

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 95 008

NOME: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com sede em
Berlim e Bergkamen (endereço postal : 170-178
Müllerstrasse, Berlin 65), República Federal Alemã.

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES PARA
O DIAGNÓSTICO RMN E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE CONTÊM COMPOSTOS COMPLEXOS DE AMIDAS"

INVENTORES: Dr. Bernd Radüchel, Dr. Heribert Schmitt-Wil-
lich, Dr. Heinz Gries, Dr. Gabriele Schuhmann-
-Giam-Pieri e Dr. Hubert Vogler, residentes
na Alemanha Ocidental.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.

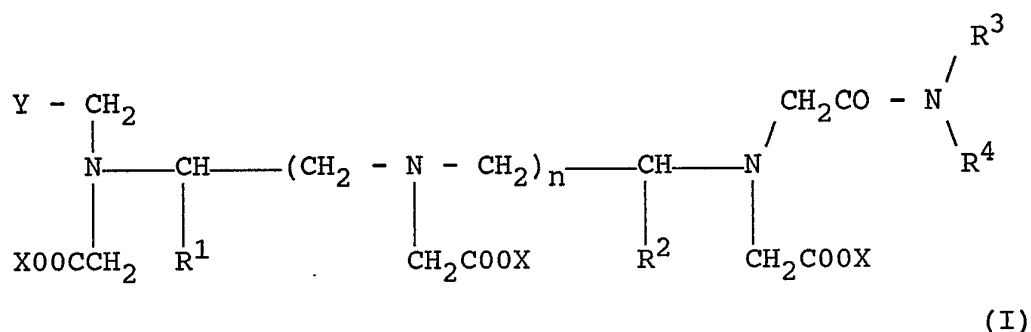
República Federal Alemã, em 16 de Agosto de 1989 sob o
Nº. P 39 27 444.6.

Descrição referente à patente de invenção de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Müllerstrasse, Berlin 65), República Federal Alemã, (inventores: Dr. Bernd Radüchel, Dr. Heribert Schmitt-Willich, Dr. Heinz Gries, Dr. Gabriele Schuhmann-Giam-Pieri e Dr. Hubert Vogler, residentes na Alemanha Ocidental), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO RMN E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM COMPOSTOS COMPLEXOS DE AMIDAS".

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se aos objectivos caracterizados nas reivindicações de patente, isto é, à utilização de compostos complexos de amidas fisiologicamente aceitáveis para a preparação de agentes para o diagnóstico RMN específico de órgãos e em pacientes com insuficiência renal, assim como à utilização destes compostos para os fins descritos.

No Pedido de Patente Europeia com o número de publicação 263059 são reivindicados compostos de fórmula geral I



na qual

n representa os números 0, 1 ou 2,

R^1 e R^2 representam átomos de hidrogénio, grupos alquilo inferiores, grupos fenilo, grupos benzilo ou, se n representar o número 0, também representam em conjunto o grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno,

R^3 representa um radical de hidrocarboneto alifático, saturado, insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico, tendo até 16 átomos de carbono, ou se R^4 representar um átomo de hidrogénio, representa um grupo cicloalquilo ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituído por um ou mais grupos dialquilamino com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo ou por um ou mais grupos alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

R^4 representa um átomo de hidrogénio, um radical de hidrocarboneto saturado, insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico, tendo até 16 átomos de carbono, ou

R^3 e R^4 em conjunto formam um anel de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado, eventualmente substituído por um ou mais radicais alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, radicais hidroxialquilo com 1 a 5 átomos de carbono, um radical acilo com 2 a 6 átomos de carbono eventualmente hidroxilado ou alcoxilado com alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, por hidroxilado, carbamoilo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono substituído por carbamoilo, um radical carbamoilo substituído no azoto de carbamoilo por 1 ou 2 radicais alquilo com 1 a 6 átomos

de carbono cada um — que também podem formar um anel contendo eventualmente um átomo de oxigénio — ou por um radical acilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, contendo eventualmente, o anel de 5 ou 6 membros um outro átomo de azoto, de oxigénio ou de enxofre, ou um grupo carbonilo,

X representa um átomo de hidrogénio e/ou um equivalente de um ião metálico,

Y representa um grupo COOX ou $\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$

assim como os seus sais com bases orgânicas e/ou inorgânicas.

Os compostos que consistem no anião de uma destas amidas complexantes e num ou mais iões centrais de um elemento do número atómico 21-29, 31, 32, 38,39, 42-44, 49,57-83 e eventualmente num ou vários catiões de uma base orgânica e/ou inorgânica ou de aminoácidos, prestam-se para a preparação de agentes de diagnóstico RMN, de raios X e radiodiagnóstico.

Descobriu-se agora, surpreendentemente, que os compostos com esta fórmula geral I, quando contêm pelo menos um elemento de número atómico 21-29, 42, 44, ou 58-70, isto é, pelo menos dois dos substituintes X têm que representar um equivalente de iões metálicos destes elementos, mas especialmente os compostos de fórmula geral I nos quais

n representa o número 1,

R^1 e R^2 representam átomos de hidrogénio,

R^3 representa um radical de hidrocarboneto alifático, saturado ou insaturado de cadeia linear ou ramificada ou cíclico tendo até 16 átomos de carbono, ou se R^4 representar um átomo de hidrogénio representa um grupo cicloalquilo ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituídos por um ou mais grupos dialquilamino

com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo ou por um ou mais grupos alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

R⁴ representa um átomo de hidrogénio, um radical de hidrocarboneto saturado ou insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico tendo até 16 átomos de carbono,

X representa um átomo de hidrogénio e/ou um equivalente de um ião metálico de pelo menos um elemento de número atómico 21-29, 42, 44 ou 58-70,

Y representa um grupo COOX ou $\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^3 \\ / \\ \text{R}^4 \end{array}$

com a condição de pelo menos dois dos substituintes X representem um equivalente de iões metálicos, assim como os seus sais com bases orgânicas e/ou inorgânicas, manifestam um comportamento farmacocinético inesperado.

Assim, por exemplo, o Magnevist^(R), que até ao presente é mundialmente o único agente de contraste para RMN permitido, após a injeção intravenosa distribui-se no espaço extracelular e é iliminado por secreção glomerular através dos rins. Praticamente não se observam uma passagem por membranas celulares intactas nem uma eliminação por secreção extra renal.

O Magnevist^(R) é em especial bastante apropriado para a diagnose no campo patológico (por exemplo, inflamações, tumores, enfartes, etc).

Sobretudo para os pacientes com uma função renal limitada (insuficiência renal) nos quais o Magnevist^(R) só é eliminado muito lentamente e em parte só pode ser expulso do organismo por meio de um aparelho de diálise, tornam-se desejáveis agentes de contraste que possuam uma via de secreção extrarrenal, pelo menos parcialmente.

Subsiste pois uma necessidade de agentes de contraste para RMN que apresentem um outro compor

tamento farmacocinético e conseqüentemente uma maior especificidade aos órgãos, do que o Magnevist^(R).

A invenção resulta pois do problema de pôr à disposição compostos e agentes desta natureza. Este problema é solucionado através da presente invenção.

Descobriu-se agora que os compostos anteriormente mencionados, surpreendentemente, apresentam as propriedades desejadas; tanto a secreção renal como também a excreção com as fezes.

Surpreendentemente, a eliminação através da bilis não é todavia, a única via de secreção extrarrenal; em ensaios RMN com ratas depois da administração intravenosa dos compostos de acordo com a invenção observou-se também, inesperadamente, um aumento de contraste do tracto gastrointestinal. Os rins, assim como tumores implantados, ficam igualmente melhor contrastados.

A eliminação (secreção) através do estômago tem a vantagem de possibilitar uma delimitação das estruturas abdominais (por exemplo o pâncreas) do tracto gastrointestinal com um simultâneo reforço do contraste de processos patológicos (tumores e inflamações). Além disso também se pode conseguir uma representação do sistema renal, do fígado e da vesícula biliar e das vias biliares. Além de uma representação melhorada de úlceras e carcinomas do estômago, pode também realizar-se, com auxílio do processo de formação de imagem, uma comprovação da secreção de suco gástrico.

Pondo-se à disposição os compostos de acordo com a invenção pode-se, por conseguinte, auxiliar tanto os pacientes com insuficiência renal como também aqueles que sofrem de doenças gastrointestinais (pelo menos 10% da população nos países industrializados ocidentais). A maioria destes pacientes, bem como um grande número de pacientes nos quais se enfrenta também o risco de uma doença deste tipo, têm que submeter-se a ensaios de diagnóstico. Actualmente recorre-se habitualmente para este efeito sobretudo a dois métodos; a endoscopia e o diagnóstico por raios X com auxílio de agentes de contraste contendo bário.

Estes ensaios possuem diversos inconvenientes: estão associados ao risco de uma sobrecarga de radiações, são traumatizantes, são desagradáveis, envolvem mesmo riscos para os pacientes e podem pois causar stress psicológico. Frequentemente têm que ser repetidos, são relativamente custosos de realizar, exigem a participação activa dos pacientes (por exemplo, a tomada de uma determinada postura corporal) e frequentemente não são aplicáveis a pacientes debilitados e em risco.

O problema de se porem à disposição novos métodos de diagnóstico para o reconhecimento e localização de doenças gastrointestinais que não possuam estes inconvenientes é pois igualmente solucionado através da utilização dos compostos complexos e agentes anteriormente descritos.

A sua farmacocinética permite também, sem medidas específicas, melhorar a diagnose de inúmeras doenças. Os complexos na sua maior parte permanecem inalterados e são de novo rapidamente eliminados por secreção de modo que, particularmente também no caso da utilização de iões metálicos relativamente tóxicos e também para doses elevadas, não são observadas quaisquer acções prejudiciais.

A utilização prática dos novos complexos é também facilitada pela sua favorável estabilidade química.

Para a utilização no diagnóstico RMN o ião central do sal complexo tem que ser paramagnético. Estes são em particular os iões bivalentes e trivalentes dos elementos de números atômicos 21-29, 42, 44, e 58-70. Dos iões apropriados são por exemplo os iões crómio(III), manganês(II), ferro(II), cobalto (II), níquel(II), cobre(II), praseodímio(III), neodímio(III), samário(III) e itérbio(III). Devido aos seus fortes momentos magnéticos são especialmente preferidos os iões gadolínio(III), térbio(III), disprósio(III), hólmio(III), érbio(III) e ferro(III).

Como substituintes de alquilo R^1 e R^2 interessam hidrocarbonetos com 1 a 8 átomos de carbono e de preferência com 1 a 4 átomos de carbono, como por exemplo

os radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, e hexilo.

Como substituintes de alquilo R^3 e R^4 interessam hidrocarbonetos saturados ou insaturados, de cadeia linear ou ramificada ou cíclicos, tem até 16 átomos de carbono, de preferência hidrocarbonetos saturados com 1 a 10 átomos de carbono, especialmente hidrocarbonetos saturados com 1 a 5 átomos de carbono. Como exemplos citam-se: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo e propenilo.

No caso de R^4 representar um átomo de hidrogénio, R^3 pode também representar um arilo com 6 a 10 átomos de carbono ou um grupo aralquilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, eventualmente substituído por um ou mais (até 3) grupos dialquilamino com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo, ou por um ou mais (até 3) grupos alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, representando por exemplo os grupos fenilo ou benzilo.

O anel heterocíclico de 5 ou 6 membros formado por R^3 e R^4 e incluindo o átomo de azoto de amida pode ser saturado ou insaturado e/ou pode estar substituído e pode eventualmente conter um átomo de azoto, de oxigénio ou de enxofre ou um grupo carbonilo.

O heterociclo pode estar substituído por um grupo hidroxil, por um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, por um grupo hidroxialquilo com 1 a 5 átomos de carbono, por exemplo por um grupo hidroximetilo, hidroxietilo, ou por um grupo acilo com 2 a 6 átomos de carbono, por exemplo um grupo acetilo, propionilo, que eventualmente pode estar substituído por um grupo hidroxil ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo metoxil ou etoxil.

Como outro substituinte cita-se o grupo carbamoilo que está ligado directamente heterociclo ou está separado deste por um grupo alquileno com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo metileno, etileno, propileno, e que está eventualmente substituído no átomo de azoto por um ou

dois radicais alquilo com 1 a 6 átomos de carbono cada um, por exemplo por metilo , etilo, propilo, isopropilo, que formam eventualmente um anel como por exemplo um anel pirrolidino ou piperidino. O azoto de carbamoilo pode também fazer parte de um anel morfolino.

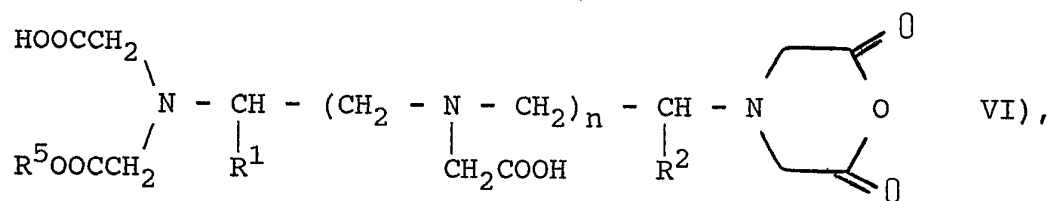
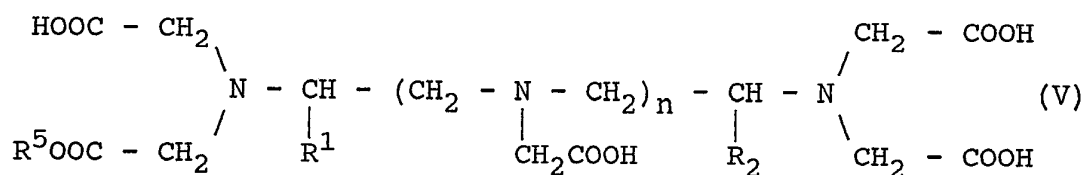
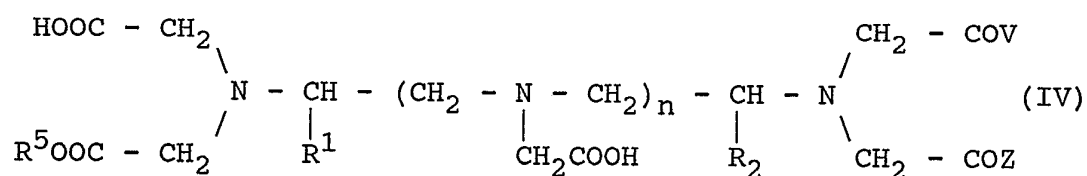
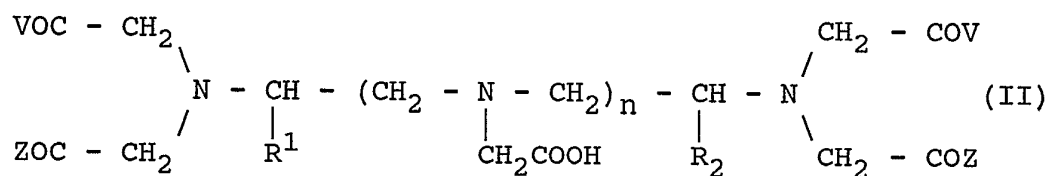
Como outro possível substituinte de heterociclo cita-se um grupo amino primário ou secundário eventualmente alquilado ou acilado, possuindo os grupos alquilo ou acilo com 1 a 6 átomos de carbono, como por exemplo os grupos metilamino, etilamino, acetilamino, propionilamino.

Se o heterociclo estiver substituído o número total de substituintes ascende a 1 a 3.

Como heterociclos apropriados referem-se como exemplos: os aneis pirrolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo e tiazolidinilo.

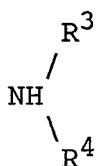
Se nem todos os átomos de hidrogénio ácidos estiverem substituídos pelo ião central, um, vários ou todos os átomos de hidrogénio remanescentes podem estar permutados com catiões de bases orgânicas e/ou inorgânicas ou de aminoácidos. Os catiões inorgânicos apropriados são por exemplo o ião lítio, o ião potássio, o ião cálcio e especialmente o ião sódio. Os catiões de bases orgânicas apropriados são, entre outros, os de amins primárias, secundárias ou terciárias, como por exemplo etanolamina, dietanolamina, morfolina, glucamina, N,N-dimetilglucamina e especialmente N-metilglucamina. Os catiões de aminoácidos apropriados são por exemplo os de lisina, de arginina e de ornitina.

A introdução de grupos amido para a preparação de complexantes, isto é, de compostos de fórmula geral I nos quais X tem o significado de hidrogénio, é realizada por transformação parcial de grupos carboxilo activados em grupos amido dos ácidos tetracarboxílicos, pentacarboxílicos ou hexacarboxílicos apropriados em cada caso, conforme o produto final pretendido. Para este processo interessam todas as possibilidades de síntese conhecidas dos especialistas.



nas quais

R^1 , R^2 e n têm os significados anteriormente indicados,
V e Z em conjunto representam um átomo de oxigênio ou V
representa um grupo hidroxí e Z representa o grupo OR^5
e R^5 representa um radical alquilo com 1 a 6 átomos de
carbono, com amins de fórmula geral III



(III),

na qual

R^3 e R^4 têm os significados indicados acima.

Como amins apropriadas citam-se

por exemplo:

dimetilamina,

dietilamina,

di-n-propilamina,

diisopropilamina,

di-n-butilamina,

diisobutilamina,

di-s-butilamina,

N-metil-n-propilamina,

dioctilamina,

diciclohexilamina,

N-etilciclohexilamina,

diisopropenilamina,

benzilamina,

anilina,

4-metoxianilina,

4-dimetilaminoanilina,

3,5-dimetoxianilina

4-metoxibenzilamina,

morfolina,

pirrolidina,

piperidina,



N-metil-piperazina,
N-etilpiperazina,
N-(2-hidroxietil)-piperazina,
N-(hidroximetil)-piperazina,
piperazinoacetil-isopropilamida,
N-(piperazinometilcarbonil)-morfolina,
N-(piperazinometilcarbonil)-pirrolidina,
2-(2-hidroximetil)-piperidina,
4-(2-hidroxietil)-piperidina,
2-hidroximetilpiperidina,
4-hidroximetilpiperidina,
2-hidroximetil-pirrolidina,
3-hidroxi-piperidina,
4-hidroxi-piperidina,
3-hidroxi-pirrolidina,
4-piperidona,
3-pirrolina,
piperidino-3-carboxilamida,
piperidino-4-carboxilamida,
piperidino-3-carboxildietilamida,
piperidino-4-carboxildimetilamida,
2,6-dimetilpiperidina,
2,6-dimetilmorfolina,
N-acetil-piperazina,
N-(2-hidroxi-propionil)-piperazina,
N-(3-hidroxi-propionil)-piperazina,
N-(metoxiacetil)-piperazina,
4-(N-acetil-N-metilamino)-piperidina,
piperidino-4-carboxil-3-oxopentametilenoamida,
piperidino-3-carboxil-3-oxapentametilenoamida,
N-(N',N'-dimetil-carbamoil)-piperazina,
pirazolina,
pirazolidina
imidazolina,
oxazolidina,
tiazolidina.

A saponificação de grupos éster e eventualmente ainda existentes realiza-se de acordo com processos conhecidos dos peritos, por exemplo por hidrólise alcalina.

A preparação dos anidridos de ácido de fórmula geral II pode ser realizada de acordo com processos conhecidos, por exemplo segundo as vias de trabalho descritas na Patente Americana 3 660 388 ou na especificação DE-OS 1 695 050, com acetoanidrido em piridina. Em determinados casos, contudo, é de particular interesse e vantajoso realizar cuidadosamente a dissociação de água com carbodiimidas num dissolvente apropriado, como por exemplo dimetilformamida ou dimetilacetamida.

A preparação dos monoanidridos de fórmula geral VI será descrita tomando como exemplo o monoanidrido do dietilenotriaminopentaacetato de etilo, partindo-se do monoéster de etilo do DTPA (J. Pharm. Sci. 68 1979, 194):

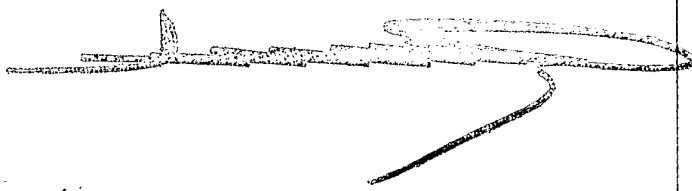
ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctanodioico

Uma suspensão de 21,1 g (50 mmol) de ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-(etoxicarbonilmetil)-3,6,9-triazaundecanodioico em 250 ml de anidrido acético é agitado 3 dias à temperatura ambiente depois da adição de 42,2 ml de piridina. Seguidamente filtra-se para remover o sedimento, lava-se este três vezes utilizando-se de cada vez 50 ml de anidrido acético e tritura-se em seguida várias horas com éter dietílico absoluto. Depois da filtração, lavagem com éter dietílico absoluto e secagem em vácuo a 40°C obtêm-se 18,0 g (=89% do rendimento teórico) de um pó branco de ponto de fusão 195-196°C.

Análise (referida à substância anidra):

Calculado: C 47,64 H 6,25 N 10,42

Obtido : C 47,54 H 6,30 N 10,22



A reacção do anidrido à amida é realizada em fase líquida. Os meios reactivos apropriados são por exemplo água, dissolventes apróticos dipolares como por exemplo acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida e semelhantes, ou as suas misturas. As temperaturas de reacção situam-se entre cerca de 0°C e 100°C, sendo preferidas temperaturas compreendidas entre 20°C e 80°C. Os tempos de reacção estão compreendidos entre 0,5 horas e 2 dias, de preferência entre 1 hora e 36 horas.

A preparação dos ésteres de fórmula geral V realiza-se de forma conhecida, por exemplo de acordo com o processo descrito em R. A. Guilmette et al, J. Pharm. Sci. 68, 194 (1979).

A aminólise do éster é realizada em fase líquida, por exemplo num dissolvente de ponto de ebulição elevado apropriado, como por exemplo dimetilformamida, dimetilacetamida ou sulfóxido de dimetilo. As temperaturas de reacção situam-se em cerca de 20°C até 200°C, sendo preferidas as temperaturas compreendidas entre 100°C e 180°C. Os tempos de reacção estão compreendidos entre 2 horas e dois dias, sendo preferidos tempos de reacção compreendidos entre 4 horas e 36 horas.

Além disso podem ser utilizados todos os métodos conhecidos dos especialistas para a transformação de grupos carboxilo em grupos amido, para a síntese dos complexantes de fórmula geral I de acordo com a invenção, como por exemplo o método de Krejcarek e Tucker Biochem. Biophys. Res. Commun. 77, 581 (1977) através dos anidridos mistos.

Os compostos de fórmula geral I assim obtidos nos quais X tem o significado de um átomo de hidrogénio representam complexantes. Estes podem ser isolados e purificados, ou podem ser transformados sem isolamento em complexos metálicos de fórmula geral I nos quais pelo menos dois dos substituintes X tem o significado de um equivalente de iões metálicos.

A preparação dos complexos metálicos de acordo com a invenção é realizada da forma descrita



nas Patentes EP 71564, EP 130934 e DE - OS 3401052, dissolvendo-se ou pondo-se em suspensão o óxido metálico ou um sal metálico (por exemplo o nitrato, acetato, carbonato, cloreto ou sulfato) do elemento de número atômico 21-29, 42,44, ou 58-70, em água e/ou num álcool inferior (como metanol, etanol ou isopropanol) e fazendo reagir com a solução ou a suspensão da quantidade equivalente do ácido de fórmula geral I complexante na qual X tem o significado de um átomo de hidrogénio, e em seguida se desejado, substituindo-se os átomos de hidrogénio ácidos ainda existentes dos grupos ácidos por catiões de bases inorgânicas e/ou orgânicas ou de aminoácidos.

A neutralização é realizada neste caso com auxílio de bases inorgânicas (por exemplo hidróxidos, carbonatos ou bicarbonatos) de por exemplo sódio, potássio, lítio, e/ou de bases orgânicas como, entre outras, aminas primárias, secundárias e terciárias, como por exemplo etanolamina, morfolina, glucamina, N-metil- e N,N-dimetilglucamina, assim como aminoácidos básicos, tais como por exemplo lisina arginina e ornitina.

Para a preparação de compostos complexos neutros pode-se por exemplo adicionar aos sais complexos ácidos, em solução ou suspensão aquosa, uma quantidade suficiente da base pretendida até se alcançar o ponto neutro. A solução assim obtida podem em seguida ser concentrada em vácuo até à secura. Frequentemente é vantajoso fazer precipitar os sais neutros assim obtidos por adição de dissolventes miscíveis com água, como por exemplo álcoois inferiores (metanol, etanol, isopropanol e outros) cetonas inferiores (acetona e outras) éteres polares (tetrahidrofurano, dióxano, 1,2-dimetoxietano e outros) e obter assim produtos cristalinos fáceis de isolar e de purificação acessível. Revelou-se ser muito especialmente favorável adicionar a base pretendida à mistura reactiva logo durante a formação do complexo e economizar deste modo um passo do processo. Se os compostos complexos ácidos contiverem vários grupos ácidos livres, é então frequentemente conveniente preparar



sais mistos neutros que contêm como contra-ião tanto catiões inorgânicos como também catiões orgânicos.

Isto pode conseguir-se por exemplo fazendo-se reagir o ácido complexante, em suspensão ou solução aquosa, com o óxido ou sal do elemento que fornece o ião central e metade da quantidade necessária para a neutralização de uma base orgânica, isolando-se o sal complexo formado eventualmente purificando-se o mesmo e em seguida fazendo-se reagir até neutralização completa com a quantidade necessária de uma base inorgânica. A sequência de adição das bases pode também ser invertida.

A preparação dos agentes de diagnóstico de acordo com a invenção é igualmente realizada por processos conhecidos por si, dissolvendo-se ou pondo-se em suspensão em meios aquosos os compostos complexos de acordo com a invenção — eventualmmente depois da adição dos aditivos correntes na técnica galénica — e em seguida esterilizando eventualmente a suspensão ou solução obtida. Os aditivos apropriados são por exemplo tampões fisiologicamente inócuos (como por exemplo trometamina) pequenas adições de complexantes (como por exemplo ácido dietileno-triamino-pentacético) ou em caso necessário, electrólitos como por exemplo cloreto de sódio, ou se necessário antioxidantes como por exemplo ácido ascórbico.

Se se pretenderem, para administração entérica ou outros fins, soluções ou suspensões dos agentes de acordo com a invenção em água ou soro fisiológico, misturam-se então estas com um ou mais substâncias auxiliares correntes na técnica galénica (por exemplo metilcelulose, lactose, manite) e/ou com agentes tensioactivos (por exemplo, lecitina, Tween^(R), Myrj^(R) e/ou com aromatizantes para correcção do paladar (por exemplo óleos essenciais).

Em princípio também é possível preparar-se os agentes farmacêuticos de acordo com a invenção sem isolamento dos sais complexos. Neste caso deverá ter-se bastante cuidado para impedir a formação de quelatos de modo que os sais e soluções salinas de compostos de acordo com a



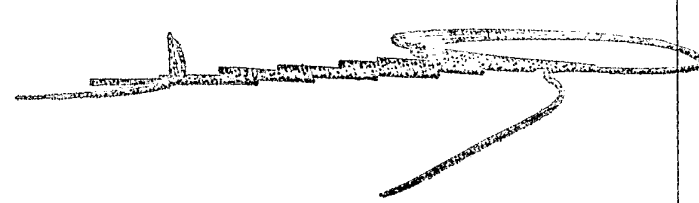
invenção sejam praticamente isentos de iões metálicos tóxicos não complexados.

Isto pode ser garantido por exemplo com auxílio de indicadores corados tais como alaranjado de xileno, por titulação controlada durante o processo de preparação. A invenção refere-se pois também ao processo para a preparação dos compostos complexos e dos seus sais. Como última medida de segurança tem-se a purificação do sal complexo isolado.

Para o diagnóstico de acordo com a invenção na tomografia por ressonância nuclear os agentes de diagnóstico são aplicados numa dose de 1 $\mu\text{mol/kg}$, de até 5 mmol/Kg, de preferência de 10 μmol até 0,5 mmol/Kg do sal complexo de acordo com a invenção. No caso de uma injeção intravenosa têm aplicação formulações aquosas de concentração de 50 $\mu\text{mol/litro}$ até 2 mol/litro, de preferência 100 mmol/-litro até 1 mmol/litro. Uma aplicação rectal assim como uma aplicação oral são realizadas de preferência com soluções com concentrações de 0,1 mmol/litro até 100 mmol/litro. Os volumes aplicados, consoante a finalidade do diagnóstico, estão compreendidos entre 5 ml e 2 litros.

Os agentes de diagnóstico de acordo com a invenção satisfazem às múltiplas exigências para a sua utilização como agentes de contraste para a tomografia de ressonância nuclear. Assim, são bastante apropriados para o efeito, após aplicação oral ou parentérica, por aumento da intensidade do sinal melhorando a definição da imagen obtida com auxílio dos tomógrafos de ressonância nuclear. Além disso exibem a elevada eficácia que é necesssária para não sobrecarregar o corpo senão com a mínima quantidade possível de substâncias estranhas, e a boa inocuidade que é necessária para manter dentro dos limites o carácter não invasivo dos ensaios.

A boa solubilidade em água dos agentes de diagnóstico de acordo com a invenção permitem preparar soluções altamente concentradas com as quais se mantém dentro de limites aceitáveis a sobrecarga em volume da circulação sanguínea e se consegue equilibrar a diluição pelos



fluidos corporais, isto é, os agentes de diagnóstico RMN têm que ser 100 a 1000 vezes mais solúveis em água do que os agentes para espectroscopia RMN. Além disso, os agentes de acordo com a invenção não só possuem uma elevada estabilidade in vitro, mas também uma excelente elevada estabilidade in vivo, de modo que uma libertação ou uma permuta dos iões — por si sós tóxicos — não ligados por covalência nos complexos, dentro do período de tempo em que os agentes de contraste são de novo eliminados totalmente, só ocorre de forma extraordinariamente lenta.

Os agentes de acordo com a invenção podem também ser utilizados para a terapia com radiações. Assim, os complexos de gadolínio, devido à grande secção transversal de captura, prestam-se de forma excelente para a terapia por captura de neutrões. Se o agente de acordo com a invenção for destinado à utilização na variante proposta por R. L. Mills et al [Nature, vol. 336 (1988) pág. 787] da terapia com radiações, o ião central terá então que ser derivado de um isótopo de Mößbauer, como por exemplo ^{57}Fe ou ^{151}Eu .

Na aplicação dos agentes de acordo com a invenção estes podem também ser administrados em combinação com uma substância veicular apropriada, como por exemplo soro ou soro fisiológico e/ou com uma proteína, como por exemplo albumina de soro humano. A dose neste caso dependerá da natureza da perturbação celular e das propriedades do complexo metálico que interessa aplicar.

Em resumo, conseguiram-se com os compostos complexos descritos novas possibilidades na medicina do diagnóstico.

Os exemplos que vão seguir-se servem para uma melhor elucidação dos objectivos da invenção sem contudo a limitarem a estes.

Exemplo 1

- a) ácido 6-carboximetil-3-etoxycarbonilmetil-9-fenilaminocarbonilmetil-3,6,9-triazaundecanodioico



2,42 g (6 mmol) de ácido N³(2,6-di-oxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonilmetil-3,6-diazoctanodioico) são misturados em dimetilformamida a 0°C com 4,16 ml (3,04 g, 30 mmol) de trietilamina e 559 mg (6 mmol) de anilina e agitam-se durante uma noite à temperatura ambiente. Em seguida a solução límpida é concentrada em vácuo e o resíduo é cromatografado através de sílica-gel com diclorometano/metanol/ácido acético/água (5:3:1:1) como eluente. As frações depois de reunidas são passadas através de cerca de 10 ml de Amberlite IR 120 (forma H⁺) e o eluido ácido é concentrado.

Rendimento 2,35 g (79%)

Calculado: C 53,21 H 6,50 N 11,29

Obtido : C 53,01 H 6,55 N 11,26

b) monofenilamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodioico

1,5 g (3 mmol) do éster etílico descrito no exemplo a) são dissolvidos em NaOH 2N e agitam-se 2 horas à temperatura ambiente. Por adição de Amberlite IR 120 (forma H⁺) ajusta-se o pH do valor 7, filtram-se os sólidos e passa-se a solução neutra através de 16 ml de Amberlite IR 120 (H⁺). O eluido ácido é concentrado e é seco em vácuo a 50°C.

Rendimento: 1,3 g (92,5%)

Calculado: C 51,27 H 6,03 N 11,96

Obtido : C 51,19 H 5,99 N 11,91

c) complexo de gadolínio da monofenilamida do ácido-3,6,9-tris(carboximetil-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico)

936 mg (2 mmol) do ácido complexante obtido segundo o exemplo 1b) são dissolvidos em cerca de 40 ml de água e são misturados a 80°C com 362 mg (1 mmol) de Gd₂O₃. Passados 30 minutos a solução quase límpida é filtrada e o filtrado é liofilizado.

Rendimento: 1,23 g (98,8%) referido à substância anidra.

Calculado: C 38,57 H 4,05 N 9,00 Gd 25,25

Obtido : C 38,33 H 4,10 N 9,03 Gd 24,99

Exemplo 2

Preparação de uma solução do sal N-metilglucamina do complexo de gadolínio da monofenilamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

1,87 g (3 mmol) do complexo de gadolínio da monofenilamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico (exemplo 1) são postos em suspensão em 5 ml de água para injeções e misturam-se com 0,586 g (3 mmol) de N-metilglucamina, dissolvendo-se o complexo. Completa-se com água até 10 ml, coloca-se a solução num frasco e submete-se o mesmo à esterilização por calor.

A relaxividade T_1 (1/mmol.sec) é de:

em água: 3,79 $\pm$ 0,16

em plasma: 5,45 $\pm$ 0,68

Exemplo 3

Preparação de uma solução do sal de sódio do complexo de gadolínio III da monofenilamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

62,27 g (0,1 mol) do complexo de gadolínio obtido no exemplo 1c) são postos em suspensão em 800 ml de água para injeções (p.i.) e por adição gota a gota de soda cáustica 1N ajusta-se a solução a um valor de pH de 7,2. Após a adição de 0,2 g de trometamina completa-se com água (p.i.) até 1000 ml, embala-se a solução em frascos e esterilizam-se a quente.

Exemplo 4

a) N,N'-difenil-diamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

Prepara-se em suspensão 42,88 g (120 mmol) de DTPA-bis-anidrido em 330 ml de dimetilformamida e arrefece-se em banho de gelo, mediante agitação, até 5°C. Adiciona-se depois gota a gota, no decurso de 50 minutos, uma solução de 32,9 ml (360 mmol) de anilina em 30 ml de dimetilformamida. Agita-se ainda por 1 hora em banho de gelo, e depois uma noite à temperatura ambiente. Passado este tempo formou-se uma solução levemente turva. O dissolvente é eliminado em vácuo e o resíduo untuoso é triturado com éter dietílico para eliminação dos restos de dissolvente. O resíduo é

misturado com 500 ml de água e por adição de 20 ml de soda cáustica 11 N dissolve-se. A solução é misturada com 3,5 g de carvão activado, é filtrada e liofilizada. Obtêm-se 73,9 g do sal de sódio do composto de título na forma de pó.

b) Complexo de gadolínio de N,N'-difenil-diamida do ácido -3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

10,9 g de óxido de gadolínio (30 mmol) são aquecidos ao refluxo com 10,6 ml de ácido acético e 150 ml de água durante 20 minutos. Filtra-se a solução de um filtro de membrana de 0,1 μ m, mistura-se com 35,3 g (60 mmol) do ligante obtido segundo a) e aquece-se 90 minutos a 80°C. A solução é agitada 30 minutos com 2,1 g de carvão activado, filtra-se e seguidamente faz-se passar sucessivamente através de uma coluna de um permutador de aniões (200 ml de IRA-410) e 100 ml de um permutador de catiões (IRC-50). Os eluidos das colunas são filtrados através de um filtro de membrana de 0,1 μ m e liofilizados. Obtêm-se 17,6 g do composto de título na forma de um pó branco.

Análise:

Calculado:	C 44,75	H 4,33	Gd 22,54	N 10,04
Obtido :	C 44,60	H 4,44	Gd 22,42	N 9,89

Exemplo 5

a) N,N'-dibenzilamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

Põem-se em suspensão 42,88 g (120 mmol) de DTPA-bis-anidrido em 330 ml de dimetilformamida e arrefece-se em banho de gelo sob agitação até 5°C. Durante 1 hora adiciona-se gota a gota uma solução de 39,3 ml (360 mmol) de benzilamina em 30 ml de dimetilformamida. Agita-se ainda 1 hora em banho de gelo, seguidamente durante uma noite à temperatura ambiente. Depois da eliminação do dissolvente em vácuo o resíduo é triturado com éter dietílico, mistura-se com 500 ml de água e por adição de 20 ml de soda cáustica 11 N promove-se a dissolução. Depois da liofilização obtêm-se 71 g do sal de sódio do composto de título na forma de um pó amarelo claro.

b) complexo de gadolínio da N,N'-dibenzilamida do ácido

3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

10,9 g de óxido de gadolínio (30 mmol) são aquecidos ao refluxo com 10,6 ml de ácido acético e 150 ml de água durante 20 minutos. Filtra-se a solução através de um filtro de membrana de 0,1 μ m mistura-se com 37 g (60 mmol) do ligante obtido de acordo com 5a) e aquece-se 90 minutos a 80°C. A solução é agitada com 3 g de carvão ativado durante 30 minutos, filtra-se e em seguida faz-se passar sucessivamente através de uma coluna de um permutador de aniões (200 ml de IRA-410) e 100 ml de uma coluna de um permutador de catiões (100 ml de IRC-50) Os eluidos são filtrados através de um filtro de membrana de 0,1 μ m e liofilizados. Obtêm-se 18g do composto de título na forma de um pó branco.

Análise:

Calculado: C 46,33 H 4,72 Gd 21,66 N 9,65

Obtido : C 46,49 H 4,45 Gd 21,50 N 9,81

Exemplo 6

a) ácido 6-carboximetil-3-etoxicarbonilmetil-9-benzilaminocarbonil-metil-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

Põem-se em suspensão 5,04 g (12,5 mmol) de ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctanodicarboxílico em 65 ml de dimetilformamida, agita-se um banho de gelo e misturam-se sucessivamente com 8,7 ml (62,5 mmol) de trietilamina e 1,34 g (12,5 mmol) de benzilamina. Em seguida agita-se ainda duas horas em banho de gelo, e depois uma noite à temperatura ambiente. O dissolvente é eliminado por destilação em vácuo, o resíduo é triturado com éter diisopropílico, filtra-se e seca-se. Para a purificação subsequente dissolve-se o resíduo em soda cáustica 11 N bastante para que se alcance um valor do pH de 7. Adicionam-se então 5 g de sílica-gel, seca-se a suspensão em vácuo e adiciona-se o resíduo a uma coluna de 350 g de sílica-gel que foi passada com uma mistura de clorofórmio/metanol/ácido acético/água (1750/1050/350/350). Elui-se com o mesmo dissolvente e depois da evaporação deste obtêm-se 4,98 g de uma massa incolor que se dissolve em 35 ml de água e se

faz passar através de uma coluna de 35 ml de um permutador de catiões IR 120. A coluna é lavada com 70 ml de água, os eluidos depois de reunidos são evaporados em vácuo e o resíduo é triturado com éter dietílico. Obtêm-se 2,65 g do composto de título na forma de um pó branco

Análise:

Calculado: C 54,11 H 6,71 N 10,97

Obtido : C 53,95 H 6,88 N 11,23

b) monobenzilamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

Uma solução de 2,26 g da substância preparada no exemplo 6a) em 46 ml de soda cáustica 1N é deixada em repouso 2,5 horas à temperatura ambiente e depois faz-se passar a solução através de uma coluna de 110 ml do permutador de catiões IR 120. Elui-se primeiro com 200 ml de água e descarta-se esta fracção. Elui-se depois com 600 ml de amônia 0,5 N, por adição de IR 120 ajusta-se este eluído a um valor de pH de 2,3 e submete-se a solução a uma liofilização. Obtêm-se 1,50 g do composto de título na forma de um pó branco.

Análise:

Calculado: C 52,28 H 6,27 N 11,61

Obtido : C 52,44 H 6,32 N 11,80

c) complexo de gadolínio da monobenzilamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

965 g (2 mmol) da substância preparada de acordo com o exemplo 6b) são aquecidos a 80°C durante 1 hora com 40 ml de água e 362 mg (1 mmol) de óxido de gadolínio. Arrefece-se até à temperatura ambiente, filtra-se a solução através de um filtro de membrana de 0,1 µm e isola-se a substância por liofilização. Obtêm-se 1,15 g do composto de título na forma de um pó branco.

Análise:

Calculado: C 39,61 H 4,27 Gd 24,70 N 8,80

Obtido : C 39,50 H 4,48 Gd 24,61 N 8,97

Exemplo 7

Complexo de disprósio(III) da monobenzilamida do ácido

3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

965 mg (2 mmol) da monobenzilamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico (exemplo 6b) são aquecidos a 80°C durante 1 hora com 40 ml de água e 373 mg (1 mmol) de óxido de disprósio(III). Arrefece-se até à temperatura ambiente, filtra-se a solução através de um filtro de membrana de 0,1 µm e isola-se a substância por liofilização. Obtêm-se 1,22 g do composto de título na forma de pó branco.

Análise

Calculado:	C 39,29	H 4,24	Dy 25,31	N 8,73
Obtido :	C 39,41	H 4,51	Dy 25,19	N 8,70

Exemplo 8

a) ácido 6-carboximetil-3-etoxicarbonilmetil-9-t-butilaminocarbonilmetil-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

2,42 g (6 mmol) de ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctanodicarboxílico são misturados em dimetilformamida, a 0°C, com 4,16 ml (3,04 g, 30 mmol) de trietilamina e 0,64 mg (6 mmol) de t-butilamina e agita-se à temperatura ambiente durante uma noite. Em seguida a solução límpida é concentrada em vácuo e o resíduo é cromatografado através de sílica-gel com diclorometano/metanol/ ácido acético/água (5:3:1:1) como eluente. As fracções depois de reunidas são passadas através de cerca de 10 ml de Amberlite IR 120 (forma H⁺) e o eluido ácido é concentrado.

Rendimento: 2,14 g (75%)

Calculado:	C 50,41	H 7,62	N 11,76
Obtido :	C 50,26	H 7,66	N 11,80

b) mono-t-butilamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

1,43 g (3 mmol) do éster etílico descrito no exemplo a) são dissolvidos em NaOH 2N e agitam-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Por adição de Amberlite 120 (forma H⁺) leva-se a pH 7, removem-se os sólidos por filtração e a solução neutra é passada por cerca de

16 ml de Amberlite IR 120 (H^+). O eluido ácido é concentrado e é seco em vácuo continuamente a 50°C.

Rendimento: 1,20 g (89%)

Calculado: C 48,21 H 7,19 N 12,49

Obtido : C 48,13 H 7,24 N 12,41

c) complexo de gadolínio da mono-t-butilamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

897 mg (2 mmol) do ácido complexante obtido segundo o exemplo 8b) são dissolvidos em cerca de 40 ml de água e a 80°C são misturados com 362 mg (1 mmol) de Gd_2O_3 . Passados 30 minutos a solução quase límpida é filtrada e o filtrado é liofilizado.

Rendimento: 1,19 g (99%) referidos à substância anidra.

Calculado: C 35,87 H 4,85 N 9,30 Gd 26,09

Obtido : C 35,97 H 4,79 N 9,28 Gd 25,83

Exemplo 9

a) ácido 6-carboximetil-3-etoxicarbonil-metil-9-(4-metoxibenzilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

14,10 g (35 mmol) de ácido N^3 -(2,6-dioxomorfolinoetil)- N^6 -(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctanodicarboxílico são misturados em 175 ml de dimetilformamida, a 0°C, com 24,4 ml (175 mmol) de trietilamina e 4,67 ml (35 mmol) de 4-metoxibenzilamina e agitam-se por uma noite à temperatura ambiente. O dissolvente é eliminado continuamente por destilação em vácuo e o resíduo é aquecido à ebulição com 600 ml de éter diisopropílico. Depois do arrefecimento até à temperatura ambiente o dissolvente é separado por decantação. O resíduo é dissolvido em 185 ml de água e é passado através de uma coluna com 140 ml de um permutador de cátions IR 120 (forma H^+) e a coluna é lavada com 200 ml de água. Os eluidos depois de reunidos são concentrados em vácuo até um terço do volume e em seguida liofilizam-se. Obtêm-se 16,33 g do composto de título na forma de um pó branco que contém ainda 1,2% de água e 1% de dimetilformamida.

Análise: (após correcção da fracção do diluente):

Calculado: C 53,33 H 6,71 N 10,36

Obtido : C 53,51 H 6,78 N 10,18

b) ácido-3,6-bis-(carboximetil)-9-(4-metoxibenzil-carbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

12,34 g (22 mmol) do éster etílico descrito no exemplo 9a) são dissolvidos em 200 ml de água e 20 ml de soda cáustica 11 N e agitam-se 2 horas à temperatura ambiente. Por adição de 140 ml de Amberlite IR 120 (forma H⁺) ajusta-se ao pH 2,3. Filtra-se a solução que se submete depois a liofilização.

Rendimento: 9,61 g (85% do rendimento teórico), teor de água 2,18%.

Análise: (depois da correcção do teor de água):

Calculado: C 51,56 H 6,29 N 10,93

Obtido : C 51,37 H 6,44 N 10,89

c) complexo de gadolínio ácido-3,6-bis-(carboximetil)-9-(4-metoxibenzilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

5,24 g (10 mmol) do ácido complexante obtido de harmonia com o exemplo 9b) são agitados a 80°C durante 1 hora em 200 ml de água com 1,81 g (5 mmol) de óxido de gadolínio, formando-se uma solução quase límpida. Filtra-se e submete-se o filtrado a uma liofilização.

Rendimento; 6,31 g, teor de água 3,7%.

Análise (depois da correcção do teor de água):

Calculado: C 39,63 H 4,38 N 8,40 Gd 23,99

Obtido : C 39,88 H 4,53 N 8,51 Gd 23,70

d) sal de N-metilglucamina do complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(4-metoxibenzilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

2 g do complexo de gadolínio obtido segundo o exemplo 9c) são dissolvidos em 30 ml de água, são misturados com 1 equivalente de N-metilglucamina e a solução é evaporada em vácuo.

Rendimento: 2,30 g, teor de água: 4%.

Análise (após a correcção do teor de água):

Calculado: C 40,41 H 5,38 N 8,12 Gd 18,24

Obtido : C 40,52 H 5,11 N 8,27 Gd 18,39

e) sal de sódio do complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(4-metoxibenzil-carbamoilmetil)-3,6,-

9-triazaundecanodicarboxílico

Dissolvem-se 0,5 g do complexo de gadolínio obtido de acordo com o exemplo 9c) em 10 ml de água, misturam-se com 1 equivalente de hidróxido de sódio dissolvido em 5 ml de água e submete-se a solução do composto de título a liofilização.

Obtêm-se 0,55 g do composto de título como um pó branco com um teor de água de 4,5%.

Análise (após a correcção do teor de água):

Calculado: C 38,37 H 4,10 Gd 22,83 N 8,13 Na 3,34

Obtido : C 38,40 H 4,45 Gd 22,43 N 8,10 Na 3,57

Exemplo 10

a) ácido 6-carboximetil-3-etoxycarbonilmetil-9-(N-undecilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

12,10 g (30 mmol) de ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxycarbonilmetil)-3,6-diazaoctanodicarboxílico são misturados sob atmosfera de azoto, em 1 litro de dimetilformamida absoluta, a 0°C, com 12,6 ml (91 mmol) de trietilamina e 5,14 g (30 mmol) de 1-undecilamina e agitam-se 16 horas a 20-25°C. Depois de terminada a reacção o dissolvente é extraído em vácuo, e o resíduo oleoso remanescente é triturado em 1 litro de éter dietílico. Filtra-se para separar o pó branco precipitado, lava-se às porções com 1 litro de éter dietílico e seca-se o produto a 40°C em vácuo.

Rendimento: 14,31 g (83%), pó branco.

Teor de água: 1,41%

teor de dimetilformamida: 0,8%

Análise (depois da correcção das fracções de dissolvente):

Calculado: C 56,43 H 8,77 N 9,75

Obtido : C 56,25 H 8,89 N 9,48

b) ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(N-undecilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

10 g (17,4 mmol) do éster etílico descrito no exemplo 10a) são dissolvidos em 200 ml de solução 2N de hidróxido de sódio e agitam-se 2 horas à temperatura ambiente. Depois de terminada a reacção arrefece-se até 5°C e adiciona-se ácido clorídrico concentrado até se

obter um valor de pH de 2,15. O pó branco que se separa é removido por filtração e é lavado 5 vezes com 50 ml de água gelada, 5 vezes com éter dietílico/etanol (8:2), 5 vezes com 50 ml de éter dietílico e 5 vezes com 50 ml de n-pentano.

Rendimento: 8,25 g (86,7%), pó branco.

Teor de água: 2,12%

teor de dimetilformamida: <0,05%

Análise (após a correcção do teor de água)

Calculado: C 54,93 H 8,48 N 10,25

Obtido : C 54,78 H 8,67 N 9,98

c) complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(N-undecilcarbamoil-metil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

5,47 g (10 mmol) do ácido complexante obtido segundo a o exemplo 10b) são agitados 4 horas a 80°C em 500 ml de água com 1,81 g (5 mmol) de óxido de gadolínio, formando-se uma solução quase límpida. Filtra-se esta solução e submete-se o filtrado a uma liofilização.

Rendimento: 6,35 g (90,6%), pó branco

Teor de água: 4,2%.

Análise (depois da correcção do teor de água)

Calculado: C 42,84 H 6,18 N 7,99 Gd 22,44

Obtido : C 42,91 H 6,25 N 7,87 Gd 22,40

d) sal de mono-N-metilglucamina do complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(N-undecilcarbamoil-metil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

2 g do complexo de gadolínio obtido segundo o exemplo 10c) são dissolvidos em 35 ml de água, são misturados com um equivalente de N-metilglucamina, filtra-se e a solução é evaporada em vácuo.

Rendimento: 2,25 g (88%), pó branco

Teor de água: 3,75%.

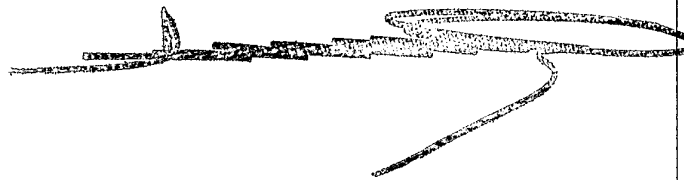
Análise (após correcção do teor de água)

Calculado: C 42,89 H 6,75 N 7,82 Gd 17,55

Obtido : C 42,73 H 6,89 N 7,69 Gd 17,48

Exemplo 11

a) ácido 6-carboximetil-3-etoxycarbonilmetil-9-(1-hexadecilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico



28,20 g (70 mmol) de ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctano-dicarboxílico são misturados em 320 ml de dimetilformamida, a 0°C, com 28,8 ml (350 mmol) de trietilamina e 16,90 g (70 mmol) de 1-hexadecilamina, e em seguida agitam-se 24 horas a 20-25°C. Concentra-se depois em vácuo e agita-se o resíduo à temperatura de ebulição com 1 litro de éter metil-t-butilíco. Depois do arrefecimento até + 10°C filtra-se, seca-se o resíduo a 45°C em vácuo, toma-se em 400 ml de água e faz-se passar a solução através de uma coluna carregada com 300 ml do permutador de iões IR-120 (forma H⁺), lava-se a coluna ainda com 0,5 litros de água e concentra-se o eluido, depois de reunido, até cerca de 300 ml, em vácuo, e isola-se o composto de título por liofilização. Obtêm-se 36,5 g na forma de pó branco.

Teor de água: 1,70%

teor de dimetilformamida: 0,7%.

Análise (após a correcção das fracções de dissolvente):

Calculado: C 56,60 H 9,38 N 8,69

Obtido : C 59,42 H 9,49 N 8,85

b) ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(1-hexadecilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

6,45 g (10 mmol) do éster dietílico descrito no exemplo 11a) são dissolvidos em 100 ml de água e 9,1 ml de soda cáustica 11N e deixam-se em repouso a temperatura ambiente durante 2 horas. Misturam-se com 65 ml de um permutador de iões Amberlite IR 120 (forma H⁺) mediante agitação, alcançando-se um valor de pH de 2,5. Filtra-se e submete-se a solução a uma liofilização.

Obtêm-se 5,30 g do composto de título na forma de pó branco.

Teor de água: 3,2%

Teor de dimetilformamida: <0,05%.

Análise (após a correcção do teor de água):

Calculado: C 58,42 H 9,15 N 9,08

Obtido : C 58,59 H 9,44 N 8,95

c) sal de mono-meglumina do complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(1-hexadecilcarbamoilmetil)-

-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico

4,93 g (8 mmol) do ácido complexante obtido no exemplo 11b) são agitados a 80-85°C durante 2 horas em 170 ml de água com 1,45 g (4 mmol) de óxido de gadolínio e 1,56 g (8 mmol) de N-metilglucamina. A solução quase límpida obtida é filtrada e liofilizada.

Rendimento: 7,49 g de um pó branco.

Teor de água: 2,8%.

Análise (após a correcção do teor de água):

Calculado: C 45,99 H 7,30 N 7,25 Gd 16,27

Obtido : C 46,21 H 7,55 N 7,08 Gd 16,18

Do mesmo modo que o descrito no exemplo 11 prepara-se também o sal de monomeglumina do complexo de európio do ácido 3,6-bis-(carboximetil)-9-(1-hexadecil carbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico.

Exemplo 12

Preparação de uma solução do sal de meglumina do complexo de gadolínio da monoundecilamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico.

448,57 g (0,5 mol) do composto obtido no exemplo 10 são dissolvidos em 600 ml de água para injeções (p.i) mediante aquecimento moderado.

Após a adição de 4,92 g (10 mmol) do monohidrato do sal de cálcio-trissódico do DTPA, $\text{CaNa}_3\text{-DTPA}$, completa-se com água p.i até 1000 ml. A solução é ultrafiltrada, é embalada em frascos e é esterilizada por calor e está pronta para utilização em aplicação parentérica.

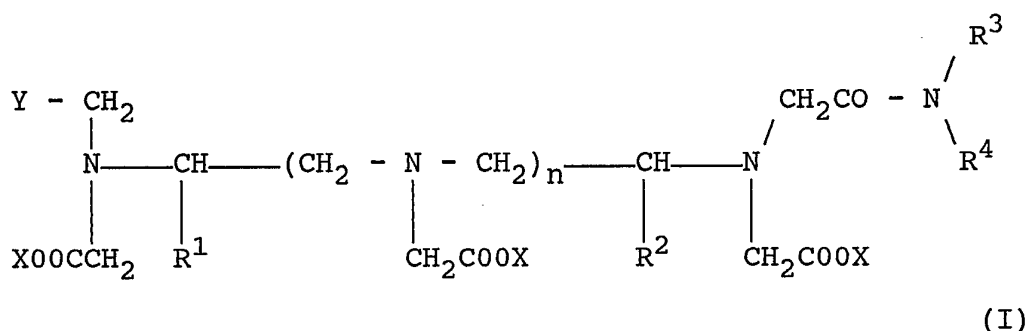
Preparação de uma forma de administração em pó

89,61 g (0,1 mol) do sal de meglumina descrito no exemplo 10 são moídos finamente com 25 g de sacarose e 5 g de Pluronic^(R) F 68 e 10 mg de um aromatizante de framboesa. O pó é embalado em saquetas e está pronto para utilização em aplicações orais.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1 -

Processo para a preparação de composições para o diagnóstico RMN e composições farmacêuticas, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo compostos complexos fisiologicamente aceitáveis na fórmula geral I



ma qual

n representa os números 0, 1 ou 2,

R^1 e R^2 representam átomos de hidrogénio, grupos alquilo inferiores, grupos fenilo, grupos benzilo ou se n representar o número 0, também representam em conjunto um grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno,

R^3 representa um radical de hidrocarboneto alifático, saturado, insaturado, de cadeia linear ou ramificada, ou cíclico, tendo até 16 átomos de carbono, ou se R^4 representar um átomo de hidrogénio, representa um grupo cicloalquilo ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituído por um ou mais grupos dialquilamino com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo ou por um ou mais grupos alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono,

R^4 representa um átomo de hidrogénio, um radical de hidrocarboneto saturado até 16 átomos de carbono, ou

R^3 e R^4 em conjunto formam um anel de 5 ou 6 membros, saturado ou insaturado, eventualmente substituído por um ou mais radicais alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, radicais hidroxialquilo com 1 a 5 átomos de carbono, um radical acilo com 2 a 6 átomos de carbono eventualmen-

te hidroxilado com alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, por hidroxi, carbamoilo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono substituído por carbamoilo, um radical carbamoilo, um radical carbamoilo substituído no azoto de carbamoilo por 1 ou 2 radicais alquilo com 1 a 6 átomos de carbono cada um — que também podem formar um anel contendo eventualmente um átomo de oxigénio — ou por um radical acilamino com 1 a 6 átomos de carbono ou um radical alquilamino com 1 a 6 átomos de carbono, contendo eventualmente o anel de 5 ou 6 membros um outro átomo de azoto, de oxigénio ou de enxofre, ou um grupo carbonilo,

X representa um átomo de hidrogénio e/ou um equivalente de um ião metálico, de pelo menos um elemento de número atómico 21-29, 42, 44 ou 58-70,

Y representa um grupo COOX ou CON $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ / \\ \text{R}^4 \end{array}$ -

com a condição de que pelo menos dois dos substituintes X representam um equivalente de um ião metálico, assim como os seus sais com bases orgânicas e/ou inorgânicas, de modo que as composições obtidas contenham 50 µml/l a 2 mol/l de agente de diagnóstico.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporarem compostos de fórmula geral I

nos quais

n representa o número 1,

R¹ e R² representam átomos de hidrogénio,

R³ representa um radical de hidrocarboneto alifático, saturado, insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico, tendo até 16 átomos de carbono, ou se R⁴ representar um átomo de hidrogénio representa um grupo cicloalquilo ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituídos por um ou mais grupos dialquilamino

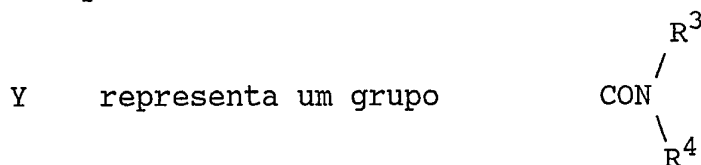
com 1 a 6 átomos de carbono em cada parte alquilo ou por um ou mais grupos alcoxi 1 a 6 átomos de carbono, R^4 representa um átomo de hidrogénio, um radical de hidrocarboneto saturado, insaturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclico, tendo até 16 átomos de carbono, X e Y representam os radicais definidos na reivindicação 1.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporarem compostos de fórmula I nos quais Y representa um grupo COOX.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporarem compostos de fórmula I nos quais

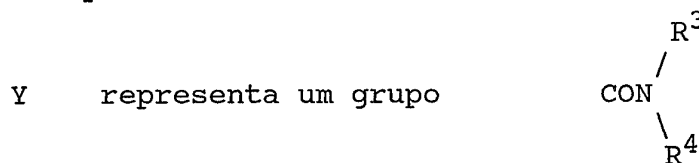


- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se incorporarem compostos de fórmula I nos quais Y representa um grupo COOX.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se incorporarem compostos de fórmula I nos quais



- 7ª -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores caracterizado por se incorporarem nomeadamente os seguintes compostos

complexo de gadolínio da 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxilato de fenilo-monoamida,

complexo de gadolínio da N,N'-difenildiamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico,

complexo de gadolínio da N,N'-dibenzil-diamida do ácido 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecano-dicarboxílico,

complexo de gadolínio da 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecano-dicarboxilato de benzilo-monoamida,

complexo de disprósio(III) da 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxilato de benzilo-monoamida,

complexo de gadolínio da 3,6,9-tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxilato de t-butilo-monoamida,

complexo de gadolínio de ácido 3,6-bis(carboximetil)-9-(4-metoxibenzilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico,

complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis(carboximetil)-9-(N-undecilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico,

complexo de gadolínio do ácido 3,6-bis(carboximetil)-9-(1-hexadecilcarbamoilmetil)-3,6,9-triazaundecanodicarboxílico,

assim como os seus sais com bases orgânicas e/ou inorgânicas.

A requerente reivindica a priorida-

de do pedido alemão apresentado em 16 de Agosto de 1989, sob
o Nº. P 39 27 444.6.

Lisboa, 16 de Agosto de 1990

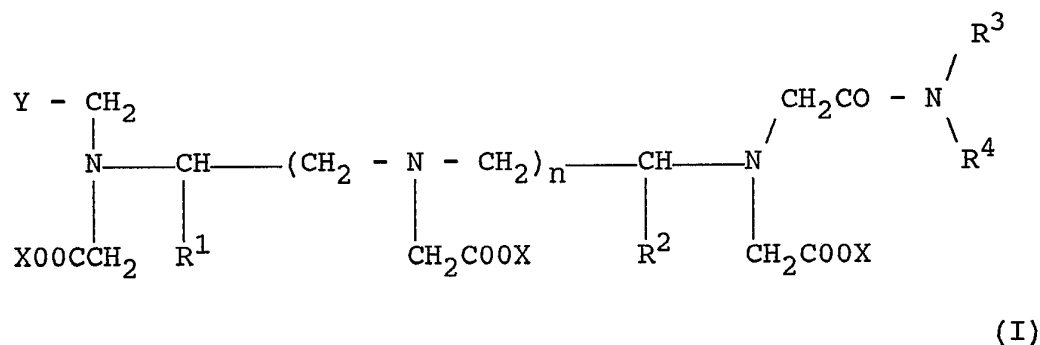
~~o AGENTE NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL~~

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a large, looping flourish on the right side.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO RMN E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE CONTÊM COMPOSTOS COMPLEXOS DE AMIDAS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de composições para o diagnóstico RMN e composições farmacêuticas, que compreende incorporar-se como ingrediente activo compostos complexos fisiologicamente aceitáveis de fórmula geral I



assim como os seus sais com bases orgânicas e/ou inorgânicas de modo que as composições obtidas contenham 50 $\mu\text{mol/l}$ a 2 mol/l de agente de diagnóstico.