

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 814 555**

51 Int. Cl.:

**C07D 257/02** (2006.01)

**A61K 49/10** (2006.01)

**A61K 49/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2017 PCT/EP2017/080306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2018 WO18096082**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2017 E 17803952 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3544964**

54 Título: **Compuestos de quelato de gadolinio con alta relaxividad para usar en la obtención de imágenes por resonancia magnética**

30 Prioridad:

**28.11.2016 EP 16200932**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**29.03.2021**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BERGER, MARKUS;  
LOHRKE, JESSICA;  
HILGER, CHRISTOPH-STEPHAN;  
JOST, GREGOR;  
FRENZEL, THOMAS;  
PANKNIN, OLAF y  
PIETSCH, HUBERTUS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 814 555 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de quelato de gadolinio con alta relaxividad para usar en la obtención de imágenes por resonancia magnética

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a los elementos caracterizados en las reivindicaciones de la patente, es decir a compuestos de quelato de gadolinio con alta relaxividad a base de poliamina central con peso molecular bajo, a procedimientos para la preparación de dichos compuestos, al uso de dichos compuestos como agentes de contraste para MRI y a su uso en el cuerpo de un mamífero.

**Antecedentes**10 **1. Introducción**

- 15 Nueve agentes de contraste a base de gadolinio (GBCAs) se han aprobado para uso clínico: gadopentetato dimeglumina (Magnevist®), gadoterato meglumina (Dotarem®), gadoteridol (ProHance®), gadodiamida (Omniscan®), gadobutrol (Gadovist®), gadoversetamida (OptiMARK®), ácido gadoxético (Primovist®), gadobenato dimeglumina (Multi-Hance®) y gadofosveset trisódico (Vasovist®/Ablavar®). Con excepción del ácido gadoxético, gadobenato dimeglumina y gadofosveset trisódico, los GBCA exhiben una distribución pasiva estrictamente extracelular en el cuerpo y se excretan exclusivamente por vía renal.

- 20 El ácido gadoxético y gadobenato dimeglumina exhiben un perfil de farmacocinética diferente al de otros agentes. Además de la distribución extracelular, se absorben y también se excretan parcialmente a través del hígado. Esto permite, además de las posibilidades de la obtención de imágenes clásica (por ejemplo, obtención de imágenes del sistema nervioso central, angiografía, extremidades, corazón, cabeza/cara/cuello, abdomen y tórax), también la obtención de imágenes hepáticas debido al potenciamiento de la parénquima hepática causada por la captación de GBCA en los hepatocitos.

- 25 En contraste con otros GBCA, gadofosveset trisódico no muestra difusión pasiva en el cuerpo y permanece en el espacio vascular. El período prolongado en los vasos sanguíneos causado por la unión reversible a la HSA (albúmina de suero humano, por sus siglas en inglés) permite angiografías por MR de alta resolución.

- 30 Los varios GBCA difieren en su eficacia, la cual se da por su relaxividad longitudinal ( $r_1$ ) y transversal ( $r_2$ ) y depende de las potencias del campo magnético, de la temperatura y de factores intrínsecos diferentes de los quelatos de metal. Los parámetros que influyen en la relaxividad intrínseca son principalmente el número de moléculas de agua unidas directamente al gadolinio (llamada agua de la esfera interior,  $q$ ), e tiempo medio de permanencia de las moléculas de agua de la esfera interior ( $\tau_m$ ), el número y los tiempos de permanencia de las moléculas de agua en la segunda esfera de hidratación (llamada agua de la segunda esfera) y la difusión giratoria ( $\tau_r$ ) (Helm L. y col., Future Med Chem. 2010; 2: 385-396). En términos de su relaxividad todos los GBCA disponibles en el mercado son muy similares entre sí y derivan de un intervalo de 4 a 7  $\text{mmol}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

- 35 Las estrategias para aumentar la sensibilidad de los GBCA se describen con frecuencia en la literatura (Caravan P. y col. Chem. Soc. Rev., 2006, 35, 512-523, Helm y col. Future Med Chem. 2010; 2:385-396, Jacques V. Invest Radiol. 2010;45:613-624). Una de las estrategias es el aumento en las moléculas de agua de la esfera interior ( $q$ ) que son moléculas de agua que están directamente coordinadas con el ion de gadolinio en el quelato. Como lo muestran los ejemplos de ligandos a base de AAZTA y HOPO, el aumento de las moléculas de agua de la esfera interior de uno a dos conduce a un aumento significativo en la relaxividad. Otra estrategia para aumentar la relaxividad es la disminución de la difusión giratoria de la molécula. La llamada tasa de caída ( $\tau_r$ , véase introducción) describe la caída de la molécula en la solución y se ve principalmente afectada por el tamaño molecular y la unión a las proteínas del GBCA (Merbach A.S. y col., The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging, 2013, ISBN: 978-1-119-99176-2).

- 45 Una característica importante adicional de los GBCA es su estabilidad en complejos. El potencial de los GBCA de liberar los iones  $\text{Gd}^{3+}$  tóxicos libres es un problema de seguridad importante y de muchísima importancia en particular para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. La fibrosis sistémica nefrogénica (NSF, por sus siglas en inglés) es un síndrome raro y serio que está asociado con la exposición a los GBCA en pacientes con insuficiencia renal severa. La NSF incluye cambios fibróticos en la piel y en muchos órganos. En 2010, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) publicó recomendaciones de etiquetas revisadas para cuatro GBCA que se han visto implicados principalmente en casos de NSF, e incluyeron gadodiamida (Omniscan®), gadobenato dimeglumina (MultiHance®), gadopentetato dimeglumina (Magnevist®) y gadoversetamida (OptiMARK®) (Yang L y col. Radiology. 2012;265:248-253). A primera vista la estabilidad de todos los GBCA es muy alta, pero existen diferencias significativas entre los agentes lineales y macrocíclicos y entre los representantes iónicos y no iónicos de los agentes lineales. Los GBCA macrocíclicos poseen las estabilidades más altas en complejos (Frenzel T. y col. Invest Radiol. 50 2008; 43:817-828). Debido a la mejor alerta de los pacientes de riesgo, el uso de dosis más bajas y el uso más generalizado de GBCA macrocíclicos, la incidencia de NSF ha disminuido en los últimos años (Wang Y. y col. Radiology. 2011;260:105-111 and Becker S. y col. *Nephron Clin Pract.* 2012; 121:c91-c94).

El problema crucial para las aplicaciones clínicas es la estabilidad in vivo. La característica inerte cinética combinada con la estabilidad termodinámica es particularmente con respecto al riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) el mejor anticipador de la toxicidad in vivo de los quelatos q=2 (Merbach A.S. y col., *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*, 2013, ISBN: 978-1-119-99176-2, páginas 157-208). Los complejos con q=2 muestran el doble de mejora en la relatividad pero, desafortunadamente, tienen una estabilidad menor que los compuestos q=1 (Hermann P. y col. *Dalton Trans.*, 2008, 3027-3047).

## 2. Descripción de la técnica anterior, problema a resolver y su solución

Varios compuestos macrocíclicos se describen en el técnica anterior.

Las publicaciones EP1931673 B1 y EP2457914 B1 se refieren a compuestos pyDO3A (q=2), DO3A y DOTA que comprenden cadenas de amino alcohol cortas y complejos metálicos para la obtención de imágenes de uso médico.

Los GBCA como DO3A y DOTA de lantanida macrocíclica con altas relaxividades se describen en el técnica anterior.

Ranganathan R.S. y col. *Investigative Radiology* 1998;33:779-797) investigaron el efecto de la multimerización sobre la relaxividad de los quelatos de gadolinio macrocíclicos. La publicación WO 199531444 se refiere a compuestos monoméricos y multiméricos que tienen relaxividades mejoradas.

La patente US 5679810 se refiere a compuestos poliquelantes de oligómeros lineales y los quelatos formados con ellos, que tienen fracciones de ligador y quelante alternadas junto unidas por fracciones amida y éster, y su uso en la obtención de imágenes de diagnóstico.

La patente US 5650133 se refiere a diquelantes, en particular a compuestos que tienen dos grupos quelantes macrocíclicos ligados por un puente que contiene una unión éster o amida, y a sus quelatos metálicos, y a su uso en la obtención de imágenes para diagnóstico.

La patente US 8545813 B2 se refiere a agentes de contraste para resonancia magnética y procedimientos de uso relacionados y describe agentes de contraste de resonancia magnética mediante química de clic con varios complejos de Gd (III) unidos covalentemente a los sustratos.

El documento WO 2012 / 059576A1 se refiere al campo de la formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) basada en la transferencia de saturación dependiente del intercambio químico (CEST).

Aime S. y col. (*Contrast Media Mol. Imaging* 2013, 8 475-486) describen el uso de complejos de gadolinio para marcaje celular in vitro.

El documento WO2006 / 002873 se refiere al campo de la formación de imágenes de diagnóstico y a nuevos agentes de contraste que poseen una alta relajación.

Zhao G. y col. (*Inorganica Chimica Acta* 406, (2013), 146-152) describen dos macrocíclicos de gadolinio multinucleares complejos como agentes de contraste con alta relajación.

Zhang W. y col. (*Z. Anorg. Allg. Chem.* 2015, 641, (3-4), 578-585) describen un macrocíclico de gadolinio tetranuclear complejo con alta relaxividad para MRI.

Alexander V. y col. (*Inorg. Chem.* 2005, 44, 9434-9443) describen los estudios de síntesis y relaxividad de un complejo de gadolinio tetranuclear.

La publicación WO 97/32862 A1 describe poliquelatos de gadolinio como agentes para la obtención de imágenes por resonancia magnética que ligan al menos dos unidades de quelante con los grupos amino de una estructura portadora de destino (como, por ejemplo, una proteína, un aminoácido o un péptido).

La patente US 2007/202047 se refiere a compuestos de quelato de gadolinio para usar en la obtención de imágenes por resonancia magnética, que derivan de una molécula quelante seleccionada del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) y del ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), en la que al menos uno de los grupos carboxílicos de la molécula quelante se hace reaccionar con una amina.

Los GBCA con relaxividad más alta ofrecen por un lado la oportunidad de una reducción significativa de la dosis y por otro lado un aumento de la sensibilidad en el análisis por MRI de muchas enfermedades que utilizan esta dosis estándar (Giesel FL., y col. *Eur Radiol* 2010, 20: 2461-2474).

Sin embargo, existe una necesidad médica no resuelta de proporcionar GBCA para el uso general en la obtención de imágenes por resonancia magnética, que:

- exhiban alta relaxividad,
- muestren un perfil de farmacocinética favorable,

- sean excretados completamente,
  - sean químicamente estables,
  - exhiban alta solubilidad en agua,
  - ofrezcan el potencial de una reducción significativa de la dosis y
- 5 - sean adecuados para la obtención de imágenes de diferentes regiones del cuerpo.

El estado del técnica anterior descrito más arriba no describe los compuestos de quelatos de gadolinio extracelulares con alta relaxividad de la fórmula general (I) de la presente invención como se define en este documento, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en este documento, y como se hace referencia de aquí en adelante como "compuestos de la presente invención".

Se ha encontrado ahora, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

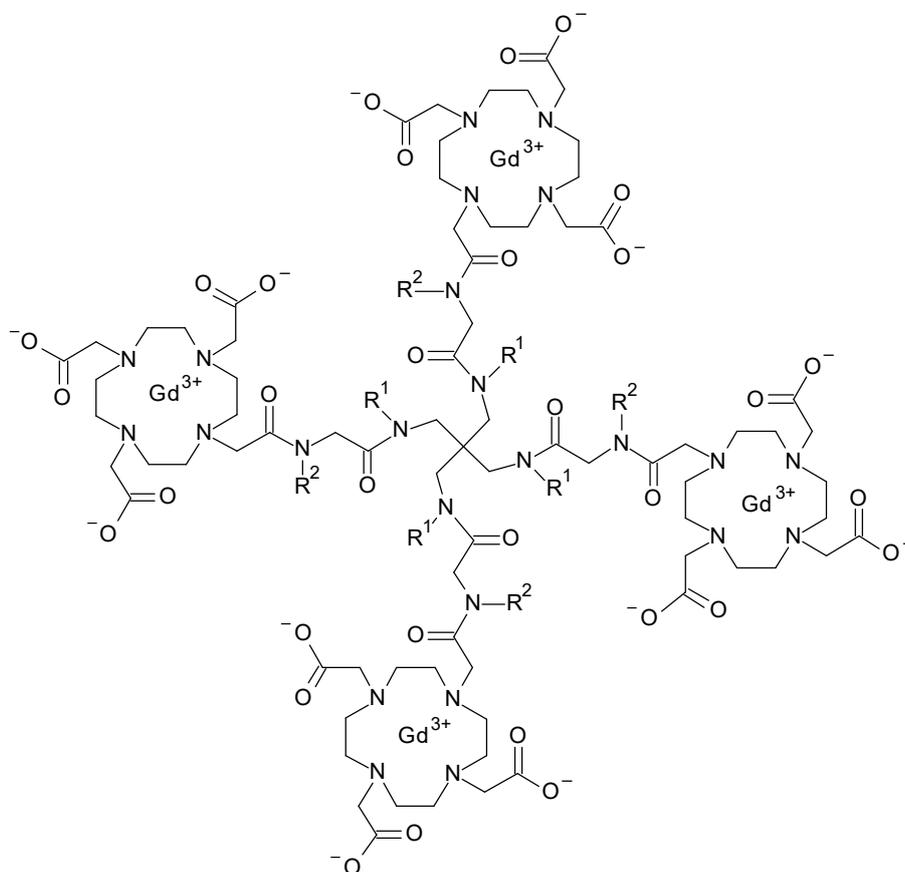
En particular, se ha encontrado que dichos compuestos de la presente invención exhiben un perfil balanceado de alta relaxividad, un perfil de farmacocinética favorable, una excreción completa, una elevada estabilidad, una elevada solubilidad, el potencial de una significativa reducción de la dosis y el potencial de la obtención de imágenes del cuerpo en su totalidad, y pueden usarse, por lo tanto, como agentes de contraste para la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

### Sumario

La presente invención describe una nueva clase de complejos de quelato de gadolinio extracelular de alta relaxividad, procedimientos para su preparación y su uso como agentes de contraste para MRI.

### Descripción de la invención

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I),



(I),

en la cual:

R<sup>1</sup> representa, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R<sup>2</sup> representa, independientemente uno de otro, un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2-etoxietoxi)etilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

## 15 DEFINICIONES

El término "sustituido" significa que uno o más, de los átomos de hidrógeno en el átomo o el grupo designado están reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes. Se permiten las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables.

La expresión "sustituido en forma opcional" significa que el número de sustituyentes puede ser igual o diferente de cero.

Cuando los grupos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, es posible que dichos grupos estén mono-sustituidos o poli-sustituidos con sustituyente(s), a menos que se especifique de otro modo. Dentro del alcance de la presente invención, los significados de todos los grupos que ocurren de manera reiterada son independientes unos de otros. Es posible que los grupos en los compuestos de acuerdo con la invención estén sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, en particular con un sustituyente.

En el caso de que un sustituyente compuesto esté compuesto por más de una parte, por ejemplo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-, es posible que la posición de una parte dada esté en cualquier posición adecuada de dicho sustituyente compuesto, es decir, la parte alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puede estar unida a cualquier átomo de carbono de la parte alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> de dicho grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>). Un guión al comienzo o al final de dicho sustituyente compuesto indica el punto de unión de dicho sustituyente compuesto al resto de la molécula.

La expresión "que comprende" cuando se usa en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

Si dentro del presente texto se hace referencia a cualquier elemento como "como se mencionó en este documento", significa que puede mencionarse en cualquier parte del presente texto.

Los términos como se mencionan en el presente texto tienen los siguientes significados:

la expresión "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo.

La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, 2metilbutilo, 1metilbutilo, 1etilpropilo, 1,2dimetilpropilo, *neo*-pentilo, 1,1dimetilpropilo, hexilo, 1metilpentilo, 2-metilpentilo, 3metilpentilo, 4metilpentilo, 1etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1dimetilbutilo, 2,2dimetilbutilo, 3,3dimetilbutilo, 2,3dimetilbutilo, 1,2dimetilbutilo o 1,3dimetilbutilo, o un isómero de los anteriores. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butil isobutilo o *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo.

La expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el cual la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" es como se define más arriba, y en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados con un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es un átomo de flúor. Dicho grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2fluoroetilo, 2,2difluoroetilo, 2,2,2trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3trifluoropropilo o 1,3difluoropropan2ilo.

La expresión "hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el cual la expresión "alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" se define más arriba, y en el cual 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno se reemplazan con un grupo hidroxilo, por ejemplo, un grupo 2hidroxietilo, 3hidroxipropilo, 2hidroxipropilo, 1hidroxipropan2ilo, 2,3dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxil-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 3hidroxil2metilpropilo, 2hidroxil2-metilpropilo.

La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" significa un grupo monovalente lineal o ramificado, saturado de la fórmula (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)O-, en el cual la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" es como se define más arriba, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi o isopropoxi.

5 La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, mono o bicíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

La expresión "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa un grupo alquilo que tiene un número definido de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

10 Además, como se usa en este documento, la expresión "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se usa en el presente texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo" significa un grupo ciclo alquilo que tiene un número definido de átomos de carbono de 3 a 6, es decir 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Cuando se da un intervalo de valores, dicho intervalo abarca cada valor y el subintervalo de dicho intervalo.

Por ejemplo:

15 "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" abarca C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" abarca C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> y C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

"C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" abarca C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>;

20 "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" abarca C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>;

"C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" abarca C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

25 Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y de la naturaleza de los varios sustituyentes deseados. Un átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R) o (S), la cual produce mezclas racémicas en el caso de un centro asimétrico individual, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertas instancias, la asimetría también puede estar presente debido a la rotación restringida alrededor de una unión dada, por ejemplo, la unión central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

30 Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros y estereoisómeros separados, puros o parcialmente purificados o las mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de dichos materiales puede lograrse mediante técnicas estándar conocidas en la materia.

35 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de las sales diastereoméricas con el uso de un ácido o una base ópticamente activos o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o los ácidos ópticamente activos luego se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de los isómeros ópticos incluye el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivación convencional, elegidas de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas son las fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas elegibles habitualmente. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivación. Los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden obtenerse del mismo modo mediante síntesis quirales que utilizan materiales de partida ópticamente activos.

45 Con el fin de limitar diferentes tipos de isómeros entre sí se hace referencia a las Normas IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

50 La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo, isómeros R o S, o isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención puede lograrse mediante cualquier estado adecuado del procedimiento de la materia, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, los cuales se definen porque al

menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos dichos posibles N-óxidos.

5 La presente invención se refiere también a las formas útiles de los compuestos como se divulgan en este documento, tales como los metabolitos, los hidratos, los solvatos, las sales, en particular las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y los co-precipitados.

10 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en el que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como elemento estructural del retículo de cristal de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. La presente invención incluye todos dichos hidratos y solvatos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sal. Dicha sal puede ser una sal de adición inorgánica u orgánica, en particular cualquier sal de adición inorgánica u orgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico, habitualmente usada en farmacia.

15 La expresión "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a una sal de adición con ácido inorgánica o inorgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y *col.* "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. La producción de sales especialmente neutras se describe en la patente US 5.560.903.

20 Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de ácidos minerales y de ácidos carboxílicos, por ejemplo, sin limitarse a ellos, las sales del ácido clorhídrico, del ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido aspártico y ácido glutámico.

25 Aquellos expertos en la materia pueden reconocer además que las sales de adición con ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante la reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado por medio de cualquiera de un número de procedimientos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales, o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

30 En el presente texto, en particular en la sección Experimental, para la síntesis de los intermediarios y los ejemplos de la presente invención, cuando se menciona un compuesto como una forma salina con la correspondiente base o el correspondiente ácido, la composición estequiométrica exacta de dicha forma de sal, según lo obtenido por la respectiva preparación y/o el proceso de purificación es, en la mayoría de los casos, desconocida.

Esto aplica de manera análoga a casos en los cuales los intermediarios de síntesis o los compuestos de ejemplo o sus sales se han obtenido, mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos, tales como hidratos con (si se define) composición estequiométrica desconocida.

35 De acuerdo con una segunda forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), anterior, en la que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

40 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquil C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

45 y

en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

50 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una tercera forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), anterior, en la que cuales:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)- y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una cuarta forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), anterior, en la que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

25 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

30 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una quinta forma de realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de la fórmula general (I), anterior, en la que cuales:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

35 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de: metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y fenilo;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

40 R<sup>1</sup> representa, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los cuales:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno.

45 En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los cuales:

R<sup>2</sup> representa, independientemente uno de otro, un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)-, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2-etoxietoxi)etilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y fenilo,

50 en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5 En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)-, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y fenilo,

10 en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

15 en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)- y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

25 y

en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

30 En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y fenilo,

35 en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

y

40 en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-haloalquilo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una forma de realización adicional del aspecto mencionado con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los cuales:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de: metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y fenilo.

45 Se debe entender que la presente invención se refiere a cualquier combinación de las formas de realización descritas más arriba.

Otra forma de realización del primer aspecto son los compuestos de la fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en:

50 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dimetil-8,8-bis({(metil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)-metil}-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino,

55 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dietil-8,8-bis({(etil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino)acetil]amino)-metil}-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino, {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[15-(2-metoxietil)-10,10-bis({(2-metoxietil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetil]amino)acetil]amino)metil]-7,13,16-trioxo-5-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-

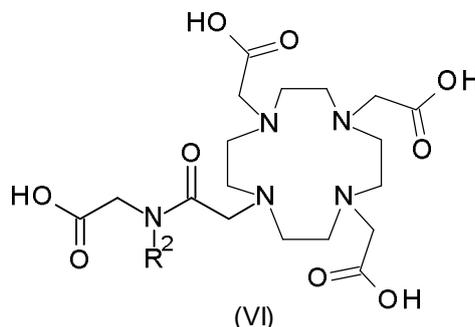
tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-2-oxa-5,8,12,15-tetraazaheptadecan-17-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,  
 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[16-(2-etoxietil)-11,11-bis({[(2-etoxietil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetil]amino}acetil]amino)metil]-8,14,17-trioxo-6-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-3-oxa-6,9,13,16-tetraaza-octadecan-18-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,  
 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diisopropil-8,8-bis({[(isopropil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino}acetil]amino)metil]-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,  
 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3-isobutil-8,8-bis({[(isobutil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino}acetil]amino)-metil]-15-metil-2,5,11-trioxo-13-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acetil]-3,6,10,13-tetraazahexadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,  
 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diciclopropil-8,8-bis({[(ciclopropil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino}acetil]amino)metil]-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,  
 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diciclopentil-8,8-bis({[(ciclopentil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino}acetil]amino)metil]-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,  
 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-3,13-difenil-8,8-bis({[(fenil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-amino}acetil]amino)metil]-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraaza1ciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino, y  
 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dibenzil-8,8-bis({[(benzil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino}acetil]amino)-metil]-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazacydododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención, en donde dichos procedimientos comprenden las etapas como se describe en la Sección Experimental en este documento.

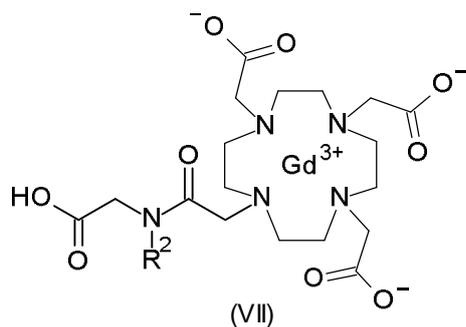
Además la presente divulgación describe compuestos intermedios que son útiles para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I) anterior.

En particular, la presente divulgación describe compuestos intermedios de la fórmula general (VI) :



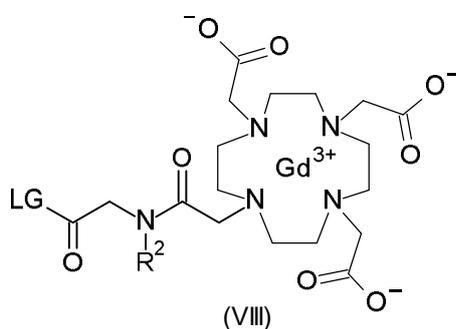
en la cual R<sup>2</sup> es como se define para los compuestos de la fórmula general (I) anterior.

En particular, la presente divulgación describe compuestos intermedios de la fórmula general (VII) :



en la cual  $R^2$  es como se define para los compuestos de la fórmula general (I) anterior.

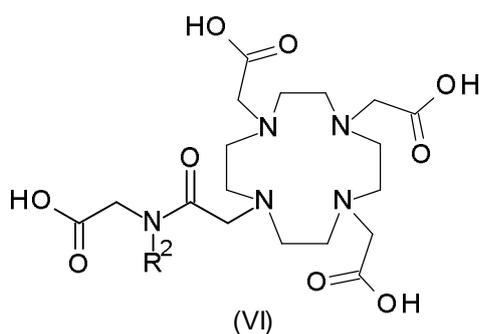
En particular, la presente divulgación describe compuestos intermedios de la fórmula general (VIII) :



5 en la cual  $R^2$  es como se define para los compuestos de la fórmula general (I) más arriba, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) más abajo, para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como se define más arriba.

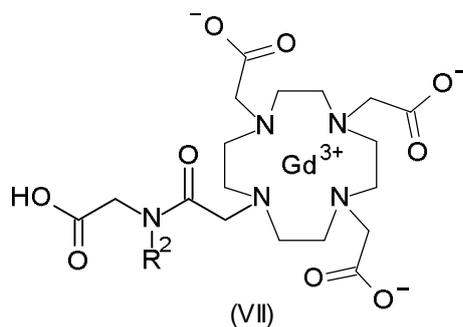
10 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de dichos compuestos intermediarios para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de la fórmula general (VI):



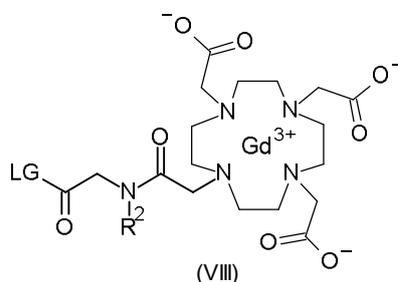
15 en la cual  $R^2$  es como se define para los compuestos de la fórmula general (I), más arriba, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de la fórmula general (VII):



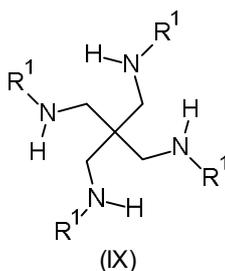
en la cual R<sup>2</sup> es como se define para los compuestos de la fórmula general (I), más arriba, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define más arriba.

5 De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de la fórmula general (VIII):



10 en la cual R<sup>2</sup> es como se define para los compuestos de la fórmula general (I) más arriba, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) más abajo, para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como se define más arriba.

De acuerdo con un aspecto adicional, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermediarios de la fórmula general (IX):



15 en la cual R<sup>1</sup> es como se define para los compuestos de la fórmula general (I), más arriba, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define más arriba.

Otro aspecto de la invención, son compuestos de la fórmula general (I) para uso en la obtención de imágenes de diagnóstico.

Otro aspecto de la invención, son compuestos de la fórmula general (I) para uso en la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

20 La invención también contiene compuestos de la fórmula general (I) para la fabricación de agentes de diagnóstico.

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de la fórmula general (I) o mezclas de los anteriores para la fabricación de agentes de diagnóstico.

Otro aspecto de la invención es el uso de compuestos de la fórmula general (I) o mezclas de los anteriores para la fabricación de agentes de diagnóstico para la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

25 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para obtener imágenes del tejido corporal en un paciente, que comprende las etapas de administrar al paciente una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula general

(I) en un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y someter a paciente a tomografía por RNM. Dicho procedimiento se describe en la patente US 5.560.903.

5 Para la fabricación de los agentes de diagnóstico, por ejemplo, la administración a sujetos humanos o animales, los compuestos de la fórmula general (I) o sus mezclas se formularán de manera conveniente junto con portadores o excipientes farmacéuticos. Los medios de contraste de la invención pueden contener convenientemente auxiliares de formulación farmacéutica, por ejemplo, estabilizadores, antioxidantes, agentes de ajuste del pH, saborizantes y lo similar. La producción de medios de diagnóstico de acuerdo con la invención también se realiza en un modo conocido en el arte, véase la patente US 5.560.903. Pueden formularse para administración parenteral o enteral o para la administración directa en las cavidades corporales. Por ejemplo, las formulaciones corporales contienen una solución o suspensión estéril en una dosis de 0,0001-5 mmol de gadolinio/kg de peso corporal, especialmente 0,005-0,5 mmol de gadolinio/kg de peso corporal del compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención. De este modo, los medios de la invención pueden estar en formulaciones farmacéuticas convencionales tales como soluciones, suspensiones, dispersiones, jarabes, etc., en medios portadores fisiológicamente aceptables, preferentemente en agua para inyectables. Cuando el medio de contraste se formula para administración parenteral, será preferentemente isotónico o hipertónico y cercano a un pH 7,4.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para el diagnóstico y el monitoreo de la salud de los pacientes. Dicho procedimiento comprende a) administrar a un humano que necesita dicho diagnóstico un compuesto de la invención para detectar el compuesto en el humano como se describe más arriba y aquí, y b) medir la señal que surge de la administración del compuesto a humano, preferentemente mediante imágenes por resonancia magnética (MRI).

## SÍNTESIS GENERAL

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas 1 y 2.

Los esquemas y los procedimientos descritos más abajo ilustran las vías de síntesis a los compuestos de la fórmula general (I) de la invención y no pretender ser limitativos. Será obvio para la persona con experiencia en el arte que el orden de las transformaciones ejemplificadas en los esquemas por lo tanto no pretende ser limitativo. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son conocidos para la persona con experiencia (véase por ejemplo T. W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos que siguen.

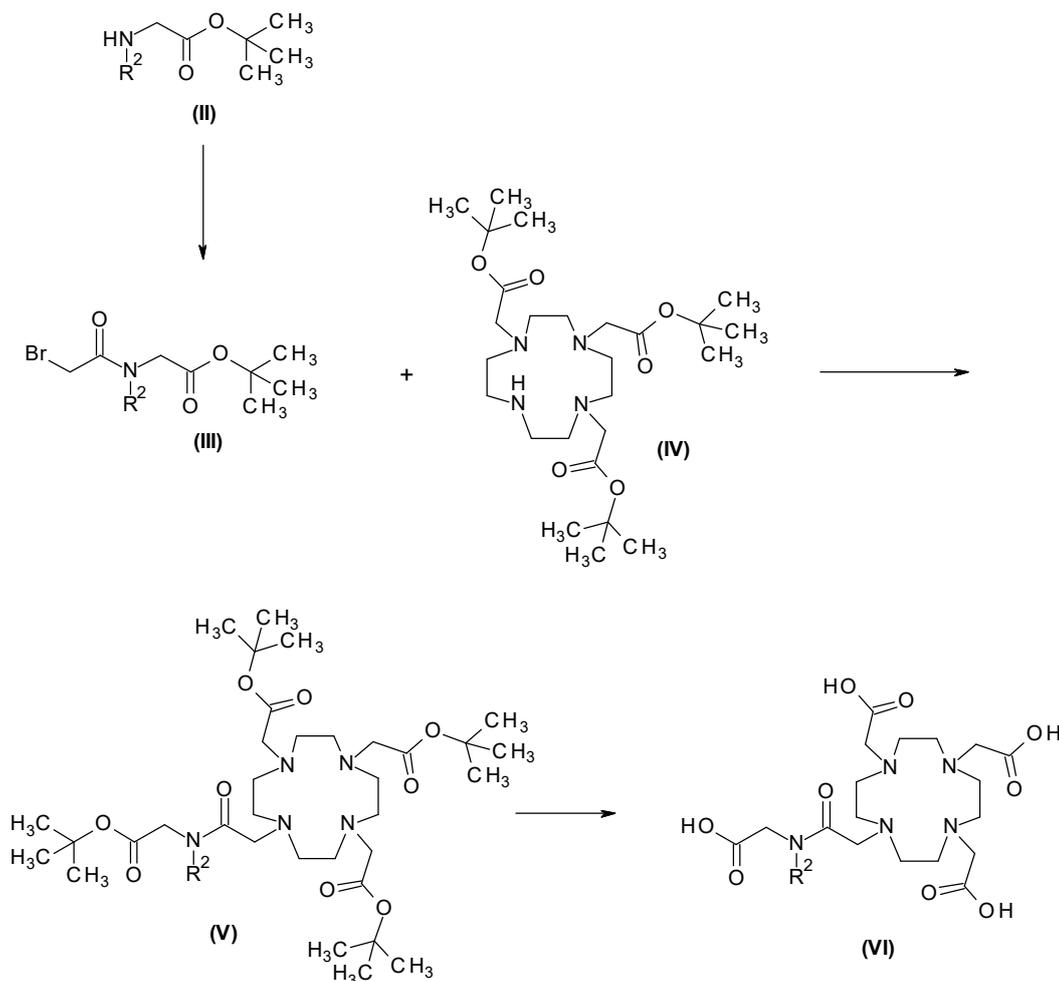
30 la expresión "grupo protector de aminas" como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo es conocido y obvio para alguien con experiencia en el arte, el cual se elige de, aunque no se limita a, una clase de grupos protectores, es decir, carbamatos, amidas, imidas, N-alquilaminas, N-arilaminas, iminas, enaminas, boranos, grupos protectores N-P, N-sulfenilo, N-sulfonilo y N-sililo, y que se elige de, aunque no se limita a, aquellos descritos en el libro de texto de Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, tercera edición, páginas 494-653, incluido en este documento como referencia. El "grupo protector de aminas" es preferentemente carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencil carbonilo (Moz o MeOZ), *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (Tritilo), metoxifenilo difenilmetilo (MMT) o el grupo amino protegido es un grupo 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo (ftalimido) o azido.

40 La expresión "grupo protector de carboxilo" como se emplea en este documento solo o como parte de otro grupo es conocido y obvio para alguien con experiencia en el arte, el cual se elige de, aunque no se limita a, una clase de grupos protectores, es decir, ésteres, amidas e hidrazidas, y que se elige de, aunque no se limita a, aquellos descritos en el libro de texto de Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, tercera edición, páginas 369-453, incluido en este documento como referencia. El "grupo protector de hidroxilo" es preferentemente metilo, etilo, propilo, butilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo, 4-metoxibencilo o 4-metoxifenilo.

45 Los contenidos de los documentos que se citan en este documento se incorporan a la presente a modo de referencia.

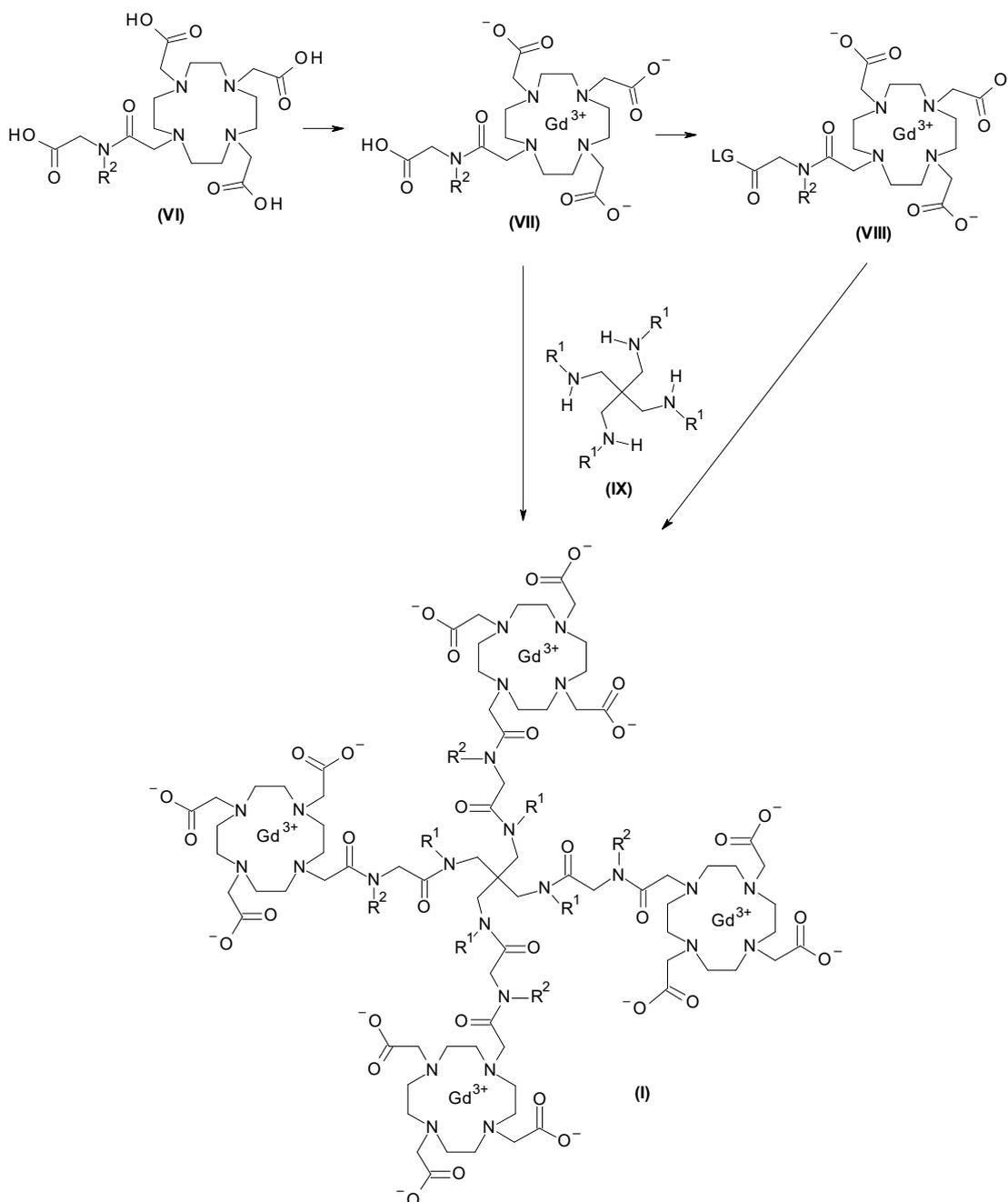
Una vía para la preparación de los compuestos de fórmula general (VI) se describe en el Esquema 1.

### Esquema 1



Esquema 1: Vía para la preparación de los compuestos de fórmula general (VI), en la que  $R^2$  tiene el significado que se le dio en la fórmula general (I), más arriba.

- 5 Los compuestos (II) se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos disponibles del dominio público, y resultan comprensibles para la persona con experiencia en el arte. Los ejemplos específicos se describen en la Sección Experimental.
- 10 Un compuesto de la fórmula general (II) se hace reaccionar con bromuro de bromoacetilo en presencia de una base, tal como por ejemplo *N,N*-diisopropil etilamina, en un disolvente tal como por ejemplo diclorometano, en un intervalo de temperatura de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para producir un compuesto de la fórmula general (III).
- 15 Un compuesto de la fórmula general (III) se hace reaccionar con el compuesto (IV), 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo {Número de Registro en el CAS: 122555-91-3; véase B. Jagadish y col., THL 52(17), 2058 - 2061 (2011)}, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como por ejemplo acetonitrilo, en un intervalo de temperatura de  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , para producir un compuesto de la fórmula general (V).
- 20 La escisión de los grupos protectores de carboxilo de un compuesto de la fórmula general (V) para producir un intermediario de la fórmula general (VI) puede lograrse como se describe en el libro de texto de Greene and Wuts, *Protecting groups in Organic Synthesis*, segunda edición. La desprotección se realiza, por ejemplo, mediante disolución y agitación del compuesto de la fórmula general (V) en ácido fórmico en un intervalo de temperatura de  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ , preferentemente  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  para producir un compuesto de la fórmula general (VI).
- Una vía para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) se describe en el Esquema 2.



Esquema 2: Vía para la preparación de los compuestos de fórmula general (I), en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen el mismo significado que el asignado para la fórmula general (I), anterior, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol.

- 5 La formación de complejos de los intermediarios de la fórmula general (VI) con los compuestos de gadolinio (III) adecuados o las sales, tales como por ejemplo el trióxido de gadolinio, el triacetato de gadolinio o los hidratos de triacetato de gadolinio, triclورو de gadolinio o trinitrato de gadolinio, resulta muy conocida para la persona con experiencia en el arte. Los intermediarios de la fórmula general (VI) se disuelven en agua y después de agregar los
- 10 compuestos de gadolinio (III) adecuados las mezclas resultantes se agitan en un intervalo de temperaturas comprendido entre la temperatura ambiente y  $100^\circ$ , para producir los compuestos de la fórmula general (VII). Los intermediarios de la fórmula general (VI) se disuelven, por ejemplo, en agua, se agrega óxido de gadolinio (III), y la mezcla de la reacción se agita a  $100^\circ\text{C}$ , lo que conduce a compuestos de la fórmula general (VII).

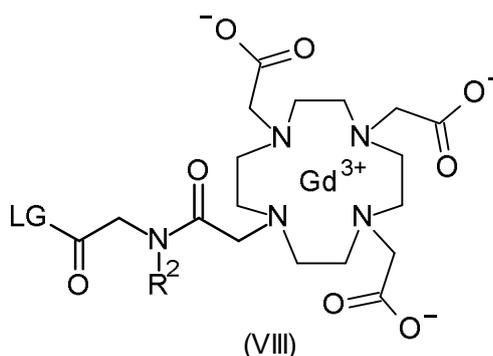
- Los intermediarios de la fórmula general (VII) pueden transformarse en ésteres activados de la fórmula general (VIII) mediante procedimientos, que son conocidos para una persona capacitada en el arte y que se describen en detalle, por ejemplo, en el texto escrito por C. A. Montalbetti and V. Falque in *Tetrahedron* 61 (2005), páginas 10827-10852.
- 15 Por ejemplo, los intermediarios de la fórmula general (VII) se disuelven en un disolvente tal como formamida o THF o

mezclas de los anteriores, y se hacen reaccionar con 4-nitrofenol en presencia de *N,N'*-diisopropil carbodiimida. La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de desde -10 °C hasta la temperatura ambiente, preferentemente desde 0 °C hasta 5 °C, lo que conduce a un éster activado (VIII).

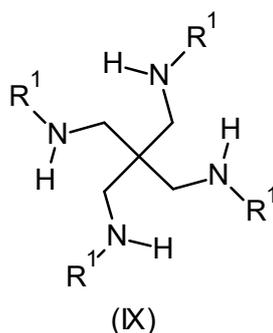
5 Una tetraamina (IX) o una de sus sales (por ejemplo, Números de Registro CAS: 4742-00-1, 14302-75-1, 69898-47-1, 14259-94-0, 154074-32-5) se hace reaccionar con un complejo de Gd de la fórmula general (VIII), que se activa mediante un grupo saliente (LG), tal como por ejemplo pentafluorofenol, 4-nitrofenol, 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, hidroxibenzotriazol o 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol, lo que conduce a un compuesto de la fórmula general (I). La reacción de la tetraamina (IX) o una de sus sales con los complejos de Gd activados de la fórmula general (VIII) se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo sulfóxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida, piridina o  
10 una de sus mezclas, opcionalmente la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son por ejemplo trialquilaminas, tales como por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan de la temperatura ambiente a 100 °C, preferentemente la reacción se lleva a cabo a temperaturas que oscilan de 40 °C a 60 °C.

15 Alternativamente, los compuestos de la fórmula general (I) pueden obtenerse mediante reacciones de acoplamiento de amida estándares de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (VII) con las aminas de la fórmula general (IX), por ejemplo mediante la elección de las condiciones de reacción en las que los ésteres activados de la fórmula general (VIII) se generan in situ a partir de los ácidos carboxílicos de la fórmula general (VII).

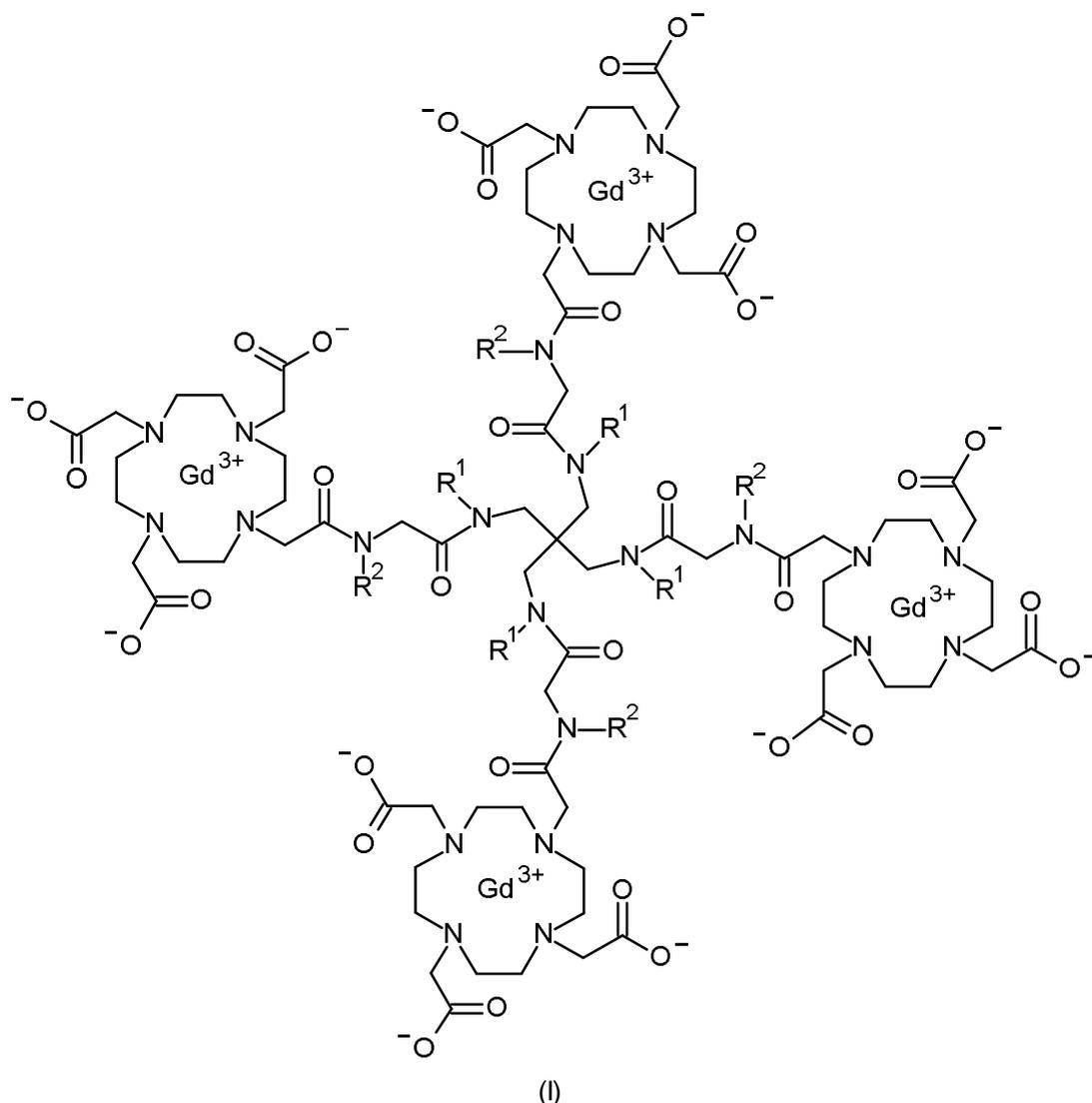
20 De acuerdo con una forma de realización, la presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I) como se define más arriba, donde dicho procedimiento comprende la etapa de permitir que un compuesto intermediario de fórmula general (VIII):



25 en la cual  $R^2$  es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) más arriba, y LG representa un grupo saliente de activación, tal como por ejemplo 4-nitrofenol, o un grupo como se define para la síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) más arriba, reaccione con un compuesto intermediario de la fórmula general (IX):



en la cual  $R^1$  es como se define para el compuesto de la fórmula general (I) anterior, o una de sus sales, por lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula general (I):



en la cual  $R^1$  y  $R^2$  son como se define para el compuesto de la fórmula general (I) anterior.

### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

**Figura 1** Difusión de los diferentes agentes de contraste a través de membranas semi-permeables (20 kDa).

5 Se realizaron mediciones por CT dinámica para mostrar la capacidad de diferentes agentes de contraste de difundirse a través de una membrana semi-permeable. (A) Imágenes por CT del Ejemplo 1-10 en comparación con las del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y 4 (Gadomer). Una región de medición representativa para la evaluación de la señal con el paso del tiempo se indica en la RC1 de la imagen. (B) Imágenes por CT del Ejemplo 1-10 en comparación con las del Compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y 4 (Gadomer) después de 30 horas.

10 **Figure 2** Análisis de la señal del estudio fantasma de difusión de CT dinámica con el paso del tiempo. Señal en unidades de Hounsfield (HU) con el tiempo del casete de diálisis en solución fetal de bovino para (A) Ejemplo 1-5 y (B) para Ejemplo 6-10 en comparación con los compuestos de referencia 1 y 4. Los resultados demuestran que, contrario al compuesto de referencia 4 (Gadomer) todos los compuestos investigados son capaces de traspasar la membrana semi-permeable (20 kDa).

15 **Figura 3:** Angiogramas por MR representativos (protección de intensidad máxima) para

B (medio): compuesto de ejemplo 6 a 25  $\mu\text{mol/kg}$ , comparado con

C (derecha): compuesto de referencia 1 (Gadovist) a una dosis estándar (100  $\mu\text{mol/kg}$ ), y

A (izquierda): compuesto de referencia 1 (Gadovist) a una dosis reducida (25  $\mu\text{mol/kg}$ ).

No se encontró diferencia cualitativa en el contraste vascular para el compuesto de ejemplo 6 a 25  $\mu\text{mol/kg}$  comparado con el compuesto de referencia 1 a 100  $\mu\text{mol/kg}$ . El contraste vascular a la dosis reducida del compuesto de referencia es considerablemente menor.

5 **Figura 4:** El mejoramiento de la señal en las regiones vasculares representativas (medio  $\pm$  desviación estándar) para el compuesto del ejemplo 6 a 25  $\mu\text{mol/kg}$  comparado con el compuesto de referencia 1 (Gadovist) a la dosis estándar (100  $\mu\text{mol/kg}$ ) y la dosis reducida (25  $\mu\text{mol/kg}$ ). No existe diferencia significativa entre el compuesto 6 en comparación con la dosis estándar del compuesto de referencia, mientras que se encontraron mejoras de señal significativamente más altas (0,001) en comparación con la dosis reducida del compuesto de referencia.

## SECCIÓN EXPERIMENTAL

10

### Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AUC	área bajo la curva
bw	peso corporal
$\text{CDCl}_3$	cloroformo-d
CPMG	Carr-Purcell-Meiboom-Gill (secuencia de MRI)
$C_{\text{Gd}}$	concentración del compuesto normalizado para Gadolinio
$Cl_{\text{tot}}$	depuración total
d	día(s)
$\text{D}_2\text{O}$	óxido de deuterio
DAD	detector de disposición de diodos
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
$\text{DMSO-d}_6$	dimetilsulfóxido deuterado
ECCM	medios de contraste extracelular
EI	ionización electrónica
ELSD	detector de difracción de luz evaporativa
ESI	ionización por electroaspersión
FBS	suero de feto de bovino
h	hora
HCOOH	ácido fórmico
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HU	unidades de Hounsfield
IR	recuperación por inversión
kDa	kilo Daltones
CLEM	cromatografía líquida-espectroscopía de masa
ICP-EM	espectrometría de masa con plasma acoplado inductivamente
MRI	imágenes por resonancia magnética
MRT	tiempo de permanencia medio

(continuación)

EM	espectrometría de masa
m	multiplete
min	minuto(s)
RNM	espectroscopía por resonancia magnética nuclear : las derivaciones químicas ( $\delta$ ) se dan en ppm.
q	cuarteto
$r_i$	(en la que $i=1, 2$ ) relaxividades en $l \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
$T_r$	tiempo de retención
s	singulete
RC	compuesto de referencia
$R_i$	(en la que $i=1, 2$ ) tiempos de relajación ( $1/T_{1,2}$ )
$R_{i(0)}$	tasa de relajación del disolvente respectivo
$T_{1,2}$	tiempo de relajación
T	Tesla
t	triplete
$t_{1/2 \alpha}$	vida media plasmática, compartimento V1
$t_{1/2 \beta}$	vida media plasmática, compartimento V2
$t_{1/2 \gamma}$	vida media plasmática, compartimento V3
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TI	tiempo de inversión
UPLC	cromatografía líquida de ultra resolución
V1 + V2	volumen, compartimentos V1+V2
$V_c$ (V1)	volumen, compartimento central V1
$V_{d,ss}$	volumen de distribución en estado estacionario

### Materiales e instrumentación

Los químicos usados para el trabajo de síntesis fueron de calidad de grado reactivo y se usaron como se obtuvieron.

5 Todos los reactivos, para los cuales la síntesis no se describe en la sección experimental, se encuentran disponibles en el mercado, o son compuestos conocidos o pueden formarse a partir de compuestos conocidos mediante procedimientos conocidos por una persona con experiencia en la materia.

10 Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se midieron en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ , o  $\text{DMSO-d}_6$ , respectivamente (temperatura ambiente, espectrómetro Bruker Avance 400, frecuencia de resonancia: 400,20 MHz para  $^1\text{H}$  o el espectrómetro Bruker Avance 300, frecuencia de resonancia: 300,13 MHz para  $^1\text{H}$ . Las desviaciones químicas se dan en ppm con relación al (trimetilsilil)propionato de sodio- $\text{d}_4$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) o tetrametilsilano ( $\text{DMSO-d}_6$ ) como estándares externos ( $\delta = 0$  ppm).

15 Los compuestos y los intermediarios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden requerir purificación. La purificación de los compuestos orgánicos es muy conocida para la persona con experiencia en el arte y puede haber varios modos de purificación del mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden eliminarse por agitación con el uso de un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, mediante la utilización, por

ejemplo, de cartuchos de gel de sílice previamente empaquetados, por ejemplo, Cartuchos de Biotage SNAP KP-Sil® o KP-NH® en combinación con un sistema auto-purificador de Biotage (SP4® o Isolera Four®) y eluyentes tales como los gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa con el uso de, por ejemplo, el auto-purificador Waters equipado con un detector de disposición de diodos y/o espectrómetro de masa por ionización por electroaspersión en línea en combinación con una columna de fase inversa previamente empaquetada adecuada y eluyentes tales como los gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso.

Los ejemplos se analizaron y se caracterizaron por medio de los siguientes procedimientos analíticos basados en HPLC para determinar el tiempo de retención y el espectro de masa característicos.

**Procedimiento 1: UPLC (ACN-HCOOH):**

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$ , 50x2,1 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 %, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min B al 1-99 %, 1,6-2,0 min B al 99 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2  $\mu\text{l}$ ; barrido DAD: 210-400 nm; ELSD.

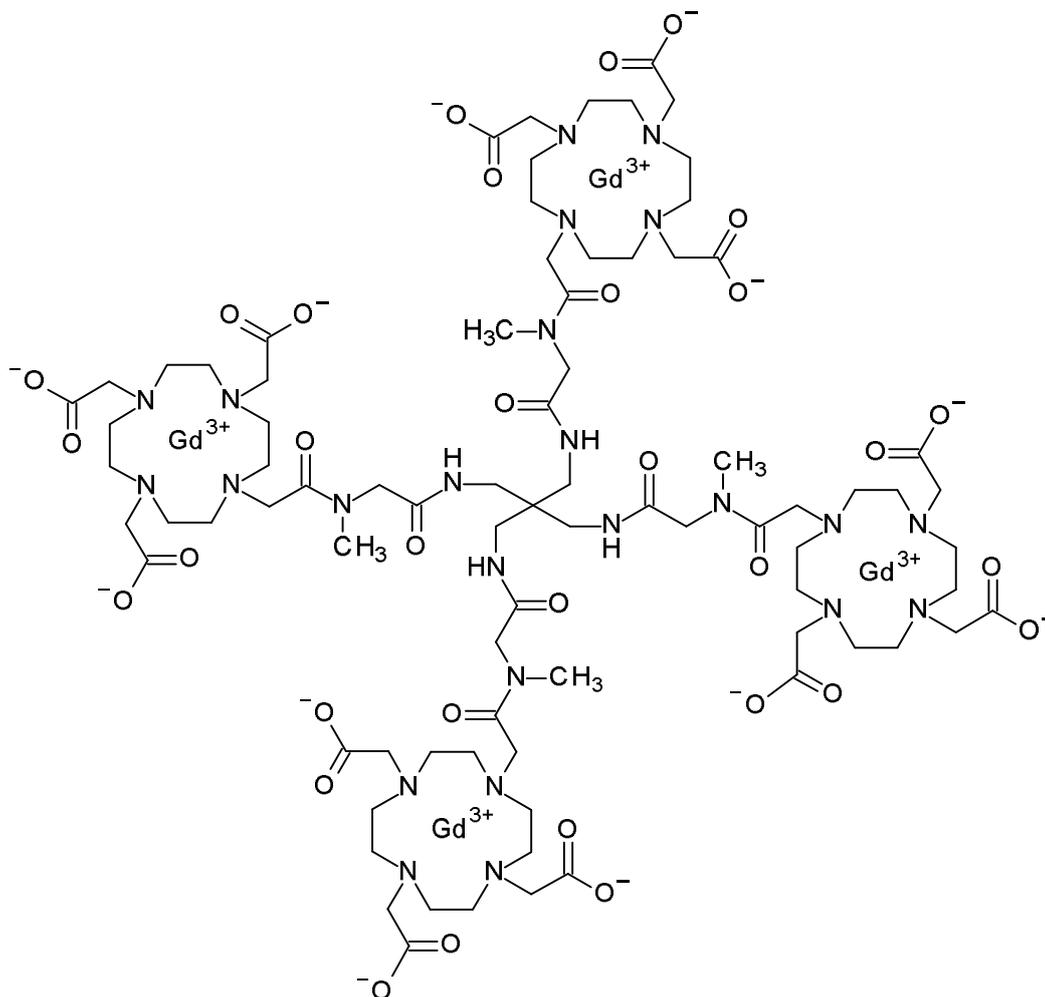
**Procedimiento 2: CL-EM:**

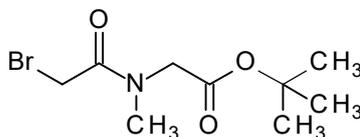
Instrumento: Agilent 1290 UHPLCMS Tof; columna: BEH C 18 (Waters) 1,7  $\mu\text{m}$ , 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,05 % en volumen de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05 %; gradiente: 0-1,7 min A al 98-10 %, 1,7-2,0 min A al 10 %, 2,0-2,5 min A al 10-98 %, flujo 1,2 ml/min; temperatura: 60 °C; barrido DAD: 210-400 nm.

**Compuestos de ejemplo**

**Ejemplo 1**

**[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dimetil-8,8-bis({[(metil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

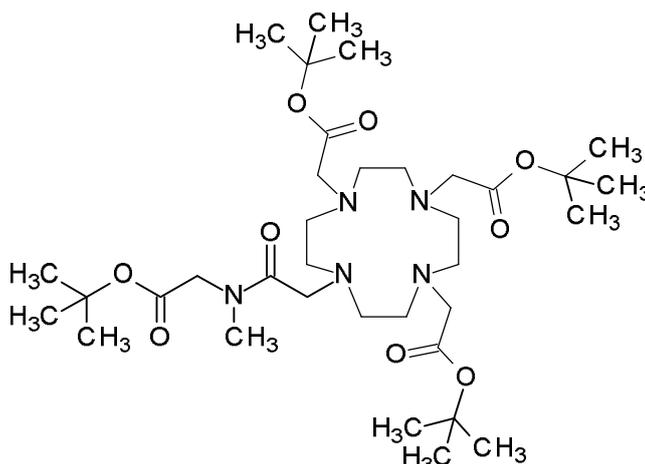


**Ejemplo 1-1****N-(bromoacetil)-N-metilglicinato de *terc*-butilo**

5 Una suspensión agitada de 30,00 g (165,1 mmol, 1 eq.) de N-metilglicinato de *terc*-butilo, como clorhidrato (1:1) y 44,82 g (346,8 mmol, 2,1 eq.) Se enfrió *N,N*-diisopropil etilamina en 250 ml de diclorometano hasta -70 °C. Después de la lenta incorporación de 35,67 g (176,7 mmol, 1,07 eq.) de bromuro de bromoacetil, disuelto en 70 ml de diclorometano, la mezcla de la reacción se calentó durante la noche hasta la temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico acuoso 0,1 M, con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con solución medio saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se evaporó a presión reducida, produciendo 34,62 g (79 %, 130,1 mmol) del compuesto del título.

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 1,36 - 1,47 (m, 9H), 2,80 - 3,08 (m, 3H), 3,94 - 4,47 (m, 4H) ppm.

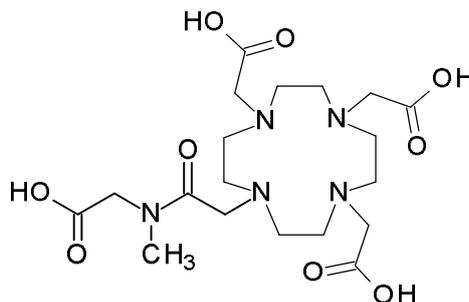
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 266,1 y 268,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,91 y 0,94 min.

**Ejemplo 1-2****N-metil-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo**

15 A una solución de 6,98 g (13,56 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo {n.º de CAS [122555-91-3]; véase B. Jagadish y col., THL 52(17), 2058 - 2061 (2011)} en 175 ml de acetonitrilo se añadieron 5,62 g (40,69 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 3,80 g (13,56 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-metilglicinato de *terc*-butilo (Ejemplo 1-1). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a 60 °C. Después de la filtración, la solución se evaporó a presión reducida hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía, produciendo 6,63 g (70 %, 9,48 mmol) del compuesto del título.

20 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,38 - 1,50 (m, 36H), 1,90 - 4,00 (m, 29H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 700,5 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,01 min.

**Ejemplo 1-3****N-metil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina**

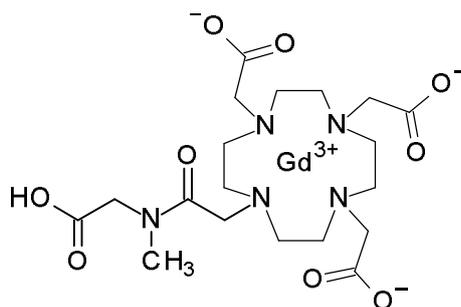
Se disolvieron 12,29 g (17,56 mmol) de N-metil-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 1-2) en 300 ml de ácido fórmico. La solución se agitó durante dos horas a 80 °C. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se disolvió en 600 ml de agua y se lavó reiteradamente con diclorometano. La fase acuosa se secó por liofilización, produciendo 8,04 g (96 %, 16,90 mmol) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2,81 - 2,94 (m, 3H), 2,95 - 4,05 (m, 26H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 476,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,22 min.

#### Ejemplo 1-4

**2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio**

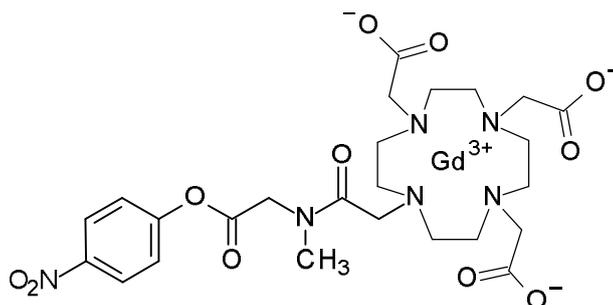


Se disolvieron 2,03 g (4,28 mmol, 1 eq.) de N-metil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 1-3) en 42 ml de agua. Se añadieron 697,8 mg (1,925 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio (III) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 7,5 horas a 100 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron 260 mg de carbón activado y la suspensión de color negro se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución filtrada se secó por liofilización. El residuo se disolvió en 50 ml de agua y el pH se ajustó hasta 2,4 mediante la incorporación de Dowex 50 W-X2 (forma H<sup>+</sup>). El producto final se aisló por liofilización, produciendo 2,09 g (78 %, 3,32 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 630,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,25 y 0,28 min.

#### Ejemplo 1-5

**2,2',2''-[10-{2-[metil{2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil}amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**



Se disolvieron 2,09 g (3,32 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(metil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio (ejemplo 1-4) y 922,0 mg (6,64 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol en 6 ml de formamida y 4 ml de THF. La solución se enfrió hasta 0 °C y 628,0 mg (4,98 mmol, 1,5 eq.) de *N,N'*-diisopropil carbodiimida, disuelto en 280 µl de THF, se añadieron lentamente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 horas a 0 - 5 °C. La adición por goteo de 45 ml de THF precipitó el producto deseado. Se aislaron por filtración 2,47 g (94 %, 3,13 mmol) del compuesto del título.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 752,5 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,59 y 0,62 min.

#### Ejemplo 1

**[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dimetil-8,8-bis{[(metil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

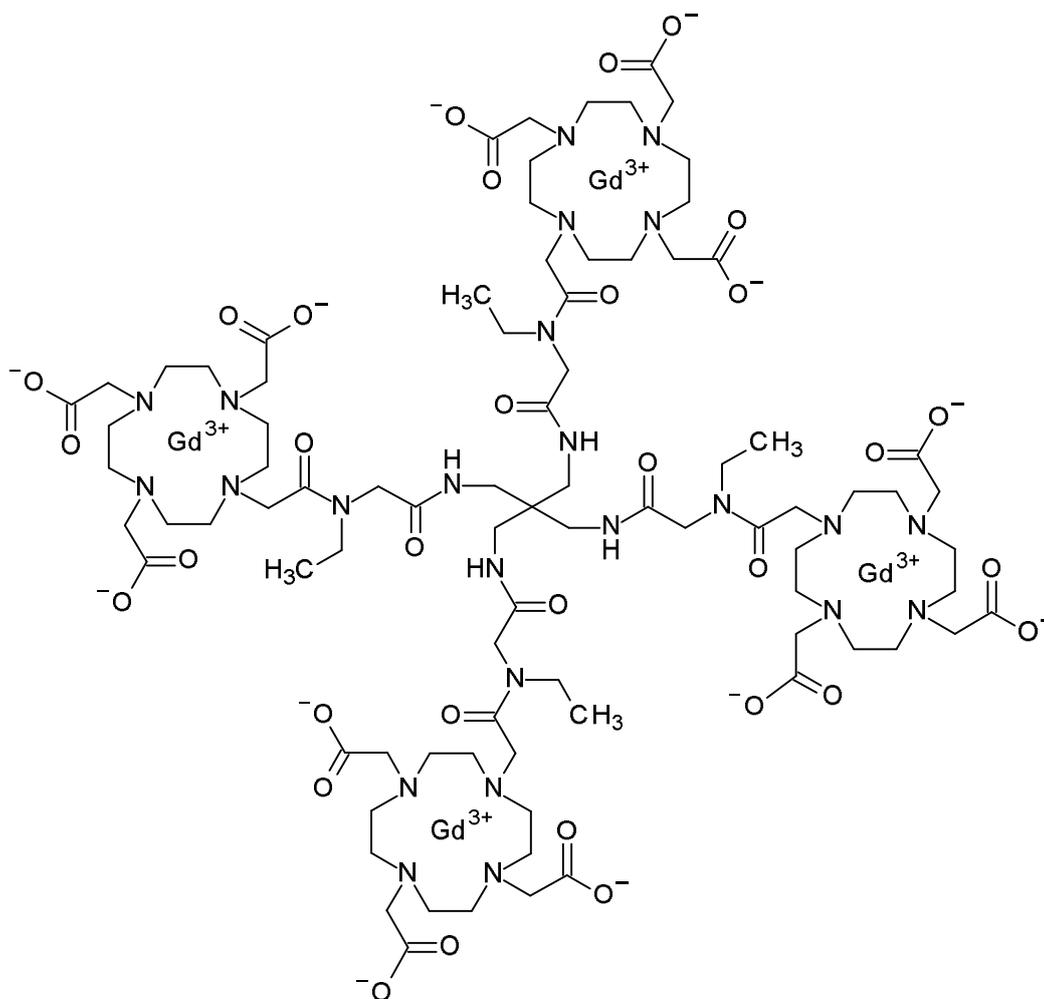
Se disolvieron 30,9 mg (0,111 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-Bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio [véase W. Hayes y col., Tetrahedron **59** (2003), 7983 - 7996 and S. Dutta y col., Inorg. Chem. Communications **13**(9), 1074 - 1080 (2010)] en 16 ml de DMSO. Después de la adición de de 115,0 mg (0,888 mmol, 8 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,0 g (1,332 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{metil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 1-5) la mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó durante 8 horas a 50 °C. La solución enfriada se concentró a presión reducida. El concentrado se vertió bajo agitación en un exceso de acetato de etilo, el concentrado se vertió bajo agitación en un exceso de acetato de etilo, el precipitado formado se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se disolvió en 30 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 0,01 M y el pH se ajustó a 12 mediante la incorporación de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M. Después de agitar durante 1 hora a pH = 12, el pH se ajustó hasta 7 mediante la incorporación de ácido clorhídrico 1 M. La solución resultante se filtró, se ultrafiltró con agua mediante la utilización de una membrana de 1 kDa y el retentato final se liofilizó. El producto en bruto se purificó por RP-cromatografía, produciendo 219 mg (77 %, 0,085 mmol) del compuesto del título.

**UPLC** (ACN-HCOOH):  $T_r = 0,39$  min.

**EM** ( $ES^+$ ):  $m/z$  ( $z = 2$ ) = 1290,3 ( $M + H$ )<sup>2+</sup>,  $m/z$  ( $z = 3$ ) = 860,8 ( $M + H$ )<sup>3+</sup>,  $m/z$  ( $z = 4$ ) = 646,5 ( $M + H$ )<sup>4+</sup>.

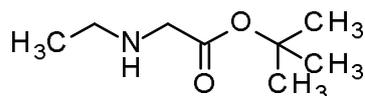
### Ejemplo 2

**[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dietil-8,8-bis({(etil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**



### Ejemplo 2-1

**N-etilglicinato de *terc*-butilo**

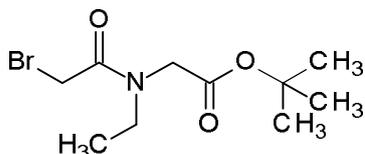


31,21 g (160.0 mmol) de bromoacetato de *tert*-butilo, disueltos en 160 ml de THF, se dejaron caer en 800 ml de una solución de etanamina 2 M en THF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El THF se retiró por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano y la fase orgánica se lavó dos veces con solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 M, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó produciendo 23,4 g (92 %, 147,0 mmol) del compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,11 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,59 (s, 1H), 2,63 (q, 2H), 3,29 (s, 2H) ppm.

### Ejemplo 2-2

#### N-(bromoacetil)-N-etilglicinato de *tert*-butilo



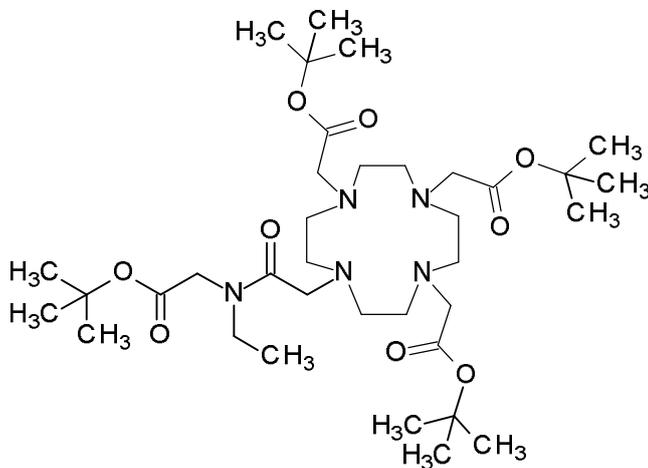
El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1 comenzando con 23,20 g (145,7 mmol, 1 eq.) de N-etilglicinato de *tert*-butilo (ejemplo 2-1), 20,15 g (155,9 mmol, 1,07 eq.) de *N,N*-diisopropil etilamina y 31,47 g (155,9 mmol, 1,07 eq.) de bromuro de bromoacetilo produciendo 40,6 g (100 %, 145 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,08 - 1,29 (m, 3H), 1,42 - 1,53 (m, 9H), 3,41 - 3,53 (m, 2H), 3,77- 4,02 (m, 4H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 280,0 y 282,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,01 min.

### Ejemplo 2-3

#### N-etil-N-[[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *tert*-butilo



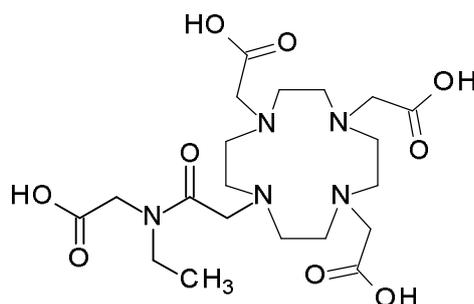
El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 18,00 g (34,97 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo, 14,50 g (104,91 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 9,80 g (34,97 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-etilglicinato de *tert*-butilo (ejemplo 2-2) produciendo 24,8 g (100 %, 34,8 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,02 - 1,23 (m, 3H), 1,39 - 1,54 (m, 36H), 1,65 - 4,90 (m, 28H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 714,6 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,01 min.

### Ejemplo 2-4

#### N-etil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina



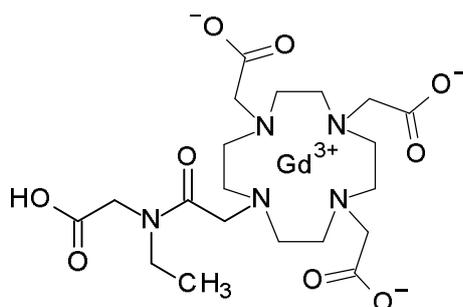
El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 24,83 g (34,78 mmol) de N-etil-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 2-3) en 515 ml de ácido fórmico produciendo 18,33 g (108 %, 37,44 mmol).

5 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 0,93 -1,22 (m, 3H), 2,90 - 4,15 (m, 28H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 490,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,29 min.

### Ejemplo 2-5

**2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(etil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio**



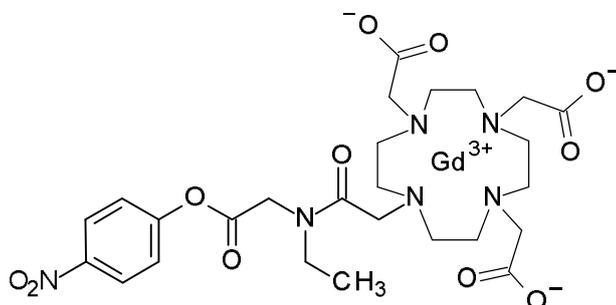
10

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 17,02 g (34,77 mmol, 1 eq.) de N-etil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 2-4) y 5,67 g (15,65 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 22,90 g (102 %, 35,57 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 645,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,31 y 0,39 min.

### 15 Ejemplo 2-6

**2,2',2''-(10-{2-[etil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio**



20

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 4,25 g (6,60 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(etil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio (ejemplo 2-5), 1,84 g (13,20 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,25 g (9,90 mmol, 1,5 eq.) de *N,N'*-diisopropil carbodiimida produciendo 5,05 g (100 %, 6,6 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 766,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,63 y 0,65 min.

### Ejemplo 2

**[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dietil-8,8-bis({[etil{4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 151,5 mg (0,545 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 563,0 mg (4,36 mmol, 8 eq.) de *N,N*-diisopropil etilamina y 5,00 g (6,54 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{etil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 2-6) produciendo 413 mg (29 %, 0,16 mmol).

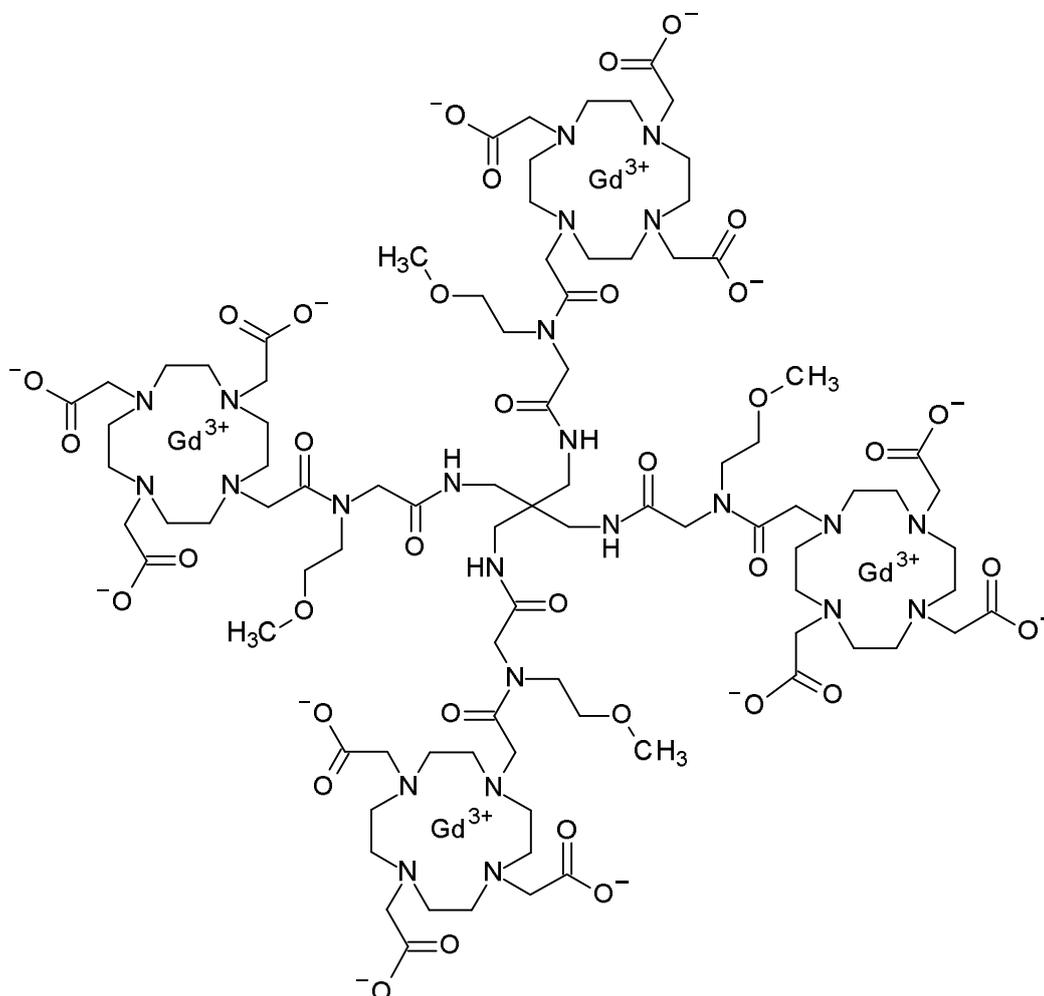
**UPLC** (ACN-HCOOH):  $T_r = 0,41$  min.

10 **EM** ( $ES^+$ ):  $m/z$  ( $z = 2$ ) = 1318,0 ( $M + H$ )<sup>2+</sup>,  $m/z$  ( $z = 3$ ) = 878,9 ( $M + H$ )<sup>3+</sup>.

### Ejemplo 3

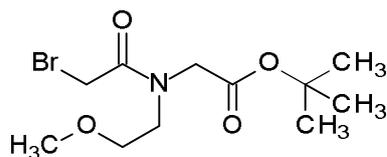
**{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[15-(2-metoxietil)-10,10-bis({[(2-metoxietil){4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino]acetil}amino)metil]-7,13,16-trioxo-5-[[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-2-oxa-5,8,12,15-tetraazaheptadecan-17-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

15



### Ejemplo 3-1

**N-(bromoacetil)-N-(2-metoxietil)etilglicinato de *terc*-butilo**



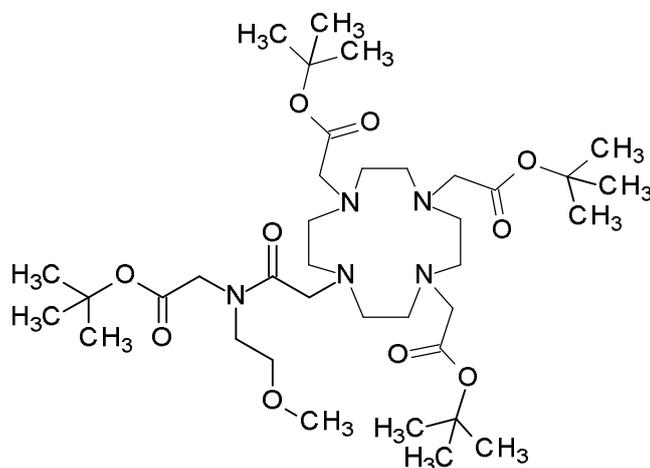
5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1 comenzando con 3,73 g (19,71 mmol, 1 eq.) de N-(2-metoxietil)glicinato de *terc*-butilo [véase J. T. Suh y col., J. Med. Chem. 1985(28), 57 – 66], 2,73 g (21,09 mmol, 1,07 eq.) de *N,N*-diisopropil etilamina y 4,26 g (21,09 mmol, 1,07 eq.) de bromuro de bromoacetilo produciendo 6,10 g (100 %, 19,67 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,43 - 1,52 (m, 9H), 3,26 - 3,36 (m, 3H), 3,49 - 3,64 (m, 4H), 3,78 - 4,00 (m, 2H), 4,01 - 4,16 (m, 2H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 310,0 y 312,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,04 min.

### Ejemplo 3-2

10 **N-(2-metoxietil)-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo**



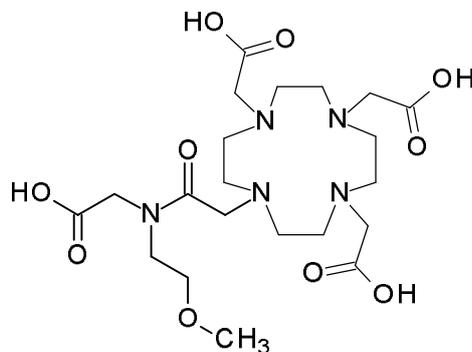
15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 4,33 g (8,41 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo, 3,49 g (25,24 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 2,61 g (8,41 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-(2-metoxietil)glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 3-1) produciendo 5,81 g (84 %, 7,04 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,36 - 1,55 (m, 36H), 1,89 - 4,95 (m, 33H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 744,5 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,09 min.

### Ejemplo 3-3

20 **N-(2-metoxietil)-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina**



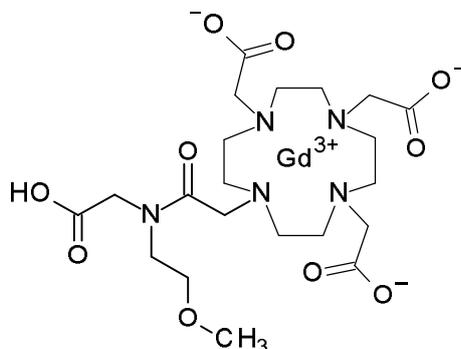
El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 5,80 g (7,80 mmol) de N-(2-metoxietil)-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 3-2) en 120 ml de ácido fórmico produciendo 4,19 g (93 %, 7,26 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2,70 - 3,98 (m, 31H), 3,99 - 4,07 (m, 2H) ppm.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z = 520,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,32 min.

### Ejemplo 3-4

5 **2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio**

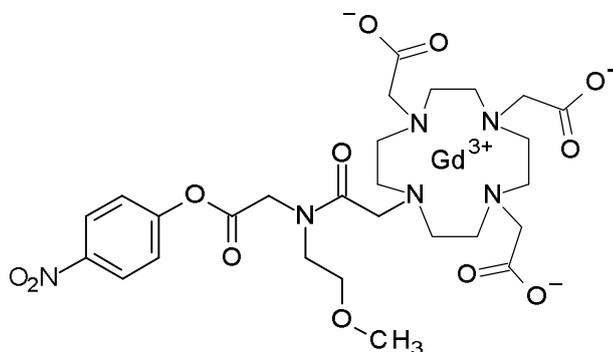


El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 4,19 g (8,07 mmol, 1 eq.) de N-(2-metoxietil)-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 3-3) y 1,32 g (3,63 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 5,09 g (84 %, 6,80 mmol).

10 CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z = 675,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,37 y 0,42 min.

### Ejemplo 3-5

**2,2',2''-(10-{2-[(2-metoxietil)[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio**



15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 4,57 g (6,78 mmol, eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio (ejemplo 3-4), 1,89 g (13,57 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,28 g (10,17 mmol, 1,5 eq.) de N,N'-diisopropil carbodiimida produciendo 5,26 g (97,5 %, 6,62 mmol).

CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z = 796,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,65 y 0,67 min.

### 20 Ejemplo 3

**{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[15-(2-metoxietil)-10,10-bis{[(2-metoxietil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino]acetil}amino)metil]-7,13,16-trioxo-5-{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}-2-oxa-5,8,12,15-tetrazaheptadecan-17-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acetato de tetragadolinio**

25 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 169,1 mg (0,61 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 629,0 mg (4,86 mmol, 8 eq.) de N,N'-diisopropil etilamina y 5,80 g (7,30 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(2-metoxietil)[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio (ejemplo 3-5) produciendo 462 mg (39 %, 0,17 mmol).

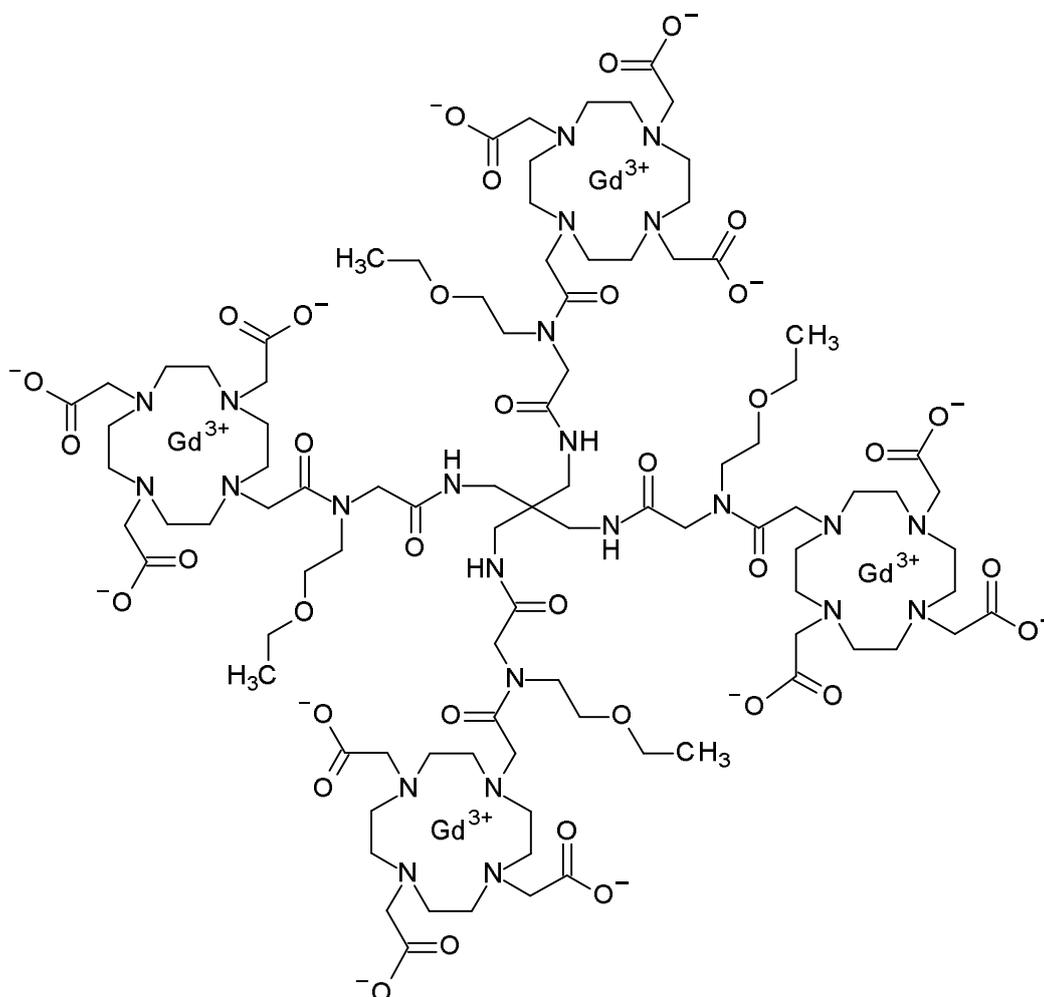
30 UPLC (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,44 min.

EM (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1377,7 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 919,7 (M + H)<sup>3+</sup>.

## Ejemplo 4

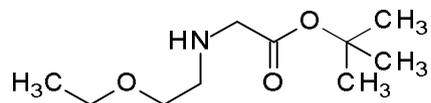
{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[16-(2-etoxietil)-11,11-bis[{{{(2-etoxietil)[{4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino]acetil}amino)metil]-8,14,17-trioxo-6-[[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-3-oxa-6,9,13,16-tetrazaoctadecan-18-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio

5



## Ejemplo 4-1

**N-(2-etoxietil)glicinato de *tert*-butilo**

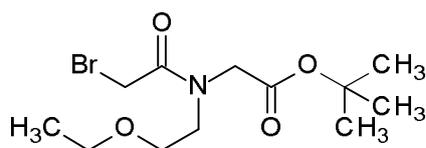


10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 2-1 comenzando con 8,00 g (89,75 mmol, 10 eq.) de 2-etoxietanamina y 1,75 g (8,98 mmol, 1 eq.) bromoacetato de *tert*-butilo produciendo 1,84 g (91 %, 8,15 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,20 (t, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,95 (s, 1H), 2,78 (t, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,50 (q, 2H), 3,53 (t, 2H) ppm.

## 15 Ejemplo 4-2

**N-(bromoacetil)-N-(2-etoxietil)etilglicinato de *tert*-butilo**



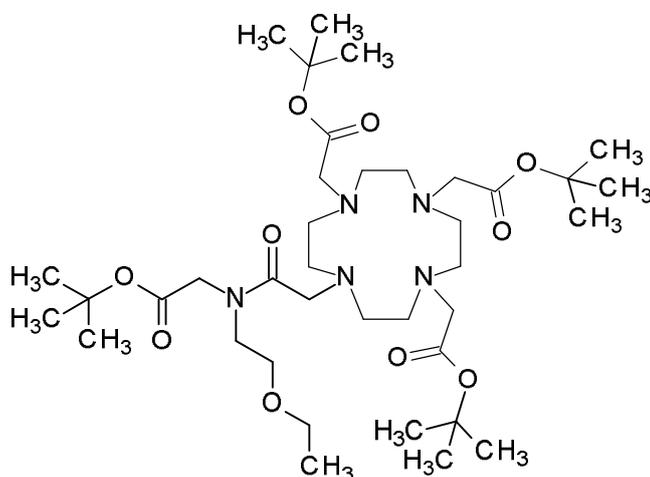
5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1 comenzando con 1,80 g (8,86 mmol, 1 eq.) de N-(2-etoxietil)glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 4-1), 1,23 g (9,47 mmol, 1,07 eq.) de *N,N*-diisopropil etilamina y 1,91 g (9,47 mmol, 1,07 eq.) de bromuro de bromoacetilo produciendo 2,94 g (102 %, 9,07 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,13 - 1,21 (m, 3H), 1,43 - 1,51 (m, 9H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 3,53 - 3,64 (m, 4H), 3,76 - 4,20 (m, 4H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 324,0 y 326,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,14 min.

#### Ejemplo 4-3

10 **N-(2-etoxietil)-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo**



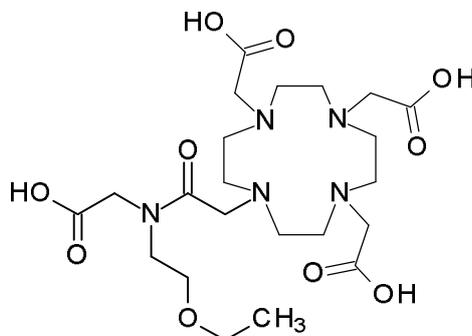
15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 4,60 g (8,94 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo, 3,71 g (26,83 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 2,90 g (8,94 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-(2-etoxietil)glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 4-2) produciendo 6,04 g (89 %, 7,97 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,11 - 1,22 (m, 3H), 1,34 - 1,55 (m, 36H), 1,66 - 5,00 (m, 32H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 758,8 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,02 min.

#### Ejemplo 4-4

20 **N-(2-etoxietil)-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina**



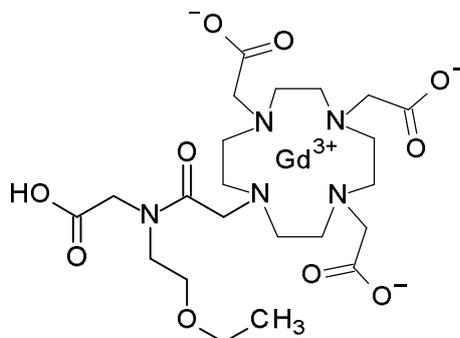
El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 6,04 g (7,97 mmol) de N-(2-etoxietil)-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 4-3) en 125 ml de ácido fórmico produciendo 4,49 g (106 %, 8,41 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 0,99 - -1,09 (m, 3H), 2,64 - 4,45 (m, 32H) ppm.

CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z = 534,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,41 min.

#### Ejemplo 4-5

5 **2,2',2''-[10-{2-[(carboximetil)(2-etoxietil)amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio**

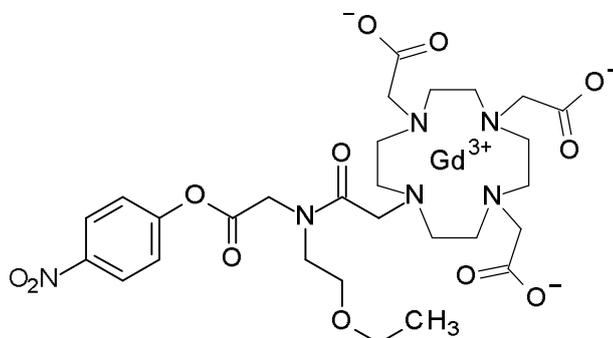


El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 4,48 g (8,40 mmol, 1 eq.) de N-(2-etoxietil)-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 4-4) y 1,37 g (3,78 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 5,56 g (96 %, 8,08 mmol).

10 CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z = 689,9 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,41 y 0,46 min.

#### Ejemplo 4-6

**2,2',2''-[10-{2-[(2-etoxietil)[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio**



15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 4,93 g (7,17 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-[10-{2-[(carboximetil)(2-etoxietil)amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio (ejemplo 4-5), 2,00 g (14,35 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,36 g (10,76 mmol, 1,5 eq.) de N,N'-diisopropil carbodiimida produciendo 5,05 g (87 %, 6,24 mmol).

CL-EM (ES<sup>+</sup>): m/z = 810,3 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,72 y 0,74 min.

#### 20 Ejemplo 4

**{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[16-(2-etoxietil)-11,11-bis[[(2-etoxietil)[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]amino]acetil]amino]metil]-8,14,17-trioxo-6-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-3-oxa-6,9,13,16-tetrazaoctadecan-18-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acetato de tetragadolinio**

25 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 158,4 mg (0,57 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 589,0 mg (4,56 mmol, 8 eq.) de N,N'-diisopropil etilamina y 5,53 g (6,84 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-{2-[(2-etoxietil)[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino]-2-oxoetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil}triacetato de gadolinio (ejemplo 4-6) produciendo 365 mg (23 %, 0,13 mmol).

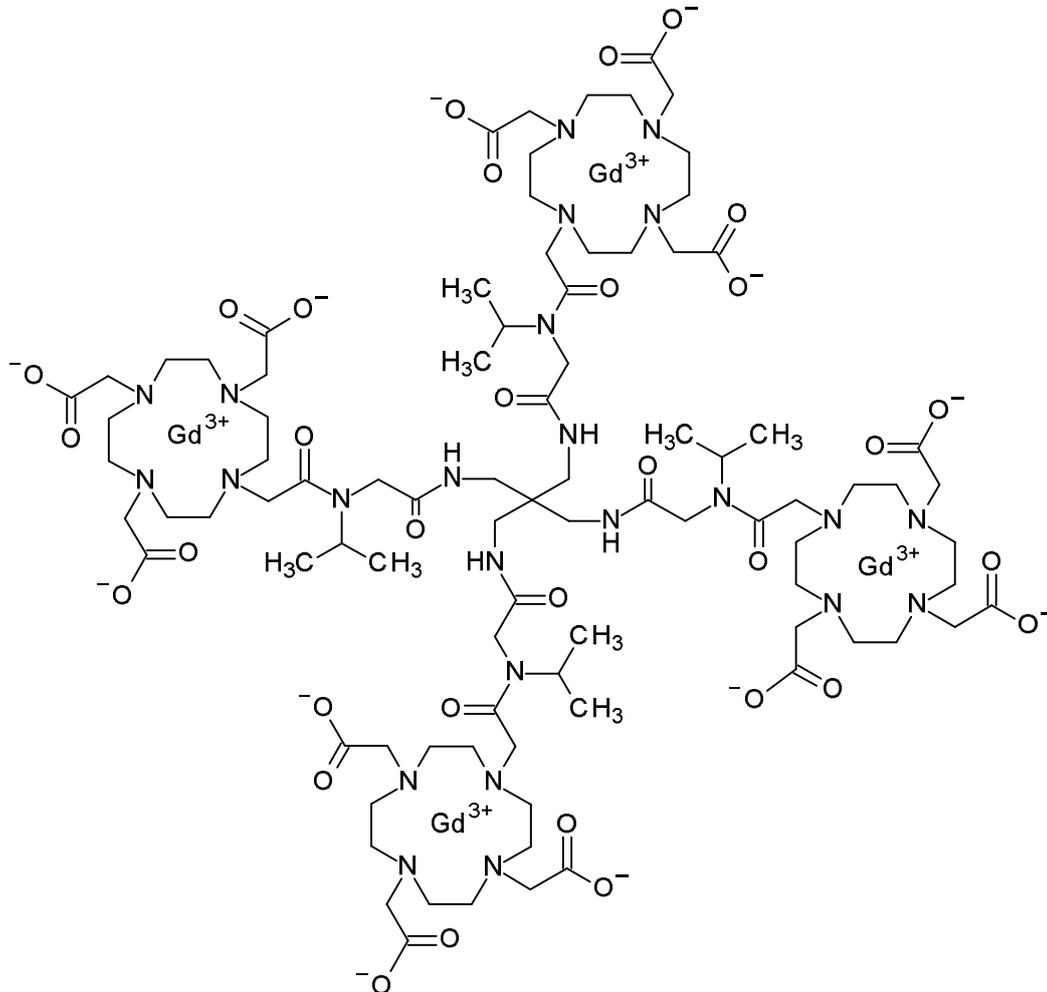
30 UPLC (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,51 min.

EM (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1406,5 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 938,3 (M + H)<sup>3+</sup>.

## Ejemplo 5

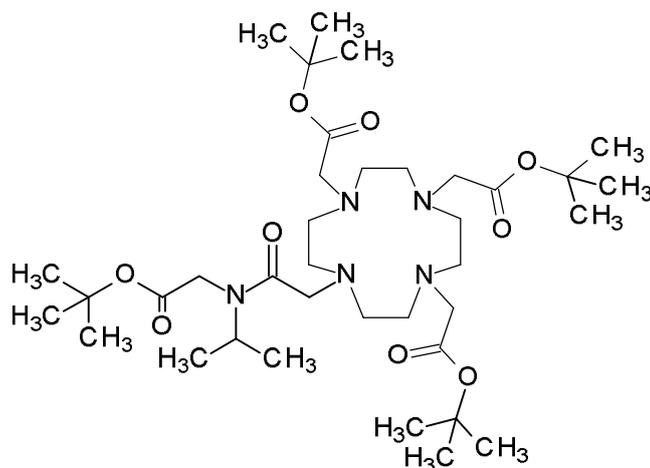
[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diisopropyl-8,8-bis({(isopropil[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil)amino)acetil}amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio

5



## Ejemplo 5-1

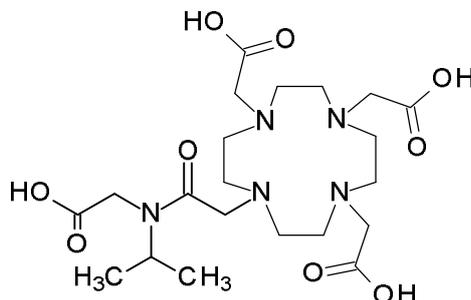
N-isopropil-N-{[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicinato de *terc*-butilo



5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 5,05 g (9,81 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo, 4,07 g (29,43 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 2,89 g (9,81 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-isopropilglicinato de *tert*-butilo [véase J. M. Kim y col., Carbohydrate Research 298(3), 173 - 179 (1997)] produciendo 6,83 g (86 %, 8,44 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,00 - 1,26 (m, 6H), 1,34 - 1,56 (m, 36H), 1,68 - 5,00 (m, 27H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 728,6 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,04 min.

#### Ejemplo 5-2

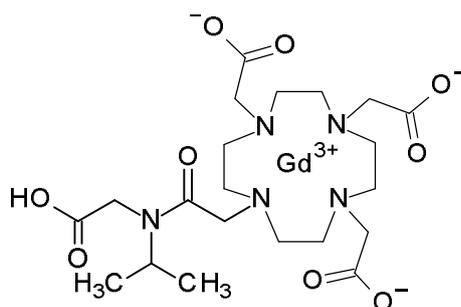
#### N-isopropil-N-{[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicina



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 6,83 g (9,38 mmol) de N-isopropil-N-{[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicinato de *tert*-butilo (ejemplo 5-1) en 140 ml de ácido fórmico produciendo 5,17 g (109 %, 10,27 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 0,94 -1,25 (m, 6H), 2,50 - 4,42 (m, 27H) ppm.  
 15 **CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 504,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,41 min.

#### Ejemplo 5-3

#### 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(isopropil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio

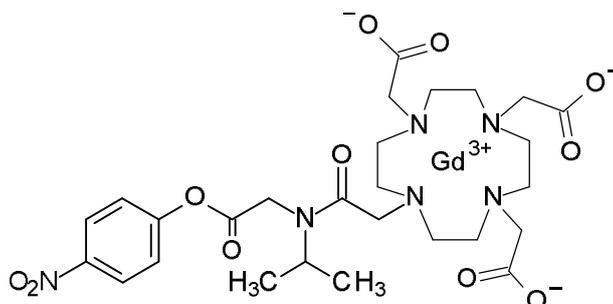


20 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 5,17 g

(10,27 mmol, 1 eq.) de N-isopropil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 5-2) y 1,68 g (4,62 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 6,16 g (91 %, 9,36 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 659,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,39 y 0,42 min.

#### Ejemplo 5-4

- 5 **2,2',2''-[10-(2-{isopropil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 5,63 g (8,56 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(isopropil)-amino]-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 5-3), 2,38 g (17,12 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,62 g (12,84 mmol, 1,5 eq.) de N,N'-diisopropil carbodiimida produciendo 6,26 g (94 %, 8,04 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 779,4 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,63 y 0,68 min.

#### Ejemplo 5

- 15 **[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diisopropyl-8,8-bis({[(isopropil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

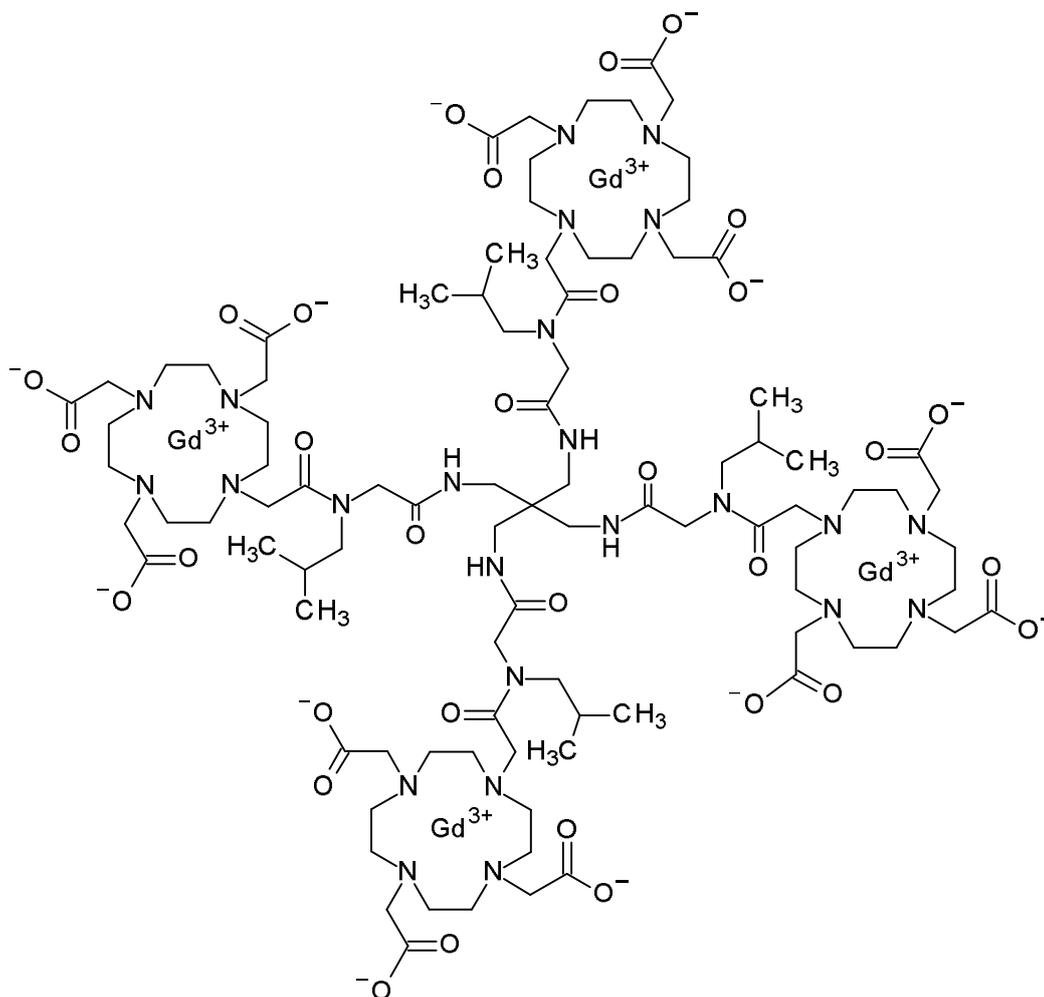
20 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 161,7 mg (0,58 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 752,0 mg (4,65 mmol, 8 eq.) de N,N'-diisopropil etilamina y 6,80 g (8,72 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{isopropil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 5-4) produciendo 262 mg (17 %, 0,097 mmol).

**UPLC** (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,44 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1347,5 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 897,9 (M + H)<sup>3+</sup>.

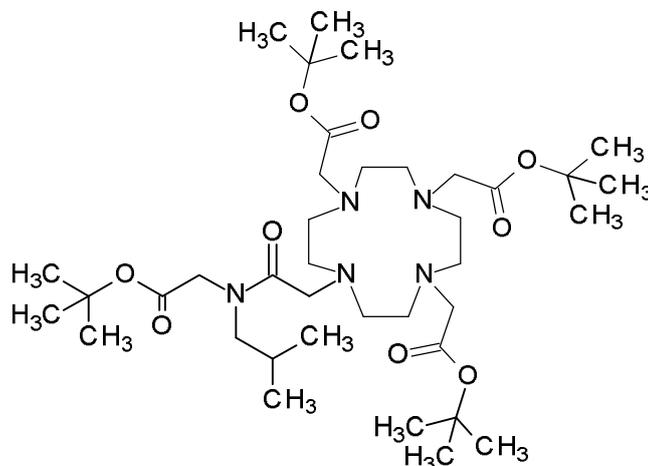
- 25 **Ejemplo 6**

**{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3-isobutil-8,8-bis({[(isobutil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-15-metil-2,5,11-trioxo-13-{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}-3,6,10,13-tetraazahexadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il}acetato de tetragadolinio**



## Ejemplo 6-1

**N-isobutil-N-{[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicinato de *tert*-butilo**



5

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 13,73 g (26,67 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo, 11,06 g (80,01 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 8,22 g (26,67 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-isobutilglicinato de *tert*-butilo [véase J. M. Kim y col., Carbohydrate Research 36(21), 3635 - 3638 (1995)] produciendo 13,47 g (65 %, 17,25 mmol).

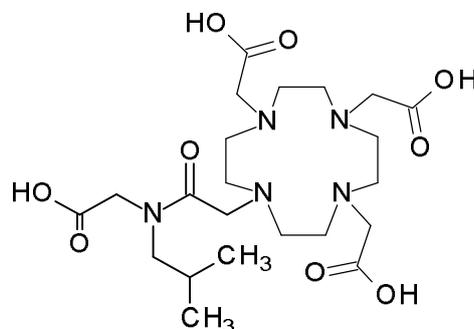
10

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80 - 1,04 (m, 6H), 1,24 - 1,57 (m, 36H), 1,61 - 4,40 (m, 29H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 742,5 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,17 min.

#### Ejemplo 6-2

#### N-isobutil-N-{[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicina



5

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 13,47 g (18,15 mmol) de N-isobutil-N-{[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 6-1) en 270 ml de ácido fórmico produciendo 8,79 g (94 %, 17,00 mmol).

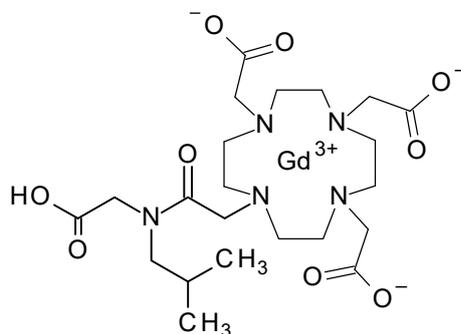
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 0,71 - 0,92 (m, 6H), 1,67 - 1,97 (m, 1H), 2,96 - 4,03 (m, 28H) ppm.

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 518,8 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,44 min.

10

#### Ejemplo 6-3

#### 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(isobutil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio

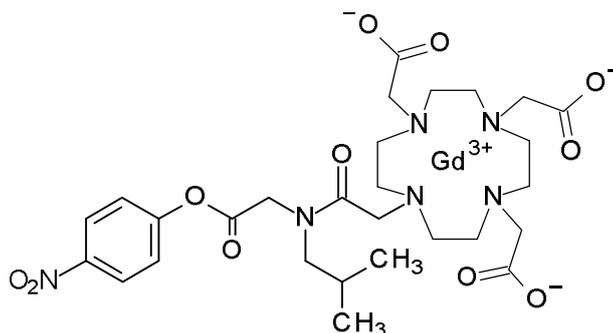


15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 8,79 g (16,98 mmol, 1 eq.) de N-isobutil-N-{[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicina (ejemplo 6-2) y 2,77 g (7,64 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 9,62 g (76 %, 12,89 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 673,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,43 y 0,48 min.

#### Ejemplo 6-4

20 **2,2',2''-[10-(2-{isobutil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**



5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 9,12 g (13,57 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(isobutil)-amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio (ejemplo 6-3), 3,78 g (27,15 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 2,57 g (20,36 mmol, 1,5 eq.) de *N,N'*-diisopropil carbodiimida produciendo 9,67 g (81 %, 10,98 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 794,3 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,74 min.

### Ejemplo 6

10 **{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3-isobutil-8,8-bis({[(isobutil{4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-15-metil-2,5,11-trioxo-13-[[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-3,6,10,13-tetraazahexadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

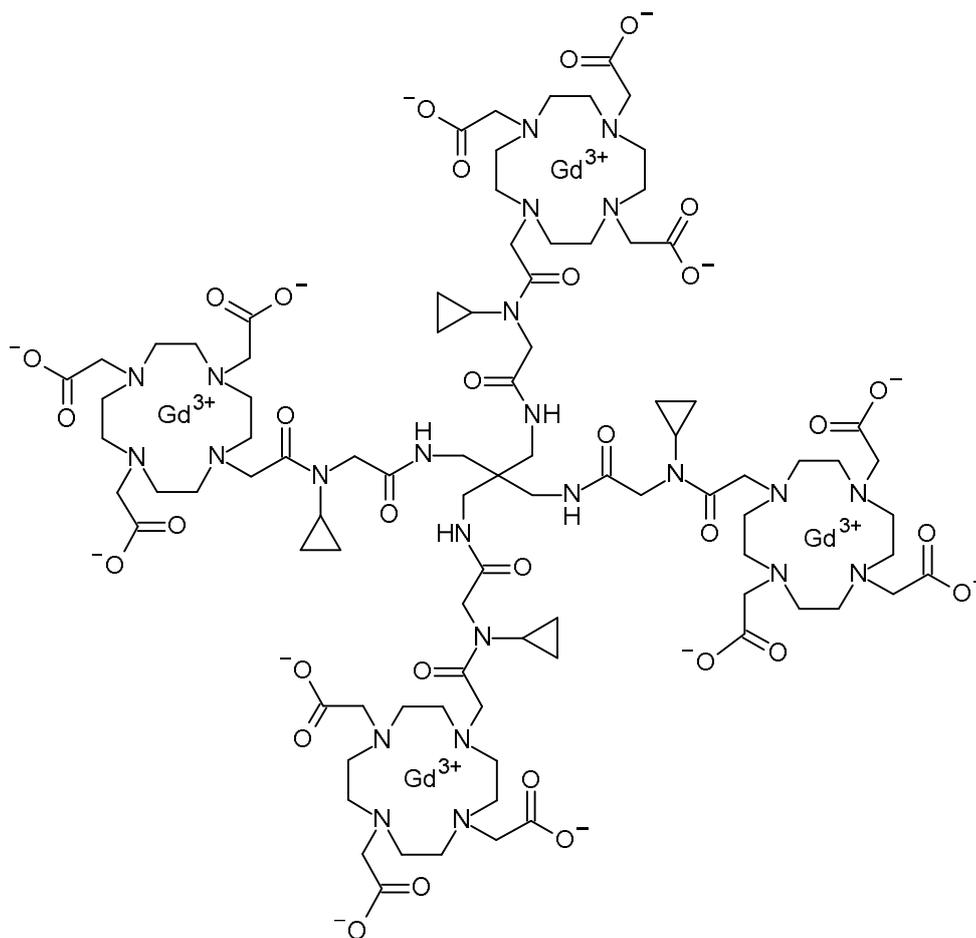
15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 269,0 mg (0,97 mmol, 0,9 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 1,11 g (8,58 mmol, 8 eq.) de *N,N'*-diisopropil etilamina y 10,21 g (12,88 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{isobutil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 6-4) produciendo 674 mg (25 %, 0,245 mmol).

**UPLC** (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,54 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1373,4 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 916,0 (M + H)<sup>3+</sup>.

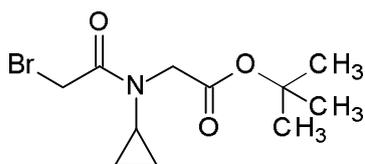
### Ejemplo 7

20 **[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diciclopropil-8,8-bis({[(ciclopropil{4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**



### Ejemplo 7-1

#### N-(bromoacetil)-N-ciclopropilglicinato de *tert*-butilo

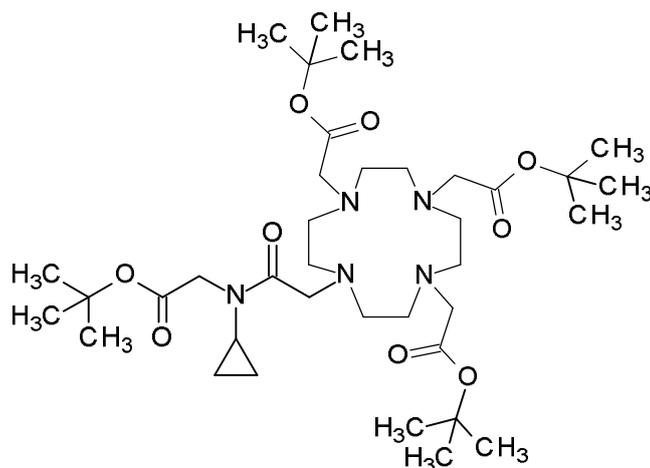


5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1 comenzando con 1,98 g (11,56 mmol, 1 eq.) de N-ciclopropilglicinato de *tert*-butilo [véase J. T. Suh y col., J. Med. Chem. 28(1), 57 - 66 (1985)], 1,60 g (12,37 mmol, 1,07 eq.) de *N,N*-diisopropil etilamina y 2,50 g (12,37 mmol, 1,07 eq.) de bromuro de bromoacetilo produciendo 3,24 g (96 %, 11,09 mmol).

10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,83 - 1,00 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 2,95 - 3,04 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,16 (s, 2H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 292,3 y 294,3 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,09 min.

### Ejemplo 7-2

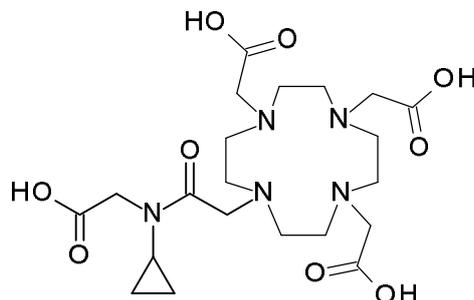
#### N-ciclopropil-N-{{[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicinato de *tert*-butilo



5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 5,00 g (9,71 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo, 4,03 g (29,14 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 2,84 g (8,41 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-ciclopropilglicinato de *terc*-butilo (ejemplo 7-1) produciendo 6,38 g (91 %, 8,79 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,63 - 1,02 (m, 4H), 1,35 - 1,54 (m, 36H), 1,75 - 4,50 (m, 27H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 726,7 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,98 min.

#### Ejemplo 7-3

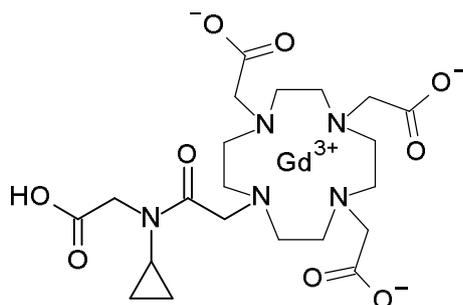
#### N-ciclopropil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 6,38 g (8,79 mmol) de N-ciclopropil-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 7-2) en 132 ml de ácido fórmico produciendo 4,70 g (107 %, 9,37 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 0,67 - 0,88 (m, 4H), 2,71 - 2,79 (m, 1H), 2,88 - 4,31 (m, 26H) ppm.  
 15 **CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 502,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,34 min.

#### Ejemplo 7-4

#### 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(ciclopropil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio



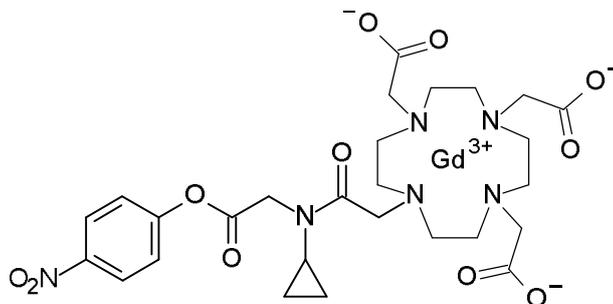
20 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 4,68 g

(9,33 mmol, 1 eq.) de N-ciclopropil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 7-3) y 1,52 g (4,20 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 5,46 g (89 %, 8,33 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 657,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,41 min.

#### Ejemplo 7-5

- 5 **2,2',2''-[10-(2-{ciclopropil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 4,95 g (7,55 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(ciclopropil)-amino]-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 7-4), 2,10 g (15,10 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,43 g (11,32 mmol, 1,5 eq.) de N,N'-diisopropil carbodiimida produciendo 5,76 g (98 %, 7,41 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 778,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,66 min.

#### Ejemplo 7

- 15 **[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diciclopropil-8,8-bis({[(ciclopropil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

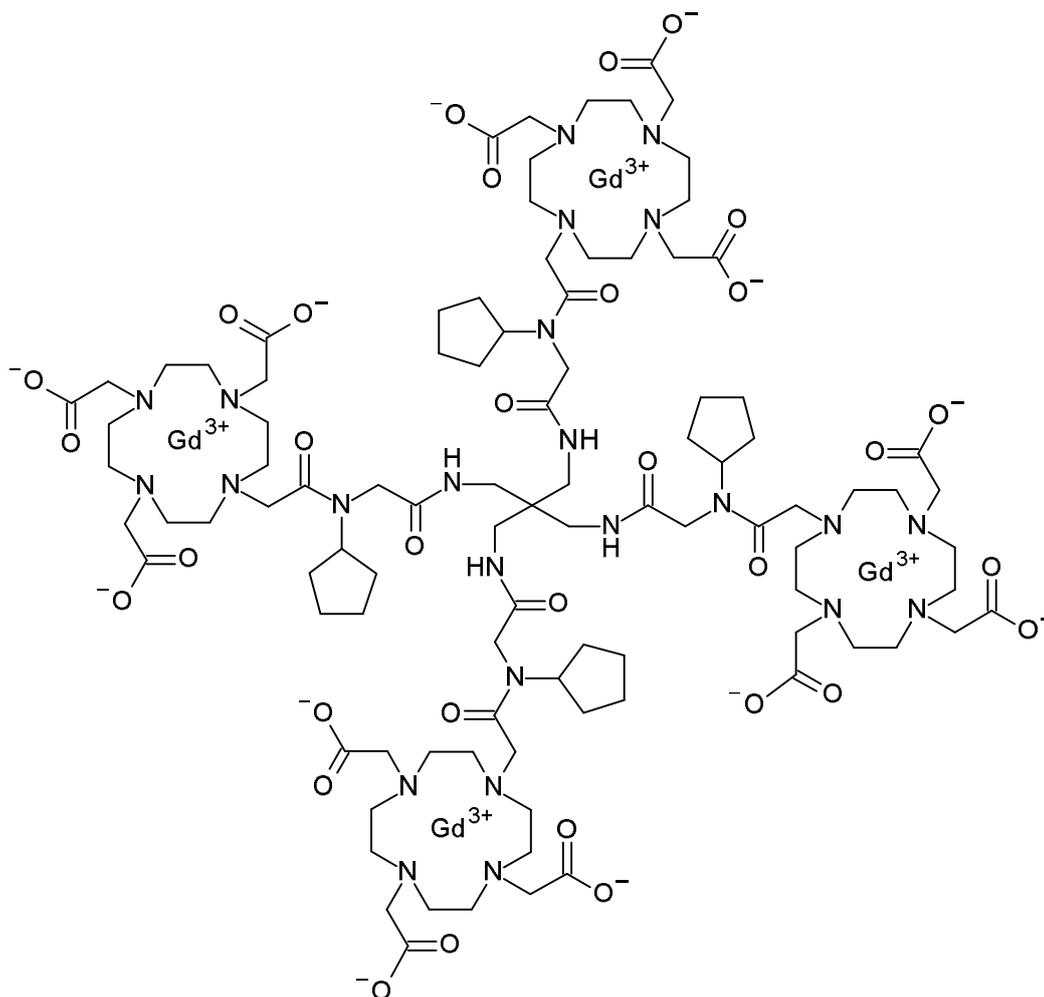
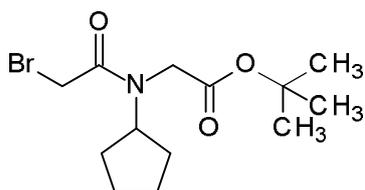
20 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 188,2 mg (0,68 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 700,0 mg (5,42 mmol, 8 eq.) de N,N'-diisopropil etilamina y 6,31 g (8,12 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{ciclopropil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 7-5) produciendo 627 mg (35 %, 0,234 mmol).

**UPLC** (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,44 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1343,4 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 895,8 (M + H)<sup>3+</sup>.

- 25 **Ejemplo 8**

**[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diciclopropil-8,8-bis({[(ciclopropil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

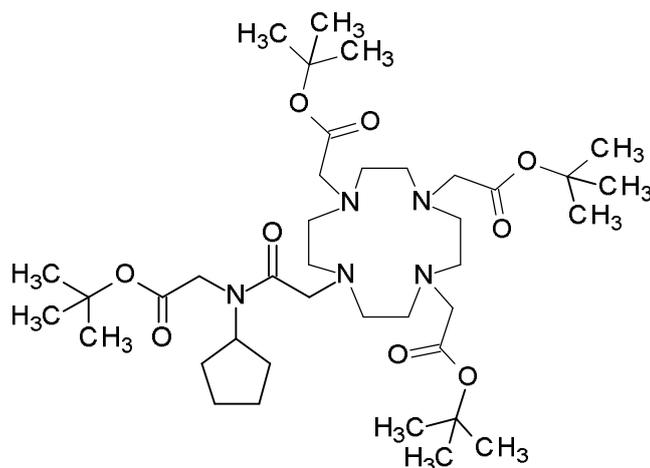
**Ejemplo 8-1****N-(bromoacetil)-N-ciclopentilglicinato de *terc*-butilo**

5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1 comenzando con 5,24 g (26,29 mmol, 1 eq.) de N-ciclopentilglicinato de *terc*-butilo [véase J. T. Suh y col., J. Med. Chem. **28**(1), 57 - 66 (1985)], 3,64 g (28,13 mmol, 1,07 eq.) de *N,N*-diisopropil etilamina y 5,68 g (28,13 mmol, 1,07 eq.) de bromuro de bromoacetilo produciendo 8,40 g (89 %, 23,61 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,21 - 2,12 (m, 17H), 3,73 - 3,86 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,14 - 4,87 (m, 1H) ppm.

10 **CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 320,1 y 322,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,25 min.

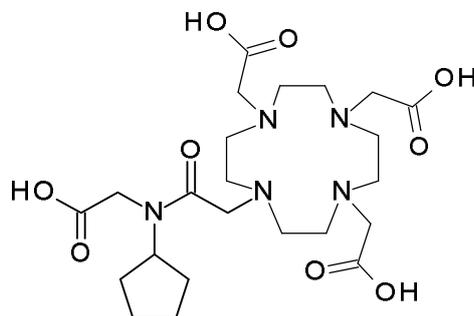
**Ejemplo 8-2****N-ciclopentil-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo**



5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 8,07 g (15,68 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo, 6,50 g (47,03 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 5,02 g (15,68 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-ciclopentilglicinato de *tert*-butilo (ejemplo 8-1) produciendo 8,95 g (76 %, 11,87 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,33 - 1,51 (m, 36H), 1,55 - 5,00 (m, 35H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 754,5 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,15 min.

### Ejemplo 8-3

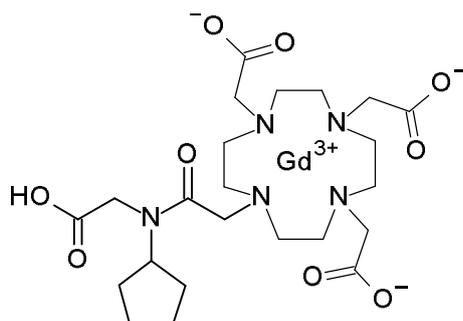
#### N-ciclopentil-N-{[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicina



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 8,94 g (11,86 mmol) de N-ciclopentil-N-{[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}glicinato de *tert*-butilo (ejemplo 8-2) en 180 ml de ácido fórmico produciendo 6,20 g (74 %, 8,78 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 530,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,40 y 0,46 min.

### 15 Ejemplo 8-4

#### 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(ciclopentil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio

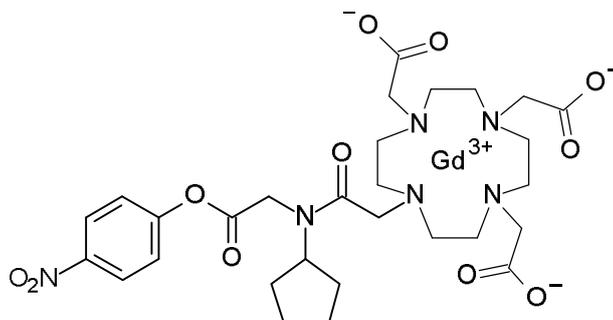


El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 6,20 g

(11,71 mmol, 1 eq.) de N-ciclopentil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 8-3) y 1,91 g (5,27 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 7,21 g (90 %, 10,54 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 685,0 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,44 y 0,50 min.

#### Ejemplo 8-5

- 5 **2,2',2''-[10-(2-{ciclopentil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 6,70 g (9,80 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(ciclopentil)-amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio (ejemplo 8-4), 2,73 g (19,60 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,86 g (14,70 mmol, 1,5 eq.) de *N,N'*-diisopropil carbodiimida produciendo 7,08 g (90 %, 8,79 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 806,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,71 y 0,77 min.

#### Ejemplo 8

- 15 **[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diciclopentil-8,8-bis({[(ciclopentil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

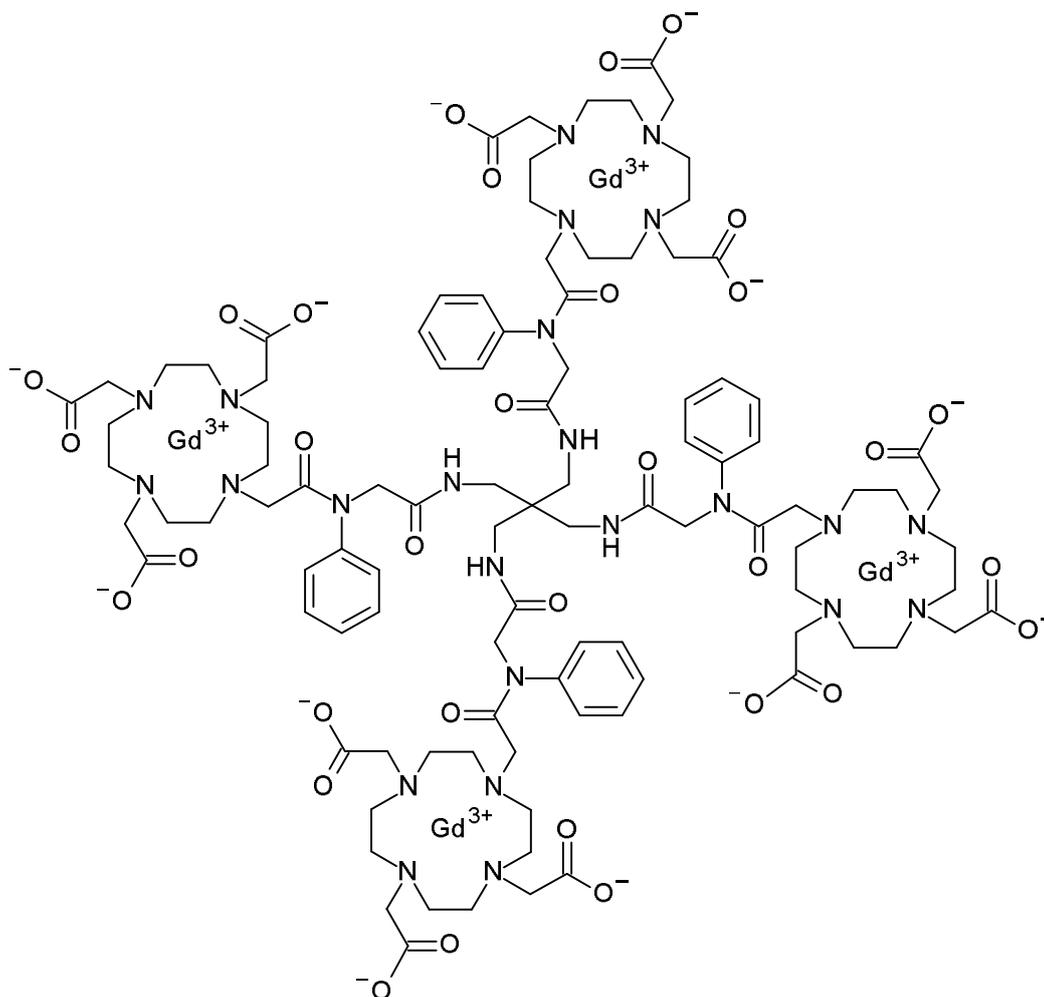
20 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 130,4 mg (0,47 mmol, 0,6 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 808,0 mg (6,25 mmol, 8 eq.) de *N,N'*-diisopropil etilamina y 7,55 g (9,38 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{ciclopentil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 8-5) produciendo 222 mg (17 %, 0,08 mmol).

**UPLC** (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,56 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1400,0 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 933,0 (M + H)<sup>3+</sup>.

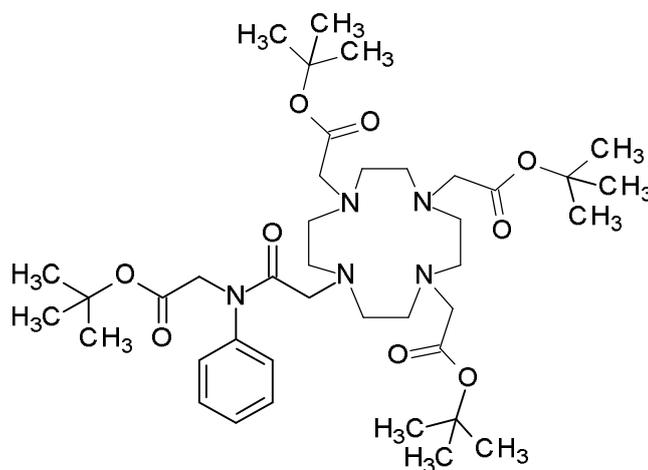
- 25 **Ejemplo 9**

**[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-3,13-difenil-8,8-bis({[(fenil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraaza1ciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

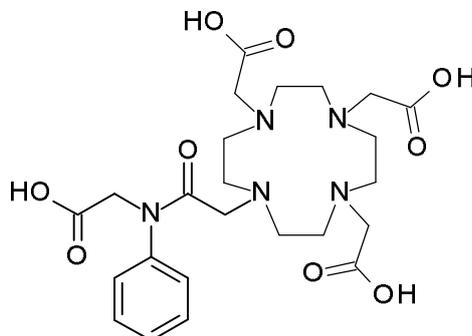


## Ejemplo 9-1

**N-fenil-N-[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo**



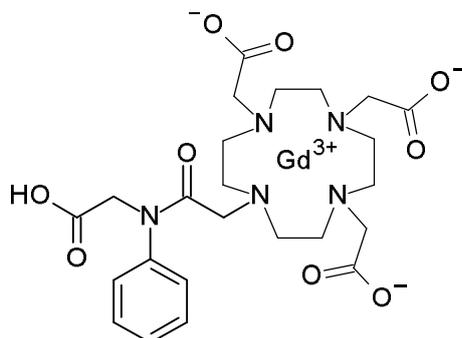
- 5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 9,00 g (17,49 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*terc*-butilo, 7,25 g (52,46 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 5,74 g (17,49 mmol, 1 eq.) de N-(bromoacetil)-N-fenilglicinato de *terc*-butilo [véase C. Roy y col., Organic Letters **15**(9), 2246 - 2249 (2013)] produciendo 7,74 g (58 %, 10,16 mmol).
- 10 **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,30 - 1,64 (m, 36H), 1,67 - 4,78 (m, 26H), 7,22 - 7,26 (m, 2H), 7,36- 7,46 (m, 3H) ppm.
- CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 763,5 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,11 min.

**Ejemplo 9-2****N-fenil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina**

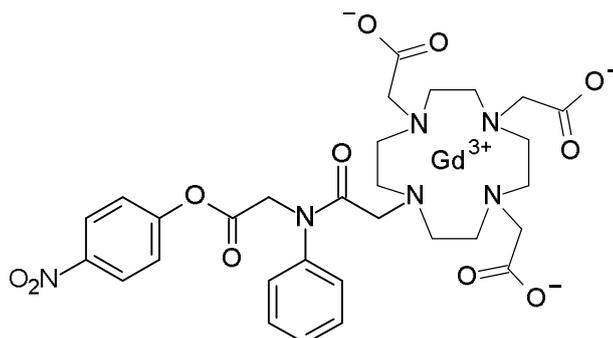
- 5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 7,20 g (9,45 mmol) de N-fenil-N-[[4,7,10-tris(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *terc*-butilo (ejemplo 9-1) en 144 ml de ácido fórmico produciendo 5,54 g (109 %, 10,31 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2,65 4,42 (m, 26H), 7,12 - 7,59 (m, 5H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 538,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,45 min.

**Ejemplo 9-3**

- 10 **2,2',2''-[10-{2-[(carboximetil)(fenil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**



- 15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 5,54 g (10,31 mmol, 1 eq.) de N-fenil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 9-2) y 1,68 g (4,64 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 7,10 g (100 %, 10,26 mmol).  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 693,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,51 min.

**Ejemplo 9-4****2,2',2''-[10-(2-{[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil](fenil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**

El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 3,93 g (5,68 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[(carboximetil)(fenil)-amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio (ejemplo 9-3), 1,58 g (11,36 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,08 g (8,52 mmol, 1,5 eq.) de *N,N'*-diisopropil carbodiimida produciendo 4,06 g (88 %, 4,99 mmol).

5 **CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 814,3 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,77 min.

### Ejemplo 9

10 **[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraoxo-3,13-difenil-8,8-bis({[(fenil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**

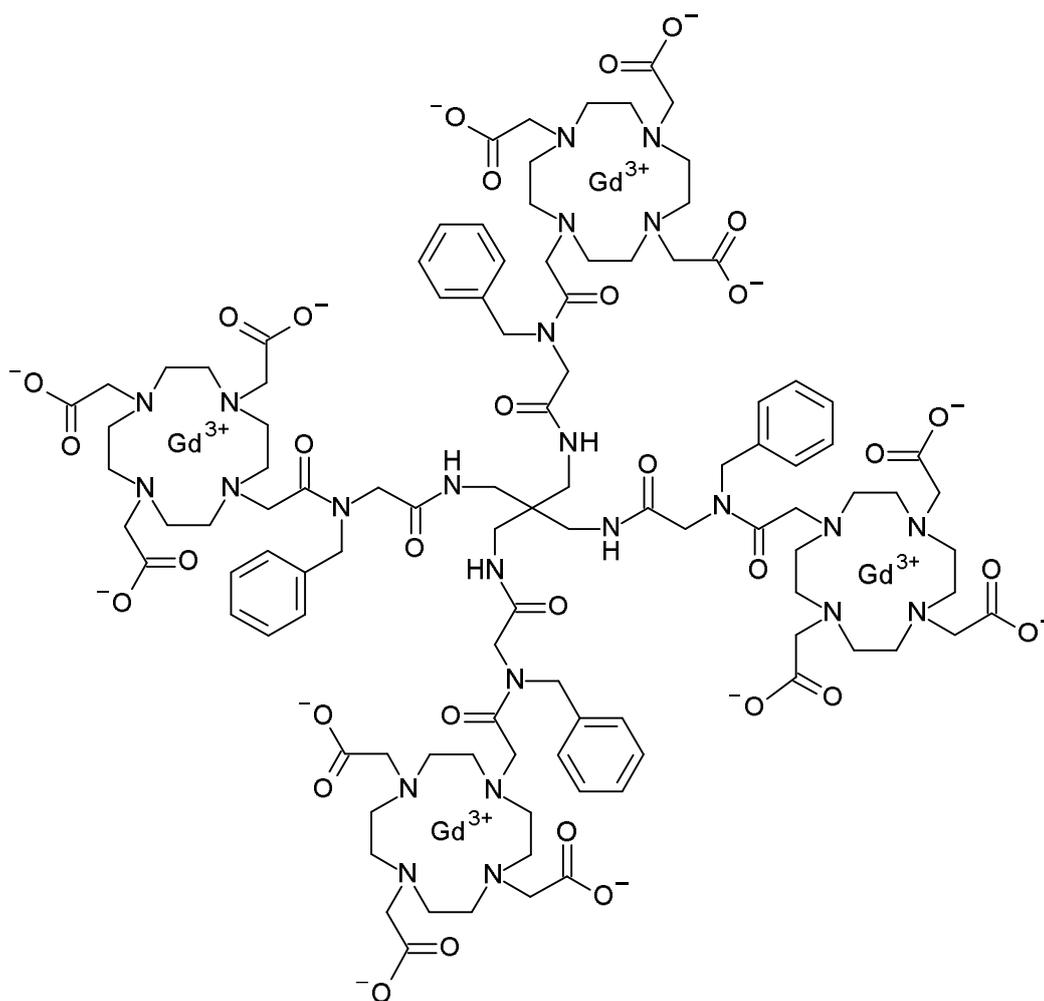
El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 129,4 mg (0,47 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 481,0 mg (3,72 mmol, 8 eq.) de *N,N'*-diisopropil etilamina y 4,54 g (5,59 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil](fenil)amino]-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 9-4) produciendo 663 mg (50 %, 0,23 mmol).

15 **UPLC** (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,61 min.

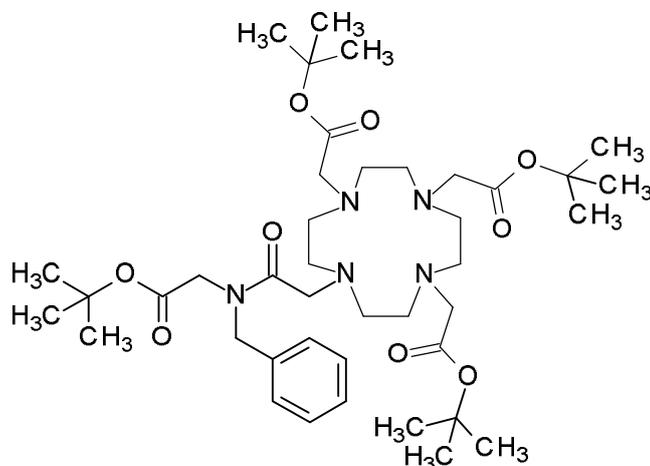
**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1415,0 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 944,4 (M + H)<sup>3+</sup>.

### Ejemplo 10

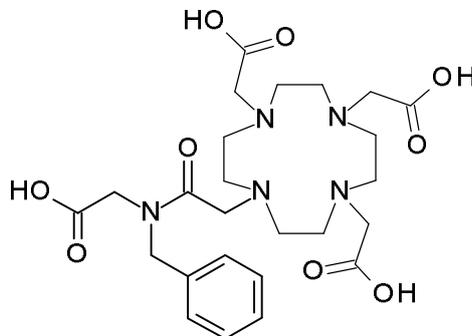
20 **[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dibenzil-8,8-bis({[(bencil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio**



### Ejemplo 10-1

**N-bencil-N-[[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *tert*-butilo**

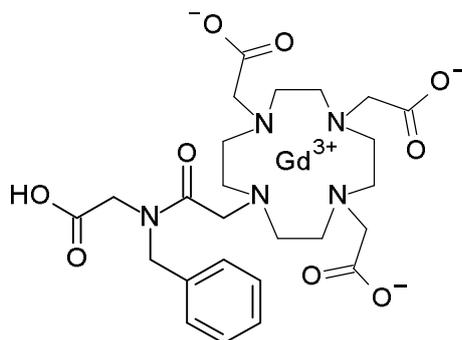
- 5 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-2 comenzando con 16,00 g (31,09 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de tri-*tert*-butilo, 12,89 g (93,26 mmol, 3 eq.) de carbonato de potasio y 10,64 g (31,09 mmol, 1 eq.) de N-bencil-N-(bromoacetil)glicinato [véase U. Saha y col., THL 36(21), 3635 - 3638 (1995)] produciendo 19,32 g (80 %, 24,9 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,29 - 1,61 (m, 3H), 1,77 - 5,14 (m, 28H), 7,12 - 7,40 (m, 5H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 776,6 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 1,11 min.

**10 Ejemplo 10-2****N-bencil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina**

- 15 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-3 comenzando con 18,80 g (24,23 mmol) de N-bencil-N-[[4,7,10-tris(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicinato de *tert*-butilo (ejemplo 10-1) en 376 ml de ácido fórmico produciendo 14,14 g (106 %, 25,63 mmol).  
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2,80 - 4,19 (m, 26H), 4,44 - 4,58 (m, 2H), 7,12 - 7,45 (m, 5H) ppm.  
**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 552,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo 10-3**

- 20 **2,2',2''-(10-{2-[(bencil(carboximetil)amino]-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio**

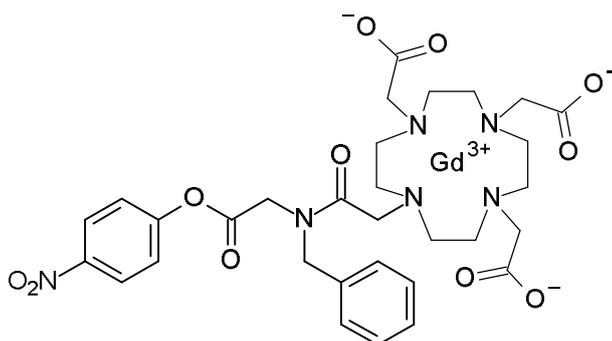


El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-4 comenzando con 14,10 g (25,56 mmol, 1 eq.) de N-bencil-N-[[4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]glicina (ejemplo 10-2) y 4,17 g (11,50 mmol, 0,45 eq.) de óxido de gadolinio(III) produciendo 17,05 g (85 %, 21,74 mmol).

5 **CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 707,1 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,45 y 0,53 min.

#### Ejemplo 10-4

#### 2,2',2''-[10-(2-{bencil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio



10 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-5 comenzando con 6,50 g (9,21 mmol, 1 eq.) de 2,2',2''-(10-{2-[bencil(carboximetil)amino]-2-oxoetil}-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil)triacetato de gadolinio (ejemplo 10-3), 2,56 g (18,42 mmol, 2 eq.) de 4-nitrofenol y 1,74 g (13,81 mmol, 1,5 eq.) de N,N'-diisopropil carbodiimida produciendo 6,42 g (84 %, 7,76 mmol).

**CL-EM** (ES<sup>+</sup>): m/z = 828,2 (M + H)<sup>+</sup>; T<sub>r</sub> = 0,78 min.

#### 15 Ejemplo 10

#### [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dibencil-8,8-bis(((bencil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil]amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolinio

20 El compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 comenzando con 191,9 mg (0,69 mmol, 1 eq.) de tetracloruro de 2,2-bis(amoniometil)propan-1,3-diaminio, 714,0 mg (5,52 mmol, 8 eq.) de N,N'-diisopropil etilamina y 6,85 g (8,28 mmol, 12 eq.) de 2,2',2''-[10-(2-{bencil[2-(4-nitrofenoxi)-2-oxoetil]amino}-2-oxoetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triil]triacetato de gadolinio (ejemplo 10-4) produciendo 738 mg (35 %, 0,24 mmol).

25 **UPLC** (ACN-HCOOH): T<sub>r</sub> = 0,61 min.

**EM** (ES<sup>+</sup>): m/z (z = 2) = 1442,6 (M + H)<sup>2+</sup>, m/z (z = 3) = 961,9 (M + H)<sup>3+</sup>.

#### Compuesto de referencia 1

Gadovist® (gadobutrol, Bayer AG, Leverkusen, Alemania)

#### Compuesto de referencia 2

30 Magnevist® (gadopentetato dimeglumina, Bayer AG, Leverkusen, Alemania)

**Compuesto de referencia 3**

Primovist® (gadosexato de disodio, Bayer AG, Leverkusen, Alemania)

**Compuesto de referencia 4**

Gadomer-17 se sintetizó como se describe en la publicación EP0836485B1, Ejemplo 1k.

**5 Caracterización in vitro e in vivo de los compuestos de Ejemplo**

Los ejemplos se analizaron en ensayos seleccionados una o más veces. Cuando se analiza más de una vez, los datos se informan como valores promedio o bien como mediana de los valores, en el que

- el valor promedio, también denominado valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividido por el número de veces analizado, y
- 10 • la mediana del valor representa el número medio del grupo de valores cuando se califican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de dos valores medios.

15 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizan más de una vez, los datos de los ensayos representan valores promedio o la mediana de los valores calculados con el uso de los conjuntos de datos obtenidos del análisis de una o más partidas de síntesis.

**Ejemplo A****Mediciones de relaxividad a 1,4 T**

20 Las mediciones de relaxividad a 1,41 T se realizaron mediante la utilización de un espectrómetro MiniSpec mq60 (Bruker Analytik, Karlsruhe, Alemania) que operaba a una frecuencia de resonancia de 60 MHz y una temperatura de 37 °C. Los tiempos de relajación  $T_1$  se determinaron mediante la utilización del procedimiento de recuperación de inversión estándar (IR) con una demora de relajación fija de al menos  $5 \times T_1$ . El tiempo de inversión variable (TI) se calculó automáticamente mediante el software estándar del MiniSpec mq60 (8 etapas). Las mediciones del  $T_2$  se realizaron mediante la utilización de una secuencia de pulsos Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG), aplicando una demora de relajación de al menos  $5 \times T_1$ .

25 Cada medición de relaxividad se realizó con el uso de tres concentraciones diferentes de Gd (3 concentraciones entre 0,05 y 2 mM). Los tiempos de relajación  $T_1$  y  $T_2$  de los compuestos de ejemplo 1 a 10 se midieron en diferentes medios por ejemplo en agua y en plasma humano.

30 Preparación del plasma humano: Para cada experimento se extrajo sangre fresca de un voluntario mediante la utilización de un voluntario con el uso de tubos de citrato de 10 ml (Sarstedt S-Monovette 02.1067.001, 10 ml, Citrato). Los tubos de citrato de 10 ml se invirtieron cuidadosamente 10 veces para mezclar la sangre y el anticoagulante y se centrifugaron durante 15 minutos a 1811 g a temperatura ambiente (Eppendorf, Centrifuge 5810R).

Las relaxividades  $r_i$  (en la que  $i=1, 2$ ) se calcularon en base a las tasas de relajación medidas  $R_i$  en agua y en plasma:

$$R_i = R_{i(0)} + r_i [C_{Gd}],$$

35 en la que  $R_{i(0)}$  representa la tasa de relajación del respectivo disolvente y  $C_{Gd}$  la concentración del compuesto normalizado al Gadolinio. Las concentraciones de gadolinio de las soluciones investigadas se verificaron mediante Espectrometría de Masa Acoplada Inductivamente (del inglés, Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry ((ICP-EM Agilent 7500a, Waldbronn, Alemania)).

Los valores de relaxividad determinados se resumen en la Tabla 1.

40 **Tabla 1:** Las relaxividades de los compuestos investigados en agua y en plasma humano 1,41 T y las relaxividades de los compuestos de referencia 1-4 (RC1-RC4) a 1,5 T en agua. Todos los valores se midieron a 37 °C, se normalizan para Gd y se dan en  $L \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ .

Ejemplo N.º	$r_1$ agua*	$r_2$ agua*	$r_1$ plasma humano*	$r_2$ plasma humano*
1	10,1	11,5	11,7	14,3
2	10,4	11,8	11,6	14,1
3	10,3	11,7	11,7	14,5

(continuación)

Ejemplo N.º	r <sub>1</sub> agua*	r <sub>2</sub> agua*	r <sub>1</sub> plasma humano*	r <sub>2</sub> plasma humano*
4	11,1	12,6	12,5	15,1
5	11,1	12,8	13,1	16,4
6	11,6	13,6	14,1	17,5
7	10,6	12,1	12,1	15,1
8	11,7	13,5	14,1	17,6
9	11,0	12,7	12,0	14,9
10	11,5	13,3	13,3	17,0
RC1 <sup>^</sup>	3,3	3,9	5,2	6,1
RC2 <sup>^</sup>	3,3	3,9	4,1	4,6
RC3 <sup>^</sup>	4,7	5,1	6,9	8,7
RC4 <sup>^</sup>	17,3	22	16	19

\* los valores se representan en L mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>  
<sup>^</sup> Relaxividades de los compuestos de referencia de Rohrer y col. a 1.5 T (Invest. Radiol. 2005; 40, 11: 715-724) y plasma de bovino (Kreaber GmbH, Pharmaceutical Raw Material, Ellerbek, Alemania) en lugar de plasma humano

### Mediciones de relaxividad a 3,0 T

Las mediciones de relaxividad a 3,0 T se realizaron con un Escáner de MRI de cuerpo completo 3.0 T (Philips Intera, Philips Healthcare, Hamburgo, Holanda) mediante la utilización de una bobina de rodilla (SENSE-Knee-8, Philips Healthcare, Hamburgo, Holanda). Los tubos de muestra (CryoTubetm Vials, Thermo Scientific 1.8 mL, Roskilde, Dinamarca) se posicionaron en 3 filas de 4 y 5 tubos en un sostén de plástico en una caja llenada con agua. La temperatura se ajustó a 37 °C. Para la secuencia de MRI se usó el tiempo de eco más corto posible (TE) con 7,46 milisegundos. Los tiempos de inversión se eligieron para optimizar la secuencia para medir los valores T<sub>1</sub> correspondientes al intervalo T<sub>1</sub> estimado de todos los tiempos de relajación de las soluciones que contienen medios de contraste. Se aplicaron los siguientes tiempos de inversión (TI): 50, 100, 150, 200, 300, 500, 700, 1000, 1400, 2100, 3200, y 4500 milésimas de segundo. La secuencia se ejecutó con una demora de relajación constante de 3,4 segundos después del registro del último eco (TR variable en el intervalo de 3450 a 7900 milésimas de segundo). Para conocer los detalles el procedimiento de adaptación, véase Rohrer y col. (Invest. Radiol. 2005; 40, 11: 715-724). La matriz experimental de la medición fantasma fue de 320 x 320. Las relaxividades se evaluaron con el uso de tres concentraciones diferentes de cada compuesto (3 concentraciones comprendidas entre 0,05 y 2 mM).

Los tiempos de relajación T<sub>1</sub> de los compuestos de ejemplo se midieron en agua y en plasma humano. Preparación del plasma humano: Para cada experimento se extrajo sangre fresca de un voluntario mediante la utilización de un voluntario con el uso de tubos de citrato de 10 ml (Sarstedt S-Monovette 02.1067.001, 10 ml, Citrato). Los tubos de citrato de 10 ml se invirtieron cuidadosamente 10 veces para mezclar la sangre y el anticoagulante y se centrifugaron durante 15 minutos a 1811 g a temperatura ambiente (Eppendorf, Centrifuge 5810R).

Las relaxividades r<sub>i</sub> (en la que i=1, 2) se calcularon en base a las tasas de relajación medidas R<sub>i</sub> en agua y en plasma:

$$R_i = R_{i(0)} + r_i [C_{Gd}],$$

en la que R<sub>i(0)</sub> representa la tasa de relajación del respectivo disolvente y C<sub>Gd</sub> la concentración del compuesto normalizado al Gadolinio (Tabla 2).

**Tabla 2:** Relaxividades (normalizadas para Gd) en agua y en plasma humano a 3,0 T y 37 °C [L mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>]

Ejemplo N.º	r <sub>1</sub> agua*	r <sub>1</sub> plasma humano*
1	9,1 ± 0,1	10,3 ± 0,2
2	9,4 ± 0,1	11,3 ± 0,1

(continuación)

Ejemplo N.º	r <sub>1</sub> agua*	r <sub>1</sub> plasma humano*
3	9,5 ± 0,1	10,9 ± 0,1
4	10,1 ± 0,2	11,3 ± 0,01
5	10,2 ± 0,1	11,6 ± 0,4
7	9,7 ± 0,1	11,1 ± 0,1
8	10,7 ± 0,1	12,0 ± 0,4
RC1 <sup>^</sup>	3,2 ± 0,3	5,0 ± 0,3
RC2 <sup>^</sup>	3,1 ± 0,3	3,7 ± 0,2
RC3 <sup>^</sup>	4,3 ± 0,3	6,2 ± 0,3
RC4 <sup>^</sup>	13,0 ± 0,7	13 ± 1

\* Promedio ± desviación estándar, los valores se representan en L mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>  
n.d. = no se determinó

**Ejemplo B****Parámetros de farmacocinética**

5 Los parámetros farmacocinéticos del Ejemplo 6 se determinaron en ratas macho (Han-Wistar, 235-270 g, n=3). El compuesto se administró como solución acuosa estéril (53,8 mmol de Gd/L) como bolo en la vena de la cola de los animales. La dosis fue de 0,1 mmol de Gd/kg. Se tomaron muestras de la sangre 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360, 480 min y 1440 min después de la inyección y la concentración de Gd se determinó mediante Espectrometría de Masa del Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-EM Agilent 7500a, Waldbronn, Alemania). El nivel de sangre se convirtió en concentraciones plasmáticas mediante división por 0,625 (fracción del plasma de sangre de rata, suponiendo distribución estrictamente extracelular). Como control, se trataron 3 animales (Han-Wistar, 248-289 g), del mismo modo con el Compuesto de Referencia 1 (Gadovist®), un agente de contraste de peso molecular bajo.

10 La adecuación de los datos obtenidos a un modelo de tres compartimentos (Phoenix – WinNonlin) produjo los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la Tabla 3.

La farmacocinética del ejemplo 6 es muy similar a la del compuesto de referencia 1.

15 **Tabla 3:** Parámetros de farmacocinética de los niveles de plasma en sangre

Parámetro	unidad	Ejemplo 6		Compuesto de referencia 1		
		media	SD	media	SD	
t <sub>1/2</sub> α	Vida media, compartimento V1	[min]	2,45	0,84	1,80	0,3
t <sub>1/2</sub> β	Vida media, compartimento V2	[min]	22,4	2,6	22,1	2,1
t <sub>1/2</sub> γ	Vida media, compartimento V3	[min]	1041	202	780	187
MRT	Tiempo de permanencia medio	[min]	40,7	5,4	40,5	4,2
AUC <sub>∞</sub>	área bajo la curva (al infinito)	[μmol/l*min]	10801	1170	11334	1346
V <sub>c</sub> (V1)	Volumen, compartimento central V1	[l/kg]	0,98 %	0,11 %	1,16 %	0,20 %
V2	Volumen, compartimento V2	[l/kg]	0,12	0,02	0,16	0,03
V1 + V2	Volumen, compartimentos V1+V2	[l/kg]	0,14	0,03	0,11	0,01
V <sub>d,ss</sub>	Volumen de distribución en estado estacionario	[l/kg]	0,27	0,01	0,26	0,02

Cl <sub>tot</sub>	Depuración total	[ml/min*kg]	0,40	0,02	0,38	0,03
-------------------	------------------	-------------	------	------	------	------

**Ejemplo C**

**Estabilidad química**

5 El Ejemplo 1 se disolvió por separado en buffer 10 mM Tris-HCl, pH 7,4 a una concentración final de 5 mmol de Gd/L. Se extrajo una alícuota y el resto de solución transparente e incolora se pasó por autoclave a 121 °C durante 20 min. Después del autoclave, la solución aún era transparente e incolora. La alícuota retirada antes y después del autoclave se analizó por HPLC-ICP-EM para determinar la integridad del compuesto.

10 HPLC: Columna: Hypercarb 2,5 mm x 15 cm. Disolvente A: 0,1 % ácido fórmico en agua. Disolvente B: acetonitrilo. Gradiente de A al 100 % a A al 5 % + V al 95 % en 10 min. Flujo 1 ml/min. Detección por ICP-EM, afinada a <sup>158</sup>Gd. Los cromatogramas, que mostraron una intensidad del Gd detectado, se compararon visualmente. No se detectaron cambios en los cromatogramas antes y después del autoclave. El compuesto fue estable durante el procedimiento de autoclave.

**Ejemplo D**

**Estabilidades del complejo de Gd en plasma humano a 37 °C, 15 d**

15 El Ejemplo 1 se disolvió por separado en plasma humano a 1 mmol de Gd/L. Como referencia para el Gd<sup>3+</sup> liberado, se disolvió 0,1 mmol/l de cloruro de gadolinio (GdCl<sub>3</sub>) en plasma humano. Las muestras de plasma se incubaron durante 15 días a 37 °C en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 % para mantener el pH a 7,4. Las alícuotas se tomaron al inicio y al final de la incubación. La cantidad de Gd<sup>3+</sup> liberado de los complejos se determinó mediante HPLC-ICP-EM. Columna: Chelating Sepharose (HiTrap, 1 ml). Disolvente A: BisTris-HCl 10 mM pH 6,0. Disolvente B: HNO<sub>3</sub> 15 mM. Gradiente: 3 min a A al 100 %, de 3 a 10 min a B al 100 %. Flujo 1 ml/min. Detección por ICP-EM, afinada a <sup>158</sup>Gd.

20 Los cromatogramas, que mostraron una intensidad del Gd detectado, se evaluaron mediante análisis del área del pico. Se registró el tamaño del pico de Gd<sup>3+</sup>, eluyendo después del cambio del disolvente A por B. Para el Ejemplo 1 el aumento de este pico y de este modo la liberación de Gd<sup>3+</sup> después de 15 días estuvo por debajo del límite de cuantificación (< 0,1 % de la cantidad total inyectada de gadolinio). El Ejemplo 1 es estable en condiciones fisiológicas.

**Ejemplo E**

25 **Solubilidad en agua**

La solubilidad exploratoria en agua de los compuestos se determinó a temperatura ambiente (20 °C) en 0,5 ml de solución buffer (10 mM Tris-HCl) en los tubos de microcentrifugado (Eppendorf, 2,0 ml con tapas de traba de seguridad). Los compuestos sólidos se añadieron en etapas a la solución de buffer. La suspensión se mezcló con el uso de un agitador (Heidolph Reax 2000) y se trató 5 min en un baño de ultrasonido (Bandelin, Sonorex Super RK255H). Los resultados se resumen en la Tabla 4.

30

**Tabla 4:** Solubilidades de los compuestos en agua a 20 °C (pH 7,4).

Ejemplo N.º	Solubilidad [mg/100 ml]
1	> 1000
2	> 1000
3	> 1000
4	> 1000
5	> 1000
6	> 1000
7	> 1000
8	> 1000
9	> 1000
10	> 1000

**Ejemplo F**

### Angiografía por resonancia magnética potenciada por contraste (CE-MRA)

El potencial de una reducción significativa de la dosis en CE-MRA se demostró mediante una comparación dentro del individuo de 100  $\mu\text{mol}$  de gadolinio por kilogramo de peso corporal [100  $\mu\text{mol}$  de Gd/ kg bw], que es comparable con la dosis estándar en humanos, y un protocolo de dosis baja mediante la utilización de 25  $\mu\text{mol}$  de gadolinio por kilogramo de peso corporal en un modelo de animal. El compuesto de referencia 1 (Gadovist®), como representante aprobado de los agentes de contraste para MRI a base de gadolinio, se usó en ambos protocolos de dosis (100  $\mu\text{mol}$  de Gd/kg de peso corporal y 25  $\mu\text{mol}$  Gd/kg de peso corporal) y se comparó con el compuesto de ejemplo 6 (25  $\mu\text{mol}$  de Gd/ kg de peso corporal).

El estudio de angiografía por resonancia magnética potenciada por contraste se realizó en un Escáner clínico 1,5 T (Magnetom Avanto Fit, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). Para una explotación óptima de la señal, se usó una púa en combinación con una bobina flexible corporal para la adquisición de los datos. El estudio se realizó en conejos blancos de Nueva Zelanda (peso 3,6-3,9 kg, n= 4, Charles River Kisslegg). Los animales recibieron todos 3 protocolos de contraste dentro de una sesión de obtención de imágenes. El orden de los protocolos de contraste se aleatorizó entre los animales. Todos los animales se anestesiaron inicialmente con el uso de una inyección intramuscular ajustada al peso corporal de una mezcla (1+2) de clorhidrato de xilazina (20 mg/ml, Rompun 2 %, Bayer Vital GmbH, Leverkusen) y clorhidrato de quetamina (100 mg/ml, Ketavet, Pfizer, Pharmacia GmbH, Berlín) con el uso de 1 ml/kg de peso corporal. La anestesia continua de los animales intubados (sonda endotraqueal, Rueschelit Super Safe Clear, manguito 3,0 mm, Willy Ruesch AG, Kernen, Alemania) se logra mediante la inyección intravenosa de 0,9 mg de propofol por kilogramo por hora (10 mg/ml, Propofol-Lipuro 1 %, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania). La inyección intravenosa continua se realiza con el uso de un sistema de infusión de MR (Continuum MR Infusion System, Medrad Europe B. V., AE Beek, Holanda). La respiración traqueal (SV 900C, Maquet, Rastatt, Alemania) se realizó con oxígeno al 55 %, cuarenta inspiraciones por minuto y un volumen de respiración de 4 ml por kilogramo de peso corporal por minuto.

En base a una secuencia de MRI del localizador orientado en direcciones corneales, axiales y sagitales, se adquiere el curso anatómico de la aorta. Un pequeño bolo de análisis intravenoso (0,2 ml, Compuesto de referencia 1 seguido de 1,3 ml de solución salina) se administró para determinar el tiempo al intervalo del pico (aorta descendente) con el uso de una secuencia del bolo de análisis. Un tiempo de demora de MRA entre el inicio de la inyección de contraste y el inicio de la adquisición de imágenes se calculó restando el tiempo al centro del espacio k a partir del tiempo hasta el intervalo del pico. Para la MRA se adquirió una secuencia 3D FLASH (TR=3,3 ms, TE=1,2 ms, flip=25°) antes y después de la inyección del agente de contraste, considerando el tiempo de retraso. Ambas mediciones se realizaron dentro de la retención de respiración espiratoria. El intervalo del tiempo para la comparación dentro del individuo entre las diferentes aplicaciones de agente de contraste fue de veinte a treinta minutos.

La **Figura 3** muestra angiogramas por MR representativos (protección de intensidad máxima) para

B (medio): compuesto de ejemplo 6 a 25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ , comparado con  
 C (derecha): compuesto de referencia 1 (Gadovist) a una dosis estándar (100  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ), y  
 A (izquierda): compuesto de referencia 1 (Gadovist) a una dosis reducida (25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ ).

No se encontró diferencia cualitativa en el contraste vascular para el compuesto de ejemplo 6 a 25  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  comparado con el compuesto de referencia 1 a 100  $\mu\text{mol}/\text{kg}$ . El contraste vascular a la dosis reducida del compuesto de referencia es considerablemente menor.

La evaluación de la imagen cuantitativa se realizó sobre las imágenes de la resta (después del contraste - inicio). Las regiones de interés se colocaron en la arteria carótida (izquierda y derecha), la aorta ascendente, la aorta descendente (nivel torácico, nivel del hígado, nivel del riñón, nivel de bifurcación) y las arterias renales (izquierda y derecha).

Las respectivas mejoras de la señal para todas las regiones se muestran en la **Figura 4**. Para el compuesto de ejemplo 6 se encontraron mejoras de la señal similares en el 25 % de la dosis del compuesto de referencia 1. En dosis idénticas la mejora de la señal del compuesto de ejemplo 6 fue significativamente más alta. Eso demostró la alta eficacia del compuesto de prueba 6 y el potencial de la reducción significativa de la dosis en la MRA potenciada por contraste.

### Ejemplo G

#### Estudio fantasma de difusión por CT dinámica

Como se indica en el Ejemplo A el compuesto de referencia 4 tiene una relaxividad que está en un intervalo similar a la de los compuestos de la presente invención. Después de la inyección intravenosa, todos los GBCA de monómeros pequeños clínicamente aprobados (dimeglumina gadopentetato, gadoterato meglumina, gadoteridol, gadodiamida, gadobutrol y gadoversetamida) se distribuyen en la sangre y en el espacio extravascular/extracelular por distribución pasiva (Aime S y col., J Magn Reson Imaging. 2009; 30, 1259-1267). Los agentes de contraste con una alta unión de proteínas, por ejemplo gadofosveset trisódico con un período prolongado en los vasos sanguíneos causado por la unión reversible a HSA, o los tamaños hidrodinámicos grandes como por ejemplo el compuesto de referencia 4 están impedidos de pasar a la pared del vaso. Para obtener buenos resultados de imágenes se requiere una rápida difusión a través de las paredes de los vasos debido a la rápida excreción renal de los GBCA.

- 5 El estudio de difusión por CT dinámica descrito compara la capacidad de los Ejemplos 1-10 y de los Compuestos de referencia 1 y 4 de traspasar una membrana semi-permeable (20 kDa). Se usó un dispositivo de CT clínica de 128 hileras (SOMATOM Definition, 128; Siemens Healthcare, Forchheim, Alemania) para monitorear la difusión a través de una membrana semi-permeable a 100 kV y 104 mA. Se tomaron mediciones individuales a los 0 min, 1 min, 2 min, 3 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 2 h, 3 h, 5 h, 7 h, 22 h, 24 h, 30 h después de colocar el casete de diálisis (Slide-A-Lyser, 20,000 MWCO, 0,1-0,5 ml de capacidad, Thermo Scientific, Roskilde, Dinamarca) llenado con agente de contraste en solución de suero de feto de bovino (FBS, Sigma, F7524). Las imágenes se reconstruyeron con un espesor de corte de 2,4 mm y un núcleo de convolución B30. La concentración usada en los casetes de diálisis de los Ejemplos 1-10 investigados y los compuestos de referencia 1 y 4 era de 20 mmol de Gd/L.
- 10 Los resultados de las imágenes para todos los Ejemplos investigados y los compuestos de referencia 1 y 4 para los momentos de medición 0 min y 30 horas después de colocar los casetes en la solución de FBS se representan en la Figura 1. Para el análisis de las imágenes, las regiones de interés se dibujaron manualmente en 1 corte ubicado en forma central para cada momento de medición (una región de medición representativa se indica en la Figura 1: Imagen RC1). Los resultados de las unidades de Hounsfield (HU) de las regiones analizadas con el paso del tiempo se muestran en la Figura 2. Las vidas medias de difusión calculadas de los Ejemplos investigados y de los Compuestos de referencia se resumen en la Tabla 4.
- 15

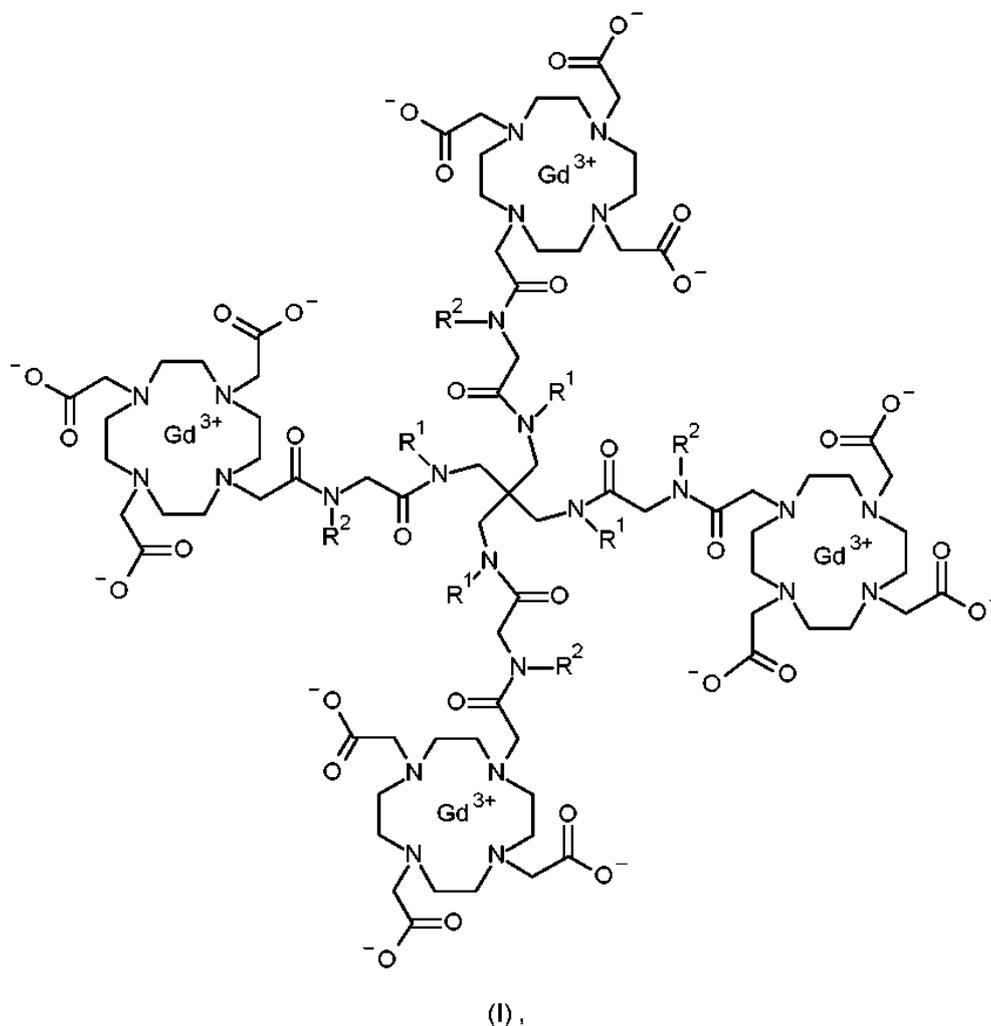
**Tabla 4:** Vida media de difusión a través de una membrana semi-permeable (20 kDa).

Ejemplo N.º	Vida media de difusión (20kDa) [h]
1	10,4
2	13,3
3	11,6
4	10,1
5	10,8
6	15,0
7	14,0
8	10,5
9	15,1
10	15,0
RC 1	2,1
RC 4	Sin difusión

- 20 La Figura 1 y los datos de vida media calculada muestran, de manera similar al compuesto de referencia 1 (Gadovist®) y en contraste con el compuesto de referencia 4, que los Ejemplos 1-10 son capaces de atravesar la membrana semi-permeable. Además, los datos de los compuestos investigados muestran en contrario a otros agentes de alta relaxividad, que tienen una unión de proteínas alta o tasas de caída muy lentas (por ejemplo, compuesto de referencia 4), que los compuestos de la presente invención tienen dimensiones hidrodinámicas que pueden superar las barreras en un modo oportuno. Estos hallazgos indican la capacidad de los compuestos de la invención de superar las barreras como por ejemplo las paredes endoteliales en el sistema vascular, lo cual es un requerimiento de la obtención de
- 25 imágenes del cuerpo completo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula general (I),



en la cual:

- 5  $R^1$  representa, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;  
 $R^2$  representa, independientemente uno de otro, un grupo seleccionado de:  
 alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , hidroxialquilo  $C_2-C_6$ , (alcoxi  $C_1-C_3$ )-(alquilo  $C_2-C_4$ )-, 2-(2-metoxietoxi)etilo, 2-(2-  
 10 etoxietoxi)etilo, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo y fenilo,  
 en el que dicho grupo alquilo  $C_1-C_6$  está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo  
 fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con  
 un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:  
 alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ,  
 y  
 en el que dicho grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera  
 15 idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:  
 alquilo  $C_1-C_3$ , haloalquilo  $C_1-C_3$  y alcoxi  $C_1-C_3$ ;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 20  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno;  $R^2$  representa un grupo seleccionado de:  
 alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , hidroxialquilo  $C_2-C_4$ , (alcoxi  $C_1-C_3$ )-(alquilo  $C_2-C_4$ )-, oxetan-3-ilo, tetrahidro-2H-  
 piran-4-ilo y fenilo,  
 en el que dicho grupo alquilo  $C_1-C_6$  está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo

fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y

5 en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

10 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)- y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de:

15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y

en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

20 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)- y fenilo, en el que dicho grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido, de manera idéntica o diferente, con un grupo fenilo, cuyo grupo fenilo está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo

25 seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y

en el que dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una, dos o tres veces, de manera idéntica o diferente, con un átomo de halógeno o un grupo seleccionado de: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

30 5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que:

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno;

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de:

metilo, etilo, isopropilo, 2-metilpropilo, bencilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y fenilo,

35 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual se selecciona del grupo que consiste en:

40 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dimetil-8,8-bis(((metil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)-metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino,

[4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-dietyl-8,8-bis(((etil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)-metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino,

45 {4,10-bis(carboxilatometil)-7-[15-(2-metoxietil)-10,10-bis(((2-metoxietil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)metil]-7,13,16-trioxo-5-[[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-2-oxa-5,8,12,15-tetraazaheptadecan-17-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino,

{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[16-(2-etoxietil)-11,11-bis(((2-etoxietil){[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)metil]-8,14,17-trioxo-6-[[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil]-3-oxa-6,9,13,16-tetraaza-octadecan-18-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino,

50 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-{3,13-diisopropil-8,8-bis(((isopropil-{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}-amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino,

55

{4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3-isobutil-8,8-bis(((isobutil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)-metil)-15-metil-2,5,11-trioxo-13-[[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]acetil]-3,6,10,13-tetraazahexadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

5 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3,13-diciclopropil-8,8-bis(((ciclopropil-{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}-amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

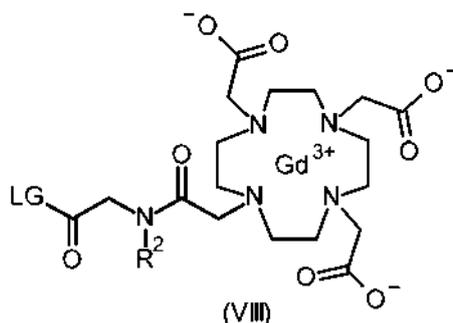
10 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3,13-diciclo-pentil-8,8-bis(((ciclo-pentil-{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}-amino)metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

15 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-[2,5,11,14-tetraoxo-3,13-difenil-8,8-bis(((fenil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}-amino)acetil}amino)metil)-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraaza1ciclododecan-1-il]-acetato de tetragadolino, y

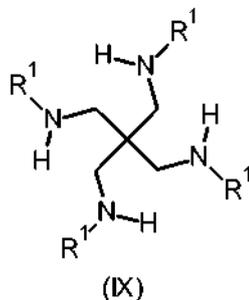
20 [4,10-bis(carboxilatometil)-7-[3,13-dibenzil-8,8-bis(((benzil{[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]acetil}amino)acetil}amino)-metil)-2,5,11,14-tetraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1-il]-3,6,10,13-tetraazapentadec-1-il]-1,4,7,10-tetraazacydododecan-1-il]acetato de tetragadolino,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los anteriores, o una mezcla de los mismos.

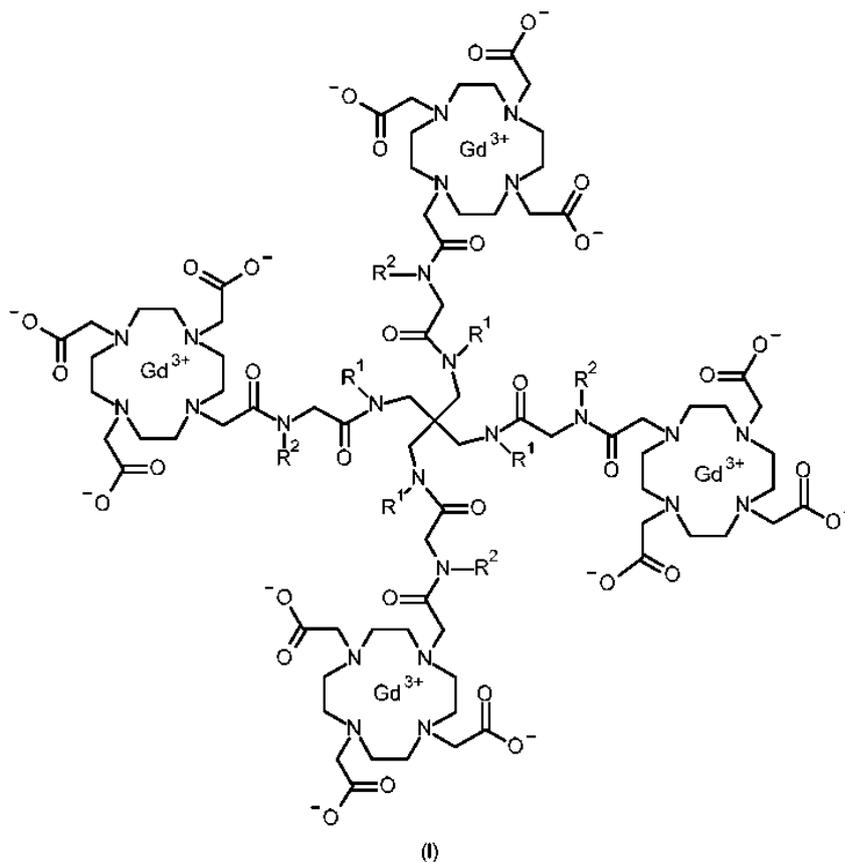
7. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de permitir un compuesto intermedio de fórmula general (VIII):



en la cual  $R^2$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y LG representa un grupo 4-nitrofenol, para reaccionar con un compuesto intermedio de fórmula general (IX):



30 en la cual  $R^1$  es como se define para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de las anteriores, dando por lo tanto un compuesto de fórmula general (I):



en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

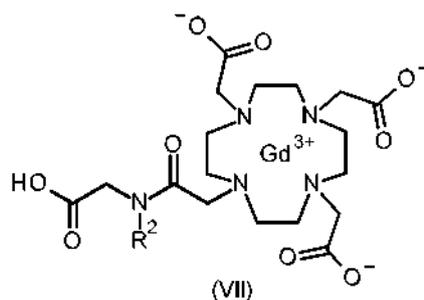
5 8. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en formación de imágenes por resonancia magnética (MRI).

9. Uso de los compuestos o mezclas de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de agentes de diagnóstico.

10. Uso de los compuestos o mezclas de los mismos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de agentes de contraste para la formación de imágenes por resonancia magnética.

10 11. Un procedimiento de formación de imágenes de tejido corporal en un paciente, que comprende las etapas de administrar al paciente una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en un vehículo farmacéuticamente aceptable y someter al paciente a formación de imágenes por resonancia magnética.

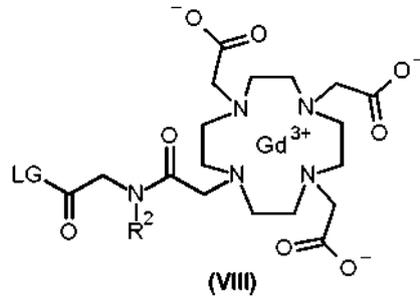
12. Uso de un compuesto de fórmula general (VII) :



15 en la cual R<sup>2</sup> es como se define para los compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de

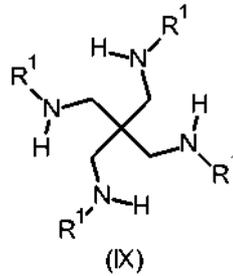
las reivindicaciones 1 a 6.

13. Uso de un compuesto de fórmula general (VIII):



5 en la cual R<sup>2</sup> es como se define para los compuesto de fórmula general (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y LG representa un grupo 4-nitrofenol, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

14. Uso de un compuesto de fórmula general (IX):



10 en la cual R<sup>1</sup> es como se define para los compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de los mismos, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

Figura 1

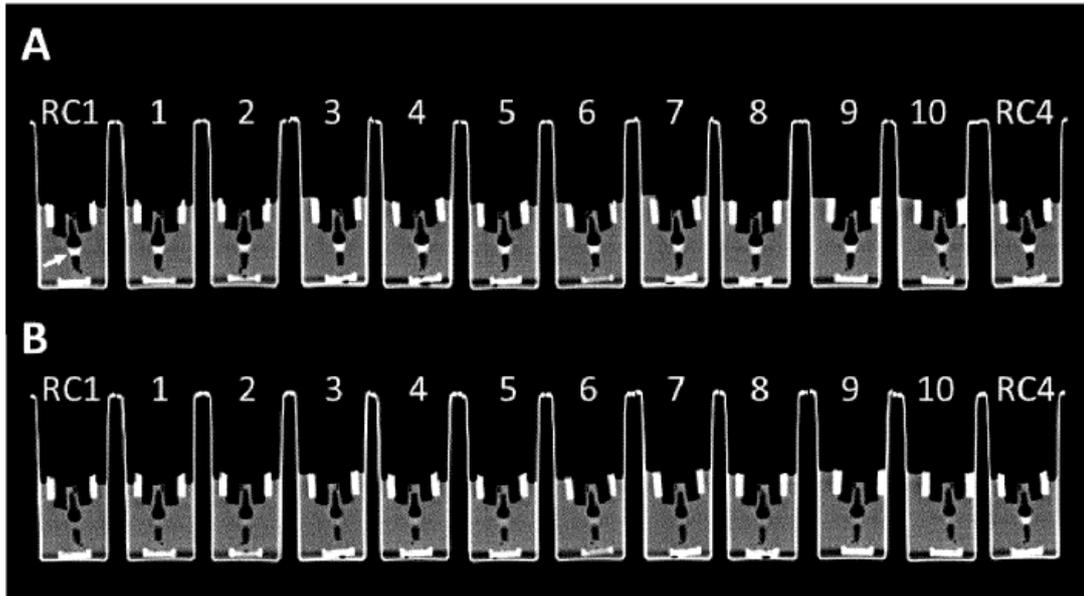


Figura 2

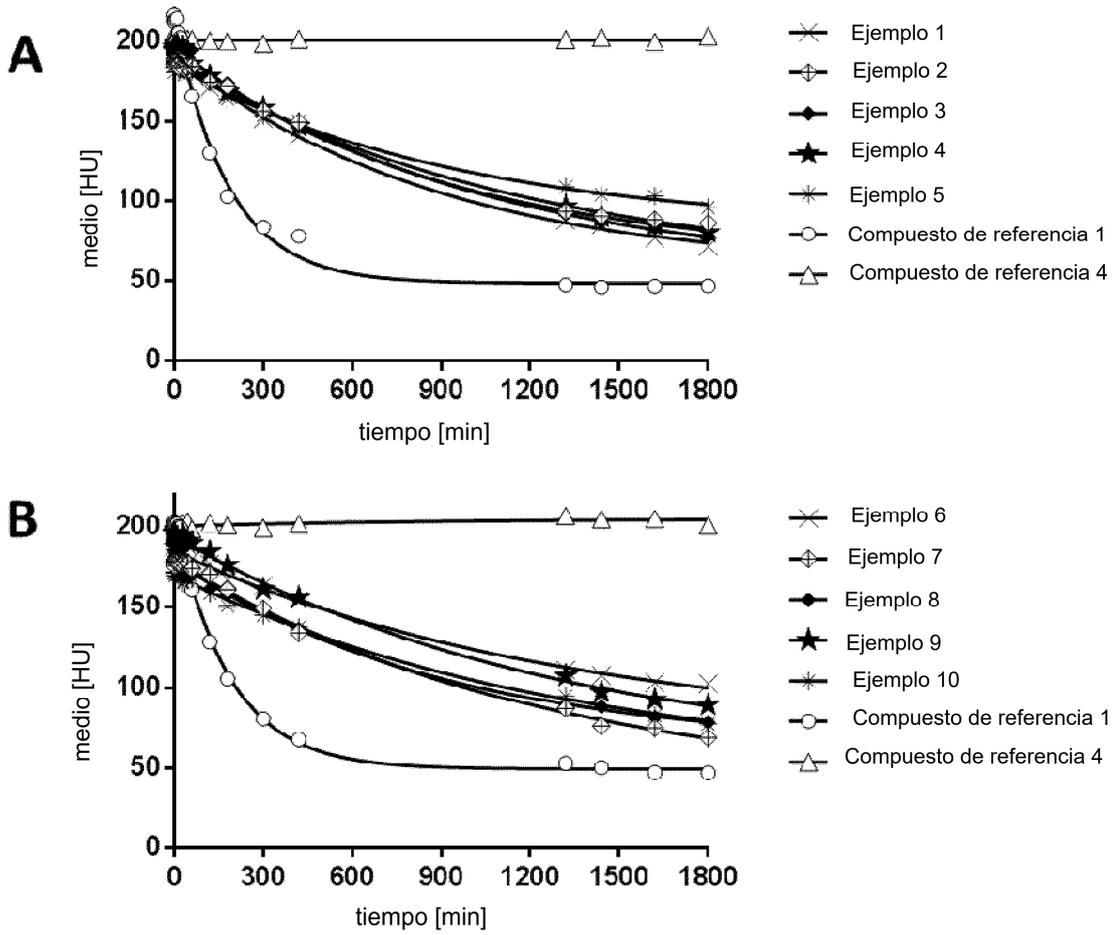


Figura 3

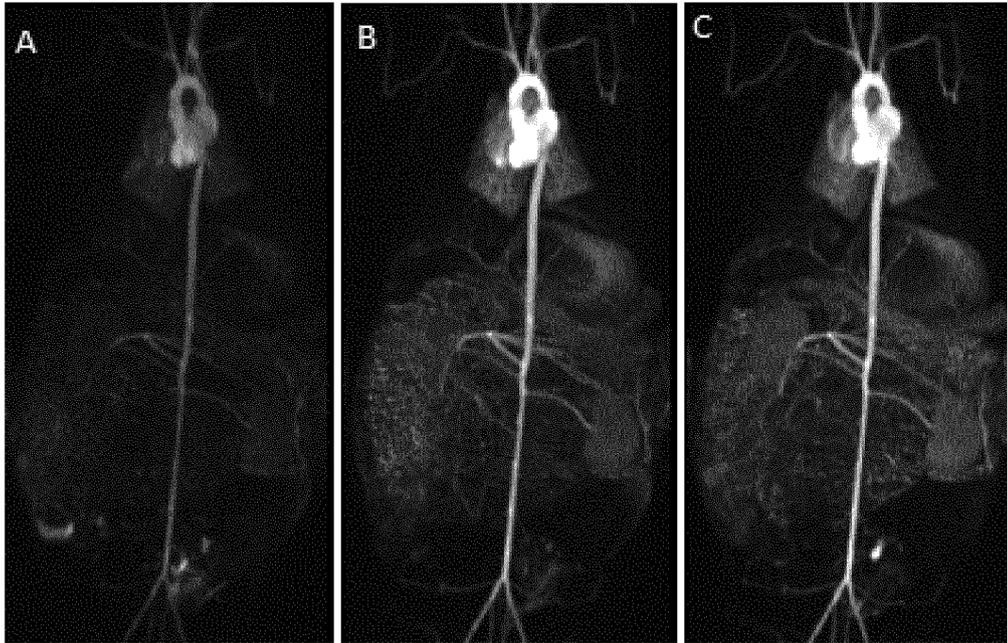


Figura 4

