro.

15 Análisis elemental:

 calc.: C 37,90 H 3,31 N 3,68 S 4,22 F 42,47
20 enc.: C 38,04 H 3,42 N 3,49 S 4,11 F 42,30

d) *Formulación a base de 0,5 partes del complejo con gadolinio I y de 0,5 partes del compuesto de inclusión a base de β -ciclodextrina-hidrato y de la 1-(perfluorooctil-sulfonil)-4-[(adamant-1-il)-oxapropionil]-piperazina*

25 A 32 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 6,81 g (8,96 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 29c, 10,33 g (8,96 mmol) de β -ciclodextrina-monohidrato, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 98 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta
30 manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración de Gd es de 100 mmol de Gd/l).

Ejemplo 30

35 a) *N-(1-adamantil)-amida de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico*

40 A 15,12 g (100 mmol) de 1-amino-adamantano, 52,21 g (100 mmol) de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico y 11,51 g (100 mmol) de N-hidroxi-succinimida, disueltos en 300 ml de tetrahidrofurano, se les añaden a 0°C 30,95 g (150 mmol) de N,N-diciclohexil-carbodiimida. Se agita durante 2 horas a 0°C, y a continuación durante 6 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración con respecto de la urea precipitada, el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona = 30:1).

45 Rendimiento: 54,4 g (83% de la teoría) de un material sólido ceroso.

Análisis elemental:

50 calc.: C 40,32 H 3,38 N 2,14 F 49,28
 enc.: C 40,47 H 3,49 N 2,03 F 49,09

b) *Formulación a base de 0,6 partes del complejo con gadolinio II y de 0,4 partes del compuesto de inclusión a base de β -ciclodextrina-hidrato y de la N-(1-adamantil)-amida de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico*

55 A 41 ml de una solución del complejo con gadolinio II (250 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa_3DTPA), se les añaden 4,48 g (6,83 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 30a y 7,87 g (6,83 mmol) de β -ciclodextrina-monohidrato, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 103 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La
60 solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración de Gd es de 100 mmol de Gd/l).

65

ES 2 288 464 T3

Ejemplo 31

a) *N-(adamantil)-amida de ácido 2-[N-(etil)-N-(perfluoro-octilsulfonil)-amino]-acético*

5 A 15,12 g (100 mmol) de 1-amino-adamantano, 58,52 g (100 mmol) de ácido N-(etil)-N-(perfluoro-octilsulfonil)-amino-acético y 11,51 g (100 mmol) de N-hidroxi-succinimida, disueltos en 300 ml de tetrahidrofurano, se les añaden a 0°C 30,95 g (150 mmol) de N,N-diciclohexil-carbodiimida. Se agita durante 2 horas a 0°C, y a continuación durante 6 horas a la temperatura ambiente. Se separa por filtración con respecto de la urea precipitada, el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice (con el agente eluyente: mezcla de diclorometano y acetona = 30:1).

Rendimiento: 55,65 g (79% de la teoría) de un material sólido amorfo

Análisis elemental:

15

calc.:	C 37,51	H 3,29	F 45,85	N 1,99	S 4,55
enc.:	C 37,64	H 3,41	F 45,99	N 2,12	S 4,43

20 b) *Formulación a base de 0,6 partes del complejo con gadolinio I y de 0,4 partes del compuesto de inclusión a base de β-ciclodextrina-hidrato y de la N-(1-adamantil)-amida de ácido 2-[N-(etil)-N-(perfluoro-octilsulfonil)-amino]-acético*

25 A 32 ml de una solución del complejo con gadolinio I (280 mmol/l), disuelto en una solución acuosa al 0,45% de cloruro de sodio (de pH 7,4; 0,25 mg/l de CaNa₃DTPA), se les añaden 4,20 g (5,97 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 31a y 6,88 g (5,97 mmol) de β-ciclodextrina-monohidrato, y se completa con una solución acuosa al 0,9% de cloruro de sodio hasta 90 ml en total. Se calienta a 60°C durante 2 horas en un baño de ultrasonidos. La solución se enfría a la temperatura ambiente y se ajusta a un pH de 7,4 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 μm y el material filtrado se envasa en viales. Una solución preparada de esta manera se puede emplear directamente para experimentos biológicos. (La concentración de Gd es de 100 mmol de Gd/l).

30

Ejemplo 32

Enriquecimiento en los nodos linfáticos en cobayas después de una aplicación por vía intersticial

35 Una formulación galénica que se compone del complejo 1 (Gd-GlyMe-DOTA-perfluoro-octilsulfonamida) y del compuesto del Ejemplo 11 (manosa-perfluoro-octilsulfonamida; en una proporción de 40% en moles, se investigó a los 30 y 60 min así como a las 24 h después de una administración por vía subcutánea (10 μmol de gadolinio total/kg de peso corporal, pata trasera, por vía s.c. (subcutánea) en cobayas con nodos linfáticos estimulados (con el adyuvante completo de Freund, en cada caso 0,1 ml por vía i.m. (intramuscular) en las patas superiores e inferiores derechas e izquierdas; 2 semanas antes de la administración de las sustancias de ensayo) en lo que se refiere a su enriquecimiento en nodos linfáticos en tres estaciones consecutivas de nodos linfáticos (poplíteos, inguinales, ilíacos). En este caso se obtuvieron los resultados seguidamente enumerados en la tabla (determinación de la concentración de gadolinio mediante ICP-AES, PM ± DT (peso molecular más desviación típica, n = 3).

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

	Contenido de Gd en							
	[$\mu\text{mol/l}$]				[% de dosis/g de tejido]			
	30' p.i.	60' p.i.	24 h p.i.	30' p.i.	60' p.i.	24 h p.i.		
Popliteos	1643 \pm 450	1114 \pm 470	131 \pm 31	48,1 \pm 13,22	32,6 \pm 13,8	3,8 \pm 0,9		
Ing. profun.	787 \pm 302	779 \pm 414	144 \pm 72	23,1 \pm 8,8	22,8 \pm 12,1	4,2 \pm 2,1		
Iliacos	685 \pm 262	575 \pm 349	120 \pm 8	20,1 \pm 7,7	16,8 \pm 10,2	3,5 \pm 0,2		
Sangre	4 \pm 2	6 \pm 1	2 \pm 0	0,1 \pm 0,1	0,2 \pm 0,0	0,1 \pm 0,0		
Orina	0 \pm 0	1 \pm 1	1 \pm 1	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0	0,0 \pm 0,0		

Ejemplo 33

Retención del agente formador de contraste en el sitio de inyección después de una aplicación por vía intersticial en cobayas

Después de una administración s.c. de 10 μmol de gadolinio total/kg de peso corporal de una formulación galénica que se compone del complejo I (Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctilsulfonamida) y del compuesto del Ejemplo 11 (manosa-perfluorooctilsulfonamida; proporción 40% en moles) en la pata de un cobaya, se investigó la retención del metal en el sitio de inyección en diferentes momentos (P.M. \pm DT, n = 3) (min = minutos, h = horas, d= días)

	Contenido de Gd en el sitio de la aplicación (pata)	
	[$\mu\text{mol/l}$]	[% de dosis]
30 min p.i.	1607 \pm 184	101,6 \pm 19,3
90 min p.i.	1219 \pm 173	79,9 \pm 13,2
24 h p.i.	57 \pm 7	3,5 \pm 0,5
7 d p.i.	49 \pm 22	3,1 \pm 1,5

Ejemplo 34

Distribución en órganos del agente formador de contraste después de una aplicación por vía intersticial de cobayas

Después de una administración por vía subcutánea de 10 μmol de gadolinio total/kg de peso corporal de una formulación galénica que se componía del complejo I (Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctilsulfonamida) y del compuesto del Ejemplo 11 (manosa-perfluorooctilsulfonamida; en una proporción de 40% en moles) en la pata trasera de cobayas con nodos linfáticos estimulados (con el adyuvante completo de Freund; en cada caso 0,1 ml i.m. en las patas superiores e inferiores derechas e izquierdas; 2 semanas antes de la administración de la sustancia de ensayo) se investigó a los 7 días después de la aplicación la retención del metal en el hígado así como en los riñones y en el bazo (PM \pm DT, n = 3).

7 d p.i.	Contenido de Gd en [% de dosis]
Hígado	2,4 \pm 0,6
Riñón	0,2 \pm 0,0
Bazo	0,0 \pm 0,0

Ejemplo 35

Representación de nodos linfáticos (por MRT) después de una administración por vía intravenosa del agente de contraste a cobayas

La Figura 1 muestra fotografías por MR de nodos linfáticos poplíteos, inguinales (profundos) e ilíacos tanto antes (línea de base; precontraste), como también a los 60 min o respectivamente a las 24 h después de una aplicación por vía intravenosa de 100 μmol de Gd/kg de peso corporal de una formulación galénica que se compone de Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctilsulfonamida (complejo I) y de manosa-perfluorooctilsulfonamida (Ejemplo 11; en una proporción de 40% en moles) en cobayas con nodos linfáticos estimulados (con el adyuvante completo de Freund; en cada caso 0,1 ml i.m. en las patas superiores e inferiores derechas e izquierdas; 2 semanas antes de la administración de la sustancia de ensayo). Las fotografías por eco en gradiente, ponderadas en T_1 (TR 10 ms, TE 5 ms, α 40°) ponen en claro el fuerte aumento de la señal en los diferentes nodos linfáticos (flechas) en comparación con la imagen de precontraste. En la Tabla se exponen los correspondientes valores de la intensificación (en % con respecto al valor de precontraste) así como los cocientes de las intensidades de señales (IS) de nodos linfáticos/músculos (PM \pm DT, n = 3).

ES 2 288 464 T3

Tiempo p. i. [min]	Complejo I + Ejemplo 11; 100 μmol de Gd/kg (n=3)					
	Intensificación [%]			IS de nodos linfáticos/músculos		
	Poplíteos	Ing. profun.	Iliacos	Poplíteos	Ing. profun.	Iliacos
0 min	-	-	-	0,9 \pm 0,2	1,2 \pm 0,1	1,0 \pm 0,1
60 min	170 \pm 38	123 \pm 20	122 \pm 13	1,2 \pm 0,2	1,4 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1
24 h	114 \pm 37	69 \pm 7	67 \pm 14	1,3 \pm 0,4	1,4 \pm 0,0	1,2 \pm 0,0

Ejemplo 36

Representación de nodos linfáticos (por MRT) después de una administración por vía intravenosa del agente de contraste a cobayas

La Figura 2 muestra fotografías por MR de nodos linfáticos poplíteos, inguinales (profundos) e ilíacos tanto antes (línea de base; precontraste) como también a los 5, 60, 90 min o respectivamente a las 24 h después de una aplicación por vía intravenosa de 100 μmol de Gd/kg de peso corporal de una formulación galénica que se compone de Gd-GlyMe-DOTA-perfluorooctil-sulfonamida y de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico (proporción 10, 20 o 40% en moles) en cobayas con nodos linfáticos estimulados (con el adyuvante completo de Freund; en cada caso 0,1 ml i.m. en las patas superiores e inferiores derechas e izquierdas; 2 semanas antes de la administración de la sustancia de ensayo). Las fotografías por eco en gradiente, ponderadas en T_1 (TR 10 ms, TE 5 ms, α 40°) ponen en claro el fuerte aumento de la señal en los diferentes nodos linfáticos (flechas) en comparación con la imagen de precontraste. En la Tabla 1 se exponen los correspondientes valores de la intensificación (% con respecto al valor de precontraste) así como los cocientes de las intensidades de señales de nodos linfáticos/músculos (PM \pm DT, n = 3).

Ejemplo 37

Representación de nodos linfáticos (por MRT) después de una administración por vía intravenosa del agente de contraste a cobayas

La Figura 3 muestra fotografías por MR de nodos linfáticos poplíteos, inguinales (profundos) e ilíacos tanto antes (línea de base; precontraste) como también a los 60 min o respectivamente a las 18 h después de una aplicación por vía intravenosa de 200 μmol de Gd/kg de peso corporal de una formulación galénica que se compone del complejo III (Gd-GlyMe-DOTA-trímero-perfluorooctil-oxadecilamida) y del compuesto del Ejemplo 11 (manosa-perfluorooctilsulfonamida; proporción: 40% en moles) en cobayas con nodos linfáticos estimulados (con el adyuvante completo de Freund; en cada caso 0,1 ml i.m. en las patas superiores e inferiores derechas e izquierdas; 2 semanas antes de la administración de la sustancia de ensayo). Las fotografías por eco en gradiente, ponderadas en T_1 (TR 10 ms, TE 5 ms, α 40°) ponen en claro el fuerte aumento de la señal en los diferentes nodos linfáticos (flechas) en comparación con la imagen de precontraste. En la Tabla se exponen los correspondientes valores de la intensificación (en % con respecto al valor de precontraste) así como los cocientes de las intensidades de señales de nodos linfáticos/músculos (P.M. \pm DT, n = 3).

Tiempo p. i.	Intensificación		IS de nodos linfáticos/músculos	
	Poplíteos	Iliacos	Poplíteos	Iliacos
0 min	-	-	0,7 \pm 0,2	1,1 \pm 0,1
60 min	263 \pm 167	139 \pm 43	1,0 \pm 0,1	1,1 \pm 0,1
18 h	21 \pm 21	18 \pm 10	0,8 \pm 0,2	1,2 \pm 0,2

Ejemplo 38

Distribución en órganos (inclusive el enriquecimiento en nodos linfáticos) después de una administración por vía intravenosa del agente de contraste en ratas portadoras de carcinomas de próstata

Después de una aplicación por vía intravenosa de 180 μmol de gadolinio total/kg de peso corporal de una formulación galénica que se compone de GlyMe-DOTA-perfluorooctilsulfonamida (complejo I) y de manosa-perfluorooctilsulfonamida (Ejemplo 11; en una proporción de 40% en moles) en ratas (raza consanguínea Cop, con un carcinoma de próstata Dunning R3327 MAT-Lu implantado por vía i.m. 12 días antes) se determinó a los 10 minutos, y a las 1 y 24 horas después de la aplicación del contenido de metal en diferentes órganos así como en los nodos linfáticos (agrupados como nodos linfáticos (NL) mesenteriales y periféricos) (PM \pm DT, n = 3).

Complejo I + sustancia del Ejemplo 11						
	Concentración de Gd $\mu\text{mol/l}$			% de dosis		
	10 min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	10 min p.i.	1h p.i.	24h p.i.
Hígado	767 \pm 37	683 \pm 27	1350 \pm 23	14,12 \pm 1,74	11,49 \pm 0,33	22,25 \pm 0,84
Bazo	713 \pm 156	862 \pm 17	1140 \pm 60	0,65 \pm 0,16	0,87 \pm 0,03	1,22 \pm 0,10
Páncreas	527 \pm 118	407 \pm 1	213 \pm 16	1,03 \pm 0,10	0,65 \pm 0,03	0,39 \pm 0,07
Riñón	1116 \pm 47	875 \pm 68	1059 \pm 48	3,42 \pm 0,19	2,81 \pm 0,13	3,98 \pm 0,28
Pulmón	1309 \pm 125	980 \pm 21	614 \pm 22	3,93 \pm 0,65	2,45 \pm 0,02	1,34 \pm 0,05
Corazón	604 \pm 46	407 \pm 36	162 \pm 7	0,96 \pm 0,17	0,57 \pm 0,08	0,20 \pm 0,02
Cerebro	64 \pm 5	39 \pm 2	24 \pm 2	0,20 \pm 0,01	0,12 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01
Músculo****	98 \pm 18	109 \pm 8	44 \pm 3	0,09 \pm 0,02	0,10 \pm 0,00	0,04 \pm 0,01
Tumor	97 \pm 5	196 \pm 7	248 \pm 4	0,10 \pm 0,04	0,50 \pm 0,20	0,39 \pm 0,08
Fémur	176 \pm 22	162 \pm 16	120 \pm 6	0,74 \pm 0,06	0,69 \pm 0,00	0,53 \pm 0,05
NL mes.	406 \pm 44	663 \pm 71	574 \pm 55	0,12 \pm 0,03	0,17 \pm 0,00	0,21 \pm 0,02
NL perif.	205 \pm 58	465 \pm 33	400 \pm 34	0,10 \pm 0,03	0,26 \pm 0,02	0,23 \pm 0,04
Estómago (vaciado)	331 \pm 18	325 \pm 10	255 \pm 16	0,92 \pm 0,07	1,01 \pm 0,02	0,70 \pm 0,03
Intestino (vaciado)	441 \pm 42	538 \pm 26	434 \pm 14	4,15 \pm 0,63	4,39 \pm 0,16	3,56 \pm 0,04
(Sangre)*	914 \pm 158	546 \pm -	234 \pm 11	29,88 \pm 5,09	17,88 \pm -	7,66 \pm 0,34
Cuerpo restante**	346 \pm 14	397 \pm 38	245 \pm 2	67,65 \pm 2,70	77,18 \pm 4,67	46,14 \pm 0,58
Orina de 0-24 h	-	-	11 \pm 2	-	-	1,68 \pm 0,34
Reces de 0-24 h	-	-	3075 \pm 748	-	-	18,90 \pm 1,18
		Suma de los órganos***	Suma de los órganos***	98,17 \pm 3,28	103,3 \pm 3,77	81,02 \pm 1,35
		Balance ****	Balance ****	-	-	101,6 \pm 2,06

* Las muestras de sangre están contenidas en el cuerpo restante
** 58 ml de sangre/kg de peso corporal
*** balance sin valores en sangre, puesto que éstos están contenidos en el cuerpo restante
**** solamente una parte alicuota de tejido

ES 2 288 464 T3

Ejemplo 39

Distribución en órganos (inclusive el enriquecimiento en nodos linfáticos) después de una administración por vía intravenosa del agente de contraste en ratas portadoras de carcinomas de próstata

5 Después de una aplicación por vía intravenosa de 200 μ mol de gadolinio total/kg de peso corporal de una formulación galénica que se compone de Gd-GlyMe-DOTA-trímero-perfluorooctil-oxadecilamida (complejo III) y de manosa-perfluorooctilsulfonamida (Ejemplo 11; en una proporción de 40% en moles) en ratas (raza consanguínea Cop, con un carcinoma de próstata Dunning R3327 MAT-Lu implantado 12 días antes) se determinó a los 10 minutos, a las 10 1 y 24 horas después de la aplicación del contenido de metal en diferentes órganos así como en los nodos linfáticos (agrupados como nodos linfáticos mesenteriales y periféricos) (PM \pm DT, n = 3).

15

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Complejo III + sustancia del Ejemplo 11							
	Concentración de Gd $\mu\text{mol/l}$				% de dosis		
	10 min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	10 min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	
Hígado	183 \pm 18	135 \pm 12	61 \pm 7	2,80 \pm 0,20	2,09 \pm 0,31	1,04 \pm 0,01	
Bazo	165 \pm 12	133 \pm 10	58 \pm 7	0,12 \pm 0,00	0,10 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01	
Páncreas	249 \pm 85	161 \pm 11	25 \pm 6	0,33 \pm 0,11	0,22 \pm 0,04	0,03 \pm 0,00	
Riñón	2072 \pm 214	1535 \pm 654	378 \pm 54	5,61 \pm 0,56	4,23 \pm 2,02	1,02 \pm 0,13	
Pulmón	510 \pm 25	391 \pm 40	44 \pm 2	1,05 \pm 0,11	0,78 \pm 0,11	0,09 \pm 0,01	
Corazón	274 \pm 25	262 \pm 43	17 \pm 2	0,32 \pm 0,04	0,35 \pm 0,11	0,02 \pm 0,00	
Cerebro	33 \pm 3	22 \pm 2	2 \pm 0	0,11 \pm 0,01	0,07 \pm 0,00	0,01 \pm 0,00	
Músculo****	70 \pm 1	51 \pm 5	5 \pm 2	0,07 \pm 0,01	0,06 \pm 0,02	0,00 \pm 0,00	
Tumor	194 \pm 19	261 \pm 12	47 \pm 10	0,19 \pm 0,03	0,24 \pm 0,03	0,03 \pm 0,01	
Fémur	125 \pm 8	104 \pm 10	11 \pm 2	0,46 \pm 0,04	0,41 \pm 0,06	0,04 \pm 0,00	
NL mes.	266 \pm 18	167 \pm 4	52 \pm 5	0,10 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	0,02 \pm 0,00	
NL perif.	260 \pm 10	277 \pm 32	43 \pm 4	0,16 \pm 0,02	0,20 \pm 0,02	0,03 \pm 0,00	
Estómago (vaciado)	191 \pm 25	143 \pm 12	14 \pm 3	0,49 \pm 0,06	0,37 \pm 0,03	0,04 \pm 0,01	
Intestino (vaciado)	200 \pm 8	147 \pm 4	25 \pm 1	1,52 \pm 0,02	1,14 \pm 0,06	0,02 \pm 0,01	
Sangre**	1039 \pm 34	709 \pm 28	17 \pm 2	30,09 \pm 0,81	20,51 \pm 0,64	0,49 \pm 0,07	
Cuerpo restante*	427 \pm 10	428 \pm 21	36 \pm 4	67,77 \pm 2,28	66,57 \pm 4,46	5,77 \pm 0,56	
Orina de 0-24 h	-	-	509 \pm 93	-	-	81,34 \pm 1,90	
Heces de 0-24 h	-	-	669 \pm 224	-	-	8,33 \pm 2,62	
		Suma de los órganos***	80,42 \pm 2,42	76,43 \pm 4,43	8,31 \pm 0,73	97,98 \pm 3,27	
		Balance ***					

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

* Las muestras de sangre están contenidas en el cuerpo restante
** 58 ml de sangre/kg de peso corporal
*** balance sin valores en sangre, puesto que éstos están contenidos en el cuerpo restante
**** solamente una parte alicuota de tejido

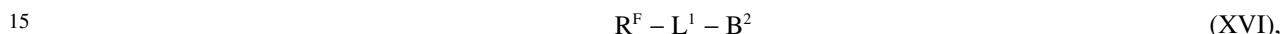
REIVINDICACIONES

1. Formulación galénica, **caracterizada** porque contiene compuestos paramagnéticos con un contenido de grupos
5 perfluoroalquilo de acuerdo con la fórmula general I



10 en la que R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono y A es una parte de la molécula, que contiene 1-6 complejos metálicos,

y compuestos diamagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo de acuerdo con la fórmula general XVI



en la que R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, L^1 representa un
20 engarzador y B^2 representa un grupo hidrófilo.

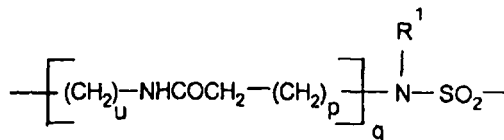
2. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la relación de los compuestos paramagnéticos a los diamagnéticos que con un contenido de grupos perfluoroalquilo está situada entre 5:95 y 95:5.

3. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque los compuestos paramagnéticos y diamagnéticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo se presentan disueltos en un disolvente acuoso.

4. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la parte A de la molécula representa un grupo L-M, representando L un engarzador y M un complejo metálico que se compone de un agente quelante de
30 cadena abierta o cíclico, que como átomo central contiene un átomo con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83.

5. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el engarzador L es un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo

35



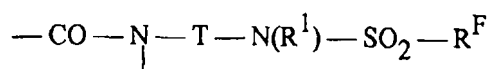
40

siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

45 R^1 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo $-CH_2-OH$, un grupo $-CH_2-CO_2H$ o una cadena de C_2-C_{15} , que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos $>CO$ o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C_1-C_4 o con 1 a 2 grupos carboxi,

50 o siendo una cadena de carbonos C_2-C_{30} lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos $-NR^1$, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo $-CONR^1$, un grupo $-NR^1CO$, un grupo $-SO_2$, un grupo $-NR^1-CO_2$, de 1 a 2 grupos $-CO$, un grupo

55



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos,

60 y/o que está interrumpida por estos grupos, y/o que eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos $-OR^1$, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos $-NH-COR^1$, con 1 a 2 grupos $-CONHR^1$, con 1 a 2 grupos $-(CH_2)_p-CO_2H$ o con 1 a 2 grupos $-(CH_2)_p-(O)_q-CH_2CH_2-R^F$,

siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y siendo

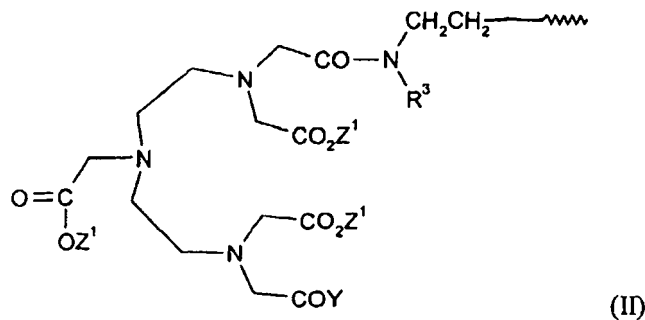
65 R^1 un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo $-CH_2-OH$, un grupo $-CH_2-CO_2H$ o una cadena de C_2-C_{15} , que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos $>CO$ o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C_1-C_4 o con 1 a 2 grupos carboxi, y representando

ES 2 288 464 T3

R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, y significando

T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO.

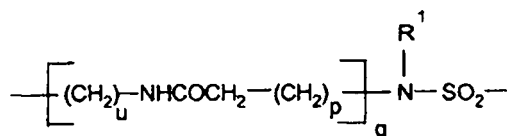
6. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M representa un complejo de la fórmula general II



en la que R³, Z¹ e Y son independientes unos de otros, y

R³ tiene el significado de R¹ o significa -(CH₂)_m-L-R^F, siendo m 0, 1 ó 2, y siendo

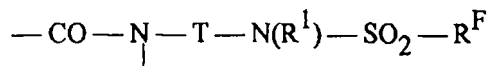
L un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi,

o siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos,

y/o que está interrumpida por estos grupos, y/o que eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^F,

siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y siendo

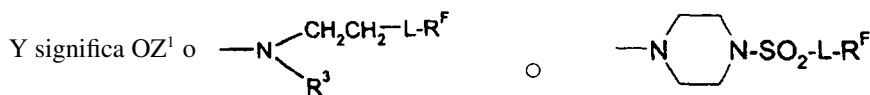
R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, representando

R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, y significando

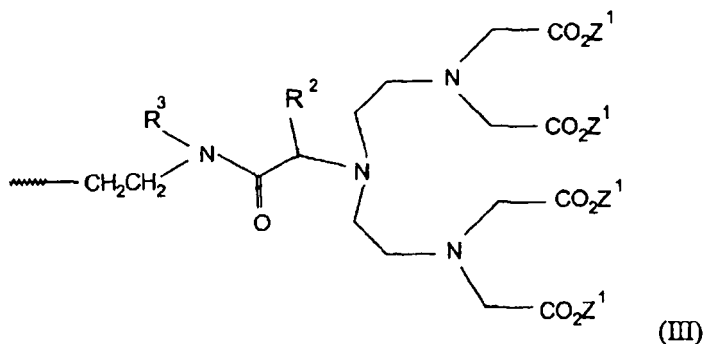
T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO,

los Z¹, independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83,

ES 2 288 464 T3



7. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico representa un complejo de la fórmula general III



en la que R³ y Z¹ son independientes uno de otro, y

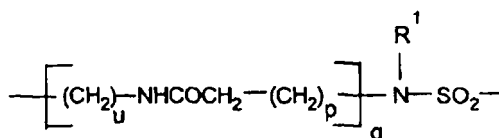
R³ tiene el significado de R¹ o significa -(CH₂)_m-L-R^F,

siendo

m 0, 1 ó 2, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, y siendo

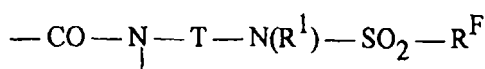
L un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi,

o siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos, y/o está interrumpida por estos grupos, y/o eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^F,

representando

R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, y significando

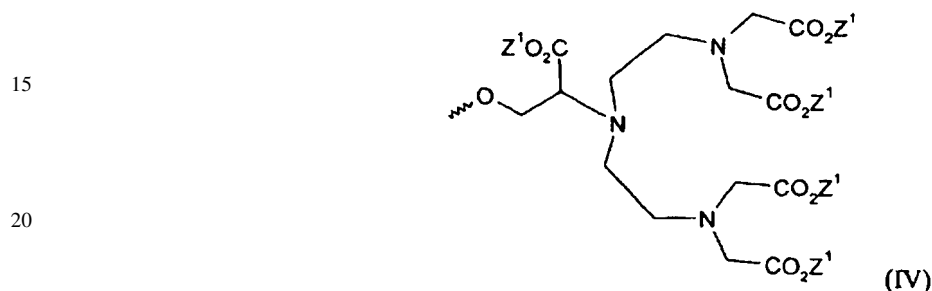
ES 2 288 464 T3

T una cadena de C_2-C_{10} , que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos $-NHCO$, y

5 significando los Z^1 , independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83,

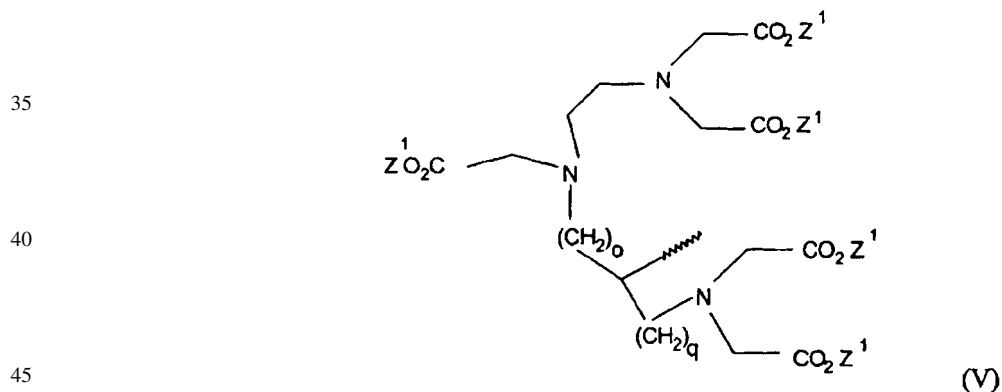
y teniendo R^2 el significado de R^1 .

10 8. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M representa un complejo metálico de la fórmula general IV



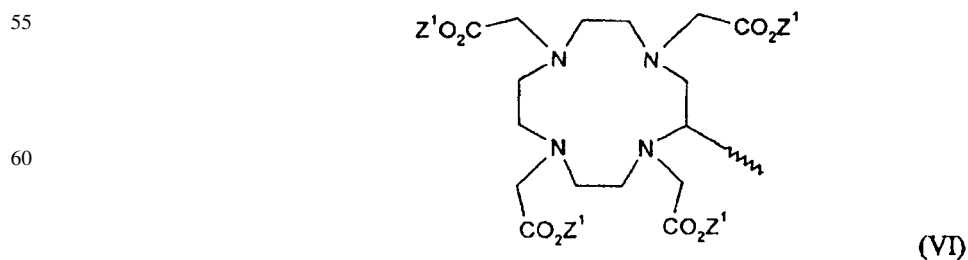
25 significando los Z^1 , independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83.

30 9. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M representa un complejo metálico de la fórmula general V



50 significando los Z^1 , independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83, y representando o y q las cifras 0 ó 1, y dando la suma de $o + q = 1$.

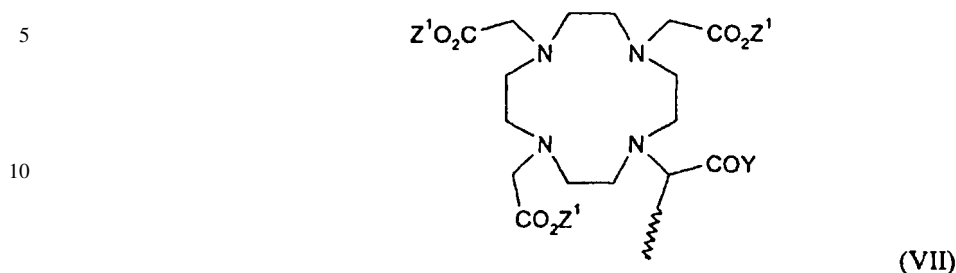
55 10. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M representa un complejo metálico de la fórmula general VI



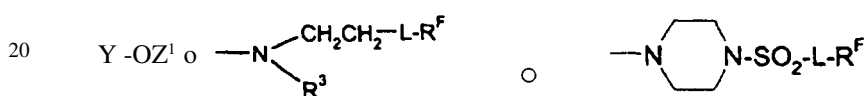
significando los Z^1 , independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83.

ES 2 288 464 T3

11. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M representa un complejo metálico de la fórmula general VII

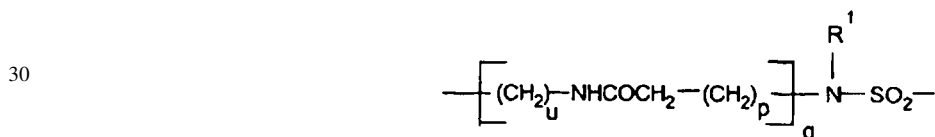


15 significando los Z¹, independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83, y significando



siendo

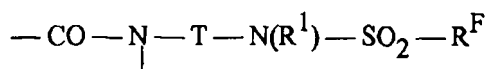
25 L un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



35 siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

40 R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, o

45 Siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



50 o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos, y/o está interrumpida por estos grupos, y/o eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^F,

siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y siendo

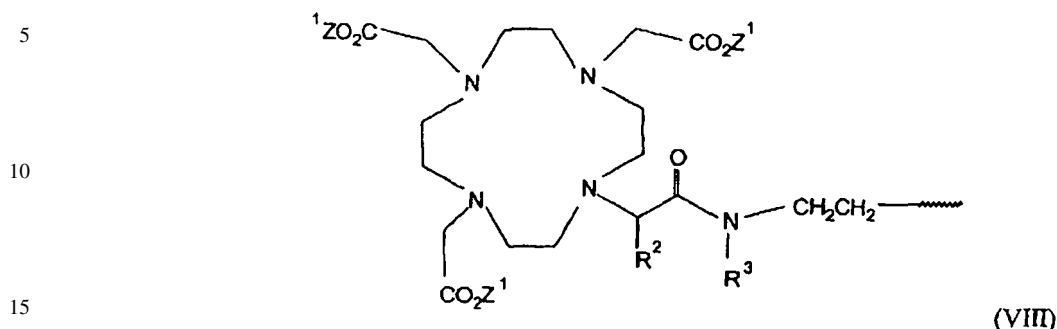
55 R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, y representando

60 R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, significando

T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO, y teniendo

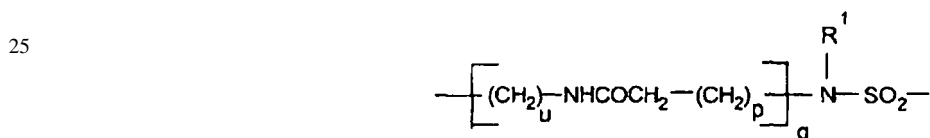
65 R³ el significado de R¹ o significando -(CH₂)_m-L-R^F, siendo m 0, 1 ó 2.

12. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M es un complejo metálico de la fórmula general VIII



en la que R³ y Z¹ son independientes unos de otros, y

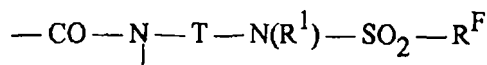
20 R³ tiene el significado de R¹ o significa -(CH₂)_m-L-R^F, siendo m 0, 1 ó 2, y siendo L un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



30 siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

35 R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi,

40 o siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos, y/o que está interrumpida por estos grupos, y/o que eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos



siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y siendo

55 R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, y representando

60 R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, significando

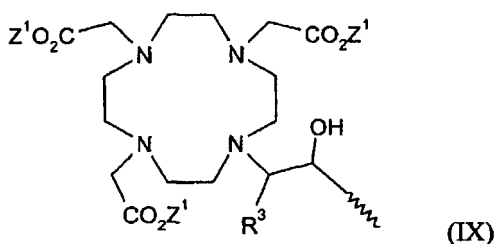
T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO,

65 los Z¹, independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83,

y teniendo R² el significado de R¹.

ES 2 288 464 T3

13. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M es un complejo metálico de la fórmula general IX

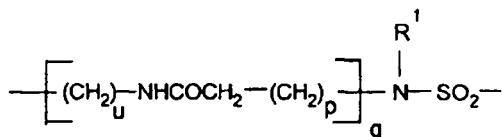


15 en la que

los Z¹, independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83, y

R³ tiene el significado de R¹ o significa -(CH₂)_m-L-R^F, siendo m 0, 1 ó 2, y siendo

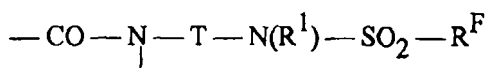
L un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



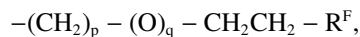
siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi,

o siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos, y/o que está interrumpida por estos grupos, y/o que eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos



siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y siendo

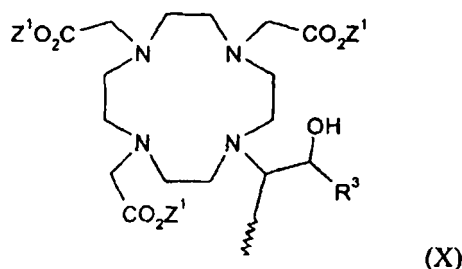
R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, y representando

R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, y significando

T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO.

ES 2 288 464 T3

14. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M es un complejo de la fórmula general X



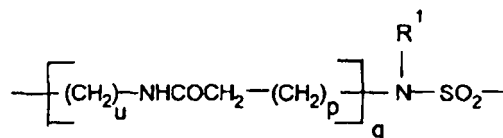
en la que

los Z¹, independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83, y

R³ tiene el significado de R¹ o significa -(CH₂)_m-L-R^F,

siendo m 0, 1 ó 2, y siendo

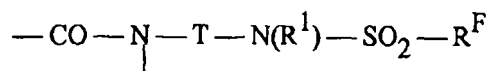
L un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



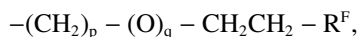
siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi,

o siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos, y/o que está interrumpida por estos grupos, y/o que eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos -OR¹, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos -NH-COR¹, con 1 a 2 grupos -CONHR¹, con 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-CO₂H o con 1 a 2 grupos



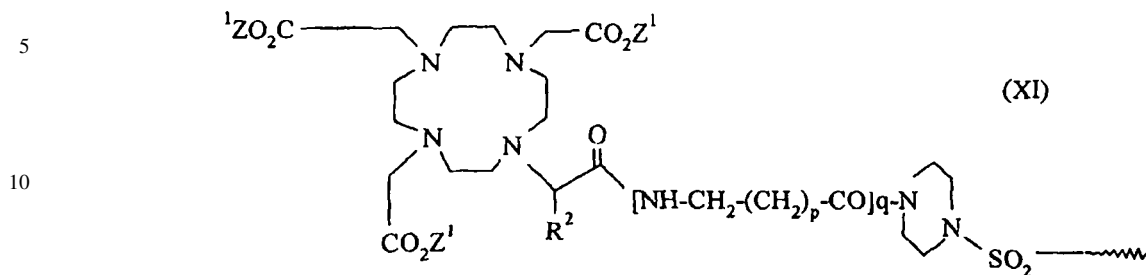
siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y siendo

R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi, y representando

R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, y significando

T una cadena de C₂-C₁₀, que eventualmente está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o por 1 a 2 grupos -NHCO.

15. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M es un complejo de la fórmula general XI



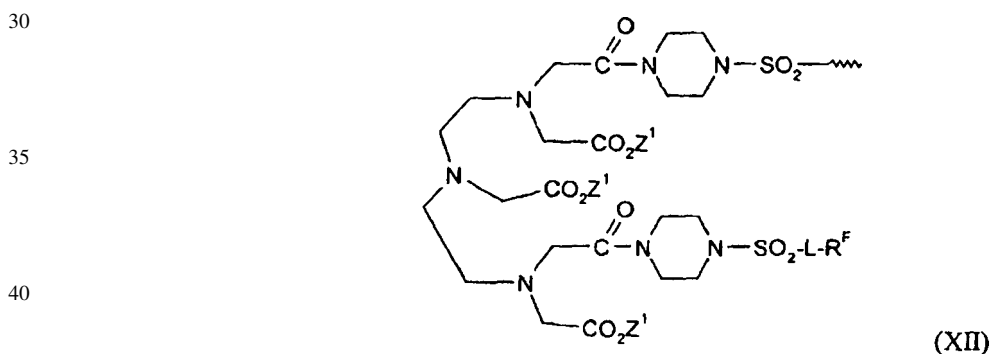
15 en la que

los Z¹, independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83, y

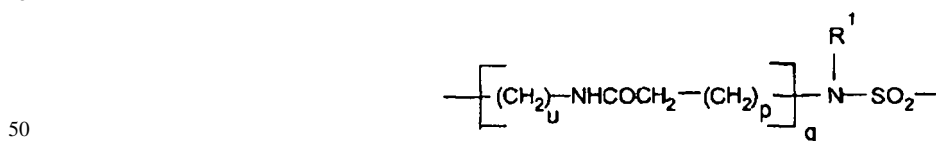
20 p es las cifras 0 a 10, q es las cifras 0 ó 1, y

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi.

16. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M es un complejo de la fórmula general XII



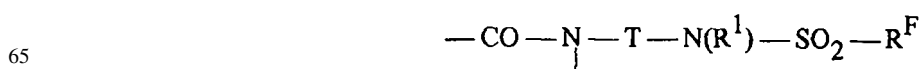
45 en la que L es un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO, un grupo



siendo p los números 0 a 10, siendo q y u, independientemente uno de otro, los números 0 ó 1, y siendo

55 R¹ un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo -CH₂-OH, un grupo -CH₂-CO₂H o una cadena de C₂-C₁₅, que eventualmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, por 1 a 2 grupos >CO o por un grupo arilo eventualmente sustituido, y/o que está eventualmente sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, con 1 a 2 grupos alcoxi de C₁-C₄ o con 1 a 2 grupos carboxi,

60 o siendo una cadena de carbonos C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o insaturada, que eventualmente contiene de 1 a 10 átomos de oxígeno, de 1 a 3 grupos -NR¹, de 1 a 2 átomos de azufre, un radical piperazino, un grupo -CONR¹, un grupo -NR¹CO, un grupo -SO₂, un grupo -NR¹-CO₂, de 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o de 1 a 2 grupos arilo eventualmente sustituidos,

ES 2 288 464 T3

y/o que está interrumpida por estos grupos, y/o que eventualmente está sustituida con 1 a 3 grupos $-OR^1$, con 1 a 2 grupos oxo, con 1 a 2 grupos $-NH-COR^1$, con 1 a 2 grupos $-CONHR^1$, con 1 a 2 grupos $-(CH_2)_p-CO_2H$ o con 1 a 2 grupos $-(CH_2)_p-(O)_q-CH_2CH_2-R^F$,

5 siendo p los números 0 a 10, siendo q los números 0 ó 1, y representando

R^F un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, y significando

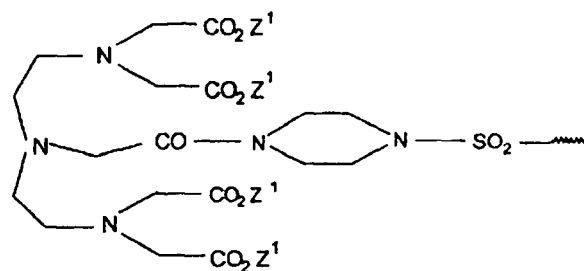
10 los Z^1 , independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83.

17. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M es un complejo de la fórmula general XIII

15

20

25



(XIII)

en la que

30

los Z^1 , independientemente unos de otros, significan un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83.

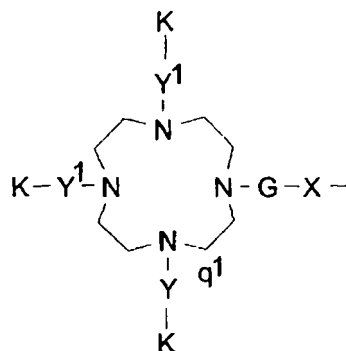
35

18. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la parte A de la molécula tiene la siguiente estructura

40

45

50



realizándose que

55

- q^1 es un número 0, 1, 2 ó 3,

60

- K representa un agente formador de complejos o un complejo metálico o sus sales con bases orgánicas y/o inorgánicas o aminoácidos o amidas de aminoácidos.

65

- X es un enlace directo con el grupo perfluoroalquilo, un grupo fenileno o una cadena de alquileno de C_1-C_{10} , que eventualmente contiene 1-15 átomos de oxígeno, 1-5 átomos de azufre, 1-10 grupos carbonilo, 1-10 grupos (NR), 1-2 grupos $NRSO_2$, 1-10 grupos $CONR$, 1 radical piperidino, 1-3 grupos SO_2 o 1-2 grupos fenileno, o eventualmente está sustituido con 1-3 radicales R^F , en que R representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, bencilo o alquilo de C_1-C_{15} , que eventualmente contiene 1-2 grupos $NHCO$, 1-2 grupos CO , 1-5 átomos de oxígeno y eventualmente está sustituido con 1-5 radicales hidroxilo, 1-5 radicales metoxi, 1-3 radicales carboxi o 1-3 radicales R^F .

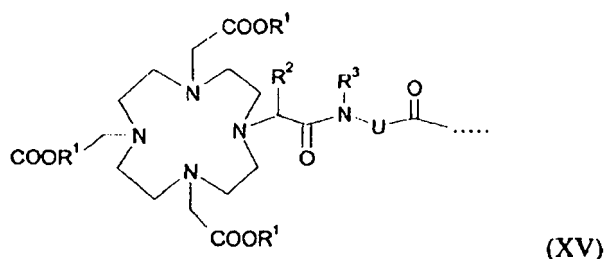
ES 2 288 464 T3

1-2 grupos -N(B2)-SO₂ y/o 1-2 grupos -SO₂-N(B2) con B2 en el significado de A1, de un grupo NHCO, de un grupo CONH, de un grupo N(B2)-SO₂ o de un grupo

-SO₂-N(B2)- y/o está eventualmente sustituido con el radical R^F,

y en la que a representa el enlace con el complejo metálico M y b representa el enlace con el grupo perfluoroalquilo R^F.

20. Formulación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque el complejo metálico M representa un complejo metálico de la fórmula general XV

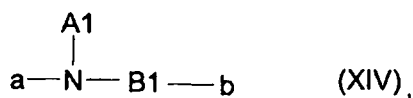


representando R¹ un átomo de hidrógeno o un equivalente a iones metálicos con los números atómicos 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83,

R² y R³ un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₇, un grupo bencilo, un grupo fenilo, -CH₂OH o -CH₂-OCH₃,

U el radical L, pudiendo sin embargo L y U, independientemente uno de otro, ser iguales o diferentes, y

el engarzador L representa una parte de la molécula de acuerdo con la fórmula general XIV



en la que

N representa un átomo de nitrógeno,

A1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₃₀ lineal o ramificado, que eventualmente está interrumpido por 1-15 átomos de oxígeno y/o que está eventualmente sustituido con 1-10 grupos hidroxilo, 1-2 grupos COOH, un grupo fenilo, un grupo bencilo y/o 1-5 grupos -OR⁴, con R⁴ en el significado de un átomo de hidrógeno o de un radical alquilo de C₁-C₇, o significa -B1-R^F,

B1 significa un grupo alquilenos de C₁-C₃₀ lineal o ramificado, que eventualmente está interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, por 1-5 grupos -NH-CO-, por 1-5 grupos -CO-NH-, por un grupo fenileno (eventualmente sustituido con un grupo COOH), o por 1-3 átomos de azufre, o significa

1-2 grupos -N(B2)-SO₂ y/o 1-2 grupos -SO₂-N(B2) con B2 en el significado de A1, de un grupo NHCO, de un grupo CONH, de un grupo N(B2)-SO₂ o de un grupo -SO₂-N(B2)- y/o está eventualmente sustituido con el radical R^F,

y en la que a representa el enlace con el complejo metálico M y b representa el enlace con el grupo perfluoroalquilo R^F.

21. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque el átomo central del complejo metálico es un átomo de gadolinio (con el número atómico 64).

22. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el engarzador L¹ es un enlace directo, un grupo -SO₂- o una cadena de carbonos lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono, que puede estar sustituida con uno o varios grupos -OH, -COO⁻, -SO₃ y/o eventualmente contiene uno o varios grupos -O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, -SO₂-, -PO₄⁻, -NH-, -NR-, un anillo de arilo o un radical piperazino,

representando R un radical alquilo de C₁ a C₂₀, que a su vez puede contener uno o varios átomos de O y/o puede estar sustituido con grupos -COO⁻ o SO₃.

ES 2 288 464 T3

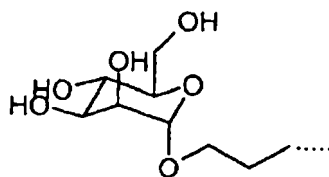
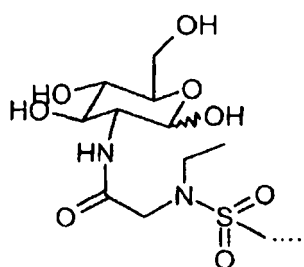
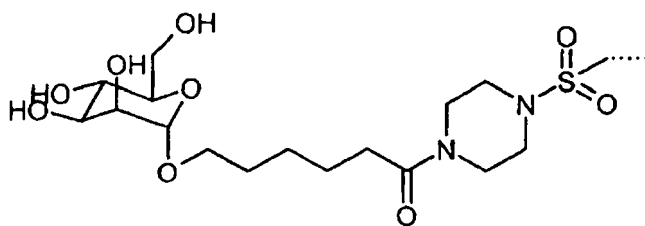
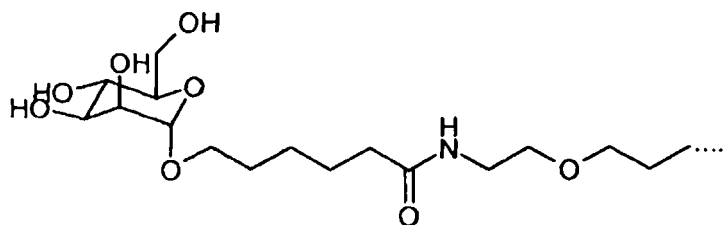
23. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el grupo hidrófilo B² es un mono- o di-sacárido, uno o varios grupos -COO⁻ o -SO₃⁻ contiguos, un ácido dicarboxílico, un ácido isoftálico, un ácido picolínico, un ácido benceno-sulfónico, un ácido tetrahidropirano-dicarboxílico, un ácido 2,6-piridina-dicarboxílico, un ion de amonio cuaternario, un ácido amino-policarboxílico, un ácido amino-di-poli-(etilenglicol)-sulfónico, un grupo amino-poli-(etilenglicol), un grupo SO₂-(CH₂)₂-OH, una cadena de polihidroxialquilo con por lo menos dos grupos hidroxilo o una o varias cadenas de poli(etilenglicol) con por lo menos dos unidades de glicol, estando terminadas las cadenas de poli(etilenglicol) con un grupo -OH o -OCH₃.

24. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque las cadenas de perfluoroalquilo de los complejos metálicos con un contenido de grupos perfluoroalquilo y de los otros compuestos con un contenido de grupos perfluoroalquilo contienen de 6 a 12 átomos de carbono.

25. Formulación de acuerdo con la reivindicación 24, **caracterizada** porque las cadenas de perfluoroalquilo contienen en cada caso 8 átomos de carbono.

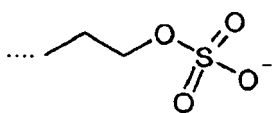
26. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque tiene una concentración de un metal de 50 a 250 mmol/l.

27. Formulación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el grupo hidrófilo B² en común con el engarzador L¹ es un radical seleccionado entre el conjunto de los siguientes radicales (n es en este contexto un número comprendido entre 1 y 10):

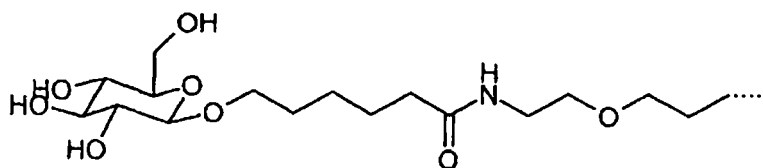


ES 2 288 464 T3

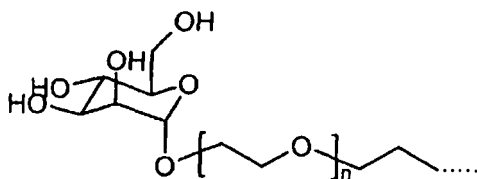
5



10

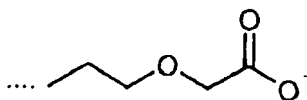


15

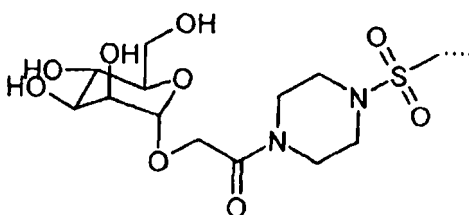


20

25

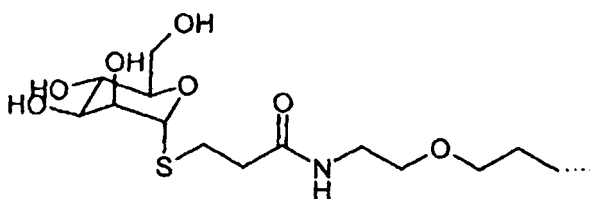


30



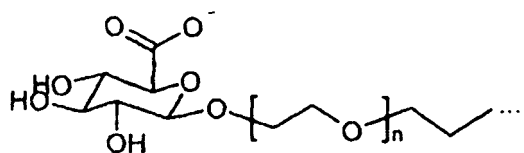
35

40



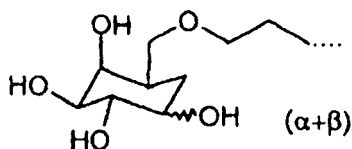
50

55

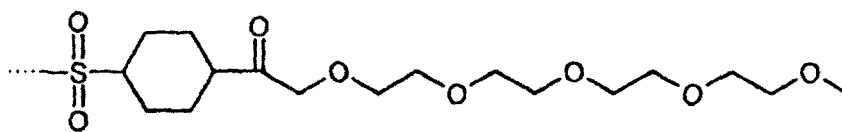


60

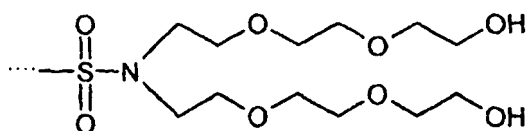
65



5

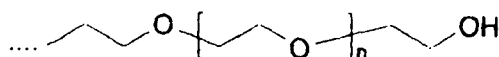


10



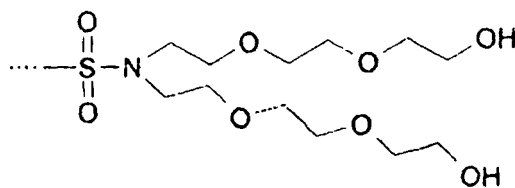
15

20



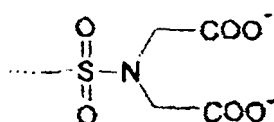
25

30



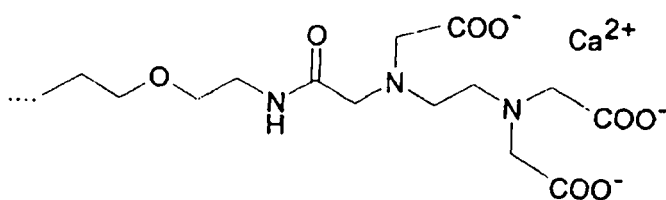
35

40

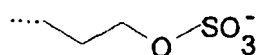


45

50

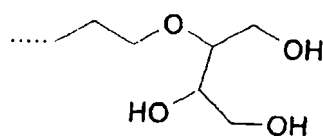


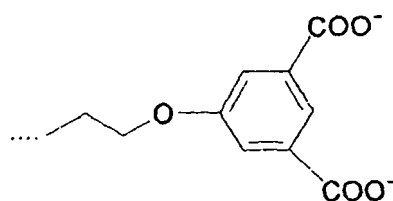
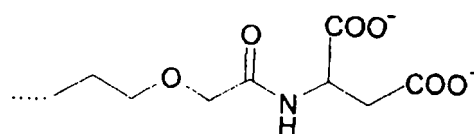
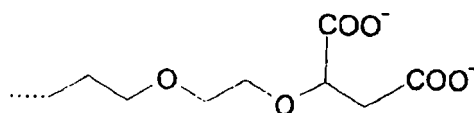
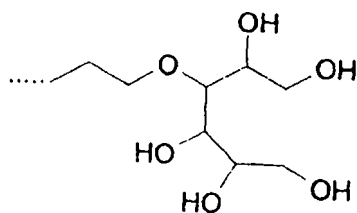
55



60

65





28. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizada** porque el grupo hidr3filo B² es un conjugado de una α -, β - o γ -ciclodextrina y de una mol3cula de adamantano, bifenilo o antraceno.

29. Procedimiento para la preparaci3n de formulaciones gal3nicas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizado** porque los compuestos paramagn3ticos y diamagn3ticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo se disuelven en un disolvente mediando energ3tica agitaci3n.

30. Procedimiento para la preparaci3n de formulaciones gal3nicas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizado** porque los compuestos paramagn3ticos y diamagn3ticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo se disuelven en un disolvente mediando simult3neo tratamiento con ultrasonidos.

31. Procedimiento para la preparaci3n de formulaciones gal3nicas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizado** porque los compuestos paramagn3ticos y diamagn3ticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo se disuelven en un disolvente mediando simult3neo tratamiento con microondas.

32. Procedimiento para la preparaci3n de formulaciones gal3nicas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizado** porque los compuestos paramagn3ticos y diamagn3ticos con un contenido de grupos perfluoroalquilo se disuelven en dos disolventes diferentes, ambas soluciones se re3nen y uno de los dos disolventes se separa por destilaci3n.

33. Formulaci3n s3lida de acuerdo con la reivindicaci3n 1, **caracterizada** porque se prepara mediante liofilizaci3n de una soluci3n, que contiene sustancias paramagn3ticas y diamagn3ticas con un contenido de grupos perfluoroalquilo.

34. Utilizaci3n de formulaciones gal3nicas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, para la preparaci3n de agentes de contraste destinados a la tomograf3a por esp3n nuclear.

35. Utilizaci3n de formulaciones gal3nicas de acuerdo con la reivindicaci3n 1, para la preparaci3n de agentes de contraste destinados a la representaci3n de los nodos linf3ticos o del lecho sangu3neo (blood-pool).

36. Conjugados que se componen de α -, β - o γ -ciclodextrina y de compuestos de la f3rmula general XVIII



65 en la que A¹ representa una mol3cula de adamantano, bifenilo o antraceno, L³ representa un engarzador y R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 3tomos de carbono, y siendo el engarzador L³ una cadena lineal de carbonos con 1 a 20 3tomos de carbono, que puede estar interrumpida por uno o varios 3tomos de ox3geno, por uno o varios grupos CO, SO₂, CONH, NHCO, CONR, NRCO, NH, NR o por un radical piperazino, siendo R un radical alquilo de C₁-C₅.

Figura 1

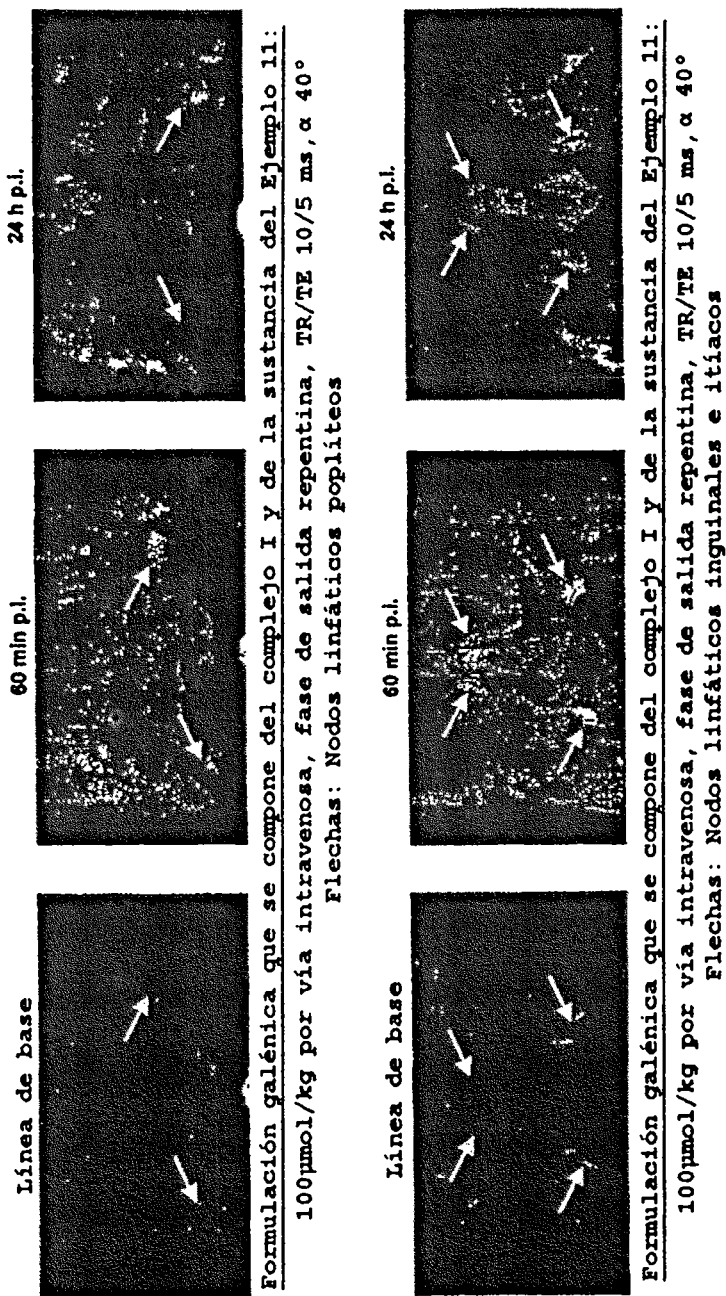


Figura 2

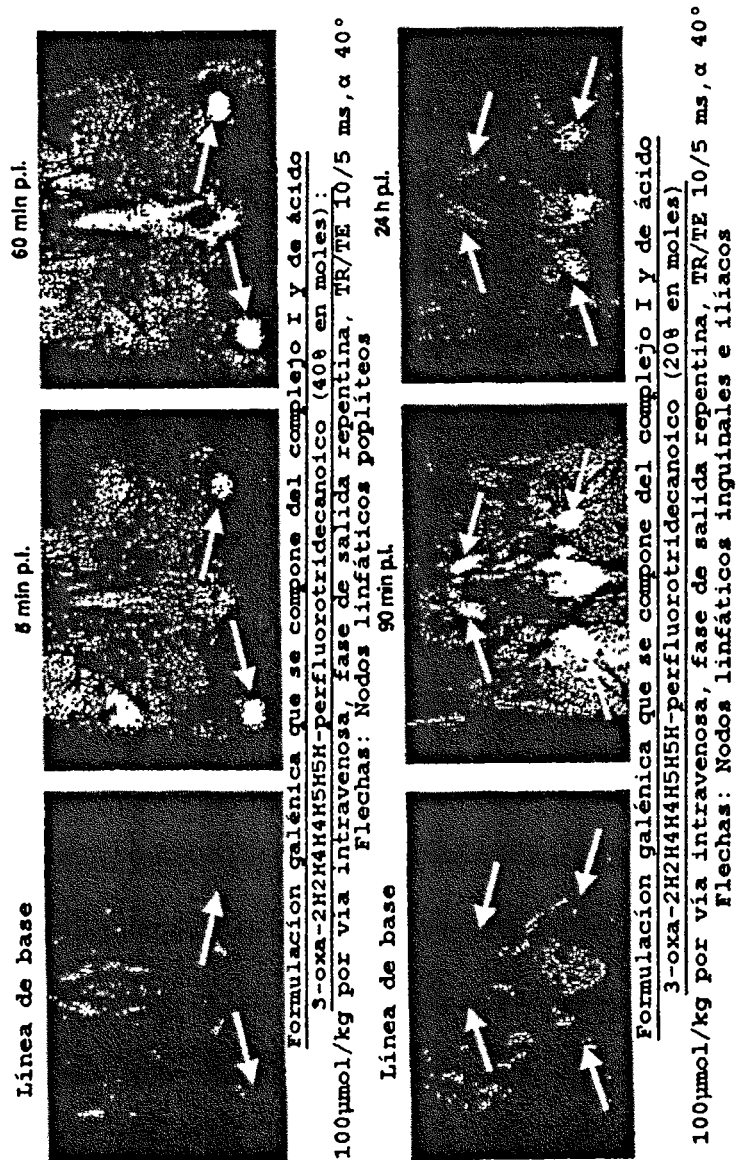


Tabla 1

Tiempo p.i. [min]	Encabezamientos: [%]											
	Popliteo				Inguinal profundo				Iliaco			
	40% en moles	70% en moles	10% en moles	MW ± SD	40% en moles	70% en moles	10% en moles	MW ± SD	40% en moles	70% en moles	10% en moles	MW ± SD
0 min	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 min	81 ± 9	81 ± 18	77 ± 14	63 ± 6	102 ± 7	93 ± 8	63 ± 8	86 ± 17	88 ± 19	107 ± 48	87 ± 20	87 ± 16
5 min	149 ± 28	128 ± 31	123 ± 17	132 ± 11	121 ± 8	120 ± 6	84 ± 9	109 ± 17	85 ± 30	118 ± 50	79 ± 11	94 ± 17
15 min	178 ± 25	169 ± 19	147 ± 21	186 ± 13	134 ± 20	149 ± 6	97 ± 7	127 ± 23	118 ± 22	137 ± 43	89 ± 15	114 ± 19
30 min	186 ± 25	188 ± 37	156 ± 23	178 ± 16	135 ± 17	159 ± 1	105 ± 7	133 ± 22	127 ± 28	147 ± 40	105 ± 19	128 ± 17
45 min	193 ± 22	175 ± 81	154 ± 16	174 ± 16	134 ± 11	143 ± 21	119 ± 20	132 ± 10	128 ± 28	151 ± 62	105 ± 24	128 ± 19
60 min	185 ± 26	186 ± 61	160 ± 22	180 ± 16	141 ± 14	158 ± 4	124 ± 41	141 ± 14	148 ± 25	159 ± 67	101 ± 19	136 ± 28
90 min	195 ± 18	188 ± 44	154 ± 41	178 ± 18	169 ± 23	161 ± 8	121 ± 32	160 ± 21	180 ± 39	149 ± 81	106 ± 84	139 ± 23
120 min	185 ± 19	215 ± 2	186 ± 10	189 ± 20	158 ± 33	162 ± 8	132 ± 21	160 ± 13	145 ± 53	143 ± 11	108 ± 34	131 ± 18
24 h	86 ± 37	157 ± 2	97 ± 4	113 ± 31	133 ± 6	107 ± 5	72 ± 18	104 ± 23	76 ± 19	97 ± 17	65 ± 1	80 ± 13

Tiempo p.i. [min]	18 nodos linfáticos/músculos											
	Popliteo				Inguinal profundo				Iliaco			
	40% en moles	70% en moles	10% en moles	MW ± SD	40% en moles	70% en moles	10% en moles	MW ± SD	40% en moles	70% en moles	10% en moles	MW ± SD
0 min	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1
1 min	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.0
5 min	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
15 min	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.0	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.0
30 min	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1
45 min	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.4	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.5 ± 0.0	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.2 ± 0.1
60 min	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.6 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1
90 min	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.3 ± 0.1
120 min	1.2 ± 0.2	1.1 ± 0.0	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.6 ± 0.0	1.6 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.2
24 h	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.0	1.6 ± 0.0	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.1	2.2 ± 0.1	1.6 ± 0.0	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.1	1.7 ± 0.2	1.4 ± 0.0	1.6 ± 0.2

Figura 3

