

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 85 794

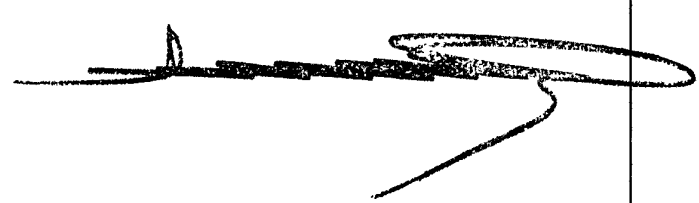
REQUERENTE: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã,
com sede em Berlim e Bergkamen, 170-
- 178 Mullerstrasse, Berlin 65,
Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS
DE METAIS PESADOS DE AMIDAS DE ÁCIDOS
POLICARBOXILICOS SUBSTITUIDOS"

INVENTORES: Heinz Gries, Bernd Raduchel, Hans-
-Joachim Weinmann, Wolfgang Mutzel
e Ulrich Speck

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

Alemanha, em 26 de Setembro de 1986, sob o No.P 36 33 245



Memória descritiva referente à patente de invenção de SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em Berlim e Bergkamen (endereço postal: 170-178 Müllerstrasse, Berlim 65), República Federal Alemã, (inventores: Dr. Heinz Gries, Dr. Bernd Raddehnel, Dr. Hans-Joachim Weinmann, Dr. Wolfgang Mützel, Dr. Ulrich Speck, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS DE METAIS PESADOS DE AMIDAS DE ÁCIDOS POLICARBOXÍLICOS SUBSTITUÍDOS".

Memória descritiva

A presente invenção refere-se ao objecto indicado nas Reivindicações da patente, isto é, a novos agentes complexantes, complexos e sais complexos, composições que contêm estes compostos, sua utilização no diagnóstico, processo para a preparação destes compostos e composições, assim como a um material de partida apropriado para esse efeito.

Os complexos metálicos são já utilizados como agentes de contraste, desde o início dos anos 50, para a radiologia. Os compostos então utilizados, no entanto, eram de tal maneira tóxicos que a sua utilização não foi possível em seres humanos. Foi, por consequência, muito surpreendente que determinados sais complexos se tenham mostrado ser suficientemente assi



miláveis, de modo que se tenha podido conseguir a sua utilização de rotina em seres humanos, para finalidades de diagnóstico.

Nos Pedidos de Patente EP 71564, EP 130934, DE-OS 3401052, PCT WO 86/02841 e PCT WO 86/02005, são reivindicados novos complexos e sais complexos utilizáveis como agentes auxiliares de diagnóstico, principalmente como agentes auxiliares de diagnóstico nos ensaios de ressonância magnética nuclear.

Todos os complexos até agora conhecidos e os seus sais, na sua utilização clínica, originam problemas relativamente à assimilabilidade e/ou selectividade do composto e/ou estabilidade. Além disso, os complexos reivindicados nos dois últimos Pedidos de Patente mencionados possuem uma lipofilia demasiadamente elevada. Estes problemas são de tal forma importantes quanto maiores forem as doses dos produtos derivados dos complexantes necessários. A utilização, em si útil, de elementos pesados como componentes de agentes de contraste radiográfico a administrar parentericamente tem falhado devido à insuficiente compatibilidade dos compostos deste tipo. Nas substâncias paramagnéticas até agora reivindicadas para a tomografia de "spin" nuclear ou ensaiadas para esse fim, a diferença entre a dose activa e a dose tóxica de acordo com experiências feitas em animais é relativamente pequena e/ou então elas apresentam uma pequena especificidade dos órgãos e/ou estabilidade e/ou acção de fortalecimento do contraste e/ou a sua compatibilidade é insuficiente.

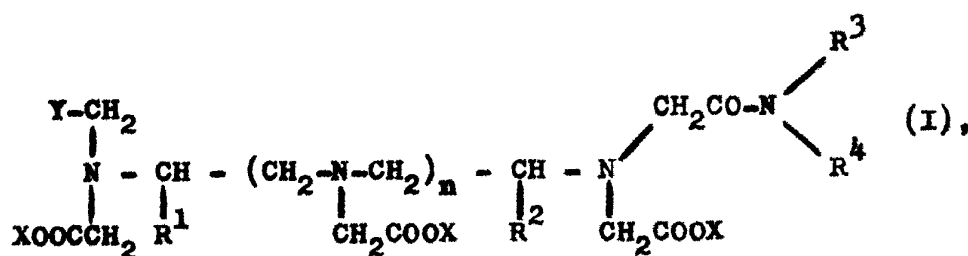
Existe por consequência ainda a necessidade para múltiplas finalidades, de compostos complexos sobretudo mais compatíveis mas também mais estáveis, muito solúveis e suficientemente selectivos.

A invenção tem como objectivo colocar à disposição estes compostos e composições, assim como um processo para a sua preparação e, ainda, um material de partida apropriado. Este objectivo é atingido pela presente invenção.

A Requerente descobriu que compostos que consistem no anão de uma amida complexante e em um ou mais iões

centrais dum elemento com os números atômicos 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49, 57-83 e, eventualmente, um ou mais catiões de uma base inorgânica e/ou orgânica ou de um aminoácido são, surpreendentemente, extraordinariamente apropriados para a preparação de agentes de diagnóstico de ressonância magnética nuclear, radiográfico e de radio-diagnóstico.

Os compostos de acordo com a presente invenção fisiologicamente assimiláveis são representados pela fórmula geral I:



na qual

n representa um dos números 0, 1 ou 2;

R^1 e R^2 significam átomos de hidrogénio, grupos alquilo inferior, grupos fenilo, grupos benzilo ou, se n significar o número 0, representam conjuntamente um grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno;

R^3 significa um radical hidrocarbonado alifático, saturado ou não saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclica, com até dezasseis átomos de C ou, se R^4 for um átomo de hidrogénio, significa um grupo cicloalquilo ou um grupo arilo ou aralquilo, eventualmente substituído por um ou mais grupos dialquilamino em $\text{C}_1\text{-C}_6$ ou por um ou mais grupos alcoxi em $\text{C}_1\text{-C}_6$;

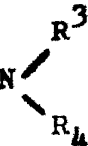
R^4 significa um átomo de hidrogénio ou um radical hidrocarbonado saturado, não saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclica com até 16 átomos de C, ou

R^3 e R^4 , conjuntamente, significam um anel pentagonal ou hexagonal, saturado ou não saturado, eventualmente substituído por um ou mais grupos alquilo em $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo em $\text{C}_1\text{-C}_5$, ou por um grupo acilo em $\text{C}_2\text{-C}_6$, eventualmente hi



drexilado ou alcoxilado em C_1-C_6 , hidroxí, carbamoílo, alquile em C_1-C_6 substituído por carbamoílo, carbamoílo substituído no átomo de azoto por um radical ou por dois radicais alquile em C_1-C_6 os quais também podem formar um anel que, eventualmente, contém um átomo de oxigénio, ou substituído por acilamino em C_1-C_6 ou alquilamino em C_1-C_6 , que eventualmente contém um outro átomo de azoto, de oxigénio ou um grupo carbonilo;

X significa um átomo de hidrogénio e/ou um equivalente de um ião metálico; e

Y significa um grupo das fórmulas $COOX$ ou CON 

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

Os compostos da fórmula geral I, em que X tem a significação de hidrogénio, são designados como agentes complexantes e aqueles em que, pelo menos, dois substituintes X têm a significação dum equivalente de ião metálico, designam-se como complexos metálicos.

O elemento com o número atómico acima mencionado, que forma o ião central do sal complexo fisiologicamente aceitável, pode para as finalidades de utilização referidas para os agentes de diagnóstico de acordo com a presente invenção, também ser evidentemente um elemento radioactivo.

Se o agente de acordo com a presente invenção se destina a ser utilizado como diagnóstico no ensaio de ressonância magnética nuclear (veja-se o Pedido de Patente Europeia Número 71564), então o ião central do sal complexo deve ser paramagnético. Isto acontece especialmente com os iões bivalentes ou trivalentes dos elementos com os números atómicos 21-29, 42, 44 e 57-70. São iões apropriados, por exemplo, o ião crómio(III), manganês(II), ferro(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II), praseodímio(III), neodímio(III), samário(III) e itérbio(III). Por causa do seu muito intenso momento magnético, são especialmente

preferidos os iões gadolínio(III), térbio(III), disprésio(III), hólmio(III), érbio(III) e ferro(III).

Para a utilização dos agentes de acordo com a presente invenção no diagnóstico da medicina nuclear, o ião central deve ser radioactivo. São apropriados, por exemplo, isótopos radioactivos dos elementos cobre, cobalto, gálio, germânio, ítrio, estrôncio, tecnécio, índio, itérbio, gadolínio, samário e irídio.

Se a composição de acordo com a presente invenção se destina a ser utilizada no diagnóstico e na terapia com raios X, então o ião central deve derivar de um elemento de maior número atómico para se conseguir uma suficiente absorção da radiação X. Descobriu-se que são apropriadas para esta finalidade as composições de diagnóstico que contêm um sal complexo fisiologicamente aceitável com iões centrais dos elementos com os números atómicos compreendidos entre 21-29, 42, 44, 57-83; eles são, por exemplo, o ião lantânio(III) e os iões acima mencionados da série dos elementos lantanídeos.

Como substituintes alquilo R^3 e R^4 , interessam radicais hidrocarbonados saturados, não saturados, de cadeia linear ou ramificada ou cíclica, com até dezasseis átomos de C, de preferência, hidrocarbonetos saturados com um até dez átomos de C, em especial, hidrocarbonetos saturados com um até cinco átomos de C. Por exemplo, podem mencionar-se os radicais metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, propenilo.

Se R^4 significar um átomo de hidrogénio, R^4 pode também significar um grupo arilo em C_6-C_{10} ou um grupo arilo em C_1-C_{10} -alquilo em C_1-C_6 , que pode ser mono-substituído ou poli-substituído (até três vezes) por grupos dialquilamino em C_1-C_6 ou por um ou mais (até três) grupos alcoxi em C_1-C_6 , por exemplo, um grupo fenilo ou benzilo.

O anel heterocíclico pentagonal ou hexagonal, formado por R^3 e R^4 com inclusão do átomo de azoto de amida, pode ser saturado, não saturado e/ou substituído e pode eventualmente conter um átomo de azoto, de oxigénio ou de enxofre ou um

grupo carbonilo.

O heterociclo pode ser substituído por um grupo hidroxil, alquilo em C_1-C_6 , por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, um grupo hidroxil-alquilo em C_1-C_5 , por exemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, ou por um grupo acilo em C_2-C_6 , por exemplo, acetilo, propionilo, o qual eventualmente pode ser substituído por um grupo hidroxil ou por um grupo alcóxil em C_1-C_6 , por exemplo, metoxil, etoxil.

Como outro substituinte, pode mencionar-se o grupo carbamóil, que está ligado directamente ao heterociclo ou está separado deste por um grupo alquileno em C_1-C_6 , por exemplo, metileno, etileno, propileno e, eventualmente, está mono-substituído ou di-substituído no átomo de azoto por um ou dois radicais alquilo em C_1-C_6 , por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, que, eventualmente, formam um anel como, por exemplo, um anel de pirrolidina ou de piperidina. O átomo de azoto do carbamóil pode também ser um componente dum anel de morfolina.

Como outro substituinte possível do heterociclo, pode mencionar-se um grupo de amina primária ou secundária, eventualmente substituído por um grupo alquilo em C_1-C_6 ou acilo em C_1-C_6 , como, por exemplo, o grupo metilamino, etilamino, acetilamino, propionilamino.

Se o heterociclo for substituído, o número total de substituintes é de 1 até 3.

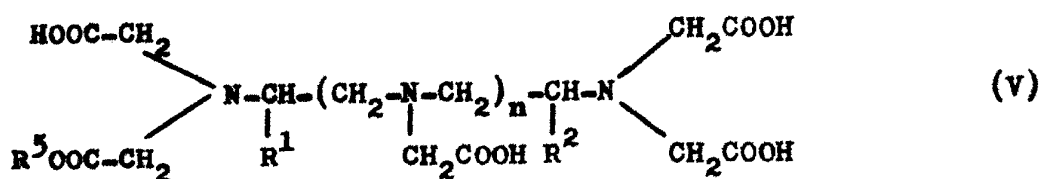
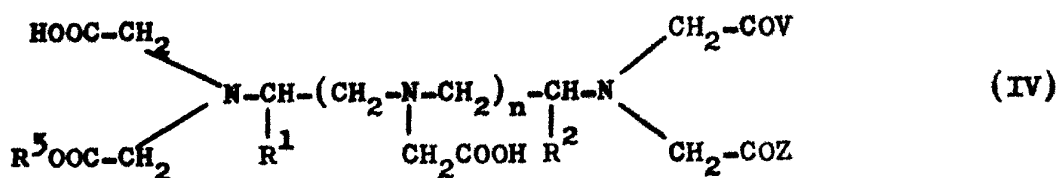
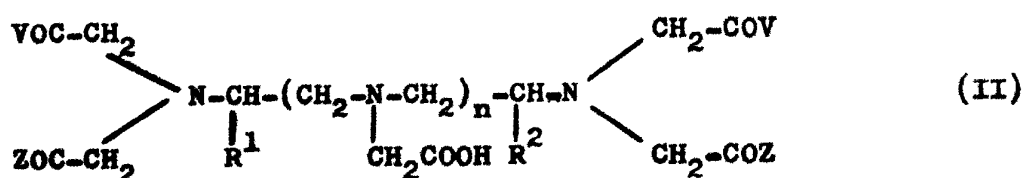
Como heterociclos apropriados podem mencionar-se, por exemplo, o anel pirrolidinil, piperidil, pirazolidinil, pirrolinil, pirazolinil, piperazinil, morfolinil, imidazolidinil, oxazolidinil, tiazolidinil.

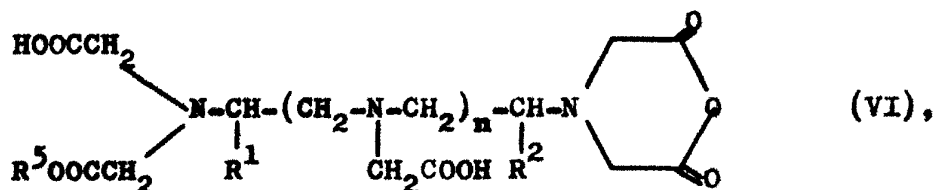
Se nem todos os átomos de hidrogénio de azida são substituídos pelo ião central, então um, vários ou todos os restantes átomos de hidrogénio podem ser substituídos por catiões de bases inorgânicas e/ou orgânicas ou de aminoácidos. Os catiões inorgânicos apropriados são, por exemplo, o ião lítio, o ião potássio, o ião cálcio e, especialmente, o ião sódio. Os

catiões de bases orgânicas apropriados são, entre outros, os catiões de aminas primárias, secundárias ou terciárias como, por exemplo, etanolamina, dietanolamina, morfolina, glucamina, N,N-dimetil-glucamina e, especialmente, N-metil-glucamina. Os catiões de aminoácidos apropriados são, por exemplo, os catiões da lisina, da arginina e da ornitina.

A introdução de grupos amida para a preparação de compostos complexantes de acordo com a presente invenção, quer dizer, de compostos da fórmula geral I, em que X tem a significação de hidrogénio, realiza-se por transformação parcial de grupos carboxile activados em grupos amida dos correspondentes ácidos tetracarboxílicos, pentacarboxílicos ou hexacarboxílicos apropriados que correspondem ao produto final pretendido. Para este processo, interessam todas as possibilidades de síntese conhecidas pelos técnicos no assunto.

Um exemplo é a reacção dos anidridos ou dos ésteres das fórmulas gerais II, IV, V e VI





nas quais

R^1 , R^2 e n têm as significações acima referidas, V e Z conjuntamente representam um átomo de oxigênio ou V significa um grupo hidroxí e Z representa o agrupamento OR^5 em que R^5 é um radical alquilo em C_1-C_6 , com aminas da fórmula geral III



na qual

R^3 e R^4 têm as significações acima mencionadas.

Como aminas apropriadas, podem mencionar-se, por exemplo, dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, di-isopropilamina, di-n-butilamina, di-isobutilamina, di-sec.-butilamina, N-metil-n-propilamina, dioctilamina, diciclo-hexilamina, N-etil-ciclo-hexilamina, di-isopropenilamina, benzilamina, anilina, 4-metoxi-anilina, 4-dimetilamino-anilina, 3,5-dimetoxi-anilina, morfolina, pirrolidina, piperidina, N-metil-piperazina, N-etil-piperazina, N-(2-hidroxietil)-piperazina, N-(hidroximetil)-piperazina, isopropilamida do ácido piperazino-acético, N-(piperazinometilcarbonil)-morfolina, N-(piperazinometilcarbonil)-pirrolidina, 2-(hidroximetil)-piperidina, 4-(2-hidroxietil)-piperidina, 2-hidroximetil-piperidina, 4-hidroximetil-piperidina, 2-hidroximetil-pirrolidina, 3-hidroxi-piperidina, 4-hidroxi-piperidina, 3-hidroxi-pirrolidina, 4-piperidona, 3-pirrolidina, piperidino-3-carboxamida, piperidino-4-carboxamida, piperidino-3-carboxo-dietilamida, piperidino-4-carboxo-dimetilamida, 2,6-dimetil-piperidina, 2,6-dimetil-morfolina, N-acetil-piperazina, N-(2-hidroxipropionil)-piperazina, N-(3-hidroxipropionil)-piperazina, N-(metoxi-acetil)-piperazina, 4-(N-acetil-N-metila-

mine)-piperidina, piperidino-4-carboxi-(3-oxapentametileno)-amida, piperidino-3-carboxi-(3-oxapentametileno)-amida, N-(N', N'-dimetil-carbamoil)-piperazina, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, oxazolidina e tiazolidina.

A saponificação de grupos éster ainda eventualmente existentes realiza-se de acordo com os processos conhecidos pelos peritos no assunto, por exemplo, por hidrólise alcalina.

A preparação dos anidridos de ácido da fórmula geral II pode realizar-se de acordo com processos conhecidos, por exemplo, de acordo com as maneiras de proceder descritas na patente Norte-Americana Número 3 660 388 ou na descrição publicada para inspeção pública da Patente Alemã DE-OS 16.95.050, com anidrido acético no seio de piridina. Em determinados casos, é, no entanto, especialmente vantajoso realizar de maneira completa a separação de água com carbo-diimidas no seio de um dissolvente apropriado como, por exemplo, dimetil-formamida ou dimetil-acetamida.

A preparação dos mono-anidridos da fórmula geral VI de acordo com a presente invenção pode realizar-se, no caso de mono-anidrido do éster de etilo do ácido dietileno-triamino-pentaacético, a partir do éster de mono-etilo do DTPA (J. Pharm. Sci., 68, 1979, 194), como se descreve seguidamente:

Ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazo-octano-dicarboxílico

Agita-se à temperatura ambiente durante três dias uma suspensão de 21,1 gramas (50 milimoles) de ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-(etoxicarbonilmetil)-3,6,9-triazo-undecanedicarboxílico no seio de 250 ml de anidrido acético depois da adição de 42,2 ml de piridina. Em seguida, separa-se o precipitado por filtração sob sucção, lava-se por três vezes com 50 ml de anidrido acético de cada vez e agita-se em seguida, durante várias horas, com éter dietílico absoluto. Depois de se separar por filtração sob sucção, lavar com éter dietílico absoluto e secar em vácuo a 40° C, obtêm-se 18,0 gramas (= 89% da teoria)



dum pó branco com o ponto de fusão igual a 195 - 196° C.

Análise Elementar (referida a substância isenta de água) :

Valores calculados : C 47,64; H 6,25; N 10,42 (%)

Valores determinados : C 47,54; H 6,30; N 10,22 (%).

A reacção do anidrido de ácido com obtenção das amidas de acordo com a presente invenção realiza-se em fase líquida. Os meios reaccionais apropriados são, por exemplo, dissolventes apróticos dipolares como acetonitrilo, N-metil-pirrolidona, dimetil-formamida, dimetil-acetamida e semelhantes ou suas misturas. As temperaturas de realização da reacção ficam compreendidas entre cerca de 0 a 100° C, sendo preferidas as temperaturas compreendidas entre 20 e 80° C. Os tempos de realização da reacção ficam compreendidos entre 0,5 hora e dois dias, de preferência, entre uma hora e trinta e seis horas.

A preparação dos ésteres da fórmula geral V realiza-se de acordo com a maneira de proceder conhecida, por exemplo, segundo o processo descrito em R. A. Guilmette e col., J. Pharm. Sci., 68, 194 (1979).

A aminólise dos ésteres realiza-se em fase líquida, por exemplo, no seio de um dissolvente de elevado ponto de ebulição apropriado, tal como dimetil-formamida, dimetil-acetamida ou sulfóxido de dimetilo. As temperaturas de realização da reacção ficam compreendidas entre cerca de 20 e 200° C, sendo preferidas as temperaturas compreendidas entre 100 e 180° C. Os tempos de realização da reacção ficam compreendidos entre duas horas e dois dias, sendo preferidos os tempos de realização da reacção compreendidos entre quatro horas e trinta e seis horas.

Além disso, podem utilizar-se todos os métodos conhecidos pelos peritos no assunto para a transformação de grupos carboxilo em grupos amida para a síntese dos complexantes da fórmula geral I de acordo com a presente invenção; por exemplo, pode utilizar-se o método de reacção com anidridos mistos, de acordo com Krejcarek e Tucker, Biochem. Biophys. Res. Commun., 17, 581 (1977).



Os compostos da fórmula geral I assim obtidos, em que X significa um átomo de hidrogénio, constituem agentes complexantes. Eles podem ser isolados e purificados ou ser transformados sem isolamento prévio nos complexos metálicos da fórmula geral I, em que, pelo menos, dois dos substituintes X têm a significação dum equivalente de ião metálico.

A preparação dos complexos metálicos realiza-se da maneira como se publica nas Memórias Descritivas das Patentes EP 71564, EP 130934 e DE-OS 34.01.052, de acordo com a qual se dissolve ou suspende o óxido metálico ou um sal metálico (por exemplo, o nitrato, acetato, carbonato, cloreto ou sulfato) de elemento com o número atómico 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49, 57-83, em água ou num álcool inferior (como metanol, etanol ou isopropanol) e, seguidamente, se faz reagir com a solução ou com a suspensão da quantidade equivalente do ácido complexante da fórmula geral I, em que X tem a significação dum átomo de hidrogénio, e, em seguida, caso assim se pretenda, se substituem átomos de hidrogénio de azida de grupos ácidos ainda presentes por catiões de bases inorgânicas e/ou orgânicas ou de aminoácidos.

Neste caso, a neutralização realiza-se com o auxílio de bases inorgânicas (por exemplo, hidróxidos, carbonatos, ou bicarbonatos) de, por exemplo, sódio, potássio ou lítio e/ou de bases orgânicas como, entre outras, aminas primárias, secundárias e terciárias como, por exemplo, etanolamina, morfolina, glucamina, N-metil-glucamina e N,N-dimetil-glucamina, assim como de aminoácidos básicos como, por exemplo, lisina, arginina e ornitina.

Para a preparação dos compostos complexos neutros pode, por exemplo, colocar-se o sal complexo ácido em solução aquosa ou em suspensão aquosa numa quantidade tal da base pretendida que se atinja o ponto de neutralidade. A solução assim obtida pode, em seguida, ser concentrada até à secura em vácuo. Frequentemente, é vantajoso precipitar os sais neutros formados por adição de dissolventes miscíveis com água como, por exemplo, álcoois inferiores (metanol, etanol, isopropanol, etc),



cetonas inferiores (acetona, etc.), éteres polares (tetra-hidro-furano, dioxano, 1,2-dimetoxi-etano, etc.) e obter-se assim facilmente o produto cristalizado para isolar e purificar bem. Verificou-se ser especialmente vantajoso adicionar a base pretendida já durante a formação do complexo da mistura reaccional e, dessa forma, economizar uma operação do processo.

Se os compostos complexos ácidos contêm vários grupos azida livres, é frequentemente conveniente preparar sais mistos neutros que contêm tanto catiões inorgânicos como também catiões orgânicos como contra-íões.

Isto pode realizar-se, por exemplo, fazendo reagir o ácido que forma os complexos em suspensão ou em solução aquosa com o óxido ou com o sal do elemento que fornece o ião central e com metade da quantidade de uma base orgânica necessária para a neutralização, isolando-se o sal complexo formado, purificando este, caso se pretenda e, depois, adicionando uma base inorgânica na quantidade necessária para a neutralização completa. A ordem de adição das bases pode também trocar-se.

No caso de utilização de compostos complexos que contêm radio-isótopos, a sua preparação pode realizar-se também de acordo com o método descrito em "Radiotracers for Medical Applications", Volume I, CRC-Press, Boca Raton, Florida, Estados Unidos da América.

A preparação dos agentes de diagnóstico de acordo com a presente invenção realiza-se igualmente de maneira em si conhecida, suspendendo ou dissolvendo os compostos complexos de acordo com a presente invenção - eventualmente com adição das substâncias auxiliares usuais na galénica - em meio aquoso, e, em seguida, esterilizando eventualmente a suspensão ou a solução. Os aditivos apropriados são, por exemplo, tampões fisiologicamente aceitáveis (como, por exemplo, trometamina), pequenas adições de agentes complexantes (por exemplo, ácido dietileno-triamino-pentacético) ou, caso seja necessário, electrólitos como, por exemplo, cloreto de sódio ou, caso seja necessário, agentes anti-oxidantes como, por exemplo, ácido ascórbico.

Se se pretendem obter suspensões ou soluções



dos agentes de acordo com a presente invenção para a administração por via entérica ou outras finalidades em água ou solução fisiológica de sal, então misturam-se com uma ou várias substâncias auxiliares correntes na galénica (por exemplo, metilcelulose, lactose, manite) e/ou agentes tensio-activos (por exemplo, lecitinas, Tweens ^(R), Myrj ^(R)) e/ou substâncias aromáticas para correcção do paladar (por exemplo, óleos etéreos).

Em princípio, é também possível preparar as composições de diagnóstico de acordo com a presente invenção sem se efectuar o isolamento dos sais complexos. Neste caso, deve utilizar-se um cuidado especial para proceder à formação de quelatos, de modo que os sais e as soluções de sais de acordo com a presente invenção fiquem praticamente isentos de iões metálicos não complexantes que actuem toxicamente.

Isso pode fazer-se, por exemplo, com o auxílio de indicadores corados, como por exemplo laranja de xilenol, por titulação controlada, durante o processo de preparação. A invenção refere-se, portanto, também ao processo para a preparação dos compostos complexos e aos seus sais. Como última segurança, efectua-se uma purificação do sal complexo isolado.

Os agentes auxiliares de diagnóstico de acordo com a presente invenção contêm, de preferência, 1 micromole - 1 mole/litro de sal complexo e, como regra geral, são dosados em quantidades compreendidas entre 0,001 e 5 milimoles/kg. Eles são destinados a aplicação por via entérica ou parentérica.

Os compostos complexos de acordo com a presente invenção interessam para utilização

1. para o diagnóstico com raios X e com ensaios de ressonância magnética nuclear, sob a forma dos seus complexos com os iões dos elementos com os números atómicos 21-29, 42, 44 e 57-83;
2. para o radiodiagnóstico e a radioterapia, sob a forma dos seus complexos com os radio-isótopos dos elementos com os números atómicos 27, 29, 31, 32, 38, 39, 43, 49, 64, 70 e 77.



Os meios de acordo com a presente invenção satisfazem as múltiplas exigências necessárias para os agentes de contraste para a tomografia de "spin" nuclear. Eles são extremamente apropriados, depois da administração por via oral ou parentérica, para aumentar a intensidade do sinal e melhorar a imagem obtida com o tomógrafo de "spin" nuclear na sua intensidade de expressão. Os compostos complexos de acordo com a presente invenção podem também ser utilizados vantajosamente como reagentes de desvio, assim como influenciar as propriedades magnéticas dos núcleos atômicos de outros elementos como, por exemplo, ^{19}F e ^{31}P . Além disso, possuem uma elevada actividade que é indispensável para carregar os organismos com as quantidades mínimas possível de substâncias estranhas e a boa assimilabilidade que é indispensável para manter o carácter não invasivo dos ensaios.

A boa solubilidade em água dos meios de acordo com a presente invenção permite preparar soluções de elevada concentração para que a carga em volume do sistema circulatório se mantenha dentro de limites aceitáveis e a diluição seja equilibrada pelos líquidos do corpo, isto é, os agentes de diagnóstico de ressonância magnética nuclear devem ser cem a mil vezes mais solúveis do que os agentes para espectroscopia de ressonância magnética nuclear in vitro. Os meios de acordo com a presente invenção apresentam não só uma elevada estabilidade in vitro, como também uma surpreendente elevada estabilidade in vivo, de modo que se realize apenas uma libertação ou uma permuta extraordinariamente lenta que não estão covalentemente ligados nos complexos - em si venenosos - durante um intervalo de tempo em que os novos meios de contraste são de novo completamente eliminados.

Em geral, os meios de acordo com a presente invenção para utilização como agentes de diagnóstico de ressonância magnética nuclear são doseados em quantidades de 0,001 a 5 milimoles/kg, de preferência, 0,005 - 0,5 milimoles/kg. Os pormenores da utilização são discutidos, por exemplo, em H. J. Weinmann e col., Am. J. of Roentgenology, 142, 619 (1984).

Por exemplo, para a detecção de tumores e de enfartes do coração, são utilizáveis dosagens especialmente bai-


xas (inferiores a 1 mg/kg) de agentes de diagnóstico por ressonância magnética nuclear específica de órgãos.

Os meios de acordo com a presente invenção são apropriados como agentes de radio-diagnóstico por causa das suas propriedades radio-ativas favoráveis e da boa estabilidade dos compostos complexos neles contidos.

Pormenores sobre a sua utilização e dosagem são descritos, por exemplo, em "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, Estados Unidos da América.

Os agentes de acordo com a presente invenção são excelentemente apropriados como agentes de contraste de raios X, em que é especialmente de realçar o facto de eles se deixarem reconhecer sem quaisquer indicações de reacções do tipo anafiláxico conhecidas relativamente aos meios de contraste que contêm iodo em ensaios bioquímicos e farmacológicos. Elas são especialmente valiosas por causa das favoráveis propriedades de absorção em zonas de maiores tensões dos vasos para as técnicas de subtração digital.

Em geral, os meios de acordo com a presente invenção para utilização como agente de contraste de raios X são doseados em analogia, por exemplo, com meglomina-diatrizoate, em quantidades de 0,1 - 5 milimoles/kg, de preferência, 0,25 - 1 milimole/kg.

Os pormenores da utilização dos meios de contraste de raios X são discutidos, por exemplo, em Barke, Rontgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) e P. Thurn, E. Bucheler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977).

Em resumo, é assim possível sintetizar-se novos complexantes, complexos metálicos e sais de complexos metálicos que proporcionam novas possibilidades na medicina de diagnóstico e terapêutica. Sobretudo, é importante o desenvolvimento de novos processos de formação de imagens que são valiosas no diagnóstico da medicina.

Os seguintes Exemplos servem para esclarecer o objecto da presente invenção.

Exemplo 1

a) Ácido N⁶-carboximetil-N³-etoxicarbonilmetil-N⁹-3-oxapentametileno-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Em 30 ml de dimetil-formamida, suspendem-se 2,42 gramas (6 milimoles) de ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil)-N⁶-(etoxicarbonil-metil)-3,6-diaza-octano-dicarboxílico. Em seguida, à temperatura de -5° C, adicionam-se 3,04 gramas (30 milimoles) de trietilamina e 0,52 ml (6 milimoles) de morfolina e agita-se a esta temperatura durante duas horas e depois à temperatura ambiente durante a noite. Concentra-se a solução até à secura sob vácuo e tritura-se o resíduo com 100 ml de éter di-isopropílico durante várias horas. Separa-se por filtração sob sucção, depois de recristalização em etanol, obtêm-se 2,2 gramas (76% da teoria) dum pó branco, com o ponto de fusão igual a 130° C (com formação de espuma).

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 48,97; H 6,99; N 11,41 (%)

Valores determinados : C 48,78; H 7,15; N 11,55 (%).

b) Ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-3-oxapentametileno-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Em 12 ml de água e 3 ml (15 milimoles) de lexiúvia de hidróxido de sódio 5 N, dissolve-se 0,74 grama (1,5 milimoles) do composto obtido na alínea a). Agita-se à temperatura ambiente durante duas horas, leva-se a pH 7 por adição de Amberlite^(R) IR 120, concentra-se o filtrado até 10 ml, acidula-se por adição de 8 ml de Amberlite^(R) IR 120, separa-se por filtração sob sucção e concentra-se o filtrado até à secura, em vácuo. Obtêm-se 720 mg (100% da teoria) dum pó branco, que contém água de hidratação, com o ponto de fusão de 122° C (com formação

de espuma).

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 46,75; H 6,54; N 12,11 (%)

Valores determinados : C 46,52; H 6,80; N 12,02 (%).

c) Sal de sódio do complexo de gadolínio(III) do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-3-oxapentametileno-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

No seio de 5 ml de água a 50° C, aquecem-se 720 mg (1,5 milimoles) do composto obtido na alínea b), com 371 mg (0,75 milimole) de carbonato de gadolínio(III), Gd₂(CO₃)₃, durante o tempo necessário para terminar a libertação do dióxido de carbono. Em seguida, regula-se o pH da solução ao valor de 7,2, por adição de lexívia de hidróxido de sódio 0,1 N e concentra-se a solução até à secura em vácuo. Depois da secura em vácuo a 50° C, obtêm-se 980 mg de um pó branco que contém água de hidratação, com um ponto de decomposição superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água):

Valores calculados : C 33,85; H 4,10; N 8,77; Gd 24,62(%)

Valores determinados : C 33,71; H 4,41; N 8,50; Gd 24,30(%)

Exemplo 2

a) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(3-oxapentametileno-carbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Numa mistura constituída por 5,23 ml (60 milimoles) de morfolina e 55 ml de água, dissolvem-se 7,15 gramas (20 milimoles) de ácido 1,5-bis-(2,6-dioxomorfolino)-3-azapentano-3-acético. Depois de dezasseis horas, adicionam-se 6,69 gramas (20 milimoles) de acetato de gadolínio(III), dissolvidos em 80 ml de água agita-se durante a noite e faz-se passar a so-

lução reaccional através de uma coluna com 200 ml de resina permutadora de aniões IRA 410. Elui-se com 1 litro de água e adiciona-se o eluído a 80 ml de resina permutadora de catiões IRC 50. Elui-se com água (1,5 litros), concentra-se o eluído em vácuo até perfazer 200 ml e agita-se a solução com 10 ml de resina permutadora de aniões IRA 410 durante trinta minutos, filtra-se sob sucção e agita-se o filtrado durante mais trinta minutos com 10 ml de resina permutadora de catiões IRC 50, separa-se por filtração sob sucção e evapora-se o filtrado em vácuo. Pulveriza-se o resíduo e seca-se em vácuo a 70° C. Obtêm-se 8,90 gramas de composto referido em título, sob a forma de pó branco com o ponto de fusão superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 38,53; H 5,00; Gd 22,93; N 10,21 (%)

Valores determinados : C 38,31; H 5,07; Gd 23,19; N 10,08 (%).

b) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³, N⁹-bis-(tetrametileno-carbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecanedicarboxílico, por reacção com pirrolidina

Propriedades : pó branco com um ponto de fusão superior a 300°C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 40,42; H 5,24; Gd 24,05; N 10,71 (%)

Valores determinados: C 40,24; H 5,05; Gd 24,05; N 10,75 (%).

c) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³, N⁹-bis-(pentametileno-carbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico por reacção com piperidina

Propriedades : pó branco com um ponto de fusão superior a 300°C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 42,28; H 5,62; Gd 23,06; N 10,27 (%)

Valores determinados : C 42,01; H 5,57; Gd 23,24; N 10,31 (%).

- d) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³, N⁹-bis-[N,N-3-(2-hidroxi-etil)-3-azapentametileno-carbamoil-metil]-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico por reação com N-(2-hidroxi-etil)-piperazina

Propriedades: pó branco com um ponto de fusão superior a 300°C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 40,46; H 5,75; Gd 20,37; N 12,70 (%)

Valores determinados : C 40,53; H 5,91; Gd 20,18; N 12,55 (%).

- e) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³, N⁹-bis-[N,N-(1-hidroxi-metil)-pentametileno-carbamoil-metil]-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico por reação com 2-hidroxi-metil-piperidina

Propriedades: pó branco com um ponto de fusão superior a 300°C.

Análise Elementar (em relação a substância isenta de água) :

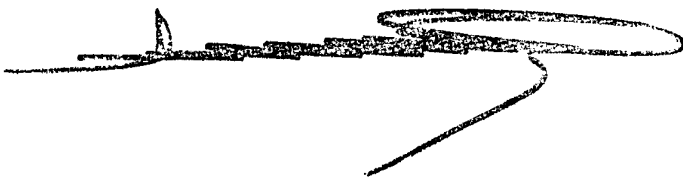
Valores calculados : C 42,09; H 5,71; Gd 21,20; N 9,44 (%)

Valores determinados : C 42,01; H 5,62; Gd 21,45; N 9,53 (%).

Exemplo 3

Sal de sódio do complexo de gadolínio(III) do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-(3-oxapentametileno)-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Num autoclave de um litro, aquecem-se a 110° C 42,1 gramas (0,1 mole) de ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-etoxicarbonil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico (preparado de acordo com J. Pharm. Sci., 68 (1979), 194) com 87,12 gramas (1 mole) de morfolina. Depois de se arrefecer, dissolve-se em 200 ml de metanol e concentra-se em vácuo até à secura. Dissolve-se o resíduo em 500 ml de água e mistura-se com 41,2 gramas (0,1 mole) de acetato de gadolínio(III) (teor de água = 18,9%). Agita-se a solução à temperatura ambiente durante duas horas, dessaliniza-se com Amberlite^(R) IRA 410 e, depois, com



Amberlite^(R) IR 120 e regula-se a pH 7,2 o filtrado mediante adição de lexívia de hidróxido de sódio 2N. Depois de se liofilizar, obtêm-se 68,5 gramas (96,3% da teoria) do sal pretendido tetra-hidratado, sob a forma dum pó branco com o ponto de fusão de 275° C (com formação de espuma).

Análise Elementar (em relação a substância isenta de água) :

Valores calculados : C 33,85; H 4,10; N 8,77; Gd 24,62 (%)

Valores determinados : C 33,93; H 4,25; N 8,91; Gd 24,48 (%).

Exemplo 4

Complexo de Mn(II) de trans-1,2-diamino-N,N'-bis-(carboximetil)-N,N'-bis-(3-oxapentametileno-carbamoil-metil)-ciclo-hexano

Suspendem-se 9,3 gramas (30 milimoles) de 4,4'-1,2-ciclo-hexanodiiil)-bis-(2,6-morfolinodiona), preparada de acordo com a Memória Descritiva publicada para inspecção pública da Patente Alemã DOS DE 3 324 236, em 50 ml de água e mistura-se com 5,23 ml (60 milimoles) de morfolina. Depois de se agitar durante dezasseis horas à temperatura ambiente, mistura-se a solução reaccional límpida com 3,45 gramas (30 milimoles) de carbonato de manganês(II), $MnCO_3$, sob desgasagem com azoto. Depois de terminar a libertação de CO_2 , liofiliza-se a solução. Obtêm-se 18,4 gramas do composto referido no título, sob a forma de pó castanho contendo água de hidratação, com um ponto de fusão superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água):

Valores calculados : C 49,16; H 6,38; N 10,42; Mn 10,22 (%)

Valores determinados : C 49,33; H 6,52; N 10,20; Mn 10,50 (%).

Exemplo 5

Complexo de gadolínio(III) de N,N'-bis-(2-carbamoil-pentametileno)-diamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Sob agitação, a uma solução de 8,09 gramas

(60 milimoles; a 95%) de piperidino-3-carboxamida em 80 ml de água, adicionam-se 7,15 gramas (20 milimoles) de ácido 1,5-bis-(2,6-dioxemorfolino)-3-aza-pentano-3-acético, agita-se à temperatura ambiente durante vinte horas e, em seguida, mistura-se com 6,69 gramas (20 milimoles) de acetato de gadolínio(III) dissolvidos em 80 ml de água. Depois de mais vinte e quatro horas, faz-se passar a solução reaccional através de uma coluna com 20 ml de resina permutadora de aniões IRA 410, elui-se com 1 litro de água e adiciona-se o eluído a 80 ml de resina permutadora de catiões IRC 50. Concentra-se o eluído até perfazer cerca de 200 ml, em vácuo, agita-se a solução com 10 ml de IRA 410, filtra-se, agita-se com 10 ml de IRC 50, filtra-se e evapora-se a solução até à secura em vácuo.

Obtêm-se 11,2 gramas do composto indicado em título, sob a forma de pó branco, com o ponto de fusão superior a 300° C, teor de água : 3,45%.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 40,67; H 5,25; Gd 20,48; N 12,77 (%)

Valores determinados : C 40,74; H 5,44; Gd 20,33; N 12,78 (%).

Exemplo 6

Complexo de gadolínio(III) de N,N'-bis-(3-carbamoil-pentametileno)-diamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Em vez da piperidino-3-carboxamida do Exemplo 5, usaram-se 60 milimoles de piperidino-4-carboxamida e obtêm-se 8,08 gramas do complexo de gadolínio de N,N'-bis-(3-carbamoil-pentametileno)-diamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico.

Ponto de fusão superior a 300° C; teor de água: 3,60%.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 40,67; H 5,25; Gd 20,48; N 12,77 (%)

Valores determinados : C 40,62; H 5,80; Gd 20,39; N 12,59 (%).

Exemplo 7

Sal de N-metil-glucamina do complexo de gadolínio(III) do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-dietil-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Num autoclave de 1 litro, aquecem-se a 110° C durante trinta horas 42,1 gramas (0,1 mole) de ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-etoxicarbonil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico (preparado de acordo com J. Pharm. Sci., 68 (1979), 194) com 73,1 gramas (1 mole) de dietilamina. Depois de se deixar arrefecer, dissolve-se em 200 ml de metanol e concentra-se em vácuo até à secura. Obtém-se 73,4 gramas dum sal de tetraetilamónio do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-dietil-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico. À solução do sal em 500 ml de água, adicionam-se 41,2 gramas (0,1 mole) de acetato de gadolínio(III) (teor de água: 18,9%) e agita-se à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, des-saliniza-se a solução com resina permutadora de iões e regula-se a pH 7,0 por adição de N-metil-glucamina. Depois de se liofilizar, obtém-se 74,3 gramas do sal pretendido, sob a forma de pó branco contendo água de hidratação, com um ponto de decomposição que é superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 37,68; H 5,69; N 8,79; Gd 19,73 (%)

Valores determinados: C 37,44; H 5,80; N 8,71; Gd 19,91 (%).

Exemplo 8

Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dimetilcarbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Num autoclave de 1 litro, aquecem-se durante trinta horas a 100° C 44,9 gramas (0,1 mole) de ácido 6-carboximetil-3,9-bis-(etoxicarbonil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico, preparado de acordo com J. Pharm. Sci., 68 (1979), 194, com 100 ml de etanol e 45 gramas (1 mole) de dime-


tilamina. Depois de se arrefecer, concentra-se em vácuo até à secura e dissolve-se o resíduo em 200 ml de água. Mistura-se com uma solução de 41,2 gramas de acetato de gadolínio(III) (0,1 mole; teor de água : 18,87%) e agita-se à temperatura ambiente durante duas horas. Em seguida, des-saliniza-se a solução com resinas permutadoras de íões e liofiliza-se. Obtêm-se 58,0 gramas (94% da teoria) de complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dimetil-carbamoil-metil)-3,6,9-diaza-undecanodicarboxílico, sob a forma de mono-hidrato, com um ponto de decomposição superior a 305° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 35,93; H 5,03; N 11,64; Gd 26,13 (%)

Valores determinados : C 36,15; H 5,21; N 11,77; Gd 26,02 (%).

Exemplo 9

Sal de sódio do complexo de disprósio(III) do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-fenil-carbamoil-metil-3,6,9-diaza-undecano-dicarboxílico

a) Ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-fenil-carbamoil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Num autoclave de 1 litro, aquecem-se a 110° C durante trinta horas 42,1 gramas (0,1 mole) de ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-etoxicarbonil-metil-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico com 93,1 gramas (1 mole) de anilina. Depois de se arrefecer, dissolve-se o conteúdo do autoclave em 800 ml de metanol e concentra-se a solução em vácuo até à secura. Trata-se o resíduo com 800 ml de água e extrai-se o excesso de anilina com cloreto de metileno completamente. Depois de se destilar parcialmente, faz-se passar a fase aquosa através de 100 ml de Amberlite^(R) IR 120. Concentra-se o eluído ácido até à secura e seca-se o resíduo em vácuo a 50° C. Obtêm-se 35,1 gramas (75% da teoria) de pó branco, com um ponto de fusão igual a 125° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água):

Valores calculados : C 51,27; H 6,03; N 11,96 (%)

Valores determinados : C 51,44; H 6,21; N 12,03 (%).

b) Suspendem-se 3,9 gramas (8,3 milimoles) do composto obtido na alínea a) em 50 ml de água e mistura-se com 2,82 gramas (8,3 milimoles) de acetato de disprósio(III). Agita-se a 60° C durante duas horas, depois de se deixar arrefecer até à temperatura ambiente e eliminam-se os iões acetato com uma resina permutadora. Regula-se o pH da solução de maneira a ser igual a 7 por adição de leixívia de hidróxido de sódio 0,1 N. Depois de se concentrar até à secura, obtém-se, com rendimento quantitativo, o sal complexo pretendido, sob a forma de pó amarelado que contém água de cristalização.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 36,96; H 3,72; N 8,62; Dy 25,00 (%)

Valores determinados: C 36,85; H 3,92; N 8,81; Dy 25,23 (%).

Exemplo 10

Complexo de gadolínio(III) do ácido N³-carboximetil-N³,N⁹-bis-(N-metil-N-n-propil-carbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico

Dissolvem-se 7,15 gramas (20 milimoles) de ácido 1,5-bis-(2,6-dioxomorfolino)-3-azapentano-3-acético numa mistura constituída por 4,39 gramas (60 milimoles) de N-metil-n-propilamina a 60 ml de água. Depois de decorridas vinte horas, trata-se com 6,69 gramas (20 milimoles) de acetato de gadolínio(III), dissolvido em 80 ml de água. Depois de mais dezasseis horas, filtra-se a solução e faz-se passar o filtrado através de uma coluna com 200 ml de resina permutadora de aniões IRA 410. Elui-se com 1 litro de água e faz-se passar o eluído através de 80 ml de resina permutadora de catiões IRC 50. Em seguida, concentra-se o eluído em vácuo até perfazer o volume de 150 ml e agita-se a solução durante uma hora com 10 ml de resina permutadora de aniões IRA 410 e filtra-se. Agita-se o filtra



do durante mais uma hora com 10 ml de resina permutadora de catiões IRC 50, filtra-se e evapora-se a solução em vácuo. Pulveriza-se o resíduo e seca-se a 70° C em vácuo. Obtêm-se 8,73 gramas do composto indicado em título, sob a forma de pó branco, com o ponto de fusão superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 40,17; H 5,82; Gd 23,90; N 10,65 (%)

Valores determinados : C 39,98; H 5,99; Gd 24,20; N 10,66 (%).

Se se proceder de acordo com a maneira de proceder anteriormente mencionada e substituindo a N-metil-n-propilamina por uma outra amina, obtêm-se os seguintes compostos complexos:

a) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dietil-carbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico por reacção com dietilamina.

Propriedades: pó branco com um ponto de fusão superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 40,17; H 5,82; Gd 23,90; N 10,65 (%)

Valores determinados : C 40,06; H 6,03; Gd 24,30; N 10,51 (%).

b) Complexo de gadolínio(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dimetil-carbamoil-metil)-3,6,9-triaza-undecano-dicarboxílico por reacção com dimetilamina.

Propriedades: pó branco com um ponto de fusão superior a 300° C.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

Valores calculados : C 35,93; H 5,03; Gd 26,13; N 11,64 (%)

Valores determinados : C 35,69; H 4,97; Gd 26,25; N 11,51 (%).

Exemplo 11

Complexo de Mn(II) de trans-1,2-diamino-N,N'-bis-(carboximetil)- -N,N'-bis-(dimetil-carbamoil-metil)-ciclo-hexano

Suspendem-se em 50 ml de água 9,3 gramas (30 milimoles) de 4,4'-(trans-1,2-ciclo-hexanodiil)-bis-2,6-morfoli nodiona), preparada de acordo com a Memória Descritiva publicada para inspeção pública da Patente Alemã 3 324 236, e trata-se com 4,5 gramas (100 milimoles) de dimetilamina (solução aquosa). Agita-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas e concentra-se a solução em vácuo até à secura. Dissolve-se o resíduo constituído pelo sal de diamónio em 100 ml de água e, sob desgasagem com azoto, mistura-se com 3,45 gramas (30 milimoles) de carbonato de manganês(II), $MnCO_3$. Depois de terminar a libertação de CO_2 , liofiliza-se a solução. Obtêm-se 15,2 gramas do composto indicado em título, sob a forma de pó castanho contendo água de hidratação, com um ponto de decomposição superior a $300^{\circ} C$.

Análise Elementar (em relação à substância isenta de água) :

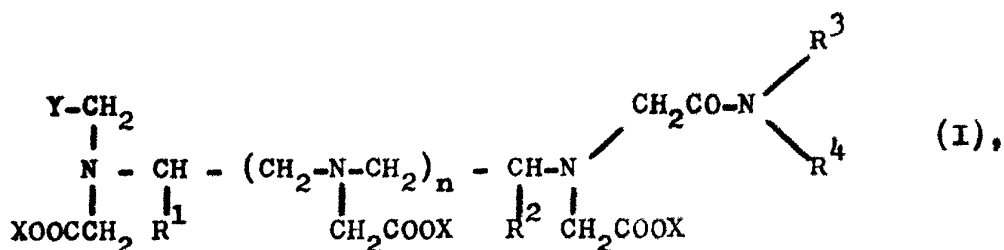
Valores calculados : C 47,68; H 6,67; N 12,36; Mn 12,12 (%)

Valores determinados : C 47,80; H 6,83; N 12,39; Mn 12,31 (%).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de complexos de metais pesados de amidas de ácidos policarboxílicos fisiologicamente aceitáveis da fórmula geral I



na qual

n representa os números 0, 1 ou 2,

R^1 e R^2 significam átomos de hidrogénio, grupos alquilo inferior, grupos fenilo, grupos benzilo ou, se n significa o número 0, representam conjuntamente um grupo trimetileno ou um grupo tetrametileno,

R^3 significa um radical hidrocarbonado alifático saturado ou não saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclica com até 16 átomos de C ou, se R^4 for um átomo de hidrogénio, significa um grupo cicloalquilo ou um grupo arilo ou aralquilo eventualmente substituído por um ou mais grupos dialquilamino em C_1-C_6 ou por um ou mais grupos alcoxi em C_1-C_6 ,

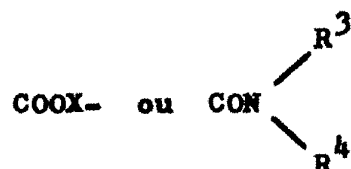
R^4 significa um átomo de hidrogénio ou um radical hidrocarbonado, saturado ou não saturado, de cadeia linear ou ramificada ou cíclica com até 16 átomos de C, ou

R^3 e R^4 , conjuntamente, significam um anel pentagonal ou hexagonal saturado ou não saturado, eventualmente substituído por um ou mais grupos alquilo em C_1-C_6 , hidroxialquilo em C_1-C_5 , ou por um grupo acile em C_2-C_6 eventualmente hidroxilado ou alcoxiado em C_1-C_6 , hidroxí, carbamoílo, alquilo em C_1-C_6 substituído por carbamoílo, carbamoílo substituído no átomo de azoto por um radical ou por dois radicais alquilo em C_1-C_6 os quais também podem formar um anel que eventualmente contém um átomo de oxigénio, ou substituído por acilamino em C_1-C_6 ou alquilamino em C_1-C_6 que eventualmente contém um outro átomo de azoto, de oxigénio ou um grupo carbonilo,

X significa um átomo de hidrogénio ou um equivalente de um ião

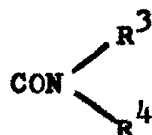
metálico, e

Y significa um grupo das fórmulas

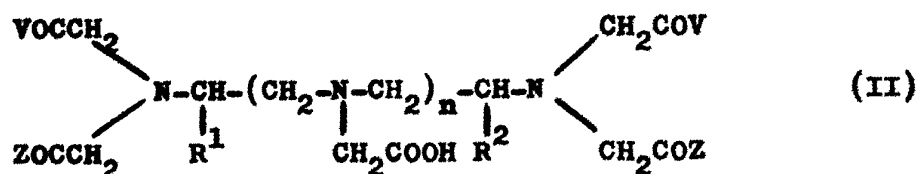


assim como dos seus sais com bases orgânicas e/ou inorgânicas, caracterizado por,

a) para a preparação de compostos da fórmula geral I em que Y significa um grupo da fórmula



se fazer reagir um composto da fórmula geral II



na qual

R^1 , R^2 e n têm as significações acima mencionadas e

V e Z, em conjunto, significam um átomo de oxigênio ou

V significa um grupo hidroxí e Z significa o agrupamento OR^5 ,

com uma amina da fórmula geral III

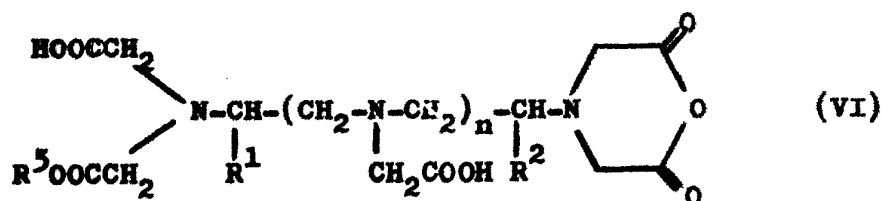


na qual

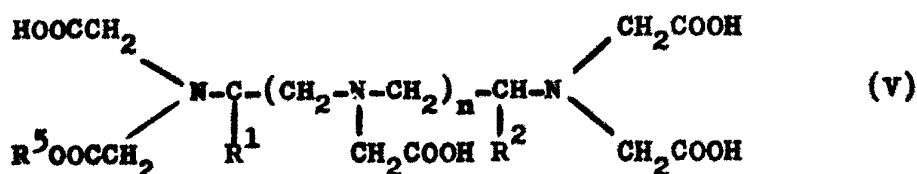
R^3 e R^4 têm as significações acima referidas, ou

b) para a preparação de compostos da fórmula geral I, em que Y significa um grupo COOH ,

se fazer reagir um composto da fórmula geral VI



ou V



em que

R^5 significa um radical alquile em C_1-C_6 e

R^1 , R^2 e n têm as significações acima mencionadas,

com uma amina de fórmula geral III



e eventualmente se saponificar os grupos éster ainda existentes, caso se pretenda, se fazer reagir o ácido da fórmula geral I em que X tem a significação dum átomo de hidrogénio, assim obtido, com um óxido metálico ou um sal metálico dum elemento com o número atómico 21 - 29, 31, 32, 38, 39, 42 - 44, 49 ou 57 - 83 e seguidamente, caso se pretenda, se substituírem os átomos de hidrogénio de azida existentes na molécula por catiões de bases inorgânicas e/ou orgânicas ou aminoácidos.

- 21 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-

racterizado pelo facto de X significar átomos de hidrogénio.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado pelo facto de, pelo menos, dois substituintes X se-
rem equivalentes de íões metálicos de, pelo menos, um elemento
com os números atómicos 21-29, 42, 44 ou 57-83.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado pelo facto de, pelo menos, dois substituintes X se-
rem equivalentes de íões metálicos dum radionuclídeo de, pelo
menos um elemento com os números atómicos 27, 29, 31, 32, 38,
39, 43, 49, 62, 64, 70 ou 77.

- 5ª -

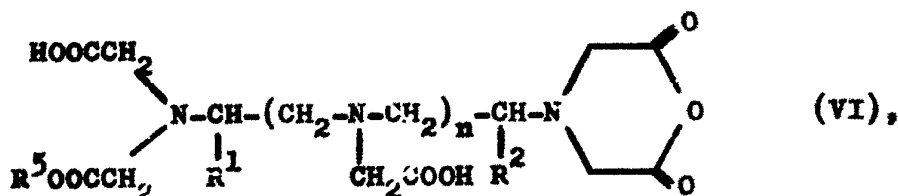
Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado pelo facto de Y significar um grupo COOX.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado pelo facto de Y significar um grupo da fórmula $\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$

- 7ª -

Processo para a preparação de compostos da
fórmula geral VI, usados como compostos de partida para o proces-
so de acordo com a reivindicação 1,



na qual

n significa os números 0 ou 1,

R¹ e R² significam átomos de hidrogénio, grupos alquilo inferior-
res, grupos fenilo, grupos benzilo ou, se n significar o número

O, conjuntamente, significam um grupo trimetileno ou tetrametileno e

R⁵ significa um radical alquilo em C₁-C₆,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir com piridina, no seio dum anidrido de ácido, o correspondente ácido triazadicarboxílico substituído.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter o ácido N³-(2,6-dioxomorfolinoetil-N⁶-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diaza-undecanodicarboxílico.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um dos seguintes compostos:

- a) sal de N-metilglucamina do complexo de gadolínio-(III) do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-dietilcarbamoilmetil-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- b) complexo de gadolínio do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dimetilcarbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- c) sal de sódio do complexo de disprósio-(III) do ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-fenilcarbamoilmetil-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- d) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(N-metil-N-n-propilcarbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- e) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dietil-carbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- f) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-bis-(dimetil-carbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico ou
- g) complexo de manganês-(II) de trans-1,2-diamino-N,N'-bis-(car



boximetil)-N,N'-bis-(dimetilcarbamoilmetil)-ciclo-hexano.

- 10² -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca
racterizado pelo facto de, como produto final, se obter um dos
seguintes compostos:

- a) ácido N⁶-carboximetil-N³-etoxicarbonilmetil-N⁹-3-oxapentame-
tileno-carbamoilmetil-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- b) ácido N³,N⁶-bis-(carboximetil)-N⁹-3-oxapentametileno-carba-
moil-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- c) sal de sódio do complexo de gadolínio-(III) do ácido N³,N⁶-
-bis-(carboximetil)-N⁹-3-oxapentametileno-carbamoilmetil-3,
6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- d) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-
-bis-(3-oxapentametileno-carbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undeca
nodicarboxílico,
- e) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-
-bis-(tetrametileno-carbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undecanodi-
carboxílico,
- f) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-
-bis-(pentametileno-carbamoilmetil)-3,6,9-triaza-undecanodi-
carboxílico,
- g) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-
-bis-[N,N-3-(2-hidroxi-etil)-3-azapentametileno-carbamoilme-
til]-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- h) complexo de gadolínio-(III) do ácido N⁶-carboximetil-N³,N⁹-
-bis-[N,N-(1-hidroxi-etil)-pentametileno-carbamoilmetil]-3,
6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- i) sal de sódio do complexo de gadolínio-(III) do ácido N³,N⁶-
-bis-(carboximetil)-N⁹-(3-oxapentametileno)-carbamoilmetil-
-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico,
- j) complexo de manganês-(II) de trans-1,2-diamino-N,N'-bis-(car
boximetil)-N,N'-bis-(3-oxapentametileno-carbamoilmetil)-ci-
clo-hexano,

- k) complexo de gadolínio-(III) da N,N'-bis-(2-carbamoil-pentametileno)-diamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico ou
- 1) complexo de gadolínio-(III) da N,N'-bis-(3-carbamoil-pentametileno)-diamida do ácido 3,6,9-tris-(carboximetil)-3,6,9-triaza-undecanodicarboxílico.

- 11ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para diagnóstico, caracterizado pelo facto de se dissolver ou se suspender em água ou em solução fisiológica de cloreto de sódio um composto complexo da fórmula geral I, quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, eventualmente com a adição dos aditivos correntemente usados em farmacologia e se conferir à solução ou à suspensão uma forma adequada para a administração por via entérica ou parentérica.

- 12ª -

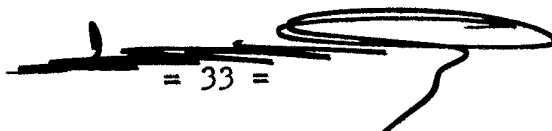
Processo para a preparação de composições farmacêuticas para diagnóstico por ressonância nuclear magnética ou por raios X, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de se empregar um composto da fórmula I quando preparado de acordo com qualquer das reivindicações 3, 5 e 6.

- 13ª -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o radiodiagnóstico e para a radioterapia, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de se empregar um composto da fórmula I, quando preparado de acordo com as reivindicações 4 a 6.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na República Federal Alemã em 26 de Setembro de 1986, sob os N.ºs. P 36 33 245.3 e P 36 33 246.1

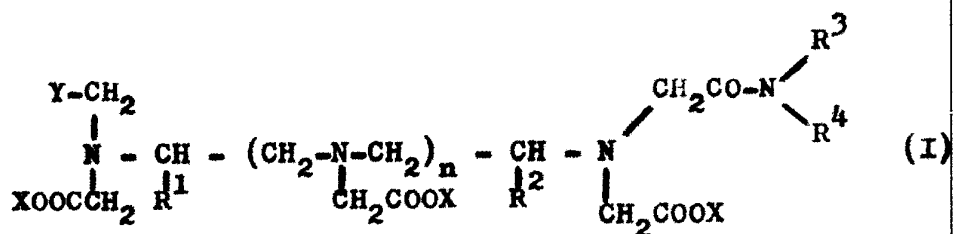
Lisboa, 25 de Setembro de 1987


= 33 =

R E S U M O

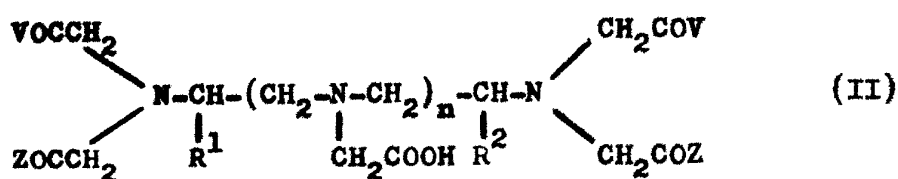
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS DE METAIS PESADOS DE AMIDAS DE ÁCIDOS POLICARBOXÍLICOS SUBSTITUÍDOS"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de complexos de metais pesados de amidas de ácidos policarboxílicos fisiologicamente aceitáveis da fórmula geral I



em que os símbolos têm as significações referidas nas reivindicações e dos seus sais com bases orgânicas e inorgânicas, que compreende

a) fazer-se reagir um composto da fórmula geral II

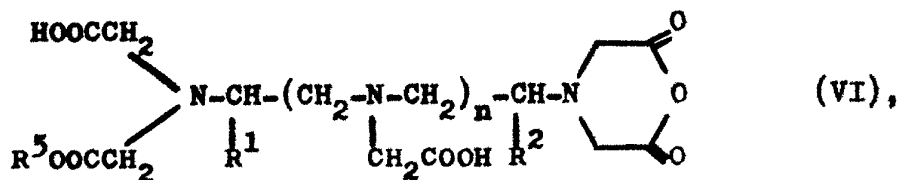


com uma amina da fórmula geral III

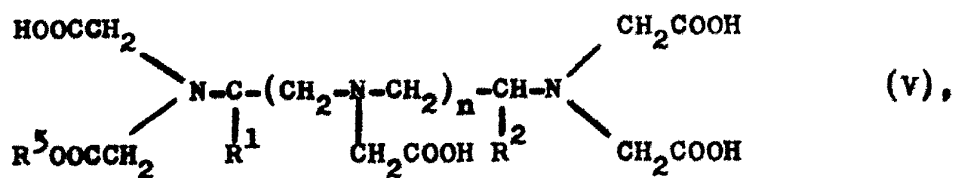


ou

b) fazer-se reagir um composto da fórmula geral VI



ou da fórmula geral V



com uma amina da fórmula geral III

e eventualmente se saponificar os grupos éster presentes ou se fazer reagir o produto obtido com um óxido metálico ou um sal metálico dum elemento com o número atômico 21-29, 31, 32, 38, 39, 42-44, 49 ou 57-83.