



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 346 974**

51 Int. Cl.:  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**C07D 231/12** (2006.01)  
**C07D 231/14** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04759566 .5**  
96 Fecha de presentación : **15.04.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1644050**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **Pirazolilo tridentado bifuncional que contiene ligandos para complejos de tricarbonilo Re, Tc y Mn.**

30 Prioridad: **15.04.2003 EP 03076106**  
**10.10.2003 EP 03078217**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**22.10.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**22.10.2010**

73 Titular/es: **MALLINCKRODT Inc.**  
**675 McDonnell Boulevard, P.O. Box 5840**  
**St. Louis, Missouri 63134, US**

72 Inventor/es: **Santos, Isabel, R.;**  
**Galamba Correia, Joao, D.;**  
**Rocha Paulo, Antonio, M.;**  
**Alves, Susana y**  
**Vitor, Rute**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 346 974 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

Pirazolilo tridentado bifuncional que contiene ligandos para complejos de tricarbonilo Re, Tc y Mn.

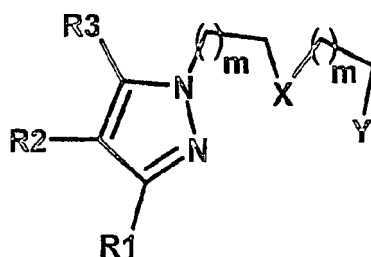
5 Esta invención se encuentra en el campo de los radiofarmacéuticos y proporciona nuevos agentes quelantes para unir biomoléculas y restos carbonilo para el marcado con tecnecio y renio. En particular, la invención se refiere a pirazolil-poliaminas, pirazolil-aminotioéteres y pirazolil-aminofosfinas tridentados bifuncionales que estabilizan los restos  $[M(CO)_3]^+$  ( $M = Re, Tc, Mn$ ) y unen a las biomoléculas que se acumulan en los tejidos enfermos. La invención se refiere a quelantes, tales como, quelantes acoplados a una biomolécula y a cualquiera de éstas que forman un  
10 complejo con carbonilo. Además, la invención se refiere a un kit para proporcionar biomoléculas radiomarcadas y al uso de dichas biomoléculas radiomarcadas en el diagnóstico y la terapia.

El diagnóstico y la terapia del cáncer todavía necesitan una aportación significativa desde el punto de vista químico, radioquímico y farmacéutico. Los compuestos rastreadores de tumores estables *in vitro* y *in vivo*, con alta actividad específica y especificidad todavía son una cuestión importante en el campo de la radiofarmacéutico. Desde la publicación de patentes internacionales sobre  $[Re(CO)_3]^+$  y  $[Tc(CO)_3]^+$  [1] ha aparecido un interés significativo en este estado de oxidación que abre nuevas perspectivas en los campos radiofarmacéutico y de la Medicina Nuclear. La búsqueda de nuevos agentes quelantes es esencial ya que son determinantes para la captación de vectores biológicos. Se han descrito varios agentes quelantes en patentes [1,2] y publicaciones [3,4,5].

20 Alves *et al.* (J. Chem. Soc, (2002) 24, 4714) desvela un agente quelante del tipo de la pirazolil-tioeteramina. También se desvelan agentes quelantes de este tipo en Van Berkel *et al.* (Reactive & Functional Polymers, (1997) 32, 139). Se describen agentes quelantes del tipo de pirazolil-politioéter en Garcia-Anton *et al.* (Eur. J. Inorg. Chem., (2002) 3319) y en Adhikary *et al.* (Inorg. Chem., (1994) 33, 1376). Se describen agentes quelantes del tipo pirazolil-aminotioéter en Tandon *et al.* (Inorg. Chim. Acta, (1993) 213, 289), Paap *et al.* (Inorg. Chim. Acta, (1988) 150, 57) y Di Vaira *et al.* (Database Chemabs, 1986, STN N° 104: 140923). Sin embargo, en cada una de las últimas tres divulgaciones, los compuestos tienen un grupo unido al resto amino que no es adecuado para la unión de una biomolécula. Addison *et al.* (Inorg. Chim. Acta, (1988) 142, 95) desvela un agente quelante del tipo de pirazolil-poliamina, pero el resto amino no porta un grupo funcional espaciado adecuado para la modificación, por ejemplo con una biomolécula.

Es el objeto de la presente invención agrandar la familia de agentes quelantes bifuncionales.

Esto se consigue mediante la invención de agentes quelantes de la fórmula general:



en la que

m es 0 ó 1;

50 X es  $NR_4$ ;

Y es  $SR_5$ ,  $NHR_5$  o  $P(R_5)_2$ ;

55  $R_1$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo o arilo;

$R_2$  es H, COOH,  $NHR_6$  o  $(CH_2)_nCOOR_6$ ;

$R_4$  es  $(CH_2)_nCOOR_6$  o  $(CH_2)_nOR_6$ ;

60  $R_5$  es H, alquilo, arilo,  $(CH_2)_nCOOR_6$  o  $(CH_2)_nOR_6$

$R_6$  es H, alquilo o arilo, o una biomolécula; y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

65 Estas moléculas combinan dos funciones. Una es la estabilización de centros metálicos, incluyendo metales radioactivos, y comprende conjuntos de átomos donadores diferentes, y la otra es un grupo funcional para la unión a la molécula de interés.

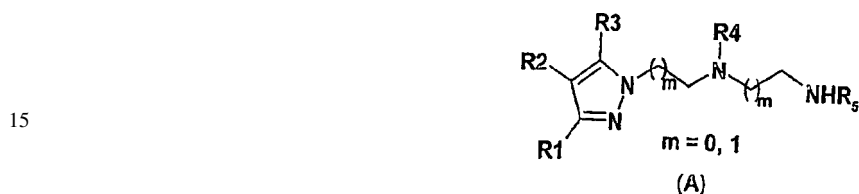
## ES 2 346 974 T3

El alquilo puede ser un alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>6</sub>, en particular seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexil(2-metil-pentilo), neohexil(2,2-dimetilbutilo), 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo.

5 Los arilos pueden ser monocíclicos, C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, o policíclicos, C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, y están opcionalmente sustituidos con grupos alquilo, carboxi, oxo, amino, alcoxi o aldehído.

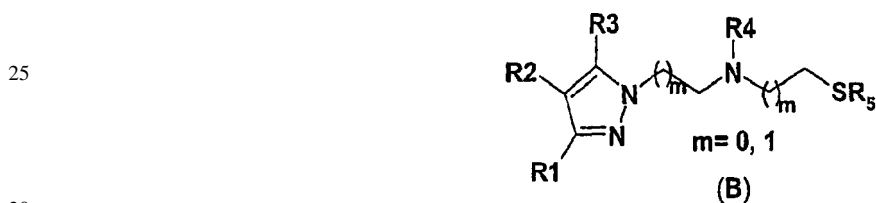
n puede ser 2, 3, 4, 5 ó 6 y preferiblemente 2, 3 ó 4.

10 El agente quelante es por ejemplo una pirazolil-poliamina de la fórmula general:



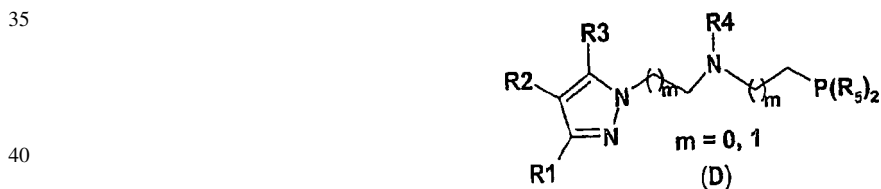
20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente.

Como alternativa, el agente quelante es un pirazolil-aminotioeter de la fórmula general:



30 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente.

En otra realización el agente quelante es una pirazolil-aminofosfina de fórmula general:



40 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente.

45 La invención proporciona más particularmente agentes quelantes de fórmula I, en los que X e Y son N, R<sub>6</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>6</sub>, arilos monocíclicos, preferiblemente fenilo o bencilo o arilos policíclicos C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, opcionalmente sustituidos con grupos alquilo, carboxi, oxo amino, alcoxi, aldehído o una biomolécula, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se enumeran en la Tabla 1.

50 En otra realización se proporcionan agentes quelantes de fórmula I, en los que X es N e Y es S, R<sub>6</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>6</sub>, arilos monocíclicos, preferiblemente fenilo o bencilo o arilos policíclicos C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, opcionalmente sustituidos con grupos alquilo, carboxi, oxo amino, alcoxi, aldehído o una biomolécula, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se enumeran en la Tabla 1.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporcionan agentes quelantes de fórmula I, en los que X es N e Y es P, R<sub>6</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>6</sub>, arilos monocíclicos, preferiblemente fenilo o bencilo, o arilos policíclicos C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, opcionalmente sustituidos con grupos alquilo, carboxi, oxo amino, alcoxi, aldehído o una biomolécula, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se enumeran en la Tabla 1.

60 Los agentes quelantes de la invención son particularmente adecuados para unir biomoléculas con restos carbonilo para conseguir biomoléculas marcadas que tienen una alta especificidad para la diana. Por lo tanto, en la fórmula I R<sub>6</sub> puede ser una biomolécula.

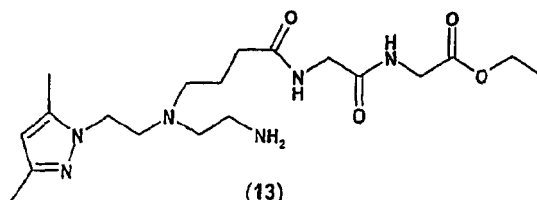
Las posiciones posibles de las biomoléculas (BM) se muestran en la Fig. 1.

65 La biomolécula puede ser cualquiera que sea útil en el tratamiento y el diagnóstico de tumores y que pueda acoplarse a los quelantes de la invención. Un experto en la materia será capaz de establecer para qué biomoléculas pueden usarse los quelantes de la invención. En particular la biomolécula se selecciona entre aminoácidos, péptidos, proteínas, oligonucleótidos, polinucleótidos, azúcares.

## ES 2 346 974 T3

Más específicamente, la biomolécula se selecciona entre el grupo que consiste anticuerpos, ligandos de receptores de tumores, tales como CCK, tioglucosa, glucosamina, somatostatina, neurotensina, bombesina, CCK, anexina, interleucinas, factores de crecimiento, hormonas esteroides y moléculas de unión a receptores GPIIb/IIIa. Otras biomoléculas pueden ser glucosa, tioglucosa, neurotransmisores, inhibidores de la actividad de tirosina cinasa tales como benzotiopiranonas, anilinoftalimidas, quinazolinas, piridopirimidinas y pirrolopirimidinas.

Un agente particular de la invención es el que se indica a continuación:



Todos los agentes quelantes, con o sin una biomolécula acoplada al mismo pueden formar un complejo con un resto carbonilo de la fórmula  $[M(CO)_3]^+$ , en la que M es renio (Re), tecnecio (Tc) o manganeso (Mn).

Los agentes quelantes de la invención son moléculas de acuerdo con formula I en la que X e Y pueden ser N y N, N y S o N y P. Cada una de estas combinaciones puede combinarse con diversas combinaciones de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$ . Todas las combinaciones posibles de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se enumeran en la Tabla 1. En la Tabla 1, alquilo es un alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$ , alquilo  $C_3$ , alquilo  $C_4$ , alquilo  $C_5$  o alquilo  $C_6$ , en particular seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexil(2-metilpentilo), neohexil(2,2-dimetilbutilo), 3-metilpentilo, 2,3-dimetilbutilo; el arilo es monocíclico,  $C_5$ - $C_8$ , o policíclico,  $C_{10}$ - $C_{18}$ , y está opcionalmente sustituido con grupos alquilo, carboxi, oxo, amino, alcoxi o aldehído, y es en particular fenilo o bencilo, y n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.  $R_6$  es H, alquilo, arilo o una biomolécula que se ha definido anteriormente. La sustitución de cada una de las variables anteriores en la tabla dará todos los compuestos de la reivindicación 1 que se desvelan con el presente documento.

TABLA 1

R1	R2	R3	R4	R5
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	H
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
H	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
H	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo

ES 2 346 974 T3

R1	R2	R3	R4	R5
H	H	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
H	H	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	H	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
H	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 346 974 T3

	R1	R2	R3	R4	R5
5	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
10	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
15	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
20	H	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
25	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
30	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
35	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
40	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
45	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
50	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
55	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
60	H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo

65

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>

ES 2 346 974 T3

R1	R2	R3	R4	R5
alquilo	H	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
alquilo	COOH	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
alquilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo

65

ES 2 346 974 T3

	R1	R2	R3	R4	R5
5	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
10	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
15	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
20	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
25	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
30	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
35	alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
40	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
45	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
50	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
55	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
60	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>

65

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo

ES 2 346 974 T3

	R1	R2	R3	R4	R5
5	arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	arilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
10	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
15	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
20	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
25	arilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
30	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
35	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
40	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
45	arilo	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
50	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
55	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
60	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>

65

ES 2 346 974 T3

R1	R2	R3	R4	R5
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	COOH	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	COOH	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H

R1	R2	R3	R4	R5
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$

La invención también se refiere a un método para la preparación de biomoléculas radiomarcadas que comprende:

- poner en contacto un agente quelante de la invención con un resto carbonilo de la fórmula  $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ , en la que M es renio (Re) o tecnecio (Tc), en las condiciones para la formación de un complejo quelante-carbonilo; y
- poner en contacto el complejo con una biomolécula para obtener una biomolécula radiomarcada. Este método es particularmente útil para el marcado de biomoléculas que son sensibles a la temperatura y a un pH extremo.

Este método puede realizarse, por ejemplo, con un kit que comprende un primer vial con el agente quelante de la invención, opcionalmente un primer vial de reacción para poner en contacto el agente quelante con el resto carbonilo, un segundo vial con la biomolécula y opcionalmente un segundo vial de reacción para hacer reaccionar la biomolécula con el complejo quelante-carbonilo obtenido en la primera etapa de la reacción.

En una realización alternativa, la invención proporciona un método para la preparación de biomoléculas radiomarcadas que comprende:

- poner en contacto un agente quelante de la invención con una biomolécula para obtener un quelante-biomolécula; y
- poner en contacto el quelante-biomolécula con un resto carbonilo de la fórmula  $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ , en la que M es renio (Re) o tecnecio (Tc) en condiciones para formar una molécula radiomarcada.

Un kit para realizar este método comprende, por ejemplo, un primer vial con el agente quelante de la invención, opcionalmente un primer vial de reacción para hacer reaccionar el agente quelante con la biomolécula, un segundo vial de reacción con el resto carbonilo y opcionalmente un segundo vial de reacción para hacer reaccionar el quelante-biomolécula obtenido en la primera etapa de la reacción con el carbonilo.

La invención se ilustrará adicionalmente en el ejemplo que se indica a continuación.

## Ejemplo

### Introducción

Las pirazolil-poliaminas polifuncionales, ligandos pirazolil amino-tioéteres y las pirazolil-aminofosfinas contienen diferentes conjuntos de átomos donadores para estabilizar el metal y tienen diferentes grupos funcionales en diferentes posiciones a las que pueden acoplarse las moléculas rastreadoras tales como, por ejemplo, anticuerpos monoclonales,

péptidos, oligonucleótidos y glicoproteínas. También pueden tener diferentes sustituyentes y cadenas de alquilo en posiciones diferentes de la estructura principal para personalizar las propiedades físico-químicas de las moléculas.

Se da una visión general en la Figura 1, mostrando combinaciones posibles para fragmentos metálicos del tipo  $[M(CO)_3]^+$  ( $M = Re, Tc, Mn$ ). Los tres tipos diferentes de ligandos que contienen pirazolilo tridentado bifuncional, que son objeto de esta invención, se representan esquemáticamente en la Figura 2.

La presente invención se ilustrará adicionalmente en las Figuras 3, 4 y 6, que únicamente pretenden aclarar la invención. Esta familia de ligandos conduce a complejos termodinámicamente estables y la versatilidad de la estructura principal es un factor importante para personalizar las propiedades físico-químicas de los compuestos y, evidentemente, su farmacocinética. En la Figura 6, se representan esquemáticamente algunos de los complejos de Re y Tc indicados como ejemplos.

### 5 *Materiales y métodos*

#### 15 1. Síntesis de 2-[2-(pirazol-1-il)etilimino]etilamina ( $pz(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$ ) (1) (véase la Figura 3)

Se añadió gota a gota una solución de 1-(2-bromoetil)pirazol [6d] (12 mmol) en tetrahidrofurano a una solución de etilendiamina (0,24 mol) en agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El THF se retiró al vacío y la fase acuosa se lavó con diclorometano. Después del secado al vacío, dio como resultado un aceite de color amarillo que se formuló como  $pz(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$  (1).

Rendimiento: 50%

25  $^1H$  RMN ( $D_2O$ ): 7,53 (d, H(3)pz, 1H); 7,45 (d, H(5)pz, 1H); 6,23 (t, H(4)pz, 1H); 4,14 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,91 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,77 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,62 (t,  $CH_2$ , 2H).

#### 30 2. Síntesis de $pz(CH_2)_2N[(CH_2)_3COOH](CH_2)_2NH_2$ (4) (véase la Figura 3)

##### 30 2.1. Protección BOC-ON

Una solución de 1 (1,1 g; 7 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de BOC-ON (1,7 g; 7 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C. El disolvente se retiró al vacío y el residuo sólido se disolvió en agua y se lavó con cloroformo 3 veces, produciendo 2 en forma de un aceite. Rendimiento: 68%.  $^1H$  RMN ( $D_2O$ ): 7,55 (d, H(3)pz, 1H); 7,47 (d, H(5)pz, 1H); 6,24 (t, H(4)pz, 1H); 4,38 (t,  $CH_2$ , 2H); 3,40 (t,  $CH_2$ , 2H); 3,20 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,99 (t,  $CH_2$ , 2H); 1,25 (s,  $CH_3$ , 9H).

##### 40 2.2. Alquilación con 4-bromobutirato de etilo, hidrólisis y desprotección

El compuesto 2 (757 mg; 3 mmol) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. A la solución se le añadieron carbonato potásico (829 mg; 6 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro potásico y se añadió gota a gota 4-bromobutirato de etilo (858 ml, 16 mmol). Después del calentamiento a reflujo durante 3 días, el sobrenadante se separó por filtración y se secó al vacío conduciendo a 3. Este compuesto (733 mg, 2 mmol) se disolvió en una solución acuosa de NaOH (800 mg, 20 mmol) y se hizo reaccionar durante un día a temperatura ambiente. Después, la solución se neutralizó con HCl 1N y se secó al vacío. El residuo sólido se disolvió en metanol, las sales precipitadas se retiraron por filtración y el disolvente se retiró al vacío, produciendo un aceite de color amarillo/pardo formulado como 4. Rendimiento: (50%).

50  $^1H$  RMN ( $D_2O$ ): 7,78 (d, H(3)pz, 1H); 7,64 (d, H(5)pz, 1H); 6,42 (t, H(4)pz, 1H); 4,36 (t,  $CH_2$ , 2H); 3,10 (t,  $CH_2$ , 2H); 3,02 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,86 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,64 (t,  $CH_2$ , 2H); 2,15 (t,  $CH_2$ , 2H); 1,68 (c,  $CH_2$ , 2H).

#### 3. Síntesis de 3,5-Mepz ( $CH_2)_2N[(CH_2)_3GlyGlyOEt](CH_2)_2NH_2$ (13) (Figura 4)

##### 55 3.1 Protección BOC-ON (9)

El compuesto 8 (3,41 g, 18,71 mmol) [4c] se disolvió en THF (25 ml) y se enfrió a una temperatura entre -10°C y 0°C. Se añadió gota a gota BOC-ON (4,60 g, 18,71 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C, dando como resultado la conversión completa de 8 como se controló mediante el análisis por TLC ( $R_f = 0,5$ , MeOH al 100%). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se repartió entre una solución de  $Na_2CO_3$  acuoso saturado y diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 9 con un rendimiento cuantitativo (de  $^1H$  RMN), en forma de un aceite incoloro altamente viscoso. Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

65  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  5,76 (s, pirazol, 1H), 5,08 (s a, NH, 1H), 4,04 (t,  $CH_2$ , 2H), 3,18 (m,  $CH_2$ , 2H), 2,99 (t,  $CH_2$ , 2H), 2,72 (t,  $CH_2$ , 2H), 2,18 (s,  $CH_3$ , 3H), 2,20 (s,  $CH_3$ , 3H), 1,40 (s,  $C(CH_3)_3$ , 9H).

## ES 2 346 974 T3

### 3.2 Síntesis de 3,5-Me<sub>2</sub>pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH](CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHBOC (11)

A una solución agitada del producto en bruto 9 (1,02 g) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) se le añadieron 4-bromobutirato de etilo (1,4 g, 7,20 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,00 g, 7,20 mmol) y una cantidad catalítica de KI. La suspensión obtenida se dejó reaccionar en agitación vigorosa durante 11 días, controlándose la reacción mediante el análisis por TLC (producto R<sub>f</sub> = 0,4, MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Después de la eliminación de los sólidos de color blanco en suspensión por filtración, el disolvente se evaporó al vacío y se obtuvo un aceite viscoso de color amarillo pálido. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna apropiada de gel de sílice con acetato de etilo al 75-100%/hexanos (gradiente) para proporcionar 10 en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido, que solidifica después de un periodo de reposo de varios días a temperatura ambiente. Rendimiento: 0,73 g (rendimiento del 51%).

Una solución de 10 (4,6 g, 11,60 mmol) en THF (190 ml) y NaOH acuoso (8,3 ml de una solución de NaOH 14 N, 116,0 mmol) se calentó a reflujo durante 8 h. La reacción se controló mediante el análisis por TLC (producto R<sub>f</sub> = 0,2, MeOH al 10%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Después de la neutralización con HCl 4 N (pH 6-7), la solución de THF/H<sub>2</sub>O se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre una columna adecuada de gel de sílice con MeOH al 10-50%/CHCl<sub>3</sub> (gradiente) para proporcionar 11 en forma de un aceite incoloro altamente viscoso, que cristaliza después de un periodo de reposo de varios días. Rendimiento: 2,82 g (66%).

Compuesto 10: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,75 (s, pirazol, 1H), 4,09 (c, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,98 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,08 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,78 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,45-2,51 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 2,23 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,18 (m, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, 5H), 1,63 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 1,41 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1,23 (t, CH<sub>3</sub>, 3H).

Compuesto 11: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,81 (s, pirazol, 1H), 4,93 (s a, NH, 1H), 4,12 (t a, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,04 (c a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,86 (t a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,58-2,64 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 2,42 (t, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,24 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,19 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,79 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1,40 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H).

El Compuesto 3,5-Me<sub>2</sub>pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONHGlyGlyOEt](CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (13) se preparó como se indica a continuación (véase la Figura 4).

A una solución de 11 (1,51 g, 4,09 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (48 ml) se le añadieron clorhidrato de éster etílico de GlyGly (0,57 g, 4,09 mmol), trietilamina (1,24 g, 12,27 mmol) y HBTU (1,55 g, 4,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó 20 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló mediante el análisis por TLC (producto R<sub>f</sub> = 0,8, MeOH al 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El disolvente se evaporó y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice adecuada con MeOH al 3-5%/CHCl<sub>3</sub> (gradiente) para proporcionar 12 en forma de un aceite viscoso incoloro. Rendimiento: 1,23 g (59%).

A una solución de 3,5-Me<sub>2</sub>pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N[(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONHGlyGlyOEt](CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHBOC (12) (1,23 g, 2,41 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TFA (25 ml/4,1 ml) se deja reaccionar durante 2 h. La reacción se controló mediante análisis por TLC (R<sub>f</sub> = 0,4, MeOH al 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El disolvente y el TFA se evaporaron a presión reducida y se obtuvo un aceite de color amarillo pálido muy viscoso. Este aceite se disolvió en agua, se neutralizó con NaOH 1N (pH 7-8) y el disolvente se evaporó a sequedad. TLC: R<sub>f</sub> = 0,2, MeOH al 20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El compuesto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre una columna de gel de sílice apropiada con MeOH al 20-40%/CHCl<sub>3</sub> (gradiente) para proporcionar 13 en forma de un aceite viscoso incoloro. Rendimiento: 0,97 g (98%).

Compuesto 12: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,66 (s a, NH, 1H), 7,00 (s a, NH, 1H), 5,80 (s, pirazol, 1H), 4,91 (s a, NH, 1H), 4,15 (c, CH<sub>2</sub>, 2H), 4,04 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,97 (d, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,90 (d, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,89 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,69 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,51 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,39 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,30 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,20 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,18 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 1,74 (s a, CH<sub>2</sub>, 2H), 1,38 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 9H), 1,23 (t, CH<sub>3</sub>, 3H).

Compuesto 13: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 5,84 (s, pirazol, 1H), 4,17 (c, CH<sub>2</sub>, 2H), 4,06 (t, CH<sub>2</sub>, 2H), 3,91 (d, CH<sub>2</sub>, 4H), 2,97 (t, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,71-2,80 (m, CH<sub>2</sub>, 4H), 2,51 (t, CH<sub>2</sub>, 2H), 2,25 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,15 (s, CH<sub>3</sub>, 3H), 2,12 (t, CH<sub>2</sub>, 2H), 1,66 (m, CH<sub>2</sub>, 2H), 1,25 (t, CH<sub>3</sub>, 3H).

## 4. Compuestos Re y Tc (véase la Figura 5)

### 4.1. Síntesis de [Re(CO)<sub>3</sub>(κ<sup>3</sup>-pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)]Br (17a) (Ejemplo de referencia)

Se mezclaron 100 mg (0,130 mmol) de (NEt<sub>4</sub>)<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>] con 20 mg (0,130 mmol) del compuesto 1 (pz(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) en agua y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, el volumen se redujo al vacío y la mezcla se dejó a 4°C hasta que precipitó un sólido de color blanco. Rendimiento: >90% por <sup>1</sup>H RMN.

<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O): 7,82 (d, H(3)pz, 1H); 7,7,6 (d, H(5)pz, 1H); 6,54 (s a, NH, 1H); 6,39 (t, H(4)pz, 1H); 4,86 (s, largo, NH<sub>2</sub>, 1H); 4,43 (m, CH<sub>2</sub>, 1H); 4,16 (m, CH<sub>2</sub>, 1H); 3,94 (s, largo, NH<sub>2</sub>, 1H); 3,50 (m, CH<sub>2</sub>, 1H); 2,87 (m, CH<sub>2</sub>, 1H); 2,71 (m, CH<sub>2</sub>, 2H); 2,48 (m, CH<sub>2</sub>, 1H); 2,08 (m, CH<sub>2</sub>, 1H).

## ES 2 346 974 T3

### 4.2. Síntesis de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-pz}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2)]^+$ (17b) (Ejemplo de referencia)

Se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de una solución del compuesto 1 ( $\text{pz}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ )  $10^{-4}$  M a 1 ml de una solución de  $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH})_3(\text{CO})_3]^+$  (1-2 mCi) en tampón fosfato. La solución se incubó durante 30 min a  $100^\circ\text{C}$  y después se analizó mediante análisis por HPLC. La pureza radioquímica fue  $>90\%$ .

### 4.3 Síntesis de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-}(\text{ácido 4-carboxílico})\text{pz}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2)]\text{Br}$ (18a) Ejemplo de referencia

Se mezclaron 100 mg (0,130 mmol) de  $(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  con 26 mg (0,130 mmol) del compuesto 7 en agua y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, el volumen se redujo al vacío y la mezcla se dejó a  $4^\circ\text{C}$  hasta que precipitó un sólido de color blanco.

Rendimiento:  $>90\%$  por  $^1\text{H}$  RMN

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8,22(s, H(3)pz, 1H); 8,20(s, H(5)pz, 1H); 6,62(s, largo, NH, 1H); 4,94 (s, largo,  $\text{NH}_2$ , 1H); 4,43 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 4,25 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 4,05 (s, largo,  $\text{NH}_2$ , 1H); 3,52 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,92 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,76 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H); 2,53 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,14 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H).

IV (KBr) ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 2010 (C=O); 1885 (C=O); 1690 (ligando C=O)

### 4.4. Síntesis de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-3,5-Me}_2\text{pz}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{glygly})\text{NH}_2)]\text{Br}$ (19a)

Se mezclaron 100 mg (0,130 mmol) de  $(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  con 53 mg (0,130 mmol) del ligando 13 en agua y la solución se calentó a reflujo durante una noche.

Rendimiento: 100% por  $^1\text{H}$  RMN

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  6,04(s, H(4)pz, 1H); 5,05 (s, a,  $\text{NH}_2$ , 1H); 4,36-4,31 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 4,16-4,04 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 3,88 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ , 2H); 3,84 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CO}$ , 2H); 3,65 (s, a,  $\text{NH}_2$ , 1H); 3,53 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 3,30 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H); 2,86 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,74 (m,  $\text{CH}_2$ , 2H); 2,57 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,40 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,31 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 2,73 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H); 2,16 (s,  $\text{CH}_3$ , 3H); 2,10 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H); 1,95 (m,  $\text{CH}_2$ , 1H).

### 4.5. Síntesis de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\kappa^3\text{-3,5-Me}_2\text{pz}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2(\text{glygly})\text{NH}_2)]^+$ (19b)

Se añadieron 100 ml de una solución de 13 ( $10^{-3}$  M) a 1 ml de una solución de  $[^{99m}\text{Tc}(\text{OH})_3(\text{CO})_3]^+$  (1-2 mCi) en tampón de fosfato. La solución se incubó durante 1 h a  $100^\circ\text{C}$  y después se analizó mediante el análisis por HPLC. La pureza radioquímica fue  $>90\%$ .

## 5. Síntesis de pirazolil-aminofosfinas (figura 6)

La preparación de las pirazolil-aminofosfinas de la invención implica alquilación de 1-(2-aminoetil)pirazoles con éster dietílico del ácido (2-bromoetil)fosfónico, produciendo un derivado de pirazol-amino-fosfonato (compuesto a). La reducción del compuesto con hidruro de litio y aluminio (LAH) proporciona una fosfina primaria (compuesto b) que después se convierte en el quelante final (compuesto c) por tratamiento con formaldehído en medio ácido (Katti *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 122, 1554 (2000)). El esquema mostrado en la Figura 7 es ilustrativo de un enfoque que puede usarse para preparar compuestos de acuerdo con la presente invención.

## Referencias

[1]

- Alberto *et al.*, documento WO 98/48848
- Alberto *et al.*, documento WO 00/50086
- Alberto *et al.*, documento WO 01/00637
- Alberto *et al.*, documento US 6.344.178 B1

[2]

- Hilger *et al.*, documento US 6.488.909 B1

[3]

- a) **Alberto et al.**, *Polyhedron* 17 (1998) 1303  
5 b) **Alberto et al.**, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 4429  
c) **Alberto et al.**, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 6076  
10 d) **Alberto et al.**, *J. Nucl. Med.* 40 (1999) 1913  
e) **Schibli et al.**, *Nucl. Med. and Biol.* 26 (1999) 711  
f) **Alberto et al.**, *Bioconjugate Chem.* 11 (2000) 414  
15 g) **Alberto et al.**, *Bioconjugate Chem.* 11 (2000) 345  
h) **Alberto et al.**, *Chem. Eur. Journal* 7 (2001) 1868  
i) **Alberto et al.**, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 3062  
20 j) **Alberto et al.**, *Bioconjugate Chem.* 13 (2002) 750,

[4]

- 25 a) **Santos et al.**, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11240  
b) **Santos et al.**, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 5147  
30 c) **Santos et al.**, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2002) 4714,

[5]

- 35 a) **Valliant et al.**, *Inorg Chem. Commun.* 41 (2002) 628  
b) **Valliant et al.**, *Inorg Chem.* 41 (2002) 6417

[6]

- 40 a) **Sorrell et al.**, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 1883  
b) **Driessen et al.**, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1992) 481  
45 c) **Parkin et al.**, *Inorg. Chem.* 35 (1996) 2415  
d) **Ballesteros et al.**, *Bioorganic and Medicinal Chem.* 7 (1999) 517  
50 e) **Bouwman et al.**, *Inorg. Chim. Acta* (2000) 183

[7]

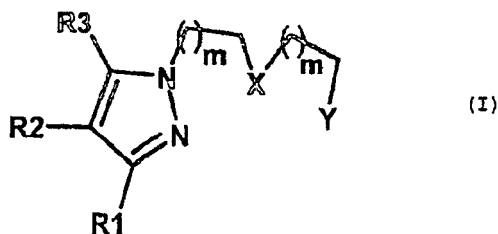
- 55 **Holzer et al.**, *J. Heterocyclic Chem.* 130 (1993) 865

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Agente quelante de la fórmula general:



en la que

m es 0 ó 1

X es  $\text{NR}_4$ ;

Y es  $\text{NHR}_5$ ,  $\text{SR}_5$  o  $\text{P}(\text{R}_5)_2$ ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_3$  son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo o arilo;

$\text{R}_2$  es H,  $\text{COOH}$ ,  $\text{NHR}_6$  o  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$ ;

$\text{R}_4$  es  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$ , o  $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ ;

$\text{R}_5$  es H, alquilo, arilo,  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$ , o  $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$ ;

$\text{R}_6$  es H, alquilo, arilo o una biomolécula; y

n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10.

2. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el alquilo es un alquilo  $\text{C}_1$ , alquilo  $\text{C}_2$ , alquilo  $\text{C}_3$ , alquilo  $\text{C}_4$ , alquilo  $\text{C}_5$  o alquilo  $\text{C}_6$ .

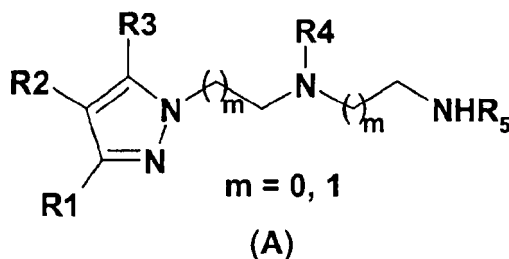
3. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el alquilo es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, isohexil(2-metilpentilo), neohexil(2,2-dimetilbutilo), 3-metil-pentilo, 2,3-dimetilbutilo.

4. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el arilo es monocíclico, preferiblemente fenilo o bencilo, o policíclico,  $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{18}$ , y opcionalmente sustituido con grupos alquilo, carboxi, oxo, amino, alcoxi o aldehído.

5. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el arilo es fenilo o bencilo.

6. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2, 3, 4, 5 ó 6 y preferiblemente 2, 3 ó 4.

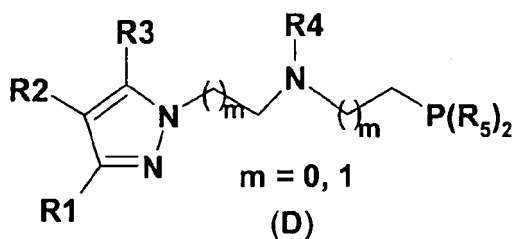
7. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, que es un agente de pirazolil-poliamina de la fórmula general:



en la que  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  son como se definen en la reivindicación 1.

## ES 2 346 974 T3

8. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, que es un agente de pirazolil-aminofosfina de la fórmula general:



en la que  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  son como se definen en la reivindicación 1.

9. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es  $NR_4$  e Y es  $NHR_5$ ,  $R_6$  es H, alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$ , alquilo  $C_3$ , alquilo  $C_4$ , alquilo  $C_5$  o alquilo  $C_6$ , fenilo, bencilo o una biomolécula, y  $R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  son como se enumeran en las siguientes combinaciones:

25

R1	R2	R3	R4	R5
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	H
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
H	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	arilo

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 346 974 T3

	R1	R2	R3	R4	R5
5	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
10	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
15	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
20	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
25	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
30	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
35	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
40	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	H	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
45	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
50	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
55	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
60	H	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	H	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H

65

ES 2 346 974 T3

R1	R2	R3	R4	R5
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	COOH	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nOR_6$	H
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
H	NHR <sub>6</sub>	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo

ES 2 346 974 T3

R1	R2	R3	R4	R5
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>b</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	H	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nOR_6$	H
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	COOH	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	COOH	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
alquilo	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
alquilo	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
alquilo	COOH	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H

ES 2 346 974 T3

	R1	R2	R3	R4	R5
5	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
10	alquilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
15	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
20	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
25	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
30	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
35	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
40	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
45	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
50	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
55	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
60	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo

65

ES 2 346 974 T3

R1	R2	R3	R4	R5
alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
arilo	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
arilo	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
arilo	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
arilo	H	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	H
arilo	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
arilo	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
arilo	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
arilo	H	H	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
arilo	H	alquilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	H
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	alquilo
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	arilo
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nCOOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	H
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	alquilo
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	arilo
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nCOOR_6$
arilo	H	arilo	$(CH_2)_nOR_6$	$(CH_2)_nOR_6$
arilo	COOH	H	$(CH_2)_nCOOR_6$	H

65

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	COOH	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	COOH	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	COOH	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>

ES 2 346 974 T3

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

R1	R2	R3	R4	R5
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	alquilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	arilo
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	NHR <sub>6</sub>	arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	alquilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	arilo
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	H
arilo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> COOR <sub>6</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OR <sub>6</sub>	alquilo

R1	R2	R3	R4	R5
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	H
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	H
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	alquilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	arilo
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$
arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_6$	arilo	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$	$(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$

45

10. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es  $\text{NR}_4$  e Y es  $\text{P}(\text{R}_5)_2$ ,  $\text{R}_6$  es H, alquilo  $\text{C}_1$ , alquilo  $\text{C}_2$ , alquilo  $\text{C}_3$ , alquilo  $\text{C}_4$ , alquilo  $\text{C}_5$  o alquilo  $\text{C}_6$ , fenilo, bencilo o una biomolécula, y  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_5$  están de acuerdo con las combinaciones enumeradas en la reivindicación 9.

50

11. Agente quelante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que  $\text{R}_6$  es una biomolécula.

12. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la biomolécula se selecciona entre el grupo que consiste en aminoácidos, péptidos, proteínas, oligonucleótidos, polinucleótidos, azúcares.

55

13. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la biomolécula se selecciona entre el grupo que consiste en anticuerpos, ligandos de receptores tumorales.

14. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la biomolécula se selecciona entre el grupo que consiste en CCK, tioglucosa, glucosamina, somatostatina, neurotensina, bombesina, CCK, anexina, interleucinas, factores del crecimiento, hormonas esteroideas y moléculas unidas a receptores GPIIB/IIIa.

60

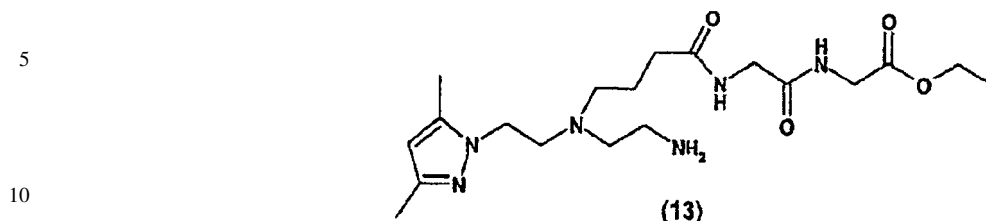
15. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la biomolécula se selecciona entre el grupo que consiste en glucosa, tioglucosa, neurotransmisores.

65

16. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la biomolécula es un inhibidor de la actividad de tirosina cinasa, tal como benzotipiranas, anilinoftalimidias, quinazolinas, piridopirimidinas y pirrolopirimidinas.

## ES 2 346 974 T3

17. Agente quelante de la siguiente fórmula:



15 18. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 17, en el que el agente forma un complejo con un resto carbonilo de la fórmula  $[M(\text{CO})_3]^+$ , en el que M es renio (Re), tecnecio (Tc) o manganeso (Mn).

19. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el agente forma un complejo con un resto carbonilo de la fórmula  $[M(\text{CO})_3]^+$ , en el que M es renio (Re) o tecnecio (Tc).

20. Método para la preparación de biomoléculas radiomarcadas que comprenden:

25 a) poner en contacto un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 con un resto carbonilo de la fórmula  $[M(\text{CO})_3]^+$ , en el que M es renio (Re) o tecnecio (Tc), en condiciones para la formación de un complejo quelante-carbonilo; y

b) poner en contacto el complejo con una biomolécula para obtener una biomolécula radiomarcada.

30 21. Kit adecuado para realizar el método de acuerdo con la reivindicación 20, que comprende un primer vial con el agente quelante de la reivindicación 1, opcionalmente un primer vial de reacción para poner en contacto en agente quelante con el resto carbonilo de la fórmula  $[M(\text{CO})_3]^+$ , en el que M es Re o Tc, un segundo vial con la biomolécula y opcionalmente un segundo vial de reacción para hacer reaccionar la biomolécula con el complejo de quelante-carbonilo obtenido en la primera etapa de la reacción.

22. Método para la preparación de biomoléculas radiomarcadas que comprende:

35 a) poner en contacto un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 con un biomolécula para obtener un quelante-biomolécula; y

40 b) poner en contacto el quelante-biomolécula con un resto carbonilo de la fórmula  $[M(\text{CO})_3]^+$ , en el que M es renio (Re) o tecnecio (Tc), en condiciones para la formación de una biomolécula radiomarcada.

45 23. Kit adecuado para realizar el método de acuerdo con la reivindicación 22, que comprende un primer vial con el agente quelante de la reivindicación 1, opcionalmente un primer vial de reacción para hacer reaccionar el agente quelante con la biomolécula, un segundo vial con el resto carbonilo de la fórmula  $[M(\text{CO})_3]^+$ , en el que M es Re o Tc, y opcionalmente un segundo vial de reacción para hacer reaccionar un quelante-biomolécula obtenido en la primera etapa con el carbonilo.

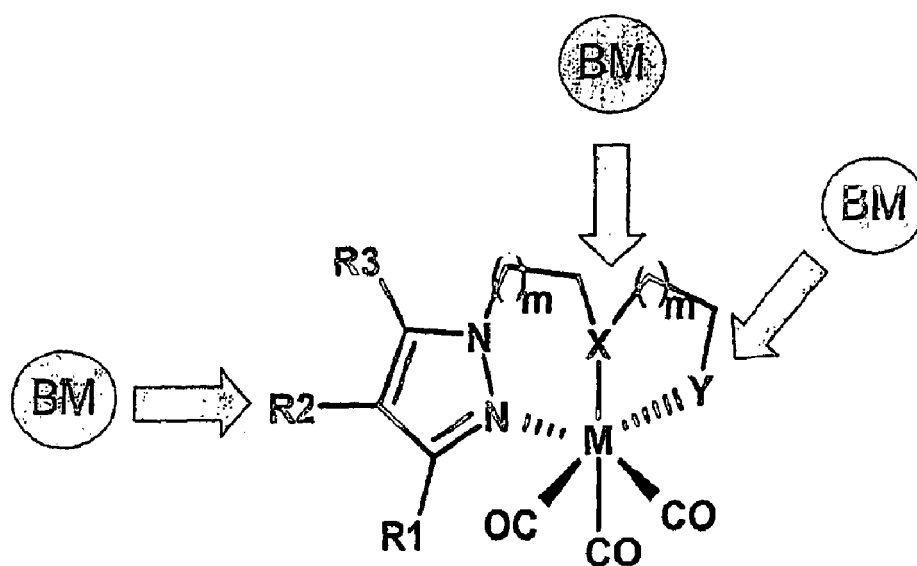
24. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 17, para su uso en la preparación de de un agente de diagnóstico o terapéutico para el diagnóstico o el tratamiento de tumores.

50 25. Agente quelante de acuerdo con la reivindicación 18, para su uso como agente de diagnóstico o terapéutico para el diagnóstico o el tratamiento de tumores.

55 26. Uso de un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 17, para la preparación de un agente de diagnóstico o terapéutico para el diagnóstico o el tratamiento de tumores.

60 27. Uso de un agente quelante de acuerdo con la reivindicación 18, para la preparación de un agente de diagnóstico o terapéutico para el diagnóstico o el tratamiento de tumores.

65

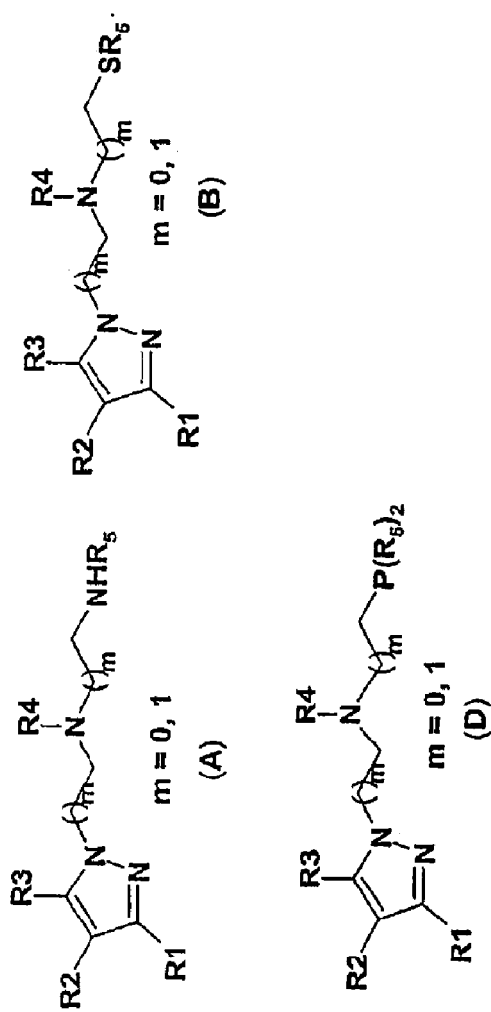


$X = NR_4$ ,  $Y = NHR_5$ ,  $SR_5$ ,  $P(R_5)_2$

$BM = \text{Biomolécula}$

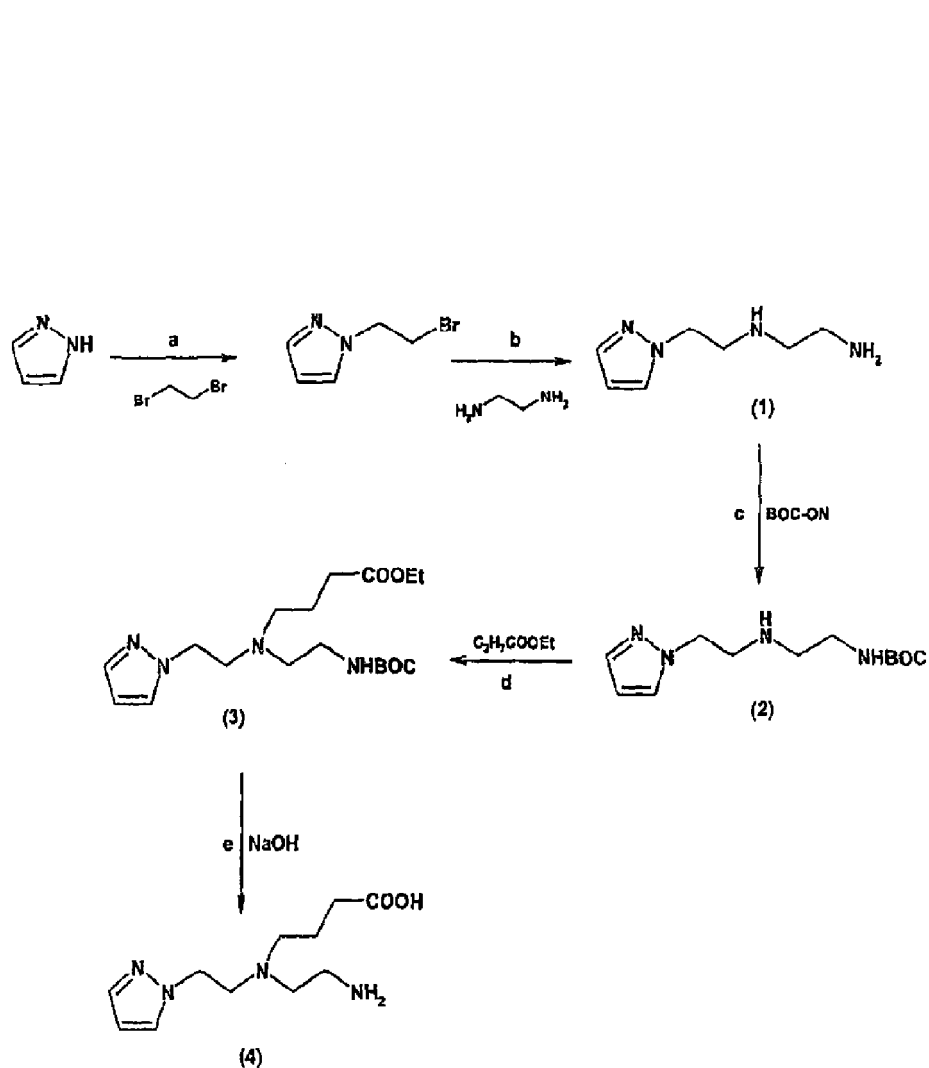
$R_1$ - $R_5$  son como se definen en la Tabla 1

Fig. 1



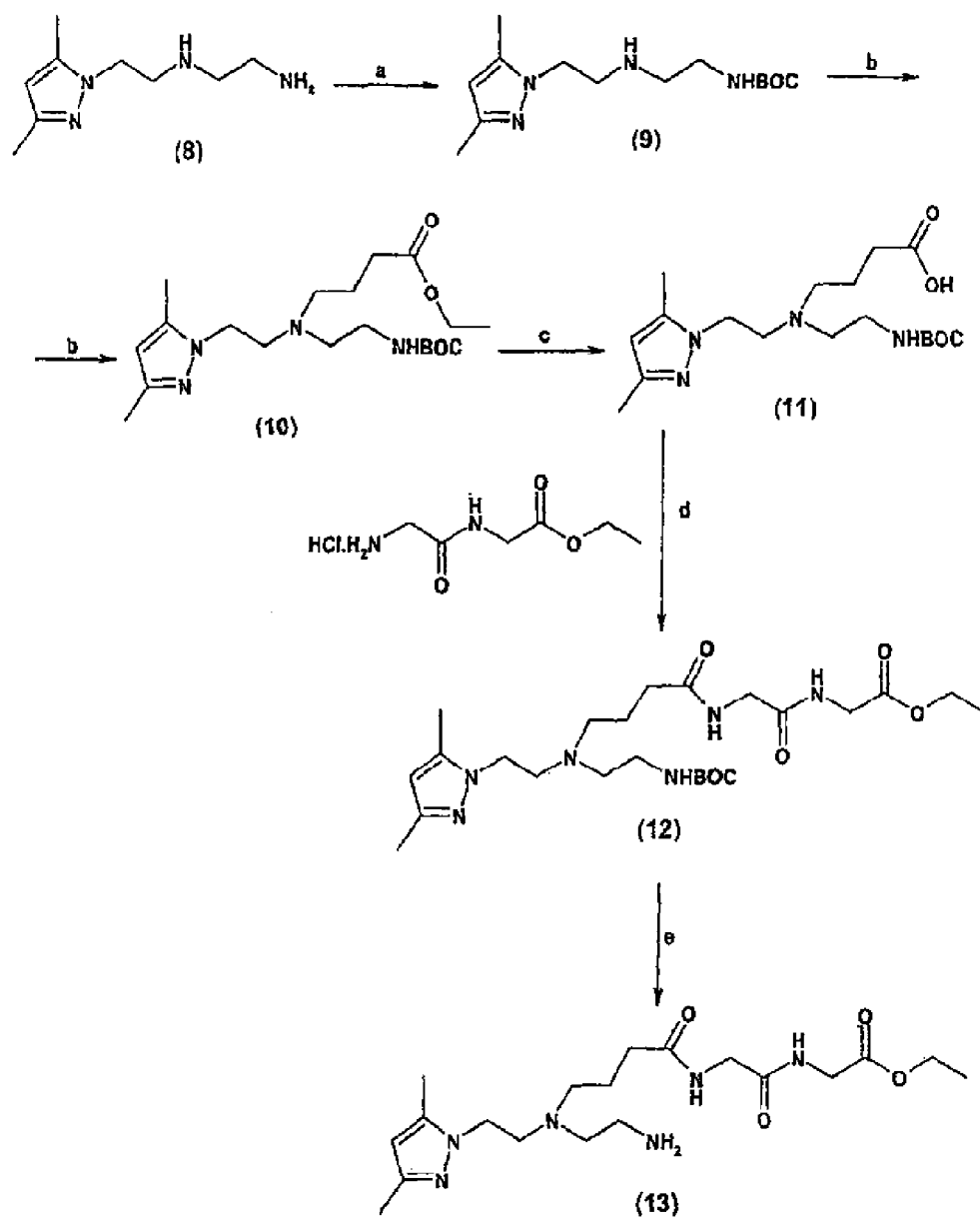
1. Pirazolil-poliaminas
2. Pirazolil-aminotioéteres
4. Pirazolil-aminofosfinas

Fig. 2



a. NaOH al 40%TBAB; b. THF/H<sub>2</sub>O/reflujo/4 h; c. DMF, 0°C, 3 h;  
 d. CH<sub>3</sub>CN/reflujo/3 d; e. H<sub>2</sub>O/t.a./1 d

**Fig. 3**



a. BOC-ON, THF, 0°C, 2 h

b. Bromobutirato de etilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 11d

c. NaOH, H<sub>2</sub>O, THF, reflujo, durante una noche

d. HBTU, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 4h

e. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1 h

Fig. 4



Fig. 6

