



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 277 760**

(21) Número de solicitud: **200502455**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/16 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

C01F 17/00 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCION

B1

(22) Fecha de presentación: **10.10.2005**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.07.2007**

Fecha de la concesión: **19.05.2008**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.2008**

(45) Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

(73) Titular/es: **Universidad Nacional de Educación a Distancia (U.N.E.D.)**
c/ Bravo Murillo, 38 - 4^a
28015 Madrid, ES

(72) Inventor/es: **Ballesteros García, Paloma y Pérez Mayoral, Elena**

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Agentes complejantes derivados de ácidos pirazoliletildietilentriaminotetraacéticos. Complejos de Gadolinio (III) con aplicaciones en el diagnóstico clínico por Resonancia Magnética.**

(57) Resumen:

Agentes complejantes derivados de ácidos pirazoliletildietilentriaminotetraacéticos. Complejos de Gadolinio (III) con aplicaciones en el diagnóstico clínico por Resonancia Magnética.

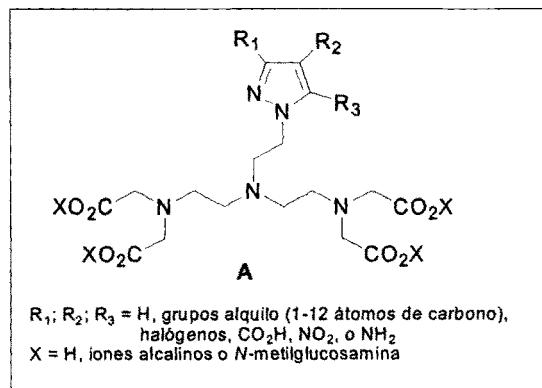
Compuestos de Fórmula General A cuyos complejos paramagnéticos de Gd(III) y otros lantánidos se emplean como agentes de contraste para Imagen por Resonancia Magnética.

Compuestos de Fórmula General A en donde R¹ y/o R² y/o R³ son hidrógenos, cadenas alquílicas de hasta 12 átomos de carbono, halógenos (F, Cl, Br, y I), ácidos carboxílicos y derivados, grupos nitrilo y grupos amino.

Un procedimiento para la obtención de estos compuestos partiendo de los correspondientes bromoethylpirazoles, sintetizados a partir del correspondiente pirazol, que implica las siguientes etapas:

1) alquilación de la amina de partida; 2) desprotección de los grupos terc-butoxicarbonilamino; 3) alquilación de los grupos amino con bromoacetato de metilo y finalmente, 4) la hidrólisis básica que conduce a la sal tetrasódica.

Los complejos de Gd(III) y de otros lantánidos derivados de los compuestos de Formula General A, el procedimiento de obtención de los complejos, y su utilización experimental y clínica en la fabricación de agentes de contraste para el diagnóstico clínico por Imagen de Resonancia Magnética.



Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Agentes complejantes derivados de ácidos pirazoliletildietilentriaminotetraacéticos. Complejos de Gadolinio (III) con aplicaciones en el diagnóstico clínico por Resonancia Magnética.

5

Campo técnico de la invención

Se presenta la síntesis y caracterización de una serie de ligandos con grupos pirazoliletilo de Fórmula General A que se indica a continuación:

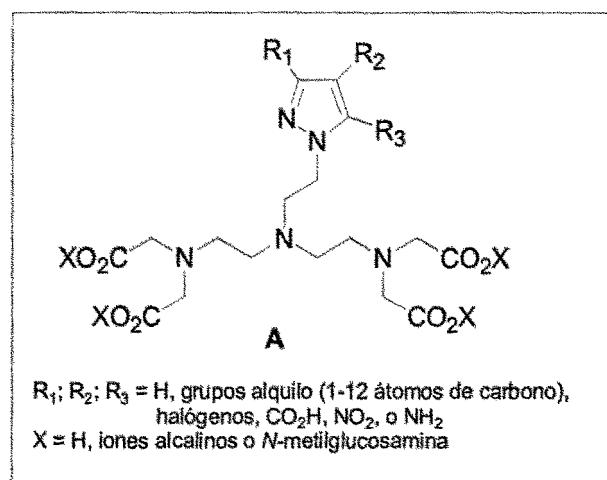
10

15

20

25

30

**Fórmula General**

Se obtiene una nueva serie de complejos de Gd(III) y otros lantánidos derivados de la estructura A que se utilizan como agentes de contraste para Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

35

Estado de la técnica anterior

La gran diferenciación y resolución espacial de los tejidos blandos ha hecho que la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) sea una de las técnicas más utilizadas en el diagnóstico clínico.

40

45

50

55

60

Los principales determinantes del contraste en una imagen de RM son los tiempos de relajación de los protones del agua, T_1 y T_2 . Así, cuando la diferencia de contraste entre regiones sanas y patológicas de un tejido es muy pequeña, debido a pequeñas variaciones en los tiempos de relajación, el uso de agentes de contraste es altamente beneficioso. Los agentes de contraste son sustancias capaces de alterar considerablemente los tiempos de relajación de los protones del agua en los tejidos en donde se distribuyen. El uso de estos agentes supone una gran mejora en el diagnóstico clínico en términos de alta especificidad, mejor caracterización de los tejidos, reducción de artefactos en la imagen e información funcional de los mismos. El diagnóstico temprano del cáncer y de enfermedades vasculares, junto con el seguimiento de una terapia efectiva, puede realizarse empleando nuevas sondas capaces de informarnos sobre acontecimientos específicos que ocurren tanto en un nivel celular como molecular. Por todo ello, los agentes de contraste pueden considerarse como sustancias capaces de dar información acerca del entorno biológico de los tejidos.

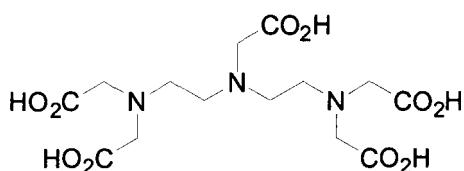
Los agentes de contraste más utilizados en la actualidad son los quelatos paramagnéticos de gadolinio. El ión Gd (III) es el metal más utilizado en Imagen Diagnóstica por tener siete electrones desapareados que lo convierten en el metal paramagnético más estable. Además de tener un spin electrónico alto, tiene un tiempo de relajación electrónico relativamente pequeño, requisito intrínseco que hace que sea un agente de contraste eficaz para el diagnóstico por IRM. Sin embargo el ión Gd(III) libre es muy tóxico y no puede utilizarse en la experimentación *in vivo*, por lo que es absolutamente necesario el desarrollo de agentes complejantes para así disminuir su toxicidad y mantener, en la medida que sea posible, las propiedades que hacen que sea un buen agente de contraste. La efectividad de un agente de contraste se valora, en primer lugar, por la determinación de su relajatividad, es decir por el incremento de la relajación de los protones del agua.

En los últimos 15 años, se han publicado numerosos artículos dirigidos al estudio de la estructura y la dinámica de los complejos de Gd(III), lo que ha supuesto un gran avance en la comprensión de los parámetros estructurales, dinámicos y electrónicos determinantes en la relajatividad de estos complejos.

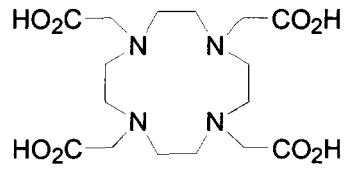
65

Los agentes de contraste más utilizados en imagen diagnóstica son los complejos de gadolinio derivados del ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) y del ácido 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-ciclododecanotetraacético (DOTA).

5



10



15

20

25

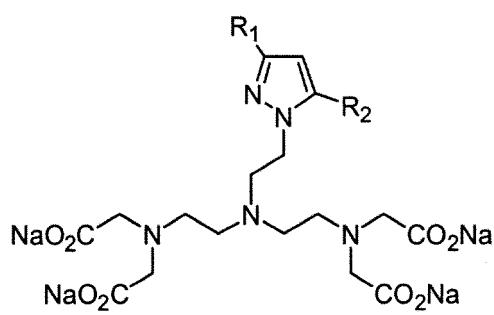
30

Actualmente, la investigación en este campo se centra en el diseño y síntesis de nuevos agentes quelantes que tengan gran afinidad por el metal paramagnético correspondiente, así como una alta relajatividad. En este sentido, se describió una familia de ligandos que incluyen anillos pirazólicos y una unidad de ácido iminodiacético, con afinidad por el ion Gd(III) (Ballesteros García, Paloma *et al.*, Complexons with the structure of N-[2-[azol-1(2)-yl]ethyl] iminodiacetic acids, synthesis, analytical study, and biological applications. PCT Int. Appl. (1996), 43, WO9641797; P. López *et al.*, N-2-(Azol-1(2)-yl)ethyliminodiacetic acids: a novel series of Gd(III) chelators as T2 relaxation agents for magnetic resonance imaging. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 517). Estos agentes quelantes tienen baja afinidad por el ión metálico pero sin embargo, presentan unas propiedades de relajación superiores a la de los complejos comerciales empleados en clínica. Recientemente, se ha descrito una nueva serie de ligandos mixtos con estructura de bi- o bispirazol (P. Ballesteros and S. Cerdán, Nuevos Ligandos de Gd(III) con estructuras bi- y bis-azólicas. PCT Int. Appl., WO 0259097, 2002; E. Pérez Mayoral *et al.* A novel series of complexones with bis- or biazole structure as mixed ligands of paramagnetic contrast agents for MRI. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 5555). En este caso, la constante de estabilidad con el metal ha sido ligeramente mejorada, con respecto a las complexonas antes mencionadas, aunque igualmente baja debido a que estos compuestos forman dobles complejos tetradentados con el metal, lo que hace que no puedan emplearse con fines diagnósticos debido a su toxicidad. Sin embargo, al igual que en los casos anteriores, presentan unas propiedades de relajación (r_1 y r_2) muy superiores a las descritas para complejos de bajo peso molecular. Las propiedades magnéticas de estos complejos suponen un gran avance, con respecto a los complejos comerciales, en términos de eficacia como agentes de contraste. En principio, esta mejora de las propiedades de relajación podría deberse, además de a un número de hidratación alto, a la incorporación de azoles en la estructura de estos ligandos.

35

Más recientemente en el año 2004, se ha solicitado una patente (P. Ballesteros García, E. Pérez Mayoral, Ligandos heterocíclicos y sus complejos de gadolinio (III) con aplicaciones biomédicas, P200402679) en la que se presenta una nueva serie de ácidos pirazoliletildietilaminotetraacéticos con la estructura que se representa a continuación:

40



45

50

1 : $R_1 = R_2 = H$

2 : $R_1 = R_2 = Me$

3 : $R_1 = NH_2$; $R_2 = H$

55

Los complejos de Gd(III) derivados de **1-3** son más eficaces, en términos de relajatividad, $r_{1(2)}$, que **dtpa-Gd(III)** empleado como compuesto de referencia utilizado en el diagnóstico clínico no invasivo por Resonancia Magnética (Tabla 1).

60

65

ES 2 277 760 B1

TABLA 1

Valores de los tiempos de relajación longitudinal y transversal, $T_{1(2)}$, y de relajatividad, $r_{1(2)}$, de los complejos de Gd(III) de 1-3 y dtpa-Gd(III)

5

10

15

20

25

35

40

45

50

55

60

65

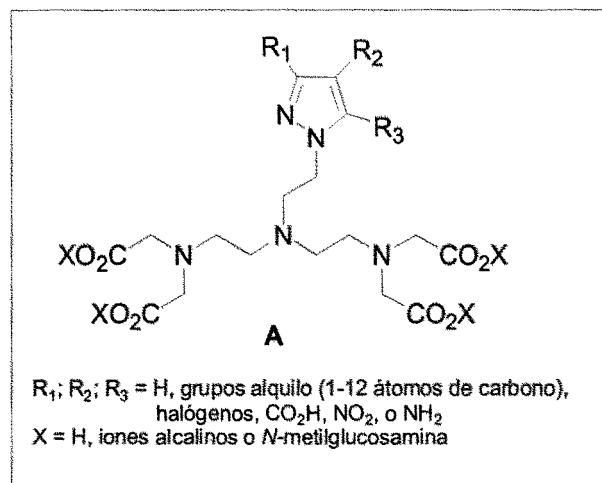
Complejo	T_1 (s)	T_2 (s)	r_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	r_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)
1-Gd(III)	0.20	0.17	4.60 ± 0.01	5.20 ± 0.01
2-Gd(III)	0.15	0.14	6.36 ± 0.01	6.70 ± 0.02
3-Gd(III)	0.16	0.14	5.72 ± 0.01	6.65 ± 0.02
Dtpa-Gd(III)	0.20	0.18	4.62 ± 0.01	5.15 ± 0.01

T_1 : secuencia de inversión-recuperación. T_2 : secuencia de Carr-Purcell-Maiboom-Gill, medidos en un Espectrómetro de 60 MHz (1.5 Tesla) a 25 °C y pH ≈ 7.

En la presente invención se describe una serie de ligandos orgánicos derivados de ácidos pirazoliletildietilentriaminotetraacéticos y sus complejos de Gd(III) y otros lantánidos, con una estructura similar a 1-3. Sorprendentemente, dichos complejos presentan una mayor eficacia que Gd(III)-1-3 para actuar como agentes de contraste. Además, los complejos de esta invención muestran una eficacia muy superior a la de los agentes de contraste que actualmente se emplean en el diagnóstico clínico, como por ejemplo dtpa-Gd(III).

Descripción detallada de la invención

Esta invención presenta una nueva familia de ácidos pirazoliletildietilentriaminotetraacéticos (A) y su síntesis, con la Fórmula General que se indica a continuación:

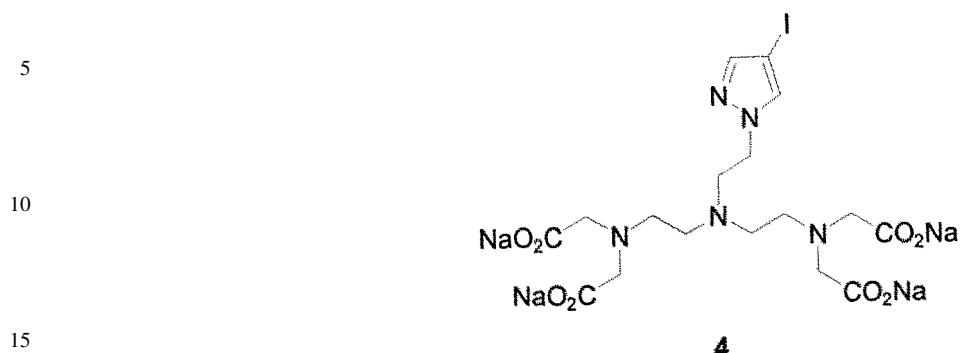


Fórmula General

Los compuestos de la presente invención incluyen un grupo pirazoliletilo en su estructura, sustituido a su vez con radicales R_1 , R_2 , y R_3 que son hidrógenos, cadenas alquílicas de hasta 12 átomos de carbono, halógenos (F, Cl, Br, y I), ácidos carboxílicos y derivados tales como amidas, ésteres y nitrilos, grupos nitro y grupos amino.

Se presenta un estudio de Resonancia Magnética (RM) detallado que nos permite evaluar la eficacia de sus complejos de Gd(III) en disolución como agentes de contraste para IRM.

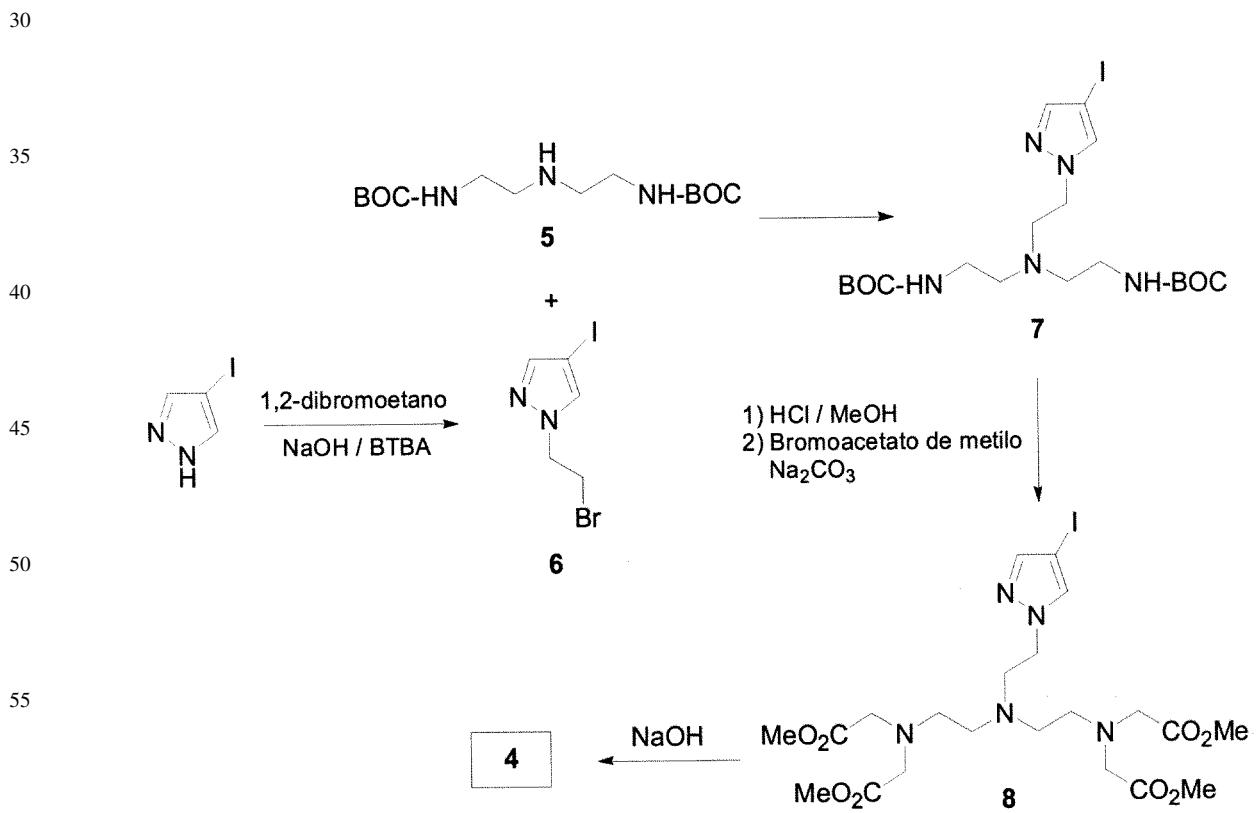
En esta Memoria se describe, como ejemplo, la síntesis del ligando 4 (figura 1).

**Figura 1**

20 El compuesto **4** se ha sintetizado a partir de bis(*terc*-butoxicarbonilamino)dieléctriaminas (**5**) como se indica en el esquema 1. La primera etapa de síntesis consiste en la alquilación del 4-iodopirazol (comercial) empleando 1,2-dibromoetano para obtener el correspondiente bromoetilpirazol (**6**), que por reacción con la amina **5** conduce al compuesto **7**. El tratamiento de **7** en medio ácido y posterior alquilación con bromoacetato de metilo da lugar al aminoéster **8**. Finalmente la hidrólisis básica de **8** conduce al ligando **4** objeto de la invención.

25

Esquema 1



El complejo de gadolinio correspondiente se obtiene por reacción entre cantidades equimoleculares de $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y el correspondiente ligando orgánico en disolución acuosa a temperatura ambiente.

Síntesis del compuesto 4

Ester terc-butílico del ácido (2-[(2-terc-butoxicarbonilamino)ethyl]-[2-(4-iodo-pirazol-1-il)ethyl]amino}ethyl) carbámico (7)

Un mezcla de 2-bromoethyl-4-iodopirazol (**6**) (749 mg; 2.48 mmol) y la amina **5** (1.5 g; 4.95 mmol) se calientan a 80°C durante 5 h. A continuación se deja enfriar, se añaden 20 mL de diclorometano y se filtra el sólido formado. Seguidamente se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOH 98:2). Se obtiene la amina **7** (1.1 g; 71%) en forma de un aceite amarillo; IR (ATR): ν 3341, 1690, 1505, 1247, 1165 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55, 5.54 (2 H, s, H₃, H₄), 4.97 (2 H, s ancho, NH), 4.12 (2 H, t apparente, J = 5.6, 5.3 Hz, CH₂-N(Azol)), 3.02 (4 H, m, CH₂NH-BOC), 2.85 (2 H, t apparente, J = 5.5, 5.3 Hz, CH₂-N), 2.52 (4 H, t, J = 5.6 Hz, N-CH₂), 1.47 (18 H, s, CH₃) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 182, 144.7, 137.2, 134.4, 79.7, 54.1, 53.4, 51.0, 38.3, 28.5 ppm.

Ester metílico del ácido [(2-[[2-(bis-metoxicarbonilmethylamino)ethyl]-[2-(4-iodopirazol-1-il)-ethyl]amino}ethyl)metoxicarbonilmethylamino] acético (8)

Una disolución del carbamato **7** (1 g; 1.91 mmol) en HCl/MeOH (6N; 20 mL) se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Seguidamente se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo en forma de un sólido blanco. A continuación, el sólido obtenido junto con bromoacetato de metilo (1.5 g; 10.98 mmol), K₂CO₃ (2.74 g; 20 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se calienta a reflujo durante 22 h. Seguidamente, se deja enfriar, se filtran las sales formadas y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOH 98:2) obteniéndose el éster **8** (732 mg; 63%) en forma de un aceite amarillo.

IR (ATR): ν 1734, 1435, 1198, 1175, 734 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (1 H, s, H₃), 7.47 (1 H, s, H₅), 4.19 (2 H, t, J = 6.2 Hz, CH₂-N(Azol)), 3.70 (12 H, s, CO₂Me), 3.52 (8 H, s, CH₂CO₂Me), 2.88 (2 H, t apparente, J = 6.2, 5.9 Hz, CH₂-N), 2.70 (4 H, m, N-CH₂CH₂-N), 2.60 (4 H, m, N-CH₂CH₂-N) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 143.7, 134.5, 54.8, 54.03, 53.02, 51.7, 51.1, 50.8 ppm.

Sal tetrasódica del ácido ácido [(2-[[2-(bis-metoxicarbonilmethylamino)ethyl]-[2-(4-iodopirazol-1-il)-ethyl]amino}ethyl)metoxicarbonilmethylamino] acético (4)

Una suspensión de **8** (274 mg; 0.44 mmol), NaOH (70.4 mg; 1.76 mmol) en H₂O destilada (0.6%) se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta la total desaparición del compuesto de partida. A continuación la mezcla de reacción se lava con CH₂Cl₂ y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene **4** (260 mg, 93%) como un sólido amarillo; IR (ATR): ν 1581, 1401, 1327 cm⁻¹; ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 7.80 (1 H, s, H₃), 7.59 (1 H, s, H₅), 4.27 (2 H, t, J = 6 Hz, CH₂-N(Azol)), 3.27 (8 H, s, CH₂CO₂Na), 2.91 (2 H, t, J = 6 Hz, CH₂-N), 2.75 (4 H, m, N-CH₂CH₂-N), 2.67 (4 H, m, N-CH₂CH₂-N) ppm; ¹³C-RMN (100 MHz, D₂O): δ 177.8, 146.4, 137.8, 59.8, 57.4, 54.4, 52.9, 52.0, 51.1 ppm.

Procedimiento general para la síntesis del complejo de Gd(III) del ligando 4: Una disolución de un equivalente de la sal tetrasódica **4** y un equivalente de GdCl₃·6H₂O en 5 mL de agua (MQ) a pH ~5-7, se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida.

Estudio de Resonancia Magnética: relajatividad

Los estudios de Resonancia Magnética que se presentan en esta invención se han realizado en un espectrómetro de 60 MHz (1.5 T). Los tiempos de relajación longitudinal y transversal se han medido a una concentración de 1 mM del ligando orgánico **4** o del correspondiente complejo de Gd(III), 150 mM de NaCl (fuerza iónica) y 100 mM de TRIS/HCl utilizando agua (MQ) como disolvente, a distintas temperaturas y pH.

La relajatividad se ha calculado según la ecuación que se representa a continuación:

$$r_{1(2)} = \Delta [1/T_{1(2)}]/[LGd]$$

en donde, r₁₍₂₎ es la relajatividad longitudinal (transversal), Δ [1/T₁₍₂₎] es la diferencia entre el inverso de los tiempos de relajación longitudinal (transversal) del correspondiente complejo de Gd(III) y del ligando y, [LGd] es la concentración del complejo de Gd(III) empleada (igual a la concentración del ligando).

En la Tabla 2 se recogen los valores de r₁₍₂₎ de los complejos sintetizados a T 25°C y pH~7.

ES 2 277 760 B1

TABLA 2

Valores de relajatividad, $r_{1(2)}$, del complejo de Gd(III) de 4 y dtpa-Gd(III)

Complejo	r_1 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)	r_2 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)
4-Gd(III)	8.96 ± 0.01	9.93 ± 0.03
Dtpa-Gd(III)	4.62 ± 0.01	5.15 ± 0.01

T_1 : secuencia de inversión-recuperación. T_2 : secuencia de Carr-Purcell-Maiboom-Gill, medidos en un Espectrómetro de 60 MHz (1.5 Tesla).

Como puede observarse tanto r_1 como r_2 son muy superiores a los valores obtenidos para **dtpa-Gd(III)**, tomado como compuesto de referencia.

En la presente invención se incluyen las gráficas en las que se representa la dependencia de r , con la temperatura y el pH de los complejos de Gd(III) de **1-4** y **dtpa-Gd(III)**.

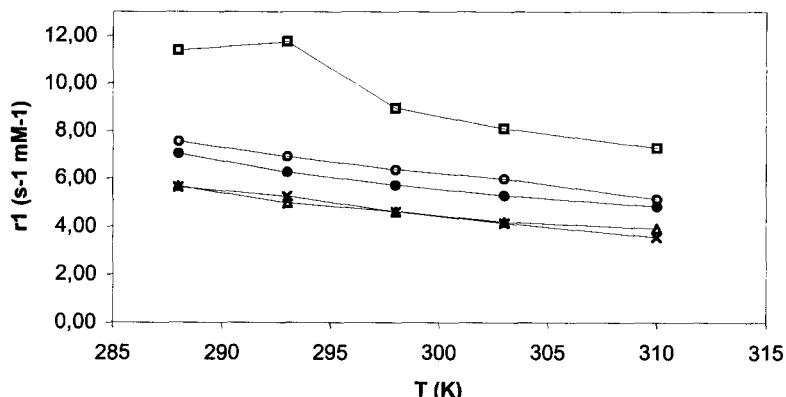


Figura 2. Variación de la relajatividad r_1 con la temperatura en disoluciones acuosas 1mM de of x) **1-Gd(III)**, o) **2-Gd(III)**, ●) **3-Gd(III)**, □) **4-Gd(III)**, y △) **dtpa-Gd(III)**, a un pH ~ 7 y 60 MHz.

En la figura 2 se representa la variación de r_1 con la temperatura a un pH de aproximadamente 7. Se observa que la relajatividad aumenta a medida que baja la temperatura, siendo este comportamiento típico de complejos derivados de ácidos poliaminopolícarboxílicos con una molécula de agua en su primera esfera de coordinación. Según la Teoría de la relajatividad y según las ecuaciones de Solomon-Bloembergen y Morgan puede ocurrir que: a) el tiempo de relajación de los protones del agua de la primera esfera de coordinación ($T_{1(2)M}$) sea menor que el tiempo de residencia de la molécula del agua (τ_M) con lo que la relajatividad disminuye al bajar la temperatura, o por el contrario, b) que $T_{1(2)M}$ sea mayor que τ_M aumentando la relajatividad al disminuir la temperatura. Este último caso es el que justifica el aumento de r_1 a bajas temperaturas en los complejos que se presentan en esta invención.

Ecuaciones de Solomon-Bloembergen y Morgan:

$$r_{1(2)} = q/55.5(T_{1(2)M}) + \tau_M$$

$$1/T_{1(2)M} = k/r^6 f(\tau_c)$$

en donde, q es el número de hidratación del complejo, $T_{1(2)M}$ es el tiempo de relajación longitudinal (transversal) de la molécula de agua directamente unida al metal, τ_M es el tiempo de residencia del agua en la primera esfera de coordinación con el metal, K es una constante, r es la distancia entre los protones del agua y el metal y por último, τ_c es el tiempo de correlación efectivo.

ES 2 277 760 B1

La figura 3 representa la variación de r_1 con el pH medida a 60 MHz y 37°C y se observa que, mientras que la relajatividad de **dtpa-Gd(III)** se mantiene constante en un rango de pH de 9 a aproximadamente 4.5, la relajatividad del complejo que se presenta como ejemplo en esta invención es dependiente del pH. Se puede observar que la relajatividad de **4-Gd(III)** aumenta a medida que el pH disminuye, siendo muy superior a la observada en el caso de **Gd(III)-dtpa** y, r_1 alcanza su valor máximo en un intervalo de pH próximo al pH fisiológico.

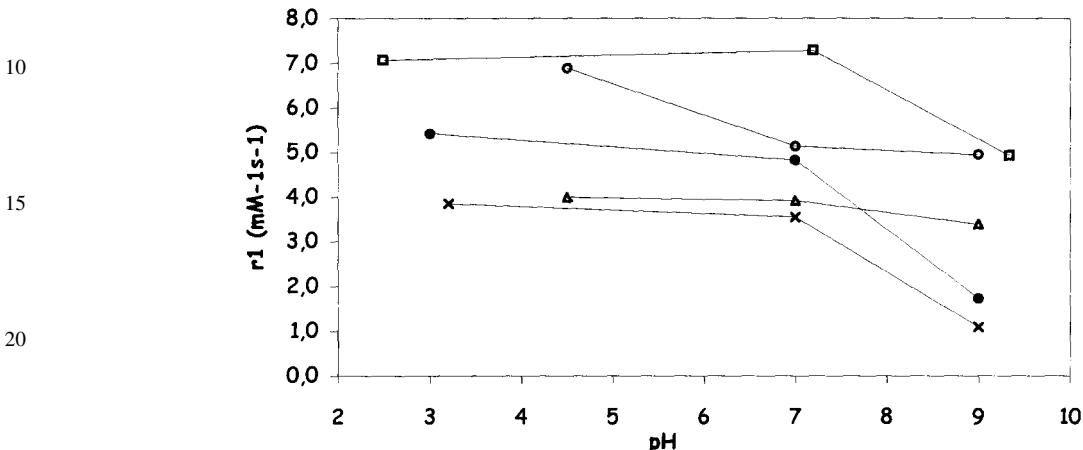


Figura 3. Variación de la relajatividad con el pH en disoluciones acuosas 1mM de of \times) **1-Gd(III)**, \circ) **2-Gd(III)**, \bullet) **3-Gd(III)**, \square) **4-Gd(III)**, y \triangle) **dtpa-Gd(III)**, a una temperatura de 37 °C y 60 MHz.

Finalmente se resalta que teniendo en cuenta el estudio de resonancia magnética anteriormente detallado, **4-Gd(III)** muestra, sorprendentemente, una eficacia muy superior a la de los complejos de Gd(III) de **1-3** y a la de **dtpa-Gd(III)**, complejo de Gd(III) comercial que actualmente se emplea en el diagnóstico clínico por Resonancia Magnética.

40

45

50

55

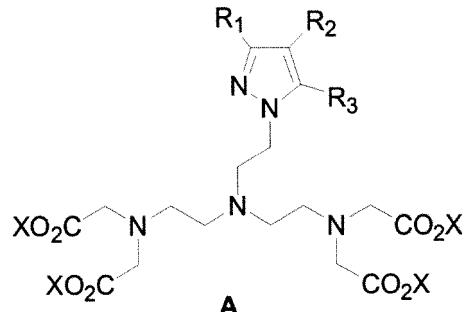
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula General A,

5



20

Donde los radicales R₁, R₂, y R₃ son hidrógenos, cadenas alquílicas de hasta 12 átomos de carbono, halógenos (F, Cl, Br, y I), ácidos carboxílicos y derivados tales como amidas, ésteres y nitrilos, grupos nitro y grupos amino, X es hidrógeno, iones alcalinos o N-metilglucosamina y, cuyos complejos de Gd(III) y otros lantánidos se emplean como agentes de contraste para Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

25

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde los radicales R₁ y R₃ son hidrógenos y R₂ es un átomo de iodo.

30

3. Un procedimiento para la obtención de los compuestos de Fórmula General A de la reivindicación 1 en el que se parte de los correspondientes pirazoles distintamente sustituidos, y que implica las etapas que se indican a continuación: 1) alquilación del pirazol correspondiente con 1,2-dibromoetano en condiciones de transferencia de fase; 2) alquilación en el nitrógeno central de la dietilentriamina protegida empleando los bromoethylpirazoles sintetizados; 3) desprotección de los grupos *terc*-butoxicarbonilamino (BOC) en medio ácido; 4) alquilación de los grupos amino terminales con bromoacetato de metilo en medio básico y finalmente, 5) la hidrólisis básica de los ésteres metílicos para la obtención de la sal tetrasódica.

35

4. Los complejos de Gd(III) de los compuestos de la reivindicación 1 en donde los radicales R₁ y R₂ y R₃ son hidrógenos, cadenas alquílicas de hasta 12 átomos de carbono, halógenos (F, Cl, Br, y I), ácidos carboxílicos y derivados, grupos nitro y grupos amino.

40

5. El complejo de Gd(III) del compuesto de la reivindicación 2 en donde los radicales R₁ y R₃ son hidrógenos y R₂ es un iodo.

45

6. La síntesis de los complejos paramagnéticos de Gd(III), y otros lantánidos, de los ligandos de la reivindicación 1 a 2 mediante una única etapa sintética, que consiste en hacer reaccionar cantidades equimoleculares del ligando orgánico y el cloruro del lantánido correspondiente en agua desionizada (MQ) a temperatura ambiente.

7. El uso de los compuestos de la reivindicación 1 a 2 en la fabricación de agentes de contraste para Resonancia Magnética en el diagnóstico clínico.

50

8. El uso de los complejos de la reivindicación 4 a 5 en la fabricación de agentes de contraste para Resonancia Magnética en el diagnóstico clínico.

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 277 760
(21) N° de solicitud: 200502455
(22) Fecha de presentación de la solicitud: **10.10.2005**
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2094101 A1 (UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACION A DISTANCIA) 01.01.1997, todo el documento.	1-8
A	PEREZ MAYORAL E. A novel series of complexones with bis or biazole structure as mixed ligands of paramagnetic contrast agents for MRI. 1 Diciembre 2003, Vol. 11, Nº 24, páginas 5555-5567. Todo el documento.	1-8
A	US 5676923 A (PLATZEK, J. y col.) 14.10.1997, todo el documento.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 15.06.2007	Examinador E. Albarrán Gómez	Página 1/2
--	---------------------------------	---------------

INFORME DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

Nº de solicitud: 200502455

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 231/16 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

C01F 17/00 (2006.01)