

ÍNDICE

1- RESUMEN	5
2- INTRODUCCIÓN	8
3- OBJETIVOS	43
3.1 – Objetivos generales	43
3.2 – Objetivos específicos	43
4 – PARTE EXPERIMENTAL	46
4.1 – Materiales	46
4.2 – Métodos	47
4.2.1 – Síntesis de ligandos	47
4.2.1.1 - Síntesis de N-metil-1-[1-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metilamina (L2)	47
4.2.1.2 - Síntesis de la sal sódica del ácido N-metil-1-[1-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metilditiocarbámico (L3)	49
4.2.1.3 - Síntesis del ácido 10-[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etilaminocarbonilmetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (L4)	50
4.2.1.4 - Síntesis del ácido 10-[[N-metil-1-[1-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metilaminocarbonilmetil]-1,4,7-tris(tert-butoxicarbonilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (L5).	51
4.2.2 – Síntesis de los complejos de ^{99m} Tc	52
4.2.2.1 - Síntesis del precursor tricarbónico <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O) ₃] ⁺	52
4.2.2.2 - Síntesis del precursor tricarbónico <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O) ₃] ⁺ a partir de kit comercial	53
4.2.2.3 - Síntesis del complejo tricarbónico con L1	53
4.2.2.4 - Síntesis del complejo tricarbónico con L2	54
4.2.2.5 - Síntesis del complejo tricarbónico con L3	54
4.2.3 – Síntesis de los complejos de ⁶⁸ Ga	55
4.2.3.1 - Síntesis del complejo con L4	55
4.2.3.2 - Síntesis del complejo con L5	55
4.2.4 – Caracterización fisicoquímica de los complejos	55
4.2.4.1 - Determinación de la lipofilidad	55
4.2.4.2 - Determinación del porcentaje de unión a proteínas plasmáticas	56
4.2.4.3 - Determinación de la estabilidad en el medio de reacción	56
4.2.4.4 - Determinación de la estabilidad en plasma	56
4.2.5 – Caracterización biológica de los complejos	57
4.2.6 – Preparación de los complejos con Re estable para los ligandos L2 y L3	58
4.2.6.1 - Síntesis del complejo precursor <i>fac</i> -[NEt ₄] ₂ [Re(CO) ₃ Br ₃]	58
4.2.6.2 - Síntesis de los complejos Re(I) tricarbónicos de L2	59

	y L3	
5 – RESULTADOS Y DISCUSIÓN		60
5.1 – Síntesis de los ligandos		60
5.1.1 - Síntesis de N-metil-1-[1-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metilamina (L2)		60
5.1.2 - Síntesis de la sal sódica del ácido N-metil-1-[1-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]metilditiocarbámico (L3)		71
5.1.3 - Síntesis del ácido 10-[2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etilaminocarbonilmetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (L4)		73
5.1.4 - Síntesis del ácido 10-[[N-metil-1-[1-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]etilaminocarbonilmetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (L5)		79
5.2 – Síntesis de los complejos de ^{99m}Tc		83
5.2.1 - Síntesis del precursor tricarbónico <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O) ₃] ⁺		83
5.2.2 - Síntesis del complejo tricarbónico con L1		84
5.2.3 - Síntesis del complejo tricarbónico con L2		86
5.2.4 - Síntesis del complejo tricarbónico con L3		88
5.3 – Síntesis de los complejos de ⁶⁸Ga		89
5.3.1 - Síntesis del complejo con L4		89
5.3.2 - Síntesis del complejo con L5		91
5.4 – Caracterización fisicoquímica de los complejos		92
5.4.1 - Lipofilicidad		92
5.4.2 - Unión a proteínas plasmáticas		93
5.4.3 - Estabilidad en el medio de reacción		95
5.4.4 - Estabilidad en plasma		95
5.5 – Caracterización biológica de los complejos		95
5.5.1 – Biodistribución en animales portadores de tumores inducidos		95
5.5.1.1 - Complejos de ^{99m} Tc		96
5.5.1.2 - Complejos de ⁶⁸ Ga		107
5.5.2 - Correlación entre parámetros fisicoquímicos y biológicos		112
5.6 - Preparación de complejos con renio estable para los ligandos L2 y L3		114
5.6.1 - Preparación del complejo precursor Re(I)-tricarbónico		115
5.6.2 - Complejo de renio con L2		116
5.6.3 - Complejo de renio con L3		119
6 – CONCLUSIONES		123
7 – PERSPECTIVAS FUTURAS		126
8 – REFERENCIAS		128
9 – AGRADECIMIENTOS		140