



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 140**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
A61K 49/06 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06725304 .7**
96 Fecha de presentación : **24.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1885721**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

54 Título: **Quelatos metálicos de derivados macrocíclicos poliaminocarboxílicos y su uso en formación de imágenes de diagnóstico.**

30 Prioridad: **24.03.2005 FR 05 02921**

73 Titular/es: **GUERBET**
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte, FR

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.12.2009

72 Inventor/es: **Port, Marc**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.12.2009

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

10

15

20

25

30

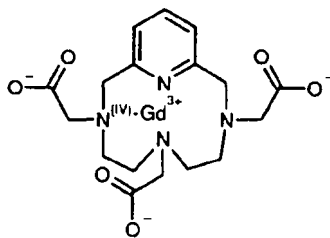


50

- "

ES 2 330 140 T3

Por otro lado, se conocen unos derivados de tipo PCTA, de fórmula

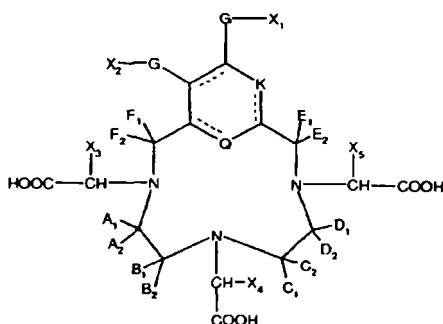


(documentos WO 9426315 y US n° 6.440.956)

pero que, según le consta al solicitante, presentan unas cadenas cortas, o unas cadenas largas hidrófilas y no lipófilas. Las estructuras químicas descritas no permiten usar estos derivados PCTA en unas composiciones lipídicas en particular de tipo emulsiones, liposomas, micelas o análogos.

Según un primer aspecto, la invención se refiere a nuevos compuestos de tipo quelatos de tipo PCTA no descritos según el solicitante en la técnica anterior para un uso en unas composiciones lipídicas.

La invención se refiere más precisamente a unos quelatos lipófilos de fórmula (I)



en la que:

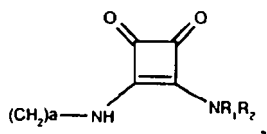
1) --- representa una unión simple o doble;

2) Q representa un átomo de nitrógeno o un radical NH;

3) X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 , idénticos o diferentes, representan independientemente, con la condición de que X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 no sean todos H y que por lo menos uno de X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 sea un grupo lipófilo

3.1) un átomo de hidrógeno;

3.2) un grupo $\text{---}(\text{CH}_2)_a\text{---CONR}_1\text{R}_2$, $\text{---}(\text{CH}_2)_a\text{---NR}_1\text{COR}_2$ o

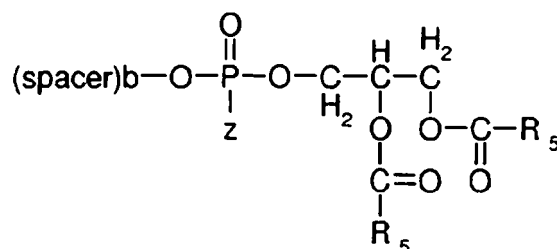


con:

$a = 1, 2 \text{ ó } 3$;

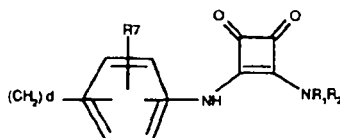
ES 2 330 140 T3

cada R_1 , R_2 representa independientemente un átomo H; una cadena alquilo o alquenilo en C_7 - C_{30} , sustituida o no sustituida, lineal o ramificada o cíclica, eventualmente interrumpida por O, NH, NR_3 o S, en el que R_3 es un alquilo en C_1 - C_3 ; o un grupo

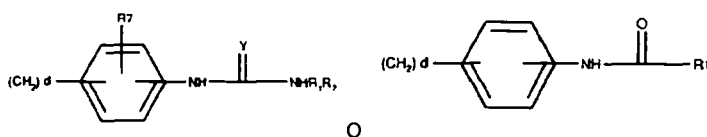


con $b = 0, 1$ ó 2 , Z representa O^- o OH , R_5 representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C_6 a C_{30} , eventualmente sustituido, y "spacer" representa un grupo CH_2CH_2 o polialquilenglicol;

3.3) un grupo



O



con:

d comprendido entre 0 y 3;

Y seleccionado de entre O y S;

R_7 seleccionado de entre H, OH, CH_3 , OCH_3 , y

R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente

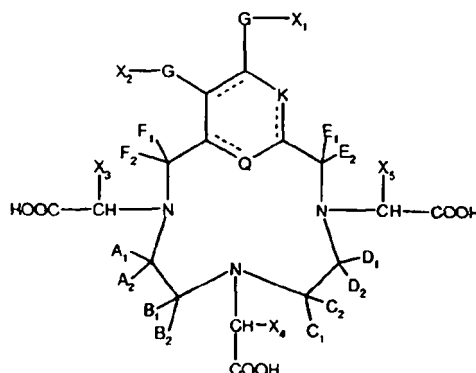
4) A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , C_1 , C_2 , D_1 , D_2 , E_1 , E_2 , F_1 , F_2 , representan independientemente unos de otros un grupo H o CH_3 o ciclohexilo;

5) K representa C o N o CH o NH o N^+R_4 con R_4 un grupo en C_1 - C_6 seleccionado de entre alquilo, bencilo o bencilo sustituido;

6) G representa nada o O o NHR_4 , R_4 es tal como se ha definido anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables.

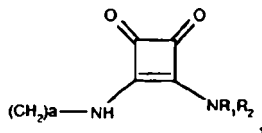
ES 2 330 140 T3

En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que:

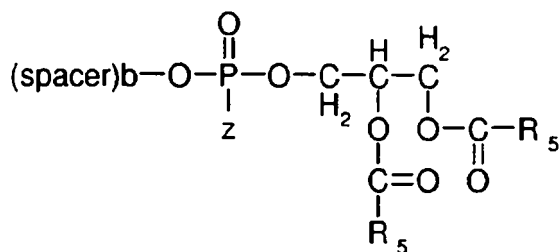
- 1) - - - representa una unión simple o doble
- 2) Q representa un átomo de nitrógeno o un radical NH
- 3) X_1 o X_2 idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_a-$ $CONR_1R_2$, $-(CH_2)_a NR_1-COR_2$
- o



con:

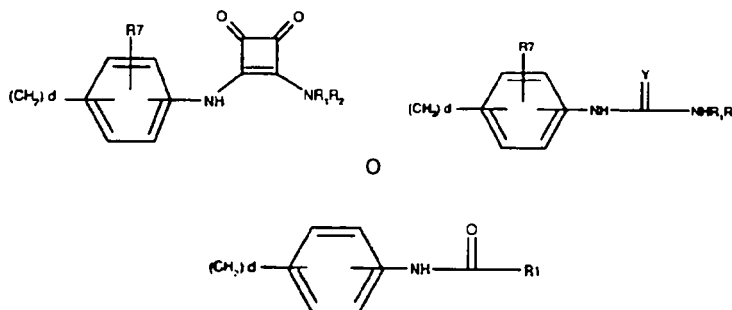
$a = 1, 2 \text{ ó } 3$;

cada R_1 , R_2 representa independientemente un átomo H, una cadena alquilo o alqueno en C_7-C_{30} , sustituida o no sustituida, lineal o ramificada o cíclica, o un grupo



con $b = 0, 1 \text{ ó } 2$, Z representa O^- o OH, R_5 representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C_6 a C_{30} , ventajosamente un grupo alquilo, eventualmente sustituido, y "spacer" representa un grupo CH_2CH_2 o polialquilenglicol;

4) X_3 , X_4 y X_5 , idénticos o diferentes tienen el mismo significado que X_1 o X_2 con la condición de que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 no sean todos H y que por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 sea un grupo lipófilo o X_3 , X_4 y X_5 , idénticos o diferentes, representen



d está comprendido entre 0 y 3;

Y está seleccionado de entre O y S;

R_7 está seleccionado de entre H, OH, CH_3 , OCH_3 ;

R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente;

5) A_1 , A_2 , B_1 , B_2 , C_1 , C_2 , D_1 , D_2 , E_1 , E_2 , F_1 , F_2 , representan independientemente unos de otros un grupo H o CH_3 o ciclohexilo;

6) K representa C o N o CH o NH o N^+R_4 con R_4 un grupo en C_1 - C_6 seleccionado de entre alquilo, bencilo o bencilo sustituido;

7) G representa nada o O o NHR_4 , R_4 es tal como se ha definido anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Mediante la expresión “por lo menos uno de los grupos X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 es un grupo lipófilo” se entiende que estos grupos X_1 a X_5 tienen un carácter lipófilo tal que permiten que el compuesto (I) sea lipófilo.

Más precisamente, los grupos X_1 a X_5 son tales que el compuesto (I) presenta una lipofilia suficiente para ser acoplado con un vehículo lipófilo tal como un liposoma, una micela, una nanoemulsión. Se precisa que el núcleo PCTA del compuesto (I), en ausencia de cadena X_1 a X_5 es hidrófilo.

Se tendrá por ejemplo, de manera no limitativa, una elección de los X_1 a X_5 tal que el valor HLB (balance hidrófilo/lipófilo) del quelato (I) sea del orden de 13 a 20 para unos quelatos asociados a unas micelas directas o a unas nanoemulsiones lipídicas, del orden de 1 a 6 para unos quelatos asociados a unas micelas inversas, del orden de 6 a 8 para unos quelatos asociados a unos liposomas. Así, ventajosamente, el valor HLB del quelato (I) está comprendido entre 1 y 20.

Ventajosamente, sólo uno o dos de los grupos X_1 a X_5 serán lipófilos, siendo los demás grupos unas cadenas cortas y no hidrófilas, tales como se representan en los ejemplos 6 y 20 en particular.

En el sentido de la presente invención, mediante la expresión “grupo alquenilo en C_7 - C_{30} ” se entiende cualquier radical hidrocarbonado insaturado monovalente lineal o ramificado, que contiene una doble unión y que tiene de siete a treinta átomos de carbono incluidos, a menos que se indique de otra manera.

Según una forma de realización ventajosa, R_1 y/o R_2 representan una cadena alquilo o alquenilo en C_7 - C_{24} , preferentemente en C_8 - C_{18} , lineal o cíclica (por ejemplo que comprende un grupo fenileno, esteroide). Preferentemente, R_1 y/o R_2 representan una cadena alquilo o alquenilo lineal en C_8 - C_{18} . Por ejemplo, se pueden citar como ejemplos de cadenas X_1 a X_5 lipófilas unas cadenas de tipo palmitilo, oleilo, linoleilo, laurilo, estearilo, caproilo, caprilo, caprililo, araquidilo, y análogos.

En el caso en el que X_1 a X_5 representan una cadena alquilo o alquenilo en C_7 - C_{30} interrumpida por O, NH, NR_3 , los grupos X_1 a X_5 son tales que el quelato de fórmula (I) sea lipófilo. Ventajosamente, en este caso, las cadenas alquilo o alquenilo en C_7 - C_{30} no comprenden más de dos átomos o grupos O, NH, NR_3 .

ES 2 330 140 T3

Cualquier compuesto equivalente en términos de actividad biológica, en particular a los compuestos lipófilos ejemplificados, está sin embargo comprendido en el ámbito de la invención.

La presente invención se refiere además a un complejo de un ión de metal paramagnético y de un quelato orgánico de fórmula (I) según la presente invención.

La misma se refiere asimismo a un complejo según la presente invención en el que el ión metálico es un lantánido de número atómico 58-70 o metal de transición de número atómico 21-29, 42 ó 44.

Además, se refiere a un complejo según la presente invención en el que el ión metálico se selecciona de entre Gd (III), Mn(II), hierro, y disprosio.

Estos quelatos y complejos metálicos lipófilos están destinados a estar asociados a diferentes tipos de vehículos lipófilos, permitiendo el producto formado por la asociación entre el vehículo y el quelato o el complejo, generar una señal en formación de imágenes de diagnóstico médico. Ventajosamente, la relaxividad en IRM de estos quelatos es mejor que la obtenida con un núcleo DOTA o DTPA.

Asimismo, se puede tener K representado por C-CH₂-O-R (estando R seleccionado de entre H, alquilo en C₁-C₅, bencilo, bencilo sustituido) o por C-COO-(alquilo en C₁-C₃), siendo la obtención de dichos quelatos descrita en el documento EP 579 802, con la condición de que estos grupos no alteren la lipofilia del quelato (I).

De manera más amplia, se puede tener asimismo unos grupos X₁ a X₅ que se escriben (spacer)-Z:

- siendo "spacer" un grupo de unión entre por un lado -CH- y un grupo lipófilo diferente de los ejemplificados en la presente solicitud, comprendiendo el "spacer" un grupo capaz de reaccionar con una función del grupo lipófilo (se puede usar un gran número de "spacer", con la condición de que no modifiquen de manera molesta la lipofilia del quelato)
- siendo Z cualquier grupo lipófilo diferente de los ejemplificados con mayor detalle en la presente solicitud.

Según otro aspecto, la invención se refiere asimismo a un compuesto que comprende un quelato de fórmula (I) o un complejo (quelato acoplado al metal) según la presente invención acoplado químicamente con un vehículo lipófilo apropiado, seleccionado preferentemente de entre los liposomas, las nanopartículas de fluorocarbono, las emulsiones de aceite, y las micelas. La invención se refiere asimismo a las composiciones de diagnóstico, en particular a los agentes de contraste que comprenden estos compuestos o complejo o composición.

Estos quelatos son capaces de quelatar típicamente unos iones de metales paramagnéticos para la IRM, unos radionucleidos para la cintigrafía y la TEP (tomografía por emisión de positones). La señal permite la medición de un parámetro cuantificado en particular en IRM (relaxividad) o en cintigrafía o en TEP.

Mediante la expresión "compuesto que comprende un quelato de fórmula (I)" se incluye el caso del uso de diferentes quelatos de fórmula (I) en una misma composición lipídica administrada al paciente.

La presente invención se refiere además a una composición lipídica fisiológicamente aceptable destinada a la formación de imágenes IRM que comprende por lo menos un complejo según la presente invención.

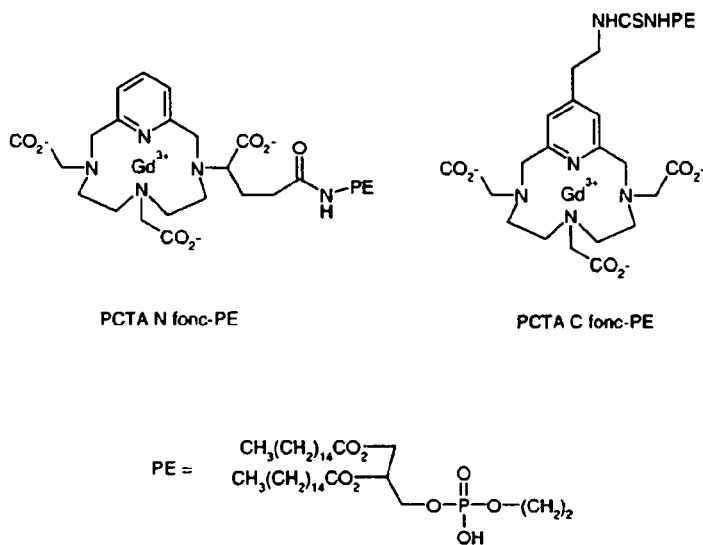
Se refiere asimismo a una composición según la presente invención en forma de emulsión, de liposomas, de micelas.

Además, se refiere a una composición según la presente invención que comprende agua, una fase lipídica dispersada, eventualmente un fluorocarbono, y por lo menos un complejo según la presente invención.

Según una forma de realización, estos vehículos están asociados por un lado a por lo menos un quelato de fórmula (I) y, por otro lado, a por lo menos un biovector de reconocimiento específico del diagnóstico de una patología, en particular en los campos de las enfermedades cancerígenas, de las enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas, y de las enfermedades cardiovasculares.

ES 2 330 140 T3

Se podrán usar en particular los siguientes compuestos:



Mediante la expresión “quelato lipófilo” se entiende que el quelato ha sido modificado químicamente de manera que presenta una lipofilia (una lipofilia suficientemente elevada, o por el contrario una hidrofilia suficientemente baja), tal que se puede asociar con el vehículo lipófilo de manera que forma una composición lipídica suficientemente estable para un uso diagnóstico satisfactorio.

Los metales paramagnéticos incluyen los lantánidos de número atómico 58-70 y los metales de transición de número atómico 21-29, 42 ó 44, por ejemplo escandio, titanio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, molibdeno, rutenio, cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, e iterbio. Se prefieren particularmente los elementos Gd(III), Mn(II), europio, y disprosio. Los radionucleidos incluyen las formas radioactivas de los elementos Sm, Ho, Y, Pm, Gd, La, Lu, Yb, Sc, Pr, Tc, Re, Ru, Rh, Pd, Pt, Cu, Au, Ga, In, Sn, Cr, Pb.

Según una forma de realización, tal como en el documento US 20040248856, se usa como grupo lipófilo del quelato de fórmula (I) unos fosfoglicéridos procedentes típicamente de lecitinas en las que los grupos R₃COO son unos ácidos grasos tales como los ácidos oleico, palmítico, y esteárico. Se pueden usar asimismo unos fosfoglicéridos en los que R₃ es un grupo opcionalmente sustituido hidrocarbilo saturado o insaturado. El grupo hidrocarbilo contiene típicamente por lo menos 6, preferentemente por lo menos 10 átomos de carbono para una lipofilia suficiente. El grupo R₃ puede incluir uno o varios grupos cíclicos.

Se usa o no un grupo “spacer”, pudiendo el “spacer” incluir una parte procedente del fosfoglicérido, por ejemplo un grupo CH₂CH₂ procedente de un fosfoglicérido de tipo fosfatidil etanolamina.

Según unas formas de realización, el “spacer” incluye unas partes derivadas de péptidos, pseudopéptidos, cadenas de aminoácidos, polialquilenglicoles, en particular polietilenglicol PEG, y análogos.

Los compuestos de fórmula (I) en forma de complejo según la presente invención están incluidos en unas composiciones que contienen unos vehículos lipófilos, presentándose estas composiciones en forma de partículas lipófilas por lo menos en superficie, suspendidas en un medio acuoso o hidrófilo. Estas partículas son unas nanopartículas, de diámetro del orden de 10 nm a 500 nm, preferentemente de 10 a 100, incluso de 10 a 50 nm.

Se citarán como partículas posibles unos liposomas, unilamelares o multilamelares, unas micelas, unas gotitas de aceites, unas lipoproteínas, tales como HDL, LDL, IDL, VLDL, quilomicrones, unas nanopartículas de fluorocarbono, unas nanoburbujas, o análogos cuya superficie es lipófila.

Por partícula, el número de quelato es del orden de 20.000 a 100.000 para las nanoemulsiones (diámetro hidrodinámico > 80 nm, del orden de 200 a 15.000 para los liposomas, del orden de 10 a 500 para las micelas.

En el caso de vehículos lipídicos de tipo liposomas, éstos se prepararán por ejemplo con la ayuda de fosfolípidos procedentes de la colina (fosfatidilcolinas), la serina (fosfatidilserinas), del glicerol (fosfatidilglicerol), de la etanolamina (fosfatidiletanolaminas), del inositol (fosfatidilinositol). Los ácidos grasos usados serán, por ejemplo, unas cadenas alifáticas que comprenden de 10 a 24 átomos de carbono. Se usarán en particular los ácidos grasos siguientes:

láurico, mirístico, palmítico, esteárico, oleico, linoleico, en particular los ácidos grasos saturados. Entre los derivados fosfolipídicos conocidos que se pueden utilizar se citarán los siguientes: (DLPC), (DMPC), (DPPC), (DAPC), (DSPC), (DOPC), (DPDPC), (PMPC), (DLPG), (DPPG). Se podrán usar asimismo unas fosfatidiletanolaminas y sus derivados con unos PEG de pesos moleculares variados (300 a 5.000 daltons), tales como DPPE-PEG (DSPE-PEG), por ejemplo el DPPE-PEG2000. Se conocen numerosos procedimientos de preparación de liposomas que integran unos quelatos, en particular en el documento WO 92/21017. Por ejemplo, en el caso de fosfolípidos se realiza la disolución de los fosfolípidos en un disolvente orgánico, la evaporación del disolvente al vacío para obtener una película de los compuestos que forma el liposoma, y la hidratación de la película. El tamaño del liposoma se obtiene mediante diferentes técnicas posibles tales como la sonicación, la extrusión o la microfluidización de la suspensión inicial de liposoma. Los compuestos (I) estarán típicamente integrados en la bicapa lipídica de los liposomas.

Para las micelas se podrán usar en particular las descritas en "Surfactants and Polymers in Drug Delivery", por M. Malmsten, C. 2, p. 19-50, Marcel Dekker Inc. Ed. 2002; y en particular unas micelas a base de fosfolípidos y de derivados PEG-fosfolípidos. Se podrán usar asimismo unas asociaciones de micelas y de liposomas en función de sus cargas, pudiendo comprender una micela varios centenares de moléculas quelatos.

Según unas formas de realización, estos vehículos comprenden unos constituyentes de tipo surfactantes que son útiles en particular para el acoplamiento con unos biovectores gracias a unos grupos funcionales apropiados de los constituyentes lípidos/surfactantes (fosfatidiletanolamina por ejemplo). En el documento US 20040248856 se recuerdan múltiples posibilidades de acoplamiento.

Para unas composiciones destinadas al reconocimiento específico, se pueden usar los biovectores en particular recordados en el documento WO 2004/112839 (en particular en las páginas 60 a 82). Se citarán en particular unos péptidos, unos ligandos de reconocimiento específico de receptores, unos derivados de vitaminas, en particular para el reconocimiento de integrinas, de fibrina, de receptores EGF/VEGF. Se podrán usar unos ligandos anfífilos capaces de mezclarse con unos componentes de las micelas, o unos ligandos anfífilos apropiados para unirse a unos componentes anfífilos de los liposomas o de las micelas. Por ejemplo, el ligando puede unirse a unos componentes anfífilos de los liposomas o de las micelas por medio de funciones ácido, e isotiocianato. El ligando se puede incorporar durante la preparación de las micelas, o se puede fijar a las micelas ya preparadas y que incorporan unos grupos anfífilos destinados a ser acoplados al ligando.

Según unas formas de realización ventajosas para la preparación de nanoemulsiones lipídicas, se usan unos líquidos de tipo perfluorocarbono tales como los descritos en el documento US n° 5.958.371, conteniendo la emulsión líquida unas nanopartículas que comprenden un perfluorocarbono con punto de ebullición bastante elevado (por ejemplo entre 50 y 90°C) rodeado de un revestimiento compuesto por un lípido y/o por un surfactante. El surfactante es capaz de acoplarse directamente a un biovector de reconocimiento o de incluir un compuesto intermedio unido de manera covalente al biovector, llegado el caso, con la ayuda de un agente de unión química. Se puede usar asimismo un revestimiento catiónico de manera que adsorbe unos biovectores cargados negativamente. Se citarán, como ejemplo de lípidos/surfactantes, unos fosfolípidos, unos ácidos grasos, unos colesteroles, unos lisolípidos, unas esfingomielinas, y unos lípidos conjugados a unos PEG.

Se usarán entonces, por ejemplo, como fosfolípidos los siguientes compuestos: fosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, y fosfatidiletanolamina.

Se usarán entonces, por ejemplo, unos perfluorocarbonos seleccionados de entre: perfluorodecalino, perfluorooctano, perfluorodicloreoctano, bromuro de perfluoro-n-octilo, perfluoroheptano y análogos.

Según unas formas de realización ventajosas, se usarán para preparar unos agentes de contraste según la invención unos métodos y unas composiciones lipídicas apropiadas, en particular unos liposomas, unas micelas, y unas emulsiones.

Se recuerda que las nanoemulsiones son unas mezclas lipídicas heterogéneas de lípidos obtenidas de manera apropiada por agitación mecánica y/o adición de agentes emulsionantes. Por ejemplo, se mezclan mecánicamente los quelatos hechos lipófilos con unos disolventes orgánicos tales como el cloroformo. Después de la evaporación del disolvente, los lípidos se resuspenden en medio acuoso tal como PBS para obtener una emulsión que sufre a continuación típicamente una sonicación y una microfluidización. Las emulsiones obtenidas se pueden liofilizar, llegado el caso, con el uso de agentes anti-aglutinación.

La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento de preparación de una composición según la presente invención, que comprende:

- la preparación de una mezcla que comprende un complejo según la presente invención y una fase acuosa;
- la agitación de la mezcla de manera que se obtiene una dispersión homogénea de los constituyentes.

ES 2 330 140 T3

Según otra forma de realización, se preparan las emulsiones según el siguiente procedimiento:

mezcla:

- fase oleosa de perfluorocarbono (40% aproximadamente)
- agua + aceite de cartamo y/o glicerol
- disolución de tensioactivo (1 a 10%, preferentemente 2 a 5%, siendo esta disolución una mezcla que comprende, por ejemplo, el quelato lipófilo, colesterol, un fosfolípido tal como la lecitina, y eventualmente un biovector). La disolución de tensioactivo contiene típicamente de 10 a 50% de quelato o complejo según la invención.
- llegado el caso, un tensioactivo fluorado, en particular de fuerte HLB tal como Pluronic F 68, Dodecil Sulfato de Sodio, Tritón, Tween.

De manera muy ventajosa, se usarán unas micelas (monocapas lipídicas, siendo los liposomas unas bicapas lipídicas):

- cuyo tamaño se puede controlar de manera más fácil que el de liposomas, siendo el tamaño preferido de las micelas del orden de 30 a 300 nm, preferentemente de 50 a 100 nm, lo que les da un acceso más fácil a los tejidos que unas partículas más grandes,
- que se pueden utilizar con o sin incorporación de gas, siendo los gases útiles en particular en formación de imágenes por ultrasonidos pero no necesariamente en IRM,
- que pueden contener una fase oleosa que no genera ningún problema de estabilidad, de manera que se obtiene una estabilidad de varios meses.

Además, en el caso de las micelas, los quelatos se disponen más fácilmente en la periferia externa de la monocapa, lo que resulta ventajoso si se desea evitar la incorporación de quelatos en el interior de la esfera formada por la micela, y optimiza la señal para una cantidad determinada de quelatos de la composición.

Para formular la emulsión de agente de contraste paramagnético deseado, se usa típicamente de 1 a 75% en peso de compuesto quelato lipófilo o de complejo según la invención con relación a los ingredientes totales de la emulsión. La composición que forma el agente de contraste se administra preferentemente por vía intravascular, según el paciente examinado, por ejemplo, a razón de 0,1 mg a 1 g de compuesto quelato lipófilo y de 1 a 50 micromoles de ión metálico paramagnético por kg de paciente.

Las composiciones lipídicas obtenidas son, llegado el caso, formuladas con la ayuda de aditivos en particular para una administración por inyección intravenosa. Se citarán en particular la dextrosa, el cloruro de sodio, y unos antimicrobianos.

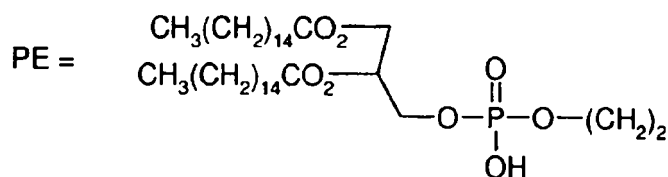
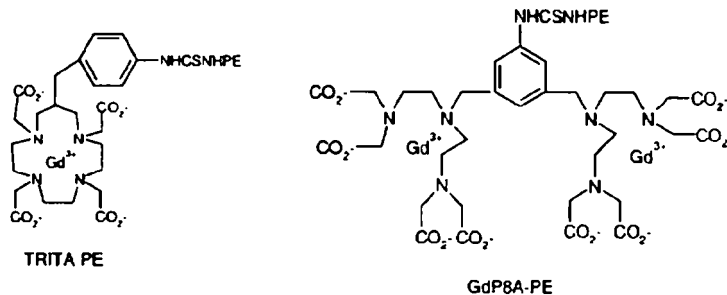
Ventajosamente, gracias a las composiciones según la invención, se puede obtener un aumento de la relaxividad por ión. Se obtienen típicamente unas relaxividades r_1 del orden de 10 a 30 $s^{-1}Gd^{-1}$, incluso más en los campos de 0,5 a 1,5 T aproximadamente. El acoplamiento apropiado de quelatos de fórmula (I) o de complejo según la invención con las partículas está destinado a obtener una asociación de un número muy elevado de quelatos, del orden de 2.000 a 100.000 quelatos por partícula, típicamente de 10.000 a 50.000 quelatos. Se pueden obtener así unas partículas cuyas características principales son por ejemplo las siguientes, pudiendo estas características variar según las composiciones precisas de las emulsiones, su procedimiento de preparación, y la naturaleza del biovector.

- índice de polidispersidad: 0,2 a 0,3
- $[Gd^{3+}] = 2$ a 10 mM, preferentemente 3 a 7 mM;
- concentración en partículas: 50 a 100 nM;
- r_1 ($mM^{-1}s^{-1}Gd^{-1}$): 5 a 40, preferentemente 10 a 40;
- r_2 ($mM^{-1}s^{-1}Gd^{-1}$): 20 a 40;
- r_1 ($mM^{-1}s^{-1}partícula^{-1}$): 10^6 a 4×10^6 ;
- número de biovectores: 50 a 1.000, en particular 100 a 300.

ES 2 330 140 T3

Además de los derivados PCTA, el solicitante ha estudiado asimismo:

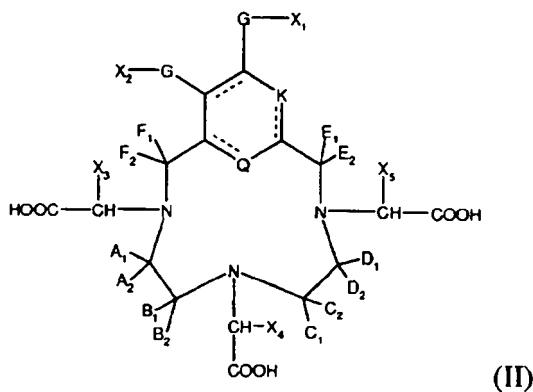
- unos quelatos lipófilos de tipo TRITA PE y GdP8A-PE



- unos quelatos lipófilos que comprenden por lo menos una parte lipófila acoplada a otros quelatos seleccionados por ejemplo de entre los siguientes:
- quelatos derivados de D03A incluyendo HDD-D03A, tales como se describen en los documentos: Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 12, 2001, 114-120; J. Chem. Soc, Perkin Trans, 2, 2001, 929-933; Academic Radiology, vol. 9, supl. 1, 2002; Chem. Eur J., 1995, 10, 2977-2983
- los quelatos descritos en los documentos WO2004/087656, WO 03/008390, US 2003/171561 (Tweedle), US nº 6.719.958, US 2002/090342, US nº 6.517.814.

La invención se refiere asimismo a las composiciones lipídicas que comprenden en asociación por lo menos un quelato de fórmula (I) y por lo menos un quelato lipófilo de la técnica anterior citado en la solicitud. Además, se podrán usar varios biovectores diferentes en una misma composición de diagnóstico, por ejemplo cuando varios biovectores diferentes son capaces de reconocer una misma patología.

La invención se refiere asimismo a los compuestos intermedios de fórmula (II) para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

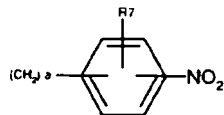


en la que:

- 1) - - - representa una unión simple o doble;

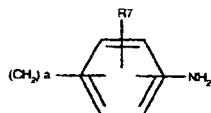
ES 2 330 140 T3

2) A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂, D₁, D₂, E₁, E₂, F₁, F₂, Q, K, R₇ tienen el mismo significado que en anteriormente, G representa nada; y X₁, X₂, X₃, X₄ o X₅ idénticos o diferentes, representan independientemente (CH₂)_a-NH₂ o (CH₂)_a-NO₂, o



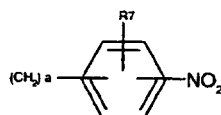
con a = 1, 2 ó 3, o

A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂, D₁, D₂, E₁, E₂, F₁, F₂, Q, K, R₇ tienen el mismo significado que en las reivindicaciones anteriores, G representa O o NHR₄ en el que R₄ tiene el mismo significado que anteriormente y X₁, X₂, X₃, X₄ o X₅ idénticos o diferentes representan independientemente (CH₂)_a-CO₂H, o



(CH₂)_a-NH₂ o (CH₂)_a-NO₂ o

, O



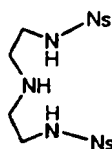
con a = 1, 2 ó 3.

Ventajosamente, X₁ o X₂ idénticos o diferentes, representan independientemente (CH₂)_a-CO₂H o (CH₂)_a-NH₂ o (CH₂)_a-NO₂.

Otros aspectos de la invención se ilustrarán en los ejemplos siguientes, sabiendo que los compuestos de los ejemplos 5, 6, 7, 8, 10, 17, 18, 19, 20, 21, 22 son unos quelatos lipófilos portadores de cadena lipófila según la invención.

Ejemplo 1

a) *N,N''-bis(o-nitrofenilsulfonyl)dietilentriamina*



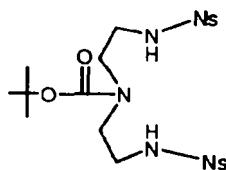
Se disuelven 8,4 g de NaOH en 100 ml de H₂O a 0°C y se añaden 9,2 g de dietilentriamina, y después, gota a gota a 0°C, una disolución de 41,5 g del cloruro del ácido 2-nitrofenilsulfónico disuelto en 100 ml de tetrahidrofurano.

El medio de reacción se recoge en CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava mediante H₂O y después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 37,5 g de cristales.

m/z: ES+ 474,7

ES 2 330 140 T3

b) *N,N''-bis(2-nitrofenilsulfonyl)N'-t-butoxicarbonilo dietilentriamina*



Se añaden 18 g de carbonato de di-terc-butilo por fracción a una disolución que contiene 32,4 g del compuesto obtenido en la etapa a) en una mezcla de 97 ml de disolución acuosa de NaOH 2N y 225 ml de CH₃CN.

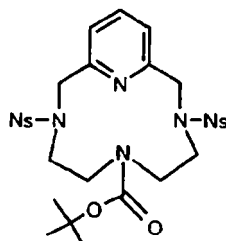
Después de 3 h de agitación a 25°C, el medio de reacción se evapora hasta sequedad y el residuo se recoge por 400 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava 2 veces con 100 ml de H₂O.

Después del secado sobre sulfato de magnesio y después de la concentración de la fase orgánica, el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía de columna (d = 15 cm) que contiene 1 kg de sílice (Merck® 40-63 μm) eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/CH₃COCH₃ gradiente de 99/1 a 90/10 (v/v).

Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 28,5 g de producto.

m/z: ES- 572,5

c) *Éster terc-butílico del ácido 3,9-bis-(2-nitro-bencenosulfonyl)-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-6-carboxílico*



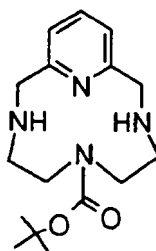
Una disolución que contiene 28 g del compuesto obtenido en la etapa b) en 210 ml de CH₃CN en presencia de 41,4 g de K₂CO₃ calcinado se lleva a reflujo durante 1 h 30.

Después de la adición de 11 g de 2,6-bis-(clorometil)-piridina, la mezcla se calienta a reflujo durante una noche.

El precipitado formado se filtra, se lava con 1 l de agua, y después se seca al vacío; m = 26,8 g.

m/z: ES+ 677,8

d) *Éster terc-butílico del ácido 3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-6-carboxílico*



A 20 g del compuesto obtenido en la etapa c) en suspensión en 310 ml de dimetilformamida, se añaden 16 g de LiOH, y después, gota a gota, en 1/2 h, 18 g de ácido tioglicólico.

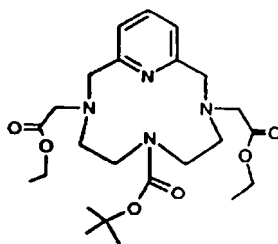
ES 2 330 140 T3

El medio de reacción teñido de rojo se agita durante 6 h a 25°C y después se añaden 400 ml de H₂O y 400 ml de CH₂Cl₂. Después de la agitación y de la decantación, la fase acuosa se separa y se extrae mediante 400 ml de CH₂Cl₂. Esta fase orgánica, después de dos lavados con agua, se reúne con la fase anterior y se concentra el conjunto. El residuo oleoso se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (Merck®, 40-63 µm) eluyendo con una mezcla CH₃OH/NH₄OH (50/1) después de la eliminación de las impurezas por elución con CH₃OH.

Después de la evaporación de las fracciones conformes, se obtienen 5,5 g del producto.

m/z: ES+307,6.

c) *Éster terc-butílico del ácido 3,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-6-carboxílico*



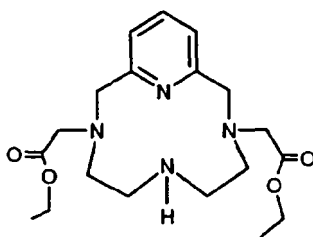
A una disolución de 8 g del compuesto obtenido en la etapa d) en 60 ml de CH₃CN y 26 ml de éter diisopropílico, se añaden 9,6 g de bromoacetato de etilo y 11 g de K₂CO₃ calcinado, y después la mezcla se lleva a su temperatura de reflujo durante 24 h.

Después de la filtración y de la evaporación al vacío, el aceite obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (Merck®, 40-63 µm) eluyendo con una mezcla heptano/acetato de etilo (60/40 v/v).

Después de la evaporación, se obtienen 6 g de aceite.

m/z: ES+ 479,4

f) *Éster etílico del ácido (9-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3-il)-acético*



Se disuelven 5 g del compuesto obtenido en la etapa e) en 30 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agita durante 1 h 30 a 25°C.

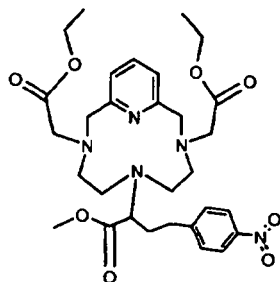
Después de la concentración al vacío del medio de reacción, el aceite obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (Merck®, 40-60 µm) eluyendo con una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH (97/3, v/v).

Después de la eliminación del disolvente, se obtienen 3 g del producto sólido.

m/z: ES+ 379,5

ES 2 330 140 T3

g) Éster metílico del ácido 2-(3,9-bis-etoxycarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-4-(4-nitro-fenil)-butírico

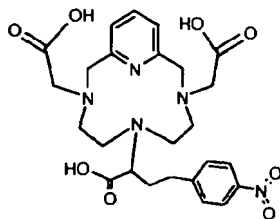


A una suspensión de 3 g del compuesto obtenido en la etapa f) en 30 ml de éter diisopropílico y 65 ml de CH_3CN en presencia de 2,5 g de K_2CO_3 calcinado, se añaden 3,6 g de éster metílico del ácido 2-bromo-4-(4-nitro-fenil)-butírico. Después de agitar durante 48 h a 85°C , el medio de reacción se filtra y se concentra al vacío, y el aceite residual se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice (Merck® 40-60 μm) eluyendo con una mezcla CH_2Cl_2 /acetona 70/30 v/v.

Después de concentrar hasta sequedad, se obtienen 2 g de producto.

m/z: ES+ 600,5

h) Ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-4-(4-nitro-fenil)-butírico

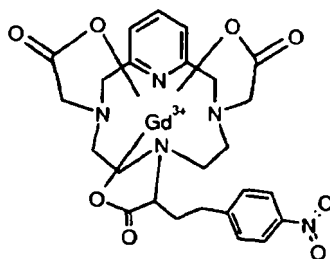


Se añaden 2 g del compuesto obtenido en la etapa g) a una disolución de 10 ml de HCl 12N, y después se agita la mezcla durante 48 h a su temperatura de reflujo.

Después de la filtración y de la concentración, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice silanizado (Merck® 0,063-0,20 μm) eluyendo con una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$ para dar 1,5 g de producto.

m/z: ES- 528,4

i) Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-4-(4-nitro-fenil)-butírico



Se introduce en 40 ml de H_2O , 1 g del compuesto obtenido en la etapa h).

El pH de la suspensión se lleva hasta 5 mediante la adición de una disolución de NaOH acuosa 2N y después el medio se calienta hasta 50°C hasta la solubilización completa.

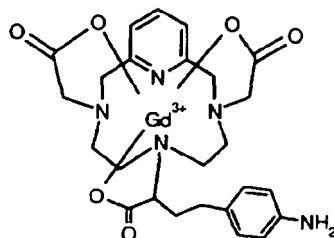
ES 2 330 140 T3

Después de la adición de 350 mg de Gd_2O_3 , la disolución todavía mantenida a pH 5 mediante adición de una disolución acuosa de NaOH 2N, se calienta a 80°C durante 6 h.

Después de la filtración de las sales mediante evaporación, el residuo se cristaliza en etanol; el precipitado se disuelve en el agua y se trata mediante una resina Chelex® 100 (Bio-Rad). Después de la precipitación en el etanol, el precipitado se filtra y se seca. m = 1,2 g.

m/z: ES- 682,9

j) *Complejo de gadolinio del ácido 4-(4-amino-fenil)-2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]penta-deca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-butírico*

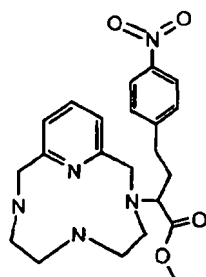


A 1 g del compuesto obtenido en la etapa i) disuelto en 50 ml de H_2O , se añaden 0,4 g de catalizador de carbono paladiado al 10%, y después el medio de reacción se agita a 25°C bajo una presión de hidrógeno de $3 \cdot 10^5$ Pa durante 6 h. Después de eliminar el catalizador mediante filtración sobre un filtro Millipore® (0,45 μm y 0,22 μm), la disolución se evapora para dar 0,8 g de producto.

m/z: ES+ 654,9

Ejemplo 2

a) *Éster metílico del ácido 4-(4-nitro-fenil)-2-(3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1] pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-butírico*



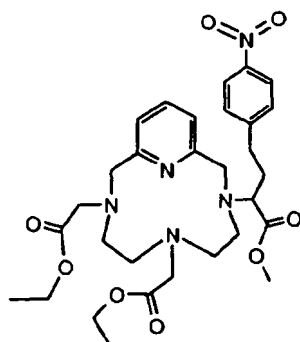
A una suspensión de 70 g de 3,6,9-15-tetraazabicyclo[9.3.1.]pentadeca-1(15),11,13-trieno en 800 ml de CH_3CN en presencia de 910 ml de resina intercambiadora de aniones en forma de base fuerte (Amberlite® IRA458), se añade una disolución de 102 g del éster 2-bromo-4-nitrofenil-butyrate de metilo en 100 ml de CH_3CN .

Después de la agitación durante 3 días a 25°C, de la filtración de la resina y de la evaporación, el aceite obtenido se purifica mediante cromatografía sobre columna de 5 kg de sílice (Merck®, 40-60 μm) eluyendo con una mezcla CH_2Cl_2/CH_3OH (70/30 v/v). Se obtienen 38 g de producto.

m/z: ES+ 428,6

ES 2 330 140 T3

b) *Éster metílico del ácido 2-(6,9-bis-etoxycarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-4-(4-nitro-fenil)-butírico*



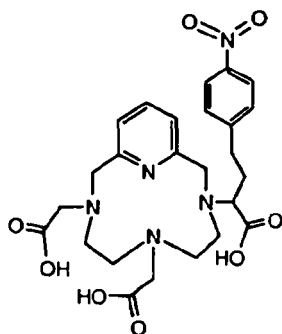
A una disolución de 5 g del compuesto obtenido en la etapa a) en 70 ml de CH_3CN y 35 ml de éter diisopropílico, se añaden 5 g de K_2CO_3 y 4,3 g de bromoacetato de etilo y después se deja bajo agitación durante 24 h a reflujo.

Después de la eliminación de las sales mediante filtración, concentración de la disolución, el aceite obtenido se purifica mediante cromatografía sobre sílice (Merck® 40-63 μm) eluyendo con una mezcla CH_2Cl_2 /acetona (70/30 v/v).

Se obtienen 4,9 g de producto sólido.

m/z: ES+ 600,6

c) *Ácido 2-(6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11 (15),12-trien-3-il)-4-(4-nitro-fenil)-butírico*

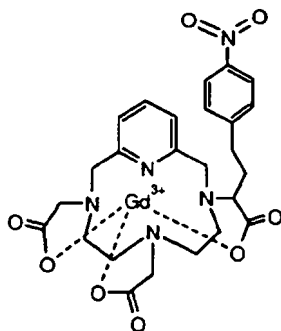


Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa h) del ejemplo 1, se obtienen 2,8 g de producto a partir de 4 g del compuesto obtenido en la etapa b).

m/z: ES- 528,4

ES 2 330 140 T3

d) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-4-(4-nitro-fenil)-butírico*



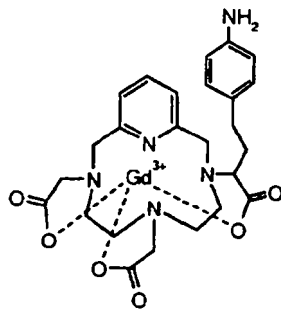
En 30 ml de una disolución a pH 5 de 2 g del compuesto obtenido según la etapa c), se introducen 1,4 g de $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y se mantiene la mezcla a 50°C durante 5 h durante los cuales se ajusta el pH añadiendo una disolución de NaOH acuosa (2N).

Después, el medio se filtra y se evapora; se añaden 4 g de resina intercambiadora de cationes poco ácida Chelex[®] 100 (Bio-Rad) al aceite obtenido disuelto en 40 ml de agua.

Después de la agitación durante 2 h a 25°C , la resina se elimina mediante filtración, y la disolución se evapora para dar 2,3 g de producto.

m/z: ES- 682,9

e) *Complejo de gadolinio del ácido 4-(4-amino-fenil)-2-(6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-butírico*



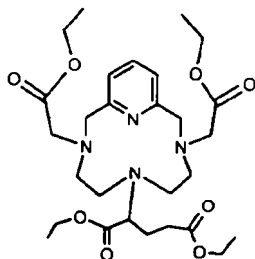
Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa j) del ejemplo 1, se obtienen 1,8 g de producto a partir de 2 g del compuesto obtenido en la etapa d).

m/z: ES+ 654,7

ES 2 330 140 T3

Ejemplo 3

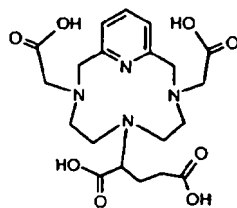
a) *Éster dietílico del ácido 2-(3,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-pentanodioico*



Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa g) del ejemplo 1, se obtienen 1,2 g de producto a partir de 2 g de compuesto obtenido en la etapa f) del ejemplo 1) y 3 g de bromoglutarato de dietilo después de la cromatografía sobre columna de sílice (Merck® 40-60 μ m) eluyendo con una mezcla CH_2Cl_2 /acetona 70/30 v/v.

m/z: ES+ 565,5

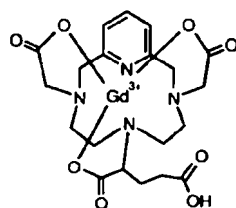
b) *Ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-pentanodioico*



Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa h) del ejemplo 1, se obtienen 1,7 g de producto a partir de 3 g del compuesto obtenido en la etapa a) después de la cromatografía sobre sílice silanizada.

m/z: ES- 451,6

c) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-pentanodioico*

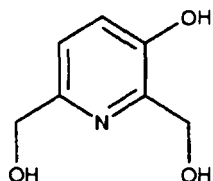


Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa i) del ejemplo 1, se obtienen 1,2 g de producto a partir de 1 g del compuesto obtenido en la etapa b).

m/z: ES- 605,5

Ejemplo 4

a) 3-hidroxi-2,4-bis(hidroximetil)piridina



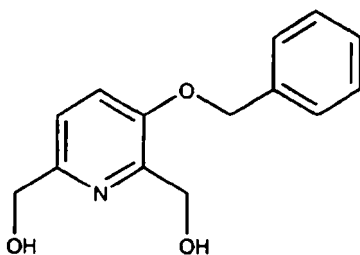
Se disuelven 71,1 g (0,75 moles) de 3-hidroxipiridina en 300 ml de una disolución acuosa de NaOH al 10%. El conjunto se lleva hasta 90°C y después se introducen por porciones 7x60 ml de una disolución de formaldehído al 30% (5 moles). Se deja una noche a temperatura ambiente y después se neutraliza mediante CH₃COOH. Se concentra y se recoge en 600 ml de DMF. Se separa el ligero insoluble. Se acidifican los caldos mediante 75 ml de HCl 10N.

Se concentra. Se purifica el aceite residual mediante cromatografía sobre sílice silanizada con elución con agua. Se obtienen unos cristales.

m = 47 g,

m/z: ES+ 155

b) 3-benciloxi-2,4-bis(hidroximetil)piridina

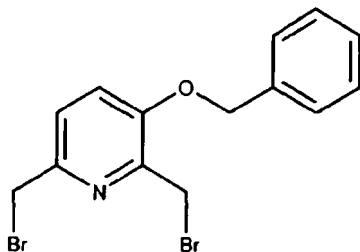


Se disuelven 47 g (0,3 moles) de 3-hidroxi-2,4-bis(hidroximetil)piridina en 800 ml de acetonitrilo. Se añaden 104 g de K₂CO₃ (0,753 moles) y 55 ml de bromuro de bencilo (0,45 moles). El conjunto se lleva a reflujo durante 12 h. Después de filtrar el insoluble, la disolución se concentra y el residuo se endurece en éter isopropílico.

m = 39 g,

m/z: ES+ 245

c) 3-benciloxi-2,4-bis(bromometil)piridina

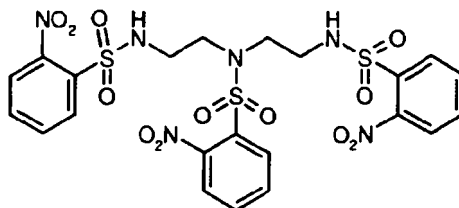


Se disuelven 85 g (0,347 moles) de 3-benciloxi-2,4-bis(hidroximetil)piridina en 1.000 ml de acetonitrilo. La disolución se enfría hasta 5°C, y se añaden 419 g de CBr₄ y 336 g de trietilfosfina (1,28 moles) manteniendo la temperatura a 5°C. Después de 6 h de reacción a TA, el insoluble se filtra y los caldos se concentran. El producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice con elución con diclorometano. Se obtienen unos cristales blancos.

m/z: ES+ 371

ES 2 330 140 T3

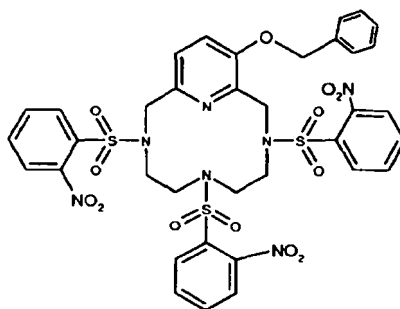
d) *N,N',N''-tris(2-nitro-bencenosulfonil)diethylentriamina*



Se añaden 17 g (0,165 moles) de dietilentriamina a una disolución de 84 ml de trietilamina en 1.000 ml de diclorometano. El conjunto se enfría hasta 0°C. Una disolución de 120 g (0,544 moles) de cloruro de 2-nitro-bencenosulfonilo disuelto en 300 ml de diclorometano se añade entonces gota a gota manteniendo la temperatura a 0°C. Se deja volver lentamente la temperatura hasta la TA en 3 h. La mezcla se lava después mediante agua, la fase orgánica se seca y después se concentra. Se obtiene un polvo blanco.

m/z: ES+ 658

e) *12-Benciloxi-3,6,9-tris-(2-nitro-bencenosulfonil)-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno*

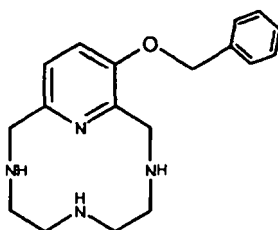


Se añaden 24 g (0,058 moles) de N,N',N''-tris(nosil)diethylentriamina bajo agitación eficaz a una disolución de 16 g de K₂CO₃ en suspensión en 300 ml de acetonitrilo. El conjunto se lleva a reflujo durante 2 h, y después se introducen 21,5 g (0,057 moles) de 3-benciloxi-2,4-bis(bromometil)piridina. La mezcla se mantiene a reflujo durante una noche. Después de la filtración del K₂CO₃ y de la concentración de los caldos, el producto se purifica mediante cromatografía sobre sílice con elución diclorometano/metanol (9/1).

m = 25 g,

m/z: ES+ 867

f) *12-Benciloxi-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno*



Se disuelven 24,2 g (0,0279 moles) de 12-benciloxi-3,6,9-tris-(2-nitro-bencenosulfonil)-3,6,9,15-tetraaza-biciclo [9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno en 200 ml de DMF, y después se introducen 22 g de LiOH y 21 ml de ácido tioglicólico.

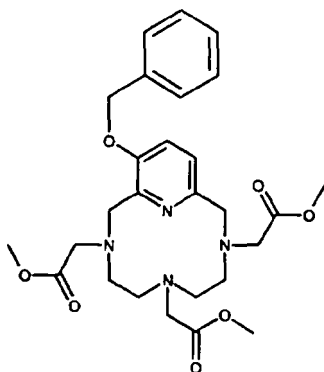
El conjunto se deja una noche a TA. Después de la evaporación del DMF, el aceite residual se recoge en diclorometano y después se lava con agua, se seca y se concentra. Se obtiene un aceite marrón.

m = 15 g,

m/z: ES+ 312

ES 2 330 140 T3

g) *Éster metílico del ácido (12-benciloxi-6,9-bis-metoxycarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético*

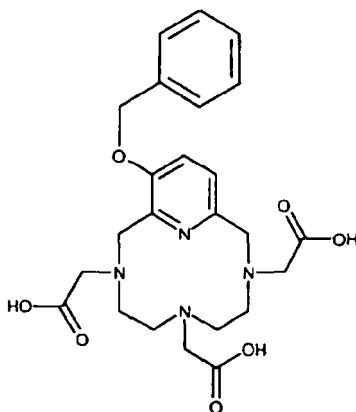


Se añaden 15 g (0,0279 moles) de 12-benciloxi-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1] pentadeca-1(14),11(15),12-trieno a una disolución de 35 g de K_2CO_3 y 25 ml de bromoacetato de metilo en 370 ml de acetonitrilo. El conjunto se lleva a reflujo durante 18 h. Después de la filtración, la disolución se concentra, se recoge en 200 ml de HCl 1N y después se lava mediante éter. Se neutraliza. Se extrae con diclorometano y se concentra. Se obtiene un aceite amarillo.

m = 9 g,

m/z: ES+ 522

h) *Ácido (12-benciloxi-6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético*



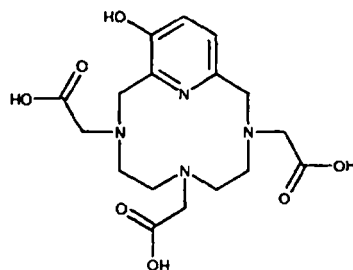
Se añaden 9 g (0,0170 moles) del éster metílico del ácido (12-benciloxi-6,9-bis-metoxycarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)- acético a una disolución de 50 ml de metanol y 50 ml de NaOH 5N. El conjunto se lleva a reflujo durante 6 h. Después de la concentración y de la neutralización mediante el paso sobre resina IRC50, el producto se endurece en isopropanol. Se obtienen unos cristales blancos.

m = 8 g,

m/z: ES+ 486

ES 2 330 140 T3

i) *Ácido (6,9-bis-carboximetil-12-hidroxi-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético*

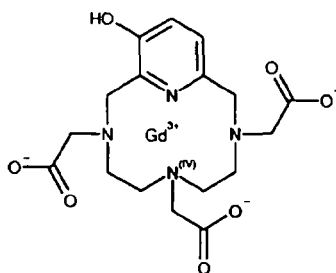


Se añaden 8 g (0,0170 moles) del ácido (12-benciloxi-6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético a 100 ml de HCl 10N. Se deja reaccionar durante una noche a 40°C. Se concentra. El producto se cristaliza en acetona.

m = 6 g,

m/z: ES+ 396

j) *Complejo de gadolinio del (6,9-bis-carboximetil-12-hidroxi-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético*

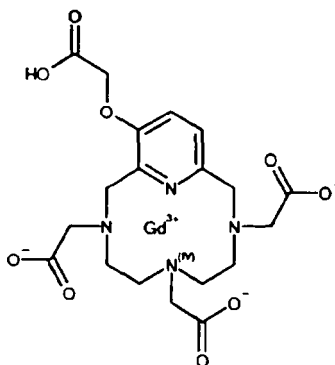


Se disuelven 5 g (0,0126 moles) del ácido (6,9-bis-carboximetil-12-hidroxi-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético en 80 ml de agua. El pH se ajusta a 6 mediante NaOH 2N y la temperatura se lleva hasta 60°C. Se añaden 2,32 g (0,00631 moles) de Gd₂O₃. El conjunto se agita a 60°C durante 6 h manteniendo el pH a 6. Después de la filtración de un turbio, la disolución se concentra, y después el producto se endurece en etanol. Se obtienen unos cristales blancos.

m = 6,3 g.

m/z: ES+ 550

k) *Complejo de gadolinio del ácido (12-carboximetoxi-6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético*



Se añaden 550 mg (0,001 moles) de complejo de gadolinio del ácido (6,9-bis-carboximetil-12-hidroxi-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético a una disolución de 20 ml de agua que contiene

ES 2 330 140 T3

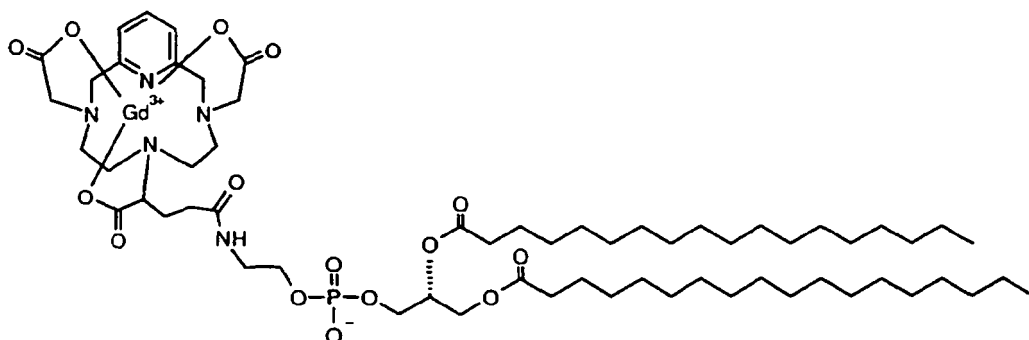
100 mg (0,005 moles) de NaOH. Se añaden 180 mg (0,0015 moles) de ácido bromoacético. La disolución se lleva hasta 50°C y se deja una noche bajo agitación. Después de la concentración y recogida en etanol, se obtienen unos cristales blancos.

m = 600 mg,

m/z: ES+ 608

Ejemplo 5

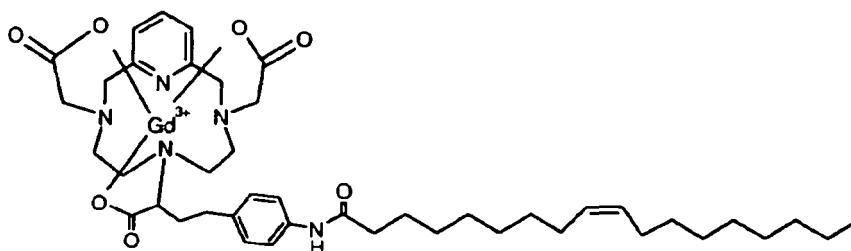
a) *Complejo de gadolinio del éster del ácido octadecanoico 3-({2-[4-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-4-carboxi-butirilamino]-etoxi}-hidroxi-fosforiloxi)-2-octadecanoilo-xi-propílico*



Se disuelven 200 mg del compuesto obtenido en la etapa c) del ejemplo 3 en 10 ml de dimetilformamida. A esta disolución se añaden 204 mg de N,N'-díciclohexilcarbodiimida y 40 mg de N-hidroxisuccinimida. La mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente, y se añade una disolución de 250 mg de 1,2-diésteroil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE, AVANTI® Polar Lipids, Inc.) en 5 ml de piridina. El medio de reacción se agita durante 20 h a temperatura ambiente y después se precipita en 50 ml de etanol. El producto se purifica a continuación sobre gel de sílice. m = 190 mg. m/z: ES- 1335

Ejemplo 6

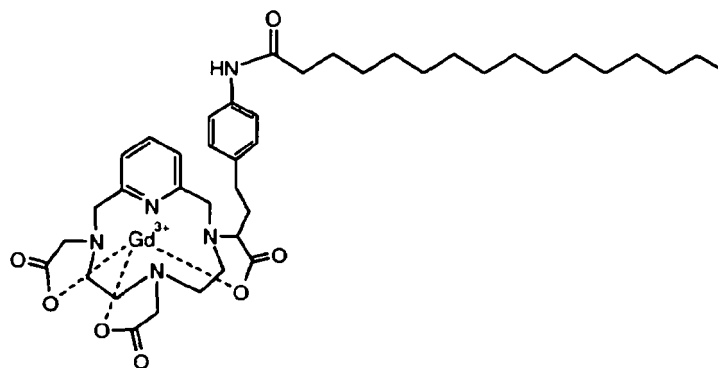
a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-4-(4-octadec-9-enoilamino-fenil)-butírico*



Se disuelven 500 mg del compuesto obtenido en la etapa j) del ejemplo 1 en 30 ml de DMSO anhidro. Se añaden 230 mg de trietilamina y después 400 mg de cloruro del ácido oleico (ALDRICH®). La mezcla se agita durante 6 h a temperatura ambiente y se precipita en etanol. El producto se purifica después sobre gel de sílice. m = 300 mg. m/z: ES- 917

Ejemplo 7

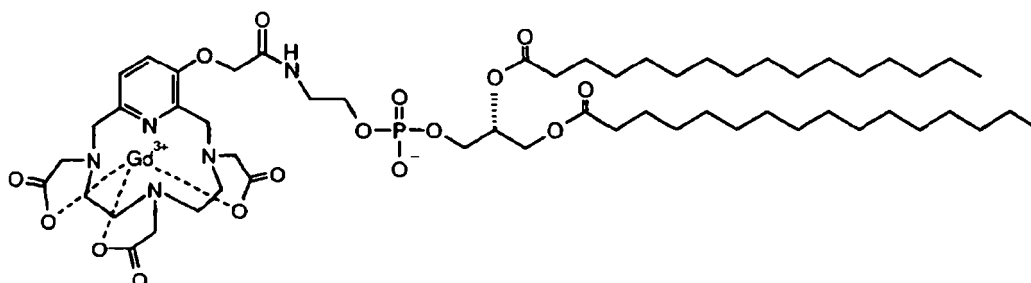
a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-4-(4-hexadecanoilamino-fenil)-butírico*



Se disuelven 100 mg de compuesto obtenido en la etapa e) del ejemplo 2 en 20 ml de DMSO anhidro. Se añaden 50 mg de trietilamina y después 63 mg del cloruro del ácido palmítico (ALDRICH®), y la mezcla se agita durante 6 h a temperatura ambiente. Después de la precipitación en el etanol y de la purificación sobre gel de sílice se obtienen 56 mg de producto. m/z: ES- 891

Ejemplo 8

a) *Complejo de gadolinio del éster 2-hexadecanoiloxi-3-(hidroxi-{2-[2-(3,6,9-tris-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-12-iloxi)-acetilamino]-etoxi}-fosforiloxi)-propílico del ácido hexadecanoico*

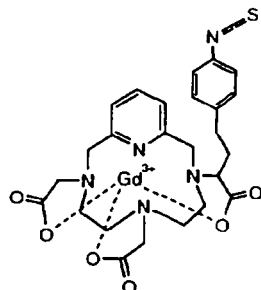


Se disuelven 200 mg del compuesto obtenido en la etapa k) del ejemplo 4 en 20 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 500 mg de hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP® ALDRICH®), y después se añaden 230 mg de 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DPPE, AVANTI® Polar Lipids, Inc). El medio de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente y después se precipita en 50 ml de etanol. Se obtienen después de la purificación sobre gel de sílice 126 mg de producto.

m/z: ES- 1280

Ejemplo 9

a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(6,9-Bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-4-(4-isotiocianato-fenil)-butírico*



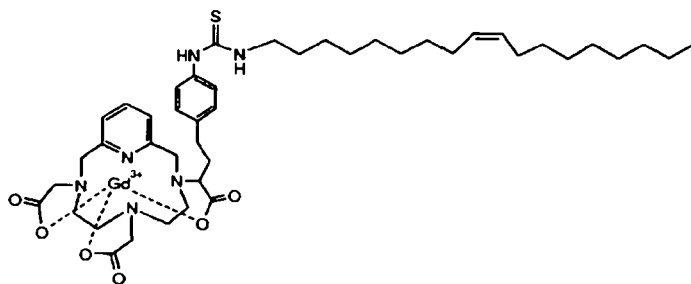
Se disuelven 2 g del producto obtenido en la etapa e) del ejemplo 2 en una mezcla de 24 ml de agua y 16 ml de CHCl_3 . Se añaden 0,5 ml ($6,5 \cdot 10^{-3}$ m) de tiofosgeno gota a gota y el conjunto se agita durante 1 hora 30. El medio de reacción se decanta y la fase acuosa se evapora al vacío. El residuo se recoge en éter etílico y se agita durante una noche a temperatura ambiente

El precipitado se filtra y se seca al vacío. m = 2,1 g

m/z: ES- 695

Ejemplo 10

a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-4-[4-(3-octadec-9-enil-tioureido)-fenil]-butírico*

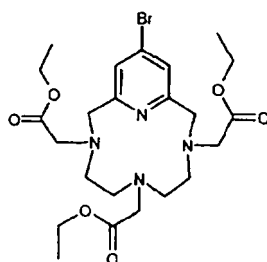


El compuesto obtenido en la etapa a) del ejemplo 9 (1 g) se disuelve a temperatura ambiente en 20 ml de DMSO. Después, se añade la oleilamina (550 mg) y se agita el medio de reacción durante 48 h antes de ser precipitado en 200 ml de éter etílico. El precipitado se lava con éter etílico y después con etanol. Después de la purificación sobre gel de sílice se obtienen m = 650 mg de producto.

m/z: ES- 962

Ejemplo 11

a) *Éster metílico del ácido (13-bromo-6,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il)-acético*

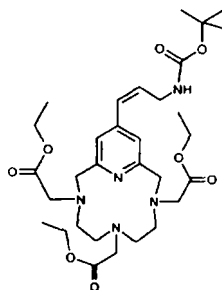


Se introducen 22 g de 13-bromo-3,6,9,15-tetraazabiciclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno obtenido según J. Heterocyclic Chem. 27, 1990, páginas 167-169, en 440 ml de CH_3CN en presencia de 48 g de K_2CO_3 calcinado, y la mezcla se mantiene a 80°C durante 1 h antes de la adición de una disolución de 50 g de bromoacetato de etilo en 100 ml de CH_3CN ; se agita entonces el medio de reacción durante 20 h a 80°C , y después se enfría hasta la temperatura ambiente, se filtra y el disolvente se evapora. El residuo se recoge mediante 500 ml de una disolución acuosa de HCl 1N en presencia de un volumen de éter dietílico. Después de la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se neutraliza mediante NaHCO_3 y después se extrae mediante CH_2Cl_2 . Después del lavado con agua y del secado sobre sulfato de magnesio, la fase orgánica se concentra y el residuo se purifica sobre columna de sílice (Merck® 500 g, d = 10 cm) eluyendo mediante $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$.

m = 20,9 g;

m/z: ES+ 544,6

b) *Éster etílico del ácido [13-(3-terc-butoxicarbonilamino-propenil)-6,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il]-acético*



Se añaden 6 g de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-propeno, 10 ml de trietilamina, y después 800 mg de trifeníl-fosfina y por último 400 mg de acetato de paladio a una disolución de 5 g del compuesto obtenido en la etapa a) disuelto en 100 ml de tolueno. Después de calentar hasta 80°C durante una noche bajo atmósfera inerte, el medio se evapora y el residuo se recoge mediante una disolución acuosa de ácido clorhídrico (pH = 1). La fase acuosa se lava con 1 volumen de éter dietílico y después de tolueno antes de ser llevado a pH 6 por adición de NaOH (1N).

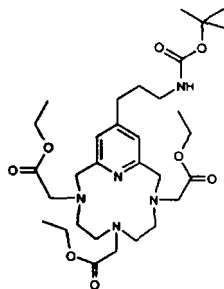
Después de la extracción de la disolución acuosa por CH_2Cl_2 , la fase orgánica secada sobre sulfato de magnesio se evapora. Se obtiene un aceite marrón que se cromatografía sobre gel de sílice.

m = 2,8 g

m/z: ES+ 621

ES 2 330 140 T3

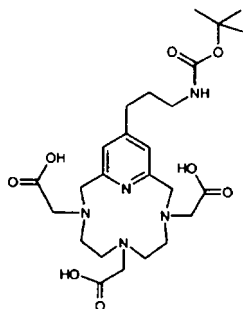
c) *Éster etílico del ácido [13-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-6,9-bis-etoxycarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il]-acético*



A 2 g del compuesto obtenido en la etapa b) disuelto en 80 ml de CH₃OH, se añaden 200 mg de catalizador de carbono paladiado al 10%, después el medio de reacción se agita durante 2 h 30 a 20°C bajo 4.10⁵ Pa de hidrógeno. Después de la filtración sobre Clarcel®, el disolvente se evapora y se obtienen 1,8 g de aceite después de la cromatografía sobre gel de sílice.

m/z: ES+ 623

d) *Ácido [13-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il]-acético*

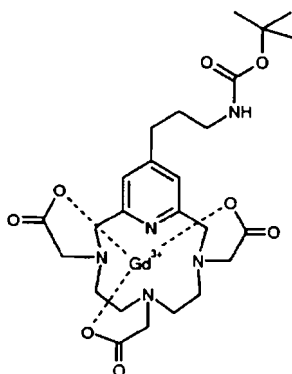


Se calienta 1 g del compuesto obtenido en la etapa c) disuelto en 20 ml de una disolución acuosa de NaOH 5N y 20 ml de CH₃OH a 70°C durante 18 h. Después de la concentración del medio de reacción, el residuo se recoge en agua y la disolución, llevada a pH 5,5-6 mediante algunas gotas de ácido acético, se concentra antes de ser purificada mediante cromatografía sobre columna (d = 15 cm) que contiene 50 g de sílice silanizada (Merck® 0,063-0,200 μm) eluyendo con agua. Después de concentrar hasta sequedad se obtienen 480 mg de cristales blancos.

m/z: ES- 536,5

ES 2 330 140 T3

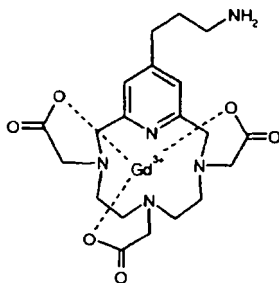
e) *Complejo de gadolinio del ácido [13-(3-terc-butoxicarbonilamino-propil)-6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il]-acético*



Se disuelven 300 mg del compuesto obtenido en la etapa d) en 10 ml de agua, y después se añaden de una vez 100 mg de Gd_2O_3 y el conjunto se calienta hasta $60^\circ C$ durante 3 h 45 min manteniendo el pH entre 5,5 y 6 por adición de una disolución acuosa de NaOH 1N. Después de la filtración, el medio de reacción se evapora y el residuo se cristaliza en etanol. Después del tratamiento mediante una resina Chelex®100 (Bio-Rad) se obtienen 320 mg de cristales blancos.

m/z: ES- 691

f) *Complejo de gadolinio del ácido [13-(3-amino-propil)-6,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il]-acético*



Se mantiene durante 3 h bajo agitación una disolución de 300 mg del complejo obtenido en la etapa e) en 18 ml de CF_3COOH a $25^\circ C$ antes de eliminar el líquido bajo presión reducida.

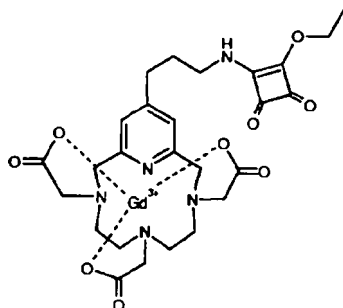
El residuo se recoge en éter dietílico y se filtra la suspensión. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se introduce por porciones en una suspensión de por lo menos 1 ml de resina aniónica baja (OH^-) en 5 ml de agua; al final de la adición, el pH, estable, debe ser de 8 a 8,5.

La resina se separa entonces por filtración, el disolvente se elimina y el residuo se precipita por adición de éter etílico. m = 200 mg.

m/z: ES+ 593

Ejemplo 12

a) *Complejo de gadolinio del ácido {6,9-bis-carboximetil-13-[3-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-propil]-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il}-acético*



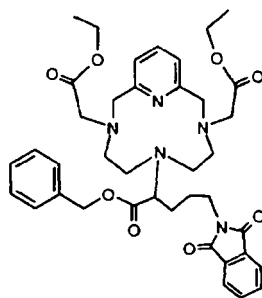
Se seca 1 g del compuesto obtenido en la etapa f) del ejemplo 11 con tolueno, después se suspende en 20 ml de DMSO anhidro bajo capa de argón. Se añaden entonces 0,4 ml de Et₃N secado sobre tamiz (1,7 eq.) y 720 mg de dietilescuarato (Aldrich, 2,5 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo capa de argón durante 1 hora. El medio se precipita en 120 ml de éter. El aceite amarillento se lava con éter etílico. El sólido obtenido se filtra y después se lava con diclorometano.

Se obtienen después de la filtración 700 mg de un sólido blanco.

m/z: ES- 718

Ejemplo 13

a) *Éster bencílico del ácido 2-(3,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pentanoico*

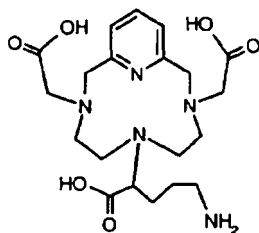


A partir del compuesto obtenido en la etapa f) del ejemplo 1 (1 g) y del éster bencílico del ácido 2-bromo-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-pentanoico (1,5 g) según el modo de funcionamiento descrito en la etapa g) del ejemplo 1, después de la purificación sobre gel de sílice, se obtienen 700 mg de producto.

m/z: ES+ 715

ES 2 330 140 T3

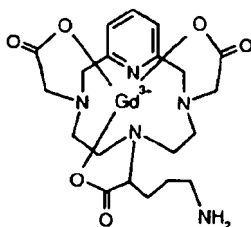
b) *Ácido 5-amino-2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-pentanoico*



Se obtienen 500 mg de producto según el modo de funcionamiento de la etapa h) del ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la etapa a) (1,6 g).

m/z: ES- 436,5

c) *Complejo de gadolinio del ácido 5-amino-2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-pentanoico*

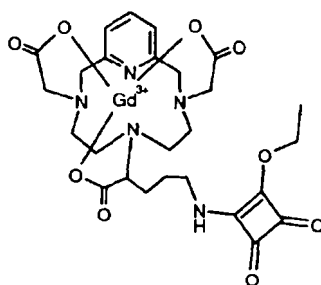


Según el modo de funcionamiento de la etapa i) del ejemplo 1 a partir de 500 mg del compuesto obtenido en la etapa b). m = 620 mg

m/z: ES+ 593

Ejemplo 14

a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-5-(2-etoxi-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-pentanoico*

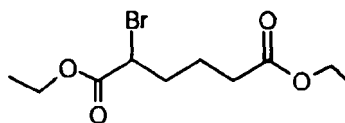


Según el modo de funcionamiento de la etapa a) del ejemplo 12 a partir de 500 mg del compuesto obtenido en la etapa c) del ejemplo 13. m = 410 mg

m/z: ES+ 717

Ejemplo 15

a) Éster dietílico del ácido 2-bromo-hexanodioico

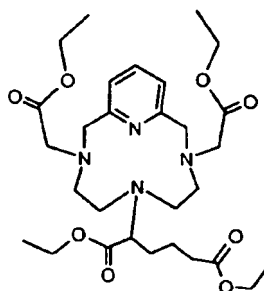


Se añaden 75 g del monoéster etílico del ácido hexanodioico a 123 ml de SOCl_2 y después se lleva durante 3 h a reflujo. Se añaden gota a gota 26,4 ml de Br_2 manteniendo el reflujo. Se deja durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se vierte lentamente a 0°C en 225 ml de etanol. Después de la adición, el medio se deja durante 2 h a 0°C y después se vierte lentamente en 600 ml de agua helada. La fase acuosa se extrae con éter etílico, y la fase eterada se lava con una disolución al 10% de NaHCO_3 y después con agua. Después de la evaporación del éter, el aceite obtenido se destila.

m = 80 g

m/z: ES+ 281

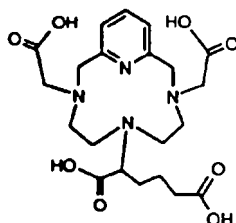
b) Éster dietílico del ácido 2-(3,9-Bis-etoxycarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-hexanodioico



Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa g) del ejemplo 1 se obtienen 750 mg de producto a partir de 1 g de compuesto obtenido en la etapa f) del ejemplo 1, y 1,1 g de producto obtenido en la etapa a), después de la cromatografía sobre una columna de sílice (Merck® 40-60 μm) eluyendo con una mezcla CH_2Cl_2 /acetona 70/30 v/v.

m/z: ES+ 580

c) Ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-hexanodioico

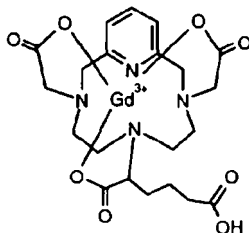


Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa h) del ejemplo 1, se obtienen 220 mg de producto a partir de 500 mg del compuesto obtenido en la etapa b).

m/z: ES- 465

ES 2 330 140 T3

d) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-hexanodioico*

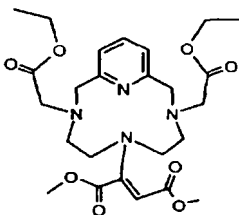


Aplicando el mismo modo de funcionamiento que para la etapa i) del ejemplo 1, se obtienen 180 mg de producto a partir de 200 mg del compuesto obtenido en la etapa c).

m/z: ES- 620

Ejemplo 16

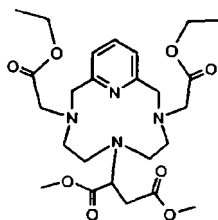
a) *Éster dimetílico del ácido 2-(3,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-but-2-enodioico*



A una disolución de 500 mg de compuesto obtenido en la etapa f) del ejemplo 1 en 20 ml de acetonitrilo, se añaden 380 mg de acetilendicarboxilato de dimetilo y la mezcla se lleva hasta 55°C durante 1 h. Después del enfriamiento, el disolvente se evapora bajo presión reducida y el aceite residual se purifica sobre columna de sílice (Merck® 40-60 µm) eluyendo con una mezcla acetato de etilo/heptano. m = 420 mg

m/z: ES+ 521,6

b) *Éster dimetílico del ácido 2-(3,9-bis-etoxicarbonilmetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-succínico*

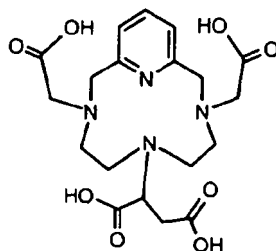


A una disolución compuesta por 400 mg del producto obtenido en la etapa a), por 10 ml de acetonitrilo y por 2 ml de ácido acético se añaden 300 mg de NaBH₃CN. El medio se agita durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida, el aceite residual se disuelve en el diclorometano y la disolución se lava con agua bicarbonatada hasta neutralidad de las aguas de lavado. Después del secado y de la evaporación de la disolución clorometilénica, se obtienen 380 mg de producto.

m/z: ES+ 523,7

ES 2 330 140 T3

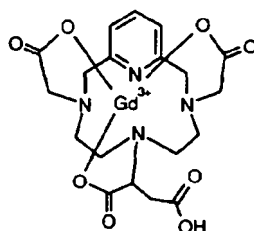
c) *Ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-succínico*



Según el modo de funcionamiento de la etapa h) del ejemplo 1 a partir de 300 mg de producto obtenido en la etapa b). m = 180 mg

m/z: ES- 437

d) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-succínico*



Según el modo de funcionamiento de la etapa i) del ejemplo 1 a partir de 150 mg de compuesto obtenido en la etapa c). m = 170 mg

m/z: ES- 591,5

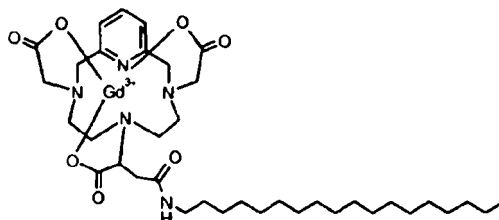
Ejemplo 17

a) *Octadecilamina*

Se hidrogenan 2 g de oleilamina en 120 ml de etanol a 30°C bajo 8 bares de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono. Después de 4 h de reacción y de evaporación del disolvente, se obtienen 1,6 g de producto en forma de un polvo blanco.

m/z: ES+ 270,7

b) *Ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-N-octadecil-succinámico*

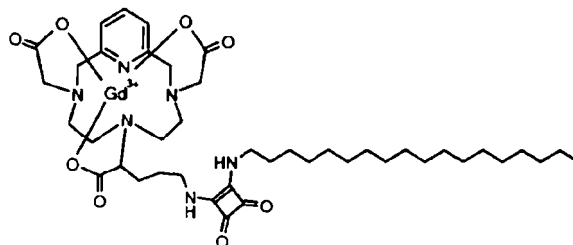


A una disolución de 100 mg del compuesto preparado en la etapa d) del ejemplo 16 en 10 ml de DMF se añaden 50 mg de la amina preparada en la etapa a), 70 mg de DCC (diciclohexilcarbodiimida) y 50 μ l de trietilamina. El medio se agita durante 18 h a temperatura ambiente y después se precipita en etanol. El precipitado se filtra, se aclara con éter etílico y se seca bajo presión reducida. Después de la purificación sobre gel de sílice, se obtienen m = 70 mg de producto.

m/z: ES- 843

Ejemplo 18

a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-5-(2-octadecilamino-3,4-dioxo-ciclobut-1-enilamino)-pentanoico*

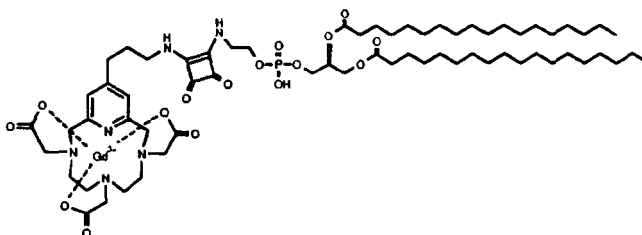


Se suspenden 150 mg de la amina preparada en la etapa a) del ejemplo 17 y 400 mg del compuesto preparado en la etapa a) del ejemplo 14 en 4 ml de DMSO, y se añaden tres equivalentes de trietilamina. La mezcla se agita a 50°C durante 24 h. El medio de reacción se precipita en 40 ml de etanol y el sólido obtenido se lava con éter etílico y se seca a presión reducida. m = 460 mg

m/z: ES+ 940

Ejemplo 19

a) *Complejo de gadolinio del éster 3-[(2-{3,4-dioxo-2-[3-(3,6,9-tris-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-13-il)-propilamino]-ciclobut-1-enilamino}-etoxi)-hidroxi-fosforiloxi]-2-octadecanoiloxi-propílico del ácido octadecanoico*

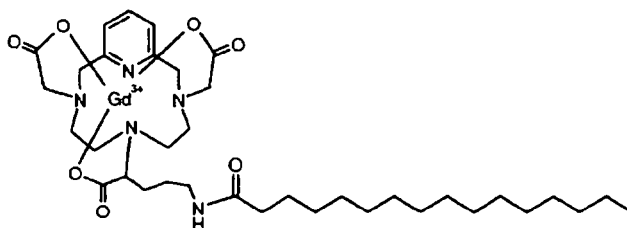


Según el modo de funcionamiento de la etapa a) del ejemplo 18, a partir de 500 mg del compuesto preparado en la etapa a) del ejemplo 12 y 520 mg de DSPE. m = 350 mg

m/z: ES-1417

Ejemplo 20

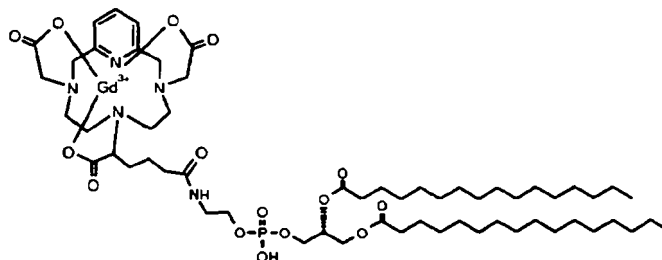
a) *Complejo de gadolinio del ácido 2-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-5-hexadecanoilamino-pentanoico*



Según el modo de funcionamiento de la etapa a) del ejemplo 6 a partir del compuesto obtenido en la etapa c) del ejemplo 13 (300 mg) y 150 mg del cloruro del ácido palmítico. m = 230 mg

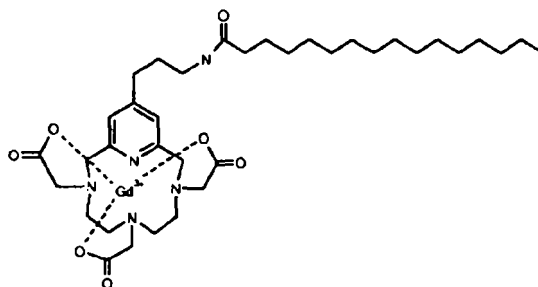
m/z: ES- 829

a) *Complejo de gadolinio del éster 3-(2-[5-(3,9-bis-carboximetil-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-il)-5-carboxi-pentanoilamino]-etoxi)-hidroxi-fosforiloxi)-2-hexadecanoiloxi-propílico del ácido hexadecanoico*



m/z: ES- 1293

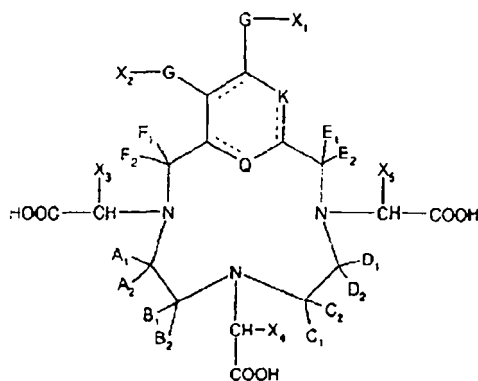
a) *Ácido [6,9-bis-carboximetil-13-(3-hexadecanoilamino-propil)-3,6,9,15-tetraaza-biciclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-3-il]-acético*



m/z: ES- 829.

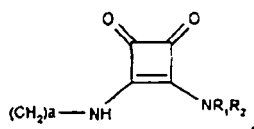
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



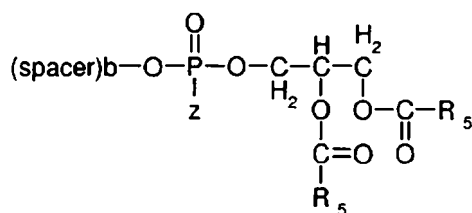
en la que:

- 1) - - - representa una unión simple o doble;
- 2) Q representa un átomo de nitrógeno o un radical NH;
- 3) X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 , idénticos o diferentes, representan independientemente;
 - 3.1) un átomo de hidrógeno;
 - 3.2) un grupo $-(CH_2)_a-CONR_1R_2$, $-(CH_2)_a-NR_1COR_2$, o



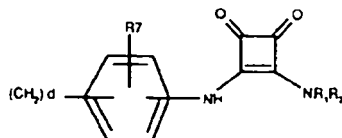
con:

cada R_1, R_2 representa independientemente un átomo H; una cadena alquilo o alqueno en C_7-C_{30} , sustituida o no sustituida, lineal o ramificada o cíclica, eventualmente interrumpida con O, NH, NR_3 o S, en la que R_3 es un alquilo en C_1-C_3 ; o un grupo

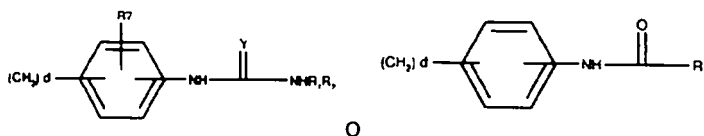


con $b = 0, 1$ ó 2 , Z representa O^- o OH, R_5 representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C_6 a C_{30} , eventualmente sustituido, y "spacer" representa un grupo CH_2CH_2 o polialquilenglicol;

3.3) un grupo



O



O

con:

d comprendido entre 0 y 3;

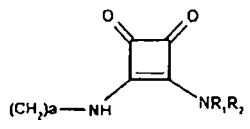
Y seleccionado de entre O y S;

R₇ seleccionado de entre H, OH, CH₃, OCH₃

R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente

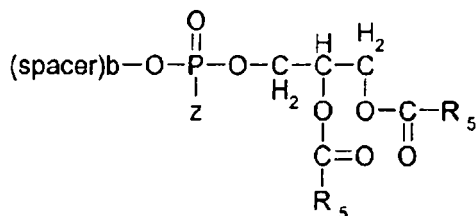
con la condición de que X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ no sean todos H y que por lo menos uno de X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ sea un grupo lipófilo seleccionado de entre:

- un grupo -(CH₂)_a-CONR₁R₂, -(CH₂)_a-NR₁COR₂, o



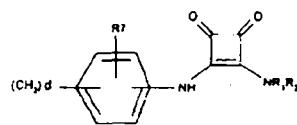
con;

cada R₁, R₂ representan independientemente una cadena alquilo o alquenilo en C₇ a C₃₀, lineal o ramificada o cíclica, eventualmente interrumpida por uno o dos átomos o grupos O, S, NH o NR₃ en el que R₃ es un alquilo en C₁-C₃; o un grupo

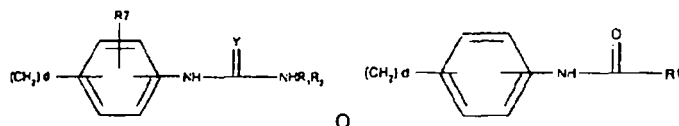


con b = 0, 1 ó 2, Z representa O⁻ o OH, R₅ representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono, ventajosamente en C₆ a C₃₀, eventualmente sustituido, y "spacer" representa un grupo CH₂CH₂ o polialquilenglicol;

- un grupo



O



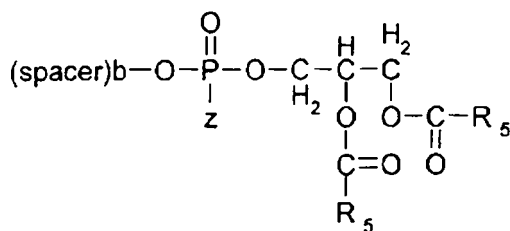
con:

d comprendido entre 0 y 3;

Y seleccionado de entre O y S;

R₇ seleccionado de entre H, OH, CH₃, OCH₃;

cada R₁, R₂ representa independientemente una cadena alquilo o alqueno en C₇ a C₃₀, lineal o ramificada o cíclica, eventualmente interrumpida por uno o dos átomos o grupos O, S, NH, o NR₃ en el que R₃ es un alquilo en C₁-C₃; o un grupo



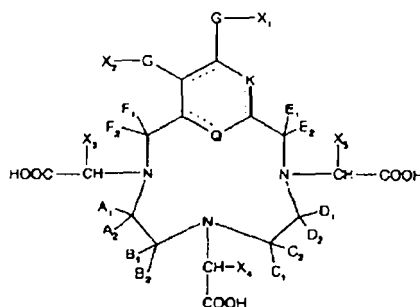
con b = 0, 1 ó 2, Z representa O⁻ o OH, R₅ representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C₆ a C₃₀, eventualmente sustituido, y "spacer" representa un grupo CH₂CH₂ o polialquilenglicol;

4) A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂, D₁, D₂, E₁, E₂, F₁, F₂, representan independientemente unos de otros un grupo H o CH₃ o ciclohexilo;

5) K representa C o N o CH o NH o N⁺R₄, siendo R₄ un grupo en C₁-C₆ seleccionado de entre alquilo, bencilo o bencilo sustituido;

6) G no representa nada o O o NHR₄, R₄ es tal como se ha definido anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuesto de fórmula (I)



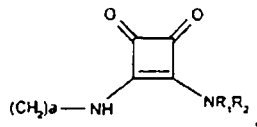
en la que:

1) - - - representa una unión simple o doble

ES 2 330 140 T3

2) Q representa un átomo de nitrógeno o un radical NH

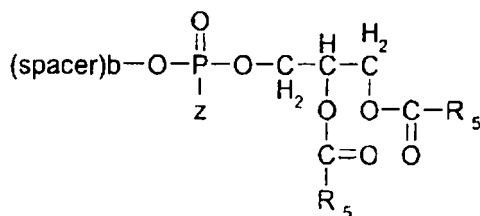
3) X_1 o X_2 , idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo $-(CH_2)_a-$ CONR₁R₂, $(CH_2)_a-NR_1-COR_2$, o



con:

$a = 1, 2 \text{ ó } 3$;

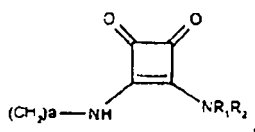
cada R₁, R₂ representa independientemente un átomo H, una cadena alquilo o alqueno en C₇-C₃₀, sustituida o no sustituida, lineal o ramificada o cíclica, o un grupo



con $b = 0, 1 \text{ ó } 2$, Z representa O⁻ o OH, R₅ representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C₆ a C₃₀, eventualmente sustituido, y “spacer” representa un grupo CH₂CH₂ o polialquilenglicol;

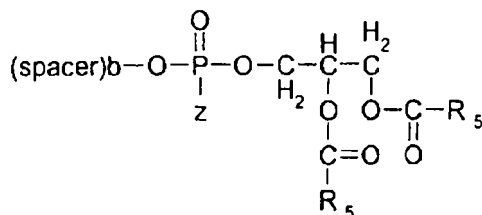
4) X_3 , X_4 y X_5 , idénticos o diferentes, tienen el mismo significado que X_1 o X_2 con la condición de que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 no sean todos H y que por lo menos uno de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 sea un grupo lipófilo seleccionado de entre:

- un grupo $-(CH_2)_a-$ CONR₁R₂, $-(CH_2)_a-NR_1-COR_2$ o



con:

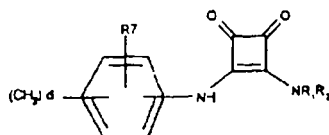
cada R₁, R₂ representa independientemente una cadena alquilo o alqueno en C₇ a C₃₀, lineal o ramificada o cíclica, eventualmente interrumpida con uno o dos átomos o grupos O, S, NH o NR₃, en el que R₃ es un alquilo en C₁-C₃, o un grupo



con $b = 0, 1 \text{ ó } 2$, Z representa O⁻ o OH, R₅ representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C₆ a C₃₀, eventualmente sustituido, y “spacer” representa un grupo CH₂CH₂ o polialquilenglicol;

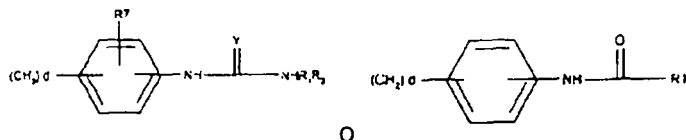
- un grupo

5



O

10



O

15

con:

d comprendido entre 0 y 3;

20

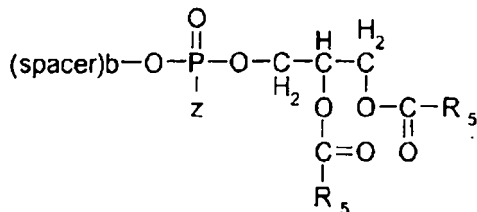
Y seleccionado de entre O y S;

R7 seleccionado de entre H, OH, CH₃, OCH₃;

25

cada R₁, R₂ representa independientemente una cadena alquilo o alquenilo en C₇ a C₃₀, lineal o ramificada o cíclica, eventualmente interrumpida con uno o dos átomos o grupos O, S, NH o NR₃, en el que R₃ es un alquilo en C₁-C₃; o un grupo

30



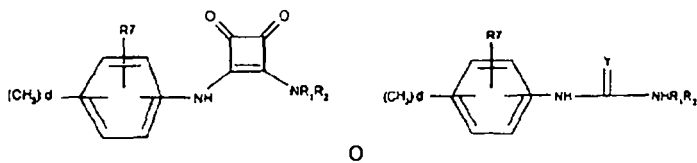
35

con b = 0, 1 ó 2, Z representa O⁻ o OH, R₅ representa un grupo saturado o insaturado de por lo menos 6 átomos de carbono ventajosamente en C₆ a C₃₀, eventualmente sustituido, y "spacer" representa un grupo CH₂CH₂ o polialquilenglicol; o

40

X₃, X₄ y X₅, idénticos o diferentes, representan

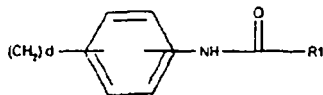
45



O

50

O



55

con:

d comprendido entre 0 y 3;

60

Y seleccionado de entre O y S;

R7 seleccionado de entre H, OH, CH₃, OCH₃;

R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente;

65

5) A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂, D₁, D₂, E₁, E₂, F₁, F₂, representan independientemente unos de otros un grupo H o CH₃ o ciclohexilo;

ES 2 330 140 T3

6) K representa C o N o CH o NH o N^+R_4 , siendo R_4 un grupo en C_1-C_6 seleccionado de entre alquilo, bencilo o bencilo sustituido;

7) G no representa nada o O o NHR_4 , R_4 es tal como se ha definido anteriormente, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R_1 y/o R_2 representan una cadena alquilo o alquenilo en C_7-C_{24} , preferentemente en C_8-C_{18} .

4. Complejo de un ión de metal paramagnético y de un quelato orgánico de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3.

5. Complejo según la reivindicación 4, en el que el ión metálico es un lantánido de número atómico 58-70 o un metal de transición de número atómico 21-29, 42 ó 44.

6. Complejo según la reivindicación 4 ó 5, en el que el ión metálico se selecciona de entre Gd(III), Mn(II), hierro, y disprosio.

7. Composición lipídica fisiológicamente aceptable destinada a la formación de imágenes IRM que comprende por lo menos un complejo según las reivindicaciones 4 a 6.

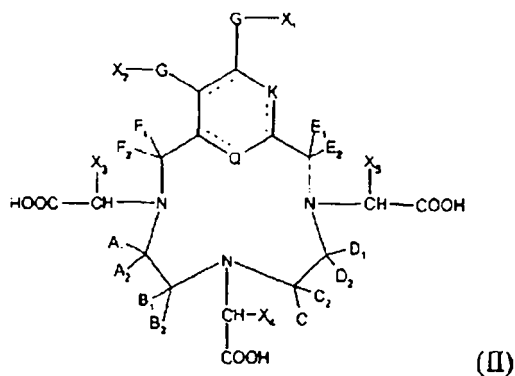
8. Composición según la reivindicación 7 en forma de emulsión, de liposomas, o de micelas.

9. Composición según las reivindicaciones 7 u 8, que comprende agua, una fase lipídica dispersada, eventualmente un fluorocarbono, y por lo menos un complejo según las reivindicaciones 4 a 6.

10. Procedimiento de preparación de una composición según las reivindicaciones 7 a 9, que comprende:

- la preparación de una mezcla que comprende un complejo según las reivindicaciones 4 a 6 y una fase acuosa;
- la agitación de la mezcla de manera que se obtiene una dispersión homogénea de los constituyentes.

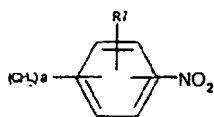
11. Compuesto de fórmula (II)



en la que:

1) --- representa una unión simple o doble;

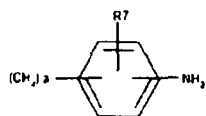
2) $A_1, A_2, B_1, B_2, C_1, C_2, D_1, D_2, E_1, E_2, F_1, F_2, Q, K, R_7$ tienen el mismo significado que en las reivindicaciones anteriores, G no representa nada; y X_1, X_2, X_3, X_4 o X_5 idénticos o diferentes, representan independientemente $(CH_2)_a-NH_2$ o $(CH_2)_a-NO_2$ o



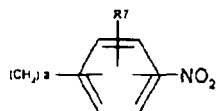
con $a = 1, 2 \text{ ó } 3$ o

ES 2 330 140 T3

A₁, A₂, B₁, B₂, C₁, C₂, D₁, D₂, E₁, E₂, F₁, F₂, Q, K, R₇ tienen el mismo significado que en las reivindicaciones anteriores, G representa O o NHR₄ en el que R₄ tiene el mismo significado que en las reivindicaciones anteriores, y X₁, X₂, X₃, X₄ o X₅ idénticos o diferentes representan independientemente (CH₂)_a-CO₂H, o



o (CH₂)_a-NH₂ o (CH₂)_a-NO₂, o



con a = 1, 2 ó 3.