



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617151-6 A2**



* B R P I O 6 1 7 1 5 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 09/10/2006
(43) Data da Publicação: 12/07/2011
(RPI 2114)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04 2006.01
C07D 257/02 2006.01
C07C 211/05 2006.01
A61K 51/04 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS COMPREENDENDO CADEIAS CURTAS DE AMINO-ÁLCOOIS E COMPLEXOS METÁLICOS PARA IMAGIOLOGIA MÉDICA**

(30) Prioridade Unionista: 07/10/2005 FR 05 10289, 09/11/2005 US 60/734,756

(73) Titular(es): GUERBET

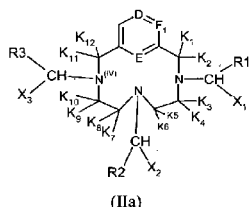
(72) Inventor(es): Marc Port

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

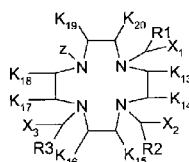
(86) Pedido Internacional: PCT EP2006067214 de 09/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/042506 de 19/04/2007

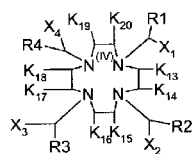
(57) **Resumo:** COMPOSTOS COMPREENDENDO CADEIAS CURTAS DE AMINO-ÁLCOOIS E COMPLEXOS METÁLICOS PARA IMAGIOLOGIA MÉDICA presente invenção refere-se a compostos de fórmula (II) escolhidos de (IIa) e (IIb) ou de fórmula (VI) escolhidos de (VIa) e (VIb) das seguintes fórmulas gerais: em que: X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ representam, independentemente um do outro, L-Y em que L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂) com n = 1 a 3, Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ ou -NR₇-CO-R₈, ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero dos mesmos ou das suas misturas ou um sal farmacologicamente aceitável dos compostos de fórmula (VIa) e (VIb). Também refere-se a um complexo destes compostos com um metal paramagnético ou radionuclídeo e a sua utilização em métodos de diagnóstico.



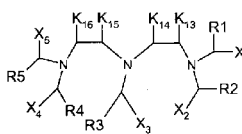
(IIa)



(IIb)



(VIa)



(VIb)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS COMPREENDENDO CADEIAS CURTAS DE AMINO-ÁLCOOIS E COMPLEXOS METÁLICOS PARA IMAGIOLOGIA MÉDICA".

5 A presente invenção refere-se a novos compostos úteis para imagiologia médica de diagnóstico e a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos. Estes compostos são utilizados em particular como agentes de contraste em MRI.

A administração de produtos de contraste a pacientes contribui para melhorar a resolução das imagens obtidas e a precisão do diagnóstico.

10 Assim, um técnico especialista na técnica conhece, para MRI (Ressonância Magnética de Imagem), um grande número de produtos de contraste, referidos como produtos de contraste não específicos, baseados em quelatos de gadolínio lineares ou macrocíclicos, por exemplo, os compostos DTPA, DTPA BMA, DTPA BOPTA, DO3A, DOTA. Os produtos de contraste, compreendendo

15 metais paramagnéticos ou superparamagnéticos, modificam o tempo de relaxamento dos prótons e o aumento na relatividade obtida faz com que seja possível a obtenção de um sinal mais forte e uma resolução espacial superior. Os quelatos de gadolínio utilizados no tratamento clínico de humanos, tais como Magnevist[®] (DTPA), Dotarem[®] (DOTA) ou Omniscan[®] (DTPA BMA),

20 são de baixo peso molecular, têm relatividades molares r_1 por Gd da ordem dos 3 a 4 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ nos campos magnéticos habituais de 0,5 a 1,5 Tesla. Estes compostos são adequadamente referidos como compostos não específicos, ou seja, que possuem um largo espectro de indicações diagnósticas, ainda que possam ser mais ou menos adequados para determinadas indicações

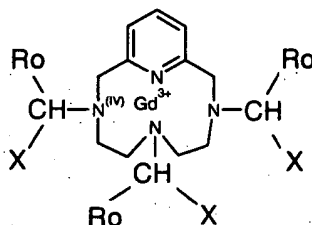
25 diagnósticas, em comparação com compostos designados especificamente para a focalização de indicações altamente específicas. Por exemplo, a técnica anterior apresenta uma grande variedade de compostos que compreendem uma porção de sinalização (tais como os derivados de DOTA ou DTPA) e uma porção de focalização (por exemplo peptídeo) com a intenção de reconhecer

30 especificamente uma ou mais moléculas biológicas geralmente sobreexpressas em determinadas patologias, tais como cancros, doenças inflamatórias e doen-

ças cardiovasculares.

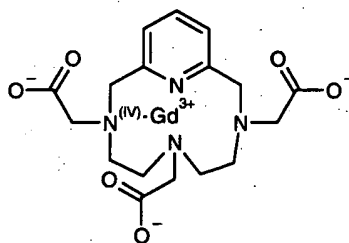
Mantém-se a necessidade de encontrar novos compostos, em particular compostos não específicos, cuja síntese não seja demasiado complexa e que possuam uma relaxidão significativamente melhor do que os quelatos não específicos já conhecidos, de forma a aumentar a eficiência da
5 imagiologia de diagnóstico.

Entre os quelatos conhecidos, os quelatos do ácido biciclopoliazamacrociclocarboxílico de fórmula (I) foram descritos em particular no documento EP 438 206:



(I)

10 Em que X representa um grupo carboxilato ou fosfato e Ro representa um grupo alquila ou fenila, ou um dos símbolos Ro é um grupo que forma uma ligação com uma molécula biológica. Entre estes compostos, o seguinte composto, denominado PCTA no restante da descrição, é conhecido para alguém especialista na técnica (Inorganic Chemistry, 36 (14),
15 2992-3000 (1997), e Magn. Reson. Chem., 36, S200-208 (1998)).



PCTA

Os compostos conhecidos com o esqueleto da fórmula (I) do tipo PCTA têm uma relaxidão da ordem dos 4 a 6 mM⁻¹s⁻¹Gd⁻¹.

Deve ser recordado que os compostos de fórmula (I) são vantajosos pelo fato de tornarem possíveis as trocas de duas moléculas de
20 água por quelato de forma a completar a esfera de coordenação do gadolínio (9 interações possíveis) presente no quelato. Tal se deve ao fato

de o esqueleto da PCTA contribuir com 7 interações potenciais (4 átomos de nitrogênio + 3 grupos funcionais ácido), o que deixa uma interação entre o gadolínio e duas moléculas de água, denominada $q=2$ (ou seja, 9-7).

Mais especificamente, o documento WO 93/11800 apresenta compostos de fórmula (I) com grupos Ro escolhidos de entre H, OH or C₁-C₃ alquila. O documento US 5 403 572 apresenta compostos nos quais os grupos Ro podem ser álcoois; a síntese destes compostos envolve a síntese da cadeia álcool e posteriormente, por uma reação de alquilação, a ligação desta cadeia com os átomos de nitrogênio do macrociclo.

Tais compostos, dos quais os grupos Ro são alquilas ou álcoois, são suscetíveis de apresentar relaxidões bastante variáveis ou relativamente baixas, tal como será descrito posteriormente.

Além disso, o documento US 6 450 956 apresenta compostos com Ro = -CH₂-CH₂-CO-NH-Y, em que Y representa necessariamente uma cadeia pesada de aminoálcool, com exemplos de cadeias com pesos moleculares de aproximadamente 500 a 1500. Estes compostos de peso molecular na ordem de 3000 têm uma relaxidão muito alta, da ordem de 20 a 30 mM⁻¹s⁻¹Gd⁻¹, mas colocam o problema de uma síntese industrial dispendiosa e uma viscosidade excessivamente alta, não sendo possível que a sua concentração seja muito elevada durante a sua administração. Além disso, estes compostos podem apresentar propriedades altamente específicas no compartimento vascular, tais como o comportamento do agente de difusão lenta (LDA), que não são necessariamente desejadas para um composto não específico ou composto de baixa especificidade. Em particular, estes compostos podem difundir para o sistema nervoso central.

Um problema importante a resolver é, assim, o de ter sucesso na obtenção de novos compostos que apresentem tanto uma síntese química simplificada como uma relaxidão marcadamente melhorada em comparação com os compostos não específicos já descritos ou disponíveis comercialmente.

Outro problema é o da obtenção de compostos que possuam uma eficiência em imagiologia (relaxidão) que não seja afetada de um modo

prejudicial quando usada em campos magnéticos de valores elevados, em particular acima de 3 Tesla. Tal deve-se ao fato de que os dispositivos de imagiologia médica estarem a evoluir na direção de uma aumento do valor do campo. Deve ser lembrado que a relaxidão de numerosos compostos conhecidos que compreendem um esqueleto de DOTA, DTPA ou DO3A diminui marcadamente em campos de valor elevado.

Surpreendentemente, a requerente teve sucesso na obtenção de produtos muito eficientes enxertando cadeias, não pesadas nem complexas mas, pelo contrário, curtas, nas cadeias na posição α em relação aos grupos funcionais carboxila quelantes.

Os resultados são particularmente vantajosos utilizando cadeias de aminoálcoois, sendo esta a situação especialmente no caso de compostos que apresentam um valor de $q=2$ (em particular, quelatos do tipo PCTA e DO3A), e assim formam compostos referidos como compostos (II) no restante da descrição.

A requerente obteve assim compostos que, quando estão complexados com um metal, têm uma relaxidão (eficiência em imagiologia) e uma eficiência em massa (preço de custo industrial) que representam uma melhoria muito marcada, com valores r_1 da ordem de 9 a 15 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, ou seja multiplicada por um fator de 2 ou 3 em relação a derivados anteriores, em particular PCTA, DO3A, DOTA ou DTPA.

Estes compostos (II), quando não compreendem uma porção de focalização biológica, apresentam várias características funcionais que são particularmente relevantes quando combinadas:

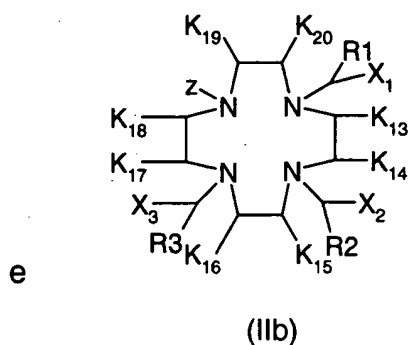
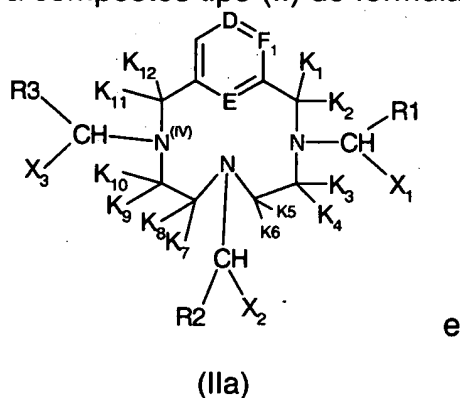
- não inonicidade: tal permite uma grande restrição na osmolalidade do produto a ser injetado e assim na dose de produto injetado, o que é um critério vantajoso para produtos de contraste de forma a melhorar o conforto dos pacientes (sendo a osmolalidade mais próxima da osmolalidade do plasma), e para reduzir o custo da injeção.
- Elevada hidrofiliçidade: tal permite uma solubilidade e não toxicidade do produto apropriadas.

- Elevada relaxidão (elevada intensidade do sinal): a relaxidão é elevada e não prejudicialmente afetada (não é reduzida) pelos grupos hidroxila da estrutura.
- baixo preço industrial em relação ao praticado (em particular elevada eficiência em massa): os compostos notavelmente compostos (II) permitem atingir uma elevada relaxidão de cerca de $12 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Gd}^{-1}$ com um peso molecular de apenas cerca de 800 a 1000.
- baixo peso molecular, tornando possível a obtenção de uma biodistribuição dos compostos não específicos: por exemplo, é evitado o comportamento não desejado do tipo agente atando como fonte de sangue, que corresponde à difusão selectiva para o compartimento vascular, em particular.

Não foi de todo óbvio antecipar o comportamento físico-químico altamente satisfatório do grupo funcional carboxamida em relação ao gadolínio na combinação desta invenção, nem o fato de a redução das cadeias de amino-álcoois tornar possível a retenção de uma muito boa relaxidão, em contraste com outros quelatos do estado da técnica, compreendendo uma cadeia curta.

Além disso, a requerente verificou, inesperadamente, que a relaxidão é estável com o campo magnético para os compostos (II) complexados com um metal, o que é altamente vantajoso em comparação com compostos anteriores, em particular aqueles do documento US 6 440 956.

Assim, a invenção refere-se, de acordo com um primeiro aspecto, a compostos tipo (II) de fórmulas (IIa) e (IIb):



em que:

R1, R2 e R3 representam, independentemente um do outro, -COOH, -P(O)(OH)₂ ou -R₆-P(O)-OH em que R₆ representa um átomo H ou um grupo C₁-C₃ alquila, preferencialmente COOH;

5 X₁, X₂ e X₃ representam, independentemente um do outro, L-Y em que L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂)_n com n = 1 a 3,

Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ ou -NR₇-CO-R₈, em que R₇ representa H ou um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, e R₈ representa um grupo alquila C₁-C₆ ou hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, desde que pelo menos R₇ ou R₈ representem um grupo hidroxialquila C₁-C₆;

D representa CH ou N;

E representa CH ou N;

F₁ representa CH ou N;

20 Z representa H, ou um grupo aril-alquila, um grupo alquila C₁-C₃ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular, CH₃, CH₂-Arila

K₁ a K₂₀ cada um representa independentemente H, -(CH₂)_j-CH₃ ou -(CH₂)_i-OH, em que j = 0 a 3 e i = 1 a 3, de um modo vantajoso H, ou K₃ ou K₄ com K₅ ou K₆, e/ou K₇ ou K₈ com K₉ ou K₁₀, ou K₁₃ com K₁₄ e/ou K₁₅ com K₁₆ e/ou K₁₇ com K₁₈ e/ou K₁₉ com K₂₀ forma um anel contendo 3 a 6 átomos de carbono;

ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero dos mesmos ou das suas misturas.

30 A invenção abrange assim os isômeros dos compostos (II), em particular RRS, RSR, RSS.

Deve ser recordado que "C₁-C_n" compreende-se como significando qualquer grupo escolhido de C₁, C₂, C₃,...C_n.

Contido no significado da presente invenção, o termo "alquila" (ou "alquileno") compreende-se como significando qualquer cadeia de átomos de carbono (preferencialmente 1 a 5) linear ou ramificada e não substituída.

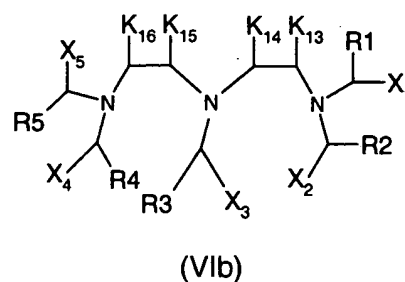
5 Contido no significado da presente invenção, o termo "grupo hidroxialquila" compreende-se como significando qualquer cadeia alquila tal como definido acima compreendendo um ou mais grupos hidroxila:

O termo "arila" tal como usado na presente invenção refere-se a um sistema de anéis carbocíclico, monocíclico ou bicíclico, contendo 5 a 8
10 átomos de carbono e tendo um ou mais anéis aromáticos incluindo, mas não limitado a, fenila, naftila, tetra-hidronaftila, indanila e semelhantes, de um modo vantajoso, fenila.

Em particular a preferência é dada aos compostos (II) em que cada uma das três cadeias Y tem um peso molecular inferior a 200, de um
15 modo vantajoso, entre 50 e 100, e em particular os compostos em que cada uma das cadeias Y compreende 1 a 5 grupos OH. A invenção também abrange os compostos (II) em que $m+p > 5$, ou seja resultantes de cada uma das possíveis combinações entre $m = 1, 2, 3$ e $p = 1, 2, 3, 4$.

De acordo com as implementações vantajosas, a invenção
20 refere-se a compostos de fórmula (IIa) em que E representa um átomo N e D e F_1 representam CH.

A informação, em particular para a relaxidão e solubilidade, é também vantajosa para os compostos que possuam um esqueleto de DOTA ou DTPA ou outros quelatos que exibam um valor de $q = 1$. A invenção
25 refere-se assim, de acordo com outro aspecto, por aplicação do conceito inventivo do enxerto de uma cadeia curta de aminoálcool, aos compostos (VI) de fórmula (VIa) ou (VIb):



em que:

R1, R2, R3, R4 e R5 representam, de um modo independente um do outro, -COOH, -P(O)(OH)₂ ou -R₆-P(O)-OH em que R₆ representa um átomo H ou um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente COOH;

5 X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ representam, independentemente um do outro, L-Y em que

L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂)_n com n = 1 a 3,

Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ ou -NR₇-CO-R₈, em que R₇ 10 representa H ou um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular, um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso, -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, e R₈ representa um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de 15 um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, desde que pelo menos R₇ ou R₈ representem um grupo hidroxialquila C₁-C₆;

K₁₃ a K₂₀ representam cada um, de um modo independente, H, - (CH₂)_j-CH₃ ou -(CH₂)_i-OH, em que j = 0 a 3 e i = 1 a 3, de um modo 20 vantajoso H, ou K₁₃ com K₁₄ e/ou K₁₅ com K₁₆ e/ou K₁₇ com K₁₈ e/ou K₁₉ com K₂₀ formam um anel com 3 a 6 átomos de carbono;

ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero destes ou das suas misturas ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

A invenção abrange assim os isômeros, em particular isômeros 25 RRRR, RSRR, RRSS, RSRS, dos compostos (VIa).

A invenção assim também refere-se aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (VIa) e (VIb) com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, em particular os cloridratos dos grupos amina e os sais de sódio, potássio e N-metilglucamina dos grupos ácido carboxílico 30 presentes nos quelatos.

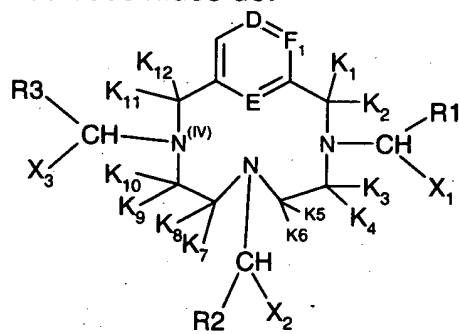
O termo "sal" é definido, por exemplo, em *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 65th Edition, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1984*. O

termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a derivados dos compostos de acordo com a invenção modificados por formação de sais ácidos ou básicos, por exemplo sais inorgânicos ou orgânicos, sais ácidos de resíduos básicos, tais como aminas, sais alcalinos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos (exemplos de sais: clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, acético, propiônico, succínico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, glutâmico), sais de meglumina ou lisina, em particular. Também podem ser utilizados sais de cálcio e zinco, em particular.

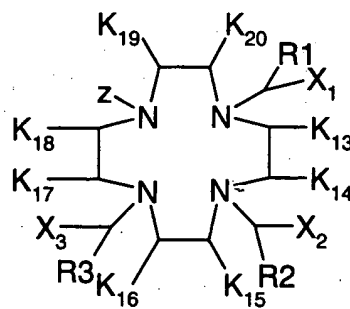
10 Será dada preferência aos compostos (VI) em que cada cadeia Y possua um peso molecular inferior a 120, preferencialmente entre 20 e 100, e que possuam uma relaxação em água de pelo menos $7 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ Gd}^{-1}$.

Os compostos (VIa) e (VIb) constituem melhorias vantajosas ao documento US 5 712 389, que abrange os derivados de DOTA e DTPA que transportam cadeias pesadas de amino-álcoois com um peso molecular superior a 200.

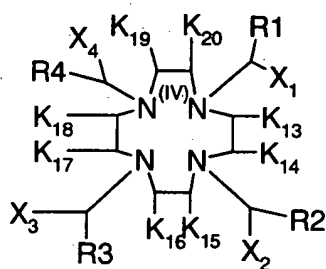
De um modo geral, a invenção refere-se em particular a compostos escolhidos de:



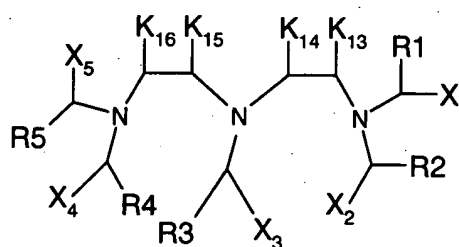
(IIa)



(IIb)



(VIa)



(VIb)

em que:

R1, R2, R3, R4 e R5 representam, independentemente um do outro, -COOH, -P(O)(OH)₂ ou -R₆-P(O)-OH em que R₆ representa um átomo H ou um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente COOH;

5 X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ representam, independentemente um do outro, L-Y em que

L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂)_n com n = 1 a 3,

10 Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ ou -NR₇-CO-R₈, em que R₇ representa H ou um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, e R₈ representa um grupo alquila C₁-C₆ ou hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, desde que pelo menos R₇ ou R₈ representem um grupo hidroxialquila C₁-C₆;

D representa CH ou N;

E representa CH ou N;

F₁ representa CH ou N;

20 Z representa H, ou grupo aril-alquila, grupo alquila C₁-C₃ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆ em particular CH₃, CH₂-Arila;

K₁ a K₂₀ cada um representa independentemente H, -(CH₂)_j-CH₃ ou -(CH₂)_i-OH, em que j = 0 a 3 e i = 1 a 3, de um modo vantajoso, H ou K₃ ou K₄ com K₅ ou K₆, e/ou K₇ ou K₈ com K₉ ou K₁₀, ou K₁₃ com K₁₄ e/ou K₁₅ com K₁₆ e/ou K₁₇ com K₁₈ e/ou K₁₉ com K₂₀ forma um anel contendo 3 a 6 átomos de carbono;

ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero dos mesmos ou das suas misturas ou um sal farmacologicamente aceitável dos compostos de fórmula (VIa) e (VIb).

30 De acordo com as implementações vantajosas, a invenção refere-se a compostos de fórmula (II) ou (VI) em que X₁ a X₅ representam independentemente -(CH₂)_n-CO-NR₇R₈ ou -(CH₂)_n-NR₇-CO-R₈, em que n

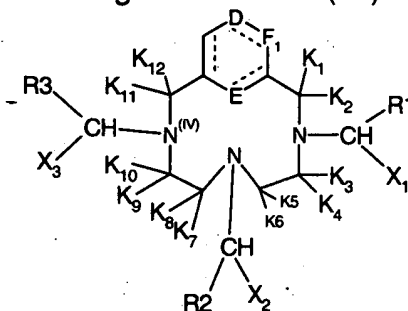
está entre 1 e 3, R7 representa H ou um grupo metila e R8 representa um grupo hidroxialquila C₁-C₆, de um modo vantajoso C₂-C₃, preferencialmente -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -CH₂-(CHOH)_p-CH₂OH, com p = 1 a 4, ou -C-(CH₂OH)₃.

5 De um modo vantajoso, X1 a X5 representam independentemente -(CH₂)_n-CONR7R8, em que n está entre 1 e 3, R7 representa H ou um grupo metila e R8 representa um grupo hidroxialquila C₁-C₄, preferencialmente -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -CH₂-(CHOH)_p-CH₂OH com p = 1 ou 2, ou -C-(CH₂OH)₃.

10 De um modo vantajoso, X1 a X5 representam independentemente -(CH₂)_n-CONR7R8, em que n está entre 1 e 3, R7 representa H e R8 representa -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -CH₂-(CHOH)_p-CH₂OH, com p = 1 a 4, ou -C-(CH₂OH)₃.

15 De um modo mais provável, a requerente interessou-se pelos compostos (II) e (VI) que apresentam as características d) a f) abaixo para serem estudados em termos de equivalência funcional (relaxidão, química física, biodistribuição) em comparação com os compostos (II) e (VI) descritos acima:

d) Composto da seguinte fórmula (IIc)



20 em que E é escolhido de N, S, O, =C; F₁ é escolhido de (-CHR9-)_n ou (=CR9-)_n com R9 possuindo o significado indicado no documento US 5 403 572, coluna 63; D é escolhido de N, O, C=O, -ND1 sendo D1 escolhido de H, uma alquila C₁-C₃, -CH-D2, =C-D2-, sendo D2 escolhido de: H, alquila C₁-C₃ (opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidroxila), -O-D3 (com D3

25 uma alquila C₁-C₃ opcionalmente substituído por grupos hidroxila ou sendo D3 -(CH₂)_m-CO-N-D4, sendo D4 escolhido de forma análoga ao documento US 5 403 572);

e) L é uma cadeia alquila (cadeia de hidrocarbonetos linear ou ramificada compreendendo até 6 carbonos que é opcionalmente substituída por grupos hidroxila ou fenila) ou L é uma cadeia alqueno de 1 a 6 átomos de carbono que é opcionalmente interrompida por um ou mais átomos de oxigénio, um ou mais grupos hidroximetileno (CHOH), grupos imino, uma ou mais ligações duplas ou triplas;

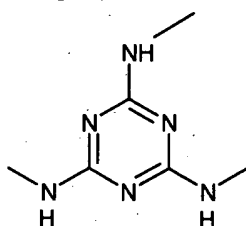
f) Y é uma cadeia A-B-R₂ em que A-B é um grupo funcional que não um grupo funcional carboxamida CONH ou que um grupo funcional carbonilamina NHCO; em particular, A é grupo funcional escolhido de: -NCS, -NH-NH₂, -CHO, alquilpirocarbonila (-CO-O-CO-alquila), acilazidila (-CO-N₃), iminocarbonato (-O-C(NH)-NH₂), vinilsulfurila (-S-CH=CH₂), piridilsulfurila (-S-S-Py), haloacetila, maleimidila, diclorotriazinila ou halogénio;

com, por exemplo, o grupo A-B formando uma ligação covalente de tipo -COO-, -OCO-, -NH-CS-NH-, -CH₂-S-, -NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-, -CH₂-NH-, -NH-CH₂-, -NH-CS-N-, -CO-CH₂-S-, -NH-CO-CH₂-S-, -N-CO-CH₂-CH₂-S-, -CH=NH-NH-, -NH-NH=CH-, -CH=N-O- ou -O-N=CH-;

A requerente estudou também compostos em que Y representa um grupo carbamoil CONR'₂R'₃ em que R'₂ e R'₃ são cada um, de um modo independente, uma cadeia que não um hidroxialquila e em particular um grupo escolhido de entre os grupos alquila (linear ou substituído), alcóxi (que é o mesmo que dizer alquil-O-), alcóxicarbonila (que é o mesmo que dizer alcóxi-C=O), cicloalquila, alcóxialquila, arila (em particular fenila, piridila, furilo) ou aralquila (que é o mesmo que dizer um grupo arila ligado a um grupo alquila).

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se aos multímeros (de modo vantajoso os dímeros ou trímeros) dos compostos de fórmula (II) e (VI) tal como definido acima. Para produzir tais multímeros, os compostos de fórmula (II) ou (VI) são acoplados um ao outro, de um modo vantajoso por intermédio de um grupo ligante. Em particular, estes grupos ligantes podem ser ligados ao composto de fórmula (IIa) em D. Podem ser utilizados vários grupos ligantes. A requerente estudou em particular compostos de fórmula (IIa) em que D representa um grupo -CH-G tendo G o

significado indicado no documento US 5 403 572. Em particular, G representa pelo menos um segundo macrociclo de fórmula (II) ligado por intermédio de um grupo ligante ao primeiro macrociclo. Os grupos ligantes que podem ser utilizados estão apresentados nas colunas 12 a 14 do documento US 5 403 572. A requerente estudou também em particular compostos que compreendem um grupo ligante capaz de ser ligado a mais do que dois macrociclos e em particular a três macrociclos (II), tal como um grupo ligante que compreenda o grupo:



De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se aos compostos vetorizados que compreendem um composto de fórmula (II) ou (VI) tal como definido acima acoplado a pelo menos um biovetor utilizando um intermediário opcional de um grupo ligante, sendo possível para este biovetor ser o biovetor de localização para uma região patológica. Tal acontece porque, ainda que tenha sido explicado que os compostos de fórmula (II) ou (VI) são particularmente vantajosos como compostos não específicos, será também possível utilizá-los como entidades sinalizadoras para compostos específicos, por exemplo, ligando-os a biovetores de localização. A vantagem da relaxação, da estabilidade, ou da solubilidade do monômero é assim combinada com a utilização como produto específico.

O grupo ligante pode ser ligado aos compostos de fórmula (IIa) em D ou F₁ e o grupo ligante opcional ou a biomolécula, no caso da ausência do grupo ligante, pode ser ligado aos compostos de fórmula (II) em X1 a X3. Neste caso, pelo menos um dos grupos X1 a X3 é uma biomolécula ou um grupo funcional capaz de ser ligado a uma biomolécula; ou D ou F₁ é um grupo funcional capaz de ser ligado a uma biomolécula.

O grupo ligante opcional ou a biomolécula, no caso da ausência do grupo ligante, pode ser ligado aos compostos de fórmula (VI) em X1 a X5. Neste caso, pelo menos um dos grupos X1 a X5 é uma biomolécula ou um

grupo funcional capaz de ser ligado a uma biomolécula.

5 Numerosos biovetores que podem ser utilizados estão apresentados, por exemplo, no documento WO 2004/112839, em particular nas páginas 60 a 82 e em particular os números 1 a 27, sendo exemplificada a ligação dos biovetores com quelatos, por exemplo, neste documento, em particular nas páginas 135-137, incorporadas por referência.

A requerente estudou assim compostos de fórmula (VIIIa), escrito: $(II)_r-(\text{grupo ligante})_s-(\text{biovetor})_t$, e (VIIIb), escrito: $(VI)_r-(\text{grupo ligante})_s-(\text{biovetor})_t$, com r, s e t tipicamente entre 1 e 5.

10 Números outros biovetores que podem ser utilizados foram apresentados, por exemplo, nos documentos WO 2005/049005, WO 2005/049095, WO 2005/042033 e WO 2001/9188: biovetores que sinalizam VEGF e receptores para a angiopoietina, polipeptídeos que sinalizam a fibrina, peptídeos que sinalizam integrinas, peptídeos para a sinalização de metaloproteases (MMP), peptídeos para a sinalização de, por exemplo, o receptor KDR/Flk-1 ou os receptores Tie-1e, ligandos para a sinalização de receptores GPCRs da proteína-G, em particular colecistoquinina, peptídeos RGD, agentes para a sinalização de depósitos amilóides, peptídeos lisados por catepsinas, inibidores da angiogênese, biovetores de sinalização para a selectina P ou para a selectina E, inibidores da tirosina cinase, análogos da somatostatina, peptídeos para a sinalização de GRP ou receptores para a bombesina, biovetores apresentados em *Topics in Current Chemistry*, vol. 222, 260-274, *Fundamentals of Receptor-based Diagnostic Metallopharmaceuticals*, e em particular:

- 25
- biovetores de sinalização para receptors de peptídeos sobreexpressos em tumores (por exemplo, receptores LHRH, bombesina/GRP, receptores VIP, receptores CCK, receptors para a taquinina), em particular análogos da somatostatina ou análogos da bombesina, peptídeos derivados de octreotida que estão opcionalmente glicosilados, peptídeos
- 30
- VIP, α -MSHs, peptídeos CCK-B;
 - peptídeos escolhidos de: peptídeos RGD cíclicos, cadeias- α

de fibrina, CSVTCR, tuftsina, fMLF, YIGSR (receptor: laminina).

Pode ser feita a utilização, em particular, de vetores para a sinalização de integrinas possuindo uma especificidade superior a 1000, preferencialmente superior a 10 000, 100 000 ou mais, o que tem uma utilização possível em RMN ou cintigrafia, por exemplo mencionada em: *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 4790-4798, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2004, 14, 4515-4518, *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 2005, 15, 1647-1650.

No que refere-se aos peptídeos, a preparação, a ciclização opcional e a ligação a quelatos são apresentadas, por exemplo no documento US 2004/0210041, em particular nas páginas 15 a 20 para a ligação de quelatos com dois peptídeos distintos.

Pode ser utilizado um grande número de grupos ligantes, desde que sejam capazes de interagir com pelo menos um grupo funcional do biovetor e pelo menos um grupo funcional dos compostos de fórmula (II) ou (VI). Será feita menção em particular de:

- A) $-(CH_2)_2$ -fenil-NH, $-(CH_2)_3$ -NH, -NH- $(CH_2)_2$ -NH, -NH- $(CH_2)_3$ -NH, nada ou uma ligação simples
- B) P1-I-P2, que são idênticos ou distintos, P1 e P2 sendo escolhidos de O, S, NH, nada, $-CO_2$, $-NCS$, $-NCO$, $-SO_3H$, $-NHCO$, $-CONH$, $-NHCONH$, $-NHCSNH$, $-SO_2NH$, $-NHSO_2$ ou esquarato.

com I = alquileno, alcoxilquileno, polialcoxilquileno, alquileno interrompido por fenileno, alquilideno ou alcilideno

- C) grupos ligantes apresentados no documento US 6 264 914, capazes de reagir com os grupos funcionais amina, hidroxila, tiol, carboxila, carbonila, hidrato de carbono, tioéter, 2-aminoálcool, 2-aminotiol, guanidinila, imidazolila ou fenol (do biovetor ou dos compostos de fórmula (II) ou (VI)).

Os grupos capazes de reagir com os grupos tiol incluem compostos de α -haloacetila do tipo $-Z-CH_2CO-$ (em que Z=Br, Cl ou I), que

podem também ser utilizados para agir com grupos imidazolila, tioéter, fenol ou amina.

Grupos capazes de reagir em particular com grupos amina incluem:

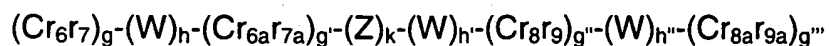
5 - compostos alquilantes: compostos de α -haloacetila, derivados de N-maleimida, compostos de arila (por exemplo compostos nitro-haloaromáticos), aldeídos e acetonas capazes de formar bases de Schiff, derivados de epóxidos, tais como epiclorigrina, derivados de triazina contendo cloro que são altamente reativos no que refere-se a nucleófilos, 10 aziridinas, ésteres de ácido esquárico ou éteres de α -haloalquila.

- compostos acilantes: isocianatos e isotiocianatos, cloretos de sulfonila, ésteres, tais como ésteres de nitrofenila ou ésteres de N-hidroxissuccinimidila, ácidos anídricos acilazidas, azolactonas ou imidoésteres.

15 Grupos capazes de reagir com os grupos carboxila incluem compostos diazo (ésteres de diazoacetato, diazoacetamidas), compostos que modificam os ácidos carboxílicos (por exemplo carbodiimidas), derivados de isoxazólio (cloformiato de nitrofenila; carbinildiimidazolos, e semelhantes) ou derivados de quinolina.

20 Grupos capazes de reagir com grupos guanidinila incluem compostos de diona, tais como fenilenodigloxalo, ou sais de diazônio.

D) grupos ligantes apresentados no documento US 6 537 520 de fórmula



25 Com o significado apresentado neste documento.

E) grupos ligantes apresentados no documento WO 2005/009393, nas páginas 17 a 20.

A requerente estudou também os compostos de fórmula (VIIIa) ou (VIIIb) acima indicados compreendendo uma porção de um biovetor de 30 sinalização biológica de tal forma que sofra uma modificação da sua estrutura *in vivo* que modifica a relaxidão do composto. Esta modificação, descrita no estado da técnica como conceito SMART, toma lugar, por

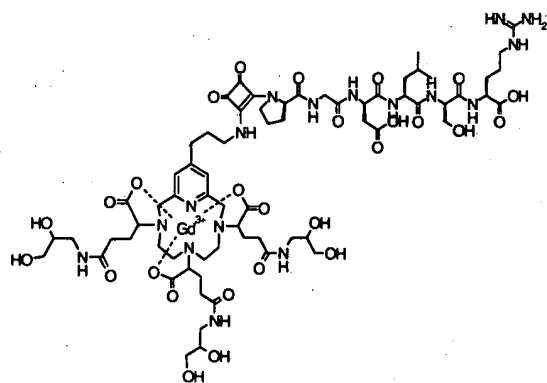
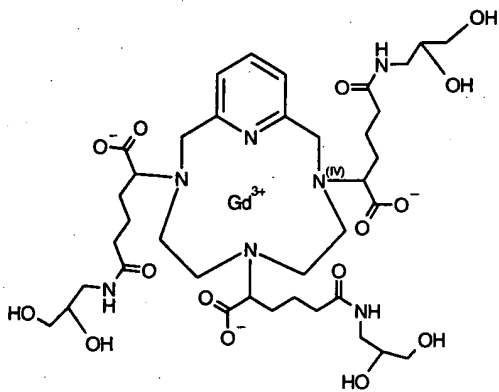
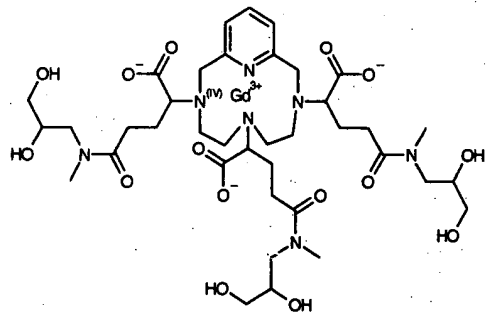
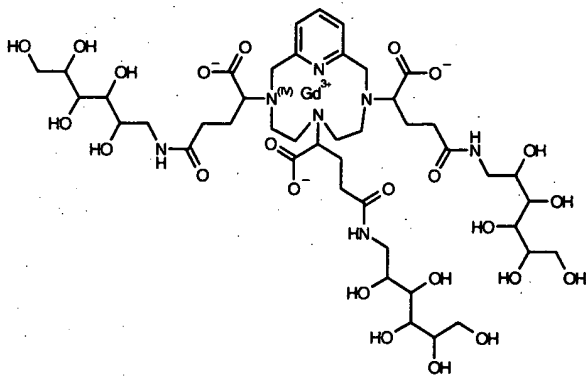
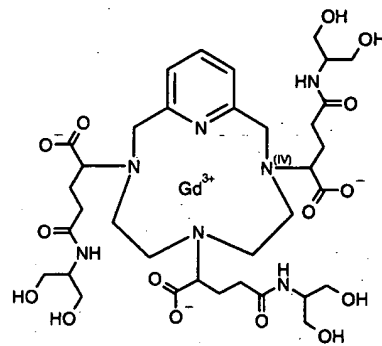
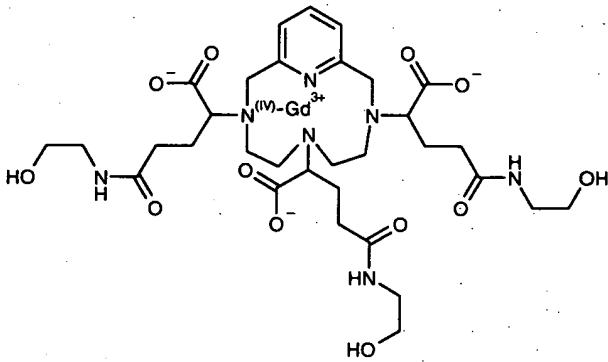
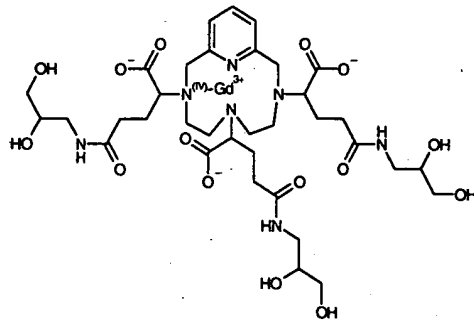
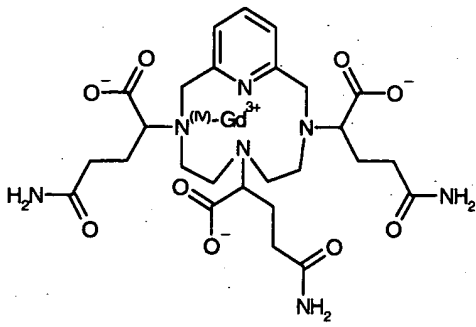
exemplo, por virtude de uma clivagem enzimática (proteases (metaloproteases, caspases, catepsinas, e semelhantes), lipases, nucleases, e semelhantes) ou modificações físico-químicas em uma região patológica.

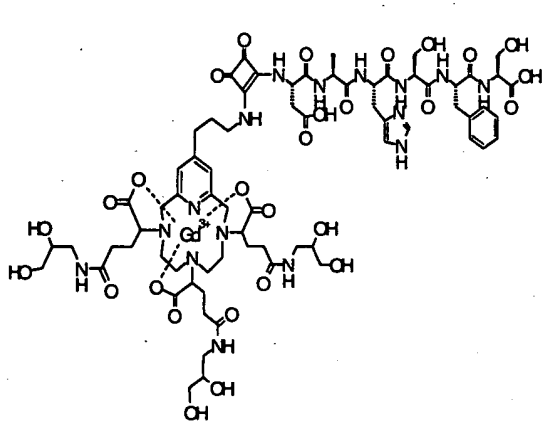
5 A invenção refere-se também a um método para o rastreio de compostos específicos de fórmula (II) ou (VI) que tenham uma elevada afinidade o que compreende a preparação dos compostos compreendendo uma porção de sinalização, colocando em contato com um alvo biológico e medindo a ligação (em particular a constante de dissociação) com o alvo.

10 Em outro aspecto particularmente vantajoso, a invenção refere-se também a um complexo de um composto de fórmula (II) ou (VI) de acordo com a presente invenção, de um multímero de acordo com a presente invenção ou de um composto vetorizado de acordo com a presente invenção, de um modo vantajoso de fórmula (VIIIa) ou (VIIIb), com M, sendo que M representa um íon de um metal paramagnético de número atômico
 15 21-29, 42-44 ou 58-70 (por exemplo, escândio, titânio, vanádio, crômio, manganês, ferro, cobalto, níquel, cobre, molibdênio, rutênio, cério, praseodímio, neodímio, proméio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, e itérbio; os elementos Gd(III), Mn(II), európio e disprósio são particularmente preferidos), ou um radionuclídeo escolhido
 20 de entre ^{99}Tc , ^{117}Sn , ^{111}In , ^{97}Ru , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{47}Sc , ^{105}Rh , ^{188}Re , ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y , ^{159}Gd , ^{149}Pr e ^{166}Ho , ou um íon de um metal pesado de número atômico 21-31, 39-49, 50, 56-80, 82, 83 ou 90.

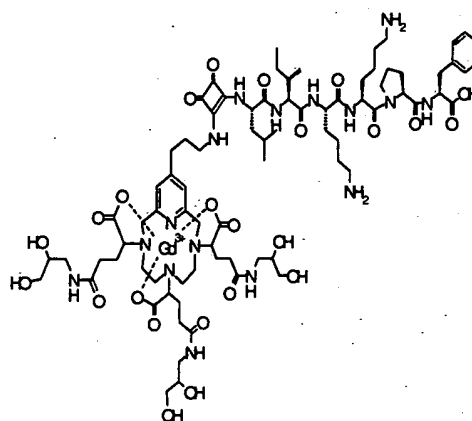
De um modo vantajoso, o complexo de acordo com a presente invenção é tal que M é um íão de um metal paramagnético escolhido de
 25 entre Gd^{3+} , Mn^{2+} e Fe^{3+} , de um modo vantajoso Gd^{3+} .

De um modo vantajoso, o complexo de acordo com a presente invenção é escolhido de entre os complexos com as seguintes fórmulas:

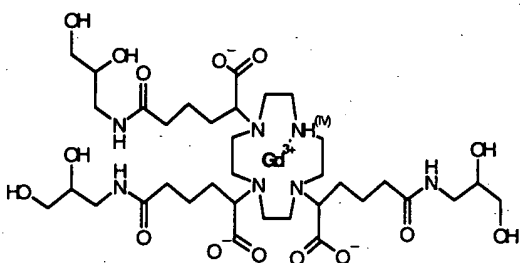




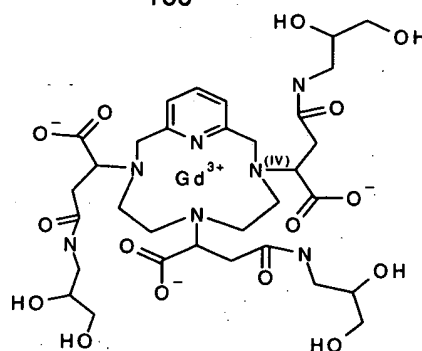
10b



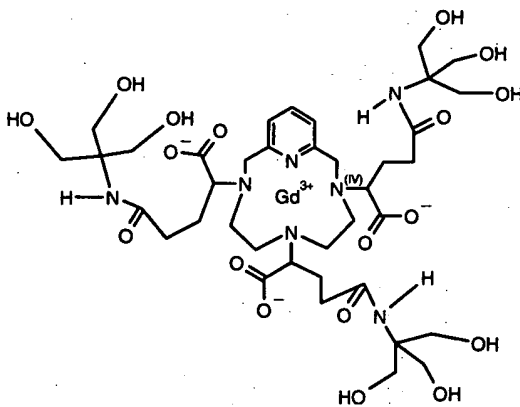
10c



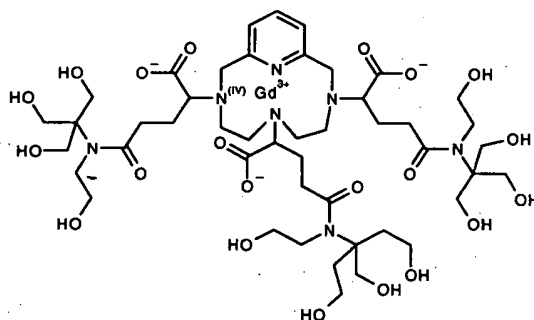
11



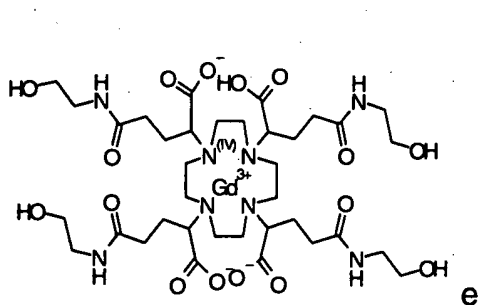
13



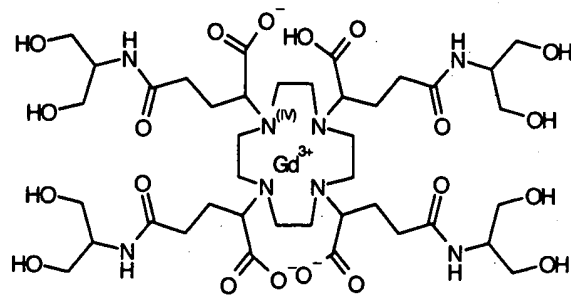
18



19



15



17

A invenção refere-se, em particular, aos complexos de compostos (II) de acordo com a presente invenção que sejam não iônicos e apresentem:

- 5 - uma relaxidão em água de pelo menos $9 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, preferencialmente pelo menos 10, 12, 14 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$,
- uma osmolaridade de entre 800 e 1200 mOsm/kg, de modo vantajoso da ordem dos 900 a 1100, de modo vantajoso cerca de 1000 mOsm/kg (tonômetro Wescor 5220, Bioblock), para uma concentração de Gd de 400 a 600 mM de um modo vantajoso de cerca de 500 mM.
- 10 - um peso molecular de entre 800 e 1300, em particular entre 950 e 1100,
- uma viscosidade inferior a 10 mPa·s (viscosímetro Anton Paar AMVn), de modo vantajoso entre 2 e 5 mPa·s.

15 A comparação entre um complexo com Gd^{3+} de acordo com a presente invenção e os produtos do estado da técnica está apresentada na seguinte tabela.

PRODUTO	Dose de administração do produto no homem	Relaxidão r_1 a 60 MHz em água	Osmolalidade (mOsm/kg)
Dotarem®	500 mM	$3,5 \text{ mM}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Gd}^{-1}$	1350
Magnevist®	500 mM	$3,5 \text{ mM}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Gd}^{-1}$	1950
Gadovist® (1M)	1600 mM	$3,5 \text{ a } 4,5 \text{ mM}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Gd}^{-1}$	1400
Complexo dos compostos (II) com Gd^{3+} ,	500 mM	$10 \text{ a } 15 \text{ mM}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{Gd}^{-1}$	1000

20 A relaxidão é multiplicada por um fator de aproximadamente 3 em comparação com os produtos comerciais administrados de acordo com a mesma dose de produto, tal como acontece para uma dose de aproximadamente 500 mM (tipicamente uma dose injectável de 15 ml para Dotarem®).

25 Para a mesma dose injetada de gadolínio, os compostos são duplamente eficazes em relação a Gadovist®, que pode ser administrado a 1M (ou seja, com o dobro da concentração de Dotarem), sendo este resultado obtido por comparação dos produtos (4×1000) para Gadovist® e

dos produtos (11×500) para os complexos de compostos (II).

A viscosidade satisfatória dos complexos dos compostos (II) permite que seja possível a sua utilização clínica a uma concentração de 500 mM, em contraste com os compostos do tipo PCTA que transportam cadeias pesadas e que possuem elevada viscosidade, não sendo possível que a amplitude da sua concentração ultrapasse cerca de 150 mM.

Entre os complexos de compostos (II), os complexos de compostos (II) para os quais a relaxidão r_1 é substancialmente estável entre 40 MHz (1 T) e 300 MHz (7 T) são particularmente vantajosos. O termo "relaxidão substancialmente estável entre 40 MHz e 300 MHz" é compreendido como significando a manutenção ou uma diminuição relativamente reduzida da relaxidão, não excedendo essa diminuição os 20%, preferencialmente não excedendo os 10 a 20%.

Esta combinação de amplitudes preferenciais dos parâmetros acima referidos não exclui, no entanto, complexos extraordinários que sofram uma diminuição superior da relaxidão r_1 , por exemplo de 30% para elevados campos da ordem de 3 a 7 Tesla, quando este parâmetro de estabilidade em campos elevados é compensado por outras características físico-químicas altamente vantajosas para a utilização clínica do referido complexo. É este o caso em particular com o complexo 7 de acordo com a presente invenção, para o qual a relaxidão é $14,7 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$ a 20 MHz, 12,8 a 40 MHz, 10,4 a 300 MHz. Este complexo será assim muito eficaz para dispositivos de RMN entre 1 e 3 T, o que representa uma porção importante da totalidade deste tipo de dispositivos.

A requerente verificou ainda, surpreendentemente, um aumento da relaxidão dos complexos de compostos (II) por volta dos 60 MHz (1,5 T) com valores para r_1 da ordem de 12 a $15 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, o que os torna assim muito eficazes para os clínicos. O aumento da relaxidão entre os 20 MHz e 60 MHz é de aproximadamente 20%.

Os compostos (II) particularmente vantajosos (em particular o composto 2 descrito acima em detalhe) são aqueles que apresentam uma relaxidão estável mesmo em condições fisiológicas com a presença de íons

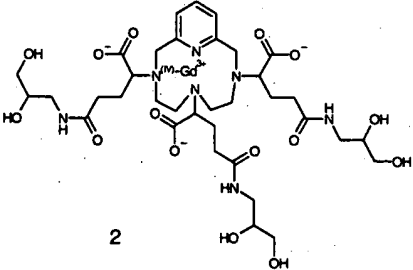
sem o desejado efeito de redução devido aos íons endógenos.

Surpreendentemente, os inventores descobriram que a relaxidão dos complexos de acordo com a presente invenção (transportando cadeias curtas de aminoálcoois) é marcadamente superior àquela dos compostos compreendendo uma estrutura de PCTA enxertado com cadeias curtas de álcoois.

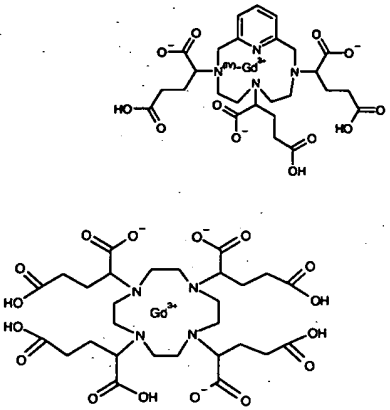
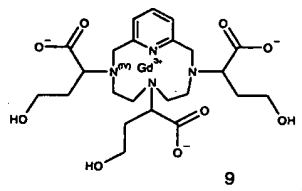
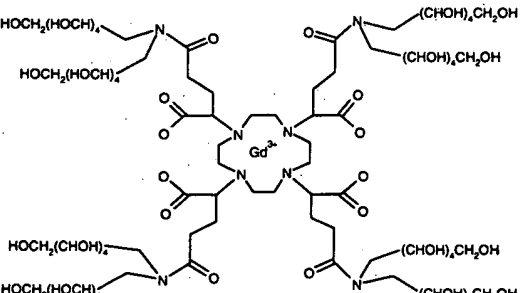
A requerente comparou assim os resultados obtidos em comparação com os compostos do documento US 5 403 572, que apresentam cadeias curtas de álcoois e não cadeias curtas de aminoálcoois.

Assim, o composto do Exemplo Comparativo 8 de acordo com o estado da técnica (cadeia $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2\text{OH}$) tem uma relaxidão de apenas 4,7, devido provavelmente à dobragem indesejada da ramificação, que interfere com as trocas de água do quelato (barreira da troca com o anel de uma das duas moléculas de água). O composto do Exemplo Comparativo 9 de acordo com o estado da técnica (ramificação $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$) tem uma relaxidão de apenas 6.

Os resultados da comparação com o estado da técnica estão representados na Tabela 2 abaixo.

Produto	Relaxidão r_1 em água (mM-1s-1) a 0,5T
Complexos dos compostos II (Exemplos 2 a 7 e 11) Composto 2	$r_1 = 10$ a 15
 <p>2</p>	$r_1 = 11$ (PM = 970 PM/ $r_1 = 88$ osmolaridade = 1000)

continuação

<p>Exemplo Comparativo (estado da técnica) sem acoplamento a cadeias curtas de aminoálcoois</p> 	<p>7,2</p> <p>6,2</p>
<p>Exemplo Comparativo 8 (estado da técnica)</p> 	<p>5</p> <p>6</p>
<p>Exemplo Comparativo 9 (estado da técnica)</p> <p>Composto com um núcleo DOTA transportando grupos aminoálcool com peso molecular superior a 200</p> 	<p>r1=14</p> <p>(PM=2000)</p> <p>PM/r1 = 140)</p>

Esta tabela também reflete a eficiência em massa muito vantajosa (taxa $PM/r1 = \text{peso molecular/relaxid\~ao}$) dos compostos II. Notavelmente os compostos II.a com núcleo PCTA têm em combinação uma relaxid\~ao muito boa, uma taxa de eficiência em massa otimizada (da ordem de 950 e baixa osmolalidade).

Os compostos da invenção são altamente vantajosos em comparação com produtos conhecidos que são complexos ou não muito estáveis ou de osmolalidade excessivamente elevada, em particular:

10

- quelatos que transportam cadeias longas apresentando

problemas de viscosidade e de custos de produção,

- quelatos compreendendo uma porção de sinalização que tem como objetivo o acoplamento no paciente do produto injetado com macromoléculas biológicas, tal como a albumina; sendo refletido o acoplamento *in vivo* por um aumento da relaxação por um efeito de imobilização do quelato.

Graças à sua não ionicidade, os compostos II que possuem uma osmolalidade da ordem de 1000 que se compara com cerca de 1400 e 2000 para compostos iônicos (respectivamente um e dois grupos COOH livres). Na prática tal permite a concentração da solução injetada, nomeadamente para injetar um volume muito inferior de produto (taxa 1400/1000 e 2000/1000 respectivamente) no paciente, o que é muito vantajoso para o seu conforto. Na prática, por exemplo 15 ml de composto II é injetado em vez de 20 ml para o Dotarem ou outros compostos pertencentes ao estado da técnica e a relaxação é pelo menos duas vezes melhor.

Os complexos de compostos (II) obtidos são então completamente apropriados com agentes de contraste não específicos (não vetorizados por uma entidade biovetor de sinalização biológica; no entanto são úteis em muitas indicações diagnósticas tais como na angiografia, sistema nervoso central (SNC) e suas variantes). Além disso, podem ser esterilizados.

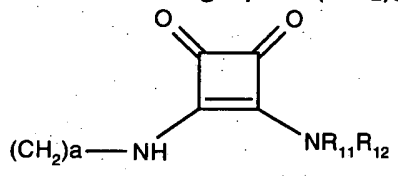
A presente invenção adicionalmente refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a presente invenção ou um multímero de acordo com a presente invenção ou um composto vetorizado de acordo com a presente invenção ou um complexo de acordo com a presente invenção, um veículo farmacêuticamente aceitável e opcionalmente aditivos de formulação.

A presente invenção refere-se em particular a uma composição farmacêutica lipídica compreendendo um composto de acordo com a presente invenção ou um multímero de acordo com a presente invenção ou um composto vetorizado de acordo com a presente invenção ou um complexo de acordo com a presente invenção, ligado a uma nanopartícula

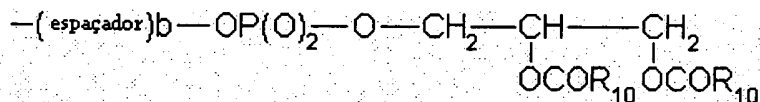
lipídica.

De um modo vantajoso, estas composições lipídicas são emulsões do tipo de lipossomas, de micelas ou partículas lipídicas análogas. Nestas composições, preferencialmente, o composto, multímero ou complexo de acordo com a presente invenção é modificado de forma a apresentar pelo menos um grupo lipofílico para ligação à partícula lipídica. Este composto, este multímero ou este complexo é assim acoplado, de modo vantajoso por ligação química com um transportador lipofílico apropriado, a partículas lipídicas ou sistemas de encapsulamento lipídicos preferencialmente escolhidos de lipossomas, nanopartículas de fluorocarbano, emulsões de óleos e micelas.

Os compostos de fórmula (II) ou (VI) podem ser tornados lipofílicos nos grupos X1 a X5, escolhendo pelo menos um dos grupos X1 to X5 de grupos lipofílicos, tais como os grupos $-(CH_2)_a-CONR_{11}R_{12}$, ou



em que $a = 1, 2$ ou 3 , R_{11} e R_{12} representam independentemente um átomo de H ou uma cadeia alquila C_7-C_{30} saturada ou insaturada, linear ou ramificada, substituída ou não substituída opcionalmente interrompida por uma ligação dupla, O, NH, NR_{13} ou S, em que R_{13} é uma alquila C_1-C_3 , ou R_{11} e R_{12} representam independentemente um grupo



com $b = 0, 1$ ou 2 e R_{10} um grupo saturado de pelo menos 6 átomos de carbono que é opcionalmente substituído, o espaçador representando um grupo $-CH_2CH_2$ ou polialquilenol glicol, fosfatidiletanolamina ou um derivado peptídico, tal como a serina.

A presente invenção também refere-se às composições de diagnóstico, em particular aos agentes de contraste, mais particularmente uma composição de diagnóstico para ressonância magnética nuclear,

compreendendo um composto de acordo com a presente invenção ou um multímero de acordo com a presente invenção ou um composto vetorizado de acordo com a presente invenção ou um complexo de acordo com a presente invenção.

- 5 Um processo para a preparação de um complexo metálico de acordo com a presente invenção de um composto de fórmula (IIa) em que X1 a X3 representam independentemente $-(CH_2)_n-CO-NR_7R_8$, em que $n = 1$ a 3 e R7 e R8 são como definidos acima, compreende as etapas:

a) fazendo reagir o macrociclo condensado da seguinte fórmula

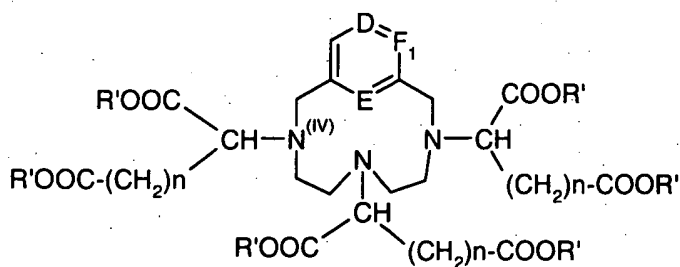
10 (IV)



IV

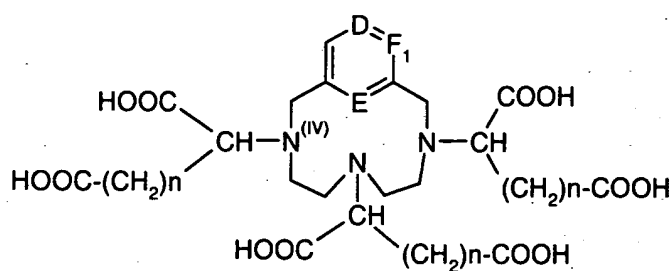
em que D, E e F₁ são como definido acima,

- 15 com um composto de fórmula $R'OOC-CHQ-(CH_2)_n-COOR'$, em que $n = 1$ a 3, Q representa um grupo saíte, de um modo vantajoso um átomo de um halogênio, preferencialmente bromo, ou um grupo (C₁-C₃) alquilsulfonato, tosilato ou triflato, e R' representa H ou um grupo (C₁-C₃) alquila ou benzila, de forma a obter o hexaácido ou éster da seguinte fórmula (V)



V;

- 20 b) opcionalmente hidrolisando ou hidrogenando os grupos funcionais éster do hexaácido de fórmula (V) quando R' é diferente de H, de forma a obter o hexaácido de fórmula (Va)



Va

em que D, E e F₁ são como definido acima e n está entre 1 e 3;

c) fazendo reagir o hexaácido de fórmula (Va) com um sal ou um óxido do metal a ser complexado, de forma a obter o complexo correspondente ou um dos seus sais com uma base;

- 5 d) fazendo reagir o complexo, na presença de um agente que ative os grupos funcionais do ácido carboxílico, com o grupo aminoálcool ou os grupos NHR₇R₈, em que R₇ e R₈ são como definido acima, de forma a obter a triamida de fórmula (IIa), em que X₁ a X₃ representam independentemente -(CH₂)_n-CO-NR₇R₈ em que n = 1 a 3 e R₇ e R₈ são
- 10 como definido acima.

O macrociclo de fórmula (IV) pode ser preparado pelo método de Richman e Atkins descrito em *Inorg. Chem.*, 32, 5257-5265 (1993).

- A substituição dos átomos de nitrogênio (etapa (a)) é realizada, por exemplo, por acção de um éster α-bromoglutarico na presença de uma
- 15 base inorgânica ou orgânica, tal como NaOH, Na₂CO₃ ou N(C₂H₅)₃, em solução em um solvente polar, tal como um álcool ou, preferencialmente, um solvente aprótico, tal como acetonitrila ou tetrahidrofurano.

- A hidrólise dos grupos funcionais éster (etapa (b)) é, de um modo vantajoso, obtida por acção de uma base ou de um ácido em meio
- 20 aquoso ou aquoso/alcoólico.

A complexação (etapa (c)) é realizada de forma convencional, por exemplo como descrito no documento US 5 554 748 ou em *Helv. Chim. Acta*, 69, 2067-2074 (1986).

- Em particular, de forma a obter o complexo de gadolínio, GdCl₃ ou Gd₂O₃ podem reagir com o composto de fórmula (V) em solução aquosa
- 25 a um pH entre 5 e 6,5. É também possível efectuar a troca do cátion do

complexo de fórmula (Va) ou (II), quando a estabilidade relativa dos dois complexos o permite, em particular com uma resina de troca iônica.

A reação de amidação (etapa (d)) pode ser obtida em meio aquoso, opcionalmente na presença de um terceiro solvente, tal como dioxano ou tetra-idrofurano, com um agente ativador, tal como uma carbodiimida solúvel, por exemplo aquelas que transportam um grupo amina apresentadas em *J. Org. Chem.*, 21, 439-441 (1956) e 26, 2525-2528 (1961) ou US 3 135 748 ou que transportam um grupo amônia quaternário apresentadas em *Org. Synth.*, V, 555-558, que refere-se à 1-etil-3-(3-dimetilamina)carbodiimida (EDCI) e 1-ciclohexil-3-(2-morfolinoetil) carbodiimida meta-p-toluenossulfonato. Pode também ser realizado com N-hidroxissulfossuccinimida, como descrito em *Bioconjugate Chem.*, 5, 565-576 (1994), ou tetrafluoroborato de 2-succinimido-1,1,3,3-tetrametilurônio e análogos, descrito em *Tetrahedron Letters*, 30, 1927-1930 (1989).

Outro processo de acordo com a etapa (d) consiste em formar um éster ativado intermediário fazendo reagir, por exemplo, N-hidroxissulfossuccinimida (NHS) ou hidroxibenzotriazolol (HOBT) na presença de carbodiimida, tal como EDCI, com o complexo (Va), o qual pode ser dissolvido por salificação com um cátion inorgânico, por exemplo um, íon amônio ou sódio.

Com 2-etóxi-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina (EEDQ), a reação pode ser realizada em meio aquoso/alcoólico. As aminas NHR7R8, são compostos conhecidos, disponíveis comercialmente, ou podem ser preparados por processos bem conhecidos para alguém especialista na técnica.

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se a um método de diagnóstico e a um método de tratamento radiofarmacêutico utilizando um complexo tal como descrito acima.

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se à utilização de um composto ou complexo tal como descrito acima na preparação de uma composição de diagnóstico ou radiofarmacêutica.

Para diagnósticos de MRI, a administração intravenosa por

injeção, geralmente em solução, tipicamente toma lugar para uma dosagem de 1 a 500 μmol s Gd/kg. As doses unitárias irão depender da natureza do produto de contraste, da via de administração e do paciente e em particular da natureza do distúrbio a ser estudado. Para injeção intravenosa e observação por ressonância magnética, a concentração da solução será tipicamente entre 0,001 e 1 mol/litro e, de acordo com a situação verificada, de 0,001 a 0,3 milimol/quilograma será a concentração administrada ao paciente. Os produtos de contraste compreendendo os complexos de acordo com a presente invenção são pretendidos em particular para imagiologia do cérebro, órgãos, tais como o coração, fígado ou os rins, todo ou parte do sistema vascular (coronariografia, angiografia, e semelhantes), e para o estudo da perfusão destas regiões e caracterização de anomalias em permeabilidade tumoral, inflamatória ou isquêmica.

Para o diagnóstico radiofarmacêutico, a administração intravenosa por injeção, geralmente em solução salina, tipicamente toma lugar em dosagens de 1 a 100 mCi por 70 kg de massa corporal, preferencialmente de 5 a 50 mCi.

A escolha do radionuclídeo depende em particular do seu tempo de meia vida (geralmente de 0,5 a 8 dias), da energia de emissão do radionuclídeo (em particular radionuclídeos emissores de radiação β). O isótopo radioativo é incorporado pelos métodos conhecidos apropriados. Para $^{99\text{m}}\text{Tc}$, é apresentado um protocolo geral no documento WO 2005/009393, páginas 25-26, no caso de um peptídeo: o conjugado não metálico grupo-quelato que se liga ao peptídeo é dissolvido, quando existe um grupo SH no peptídeo, é feita a utilização de um grupo que protege o grupo tiol de ser oxidado, a marcação utilizada consiste em pertecnetato de sódio e um agente redutor para reduzir o tecnécio, o conjugado marcado obtido é separado. Um protocolo com transquelatação é apresentado na página 26.

Deve ser recordado que é também possível marcar o quelato antes do acoplamento com o biovetor. Por exemplo, para ^{111}In e ^{177}Lu , uma solução compreendendo 30-150 μg de conjugado não metálico grupo-

quelato que liga o biovetor (peptídeo) e 20 mCi de $^{177}\text{LuCl}_3$ é preparada. O pH é ajustado, por exemplo para 6. A solução é incubada à temperatura ambiente durante 60 minutos. O ^{177}Lu não complexado é quelado por adição de uma solução de Na_2EDTA . A formação dos complexos marcados é avaliada numa coluna de cromatografia de troca iônica, por exemplo Sephadex C25. a solução preparada é ajustada para o pH fisiológico.

Para utilização com agentes de contraste em raios X, a concentração de átomos pesados é tipicamente de 0,1 M a 5 M, com concentrações por administração intravenosa da ordem de 0,5 a 1,5 mmol/kg.

De acordo com outro aspecto, a invenção refere-se à utilização de um complexo como descrito acima na preparação de uma composição pretendida para imagiologia óptica.

A invenção também refere-se a um método de imagiologia que compreende a síntese de um complexo, o qual compreende um metal paramagnético de acordo com a invenção, a sua administração a um paciente e a imagiologia por MRI. A invenção refere-se também a um método de imagiologia compreendendo a síntese de um complexo radiofarmacêutico de acordo com a invenção capaz de sinalizar uma região patológica, a sua administração a um paciente e a imagiologia por SPECT ou cintigrafia γ planar ou tomografia por emissão de positrons (método PET).

A invenção também refere-se a composições que compreendem um complexo de acordo com a presente invenção para imagiologia por ressonância magnética, quando M representa um cátion paramagnético, ou para medicina nuclear, quando M representa um radioelemento, ou para radiologia, quando M é o catião de um átomo pesado que absorve raios X, sendo possível que as composições referidas contenham os aditivos habituais e veículos para administração pela via oral ou parentérica.

De um modo mais geral, as condições habituais para utilização em diagnóstico ou opcionalmente a utilização terapêutica (em radioterapia) que pode ser usada para os complexos de acordo com a presente invenção são apresentadas no documento WO 2005/062828, nas partes "Diagnostic and Therapeutic Uses" e "Radiotherapy".

No caso de radionuclídeos para imagiologia por PET, PET-SCAN ou métodos análogos, a síntese dos quais é possível no momento da utilização desde que não próximo do local da injeção do produto no paciente, será vantajosa a utilização de um biovetor (por exemplo a somatostatina) acoplada a um composto (II) ou (VI) ou qualquer outro composto utilizado em PET (por exemplo NOTA) que apresente um comportamento "transparente" no que refere-se ao biovetor. Mais especificamente esta transparência consiste no fato de o composto não interferir de forma significativa com o reconhecimento (a afinidade) do biovetor para o seu alvo biológico. Esta transparência é promovida pelos grupos hidrofílicos das cadeias de aminoácidos, que são capazes de mascarar o composto, mesmo quando este se encontra na sua forma complexada. Um teste de detecção da afinidade do biovetor com várias estruturas e comprimentos de cadeias de natureza hidrofílica pode assim tornar possível a seleção de produtos satisfatórios de fórmula (VIII). Mais ainda, o efeito de dissimulação desejado pode ser estudado para outros grupos químicos diferentes dos aminoácidos.

Este efeito protetor sobre o biovetor será altamente vantajoso em particular no caso do gálio ^{68}Ga , para o qual um protocolo extemporâneo adequado (protocolo em particular de Maecke *et al.* de germânio ^{68}Ge , tornando possível uma melhoria muito marcada da utilização do radionuclídeo) é conhecido para alguém especialista na técnica. O acoplamento do composto com o gálio (por exemplo, apresentado no documento US 6 071 490 com um conjugado DTPA-peptídeo) é realizado utilizando, por exemplo, 10-100 mCi de ^{68}Ga . Podem também ser escolhidos grupos ligantes apropriados entre o composto e o biovetor, de forma a facilitar o efeito de dissimulação desejado que protege a afinidade. Em particular, de acordo com uma implementação, é utilizado um grupo ligante hidrofílico (derivado de PEG, por exemplo). A dimensão dos grupos ligantes será, de um modo vantajoso, suficientemente longa para mover o composto para longe da região ou regiões do biovetor que interagem com o alvo biológico.

A invenção refere-se também a métodos de imagiologia médica que consistem na administração, ao paciente, de uma composição compre-

endendo um complexo de um composto de fórmula (II) ou (VI) de acordo com a presente invenção e na observação da região a ser estudada obtida por ressonância magnética, por cintigrafia ou sob raios X.

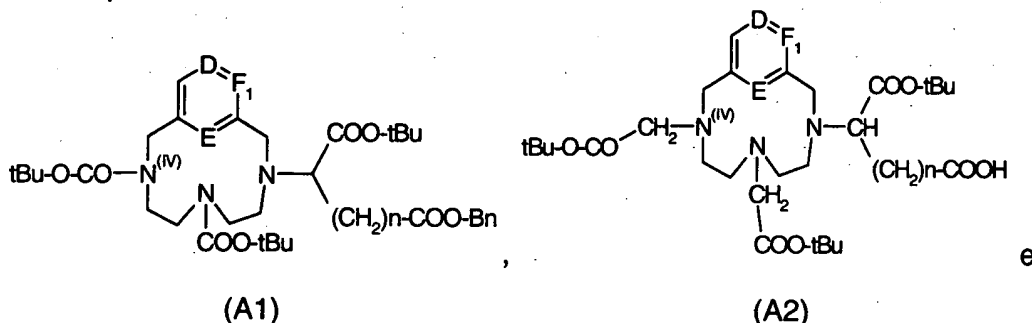
As composições de diagnóstico da invenção podem compreender, com um complexo da invenção, aditivos, tais como antioxidantes, tampões, reguladores da osmolalidade, agentes estabilizadores, sais de cálcio, magnésio ou zinco, ou pequenas proporções de outros quelatos destes cátions ou de compostos complexantes. Exemplos de formulação aparecem nos trabalhos gerais e em particular em *Remington's Pharmaceutical Science, 18th Edition (1990), Mack. Pub.* É possível, por exemplo, preparar soluções aquosas ou salinas estéreis compreendendo adjuvantes da formulação (lactose, metilcelulose, manitol) e/ou tensoativos (lecitinas, Tween®, e semelhantes).

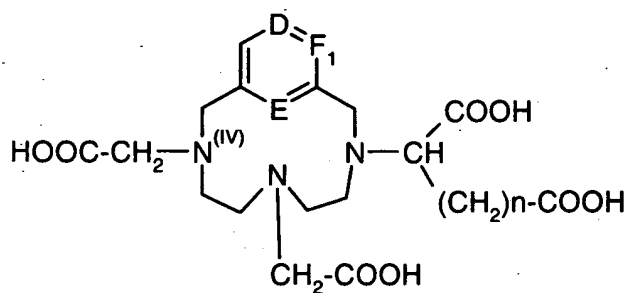
Para complexos não iônicos (tais como, por exemplo, os complexos dos compostos de fórmula (II) de acordo com a invenção), podem ser utilizados excipientes, por exemplo, o manitol.

Uma dose farmacologicamente aceitável refere-se a uma dose apropriada para uma utilização terapêutica ou de diagnóstico.

A invenção, a não ser que indicado de outra forma, abrange todas as formas quirais, diastereoisoméricas, racêmicas, em particular cis-trans, R-S, L-D, dos compostos descritos.

Em adição aos compostos (II) acima descritos, a requerente estudou quelatos de fórmula:





(A3)

em que D, E e F₁ são como definidos acima,

o quelato orgânico (ou a composição que compreende este quelato orgânico) possuindo um excesso enantiomérico, ou seja possuindo mais de 50% do isômero (R) ou do isômero (S), ou do quelato. Em particular, n será entre 1 e 4, especialmente n = 2, e estará presente um excesso de pelo menos 80, 85, 90 ou 95% de um dos dois isômeros. Tal excesso pode ser vantajoso na obtenção de agentes de contraste enriquecidos ou opticamente puros, possuidores de uma relaxação melhorada.

Para (A1), o grupo $\begin{array}{l} \text{COO-tBu} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ (\text{CH}_2)_n\text{-COOBn} \end{array}$ pode ser ligado a qualquer um dos três átomos de nitrogênio.

Para (A2), o grupo $\begin{array}{l} \text{COO-tBu} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ (\text{CH}_2)_n\text{-COOH} \end{array}$ pode ser ligado a qualquer um dos três átomos de nitrogênio.

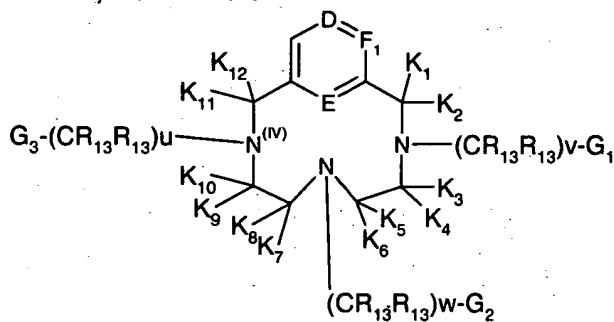
Para (A3), o grupo $\begin{array}{l} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH} \\ | \\ (\text{CH}_2)_n\text{-COOH} \end{array}$ pode ser ligado a qualquer um dos três átomos de nitrogênio.

Tais compostos podem ser utilizados para a síntese de compostos acoplados a biovetores, tal como é apresentado para DOTAs nos Exemplos 4 e 5 do documento WO 2005/001415.

De um modo mais geral, a requerente estudou qualquer quelato ao qual cadeias curtas de aminoácidos são enxertadas. Estes quelatos são, por exemplo, DOTMA, NOTA, TETA, TTHA, CYDTA, HPDO3A, PA-DOTA, MeO-DOTA, MXDTPA, DTPA, PDTA, MECAM, CMDOTA, CDTA, CDTPA ou do tipo OTTA, AAZTA (*Inorganic Chemistry*, vol 43, n°24, 2004, 7588-7590) e qualquer derivado dos mesmos sendo ligado a cadeias aminoácido

directamente ou por intermédio de agentes ligantes), a nomenclatura dos quais é conhecida, seja qual for o isomerismo dos quelatos.

Para além disso, a requerente estudou compostos que possuem um esqueleto de PCTA, de fórmula



(VII)

5 em que:

u, v e w são independentemente 1 ou 2;

cada R₁₃ é escolhido independentemente do grupo:

10 H, alquila, alcóxi, cicloalquila, arila, aralquila, alquilamina, alcanila ou alcanilóxi, sendo possível para cada um ser substituído, ou representa um grupo funcional capaz de formar um conjugado com uma biomolécula ou de formar um multímero deste composto de fórmula (VII) ou um grupo funcional formando um conjugado com uma biomolécula;

15 G₁, G₂ e G₃ representam independentemente -COOR₁₄, -P(O)(OR₁₄)₂, -P(O)(OR₁₄)(R₁₄), -C(O)N(R₁₄)₂ ou -R₁₅-P(O)-OR₁₄ (fosfinatos nos quais cada R₁₄ é H e cada R₁₅ é uma alquila (C₁-C₄) ou uma arilalquila);

20 cada K₁ a K₁₂ é independentemente escolhido de: H, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila ou um grupo funcional capaz de formar um conjugado com uma biomolécula ou de formar um multímero deste composto com fórmula (VII).

Na fórmula (VII), aplicam-se as seguintes definições:

25 - "cicloalquila" refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico de 3 a 8 átomos de carbono. Os grupos podem ser não-substituídos ou substituídos, por exemplo por: alquila, halogênio, hidroxila, hidroxialquila, alcóxi, alcanoíla, alcanoilóxi, amina, alquilamina, dialquilamina,

alcanoilamino, tiol, alquiltiol, nitro, ciano, carboxila, carbamoíla, alcoxicarboníla, alquilsulfoníla, sulfonamida e semelhantes;

- "alcóxi" refere-se a -alquil(O);

- "aríla" refere-se a feníla, píridíla, furíla, tíofeníla, pírrolíla,

5 imidazolil e semelhantes. Os grupos aríla substituídos preferencialmente são substituídos por 1, 2 ou 3 halogênios, nitroamina, maleímida, isotiocianato, hidroxíla, hidroxialquíla, alquíla, alcóxi, carbamoíla, carboxamida, acilamina ou carboxíla;

- "aralquíla" refere-se a um grupo aríla ligado a um grupo alquíla;

10 - "halogênio" refere-se a bromo, cloro, flúor ou iodo;

- "alcanoíla" refere-se a alquíla -(C=O)-;

- "alcanoilóxi" refere-se a alquíla-(C=O)-O-;

- "alquilamina" refere-se a -NHR com R sendo uma alquíla.

15 Em todo o texto, um grupo hidroxialquíla refere-se a uma cadeia alquíla linear ou ramificada compreendendo um ou mais grupos hidroxíla.

A invenção será ilustrada com o auxílio dos seguintes exemplos não limitantes.

Medições de relaxidão:

20 Os tempos de relaxamento T1 e T2 foram determinados por procedimentos padrão utilizando um dispositivo Minispec 120 (Bruker) a 20 MHz (0,47 T) e 37 °C. O tempo de relaxamento longitudinal T1 é medido utilizando uma sequência de recuperação de inversão e o tempo de relaxamento transversal T2 é medido por uma técnica de CPMG.

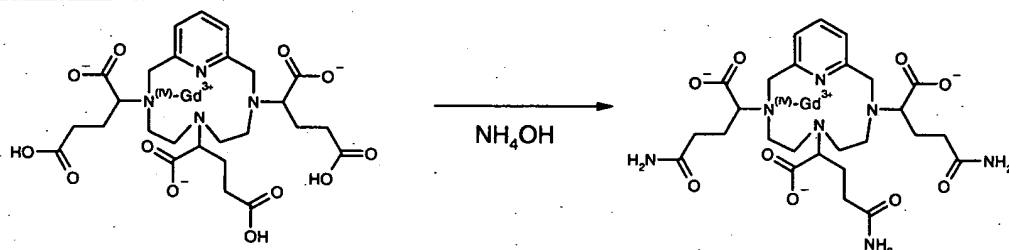
25 As taxas de relaxamento R1 (= 1/T1) e R2 (= 1/T2) foram calculadas para diferentes concentrações totais de metal (variando de $0,1 \times 10^{-3}$ a 1×10^{-3} mol/l) em solução aquosa a 37 °C. A correlação entre R1 ou R2 como função da concentração é linear e o declive representa a relaxidão r1 (R1/C) ou r2 (R2/C) expressa como (1/segundo) \times (1/mmol/l), i.e. mM⁻¹.s⁻¹.

30 Os compostos formam preparados em meios diferentes: água, NaCl, citrato, fosfato, carbonato, mistura de íons.

A requerente confirmou que os produtos obtidos são estáveis e em particular não sofrem transmetalção pelos protocolos apropriados. Ao

contrário dos quelatos lineares em particular, na presença ZnCl_2 , o produto é completamente estável (protocolo padrão: concentração de produto = concentração de $\text{ZnCl}_2 = 1,25 \text{ mM}$ na solução estudada; temperatura $37 \text{ }^\circ\text{C}$).

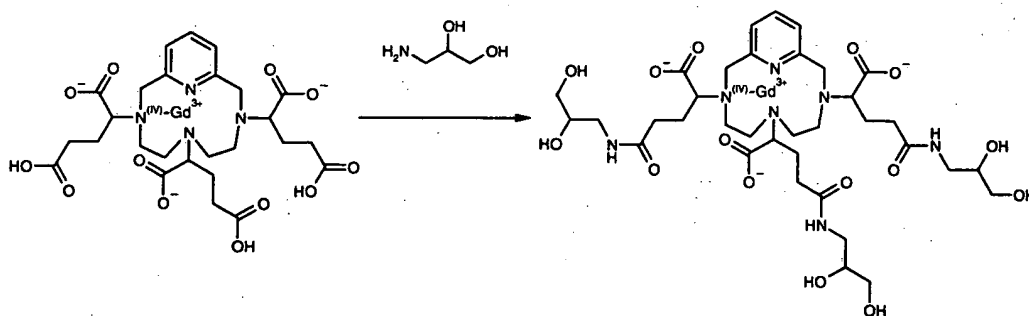
Exemplo 1:



1

- 5 É preparada uma solução compreendendo 1,05 mol de amoníaco em 200 ml de água. O pH é ajustado a 6 com HCl. São adicionados à solução precedente 17,5 g de complexo de gadolínio de 3,6,9,15-tetra-azabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 1,96 g de HOBT, 24,92 g de EDCI e 150 ml de dioxano. O pH é
- 10 ajustado a 6. Após 24 h, o meio de reação é concentrado até aproximadamente 70 ml. O meio de reação é precipitado de 700 ml de etanol + 200 ml de éter. O sólido é retirado por filtração e posteriormente purificado por cromatografia em sílica RP2 silanizada, sendo a eluição levada a cabo com água. São obtidos 5,43 g do produto 1. m/z (ES+) = 749.

15 **Exemplo 2:**

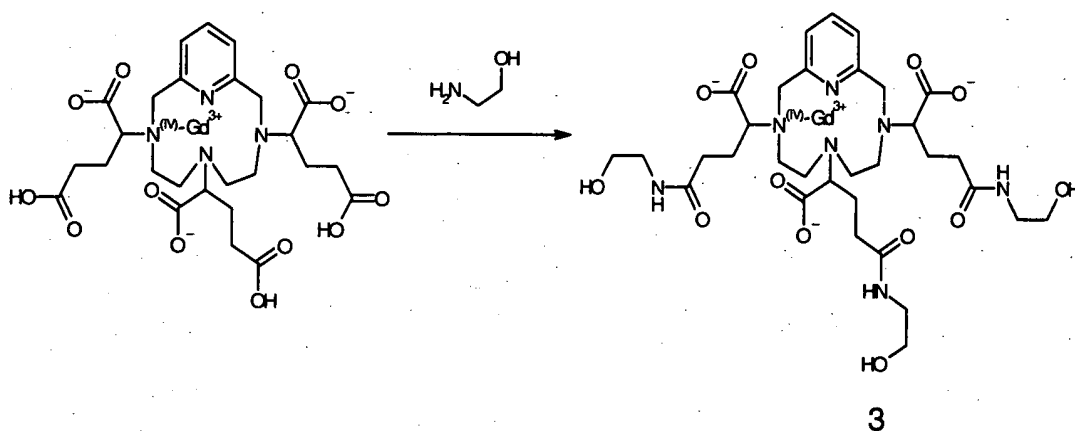


2

É preparada uma solução compreendendo 0,763 g de 3-aminopropano-1,2-diol em 40 ml de água. O pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados à solução precedente 2 g de complexo de gadolínio de 3,6,9,15-tetra-azabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -

glutárico), 0,162 g de HOBT, 1,99 g de EDCI e 30 ml of dioxano. O pH é ajustado a 6. Após 24 h, o meio de reação é concentrado até aproximadamente 20 ml. O meio de reação é precipitado de 100 ml de etanol + 100 ml de éter. O sólido é retirado por filtração e posteriormente purificado por cromatografia em sílica RP18, sendo a eluição levada a cabo com água/ CH₃CN: gradiente de 100% a 90% (v/v). São obtidos 980 mg do produto 2. m/z (ES+) = 971.

Exemplo 3:



É preparada uma solução compreendendo 0,512 g de etanolamina em 40 ml de água. O pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados à solução precedente 2 g de complexo de gadolínio de 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α-glutárico), 0,162 g de HOBT, 1,99 g de EDCI e 30 ml of dioxano. O pH é ajustado a 6. Após 24 h, o meio de reação é concentrado até aproximadamente 20 ml. O meio de reação é precipitado de 100 ml de etanol + 100 ml de éter. O sólido é retirado por filtração e posteriormente purificado por cromatografia em sílica RP18, sendo a eluição levada a cabo com água/ /CH₃CN: gradiente de 100% a 90% (v/v). São obtidos 560 mg do produto 3. m/z (ES+)= 881.

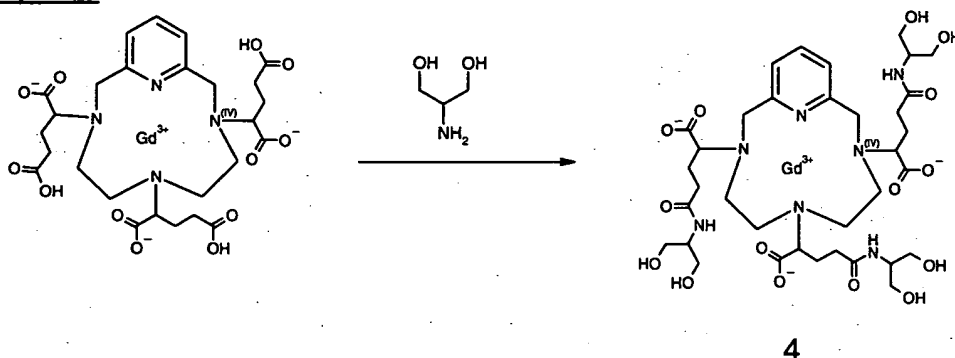
HPLC: Coluna Lichrospher RP18, 250 × 4,6 mm, caudal: 1 ml/min, detecção por UV a 201 nm.

Fase móvel: A: água/B: CH₃CN

Tempo (min)	% A	% B
0	98	2
20	70	30
30	50	50

Tempo de retenção (t.r.) = 10 a 11 min (vários picos)

Exemplo 4:



É preparada uma solução compreendendo 6,1 g de serinol em 110 ml de água. O pH é ajustado para 6, com HCl. São adicionados à solução
5 precedente 11,25 g de complexo de gadolínio de 3,6,9,15-tetra-azabicyclo [9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α-glutárico), 1,3 g de HOBT, 16 g de EDCI e 50 ml of dioxano. O pH é ajustado a 6. Após 24 h, o meio de reação é concentrado até à desidratação. A pasta é endurecida em etanol. O sólido é removido por filtração e posteriormente purificado por
10 cromatografia em sílica RP2 silanizada, sendo a eluição levada a cabo com água. São obtidos 5,2 g do produto 4. m/z (ES+) = 971.

HPLC: Coluna Lichrospher RP18, 250 × 4.6 mm, caudal: 1 ml/min, detecção por UV a 201 nm.

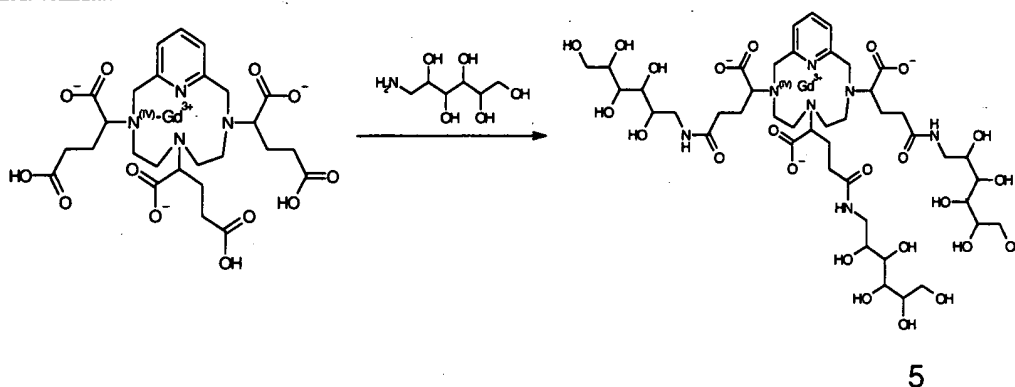
Fase móvel: A: água/B: CH₃CN

Tempo (min)	% A	% B
0	98	2
20	70	30
30	50	50

15

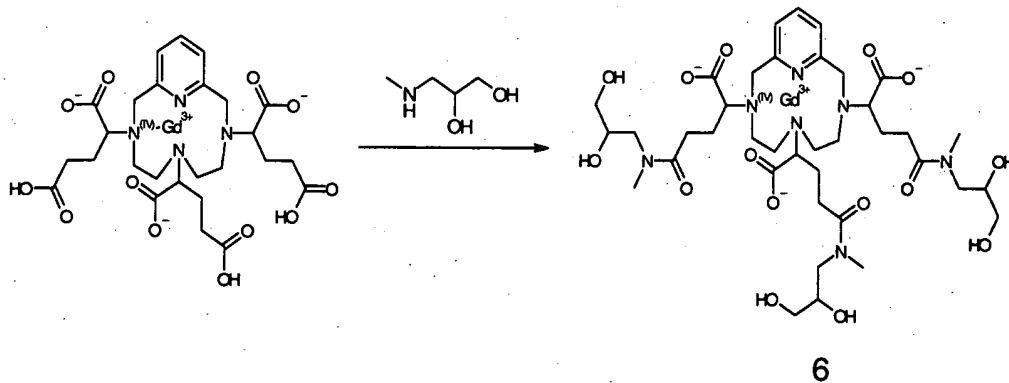
t.r. = 10 a 12 min (vários picos)

Exemplo 5:

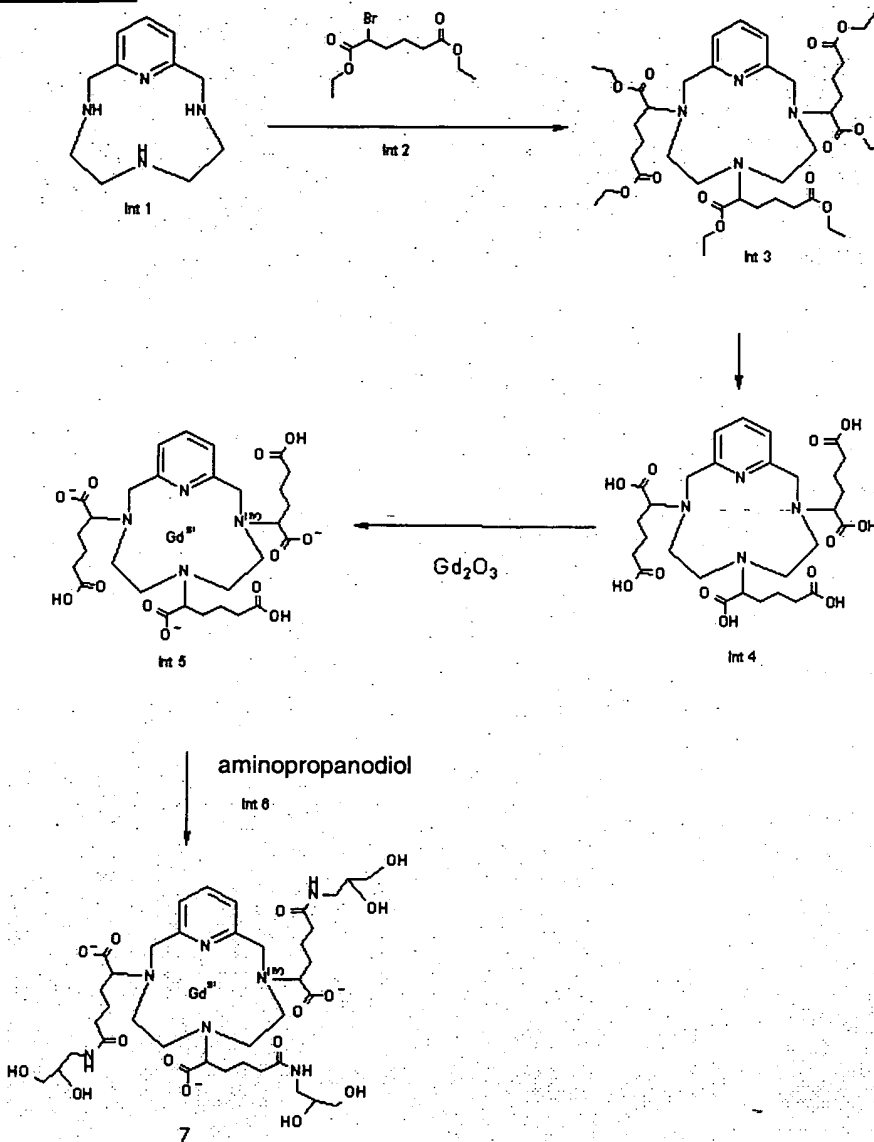


São dissolvidos 3,66 g de glucamina em 70 ml de água. O pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados à solução precedente 5 g de complexo de gadolínio de 3,6,9,15-tetra-azabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15), 11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 0,372 g de HOBT, 4,576 g de EDCI e 50 ml of dioxano. O pH é ajustado para 6. Após reação a TA durante 9 h, são adicionados 6 g de glucamina ao meio de reação e o pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados 0,372 g de HOBT e 4,576 g de EDCI ao meio de reação. O pH é ajustado para 6. Após reação de um dia para o outro, o meio de reação é concentrado. Os 26 g de produto em bruto são purificados por HPLC preparativo numa coluna Lichrospher RP18. São obtidos 4,7 g do produto 5. m/z (ES+) = 1241

Exemplo 6:



São dissolvidos 2,896 g de 3-metilamina-1,2-propanodiol em 100 ml de água. O pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados à solução precedente 5 g de complexo de gadolínio de 3,6,9,15-tetra-azabicyclo [9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trieno-3,6,9-tri(ácido α -glutárico), 0,372 g de HOBT, 4,576 g de EDCI e 75 ml of dioxano. O pH é ajustado para 6. Após reação a TA durante 8 h, são adicionados 2,896 g de 3-metilamina-1,2-propanodiol ao meio de reação e o pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados 0,372 g de HOBT e 4,576 g de EDCI ao meio de reação. O pH é ajustado para 6. Após reação de um dia para o outro, o meio de reação é concentrado. Os 29 g de produto em bruto são purificados por HPLC preparativo em uma coluna Lichrospher RP18. São obtidos 3,8 g do produto 6. m/z (ES+) = 1213

Exemplo 7:**Intermediário 3:**

São dissolvidos 5 g do composto Int.1, 41 g de dietiléster do ácido 2-bromo-hexanodióico (pureza de 75%) e 16 g de K_2CO_3 em 400 ml de acetonitrila. A solução é sujeita a refluxo de um dia para o outro. É filtrada e o filtrado é concentrado e posteriormente recolhido numa mistura de água/HCl a $pH = 2$. O filtrado é lavado com éter. A fase aquosa é neutralizada e posteriormente extraída com CH_2Cl_2 . A fase orgânica é concentrada. São obtidos 12 g do intermediário 4 na forma de óleo. $m/z =$

10 806

HPLC: Coluna: *Symmetry*, C18, 250 × 4,6 mm;Fase móvel: A: água + TFA ($pH=2.8$)/B: CH_3CN

Tempo	Caudal	% A	% B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

t.r. = 34,5 min

Intermediário 4:

5 São dissolvidos 12 g de intermediário 3 em 60 ml de solução de hidróxido de sódio 5N e 60 ml de metanol. A solução é colocada em refluxo de um dia para o outro e posteriormente concentrada. É subsequente-mente neutralizada por passagem através de uma resina Amberlite IRC50 e novamente concentrada. O óleo obtido é espessado em etanol. São obtidos 9,5 g de intermediário 4 na forma de cristais com um rendimento de 100%.

m/z = 638

10

HPLC: Coluna: *Symmetry*, C18, 250 × 4,6 mm

Fase móvel: A: água + TFA (pH = 2,8)/B: CH₃CN

Tempo	Caudal	% A	% B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

t.r.= 18 min (2 picos)

Intermediário 5:

15 São dissolvidos 9,5 g de intermediário 4 em 150 ml de água. O pH é ajustado para 6. São adicionados 2,73 g de Gd₂O₃ à solução, que é colocada a 60 °C durante 8 h. A solução é concentrada e posteriormente o resíduo é recolhido em etanol. São obtidos 9 g de intermediário 5 na forma de cristais brancos. m/z = 792,25

HPLC: Coluna: *Symmetry*, C18, 250 × 4,6 mm

Fase móvel: A: água + TFA (pH = 2,8)/B: CH₃CN

Tempo	Caudal	% A	% B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

t.r. = 18,3 a 21 min (4 picos)

Produto 7:

- 5 São dissolvidos 5 g de 3-aminopropano-1,2-diol em 120 ml de água e o pH é ajustado para 6. São adicionados à solução precedente 9 g de intermediário 5, 1,04 g de HOBT e 12,8 g de EDCI. A solução é agitada a pH 6 durante 18 h. A solução é evaporada, o óleo obtido é recolhido em etanol e os cristais que se formaram são removidos por filtração. Os cristais obtidos são purificados por cromatografia em sílica silanizada RP2. São
- 10 obtidos 2,9 g de produto 7. m/z =1012.19

HPLC: Coluna: *Symmetry*, C18, 250 × 4,6 mm

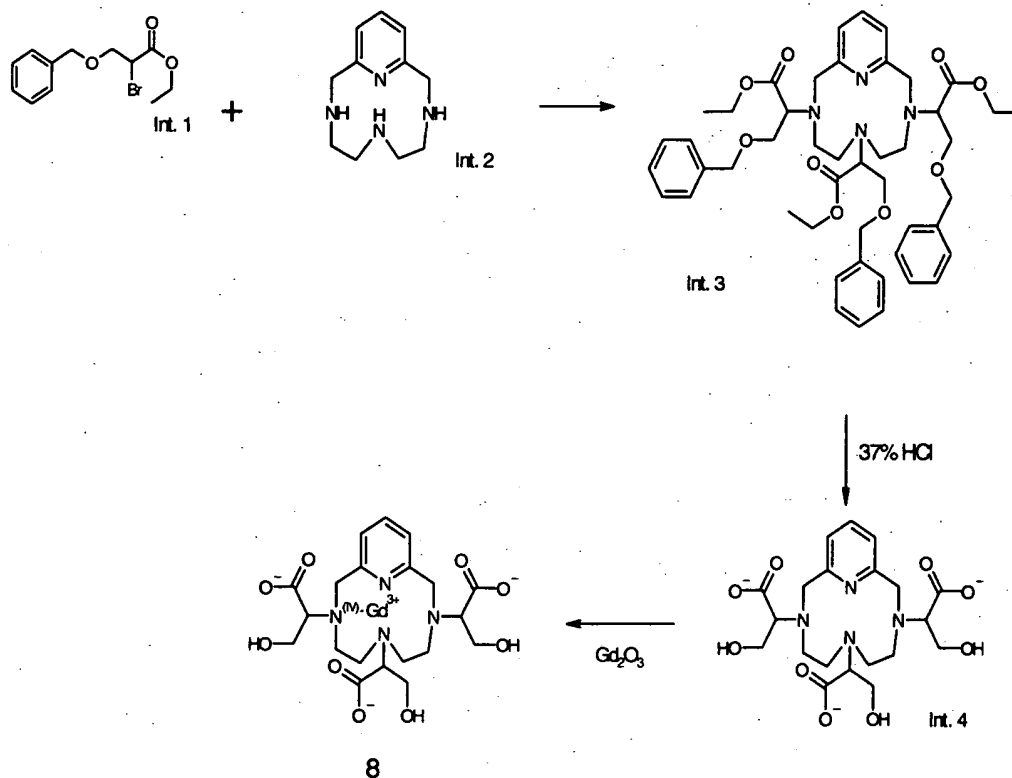
Fase móvel: A: água+TFA (pH = 2,8)/B: CH₃CN

Tempo	Caudal	% A	% B
0	1	98	2
5	1	90	10
8	1	90	10
13	1	85	15
25	1	60	40
30	1	40	60
45	1	20	80

t.r. = 13 min (3 picos)

- 15 Exemplos Comparativos 8 e 9: produtos do estado da técnica (US 5 403 572)

A requerente teve que preparar protocolos apropriados.

Exemplo Comparativo 8:**Int. 3:**

São introduzidos em 50 ml de acetonitrila 3,83 g de composto Int. 1 e 12,82 g de K_2CO_3 calcinado anidro. Após o início da agitação em refluxo durante 30 min, são adicionados 15 g de 3-benzilóxi-2-bromopropanoato de etila. Após a reação em refluxo com agitação durante 2 h e 15 min, a suspensão, ainda quente, é filtrada através de um funil de vidro sinterizado. O sólido é lavado com acetonitrila. Os filtrados são concentrados e posteriormente recolhidos em 150 ml de HCl 5N. A solução aquosa é extraída três vezes com Et_2O , e posteriormente três vezes com acetato de etila e posteriormente três vezes com diclorometano. As fases orgânicas resultantes das extrações com diclorometano são combinadas, secas sobre $MgSO_4$ e então concentradas. São obtidos 6,4 g de produto Int. 3 com um rendimento de 67%. m/z (ES^+) = 826.

Int. 4:

É dissolvido o Int. 3 em 200 ml de HCl a 37% e deixado a reagir com agitação a $40^\circ C$ durante 9 dias. O meio de reação é concentrado e posteriormente purificado por cromatografia em sílica silanizada RP2

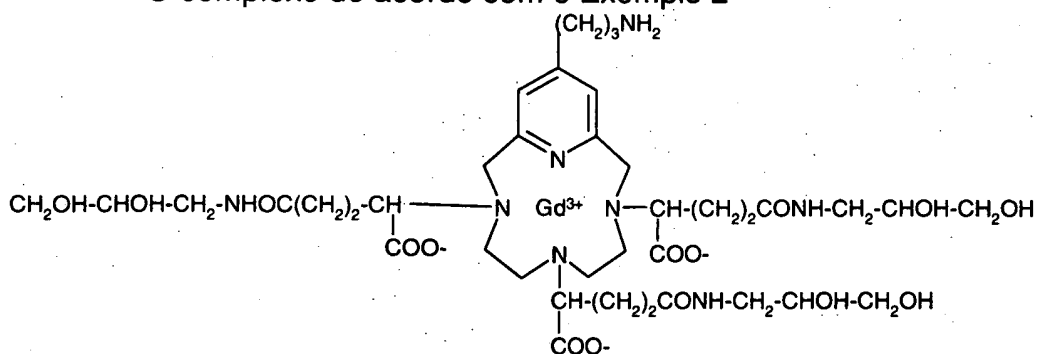
m/z (ES+) = 668

Produto 9:

O Int. 3 é dissolvido em 50 ml de água. O pH é ajustado para 5 e a temperatura a 60°C. São adicionados 0,762 g de Gd₂O₃ ao meio de reação. O pH é mantido entre 5 e 5,5 durante às 5 horas de reação a 80°C. O meio de reação é filtrado através de um filtro de 0,22 µm e posteriormente concentrado. É obtido 2,71 g de produto e posteriormente purificados por cromatografia em sílica silanizada. É obtido 1,38 g de produto 9 com um rendimento de 50%.

10 Exemplo 10:

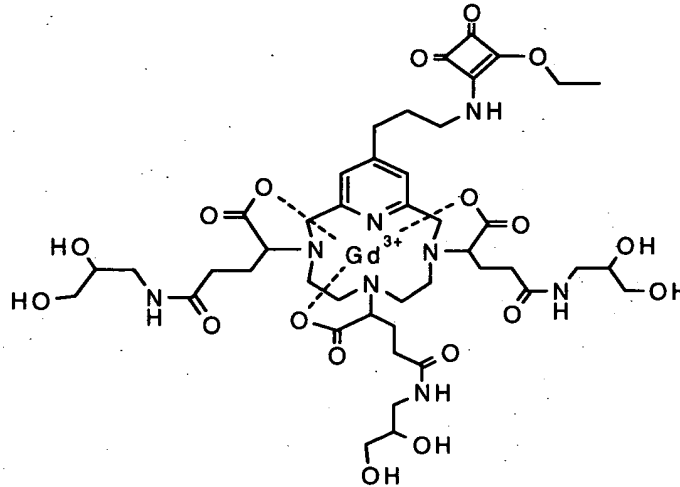
O complexo de acordo com o Exemplo 2



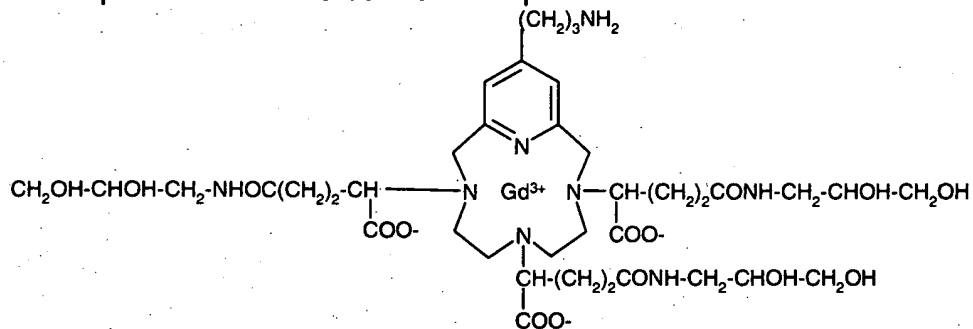
é acoplado a um biovetor que compreende um grupo funcional de ácido carboxílico ou utilizando indiretamente um grupo ligante.

Por exemplo, um biovetor peptídico, cujas características estão apresentadas na Tabela 3 abaixo, é acoplado usando um grupo ligante esquarato.

No.	Sequência	PM	p em mg
1	Asp(tBu)-Ala-His(Trt)-Ser(tBu)-Phe-Ser(tBu)OH	1073,31	172
2	Leu-Ile-Lys(Boc)-Lys(Boc)-Pro-Phe-OH	945,22	151
3	Pro-Gly-Asp-(tBu)-Leu-Ser(tBu)-Arg(Pbf)-OH	1008,25	161

Etapa 1: Formação do composto

1 g de composto de acordo com o Exemplo 2



é seco com tolueno e posteriormente suspenso em 20 ml de DMSO anidro sob um fluxo de argônio. São então adicionados 0,4 ml de Et₃N secos sobre
 5 filtro (1,7 eq) e 720 mg de dietilsequearato (Aldrich, 2,5 eq.). A mistura é agitada à temperatura ambiente sob um fluxo de argônio durante 1 hora. O meio é precipitado de 120 ml de éter. O óleo de cor amarela é lavado com éter de etila. O sólido obtido é removido por filtração e posteriormente lavado com diclorometano.

10 Após filtração, são obtidos 700 mg de um sólido branco.

Etapa 2: Acoplamento dos peptídeos Nº. 1, 2 ou 3 com o derivado de esquearato

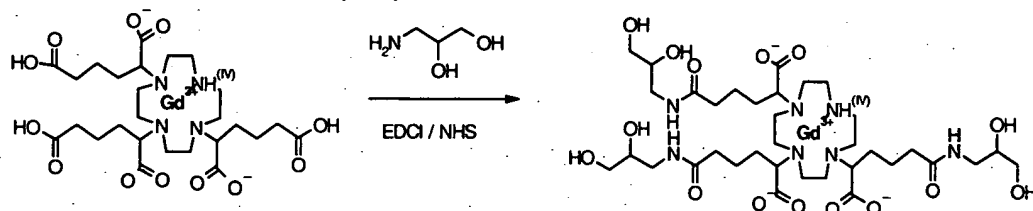
O composto obtido na etapa 1 (155,5 mg, $1,35 \times 10^{-4}$ mol) é dissolvido em 15 ml de solução aquosa de Na₂CO₃, pH 9,4. O peptídeo protegido 1, 2 ou 3 ($1,6 \times 10^{-4}$ mol) é introduzido mantendo o pH a 9,4 por
 15 adição de Na₂CO₃. Se o peptídeo não for solúvel em água, são adicionadas algumas gotas de DMF até que a dissolução esteja completa. Após reação à

10b

10c

É também possível enxertar biovetores nos ramos aminoalcoól na posição N funcional de PCTA do anel PCTA efetuando acoplamentos seletivos com um átomo de nitrogênio do anel.

5 **Exemplo 11:** compostos que possuem uma estrutura DO3A



11

É preparada uma solução compreendendo 2,6 g de 3-aminopropano-1,2-diol em 60 ml de água. O pH é ajustado para 6 com HCl. São adicionados à solução precedente 6 g de complexo de gadolínio de ácido 2-[4,7-bis(1,4-dicarboxibutyl)-1,4,7,10-tetra-azacyclododec-1-yl]hexanoico. O pH é novamente ajustado antes de adicionar 0,71 g de sulfo-NHS e 0,62 g de EDCI. O pH é monitorizado e ajustado para 6 com NaOH 2N. Após uma noite à temperatura ambiente, o meio de reação é concentrado até aproximadamente 20 ml e posteriormente precipitado de 100 ml de etanol. O sólido é removido por filtração, lavado com etanol e éter de dietila e então purificado em sílica silanizada RP2 com eluição somente com água. São obtidos 2,2 g de produto 11. m/z (ES+) = 979

HPLC: Coluna: *Lichrospher* RP18, 5 μ m, 100 Å, 250 \times 4,6 mm, caudal: 1 ml/min, Detecção UV a 201 nm. Fase móvel: A: água (TFA pH 2,8)/CH₃CN

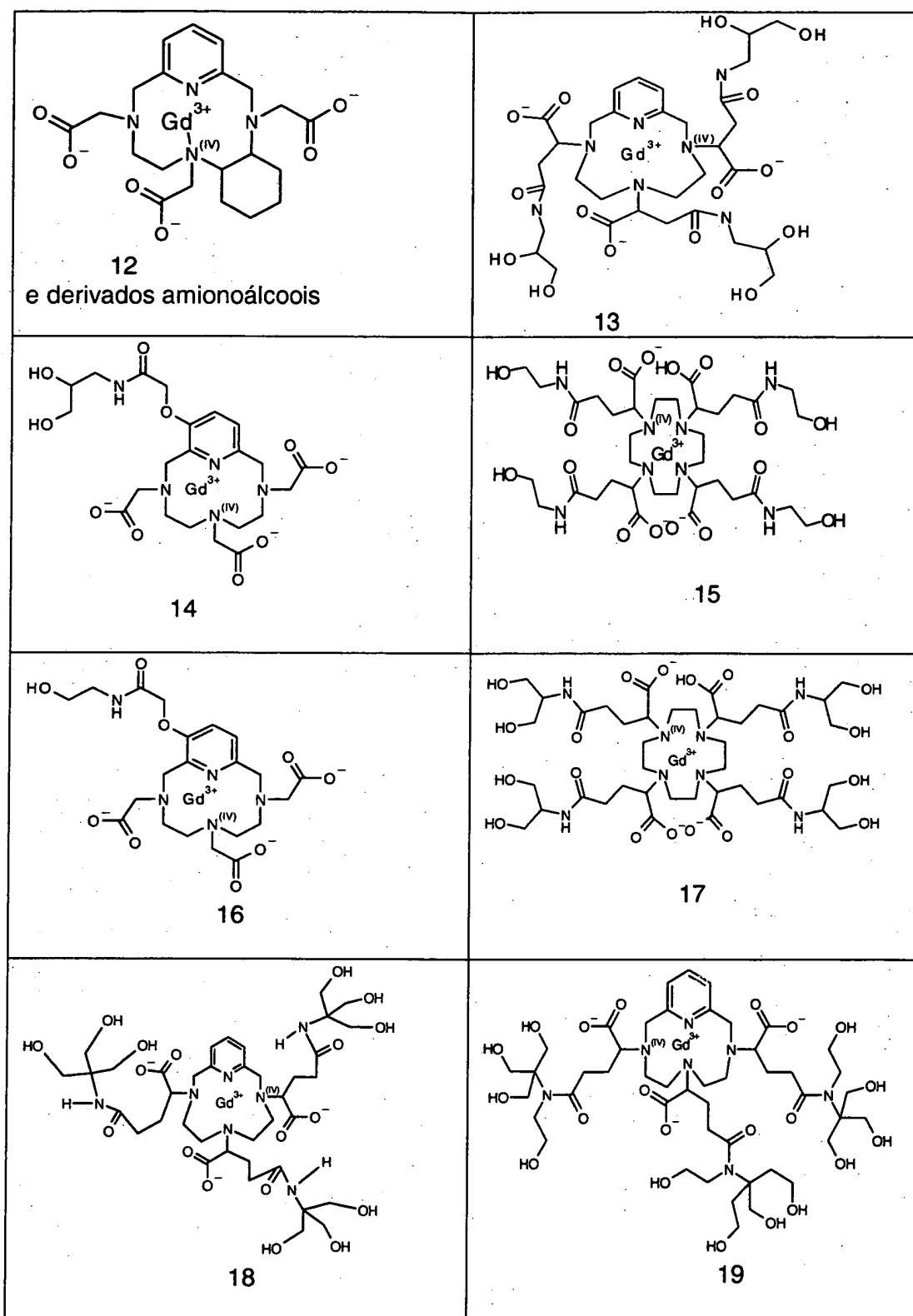
Tempo (min)	% A	% B
0	98	2
20	70	30
22	98	2
30	98	2

20

t.r. = 7,8 min (2 picos)

Exemplos 12 a 19:

A requerente, de acordo com sínteses análogas, preparou em particular os seguintes compostos:



Exemplo 20: Estudos de visualização *in vivo*

Foram obtidos resultados bastante vantajosos de um modo notável para a detecção do glioma. Os compostos II (exemplo 2) foram

comparados com o Dotarem® e MultiHance® para a detecção do glioma C6 em rato (n=6/ produto). Cada animal recebeu todos os três produtos com a mesma dose (0,1 mmol/kg) de um modo aleatório. Foi respeitado um atraso mínimo de 4 horas entre as injeções de modo a evitar vestígios do contraste provenientes da última injeção.

5

Foi seguida a evolução durante 30 minutos com uma sequência T1w Spin Echo (TR/TE=498/14,2 ms, FOV=4x4cm², espessura do corte de 2 mm, distância inter-cortes de 3 mm, matriz 192x192, acumulação 2) num sistema 2,35 T (BioSpec 24/40, Bruker, Alemanha).

10

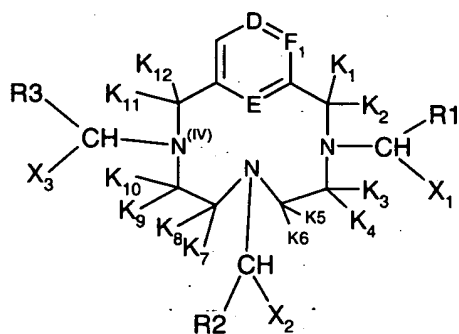
A melhoria das lesões foi quantitativamente (ROIs) e qualitativamente avaliada. Todas as lesões foram representadas com todos os agentes de contraste. No entanto, entre os três agentes de contraste, o composto II induziu um contraste 2 vezes mais pronunciado entre o cérebro lesionado e o cérebro saudável. O leitor leigo na matéria avaliou o contraste

15

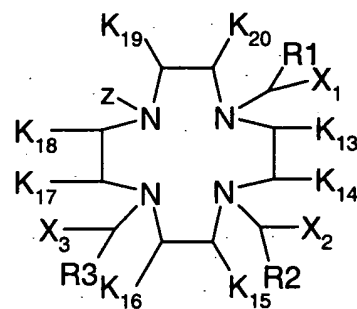
entre o cérebro com tumor e o cérebro saudável como sendo significativamente superior para todos os ratos injetados com o composto II.

REIVINDICAÇÕES

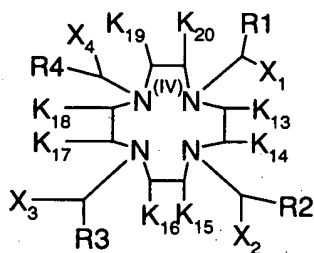
1. Composto de formula (II) seleccionado dentre (IIa) e (IIb) ou de formula (VI) seleccionado dentre (VIa) e (VIb) com as seguintes fórmulas gerais:



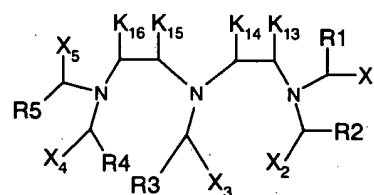
(IIa)



(IIb)



(VIa)



(VIb)

5 em que:

R1, R2, R3, R4 and R5 representam, de um modo independente -COOH, -P(O)(OH)₂ ou -R₆-P(O)-OH em que R₆ representa um átomo H ou um átomo de H ou um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente, COOH;

X₁, X₂, X₃, X₄ and X₅ representam, independentemente, L-Y em

10 que:

L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂)_n com n = 1 a 3,

Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ ou -NR₇-CO-R₈, em que R₇ representa H ou um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, e R₈ representa um grupo alquila C₁-C₆ ou

um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso, -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, desde que pelo menos R7 ou R8 represente um grupo hidroxialquila C₁-C₆;

5

D representa CH ou N;

E representa CH ou N;

F₁ representa CH ou N;

Z representa H, ou um grupo arilalquila, grupo alquila C₁-C₃ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular, CH₃, CH₂-Arila.

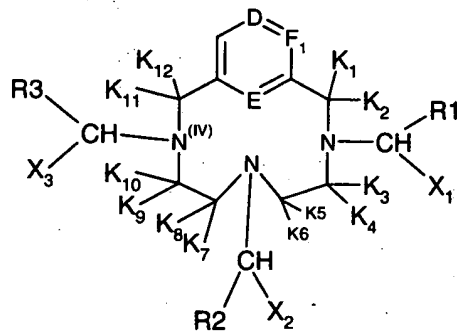
10

K₁ a K₂₀ representam, independentemente, H, -(CH₂)_j-CH₃ ou -(CH₂)_i-OH, em que j = 0 a 3 e i = 1 a 3, de um modo vantajoso, H, ou K₃ ou K₄ com K₅ ou K₆, e/ou K₇ ou K₈ com K₉ ou K₁₀, ou K₁₃ com K₁₄ e/ou K₁₅ com K₁₆ e/ou K₁₇ com K₁₈ e/ou K₁₉ com K₂₀ e/ou K₁₈ ou K₁₉ formam um anel contendo 3 a 6 átomos de carbono;

15

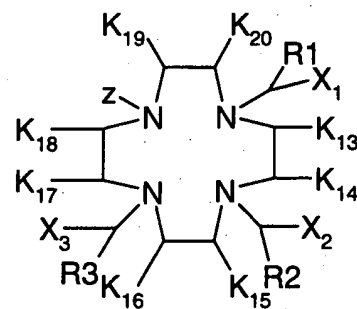
Ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero destes ou suas misturas ou um sal farmaceuticamente aceitável dos compostos de fórmulas (VIa) e (VIb).

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser representado pela fórmula seguinte (IIa) ou (IIb)



(IIa)

e



(IIb)

20

em que:

R₁, R₂ e R₃ representam, independentemente, -COOH, -P(O)(OH)₂ ou -R₆-P(O)-OH em que R₆ representa um átomo de H ou um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente COOH;

25

X₁, X₂ e X₃ representam, independentemente, L-Y em que:

L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂)_n

com $n = 1$ a 3 ,

Y representa $-\text{CONH}_2$, $-\text{CO-NR}_7\text{R}_8$ ou $-\text{NR}_7\text{-CO-R}_8$, em que R_7 representa H ou um grupo alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou um grupo hidroxialquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, em particular, um grupo $\text{C}_2\text{-C}_4$, de um modo vantajoso $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOH})_p\text{-CH}_2\text{OH}$, com $m = 1$ a 3 , $p = 1$ a 4 e $m+p = 2$ a 5 , ou $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, e R_8 representa um grupo alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou hidroxialquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, em particular, um grupo $\text{C}_2\text{-C}_4$, de um modo vantajoso, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOH})_p\text{-CH}_2\text{OH}$, com $m = 1$ a 3 , $p = 1$ a 4 e $m+p = 2$ a 5 , ou $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$, desde que pelo menos R_7 ou R_8 represente um grupo hidroxialquila $\text{C}_1\text{-C}_6$;

D representa CH ou N;

E representa CH ou N;

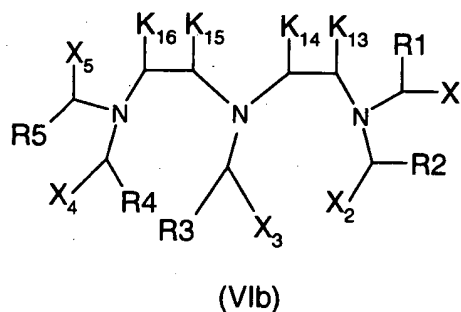
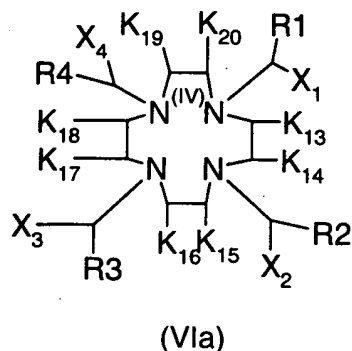
F_1 representa CH ou N;

Z representa H, ou um grupo arilalquila, grupo alquila $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou um grupo hidroxialquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, em particular, CH_3 , $\text{CH}_2\text{-Arila}$.

K_1 a K_{20} representam, independentemente, H, $-(\text{CH}_2)_j\text{-CH}_3$ ou $(\text{CH}_2)_i\text{-OH}$, em que $j = 0$ a 3 e $i = 1$ a 3 , de um modo vantajoso, H, ou K_3 ou K_4 com K_5 ou K_6 , e/ou K_7 ou K_8 com K_9 ou K_{10} , ou K_{13} com K_{14} e/ou K_{15} com K_{16} e/ou K_{17} com K_{18} e/ou K_{19} com K_{20} e/ou K_{18} ou K_{19} formam um anel contendo 3 a 6 átomos de carbono;

ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero destes ou suas misturas.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser representado pela fórmula seguinte (VI) consistindo em (VIa) ou (VIb):



25

em que:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 representam, independentemente, $-\text{COOH}$,

-P(O)(OH)₂ ou -R₆-P(O)-OH em que R₆ representa um átomo de H ou um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente COOH;

X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ representam, independentemente, L-Y em que:

5 L representa um grupo alquila C₁-C₃, preferencialmente (CH₂)_n com n = 1 a 3,

Y representa -CONH₂, -CO-NR₇R₈ or -NR₇-CO-R₈, em que R₇ representa H ou um grupo alquila C₁-C₆ ou um grupo hidroxialquila C₁-C₆, em particular, um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso -CH₂-CH₂OH, 10 -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, e R₈ representa um grupo alquila C₁-C₆ ou hidroxialquila C₁-C₆, em particular, um grupo C₂-C₄, de um modo vantajoso, -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -(CH₂)_m-(CHOH)_p-CH₂OH, com m = 1 a 3, p = 1 a 4 e m+p = 2 a 5, ou -C-(CH₂OH)₃, desde que 15 pelo menos R₇ ou R₈ represente um grupo hidroxialquila C₁-C₆;

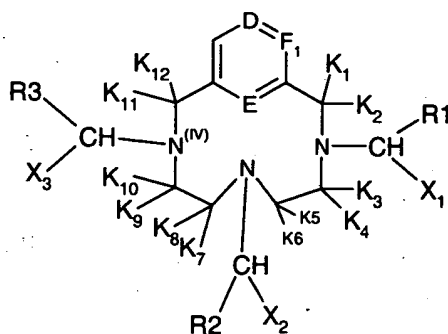
K₁₃ a K₂₀ representam, independentemente, H, -(CH₂)_j-CH₃ ou -(CH₂)_i-OH, em que j = 0 a 3 e i = 1 a 3, de modo vantajoso H, ou K₁₃ com K₁₄ e/ou K₁₅ com K₁₆ e/ou K₁₇ com K₁₈ e/ou K₁₉ com K₂₀ formam um anel contendo 3 a 6 átomos de carbono;

20 Ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero destes ou suas misturas ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

4. Composto de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, da fórmula (IIa), caracterizado por E representar um átomo de N e D e F₁ representarem CH.

25 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 de fórmula (II) ou (VI), caracterizado por X₁ a X₅ representarem independentemente -(CH₂)_n-CO-NR₇R₈ ou -(CH₂)_n-NR₇-CO-R₈, em que n está entre 1 e 3, R₇ representa H ou um grupo metila e R₈ representa um grupo hidroxialquila C₁-C₆, de modo vantajoso C₂-C₃, preferencialmente 30 -CH₂-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH, -CH-(CH₂OH)₂, -CH₂-(CHOH)_p-CH₂OH, com p = 1 a 4, ou -C-(CH₂OH)₃.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5,



fórmula (IIa)

caracterizado por X1 a X3 representarem independentemente $-(\text{CH}_2)_n-$
 CONR7R8 ou $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}_7-\text{CO}-\text{R}_8$, em que n está entre 1 e 3, R7 repre-
 5 senta H ou um grupo metila e R8 representa um grupo hidroxialquila C_1-C_4 ,
 preferencialmente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-$
 $(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$ com $p = 1$ ou 2 , ou $-\text{C}-(\text{CH}_2\text{OH})_3$.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por
 X1 a X3 representarem independentemente $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}_7\text{R}_8$, em que n
 10 está entre 1 e 3, R7 representa H e R8 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_p-\text{CH}_2\text{OH}$, com $p = 1$ a 4, ou
 $-\text{C}-(\text{CH}_2\text{OH})_3$.

8. Multímero, preferencialmente dímero ou trímero, de um
 composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

15 9. Composto vetorizado compreendendo um composto como
 definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 acoplado a um biovetor
 por intermédio de um intermediário opcional de um grupo ligante.

10. Complexo de um composto como definido em qualquer uma
 das reivindicações 1 a 7 ou de um multímero como a reivindicação 8 ou de
 20 um composto vetorizado como definido na reivindicação 9, com M, sendo
 que M representa um ião de um metal paramagnético de número atômico
 21-29, 42-44 ou 58-70 ou um radionuclídeo escolhido de ^{99}Tc , ^{117}Sn , ^{111}In ,
 ^{97}Ru , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{177}Lu , ^{47}Sc , ^{105}Rh , ^{188}Re , ^{60}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{90}Y ,
 ^{159}Gd , ^{149}Pr e ^{166}Ho .

25 11. Complexo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado
 pelo fato de o íon de um metal paramagnético ser escolhido de Gd^{3+} , Mn^{2+} e
 Fe^{3+} .

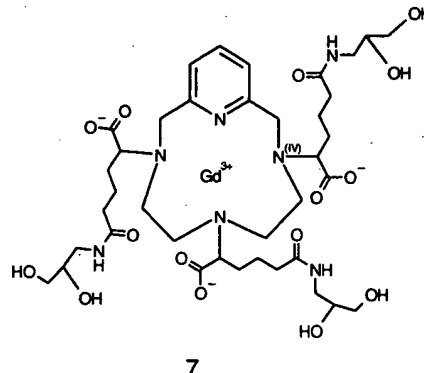
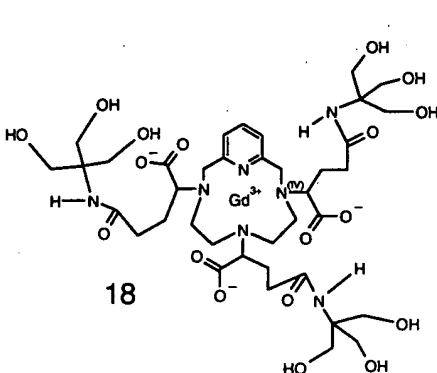
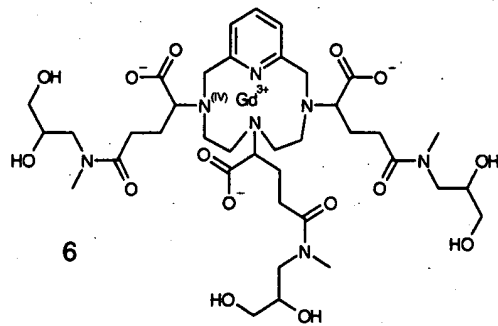
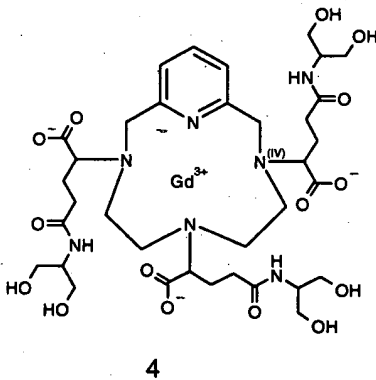
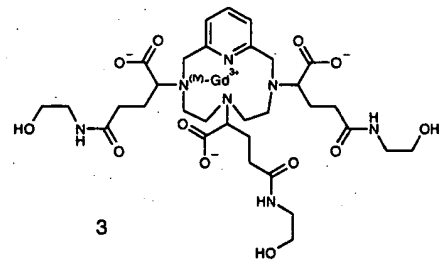
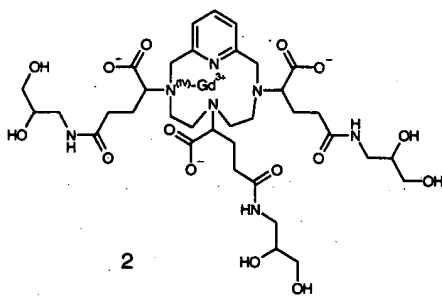
12. Complexo de acordo com uma das reivindicações 10 ou 11, caracterizado pelo fato de possuir:

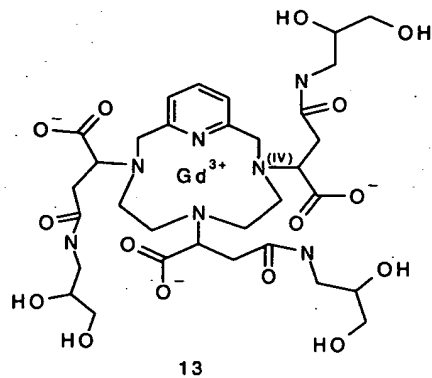
- uma relaxidão em água de pelo menos $10 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$, preferencialmente de pelo menos $12 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}\text{Gd}^{-1}$,

5 - uma osmolalidade de entre 800 e 1200 mOsm/kg, preferencialmente da ordem de 1000 mOsm/kg, para uma concentração de Gd de 400 a 600 mM, e

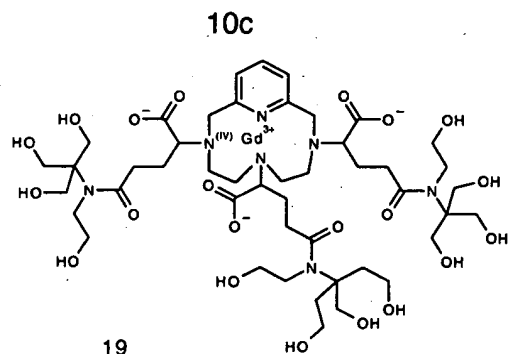
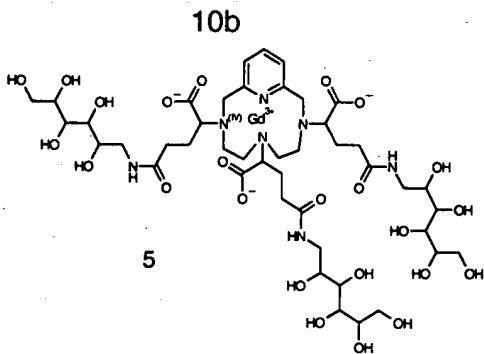
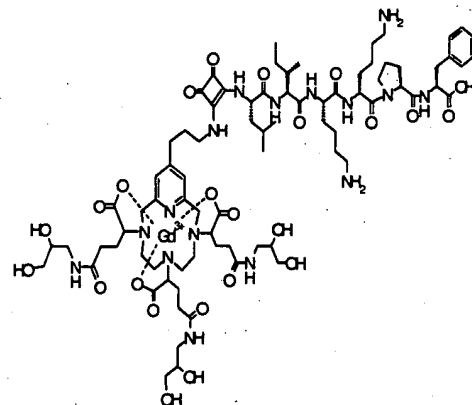
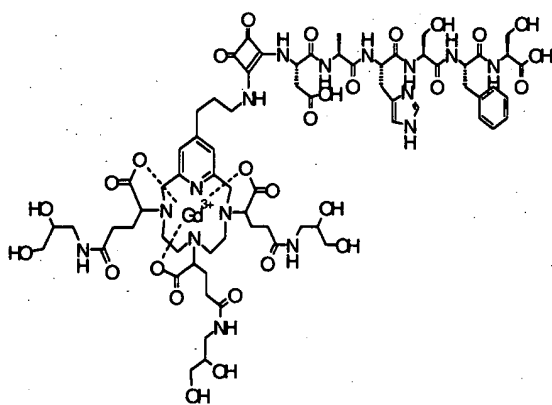
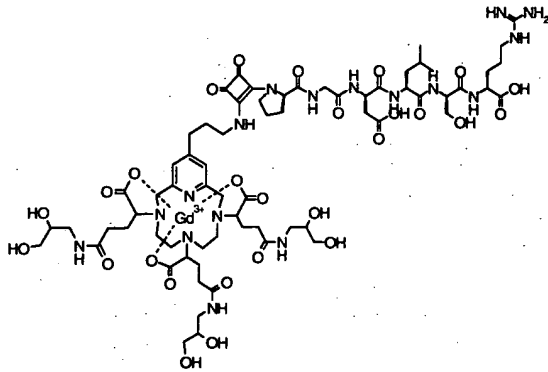
- uma relaxidão substancialmente estável entre 20 e 300 MHz, preferencialmente entre 20 e 120 MHz, ou um aumento da relaxidão para além dos 20 MHz e em particular cerca de 60 MHz.

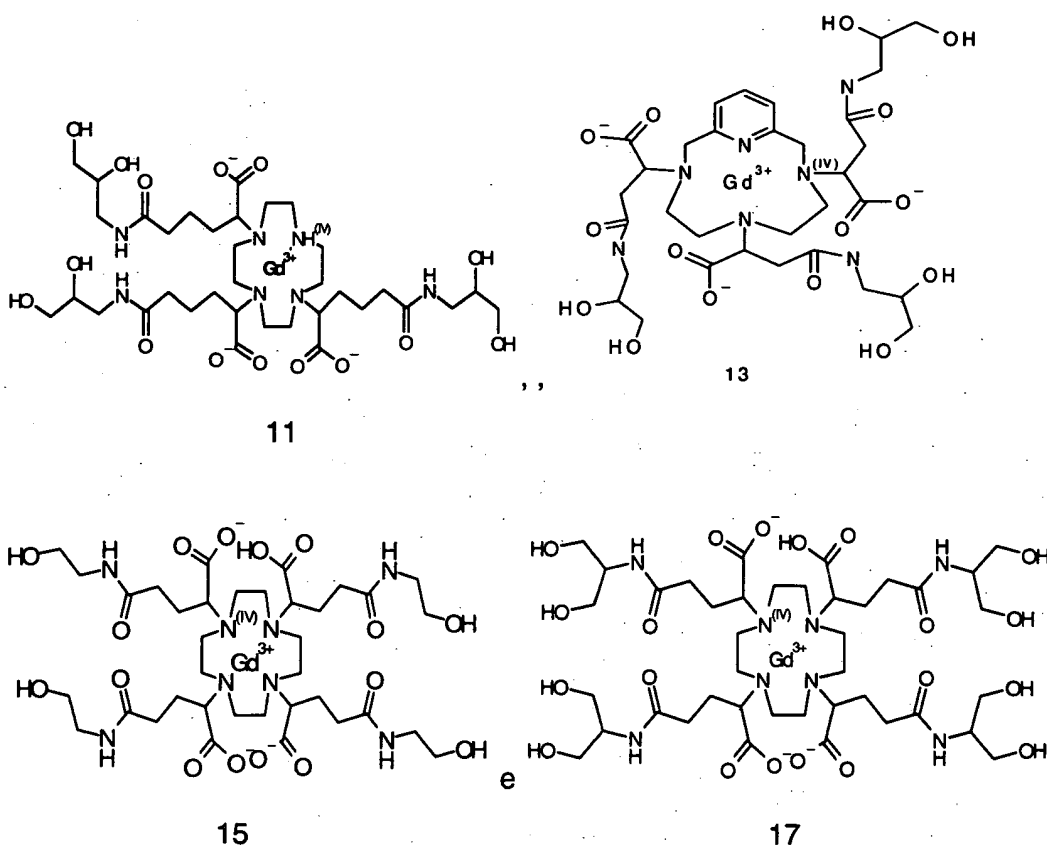
10 13. Complexo de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado por ser escolhido dos complexos com as seguintes fórmulas:





14. Complexo de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado por ser escolhido dos complexos com as seguintes fórmulas:





15. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um multímero como definido na reivindicação 8 ou um composto vetorizado como definido na reivindicação 9, ou um complexo como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 15, um veículo farmacêuticamente aceitável e opcionalmente aditivos de formulação.

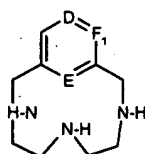
16. Composição farmacêutica lipídica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um multímero como definido na reivindicação 8 ou um composto vetorizado como definido na reivindicação 9, ou um complexo como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 14 ligado a uma nanopartícula.

17. Composição de diagnóstico para imagiologia por ressonância magnética, compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um multímero como definido na reivindicação 8 ou um composto vetorizado de acordo com a reivindicação 9 ou um complexo como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 14.

18. Processo para a preparação de um complexo metálico como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 14, de um composto de fórmula (IIa) em que X1 a X3 representam independentemente $-(CH_2)_n-CO-NR_7R_8$, em que $n = 1$ a 3 e R7 e R8 são como definido na reivindicação 1, compreendendo as etapas:

a) fazendo reagir o macrociclo condensado da seguinte fórmula

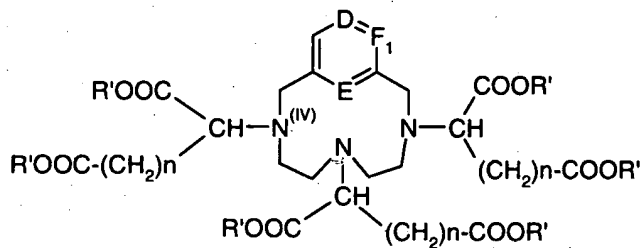
(IV)



IV

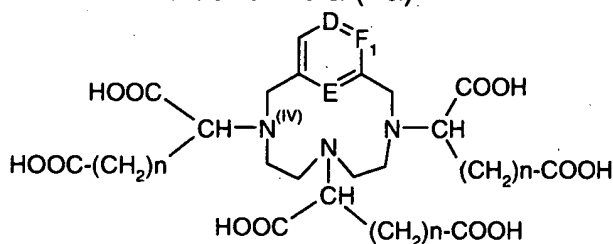
em que D, E e F₁ são como definido na reivindicação 1,

com um composto de fórmula $R'OOC-CHQ-(CH_2)_n-COOR'$, em que $n = 1$ a 3, Q representa um grupo de saída, de modo vantajoso um átomo de um halogênio, preferencialmente bromo, ou um grupo (C_1-C_3) alquilsulfonato, tosilato ou triflato, e R' representa H ou um grupo alquila ou benzila (C_1-C_3) , de forma a obter o hexaácido ou éster da seguinte fórmula (V)



V;

b) opcionalmente hidrolisando ou hidrogenando os grupos funcionais éster do hexaácido de fórmula (V) quando R' é outro que não H, de forma a obter o hexaácido de fórmula (Va)

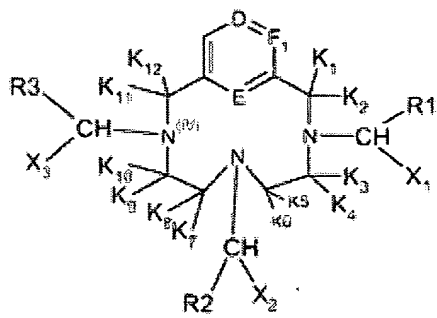


Va

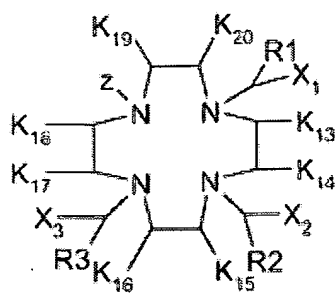
em que D, E e F₁ são como definido acima e n está entre 1 e 3;

c) fazendo reagir o hexaácido de fórmula (Va) com um sal ou um óxido do metal a ser complexado, de forma a obter o correspondente complexo ou um dos seus sais com uma base;

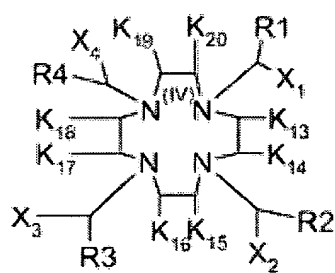
- 5 d) fazendo reagir o complexo, na presença de um agente que ative os grupos funcionais ácido carboxílico, com o grupo aminoálcool ou grupos NHR₇R₈, em que R₇ e R₈ são como definidos na reivindicação 1, de forma a obter a triamida de fórmula (IIa), em que X₁ a X₃ representam independentemente $-(CH_2)_n-CO-NR_7R_8$ em que n = 1 a 3 e R₇ e R₈ são
- 10 como definidos na reivindicação 1.



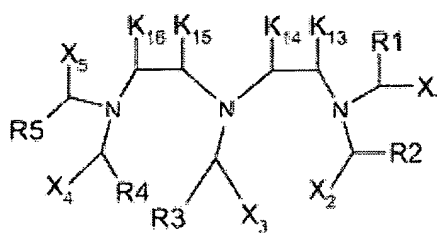
(IIa)



(IIb)



(VIa)

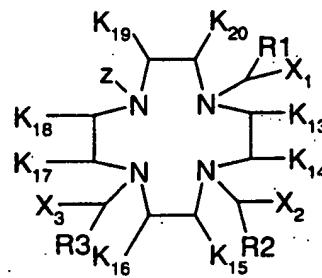
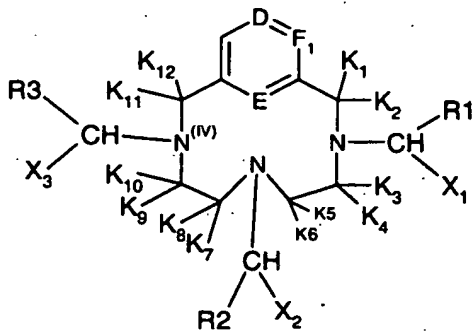


(VIb)

RESUMO

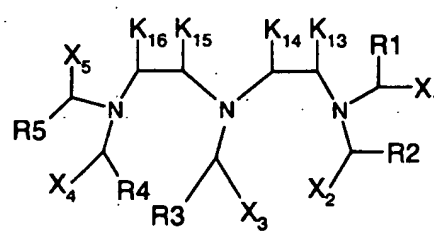
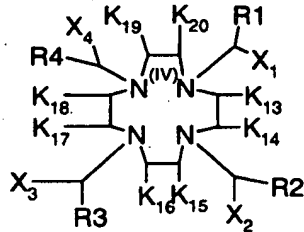
Patente de Invenção: "COMPOSTOS COMPREENDENDO CADEIAS CURTAS DE AMINO-ÁLCOOIS E COMPLEXOS METÁLICOS PARA IMAGIOLOGIA MÉDICA".

5 A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (II) escolhidos de (IIa) e (IIb) ou de fórmula (VI) escolhidos de (VIa) e (VIb) das seguintes fórmulas gerais:



(IIa)

(IIb)



(VIa)

(VIb)

10 em que:

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 representam, independentemente um do outro, L-Y em que

L representa um grupo alquila C_1-C_3 , preferencialmente $(CH_2)_n$ com $n = 1$ a 3 ,

15

Y representa $-CONH_2$, $-CO-NR_7R_8$ ou $-NR_7-CO-R_8$, ou um isômero, um enantiômero ou um diastereoisômero dos mesmos ou das suas misturas ou um sal farmacologicamente aceitável dos compostos de fórmula (VIa) e (VIb). Também refere-se a um complexo destes compostos com um metal paramagnético ou radionuclídeo e a sua utilização em métodos de

20

diagnóstico.