

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 787**

21 Número de solicitud: 201400058

51 Int. Cl.:

C07F 5/00 (2006.01)

C07D 257/02 (2006.01)

C07C 15/38 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

A61K 49/06 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

23.01.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.07.2015

Fecha de la concesión:

25.04.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

03.05.2016

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A
DISTANCIA (51.0%)
C/ Bravo Murillo, 38 4º
28015 Madrid (Madrid) ES;
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (24.5%) y
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID (24.5%)**

72 Inventor/es:

**BALLESTEROS GARCÍA, Paloma;
NEGRI, Viviana y
CALLE HERNÁNDEZ, Daniel**

54 Título: **Compuestos y composiciones que comprenden nanotubos de carbono y compuestos de fórmula (I) y su uso como agentes de contraste**

57 Resumen:

Compuestos y composiciones que comprenden nanotubos de carbono y compuestos de fórmula (I) y su uso como agentes de contraste.

Compuestos que comprenden nanotubos de carbono y quelatos paramagnéticos de gadolinio (III), derivados del ácido 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-ciclododecanotetraacético (DOTA). Estos compuestos son útiles como agentes de contraste para resonancia magnética nuclear, técnica utilizada para la obtención de imágenes para diagnóstico clínico y proporcionar agentes de contraste anisotrópicos alternativos a los habitualmente utilizados. La presente invención se refiere a compuestos que comprenden nanotubos de carbono y compuestos de fórmula (I), donde es indispensable la presencia de un anillo de pireno para la formación de aductos a través de enlaces {pi}-{pi} con los nanotubos de carbono, mono o multicapa y de longitud entre 150 y 300 nm. R está seleccionado, entre otros, por amidas alifáticas, derivados de diamino polietilenglicol escuarato de alquilo y derivados de polietilenglicol unidos a DOTA monoamida. Sus composiciones farmacéuticas se utilizan como agentes de contraste en imagen por resonancia magnética anisotrópica.

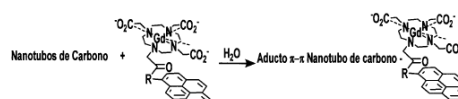


Figura 1

ES 2 541 787 B1

DESCRIPCIÓN

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN NANOTUBOS DE CARBONO Y COMPUESTOS DE FÓRMULA (I) Y SU USO COMO AGENTES DE CONTRASTE

5

CAMPO DE LA INVENCION

El campo de la invención está relacionado con compuestos que comprenden nanotubos de carbono y quelatos paramagnéticos de gadolinio, Gd(III), derivados del ácido 1,4,7,10-tetraaza-1,4,7,10-ciclododecanotetraacético (DOTA). Estos compuestos son útiles como
10 agentes de contraste para resonancia magnética nuclear, técnica utilizada para la obtención de imágenes para diagnóstico clínico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La imagen por resonancia magnética es una técnica no invasiva que se utiliza en el diagnóstico clínico. Cada elemento de la imagen (píxel) tiene una intensidad característica que viene determinada por la cantidad de agua en el elemento de volumen original (voxel), sus propiedades de relajación magnética longitudinal (r_1) y transversal (r_2)
20 y la dinámica del flujo de agua a través del objeto.

Dado que el contenido en agua de los tejidos es muy similar, los principales determinantes del contraste entre dos puntos de una imagen RM son los tiempos de relajación longitudinal (T_1) y transversal (T_2) de los protones del agua.

25

Los agentes de contraste permiten aumentar la calidad, resolución y especificidad de las imágenes obtenidas. Los agentes de contraste disminuyen considerablemente los tiempos de relajación en los tejidos en donde se distribuyen. En muchos casos, el uso de estos agentes supone una gran mejora en el diagnóstico clínico, en términos de alta
30 especificidad, mejor caracterización de los tejidos, reducción de artefactos en la imagen y aumento de la información funcional de los mismos.

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

En el estado de la técnica se han descrito ácidos pirazoliletildietilentriaminotetraacéticos cuyos complejos de Gd (III) presentan unas propiedades de relajatividad superiores a las de los complejos previamente empleados (WO 2006051142, WO 2006051143, ES2277760).

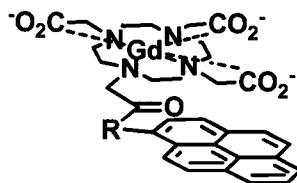
También se ha descrito un agente de contraste nanoestructurado con geometría tubular. La intensidad de la señal de resonancia magnética que proporciona este agente de contraste depende de la orientación promedio del agente de contraste con respecto al campo magnético aplicado (WO 2009087253; V. Negri, et al., Nanotubular Paramagnetic Probes as Contrast Agents for Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, Angewandte Chemie Int. Ed. 49, 1813 –1815 (2010)).

El problema que plantea el estado de la técnica consiste en proporcionar agentes de contraste anisotrópicos alternativos a los descritos en el estado de la técnica.

El objeto de las reivindicaciones de la presente solicitud proporciona la solución a este problema.

20 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que comprenden nanotubos de carbono y compuestos de fórmula (I),



25

(I)

dichos nanotubos de carbono y dichos compuestos de fórmula (I) forman un aducto π - π , donde R está seleccionado entre el grupo compuesto por amidas alifáticas $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CONHR}^1$, con $1 \leq n \leq 3$, donde R^1 son cadenas polietilenglicólicas $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, donde $1 \leq n \leq 5$, compuestos de diamino polietilenglicol escuarato de alquilo y compuestos de polietilenglicol unidos a DOTA monoamida, $\text{C}_6\text{R}^{2-5}\text{R}^6$, donde R^{2-5} está seleccionado entre el grupo compuesto por H, alquilo, alcoxi, alquilamino, amino, halógeno y nitro, R^6 está seleccionado entre el grupo compuesto por cadenas polietilenglicólicas $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, donde

$1 \leq n \leq 5$, compuestos de diamino polietilenglicol escuarato de alquilo y compuestos de polietilenglicol unidos a DOTA monoamida, en adelante compuestos de la invención.

- 5 Los compuestos de la invención son solubles en agua. La intensidad de la señal de resonancia magnética que proporcionan los compuestos de la invención depende de la orientación promedio del agente de contraste con respecto al campo magnético aplicado.

Los compuestos de la invención, teniendo geometría cilíndrica, se diferencian de los agentes de contraste comerciales habituales (de geometría esférica) en que son anisotrópicos. Por este motivo dan lugar a imágenes de intensidades diferentes en función de la dirección con respecto al campo magnético B_0 aplicado como se puede observar en las gráficas.

- 15 Otra realización son los compuestos de la invención, donde dichos nanotubos de carbono son nanotubos de carbono monocapa o multicapa.

Otra realización son los compuestos de la invención, donde dichos nanotubos de carbono tiene una longitud media entre 150 y 300 nm.

20

Otra realización son los compuestos de la invención, donde dichos compuestos de fórmula (I) están seleccionados del grupo compuesto por:

- 2,2',2''-(10-(2-oxo-2-((2-(4-(piren-1-il)butanamido)etil)amino)etil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) triacetato de Gd (III)
- 25 - 2,2',2''-(10-(2,18-dioxo-21-(piren-1-il)-7,10,13-trioxa-3,17-diazaenicosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de Gadolinio (III)
- Triacetato de 2,2',2''-(10-(2-((2-((3,4-dioxo-2-((15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) de Gadolinio (III)
- 30 - 2,2',2''-(10-(16-((3,4-dioxo-2-((4-(piren-1-il)fenil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azaexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il)triacetato de tri-*terc*-butilo.
- DiDOTAmonoPegPirenoTREN.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende los compuestos de la invención, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, en adelante composiciones farmacéuticas de la invención.

- 5 Otra realización es el uso de los compuestos de la invención o de las composiciones farmacéuticas de la invención como agentes de contraste en imagen por resonancia magnética nuclear.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10

Figura 1. Se describe la formación del aducto π - π soluble entre nanotubos de carbono multicapa (MWNTs) y los diferentes compuestos obtenidos.

Figura 2. Síntesis del compuesto 6 (8) (parte del derivado DOTAetilendiamina). La abreviatura DIPEA corresponde a diisoprotilamina, DMF corresponde a
15 dimetilformamida.

Figura 3. Síntesis del compuesto 15. La abreviatura DIPEA corresponde a diisoprotilamina, DMF corresponde a dimetilformamida.

Figura 4. Síntesis del compuesto 19 a partir del derivado del ácido pirenilbutírico y del diamino polietilenglicol escuarato. La abreviatura DIPEA corresponde a diisoprotilamina,
20 DMF corresponde a dimetilformamida.

Figura 5. Panel izquierdo, Imagen TEM a 200kV de nanotubos de carbono fragmentados por ultrasonidos. Panel derecho, distribución de longitudes de los nanotubos.

Figura 6. Síntesis del compuesto 22

Figura 7. Síntesis del compuesto 31. La abreviatura DMF corresponde a
25 dimetilformamida.

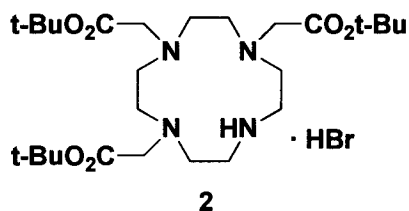
Figura 8. Síntesis del compuesto 35.

Figura 9. Histogramas de los mapas de T1 y T2 procesados y tomados en dos direcciones: paralela (más intensa) y perpendicular al campo magnético aplicado B_0 .

30 MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTE

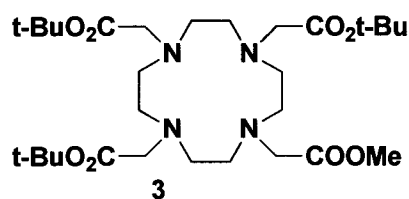
Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 8

A continuación se aportan los detalles de síntesis de todos los compuestos que participan
35 en la síntesis del compuesto 8.

Hidrobromuro de 1,4,7-tris(*tert*-butoxicarbonilmetil)-1,4,7-tetra-aza-ciclododecano

A una suspensión de 2 g (11.61 mmol) de 1,4,7,10-tetrazaciclododecano (1) y 3.22 g
 5 (38.31 mmol) de NaHCO₃ en 25 mL de CH₃CN se le adicionaron, lentamente bajo
 atmósfera de argón, 5.65 mL (38.31 mmol) de bromo acetato de *tert*-butilo, y la mezcla
 de reacción se mantuvo con agitación, a temperatura ambiente, durante 72 h. A
 continuación, se filtró el sólido formado y se evaporó el disolvente a presión reducida. El
 crudo de reacción obtenido se purificó por recristalización, en tolueno, obteniéndose 2.88
 10 g (48%) del compuesto 2 en forma de un sólido blanco.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 1.45 (s, 27H), 2.87 (m, 4H), 2.92 (m, 8 H), 3.09 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.36 (s, 4H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	δ = 27.9, 28.2, 47.5, 49.2, 51.4, 55.7, 58.2, 81.7, 81.8, 169.6, 170.5 ppm
FT-IR (ATR)	ν = 2900, 2582, 2733, 1717, 1367, 1146 cm ⁻¹
P.F.	178-180 °C

4,7-Bis-(*tert*-butoxicarbonilmetil)-10-metoxicarbonilmetil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il) acetato de *tert*-butilo

A una suspensión de 1 g (1.68 mmol) de 2 y 510 mg (3.7 mmol) de K₂CO₃ en 25 mL de
 15 CH₃CN se le adicionaron, lentamente y bajo atmósfera de argón, 0.16 mL (1.85 mmol) de
 bromoacetato de metilo, y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a reflujo
 durante 120 h. A continuación, el crudo de reacción se dejó enfriar, se filtró el sólido
 formado y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó
 20 por cromatografía en columna, sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla
 de CH₂Cl₂/CH₃OH (95/5), obteniéndose 852 mg (87%) del compuesto 3 en forma de
 aceite amarillo.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 1.44 (s, 27 H), 1.77 (m, 2 H), 3.43- 2.11 (m, 22 H), 3.47 (s, 2 H), 3.69 (s, 3 H) ppm
¹³ C-RMN	δ = 27.9, 51.8, 55.7, 81.9, 172.9, 173 ppm

(100 MHz, CDCl₃)

FT-IR (ATR)

Masa Exacta

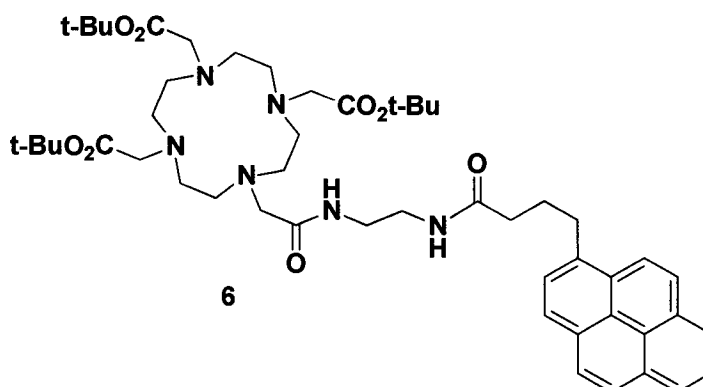
 $\nu = 2976, 2827, 1722, 1368, 1225, 1157, 1106 \text{ cm}^{-1}$ C₂₉H₅₅N₄O₈ [M^{•+}] 587.40144C₂₉H₅₅N₄O₈Na [M^{•+}+Na]: 609.38339**2,2',2''-(10-(2-((2-aminoetil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de tri-*terc*-butilo**

- 5 Una disolución de 100 mg (0.17 mmol) del compuesto 3 en 2 mL de dietilendiamina se mantuvo con agitación, a temperatura ambiente, durante 72 h. A continuación, se evaporó el exceso de etilendiamina a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (9/1/0.1). Se obtuvieron 71 mg (68%) del compuesto 4 en
- 10 forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN(400 MHz, CDCl₃)¹³C-RMN(100 MHz, CDCl₃)

FT-IR (ATR)

Masa Exacta

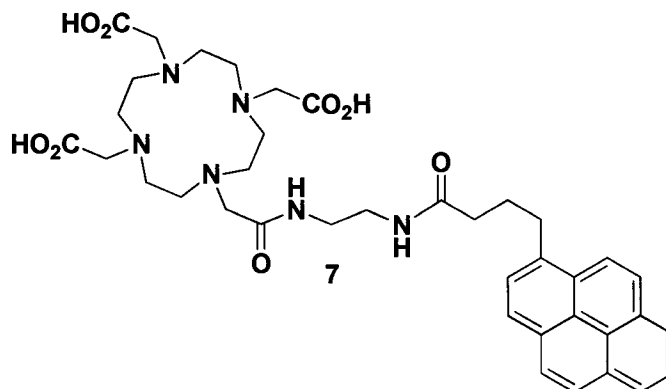
 $\delta = 1.44 \text{ (s, 27H)}, 3.62\text{-}1.95 \text{ (m ancho, 30H)}, 8.81 \text{ (m, 1H, NH)}$
ppm. $\delta = 27.8, 27.9, 41.6, 42.3, 49.0, 51.5, 55.6, 55.9, 81.71, 81.74,$
170.4, 172.0, 172.1 ppm $\nu = 3304, 2974, 1727, 1661, 1551, 1159 \text{ cm}^{-1}$ C₃₀H₅₈N₆O₇Na [M^{•+}+Na]: 637.4249**2,2',2''-(10-(2-oxo-2-((2-(4-(piren-1-il)butanamido)etil)amino)etil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de tri-*terc*-butilo**

- 15 En atmosfera de Argón a una disolución de ácido pirenilbutírico *N*-hidroxi succinimida (5) (960 mg, 1.56 mmol) en 10 mL de dimetilformamida se le añadieron 0.8 mL (4.7 mmol) de diisoprotilamina; se dejó reaccionar durante 10 minutos y finalmente se adicionó una disolución de 4 (601 mg, 1.56 mmol) en 5 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 12 h. Seguidamente, se siguió el curso de la reacción

por TLC y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por extracción líquido-líquido con una disolución acuosa de KHSO_4 a pH 3 y CH_2Cl_2 ; se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo por cromatografía en columna sobre gel de sílice en condiciones isocráticas (95/5/0.5 de DCM/MeOH/ NH_4OH) obteniéndose 476 mg (0.54 mmol) de 6 en forma de aceite marrón con rendimiento del 34%.

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD)	$\delta = 1.41$ (s, 18H), 1.43 (s, 9H) 3.29-1.62 (m ancho, 34H), 7.89 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.05(fs, 3H), 8.14(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 8.17 (ft,2H), 8.33(d, 1H, $J = 8\text{Hz}$,) ppm
^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD)	$\delta = 29.18, 30.27, 31.81, 33.97, 36.78, 38.08, 41.76, 69.92, 71.15, 71.40, 124.49, 126.05, 127.12, 127.79, 128.61, 130.05, 131.78, 132.86, 176.14$
FT-IR (ATR)	$\nu = 3235, 2975, 2931, 2826, 1728, 1670, 1540, 1454, 1368, 1310, 1310, 1228, 1163, 1107, 976, 850 \text{ cm}^{-1}$
Masa Exacta	$\text{C}_{50}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 885.5505, $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 907.5290, $[(\text{M} + 2\text{H})/2]^{2+}$ 443.2788

10 **2,2',2''-(10-(2-oxo-2-((2-(4-(piren-1-il)butanamido)etil)amino)etil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) ácido triacético**



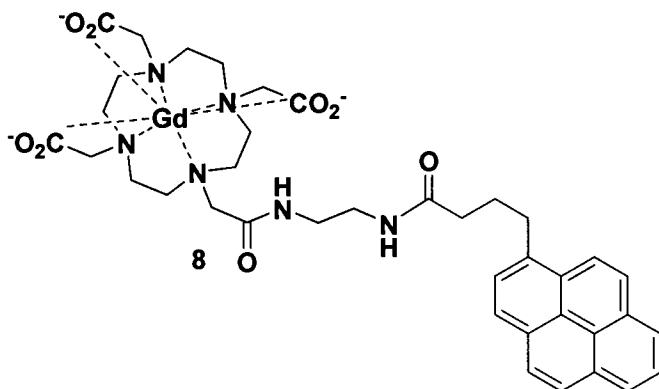
Una mezcla de 130 mg (0.147 mmol) de 6 en 800 mg (8.5 mmol) de fenol se calentó a 60°C; hasta completa disolución de fenol. Posteriormente se añadieron 0.31 mL de HCl 35% (10.18 mmol) y se mantuvo con agitación a 60°C durante 4 horas. Se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa fina. Se purificó el crudo de reacción por extracción líquido-líquido con $\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}$, para eliminar el fenol, posteriormente se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 , finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 61 mg de producto hidrolizado 7 con rendimiento del 58%.

20

^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD)	$\delta = 2.15$ (m, 2H), 2.40 (ft, $J = 8 \text{ Hz}$, 2H), 3.9-3.35 (m ancho 28 H), 7.91 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.93 (fs, 3H), 8.16 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H) 8.19 (ft,2H), 8.39 (d, 1H, $J = 8\text{Hz}$) ppm
---	---

^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD)	$\delta = 29.1, 33.9, 36.9, 39.7, 40.5, 124.5, 125.9, 126, 127.1, 127.8,$ $128.4, 128.6, 129.9, 131.4, 132.3, 132.8, 137.5, 176.5$
FT-IR (ATR)	$\nu = 3235, 2975, 2931, 2826, 1728, 1670, 1540, 1454, 1368, 1310,$ $1310, 1228, 1163, 1107, 976, 850 \text{ cm}^{-1}$
Masa Exacta	$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 717.3581

2,2',2''-(10-(2-oxo-2-((2-(4-(piren-1-il)butanamido)etil)amino)etil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) triacetato de Gd (III)



- 5 A una disolución acuosa de 290 mg (0.0404 mmol) de 7 se le añadieron 226 mg (0.606 mmol) de tricloruro de Gadolinio hexahidrato. Tras subir el pH a 7.02 se mantuvo con agitación a 60°C durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS, confirmándose la formación del complejo. Se eliminó el Gd en exceso subiendo el pH a 8 para favorecer la formación y precipitación de Oxido de Gadolinio que se eliminó
- 10 centrifugando durante 25 minutos a 3000 revoluciones por minuto. Se realizó el test colorimétrico de naranjo de xilenol en tampón de urotropina para verificar ausencia de gadolinio libre, se encontró Gd y se optó por purificar el crudo a través de una columna de chelex en H_2O MQ. Se evaporó el agua de la fracción de interés 254 mg de complejo 8 con un rendimiento del 72%.

FT-IR (ATR)	$\nu = 2940, 2876, 2724, 2551, 1781, 1647, 1636, 1603, 1588, 1557,$ $1509, 1435, 1203, 1159 \text{ cm}^{-1}$
Masa	$\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{GdN}_6\text{O}_8$: $[\text{M}]^-$ 870.06

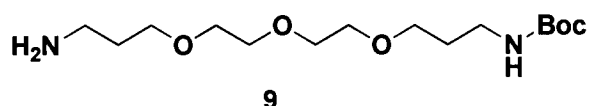
15

Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 15.

A continuación se aportan los detalles de síntesis de todos los compuestos que participan en la síntesis del compuesto 15.

20

(3-(2-(2-(3 aminopropoxi)etoxi)etoxi)propil) carbamato de *terc*-butilo



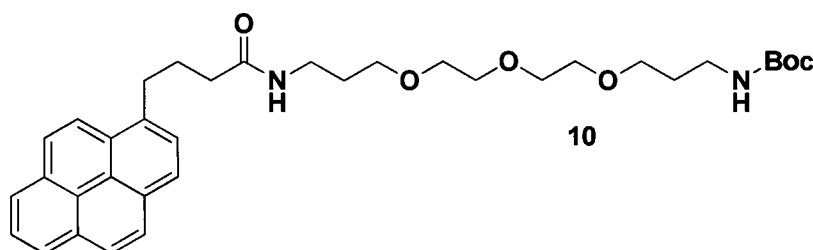
9

A una disolución de 6 g (27.23 mmol) de 4,7,10-trioxadodecandiamina en 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro se le añadieron, a 0 °C y bajo atmósfera de argón durante 1h, 2.97 g (13.61 mmol) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a 0 °C durante 1 h. A continuación, se elevó la temperatura hasta 25 °C y se mantuvo con agitación durante 12 h. Seguidamente, se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, en gradiente de polaridad de 9/1/0.1 hasta 8/2/0.2, obteniéndose 3.135 g (72%) del compuesto 9 en forma de aceite incoloro.

10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	$\delta = 1.41$ (s, 9H), 1.73 (m, 4H), 2.39 (bs, 2H), 2.80 (t, $J = 6.5$, 2H), 3.19 (t, $J = 6.7$, 2H), 3.61-3.51 (m, 12H), 5.16 (bs, 1H) ppm
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	$\delta = 28.2, 29.62, 32.27, 38.44, 39.51, 70.4, 156.08$ ppm
FT-IR (ATR)	3300, 2937, 2871, 2359, 2324, 2163, 2102, 1980, 1711, 1531, 1366, 1276, 1173, 1120, 891.
Masa	$\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.2

(15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil) carbamato de *terc*-butilo

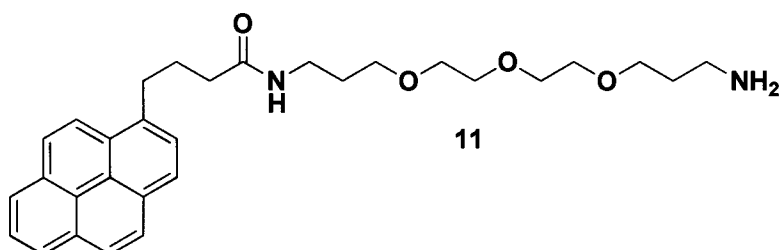


En atmosfera de Argón a una disolución de ácido pirenilbutirico-*N*-hidroxi succinimida (879 mg, 2.27 mmol) en 10 mL de dimetilformamida se le añadieron 1.17 mL (6.84 mmol) de diisoprotilamina; se dejó reaccionar durante 10 minutos y finalmente se adicionó una disolución de 9 (804 mg, 2.5 mmol) en 5 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 12 h. Seguidamente, se siguió el curso de la reacción por TLC y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por extracción líquido-líquido con una disolución acuosa de KHSO_4 a pH 3 y CH_2Cl_2 ; se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 1340 mg de 10 en forma de aceite marrón con rendimiento cuantitativo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	$\delta = 1.41$ (s, 9 H), 1.66 (m, 2H), 1.76(m,2H), 2.22-2.20(m, 2H), 2.27 (m,2H), 3.19(m,2H), 3.41-3.36(m,6H), 3.55-3.51 (m, 10H), 4.89(s ancho, 1H), 6.25(s ancho, 1H), 7.87 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 8(ft, $J = 8\text{Hz}$), 8.02(fs, 2H), 8.10(d, $J = 12\text{Hz}$) 8.17-8.14(dd, 2H, $J^2 = 12\text{Hz}$, $J^3 = 4\text{Hz}$), 8.31(d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H)
--	---

¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	δ = 27.6, 28.4, 28.7, 29.6, 32.8, 35.8, 38.2, 38.6, 69.3, 69.9, 70.1, 70.2, 70.3, 79.1, 123.4, 124.7, 124.9, 125.0, 125.8, 126.6, 127.3, 127.4, 128.7, 129.9, 130.9, 131.8, 135.9, 156.0, 173.0 ppm
FT-IR (ATR)	ν = 2940, 2876, 1781, 1647, 1509, 1203, 1159, 846, 721 cm ⁻¹
Masa Exacta	C ₃₅ H ₄₆ N ₂ O ₆ [M+H] ⁺ : 591.3441, [M+Na] 613.3254

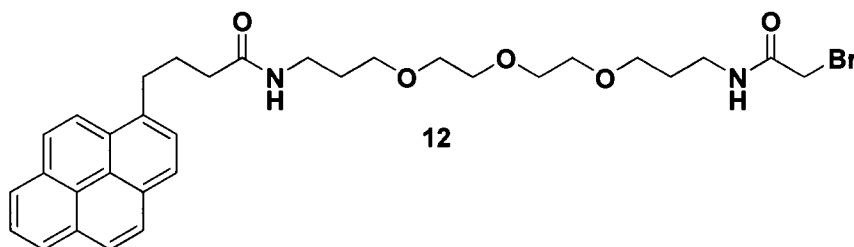
N-(3-(2-(2-(3-aminopropoxi)etoxi)etoxi)propil)-4(piren-1-il)butanamida



A 0°C se puso una disolución de 205 mg (0.35 mmol) de(15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-
 5 trioxa-14-azaoctadecil) carbamato de *terc*-butilo en 10 mL de CH₂Cl₂, se mantuvo con
 agitación durante 10 minutos, se le añadieron 73 µL (0.35 mmol) de trilsopropilsilano y se
 mantuvo con agitación otros 5 minutos. Mientras tanto se preparó una mezcla de 573 µL
 (7 mmol) de ácido trifluoroacético en 1 mL de CH₂Cl₂ se mantuvo a 0°C durante 10
 10 minutos. Se añadió esta segunda mezcla a la reacción, se mantuvo a 0°C 15 minutos y
 posteriormente se subió la temperatura a 25°C manteniendo con agitación durante 2
 horas. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. Tras observar el ión molecular del
 producto hidrolizado y la desaparición del producto con carbamato de *terc* butilo se
 evaporó el disolvente a presión reducida, y se lavó con H₂O y CH₂Cl₂, se evaporó la fase
 acuosa y se secó en alto vacío, obteniéndose 171 mg (0.35 mmol) de producto
 15 hidrolizado 11 con rendimiento cuantitativo.

¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD)	δ= 1.89 – 1.70 (m, 4H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 3.06 – 2.96 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 7.3, 6.7 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.61 – 3.45 (m, 10H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 – 7.98 (m, 1H), 8.05 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 8.22 – 8.12 (m, 4H), 8.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 228.0, 29.2, 30.3, 30.5, 33.8, 36.8, 37.8, 40.2, 69.7, 70.4, 70.9, 71.0, 71.3, 124.4, 125.9, 125.9, 127.1, 127.8, 128.4, 128.6, 129.9, 131.4, 132.3, 132.9, 137.3, 160.4, 175.4 ppm
FT-IR (ATR)	ν = 2940, 2876, 2724, 2551, 1781, 1647, 1636, 1603, 1588, 1557, 1509, 1435, 1203, 1159 cm ⁻¹
Masa	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₄ [M+H] ⁺ : 491.3, [M+Na] 513.2

N-(1-bromo-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azaexadecan-16-il)-4-(piren-1-il)butanamida



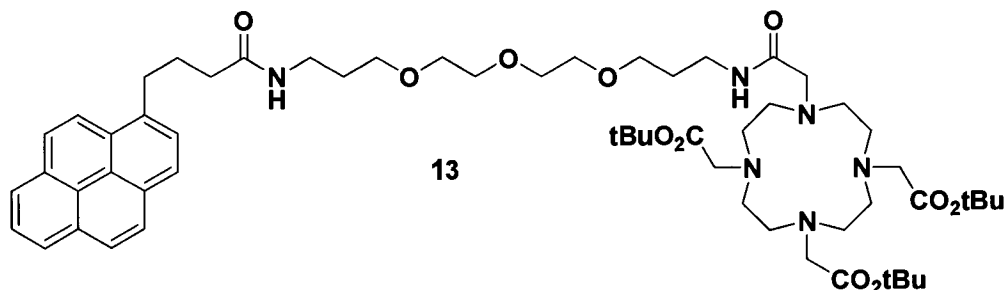
A una disolución de 554 mg (1.128 mmol) de 11 en 10 mL de CH₃CN, a 0°C en atmosfera de Argón, se le añadieron 0.472 mL de Et₃N y a continuación una mezcla de 0.12 mL (1.354 mmol) de bromuro de bromoacetilo en 3 mL de CH₃CN manteniendo la temperatura a 0°C. Después de la adición se elevó la temperatura a 25°C y se mantuvo con agitación durante 48 horas. El crudo de reacción se purificó por extracción líquido-líquido por lavados sucesivos con H₂O, una disolución acuosa de HCl 2N, H₂O y finalmente una disolución acuosa de NaHCO₃ se secó la fase orgánica con MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por columna cromatográfica sobre gel de sílice en gradiente de polaridad (de 98/2/0.2 hasta 96/4/0.4 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) obteniéndose 119.7 mg (0.196 mmol) de 12 con un rendimiento del 17%.

¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ = 1.74 – 1.58 (m, 4H), 2.08 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz), 3.76 (s, 2H), 2H), 3.29 – 3.12 (m, 6H), 3.36 – 3.29 (m, 4H), 3.46 – 3.36 (m, 8H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 3H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 8.21 (dd, *J* = 9.3, 1.2 Hz, 1H) ppm

¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD) δ = 30.3, 33.7, 36.7, 37.8, 38.4, 69.6, 69.8, 70.9, 71.0, 71.3, 124.3, 125.7, 125.8, 125.9, 126.1, 127.6, 128.3, 128.4, 129.8, 131.2, 132.7, 137.2, 169.1, 175.6 ppm

Masa C₃₂H₃₉BrN₂O₅ [M+]⁺: 633.2, [M+2]⁺ 635.2

2,2',2''-(10-(2,18-dioxo-21-(piren-1-il)-7,10,13-trioxa-3,17-diazaenicosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de tri-*terc*-butilo



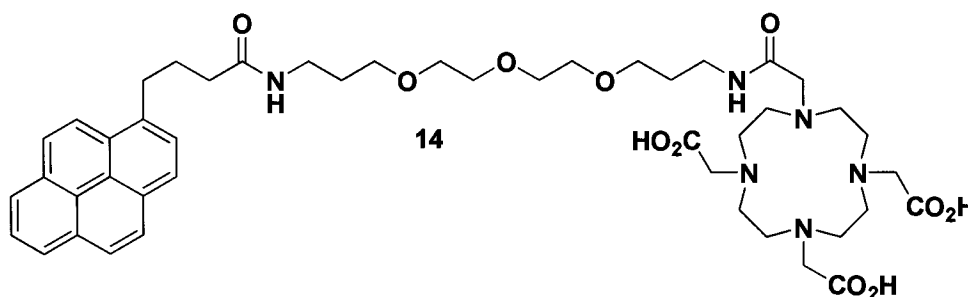
A una mezcla de 102 mg (0.198 mmol) de 2 y de 75 mg de K₂CO₃ en 10 mL de CH₃CN, en atmosfera de argón, se le añadió una disolución de 110 mg (0.179 mmol) de 12 en 3 mL de DMF. Se mantuvo con agitación en atmósfera de argón durante 12 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo por extracción líquido-líquido con H₂O y CH₂Cl₂, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el

disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por columna cromatográfica sobre gel de sílice en gradiente de polaridad (de 95/5/0.5 hasta 9/1/0.1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) obteniéndose 62.7 mg (0.06 mmol) de 13 con un rendimiento del 33.5 %.

¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD)	δ= 1.45 (s, 18H), 1.47 (s, 9H), 1.86 – 1.68 (m, 6H), 3.15 – 1.85 (m, 26H), 3.23 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.49 – 3.37 (m, 6H), 3.62 – 3.49 (m, 12H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 28.4, 29.2, 30.5, 30.7, 33.8, 36.8, 37.7, 37.9, 48.3, 48.5, 48.7, 56.6, 57.1, 69.9, 71.2, 82.6, 82.7, 124.5, 125.9, 126.0, 127.1, 127.8, 128.6, 132.8, 137.5, 173.0, 173.9, 174.3, 175.6 ppm
Masa	C ₅₈ H ₈₈ N ₆ O ₁₁ [M+] ⁺ : 1045.6

5

Ácido 2,2',2''-(10-(2,18-dioxo-21-(piren-1-il)-7,10,13-trioxa-3,17-diazaenicosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacético

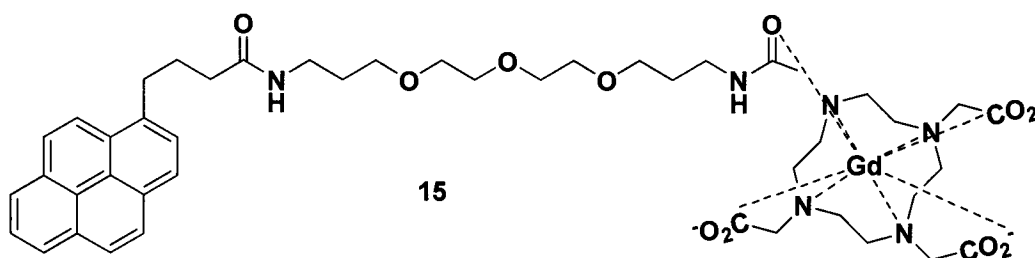


Una mezcla de 63.4 mg (0.06 mmol) de 13 en 564 mg (6 mmol) de fenol se calentó a 60°C; hasta completa disolución de fenol. Posteriormente se añadieron 0.12 mL de HCl 35% (3.9 mmol) y se mantuvo con agitación a 60°C durante 4 horas. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS. Se purificó el crudo de reacción por extracción líquido-líquido con H₂O/Et₂O, para eliminar el fenol, posteriormente se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 173.9 mg de producto hidrolizado 14 con rendimiento cuantitativo.

15

¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD)	δ=1.40 – 1.20 (m, 4H), 1.74 (dt, J = 20.3, 6.4 Hz, 8H), 2.16 (p, J = 7.6 Hz, 4H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.30 – 3.19 (m, 8H), 3.58 – 3.35 (m, 18H), 3.66 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 4H), 8.24 – 8.12 (m, 3H), 8.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 29.2, 30.2, 30.4, 33.8, 36.8, 37.9, 37.9, 69.9, 71.1, 71.4, 124.5, 125.9, 126.2, 127.7, 128.5, 129.9, 132.3, 132.8, 137.4, 175.8 ppm
Masa	C ₄₆ H ₆₄ N ₆ O ₁₁ :[M+H] ⁺ +876.4

2,2',2''-(10-(2,18-dioxo-21-(piren-1-il)-7,10,13-trioxa-3,17-diazaenicosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de Gadolinio (III)



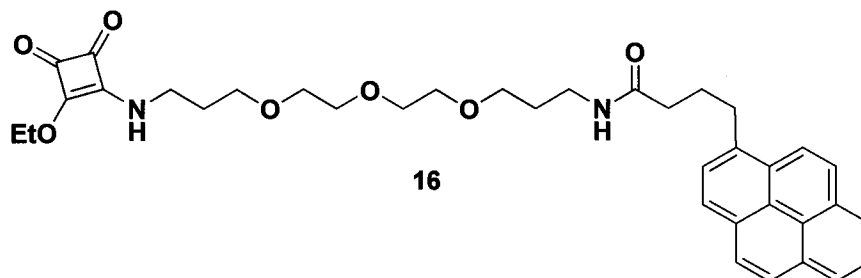
A una disolución acuosa de 35.3 mg (0.04 mmol) de 14 se le añadieron 22.3 mg (0.06 mmol) de tricloruro de Gadolinio hexahidrato. Tras subir el pH a 7.02 se mantuvo con agitación a 60°C durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS, confirmándose la formación del complejo. Se eliminó el Gd en exceso subiendo el pH a 8 para favorecer la formación y precipitación de Oxido de Gadolinio que se eliminó centrifugando durante 25 minutos a 3000 revoluciones por minuto. Se realizó el test colorimétrico de naranjo de xilenol en tampón de urotropina para verificar ausencia de gadolinio libre, se encontró Gd y se optó por purificar el crudo a través de una columna de chelex en un tampón de TRIS (0.5M) a pH 7.03. Se evaporó el agua de la fracción de interés 284.3 mg de complejo 15 con un rendimiento cuantitativo.

FT-IR (ATR) $\nu = 2940, 2876, 2724, 2551, 1781, 1647, 1636, 1603, 1588, 1557, 1509, 1435, 1203, 1159 \text{ cm}^{-1}$
 Masa $\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{GdN}_6\text{O}_{11} \cdot [\text{M}+\text{H}]^+ 1032.37, [\text{M}+\text{Na}] 1054.35$
 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2 516.70$

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 19.

A continuación se aportan los detalles de síntesis de todos los compuestos que participan en la síntesis del compuesto 19

***N*-(3-(2-(2-(3-((2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)propoxi)etoxi)etoxi)propil)-4-(piren-1-il)butanamida**

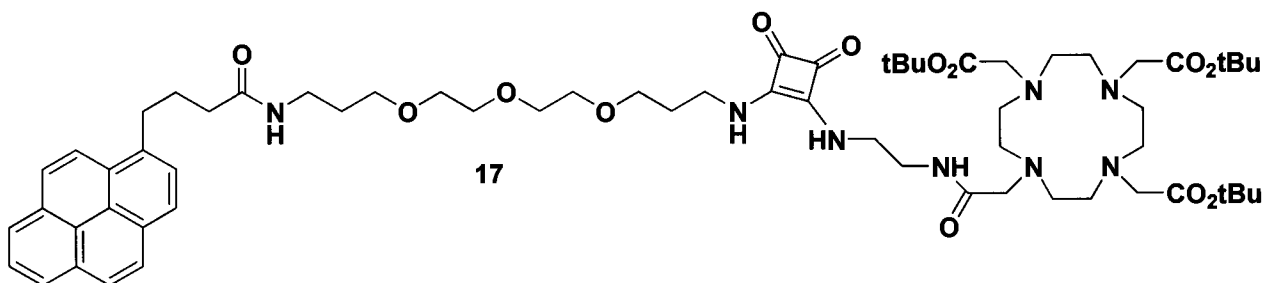


A 0°C a una disolución de 772 mg de 11 en 10mL de EtOH se le añadió lentamente una mezcla de 126 μL (0.85 mmol) de 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona en 3mL de EtOH, se mantuvo con agitación a 0°C durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo se subió la temperatura a 25°C y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por TLC y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto

por cromatografía en columna sobre gel de sílice en condiciones isocráticas (97/3/0.3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) obteniéndose 435.8 mg (0.708 mmol) de con un rendimiento del 45% de 16.

^1H -RMN (400MHz, CDCl_3)	(=1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.22 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 3.58 – 3.27 (m, 18H), 3.69 (s, 1H), 4.68 (c, $J = 7.8, 7.2$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 13.0$ Hz, 3H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)ppm
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	$\delta = 15.8, 27.6, 28.7, 29.3, 30.1, 32.7, 35.6, 38.1, 43.5, 69.4, 69.6,$ 69.9, 70.2, 70.3, 123.4, 124.7, 125.0, 125.8, 126.6, 127.4, 128.7, 129.9, 130.8, 131.3, 135.9, 172.3, 173.7, 176.9, 183.0, 189.2 ppm
FT-IR (ATR)	$\nu = 3303, 2929, 2866, 1804, 1706, 1606, 1587, 1416, 1344, 1089,$ 844 cm^{-1}
Masa Exacta	$\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 615.3038

5 **2,2',2''-(10-(2-((2-((3,4-dioxo-2-((15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecane-1,4,7-triil) triacetato de tri-*ferc*-butilo**

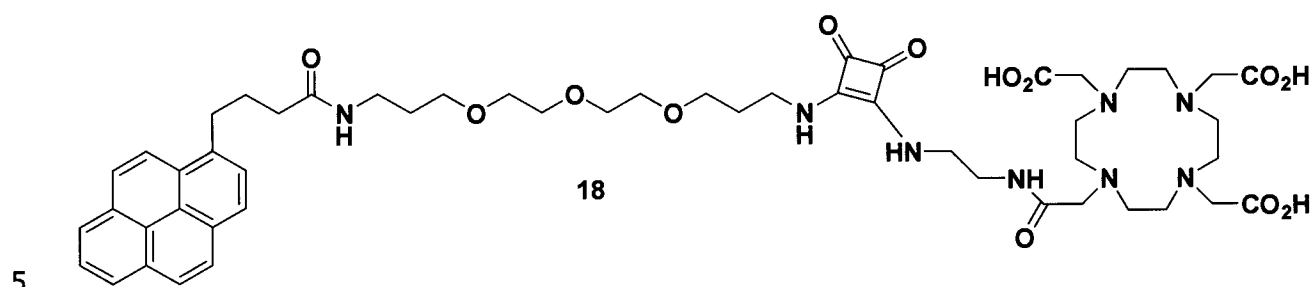


- 10 A 0°C a una disolución de 472 mg (0.779 mmol) de 4 en 5 mL de EtOH se le añadieron 0.5 mL (3.54 mmol) de trietilamina, se mantuvo con agitación durante 10 minutos y finalmente se adicionó lentamente una mezcla de 438 mg (0.708 mmol) de 16 en 5mL de EtOH, se mantuvo con agitación a 0°C durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo se subió la temperatura a 25°C y se mantuvo con agitación durante 48 horas. Se siguió el
- 15 curso de la reacción por TLC y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por extracción líquido-líquido con una disolución acuosa de KHSO_4 a pH 3 y CH_2Cl_2 ; se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 835 mg de producto. Se purificó el crudo por cromatografía en
- 20 columna sobre gel de sílice en gradiente de polaridad (de 98/2/0.2 hasta 0/90/10 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) obteniéndose 518.9 mg (0.439 mmol) de 17 con un rendimiento del 62%.

^1H -RMN (400MHz, CD_3OD , 20 °C)	$\delta=1.43(\text{s}, 18\text{H}), 1.45(\text{s}, 9\text{H})$ 3.36-1.77 (multiplete ancho,), 3.55- 3.49 (m, 10H), 7.89 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.91(ft, $J = 8\text{Hz}$), 8.00(fs, 2H), 8.02(d, $J=12\text{Hz}$, 2H) 8.18-8.12(dd,2H, $J^2=12\text{Hz}, J^3=4\text{Hz}$), 8.33(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H)
--	--

¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 28.4, 29.3, 30.4, 32.1, 33.8, 36.9, 37.9, 41.5, 42.6, 44.8, 56.6, 57.0, 69.1, 69.9, 71.1, 71.4, 82.6, 82.7, 124.6, 125.9, 126.1, 126.2, 127.2, 127.8, 128.5, 128.6, 129.9, 131.3, 132.3, 132.8, 137.5, 169.5, 173.6, 174.2, 175.6, 183.3.
FT-IR (ATR)	ν = 3232, 2930, 2864, 1784, 1727, 1672, 1603, 1533, 1451, 1386, 1306, 1228, 1162, 1106, 850 cm ⁻¹
Masa Exacta	C ₆₄ H ₉₄ N ₈ O ₁₃ [M+H] ⁺ 1183.7037, [(M+2H)/2] ²⁺ 592.3552

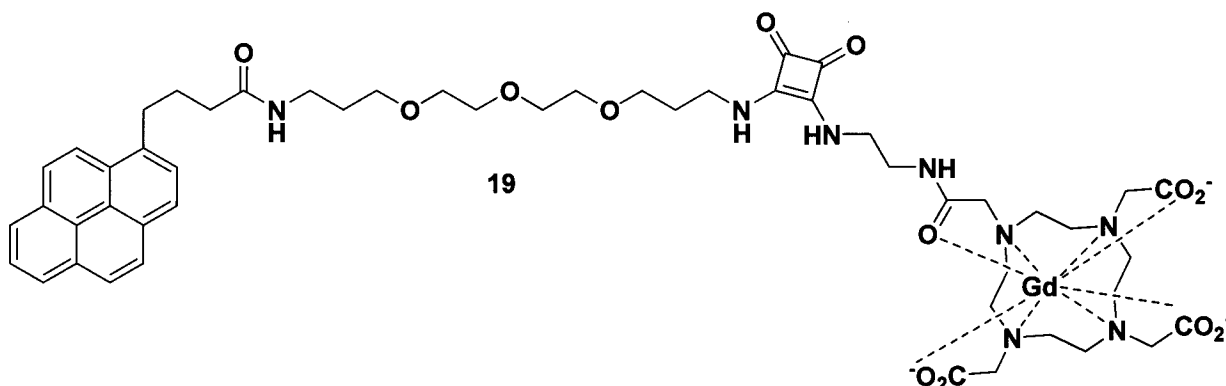
Ácido 2,2',2''-(10-(2-((2-((3,4-dioxo-2-((15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il)triacético



Una mezcla de 179.5mg (0.151 mmol) de 17 en 1421 mg (15.1 mmol) de fenol se calentó a 60°C hasta completa disolución de fenol. Posteriormente se añadieron 0.552 mL de HCl 35% (18.12 mmol) y se mantuvo con agitación a 60°C durante 4 horas. Se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa fina. Se purificó el crudo de reacción por extracción líquido-líquido con H₂O/Et₂O, para eliminar el fenol, posteriormente se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂, finalmente se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 173.9 mg de producto hidrolizado 18 con rendimiento cuantitativo.

¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD)	δ=1.38 – 1.26 (m, 4H), 1.85 – 1.70 (m, 4H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 3.72 – 3.36 (m, 18H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.11 – 7.97 (m, 3H), 8.24 – 8.12 (m, 4H), 8.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 29.2, 30.3, 31.8, 33.9, 36.8, 38.1, 41.7, 69.9, 71.1, 71.4, 124.5, 126.0, 127.1, 127.8, 128.6, 130.0, 131.8, 132.8, 176.1
FT-IR (ATR)	ν = 2940, 2876, 2724, 2551, 1781, 1647, 1636, 1603, 1588, 1557, 1509, 1435, 1203, 1159 cm ⁻¹
Masa	C ₅₂ H ₇₀ N ₈ O ₁₃ [M+H] ⁺ 1015.5, [M+2H/2] ²⁺ 508.4, [M-H] ⁻ :1013.5

15 **2,2',2''-(10-(2-((2-((3,4-dioxo-2-((15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de Gadolinio (III)**



A una disolución acuosa de 147.4 mg (0.145 mmol) de 18 se le añadieron 81 mg (0.217 mmol) de triclorigo de Gadolinio hexahidrato. Tras subir el pH a 7.02 se mantuvo con agitación a 60°C durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por HPLC-MS, confirmándose la formación del complejo. Se eliminó el Gd en exceso subiendo el pH a 8 para favorecer la formación y precipitación de Oxido de Gadolinio que se eliminó centrifugando durante 25 minutos a 3000 revoluciones por minuto. Se comprobó la ausencia de Gd libre por medio del test colorimétrico de naranja de xilenol en tampón de urotropina. Se evaporó el agua obteniéndose 133 mg (0.113 mmol) de complejo de Gadolinio 19 con un rendimiento del 78%.

FT-IR (ATR) $\nu = 2940, 2876, 2724, 2551, 1781, 1647, 1636, 1603, 1588, 1557, 1509, 1435, 1203, 1159 \text{ cm}^{-1}$
 Masa $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1169.2, $[\text{M}+2\text{H}/2]^{2+}$: 584.6

Ejemplo 4. Síntesis del aducto del compuesto 19 con nanotubos de carbono

Nanotubos de carbono multicapa fragmentados por ultrasonido (MWCNTs)

En un matraz se pusieron 200 mg de nanotubos de carbono multicapa con un diámetro exterior menor de 10 nm y una longitud entre 1 y 2 μm en 75 mL de Tolueno. Se sonicó la suspensión en sonicador de punta con potencia de salida de 25W manteniendo la temperatura de la reacción controlada por debajo de 30°C durante 100 horas. Al cabo de las 100 horas se filtró la reacción sobre membrana Omnipore[®] (0.45 μm de diámetro) en vacío y se lavó con H₂O y acetona. Se secaron obteniéndose 180 mg de nanotubos de carbono multicapa. Se analizaron por TEM (200kV) sobre una rejilla de carbono y cobre y se analizaron con el programa Image J para medir la longitud de los mismos.

FT-IR (ATR) $\nu = 3313, 2938, 2900, 1709, 1602, 1531, 1080 \text{ cm}^{-1}$

Se ha estudiado el tamaño de los MWCNTs fragmentados por sonicación con sonicador de punta registrando imágenes TEM (200kV) y analizándolas con ImageJ, obteniéndose la distribución de longitudes que se muestra en la Figura 5.

5 Aducto MWCNTs - 2,2',2''-(10-(2-((2-((3,4-dioxo-2-((15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de Gd(III)

10 A 40 mg de MWCNTs cortados por ultrasonidos en 30 mL de H₂O se añadieron 100 mg del compuesto 19 Se sonicó con sonicador de punta (potencia de salida 10W) durante 3 horas manteniendo la reacción a una temperatura inferior a 30°C. Transcurrido este tiempo se purificó la reacción por diálisis empleando membranas Spectra Pore[®] (cut-off 3500D). Se dializó durante 24 horas cambiando el H₂O de diálisis cada 12 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El aducto obtenido se analizó por resonancia
15 magnética, fluorescencia y TEM.

En la Figura 9 se muestran los histogramas de los mapas de T1 y T2 procesados y tomados en dos direcciones: paralela (más intensa) y perpendicular al campo magnético aplicado B₀.

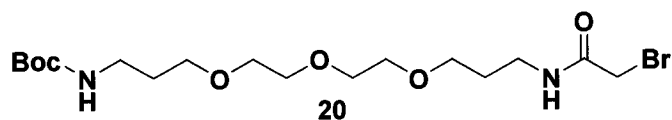
20

Ejemplo 5. Síntesis del compuesto 29.

A continuación se aportan los detalles de síntesis de todos los compuestos que participan en la síntesis del compuesto 29.

25

(1-bromo-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azaexadecan-16-il)carbamato de -*tert*-butilo



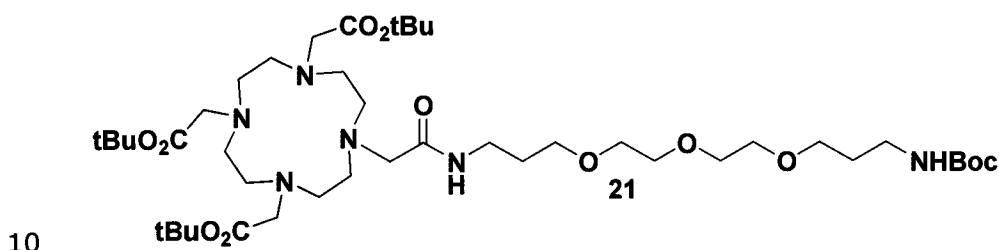
30 A una disolución de 984.1 mg (3.07 mmol) de 9 en 20 mL de CH₃CN seco se le añadieron, a 0°C y bajo atmosfera de Argon, 466 mg (3.37 mmol) de carbonato potásico. La reacción se mantuvo con agitación durante 15' y se adicionó lentamente una mezcla de 0.3 mL (3.44 mmol) de bromuro de bromoacetilo en 5 mL de CH₃CN seco; se mantuvo con agitación a 0°C durante una hora y al cabo de este tiempo se elevó la temperatura a 25°C, se dejó reaccionar durante 12 horas. Se siguió el curso de la reacción por TLC. Se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo de reacción por

extracción líquido-líquido con una disolución acuosa de KHSO_4 a pH 3 y CH_2Cl_2 ; seguidamente con una disolución acuosa de NaOH , finalmente se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de

5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$, en gradiente de polaridad (95/5/0.5 hasta 9/1/0.1), obteniéndose 778.6 mg (57%) del compuesto 20 en forma de aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	$\delta = 1.44$ (s, 9H), 1.73 (m, 2H), 1.81(m, 2H), 3.22 (t, $J = 6.5$ Hz 2H), 3.45-3.37 (m, 2 Hz), 3.53 (t, $J = 6$ Hz), 3.71-3.57 (m, 10H), 3.85(s, 2H) 4.91(s ancho, 1H), 7.19 (bs, 1H) ppm
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	$\delta = 28.4, 29.3, 29.6, 38.6, 39.0, 69.5, 70.2, 70.5, 79.0, 156.0, 165.5$ ppm
FT-IR (ATR)	$\nu = 3310, 2930, 2870, 1712, 1668, 1530, 1454, 1336, 1273, 1250, 1171, 1119$ cm^{-1}
Masa Exacta	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{BrNaN}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 463.1417

2,2',2''-(10-(2,2-dimetil-4,20-dioxo-3,9,12,15-tetraoxa-5,19-diazaenicosan-21-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato tri-*terc*-butilo

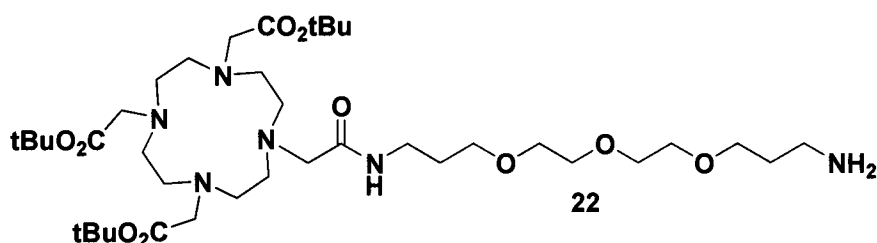


A 0°C , en atmósfera de Argón, a una disolución de 533.52 mg (1.036 mmol) de 2 en CH_3CN seco se le añadieron 573.05 mg (4.146 mmol) de K_2CO_3 , y posteriormente una disolución de 549 mg (1.24 mmol) de 20 en CH_3CN . Se mantuvo la mezcla de reacción con agitación a 0°C durante 1 hora, se elevó la temperatura hasta 25°C y se mantuvo

15 con agitación durante 48 horas. Se siguió el curso de la reacción por cromatografía en capa fina (TLC) y en HPLC-MS, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna sobre sílice en gradiente de polaridad (de 95/5/0.5 hasta 9/1/0.1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) obteniéndose 792.6 mg (0.9 mmol) de 21 con un rendimiento del 90%.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)	$\delta = 1.42$ (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45(s, 18H), 1.9-1.73 (m, 4H), 3.40-1.95 (m ancho, 28), 3.69-3.51 (m, 12H), 4.89 (s ancho, 1H), 8.3 (bs, 1H)
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)	$\delta = 28.1, 28.4, 29, 29.5, 36.9, 38.5, 48.2, 50, 52.7, 53.6, 54.8, 55.7, 56, 56.7, 68.7, 69.3, 69.6, 81.8, 82, 156, 165.8, 169.7, 169.9, 171.6, 172.3$
FT-IR (ATR)	$\nu = 3208, 2976, 2932, 2866, 1729, 1669, 1517, 1455, 1367, 1308, 1227, 1163, 1121, 1108, 1007, 976, 852, 756$ cm^{-1}
Masa Exacta	$\text{C}_{43}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{O}_{12}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 875.6107, $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 897.5915

2,2',2''-(10-(16-amino-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azaexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) triacetato de tri-terc-butilo



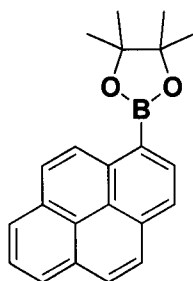
5 Una mezcla de 373.5 mg (0.42 mmol) de 21 en 10 mL de CH₂Cl₂ seco se mantuvo con agitación durante 10 minutos, se le añadieron 0.088 mL (0.35 mmol) de trilsopropilsilano y se mantuvo con agitación otros 5 minutos. Se preparó una mezcla de 0.680 mL (8.53 mmol) de ácido trifluoroacético en 1 mL de CH₂Cl₂ seco y se mantuvo a 0°C durante 10 minutos. Se añadió esta segunda mezcla a la reacción, se mantuvo a 0°C 15 minutos y

10 posteriormente se subió la temperatura de reacción a 25°C manteniendo con agitación durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se liberó la amina del crudo de su forma de sal de trifluoroacético por purificación por cromatografía sobre amberlita básica hasta llegar a pH=7. Se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose 242.5 mg (0.31 mmol) de 22 con un rendimiento del 75%.

¹ H-RMN (400 MHz, CD ₃ OD)	δ = 1.48 (s, 9H), 1.49(s, 18H), 1.9-1.73 (m, 6H), 3.28-2.00 (multiplete ancho), 3.65-3.52 (m, 12H, CH ₂ O)
¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 28.4, 30.4, 30.5, 33.3, 37.6, 40.2, 57.3, 60.1, 69.9, 71.2, 71.5, 82.4, 173.1, 174.4, 195.8
FT-IR (ATR-Ge)	ν = 2934, 2862, 236,, 17630, 1665, 1597, 1455, 1425, 1381, 1368, 1309, 1226, 1161, 1106, 1007, 976, 898, 850, 756 cm ⁻¹
Masa Exacta	C ₃₈ H ₇₄ N ₆ O ₁₀ [M+H] ⁺ : 775.5565, [M +Na] ⁺ : 797.5351

15

4,4,5,5-tetrametil-2-(piren-1-il)-1,3,2-dioxaborolano



24

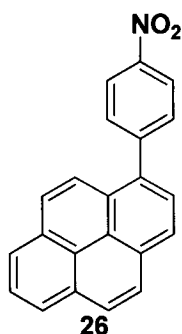
20 A una suspensión de 1 g (4.06 mmol) de ácido 1-pirenil borónico 23 en 100 mL de eter dietílico se le añadieron 1.556 g (13.17 mmol) de pinacol. Se elevó la temperatura a 40 °C y se dejó con agitación durante 45 minutos desde que la mezcla de reacción apareció

homogenea y transparente. Se dejó a 25 °C durante 12 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna sobre SiO₂ en gradiente de polaridad Hexano/AcOEt (de 100/0 hasta 98/2) obteniéndose 1006 mg (3.05 mmol) de 24 con un rendimiento del 75%.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 1.50 (s, 12H), 8.01 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 8.24 – 8.15 (m, 4H), 8.55 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	δ = 25.0, 83.8, 124.0, 124.3, 124.5, 125.1, 125.3, 125.6, 127.4, 127.7, 127.9, 128.5, 130.7, 131.0, 133.4, 133.8, 136.4
FT-IR (ATR)	ν = 2971, 2930, 1595, 1509, 1369, 1353, 1304, 1281, 1270, 1138, 1127, 1109, 1083, 1034, 970, 959, 85, 842 cm ⁻¹
Masa	C ₂₁ H ₂₂ BO ₂ [M + H] ⁺ 328.2

5

1-(4-nitrofenil)pireno



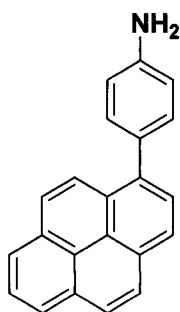
Una mezcla de 308 mg (1.52 mmol) de 1-bromo-4-nitrobenceno (27), 500 mg (1.52 mol) de 24, 14 mL de una disolución acuosa de Na₂CO₃ 1M en 30 mL de tolueno se desgasificó burbujeando helio durante dos horas. Al cabo del tiempo se añadieron 35.2 mg (0.03 mmol) de paladio tetrakis trifenilfosfina. Se mantuvo la reacción a reflujo y con agitación durante 20 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se separaron las dos fases y se lavó la fase acuosa con tolueno. Se reunieron las fases orgánicas, se secaron con sulfato de magnesio seco y se evaporó el disolvente a presión reducida.

15

Se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna sobre gel de sílice en gradiente de polaridad empleando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt (de 100/0 hasta 99/1). Se obtuvieron 452 mg (1.4 mmol) de 26 con un rendimiento del 92%.

¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)	δ = 7.82 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.29-8.03 (m, 8H), 8.44 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H)
¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	δ = 122.1, 123.7, 124.2, 124.8, 125.4, 125.7, 126.4, 127.2, 127.3, 128.2, 128.4, 130.8, 131.4
FT-IR (ATR)	ν = 3040, 2920, 2850, 1891, 1820, 1594, 1509, 1341, 1311, 1244, 1186, 1102, 1006, 981, 848 cm ⁻¹
Masa	C ₂₂ H ₁₃ NO ₂ encontrado: [M + H] ⁺

20 4-(piren-1-il) anilina

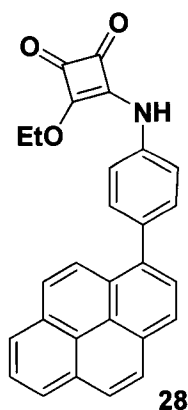
**27**

Una disolución de 365 mg (1.128 mmol) de 26, 1273.6 mg (5.64 mmol) SnCl₂·2 H₂O en 15 mL de CH₃CO₂Et se mantuvo con agitación a reflujo durante 5 horas y posteriormente se elevó la temperatura a 25°C y se mantuvo agitando otras 12 horas. Se purificó por extracción líquido-líquido con una disolución acuosa de HCl y AcOEt, se secó la fase orgánica con MgSO₄ anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice en gradiente de polaridad empleando como eluyente una mezcla de Hexano/Acetato de Etilo (de 9/1 hasta 8/2) obteniéndose 212.5 mg (0.72 mmol) de 27 con un rendimiento del 64%.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.28 – 7.86 (m, 9H),
¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ = 115, 124.6, 124.7, 124.8, 125.1, 125.6, 125.8, 127.1, 127.4, 127.6, 127.7, 128.5, 130.1, 131, 131.3, 131.5, 137.9, 145.7 ppm
 FT-IR (ATR) ν = 3468, 3375, 3037, 2921, 2851, 1617, 1523, 1497, 1457, 1412, 1281, 1180, 966 cm⁻¹
 Masa C₂₂H₁₅N encontrado: [M + H]⁺: 294.1

10

3-etoxi-4-((4-(piren-1-il)fenil)amino)ciclobut-3-en-1,2-diona

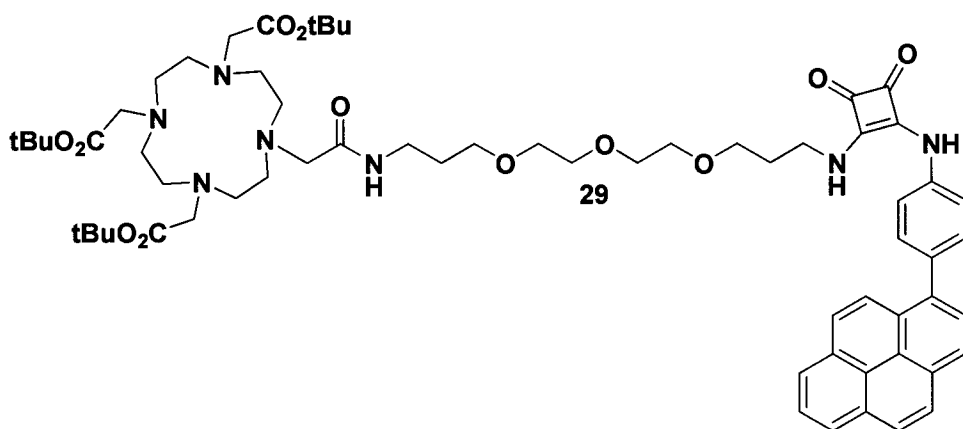
**28**

Una mezcla de 61 μL (0.409 mmol) de 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona, 15 mg (0.041 mmol) de Zn(OTf)₂ en 5 mL de etanol se mantuvo con agitación durante 15 minutos y se le añadieron 100 mg (0.34 mmol) de 27. Se mantuvo con agitación a 25 °C durante 48 horas. Se observó la formación de un precipitado, se filtró y se lavó tres veces con 25 mL

de etanol, finalmente se volvió a filtrar y se obtuvieron 140 mg (0.34 mmol) de 28 con rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3)	$\delta = 1.57$ (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 4.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 8.31 – 7.87 (m, 10H).
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)	$\delta = 15.9, 70.6, 118.8, 124.7, 124.8, 125.2, 126.1, 127.3, 127.4, 127.6, 130.7, 131.7, 136.4, 144.5, 182.7, 184.8$ ppm
FT-IR (ATR)	$\nu = 3241, 3206, 3107, 3041, 1808, 1705, 1574, 1406, 1329, 1092$ cm^{-1}
Masa Exacta	$\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 418.1443, $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 440.1261

5 **2,2',2''-(10-(16-((3,4-dioxo-2-((4-(piren-1-il)fenil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azaexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il)triacetato de tri-*terc*-butilo**



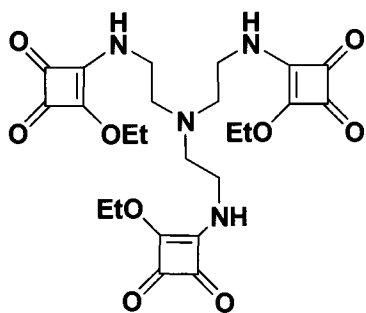
10 A una mezcla de 311.5 mg (0.746 mmol) de 28, 27 mg (0.075 mmol) de $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ en 66 mL de tolueno y 3 mL de DMF, se le añadieron lentamente una mezcla de 22 en 3 mL de tolueno y 1.5 mL de DMF. Se mantuvo con agitación a 100 °C durante 12 horas. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ en gradiente de polaridad (de 95/5/0.5 hasta 9/1/0.1) obteniéndose 300 mg (0.26 mmol) de 29 con un rendimiento del 35%.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3)	$\delta = 1.43$ (s, 18H), 1.45 (s, 9H), 1.75 (p, $J = 5.7$ Hz, 3H), 3.47 – 1.90 (m, 29H), 3.71 – 3.51(m, 12H), 3.87 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.01 – 7.87 (m, 4H), 8.06 (s, 2H), 8.26 – 8.10 (m, 3H), 9.80 (s, 1H) ppm
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3)	$\delta = 27.7, 27.8, 28.7, 29.6, 30, 30.3, 30.8, 37.5, 41.8, 55.5, 55.6, 56, 68.1, 69.6, 69.7, 70.1, 70.3, 70.4, 71.2, 81.7, 81.8, 81.9, 118.7, 122.1, 124.9, 125.5, 125.9, 127.4, 127.6, 128.4, 128.8, 130.3, 130.9, 131.3, 135.1, 137.5, 138.9, 164.3, 169.7, 171.3, 172.4, 172.8, 180.6, 184.3$ ppm
FT-IR (ATR)	$\nu = 3306, 2974, 2865, 2361, 1791, 1727, 1673, 1619, 1589, 1454, 1369, 1304, 1229, 1160, 1107, 1030, 848$ cm^{-1}
Masa Exacta	$\text{C}_{64}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 1146.6541

Ejemplo 6. Síntesis del compuesto 35

A continuación se aportan los detalles de síntesis de todos los compuestos que participan en la síntesis del compuesto 37.

5

4,4',4''-((nitrilotris(etan-2,1-di-il))tris(aza-di-il))tris(3-etoxiciclobut-3-ene-1,2-diona)

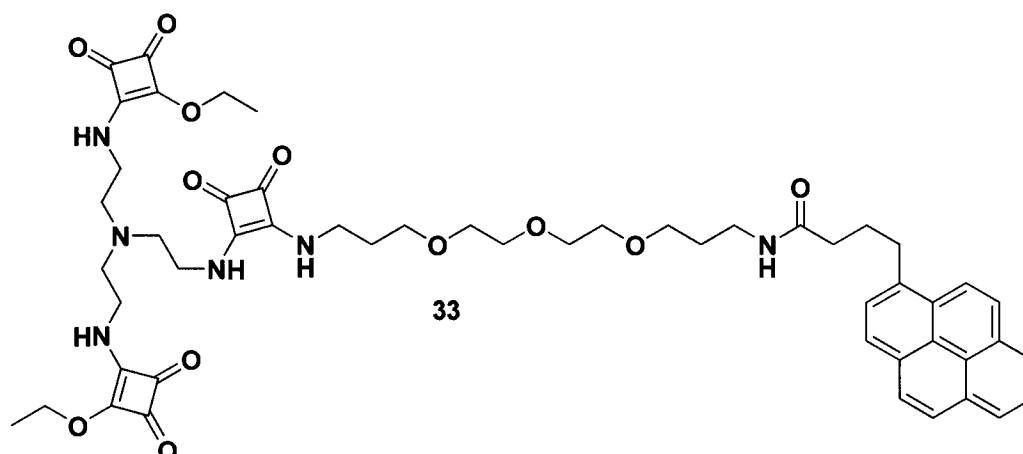
32

A 0°C a una disolución de 5 mL (3.379 mmol) de 3,4-dietoxiciclobut-3-en-1,2-diona en 25 mL de EtOH se le añadió lentamente una mezcla de 506 µL (3.379 mmol) de 32 en 10 mL de EtOH, se mantuvo con agitación a 0°C durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo se subió la temperatura a 25°C y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por TLC y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna sobre gel de sílice en gradiente de polaridad (de 95/5/0.5 hasta 0/10/0 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) obteniéndose 1286 mg (2.48 mmol) de 32 con un rendimiento del 73%

15

¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃)	δ = 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 9H), 2.69 (s ancho, 6H), 3.50 (s ancho, 6H), 4.76 – 4.62 (c, J = 7.1 Hz, 6H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (s, 2H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	δ = 15.6, 41.9, 53.8, 54.5, 55.5, 69.3, 69.6, 69.9, 76.6, 171.7, 171.9, 172.4, 177.3, 177.6, 178.1, 181.8, 182.2, 183.0, 189.1, 190.4, 191. Ppm
FT-IR (ATR)	ν = 3306, 2974, 2865, 2361, 1791, 1727, 1673, 1619, 1589, 1454, 1369, 1304, 1229, 1160, 1107, 1030, 848 cm ⁻¹
Masa Exacta	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₉ [M+H] ⁺ : 519.2097, [M+Na] ⁺ : 541.1881

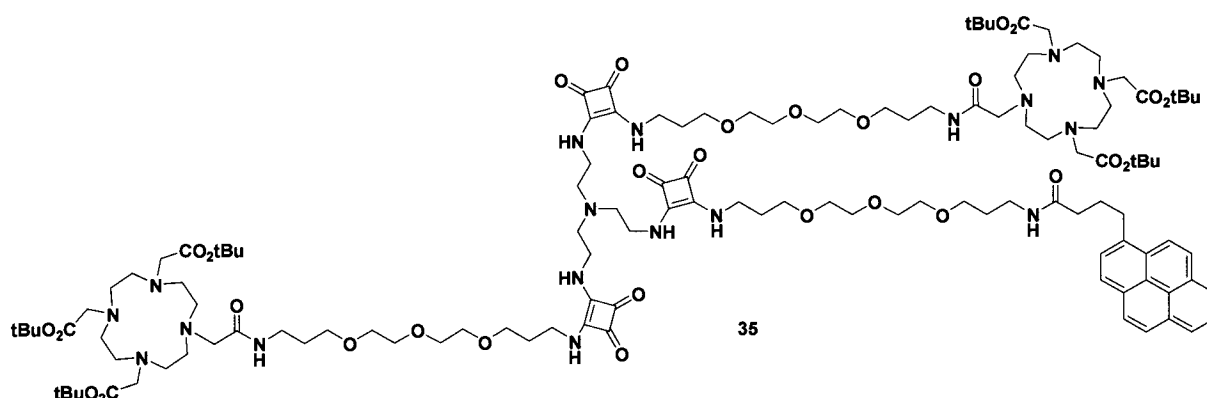
N-(3-(2-(2-(3-((2-((2-bis(2-((2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)etil)amino)-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)propoxi)etoxi)etoxi)propil)-4-(piren-1-il)butanamida



A 0°C a una disolución de 1286 mg (2.48 mmol) de 32 en 30 mL de EtOH se le añadió lentamente una mezcla de 1.345 mL (7.1 mmol) de Et₃N, 405 mg (0.826 mmol) de 11 en 5 mL de EtOH, se mantuvo con agitación a 0°C durante 30 minutos. Al cabo de este tiempo se subió la temperatura a 25°C y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por TLC y por HPLC-MS; se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trató el crudo de reacción con H₂O y CH₂Cl₂ y posteriormente con una disolución acuosa de KHSO₄ a pH=3 y CH₂Cl₂, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto por cromatografía por exclusión molecular en columna sobre Sephadex LH20 en condiciones isocraticas (CH₂Cl₂/CH₃OH 7/3) obteniéndose 430 mg (0.44 mmol) de 33 con un rendimiento del 18 %

¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃)	δ = 1.15 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.35 (dt, J = 11.2, 6.5 Hz, 3H), 1.70 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 2.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.30 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 4H), 3.47 – 3.35 (m, 12H), 3.71 – 3.55 (m, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.69 – 4.49 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.85 – 7.74 (m, 1H), 8.01 – 7.89 (m, 4H), 8.04 (dd, J = 8.3, 4.0 Hz, 2H), 8.14 – 8.07 (m, 2H), 8.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃)	δ = 15.76, 27.62, 27.8, 28.9, 32.8, 36.1, 37.7, 68.0, 69.7, 70.2, 123.4, 124.8, 125.9, 126.6, 127.3, 128.6, 128.8, 129.8, 130.8, 131.3, 136.0, 173.2, 182.6. ppm
FT-IR (ATR)	ν = 3306, 2974, 2865, 2361, 1791, 1727, 1673, 1619, 1589, 1454, 1369, 1304, 1229, 1160, 1107, 1030, 848 cm ⁻¹
Masa	C ₅₂ H ₆₂ N ₆ O ₁₂ [M+H] ⁺ : 963.55

DiDOTAmonoPegPirenoTREN



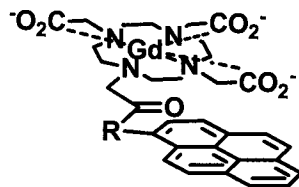
A 0°C a una disolución de 150 mg (0.156 mmol) de 34 en 25 mL de EtOH se le añadió lentamente una mezcla de 0.1 mL (0.467 mmol) de Et₃N, 362 mg (0.467 mmol) de 22 en 10 mL de EtOH, se mantuvo con agitación a 0°C durante 30 minutos. Al cabo de este

5 tiempo se subió la temperatura a 25°C y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Se siguió el curso de la reacción por TLC y por HPLC-MS; se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía por exclusión molecular en columna sobre Sephadex LH20 en condiciones isocráticas (CH₂Cl₂/CH₃OH 1/1) obteniéndose 375 mg (0.155 mmol) de 35 con un rendimiento cuantitativo.

¹ H-RMN (400MHz, CD ₃ OD)	δ = 1.48 – 1.35 (m, 54H), 1.88 – 1.66 (m, 16H), 1.97 – 1.88 (m, 3H), 3.15 – 2.02 (m, 34H), 3.22 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.28 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 3.34 (s, 5H), 3.54 – 3.41 (m, 23H), 3.56 (d, J = 5.2 Hz, 9H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.94 (m, 3H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.20 – 8.14 (m, 2H), 8.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H) ppm
¹³ C-RMN (100 MHz, CD ₃ OD)	δ = 15.6, 41.9, 53.8, 54.5, 55.5, 69.3, 69.6, 69.9, 76.6, 171.7, 171.9, 172.4, 177.3, 177.6, 178.1, 181.8, 182.2, 183.0, 189.1, 190.4, 191. Ppm
FT-IR (ATR)	ν = 3306, 2974, 2865, 2361, 1791, 1727, 1673, 1619, 1589, 1454, 1369, 1304, 1229, 1160, 1107, 1030, 848 cm ⁻¹
Masa Exacta	C ₁₂₄ H ₁₉₈ N ₁₈ O ₃₀ [M+H] ⁺ : 2419.5, [M+2H/2] ²⁺ 1210.72, [M+3H/3] ³⁺ 807.50 y [M+4H/4] ⁴⁺ 605.88

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que comprenden nanotubos de carbono y compuestos de fórmula (I),



5

(I)

caracterizado por que dichos nanotubos de carbonos y dichos compuestos de fórmula (I) forman un aducto π - π , donde R está seleccionado entre el grupo compuesto por amidas alifáticas $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CONHR}^1$, con $1 \leq n \leq 3$, donde R^1 son cadenas polietilenglicólicas $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, donde $1 \leq n \leq 5$, derivados de diamino polietilenglicol escuarato de alquilo y derivados de polietilenglicol unidos a DOTA monoamida, $\text{C}_6\text{R}^{2-5}\text{R}^6$, donde R^{2-5} está seleccionado entre el grupo compuesto por H, alquilo, alcoxi, alquilamino, amino, halógeno y nitro, R^6 está seleccionado entre el grupo compuesto por cadenas polietilenglicólicas $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, donde $1 \leq n \leq 5$, derivados de diamino polietilenglicol escuarato de alquilo y derivados de polietilenglicol unidos a DOTA monoamida.

10

15

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que dichos nanotubos de carbono son nanotubos de carbono monocapa o multicapa.
3. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados por que dichos nanotubos de carbono tienen una longitud media entre 150 y 300 nm.
4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados por que dichos compuestos de fórmula (I) están seleccionados del grupo compuesto por:

20

- 2,2',2''-(10-(2-oxo-2-((2-(4-(piren-1-il)butanamido)etil)amino)etil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) triacetato de Gd (III)

25

- 2,2',2''-(10-(2,18-dioxo-21-(piren-1-il)-7,10,13-trioxa-3,17-diazaenicosil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de Gadolinio (III)

- Triacetato de 2,2',2''-(10-(2-((2-((3,4-dioxo-2-((15-oxo-18-(piren-1-il)-4,7,10-trioxa-14-azaoctadecil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)etil)amino)-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil) de Gadolinio (III)

30

- 2,2',2''-(10-(16-((3,4-dioxo-2-((4-(piren-1-il)fenil)amino)ciclobut-1-en-1-il)amino)-2-oxo-7,10,13-trioxa-3-azaexadecil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-tri-il) triacetato de tri-*terc*-butilo.

- DiDOTAmonoPegPirenoTREN.

5. Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables
 6. Uso de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o de las composiciones según la reivindicación 5 como agentes de contraste en imagen por resonancia magnética nuclear.
- 5

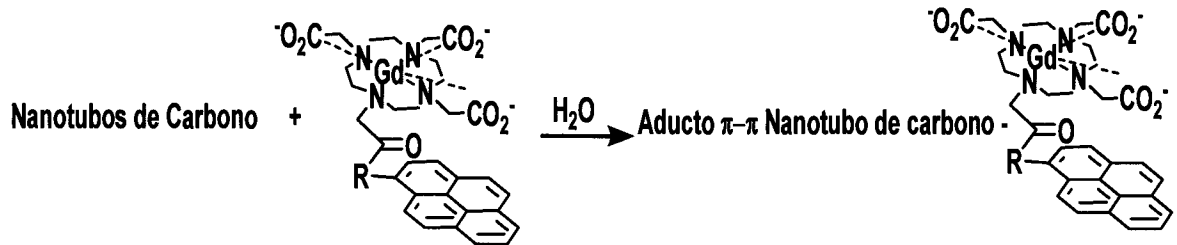


Figura 1

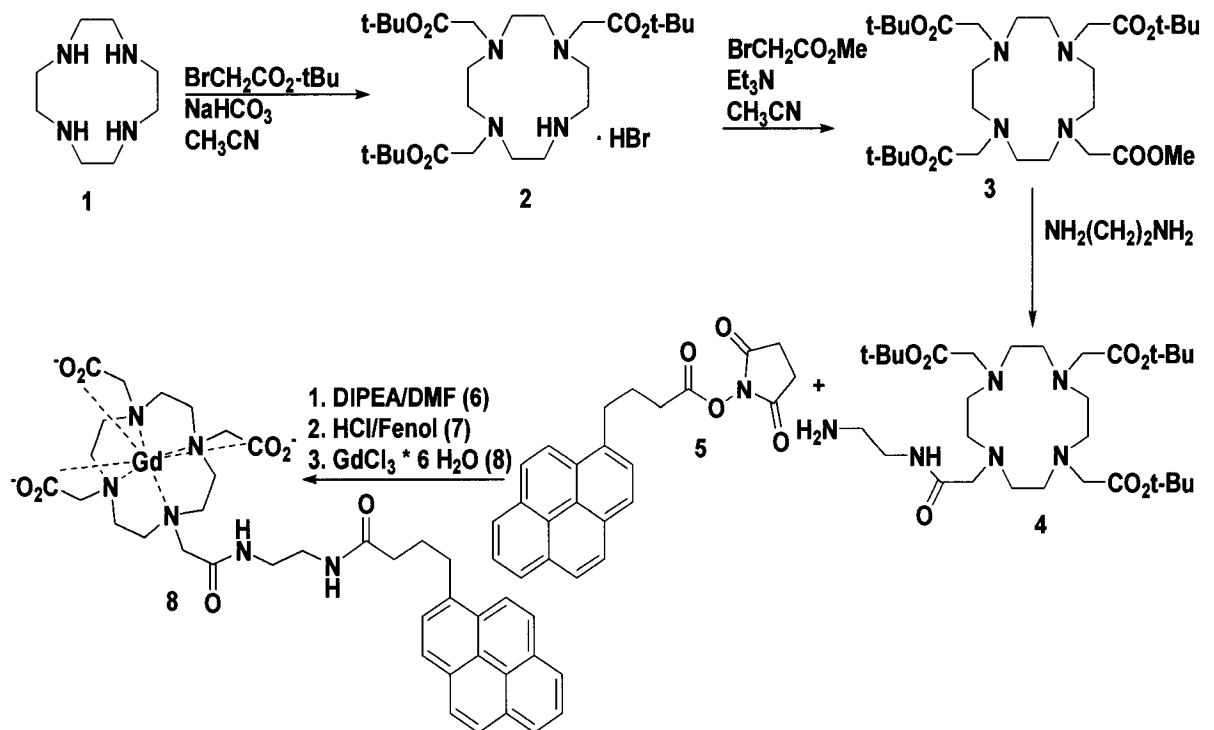


Figura 2

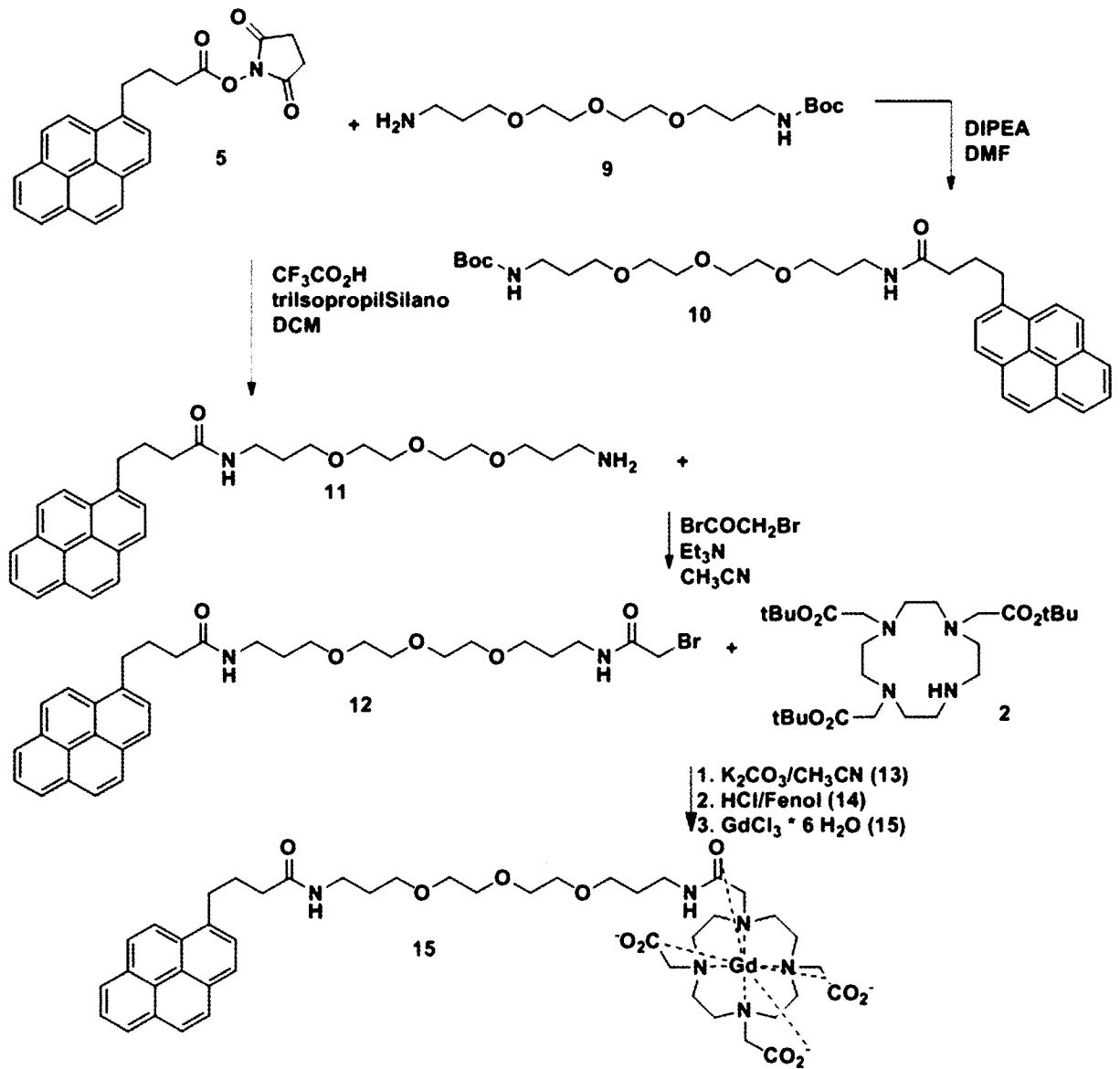


Figura 3

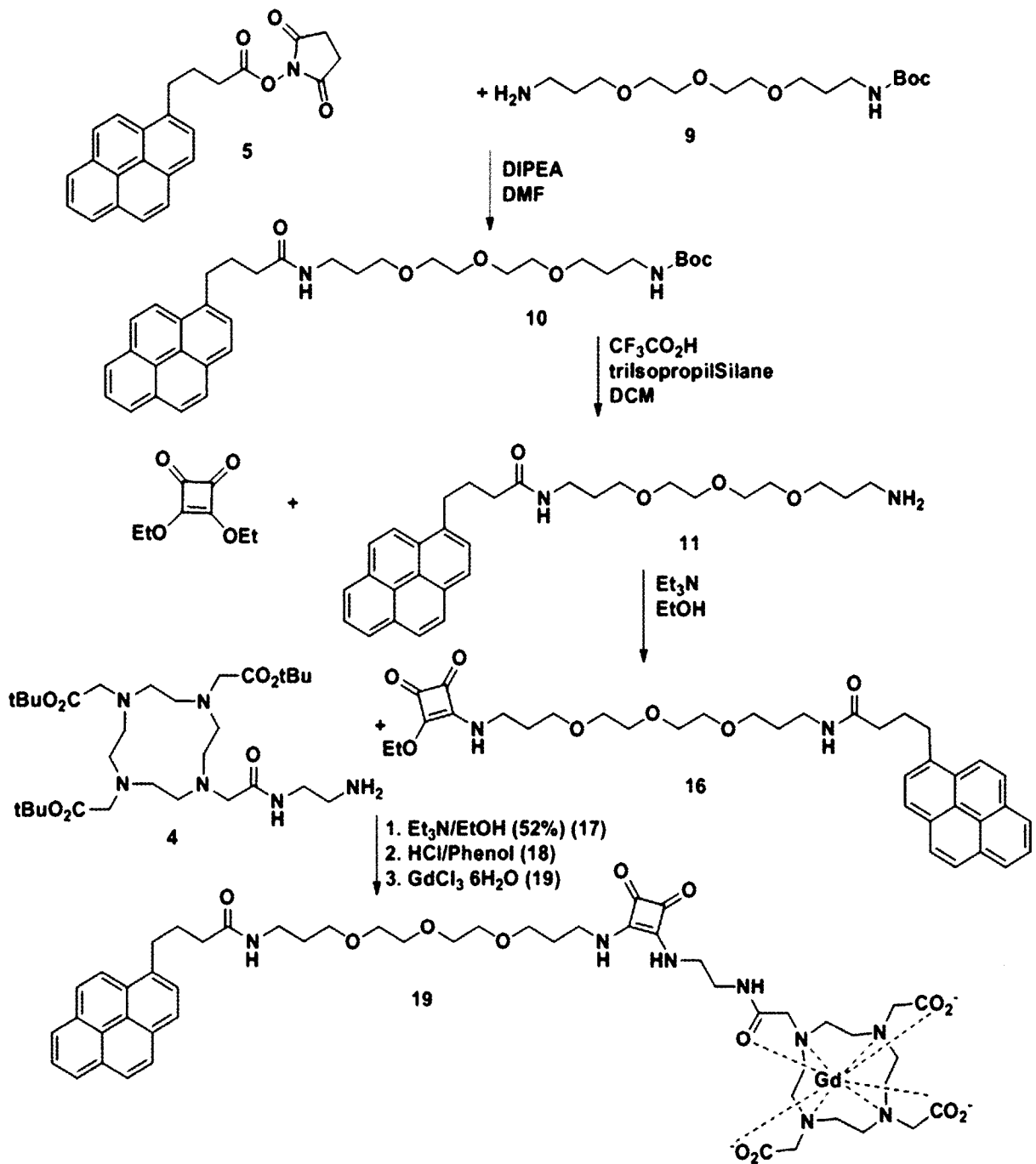


Figura 4



TEM (200kV) MWNTs fragmentados por sonicador de punta

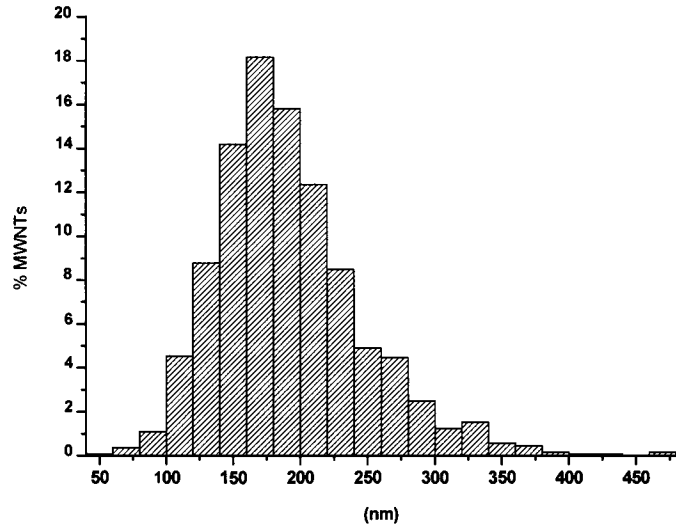


Figura 5

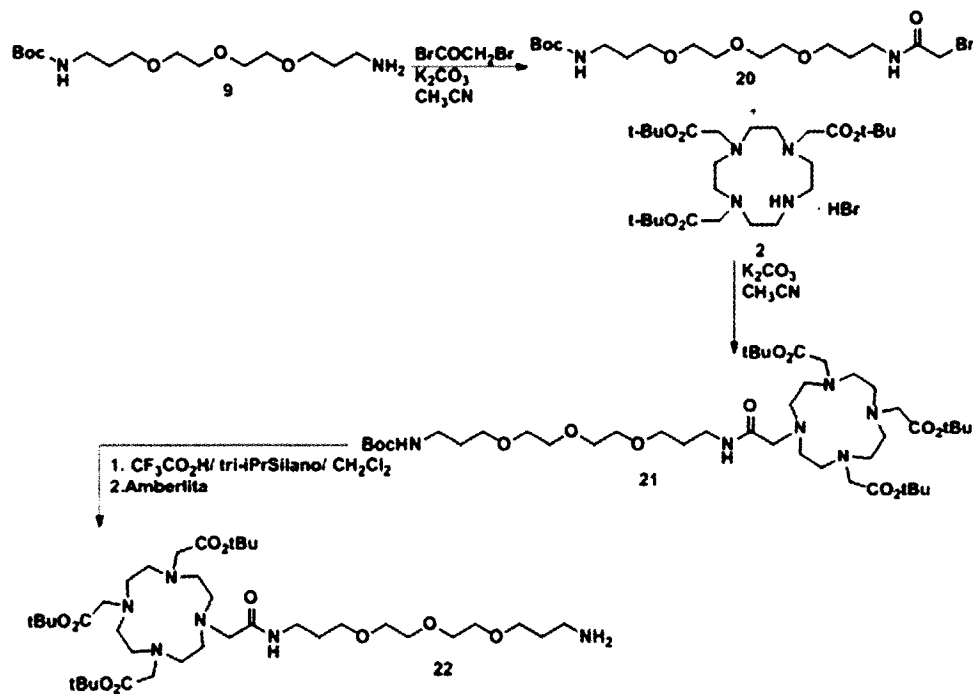


Figura 6

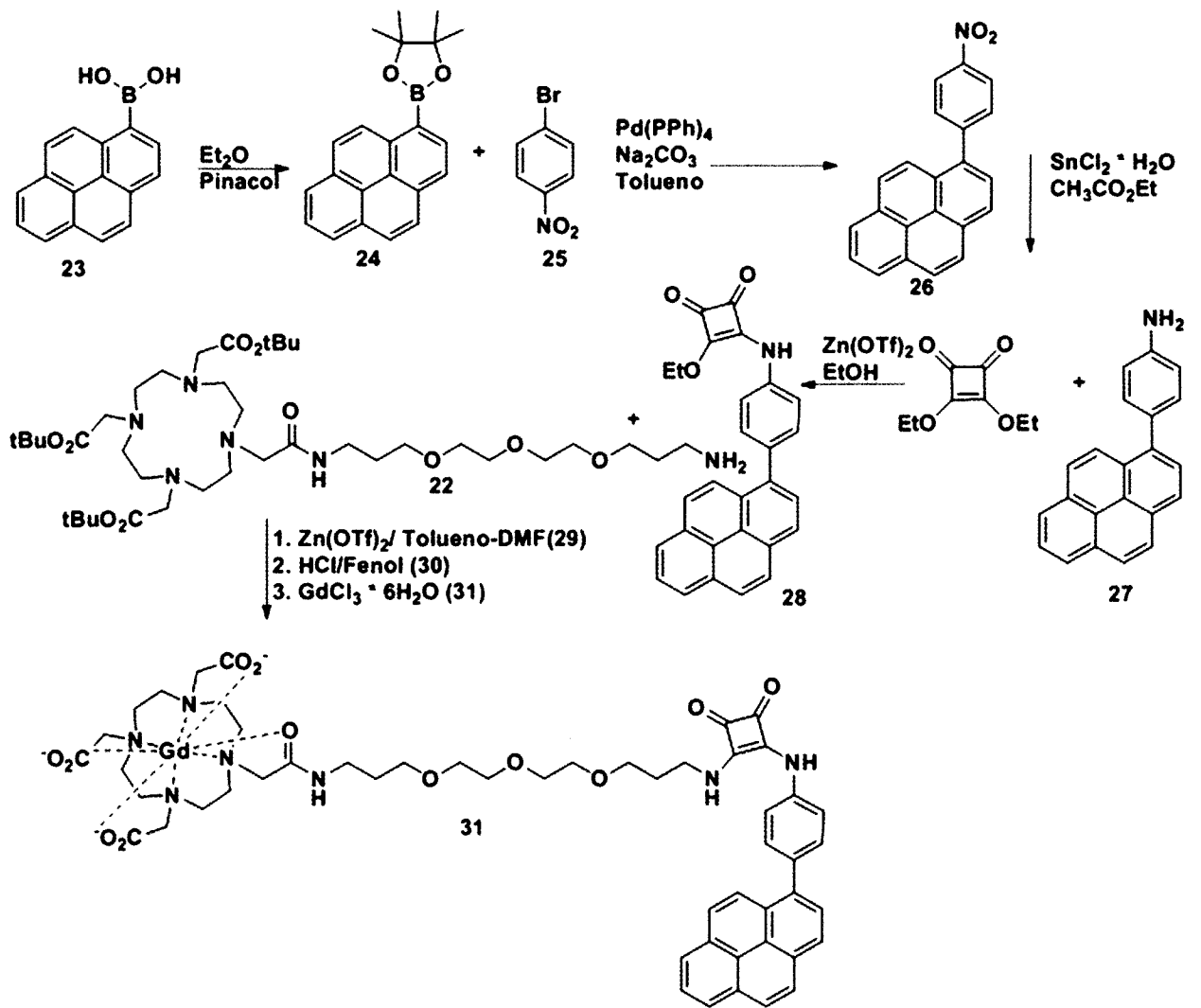


Figura 7

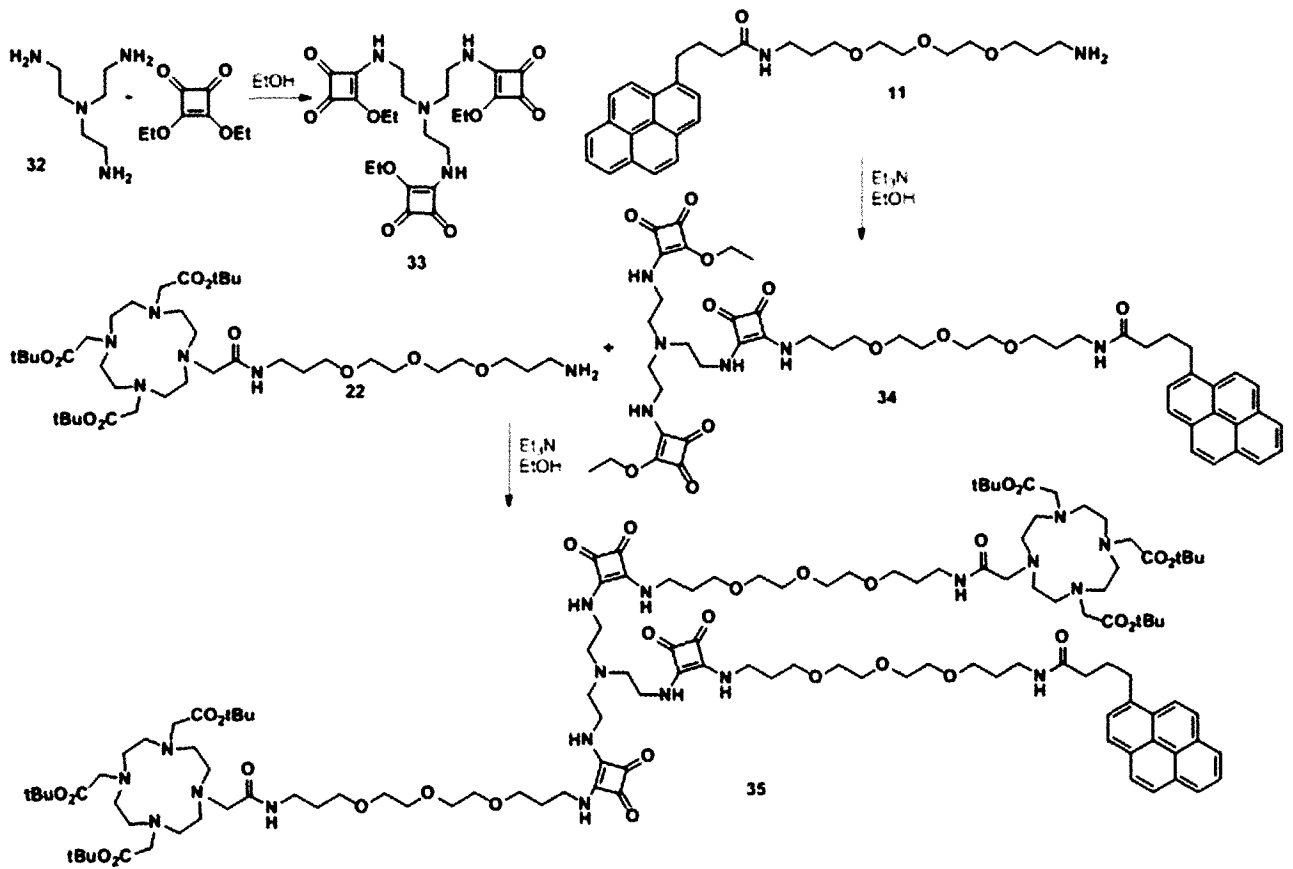


Figura 8



- ②① N.º solicitud: 201400058
②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.01.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	M. F. FERREIRA et al., "Ln[DO3A-N- α -(pyrenebutanamido) propionate] complexes: Optimized relaxivity and NIR optical properties", Dalton Transactions, 2014 (accesible en línea 17.12.2013), vol. 43, páginas 3162-3173, ver Fig. 1.	1-6
A	WO 2006051142 A1 (UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA) 18.05.2006, reivindicaciones.	1-6
A	US 20130231475 A1 (T-J. KIM et al.) 05.09.2013, figura 1.	1-6
A	P. K. AVTI et al., "Toward single-walled carbon nanotube-gadolinium complex as advanced MRI contrast agents: Pharmacodynamics and global genomic response in small animals", Journal of Biomedical Materials Research Part B, 2013, vol. 101B, páginas 1039-1049.	1-6
A	US 20130079503 A1 (H. Y LEE et al.) 28.03.2013, figura 1.	1-6

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:

<p>Fecha de realización del informe 15.09.2014</p>	<p>Examinador E. Dávila Muro</p>	<p>Página 1/4</p>
---	---	------------------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F5/00 (2006.01)

C07D257/02 (2006.01)

C07C15/38 (2006.01)

B82Y5/00 (2011.01)

A61K49/06 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, C07F, C07D, C07C, B82Y

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, NLP, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 15.09.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-6	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	M. F. FERREIRA et al., Dalton Transactions, 2014, vol. 43, pgs. 3162-3173.	2013
D02	WO 2006051142 A1	18.05.2006
D03	US 20130231475 A1	05.09.2013
D04	P. K. AVTI et al., Journal of Biomedical Materials Research Part B, 2013, vol. 101B, pgs. 1039-1049.	2013
D05	US 20130079503 A1	28.03.2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a compuestos que comprenden nanotubos de carbono y complejos de gadolinio de fórmula general I. La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a su uso como agentes de contraste en imagen por resonancia magnética nuclear.

El documento D01 se considera el estado de la técnica más próximo a la invención y divulga unos complejos de lantánido Ln^{3+} ($\text{Ln}=\text{Gd}, \text{Yb}, \text{Nd}$) con un agente quelante DO3A-N- α -(amino)propionato y amido conjugados que tienen aplicación como agentes de contraste en imágenes de resonancia magnética nuclear. En particular se divulga el complejo de Gd^{3+} con el ligando macrocíclico DO3A-N- α -(pirenobutanamido)propionato (ver Esquema 1), que es un derivado del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-teraacético (DOTA) que cuenta con un resto (butanamido)propionato unido a un sistema de pireno. La diferencia entre lo divulgado en D01 y el objeto de la invención radica en que en D01 no se hace referencia a la formación de un aducto $\pi-\pi$ entre los complejos de Gd^{3+} y los nanotubos de carbono.

El documento D02 divulga unos complejos de gadolinio como agentes de contraste para el diagnóstico clínico por imagen de resonancia magnética nuclear. Son complejos de Gd^{3+} y un ligando DOTA sustituido con un resto 1-pirazoliletilo (ver reivindicaciones 1-8).

El documento D03 divulga también unos complejos de Gd^{3+} que tienen un ligando derivado de ácido DO3A-tranexámico o su éster derivado (ver Fig. 1) y que tienen aplicación como agentes de contraste para el diagnóstico por imagen de resonancia magnética nuclear.

El documento D04 se refiere a la preparación de complejos de nanopartículas de Gd con nanotubos de carbono monocapa (Gd-SWCNTs) que tienen aplicación como agentes de contraste para imagen por resonancia magnética nuclear. Se preparan mediante la técnica de deposición química en fase vapor en presencia de un copolímero anfifílico de tipo PEG-DSPE, de forma que las nanopartículas de Gd catalizan el crecimiento de los nanotubos de carbono y quedan incluidas y localizadas en uno de los extremos de los nanotubos (ver pág. 1040).

El documento D05 divulga complejos de tipo GO-Gd-DPTA constituidos por iones Gd^{3+} con ligandos quelantes de ácido dietilentriamina pentaacético (Gd-DPTA) unidos covalentemente a óxido de grafeno (GO). También se menciona en este caso su aplicación como agentes de contraste en resonancia magnética nuclear.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que hagan referencia a complejos de Gd con ligandos quelantes de tipo DOTA monoamida que tengan un sustituyente pireno que se correspondan con la fórmula general I y que además formen aductos de tipo $\pi-\pi$ con nanotubos de carbono. Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a concebir el uso de los complejos de Gd de fórmula I con nanotubos de carbono como agentes de contraste en imagen por resonancia magnética nuclear.

En consecuencia, las características de las reivindicaciones 1-6 se consideran nuevas y con actividad inventiva y aplicación industrial según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.