

Brevet N° **83856**
 du **24 décembre 1981**
 Titre délivré : **- 7 JUIL 1982**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

My 6 m.
24.6.1982

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite : **E.R. SQUIBB & SONS, INC.**, compagnie de l'Etat⁽¹⁾
 de Delaware, ayant son siège a Lawrenceville-Princeton Road,
 Princeton, New Jersey (Etats Unis d'Amerique), représentée par⁽²⁾
 Monsieur Jacques de Muyser, agissant en qualité de mandataire
 dépose(nt) ce **vingt quatre décembre 1980** quatre vingt et un⁽³⁾
 à **18** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 " **Acides iminodiacétiques N-substitués.** " ⁽⁴⁾

2. la délégation de pouvoir, datée de **Princeton** le **23.11.1981**
 3. la description en langue **française** de l'invention en deux exemplaires;
 4. _____ planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le **24 décembre 1981**

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
-Adrian D. NUNN, R.D. #1,230-New Rd., Lambertville, N.J. ⁽⁵⁾
Etats Unis d'Amerique
-Michael D. LOBERG, 301 Riverside Dr., Princeton N.J.
Etats Unis d'Amerique

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
⁽⁶⁾ brevet **aux Etats Unis d'Amerique**
 le **29 décembre 1980** sous le No. **221,155** ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾

au nom de **s inventeurs** ⁽⁹⁾

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, boulevard Royal ⁽¹⁰⁾

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées. — avec ajournement de cette délivrance à **6** mois. ⁽¹¹⁾
 Le **mandataire**

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

24 décembre 1981

à **18** heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. *[Signature]*

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDICATION DE LA PRIORITE

D. 51.667

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

En **ETATS-UNIS D'AMERIQUE**

Du **29 décembre 1980**

N° **221.155**



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

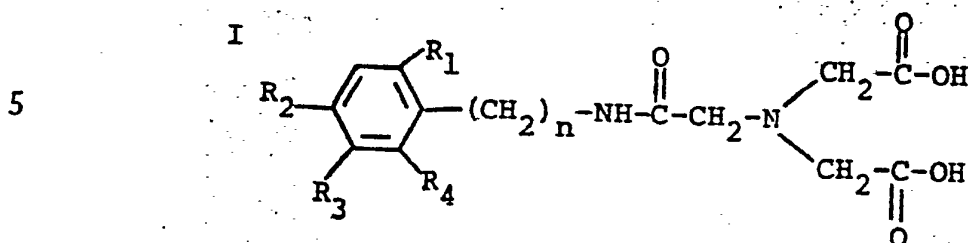
Luxembourg

au nom de: **E.R. SQUIBB & SONS, INC.**

pour: **Acides iminodiacétiques N-substitués.**



La présente invention concerne un composé répondant à la formule :



ou un de ses sels hydrosolubles pharmaceutiquement acceptables, formule dans laquelle R_1 et R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe éthyle ; un des radicaux R_2 et R_3 est un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone et l'autre est un atome de brome ou d'iode ; et n est égal à 0, 1 ou 2 ; de même, l'invention englobe également des compositions comprenant les composés de formule I (et leurs sels), ainsi qu'un agent réducteur, ces compositions étant appropriées pour la formation de complexes avec le technétium-99m. Dans la formule I et tout au long de la présente spécification, les symboles utilisés ont les significations définies ci-dessus.

Les complexes de technétium-99m et d'un composé de formule I sont utiles pour la formation d'images externes du système hépatobiliaire. Ces complexes ont une bonne spécificité (c'est-à-dire que, lorsqu'ils sont injectés chez un mammifère, un important pourcentage de ces complexes passe dans la bile via le foie), tandis qu'ils sont transportés rapidement du foie dans la bile, permettant ainsi d'effectuer de bonnes mesures biliaires.

A l'exception du cerveau, le foie est l'organe qui est le plus fréquemment examiné par des procédés de la médecine nucléaire. La plupart de ces études consistent à administrer, par voie intraveineuse, des particules marquées telles que des parti-

5 cules d'un colloïde de soufre marquées au Tc-99m, ces particules étant effectivement captées par les cellules de Kupffer. L'information diagnostique ainsi obtenue est utile pour étudier la morphologie du foie et la fonction des cellules de Kupffer. Un agent optimum pour ces études devrait être absorbé rapidement et exclusivement dans des cellules de Kupffer saines et, par ailleurs, il devrait être biodégradable et non toxique.

10 Des études aux radionucléides sont également utilisées pour mesurer la fonction des hépatocytes et l'état ouvert du conduit biliaire (y compris la fonction de la vésicule biliaire). Un agent optimum pour ces études devrait être absorbé rapidement et exclusivement par les hépatocytes, tandis qu'il devrait également subir un transit intrahépatique rapide et une prompte excrétion dans le système biliaire. Une haute spécificité est nécessaire pour obtenir une information diagnostique maximum, tout en limitant la dose de radiations imposée au patient. Le temps s'écoulant pour atteindre une concentration maximum dans le foie ($t_{\max}$) et le temps s'écoulant pour que la concentration dans le foie soit réduite à 50% de la concentration à $t_{\max}$ (t_{50}) devraient être tous deux de courte durée afin de réduire le temps requis pour effectuer une étude. Cette caractéristique est importante chez des patients qui ne peuvent être immobilisés pendant de longues périodes. Lorsque les temps consacrés aux études sont plus courts, on peut traiter un plus grand nombre de patients au cours d'une période donnée, maximisant ainsi l'utilisation de l'équipement de formation d'images. Un temps t_{50} de courte durée se traduit également par un accroissement du rapport entre la radioactivité existant dans la bile et celle existant dans le foie, résolvant ainsi les conduits intrahépatiques partant du foie, tout en améliorant ipso facto

35



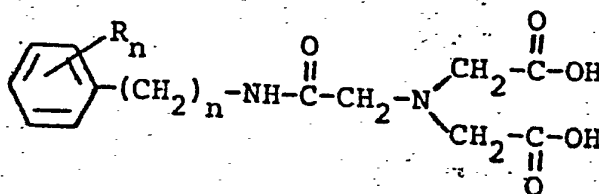
la qualité de l'image et du diagnostic qui en résulte.

Il y a peu de temps encore, la plupart des études des fonctions biliaires ont été effectuées en médecine nucléaire avec le rose bengale I-131 ou la bromosulfophtaléine I-131. Bien que le rose bengale I-131 soit habituellement l'étalon permettant de comparer les agents des fonctions du foie, son énergie photonique n'est pas optimale pour la formation d'images avec une chambre photographique à rayons gamma et l'exposition du patient à des radiations β non diagnostiques limite la dose qui peut être administrée dans des conditions de sécurité. La résolution de l'image et, partant, l'information diagnostique sont limitées.

L'élaboration, en 1974, de la pénicillamine marquée au Tc-99m par Tubis et al. (Radiopharmaceuticals, Subramanian et al., eds., The Society of Nuclear Medicine, Inc., New York, 1975, pages 55-62) a constitué une étape importante pour vaincre les limitations de la marque iode 131 et pour stimuler l'intérêt porté aux recherches entreprises en vue de découvrir des agents hépatobiliaires marqués au technétium-99m. Parmi les agents les plus utiles marqués au technétium-99m et élaborés jusqu'à présent, il y a les acides iminodiacétiques N-substitués (acides héptoiminodiacétiques). Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.017.596 aux noms de Loberg et al., on décrit, entre autres, l'utilisation d'un chélate de technétium-99m et d'un acide iminodiacétique substitué pour la formation externe d'images d'organes. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.725.295 aux noms de Eckelman et al., on décrit le marquage de l'acide diéthylène-triamine-pentacétique avec le technétium-99m.

Les différents dérivés d'acides héptoiminodiacétiques qui ont été décrits dans la littérature, peuvent être représentés par la formule suivante :

h



5

Parmi les dérivés analogues décrits, il y a les dérivés 2,6-diméthyle (Loberg et al., brevet des Etats-Unis d'Amérique 4.017.596) ; les dérivés 2,6-diéthyle, 2,6-diisopropyle, 2-butoxy, 4-butoxy, 4-butyle, 4-isopropyle, 4-éthoxy et 4-iodo (Wistow et al., Radiology, 128 : 793-794, 1978) ; les dérivés 2,3-diméthyle, 2,4-diméthyle, 2,5-diméthyle, 3,4-diméthyle et 3,5-diméthyle (Van Wyk et al., Eur. J. Nucl. Med., 4 : 445-448 (1979) et les dérivés 2,4,6-trisubstitués dans lesquels au moins deux des substituants sont des 'groupes alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, le troisième substituant étant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone tandis que, ensemble, les substituants contiennent au moins 3 atomes de carbone (brevet belge 855.107), de même que les dérivés 2,6-diméthyle, 2,6-diéthyle, 2,6-diisopropyle, 4-méthyle, 4-éthyle, 4-isopropyle, 4-n-butyle, 4-n-pentyle, 4-t-butyle, 4-phényle, 4-méthoxy, 3,5-diméthyle, 2,4,6-triméthyle, 2,4,5-triméthyle, 4-fluoro, 2,4-difluoro, 2,5-difluoro et 2,3,4,5,6-pentafluoro (Molten et al., 3ième Int. Symp. Radiopharm. Chem., St. Louis, Mo., Juin 1980). Dans "Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals", XV : 387-399 (1978), Fields et al. décrivent l'acide N-(2-phénéthylcarbamoylméthyl)-imino-

diacétique.

Suite à leurs travaux sur les dérivés d'acides diméthyl-hépatiminodiacétiques, dans "Eur. J. Nucl. Med.", 4 : 445-448, 1979, Van Wyk et al., ont démontré que les effets stériques des substituants étaient importants pour l'absorption biliaire.

35

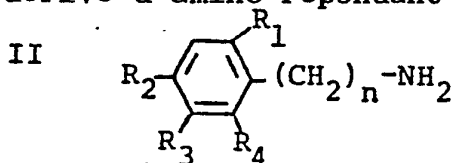
Suite à leurs travaux sur les composés d'acides 4-butyl-hépatoinodiacétiques, dans "Int. J. Nucl. Med. Biol.", 7:1-7, 1980, Chiotellis et al., ont démontré que la grosseur moléculaire des substituants était importante pour l'absorption biliaire.

Les composés de formule I suivant la présente invention, de même que leurs sels peuvent être marqués avec le technétium-99m, puis ils peuvent être administrés par voie intraveineuse à un patient en vue de former une image du système hépatobiliaire. Le radio-marquage des composés de formule I et de leurs sels peut être effectué en adoptant des procédés bien connus dans la technique. Selon un procédé préféré, on combine le technétium-99m sous forme d'une solution aqueuse de pertechnétate de sodium ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$) avec un agent réducteur et un composé de formule I ou un de ses sels. Bien que l'ordre de mélange des trois composants décrits ci-dessus ne soit pas critique, il est de loin préférable que l'agent réducteur soit tout d'abord combiné avec un composé de formule I suivant l'invention. Cette composition (composition non radioactive) peut alors être fournie à des radiochimistes, des techniciens, des radiopharmaciens, des docteurs et analogues pour le marquage avec le technétium-99m immédiatement avant l'emploi.

L'ion stanneux est l'agent réducteur préféré. Parmi les agents réducteurs stanneux, il y a, par exemple, le chlorure stanneux et le fluorure stanneux. Le technétium-99m sous forme d'une solution aqueuse de pertechnétate de sodium peut être obtenu aisément à partir de générateurs de molybdène-99/technétium-99m qui sont disponibles dans le commerce et que l'on élue habituellement avec une solution saline.

On peut préparer les composés de formule I de la présente invention en utilisant, comme matières de départ, l'acide nitrilotriacétique, l'anhydride

acétique et un dérivé d'amine répondant à la formule :



5 On fait tout d'abord réagir l'acide nitrilo-
triacétique et l'anhydride acétique pour obtenir l'an-
hydride nitrilotriacétique que l'on fait ensuite réagir
avec une amine de formule II pour obtenir le composé
correspondant de formule I. Les réactions se déroulent
10 le plus aisément si les réactifs sont présents en quan-
tités stoechiométriques.

Les composés de formule I peuvent être trans-
formés en sels hydrosolubles et pharmaceutiquement ac-
ceptables en adoptant des procédés bien connus dans la
15 technique. Les sels préférés sont les sels de métaux
alcalins et de métaux alcalino-terreux.

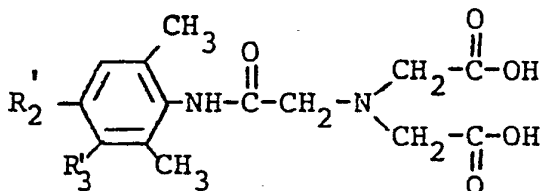
Les composés de formule I (et leurs sels)
peuvent être préparés pour la formation de complexes
avec le technétium-99m en adoptant des procédés bien
20 connus dans la technique. Par exemple, on peut prépa-
rer un "nécessaire humide" en dissolvant tout d'abord un composé
de formule I (ou un de ses sels) dans une base (par
exemple, l'hydroxyde de sodium) pour obtenir une solu-
tion d'un pH d'environ 6 à 7. A cette solution, on
25 ajoute une solution acide d'un agent réducteur (par
exemple, le fluorure stanneux) dans l'acide chlorhy-
drique. On peut ajouter de l'eau pour obtenir le volu-
me désiré. A cette solution, on peut ajouter du tech-
nétium-99m, de préférence, une solution aqueuse de
30 pertechnétate de sodium. On peut préparer des néces-
saires lyophilisés en adoptant le procédé décrit ci-
dessus, avec cette exception qu'avant l'addition du
technétium-99m, on lyophilise la solution. La matière
ainsi lyophilisée peut être conservée sous une atmos-
35 phère inerte. Des composés préférés suivant l'inven-
tion sont ceux de formule I dans laquelle n représente 0.

h

Sont particulièrement préférés, les composés répondant à la formule :

III

5



10

ou leurs sels hydrosolubles pharmaceutiquement acceptables, formule dans laquelle un des radicaux R'_2 et R'_3 est un groupe méthyle ou éthyle, tandis que l'autre est un atome de brome ou d'iode.

Les exemples ci-après illustrent des formes de réalisation spécifiques de la présente invention.

15

Exemple 1

Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,4,6-triméthylphényl)-amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique

A) 3-bromo-2,4,6-triméthylaniline

20

On refroidit 80 ml d'acide chlorhydrique concentré à 5°C dans un bain d'eau glacée. Au cours d'une période de 20 minutes, on ajoute 13,5 g de 2,4,6-triméthylaniline tout en agitant vigoureusement et en maintenant la température en dessous de 15°C. On refroidit la bouillie épaisse ainsi obtenue à 3°C et, au cours d'une période de 25 minutes, on ajoute 16,8 g de brome dans 80 ml d'acide chlorhydrique concentré.

25

On chauffe la bouillie au bain-marie pendant une heure, puis on la refroidit dans un bain de glace pendant une heure. Ensuite, on filtre le mélange réactionnel et on lave le sel avec trois portions de 50 ml d'eau

30

distillée froide. Après séchage, on dissout le produit brut dans 600 ml d'eau distillée, on le traite avec 3 g de "Darco" et on le filtre sur un lit de "Hyflo" pour obtenir une solution. Par neutralisation avec de l'hydroxyde d'ammonium concentré, on obtient une solution laiteuse de laquelle le produit se solidifie lors

35

du refroidissement à 10°C. Après réfrigération pendant environ 16 heures, on filtre le produit de couleur havane, on le lave avec de l'eau distillée froide et on le sèche sous vide pendant environ 16 heures pour
 5 obtenir 12 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 34-35°C.

B) Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,4,6-triméthylphényl)-amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

On prépare une suspension de 9,56 g d'acide
 10 nitrilotriacétique dans de la pyridine (que l'on sèche sur des tamis moléculaires) à l'abri de l'humidité (tube de séchage de CaSO_4) et on la chauffe à 50°C. On ajoute goutte à goutte 5,11 g d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel se clarifie et on le chauffe à
 15 100°C. Après avoir maintenu la température pendant 40 minutes, on refroidit le mélange réactionnel à 55°C et on ajoute lentement une solution de 10,7 g de 3-bromo-2,4,6-triméthylaniline dans 25 ml de pyridine sèche. On chauffe le mélange réactionnel à 100°C et,
 20 après 1,5 heure à cette température, on refroidit la solution dans un bain de glace. On évapore le mélange réactionnel dans un évaporateur rotatif jusqu'à ce qu'on obtienne un produit semi-solide que l'on dissout dans 125 ml d'hydroxyde de sodium à 10% (poids/volume).
 25 Ensuite, on extrait la couche basique avec deux portions de 100 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 100 ml d'eau distillée à la couche basique que l'on porte ensuite à un pH de 3 avec de l'acide chlorhydrique concentré pour obtenir un précipité. Après réfri-
 30 gération pendant environ 16 heures, on filtre le produit brut, on le lave avec de l'eau distillée froide et on le sèche sous vide à 40°C. On dissout le produit brut dans 100 ml d'éthanol aqueux à 60%, on le traite avec 3 g de "Darco" et on le filtre à chaud à travers un lit de "Hyflo" pour obtenir une solution. Des cris-
 35 taux précipitent et on les filtre, on les lave avec



trois portions de 25 ml d'éthanol aqueux à 50% et on les sèche sous vide à 40°C. La réaction donne 9,1 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 198-200°C (décomposition).

5

Exemple 2

Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,6-diéthyl-4-méthylphényl)-amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

A) 3-bromo-2,6-diéthyl-4-méthylaniline.

On refroidit 10 ml de HCl concentré à 5°C dans un bain d'eau glacée et on ajoute goutte à goutte 1,63 g de 2,6-diéthyl-4-méthyl-aniline pour obtenir une bouillie. Pendant 30 minutes, on ajoute goutte à goutte 1,59 g de brome avec 10 ml de HCl concentré. On poursuit l'agitation du mélange réactionnel pendant 3 3/4 heures et on ajoute 25 ml d'eau distillée. Après refroidissement pendant une heure, on filtre le mélange réactionnel et on le lave deux fois avec 25 ml d'eau distillée froide. Après séchage sous vide pendant environ 16 heures, on dissout 2,3 g du solide brut dans 100 ml de NaOH à 10% et on l'extrait avec une portion de 150 ml et une portion de 100 ml de chlorure de méthylène. Après séchage sur du sulfate de sodium, on évapore la solution de chlorure de méthylène dans un évaporateur rotatif pour obtenir 1,9 g d'un produit brut.

B) Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,6-diéthyl-4-méthylphényl)-amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

On prépare une bouillie de 1,34 g d'acide nitrilotriacétique dans 15 ml de pyridine sèche (que l'on sèche sur des tamis moléculaires) et on la chauffe à 46°C. On ajoute 0,72 g d'anhydride acétique (rinçage avec 1 ml de pyridine) et on chauffe la solution à 100°C. Après chauffage pendant 0,5 heure, on laisse refroidir la solution à 46°C et on ajoute lentement une solution de 1,7 g de 3-bromo-2,6-diéthyl-4-méthylaniline brute dans 6 ml de pyridine. On



chauffe la solution à 100°C pendant 2 heures, on la
 refroidit et on l'évapore dans un évaporateur rota-
 tif jusqu'à ce qu'on obtienne un produit pâteux. On
 dissout ce produit dans 25 ml d'hydroxyde de sodium
 5 à 10% et on extrait deux fois la solution obtenue
 avec des portions de 25 ml de chlorure de méthylène.
 On dilue la solution aqueuse avec 50 ml d'eau distil-
 lée, on la neutralise à un pH de 3 avec de l'acide
 chlorhydrique concentré et on la refroidit pendant
 10 environ 16 heures. Par filtration, on obtient un soli-
 de qui, lors d'un séchage sous vide à 60°C pendant
 3 heures, donne 1,4 g d'un produit brut. Par recris-
 tallisation dans 25 ml d'éthanol à 50%, on obtient
 1,04 g d'aiguilles d'un point de fusion de 194,5-
 15 195,5°C.

Exemple 3

Acide 2,2'-[[2-[(3-iodo-4-méthylphényl)amino]-2-oxo-
 éthyl]-imino]bisacétique.

On chauffe, à 60°C, une bouillie de 4,78 g
 20 d'acide nitrilotriacétique dans 40 ml de pyridine
 sèche (que l'on sèche sur des tamis moléculaires).
 On ajoute lentement 2,55 g d'anhydride acétique et on
 chauffe la solution à 100°C. Après chauffage pendant
 0,5 heure, on refroidit la solution à 40°C et, pendant
 25 25 minutes, on ajoute une solution de 5,8 g de 3-iodo-
 4-méthylaniline dans 20 ml de pyridine sèche. On
 chauffe la solution à 100°C pendant une heure. On
 refroidit le mélange réactionnel et on l'évapore dans
 un évaporateur rotatif pour obtenir un résidu que l'on
 30 dissout dans 65 ml d'hydroxyde de sodium à 10%. On
 extrait deux fois cette solution avec des portions de
 50 ml de chlorure de méthylène, on la dilue avec 100 ml
 d'eau distillée et on la neutralise à un pH de 3,2 avec
 du HCl concentré. On refroidit le produit brut pendant
 35 environ 16 heures, on le filtre et on le lave deux fois
 avec des portions de 50 ml d'eau distillée, puis on le



sèche sous vide à 40°C. Après traitement avec du "Darco", on recristallise 8 g du produit brut pour obtenir 5,7 g d'un produit d'un point de fusion de 213,5-215°C (décomposition).

5

Exemple 4

Acide 2,2'-[[2-[(4-bromo-3-méthylphényl)amino]-2-oxo-éthyl]imino]bisacétique.

On chauffe, à 55°C, une bouillie de 9,56 g d'acide nitrilotriacétique dans 80 ml de pyridine sèche (que l'on sèche sur des tamis moléculaires). On ajoute 7,66 g d'anhydride acétique et on chauffe la solution à 100°C. Après chauffage pendant 0,5 heure, on refroidit la solution à 55°C et on ajoute 9,3 g de 4-bromo-3-méthylaniline en rinçant avec 5 ml de pyridine. On chauffe la solution à 100°C pendant une heure. On refroidit le mélange réactionnel et on l'évapore dans un évaporateur rotatif pour obtenir un solide pâteux que l'on dissout dans 120 ml d'hydroxyde d'ammonium aqueux (30 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré/ 90 ml d'eau distillée). On extrait la solution brune limpide avec deux portions de 100 ml de chlorure de méthylène et on la neutralise à un pH de 3 avec 35 ml de HCl concentré. On filtre le solide blanc obtenu, on le lave avec trois portions de 25 ml d'eau distillée froide et on le sèche sous vide pendant 2 3/4 heures à 60°C. On recristallise 12,9 g du produit brut dans 360 ml d'éthanol à 50% pour obtenir 9,85 g d'un produit d'un point de fusion de 206,5-209°C.

Exemple 5

Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-4-méthylphényl)amino]-2-oxo-éthyl]imino]bisacétique.

On prépare une bouillie de 4,78 g d'acide nitrilotriacétique dans 40 ml de pyridine sèche (que l'on sèche sur des tamis moléculaires) et on la chauffe à 50°C. On ajoute lentement 2,55 g d'anhydride acétique et on chauffe la solution à 100°C. Après

chauffage pendant 0,5 heure, on refroidit la solution
 à 42°C et on ajoute lentement 4,81 g de 3-bromo-4-
 méthylaniline dans 5 ml de pyridine. On chauffe la
 solution à 100°C. Après chauffage pendant 2 heures,
 5 on refroidit le mélange réactionnel et on l'évapore
 dans un évaporateur rotatif. On dissout cette matière
 dans 75 ml d'hydroxyde de sodium à 10% et on l'extrait
 deux fois avec des portions de 50 ml de chlorure de
 méthylène. On dilue la portion aqueuse avec 100 ml
 10 d'eau distillée, on la neutralise à un pH de 3,2 avec
 du HCl concentré et on la refroidit pendant une nuit
 (environ 16 heures). On filtre le mélange réactionnel
 et on le lave avec de l'eau distillée froide. Après
 séchage sous vide à 60°C pendant 3 heures, on obtient
 15 7,14 g d'un produit brut d'un point de fusion de 206-
 208°C. Par recristallisation dans 150 ml d'éthanol à
 75%, on obtient 6,4 g d'un solide d'un point de fusion
 de 209-210°C.

Exemple 6

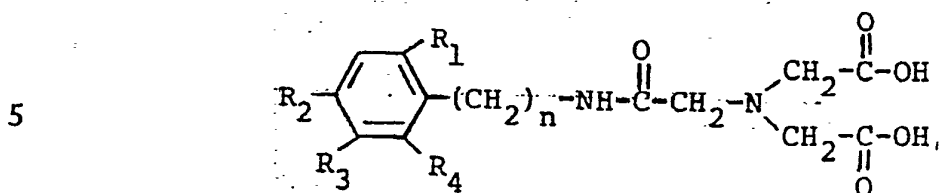
20 Formulations pour la formation de complexes avec du
technétium-99m.

Le tableau ci-après donne des exemples de
 formulations de composés de formule I avec du fluorure
 stanneux comme agent réducteur. On prépare ces formula-
 25 tions en dissolvant le coordinat dans de l'hydroxyde de
 sodium 0,46M pour obtenir une solution ayant un pH
 final d'environ 6 à 7,5. A cette solution, on ajoute
 0,01 ml d'une solution de 70 mg de fluorure stanneux/
 ml dans de l'acide chlorhydrique 6M et on porte le
 30 volume à 5 ml avec de l'eau pour injection. Dans les
 formulations du tableau ci-après, le rapport molaire
 préféré entre le coordinat et l'étain est de 150:1.

Coordinat	Concentration (mg/ml)		
	Coordinat	Fluorure stanneux	pH
Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,4,6-triméthylphényl)-amino]-2-oxo-éthyl]imino]bisacétique	48,6	0,14	6,76
Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,6-diéthyl-4-méthylphényl)-amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique	51,9	0,14	5,99
Acide 2,2'-[[2-[(3-iodo-4-méthylphényl)amino]-2-oxo-éthyl]imino]bisacétique	50,4	0,14	7,55
Acide 2,2'-[[2-[(4-bromo-3-méthylphényl)amino]-2-oxo-éthyl]imino]bisacétique	44,6	0,14	5,96
Acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-4-méthylphényl)amino]2-oxo-éthyl]imino]bisacétique	44,9	0,14	7,39

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule :



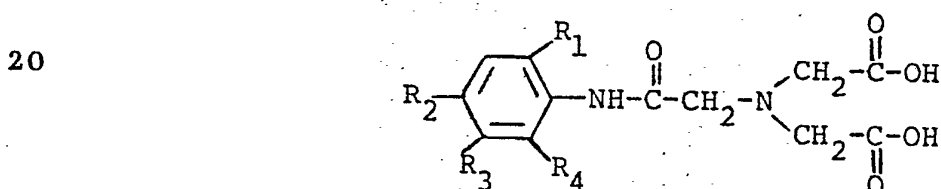
ou un de ses sels hydrosolubles et pharmaceutiquement acceptables, formule dans laquelle :

10 R_1 et R_4 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou un groupe éthyle ;

un des radicaux R_2 et R_3 est un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, tandis que l'autre est un atome de brome ou d'iode ; et

n est égal à 0, 1 ou 2.

2. Composé suivant la revendication 1 répondant à la formule :



ou un de ses sels hydrosolubles et pharmaceutiquement acceptables.

3. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R_1 et R_4 représentent tous deux le groupe méthyle.

4. Composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou un de ses sels hydrosolubles et pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'un des radicaux R_2 et R_3 est un groupe méthyle ou éthyle.

5. Composé suivant la revendication 1, à savoir l'acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,4,6-triméthylphényl)amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

h

6. Composé suivant la revendication 1,
à savoir l'acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-2,6-diéthyl-4-
méthylphényl)amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

5 7. Composé suivant la revendication 1,
à savoir l'acide 2,2'-[[2-[(3-iodo-4-méthylphényl)-
amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

8. Composé suivant la revendication 1,
à savoir l'acide 2,2'-[[2-[(4-bromo-3-méthylphényl)-
amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

10 9. Composé suivant la revendication 1,
à savoir l'acide 2,2'-[[2-[(3-bromo-4-méthylphényl)-
amino]-2-oxoéthyl]imino]bisacétique.

10. Composition comprenant un agent réduc-
teur stanneux et un composé suivant l'une quelconque
15 des revendications 1 à 9.

