

25/97

10000

09700025

76804

63.100/PA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

Kaszád-polimer-komplexek, eljárás előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerek

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN, DE

A bejelentés napja: 1995. 07. 04.

Elsőbbsége: 1994. 07. 07. (P 44 25 8547.7), DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/02577

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/01655

A találmány kaszkád-polimer-komplexekre vonatkozik, amelyek

a) egy (I) általános képletű komplexképző ligandumot, a képletben

A jelentése egy nitrogéntartalmú kaszkádmag, amelynek alap-multiplicitása a,

X és Y jelentése egymástól függetlenül közvetlen vegyértékkötés vagy egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek a reprodukciós multiplicitása x illetve y,

Z és W jelentése egymástól függetlenül egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek a reprodukciós multiplicitása z illetve w,

K jelentése egy komplexképző maradéka,

a értéke 2-12,

x, y, z és w értéke egymástól függetlenül 1-4,

azzal a megkötéssel, hogy legalább két reprodukciósegység különböző, és hogy a multiplicitás szorzatára érvényes az alábbi egyenlet:

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64,$$

b) egy 20-29, 39, 42,44 vagy 57-83 rendszámú elem legalább 16 ionját,

c) adott esetben szervetlen és/vagy szerves bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjait tartalmazzák, és amelyek diagnosztikai és terápiás célra használható értékes vegyületek.

jellemezés alapján (I)
Gruard

25/97
997 000 25

63.100/PA

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

13333

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Kaszád-polimer-komplexek, eljárás előállításukra és ezeket
tartalmazó gyógyszerek**

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, BERLIN, DE

Feltalálók: Dr. SCHMITT-WILLICH, Heribert, BERLIN, DE
Dr. PLATZEK, Johannes, BERLIN, DE
Dr. NIEDBALLA, Ulrich, BERLIN, DE
Dr. RADÜCHEL, Bernd, BERLIN, DE
Dr. MÜHLER, Andreas, NEUENHAGEN, DE
Dr. FRENZEL, Thomas, BERLIN, DE
Dr. EBERT, Wolfgang, BERLIN, DE

A bejelentés napja: 1995. 07. 04.

Elsőbbsége: 1994. 07. 07. (P 44 25 8547.7), DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/02577

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/01655

A találmány az igénypontokban jellemzett tárgyra, azaz új kaszkád-polimer-komplexekre, ezen vegyületeket tartalmazó szerekre, a komplexek diagnosztikában és gyógyászatban való alkalmazására, valamint ezen vegyületek és szerek előállítására vonatkozik.

Az ezideig klinikailag bevezetett, a modern leképező eljárásokhoz, így a magspintomográfiához (MRI) és a komputertomográfiához (CT) használható kontrasztszerek (Magnevist^R, Pro Hance^R, Ultravist^R és Omniscan^R) eloszlának a test teljes extracelluláris terében (az intravazális és szövetek közötti térben). Ezek az eloszlási terek a test-térfogat kb. 20%-át teszik ki.

Extracelluláris MRI-kontrasztszereket klinikailag először sikeresen a cerebrális és spinális betegségfolyamatok diagnosztikájában alkalmaztak, mivel itt egy egészen különleges helyzet adódik a regionális eloszlási teret illetően. Az agyban és a gerincvelőben az extracelluláris kontrasztszer az egészséges szövetben a vér-agy-gát következtében nem tudja az intravazális teret elhagyni. Kóros folyamatok esetén, amelyek a vér-agy-gát zavarásával járnak (például rosszindulatú daganatok, gyulladások, demielinizáló betegségek stb.), az agyon belül olyan régiók jönnek létre, amelyek megnövekedett véredény-áteresztőképességgel (permeabilitással) rendelkeznek ezen extracelluláris kontrasztszerek esetében (Schmiedl és munkatársai, MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media, Magn. Reson. Med. 22:288, 1991). Az

érpermeabilitás ezen zavarának kihasználása révén a beteg szövetek az egészséges szövetekkel szemben mutatott nagyobb kontrasztjukról felismerhetők.

Az agyon és a gerincvelőn kívül nincs egy ilyen permeabilitásgát a fentebb említett kontrasztanyagokra vonatkozóan (Canty et al., First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space. Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84:2071, 1991). Ily módon a kontraszt-szer feldúsulása a továbbiakban már nem függ az ér-permeabilitástól, hanem csak a megfelelő szövetben levő extracelluláris terek nagyságától. Az érnek az elhatárolása a körülvevő szövetek közötti tértől ezen kontrasztanyagok alkalmazásával nem lehetséges.

Különösen kívánatos lenne az erek megjelenítésére egy olyan kontrasztszer, amely kizárólag a vazális térben (érben) oszlik el. Egy ilyen vér-pool-szer lehetőségessé tenné, a magspintomográfia segítségével, hogy a vérrel bőven ellátott szöveteket a vérrel rosszul ellátott szövetektől elhatároljuk, és ezzel egy isémiát diagnosztizáljunk. Az infarktusos szövetek az anémiájuk következtében szintén elhatárolódnának az egészséges vagy isémiás szövetektől, amikor egy vazális kontrasztszert alkalmazunk. Ez különös jelentőséggel bír például akkor, amikor egy szívinfarktust egy isémiától kell megkülönböztetünk.

Eddig a betegek legtöbbszörének, akiknél egy kardio-vaszkuláris betegség gyanúja állt fenn (ez a betegség a leggyakoribb halálok a nyugati iparilag fejlett országok-

ban), invazív diagnosztikai vizsgálat alá kellett vetnie magát. Az angiográfiában napjainkban mindenekelőtt a röntgendiagnosztikát alkalmazzák, amelyhez jódtartalmú kontrasztszereket használnak. Ezek a vizsgálatok különböző hátrányokkal: a sugárterhelés rizikójával, valamint kényelmetlenséggel és feszültséggel járnak, amelyek mindenekelőtt azért lépnek fel, mert a jódtartalmú kontrasztszert, az NMR-kontrasztszerekhez képest, sokkal nagyobb koncentrációban kell alkalmazni.

Fennáll ezért a szükséglet olyan NMR-kontrasztanyagok iránt, amelyek a vazális teret képesek markírozni (vér-pool-szer). Ezeknek a vegyületeknek jó elviselhetőséggel és nagy hatékonysággal (az MRI szignálintenzitás erőteljes fokozása) kell rendelkezniük.

A kezdet, legalábbis ezen probléma egy részének olyan komplexképzők alkalmazásával való megoldása, amelyek makro- vagy biomolekulákhoz vannak kötve, ezideig nagyon korlátozottan volt sikeres.

Így például a paramágneses centrumok száma azokban a komplexekben, amelyeket a 0 088 695 és a 0 150 844 számú európai szabadalmi bejelentésekben írnak le, a megfelelő leképezéshez nem elegendő.

Ha növeljük a szükséges fémionok számát komplexképző egységeknek egy makromolekuláris biomolekulába való többszörös bevezetésével, ez a biomolekulák affinitásának és/vagy specifitásának egy nem tolerálható csökkenésével jár [J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)].

A makromolekulák általában az angiográfiához

kontrasztszerként megfelelőek. Az albumin-GdDTPA (Radiology 1987; 162:205) például 24 órával az intravénás injekció után a patkányban még a májszövetben dúsulást mutat, ami csak 30%-át teszi ki a dózisnak. Ezenkívül 24 óra alatt csak a dózis 20%-a eliminálódik.

A polilizin-GdDTPA makromolekula (Európai szabadalmi bejelentés, közzétételi szám: 0 233 619) mint vér-pool-szer is megfelelőnek mutatkozik. Ez a vegyület azonban az előállításától függően különböző nagyságú molekulák elegyéből áll. A patkánnyal végzett kiválasztási vizsgálatok azt mutatták, hogy ez a makromolekula glomeruláris filtráció révén a vesén át változatlan formában választódik ki. A szintézisből következően a polilizin-GdDTPA azonban olyan makromolekulákat is tartalmazhat, amelyek olyan nagyok, hogy a vese kapillárisán glomeruláris filtrációval nem tudnak átjutni, és így a testben maradnak.

Szénhidrát-, például dextránalapú makromolekuláris kontrasztszereket is leírtak (0 326 226 számon közzétett európai szabadalmi bejelentés). Ezen vegyületek hátránya abban van, hogy ezek rendszerint a szignálerősítő pramáneses kationnak csak mintegy 5%-át hordozzák.

A 0 430 863 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt polimerek már tesznek egy lépést a vér-pool-szerek felé vezető úton, mivel ezek már nem rendelkeznek az előzőekben említett polimerekre jellemző heterogenitással a nagyság és móltömeg tekintetében. Azonban a teljes kiválasztódás, elviselhetőség és/vagy hatékonyság tekintetében még kívánni valót hagynak.

Ezért a feladat olyan, mindenekelőtt az érbetegségek felismerésére és helyének meghatározására alkalmas diagnosztikai szerek rendelkezésre bocsátása, amelyek az említett hátrányokkal nem rendelkeznek. Ezt a feladatot a jelen találmány megoldja.

Azt találtuk, hogy olyan komplexek, amelyek nitrogéntartalmú, komplexképző ligandumokkal ellátott kaszkád-polimerek, amelyek egy 20-29, 39, 42, 44 vagy 57-83 rendszámú elem legalább 16 ionjából, valamint adott esetben szervetlen és/vagy szerves bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjaiból állnak, és adott esetben acilezett aminocsoportokat tartalmaznak, meglepő módon az említett hátrányokat nem mutató NMR- és röntgen-diagnosztikumok előállítására megfelelőnek bizonyultak.

A találmány szerinti komplexképző kaszkád-polimerek az (I) általános képlettel írhatók le, amelyben

A jelentése egy nitrogéntartalmú kaszkádmag, amelynek alap-multiplicitása a,

X és Y jelentése egymástól függetlenül közvetlen vegyérték-kötés vagy egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek a reprodukciós multiplicitása x illetve y,

Z és W jelentése egymástól függetlenül egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek a reprodukciós multiplicitása z illetve w,

K jelentése egy komplexképző maradéka,

a értéke 2-12,

x, y, z és w értéke egymástól függetlenül 1-4,

azzal a megkötéssel, hogy legalább két reprodukciósegység

kölönböző, és hogy a multiplicitás szorzatára érvényes az alábbi egyenlet:

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64.$$

A kaszkádmagként megfelelőek: a nitrogénatom, az (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) és (h) általános képletű csoport, amelyekben

m és n értéke 1-10,

p értéke 0-10,

U^1 jelentése Q^1 vagy E,

U^2 jelentése Q^2 vagy E, és

E jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben

o értéke 1-6,

Q^1 jelentése hidrogénatom vagy Q^2 , és

Q^2 jelentése közvetlen vegyértékkötés,

M jelentése 1-10 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1-3 oxigénatommal megszakított és/vagy adott esetben 1-2 oxocsoporttal helyettesített,

R^O jelentése elágazó- vagy egyenesláncú 1-10 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, karbonsavcsoport, vagy (j) általános képletű csoport, ahol Q^2 száma az a alammultiplicitásnak felel meg.

A legegyszerűbb esetben egy kaszkádmag egy nitrogénatom, amelynek három vegyértékkötése (alammultiplicitás a = 3) egy első "belső rétegben" (1. generáció) három reprodukciós egységhez, azaz X-hez illetve Y-hoz (amikor X közvetlen vegyértékkötés) illetve Z-hez (amikor X és Y egyaránt közvetlen vegyértékkötés) kapcsolódik; másképpen fogalmazva: a kaszkád kezdetét jelentő ammónia három hid-

rogénatomját $A(H)_a = NH_3$ három reprodukciósegység, X illetve Y illetve Z helyettesíti. Az A kaszkádmagban levő Q^2 száma emellett az a alamplicitást továbbadja.

Az X, Y, Z és W reprodukciósegységek $-NQ^1Q^2$ csoportot tartalmaznak, ahol Q^1 jelentése hidrogénatom vagy Q^2 , és Q^2 jelentése közvetlen vegyértékkötés. A mindenkor reprodukciós egységben (például X-ben) levő Q^2 száma megfelel ezen egység reprodukciós-multiplicitásának (például X esetében x-nek). A multiplicitások szorzata $a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w$ megadja a kaszkádpolimerben kötött komplexképző maradék, K számát. A találmány szerinti polimerek legalább 16 és legfeljebb 64 K maradékot tartalmaznak a molekulában, amelyek mindegyike egy fentebb megnevezett rendszámú elem egy, maximum három (kétértékű ion esetében), előnyösen egy ionját képes megkötni.

Az utolsó generáció, azaz a komplexképző K maradékra kötődött reprodukciósegység, W egy NH-csoporton ($-NQ^1Q^2$, ahol Q^1 jelentése hidrogénatom és Q^2 jelentése közvetlen vegyértékkötés) keresztül kapcsolódik a K-hoz, míg a korábbi reprodukciósegységek NHQ^2 -csoporton (például acilezési reakció révén) vagy NQ^2Q^2 -csoporton keresztül (például alkilezési reakció révén) egymással összekapcsolódhatnak.

A találmány szerinti kaszkád-polimer-komplexek maximálisan 10 generációból állnak (azaz az X, Y és Z reprodukciós egységekből egynél több is előfordulhat a molekulában), előnyösen azonban 2-4 generációt tartalmaznak, ahol a molekulában levő reprodukciós egységek közül legalább kettő különbözik.

Előnyös kaszkádmagként azokat említjük, amelyek a fentebb megadott általános képletek alá esnek, és amelyekben

m értéke 1-3, különösen előnyösen 1,

n értéke 1-3, különösen előnyösen 1,

p értéke 0-3, különösen előnyösen 1,

o értéke 1,

M jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ vagy $-\text{CH}_2\text{CO}-$ csoport és

R^O jelentése $-\text{CH}_2\text{NU}^1\text{U}^2$ általános képletű csoport, metil- vagy nitrocsoport.

További előnyös A(H)_a kaszkádstarterek például az alábbiak:

(a zárójelben az a alapmultiplicitást adjuk meg a következő generáció felépítésére szolgáló következő mono- vagy diszubsztitúció esetére)

Trisz(amino-etil)-amin	(a = 6 ill. 3);
Trisz(amino-propil)-amin	(a = 6 ill. 3);
Dietilén-triamin	(a = 5 ill. 3);
Trietilén-tetramin	(a = 6 ill. 4);
Tetraetilén-pentamin	(a = 7 ill. 5);
1,3,5-trisz(amino-metil)-benzol	(a = 6 ill. 3);
Trimezinsavtriamid	(a = 6 ill. 3);
1,4,7-Triazaciklononán	(a = 3);
1,4,7,10-Tetraazaciklododekán	(a = 4);
1,4,7,10,13-Pentaazaciklopentadekán	(a = 5);
1,4,8,11-Tetraazaciklotetradekán	(a = 4);
1,4,7,10,13,16-Hexaazaciklooktadekán	(a = 6);
1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-Dekaazaciklotriakontán	(a = 10);
Tetrakis(amino-metil)-metán	(a = 8 ill. 4);

1,1,1-Trisz(amino-metil)-etán	(a = 6 ill. 3);
Trisz(amino-propil)-nitro-metán	(a = 6 ill. 3);
2,4,6-Triamino-1,3,5-triazin	(a = 6 ill. 3);
1,3,5,7-Adamantántetrakarbonsavamid	(a = 8 ill. 4);
3,3',5,5'-Difenil-éter-tetrakarbonsavamid	(a = 8 ill. 4);
1,2-Bisz(fenoxi-etán)-3',3'',5',5''- -tetrakarbonsavamid	(a = 8 ill. 4);
1,4,7,10,13,16,21,24-Oktaazabicyklo[8.8.8]hexakozán	(a = 6).

Meg kell jegyeznünk, hogy az A kaszkádmag meghatározása és ezáltal a kaszkádmag és az első reprodukciós egység elválasztása teljesen formális, és így a kívánt kaszkádpolimer-komplex tényleges szintetikus felépítésétől függetlenül megválasztható. Így például a 4. példában alkalmazott trisz(amino-etil)-amin maga is tekinthető A kaszkádmagnak (ld. az első A-ra megadott (a) általános képletet, amelyben $m = n = p = 1$, $U^1 = E$, ahol o értéke 1, és $U^1 = U^2 = Q^2$), azonban mint nitrogénatomnak (= kaszkádmag A), első generációként három (k) általános képletű reprodukciós egysége lehet (ld. az E meghatározását).

Az X, Y, Z és W kaszkád-reprodukciósegységek egymástól függetlenül E, (l), (m), (n) általános képletű csoportot jelentenek, ahol

U^1 jelentése Q^1 vagy E,

U^2 jelentése Q^2 vagy E, és

E jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben

o értéke 1-6,

Q^1 jelentése hidrogénatom vagy Q^2 ,

Q^2 jelentése közvetlen vegyértékkötés,

- U^3 jelentése 1-20 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1-10 oxigénatommal és/vagy 1-2 $-N(CO)_q-R^2-$ általános képletű csoporttal, 1-2 fenilén-csoporttal és/vagy 1-2 fenil-oxi-csoporttal megszakított és/vagy adott esetben 1-2 oxo-, tioxo-, karboxil-, 1-5 szénatomos alkil-karboxil-, 1-5 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, mimellett q értéke 0 vagy 1 és R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport, amely adott esetben 1-2 hidroxil- vagy 1 karboxil-csoporttal helyettesített,
- L jelentése hidrogénatom vagy (1) általános képletű csoport,
- V jelentése metincsoport, amikor egyidejűleg U^4 egy közvetlen vegyértékkötést vagy M csoportot jelent és U^5 jelentése U^3 , vagy
- V jelentése (o) képletű csoport, amikor U^4 és U^5 egyidejűleg azonos, és közvetlen vegyértékkötést vagy M csoportot jelent.

Előnyös X , Y , Z és W kaszkádreprodukciós egységek azok, amelyeknél a fentebb említett általános képletekben az U^3 csoport jelentése $-CO-$, $-COCH_2OCH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CONHC_6H_4-$, $-COCH_2CH_2CO-$, $-COCH_2-CH_2CH_2-CO-$, $-COCH_2CH_2CH_2CH_2CO-$ csoport, U^4 jelentése közvetlen vegyértékkötés, $-CH_2CO-$ csoport, U^5 jelentése közvetlen vegyértékkötés, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2CO-$, $-CH(COOH)-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2C_6H_4-$, $-CH_2-C_6H_4OCH_2CH_2-$ csoport, E jelentése (k) általános képletű csoport.

Az X, Y, Z és W kaszkád-reprodukciós-egységekre példaként az alábbiakat említjük:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$; $-\text{COCH}(\text{NH}-)(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$;
 $-\text{COCH}(\text{N}<)(\text{CH}_2)_4\text{N}<$; $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$; $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$; $-\text{COCH}_2\text{NH}-$; $-\text{COCH}_2\text{N}<$;
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{COCH}(\text{NH}-)\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$; $-\text{COCH}(\text{N}<)\text{CH}(\text{COOH})\text{N}<$;
 (p), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (z), (aa), (ab), (ac),
 (ad) képletű csoport.

A K komplexképző csoportot az (IA) és az (IB) általános képletekkel írjuk le, a képletekben

R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy

20-29, 39, 42-44 vagy 57-83 rendszámú fémionekvivalens,

R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport,

amely adott esetben 1-2 hidroxil- vagy 1 karboxilcsoporttal helyettesített,

R^3 jelentése $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{U}^6-\text{T}-$ vagy $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{U}^7-$ általános képletű csoport, ahol

U^6 jelentése adott esetben 1-5 imino-, 1-3 fenilén-, 1-3

fenilén-oxi-, 1-3 fenilén-imino-, 1-5 amid-, 1-2 hid-

razid-, 1-5 karbonil-, 1-5 etilén-oxi-, 1 karbamid-, 1

tiokarbamid-, 1-2 karboxi-alkil-imino-, 1-2 észtercsoportot, 1-10 oxigén-, 1-5 kén- és/vagy 1-5 nitrogénatomot tartalmazó és/vagy adott esetben 1-5 hidroxil-, 1-2 merkaptó-, 1-5 oxo-, 1-5 tioxo-, 1-3 karboxil-, 1-5 karboxi-alkil-, 1-5 észter- és/vagy 1-3 aminocsoporttal helyettesített egyenesláncú, elágazóláncú, telített vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkilén-csoport, mimellett az adott esetben jelenlevő fenilcsoportok 1-2 karboxil-, 1-2 szulfon- vagy 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesítettek lehetnek,

U^7 jelentése követlen vegyértékkötés vagy $-NR^2-U^6-T$ általános képletű csoport, ebben

T jelentése $-CO-\alpha-$, $-NHCO-\alpha$ vagy $-NHCS-\alpha-$ csoport,

α jelentése az utolsó generáció, a W reprodukciósegység terminális nitrogénatomján a kötés helyzete és r értéke 0, 1, 2 vagy 3.

Előnyös K komplexképző csoportként azokat említjük, amelyek esetében a fentebb megadott (IA) általános képletben az U^6 helyén álló 1-20, előnyösen 1-12 szénatomos alkilénlánc $-CH_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-NHCOCH_2O-$, $-NHCOCH_2OC_6H_4-$, $-N(CH_2CO_2H)-$, $-NHCOCH_2C_6H_4-$, $-NHCSNHC_6H_4-$, $-CH_2OC_6H_4-$, $-CH_2CH_2O-$ csoportot tartalmaz és/vagy $-COOH$, $-CH_2COOH$ csoporttal helyettesített.

U^6 csoportra példaként az alábbiakat említjük:

$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C_6H_4-$, $-C_6H_{10}-$, $-CH_2C_6H_5-$,
 $-CH_2NHCOCH_2CH(CH_2CO_2H)-C_6H_4-$, $-CH_2NHCOCH_2OCH_2-$,
 $-CH_2NHCOCH_2C_6H_4-$, (af) képletű,
 $-CH_2NHCSNH-C_6H_4-CH(CH_2COOH)CH_2-$, $-CH_2OC_6H_4-N(CH_2COOH)CH_2-$,

-CH₂NHCOCH₂O(CH₂CH₂O)₄-C₆H₄-, -CH₂O-C₆H₄-,
-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, (ag), (ah)
képletű csoport.

Amennyiben a találmány szerinti szert NMR-diagnosztikában kívánjuk használni, a komplexsó központi ionjának paramágnesesnek kell lennie. Ezek különösen a 21-29, 42, 44 és 58-70 rendszámú elemek két- és háromértékű ionjai. Alkalmas ionok például a króm(III)-, vas(II)-, kobalt(II)-, nikkel(II)-, réz(II)-, prazeodim(III)-, neodim(III)-, szamárium(III)- és az itterbium(III)-ion. Nagyon erős mágneses momentumuk miatt különösen előnyösek a gadolínium(III)-, terbium(III)-, diszprózium(III)-, holmium(III)-, erbium(III)-, mangán(II)- és a vas(III)-ionok.

Ha a találmány szerinti készítményt röntgen diagnosztikában alkalmazzuk, akkor a központi ionnak egy magasabb rendszámú elemből kell származnia, hogy a röntgensugarakat kielégítően abszorbeálja. Azt találtuk, hogy erre a célra olyan diagnosztikai készítmény felel meg, amely a 21-29, 39, 42, 44, 57-83 rendszámú elemekből származó központi iont tartalmazó fiziológiásan elviselhető komplexsót foglal magában; ilyenek például a lantán(III)-ion és a lantanidák sorába tartozó fentebb említett ionok.

A találmány szerinti kaszkád-polimer-komplexek a fentebb említett rendszámú elemnek legalább 16 ionját tartalmazzák.

A megmaradó savas hidrogénatomok, azaz azok, amelyek nincsenek központi ionnal helyettesítve, adott esetben

teljesen vagy részben szervetlen és/vagy szerves bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjaival helyettesítettek lehetnek.

Alkalmas szervetlen kationok például a lítiumion, káliumion, a kalciumion, a magnéziumion és különösen a nátriumion. Szerves bázisok megfelelő kationjai többek között a primer, szekunder vagy tercier aminok, így például az etanolamin, dietianol-amin, morfolin, glükamin, N,N-dimetil-glükamin és különösen az N-metil-glükamin kationjai. Alkalmas aminosav-kationok például a lizin, arginin és az ornitin kationjai, valamint a savas vagy semleges aminosavamidok kationjai.

A találmány szerinti vegyületek, amelyeknek a molekulatömege 10 000 - 80 000 D, előnyösen 15 000 - 40 000 D, a korábban ismertetett kívánt tulajdonságokkal rendelkeznek. Az alkalmazáshoz szükséges nagyszámú fémiont komplexben stabilan megkötve tartalmazzák.

Ezek a megnövekedett érpermeabilitású területeken, például a daganatokban dúsulnak fel, ami lehetővé teszi a vértérfogatnak a szövetben történő meghatározását, a relaxációs időnek illetve a vér sűrűségének szelektív lerövidítését és a vérér permeabilitásának leképezését. Ilyen fiziológiai információk az extracelluláris kontrasztszerekkel, így például a Gd-DTPA-vel (Magnevist^R-tel) nem kaphatók. Ezen szempontok alapján adódnak a modern leképezési eljárásokban, a magspintomográfiában és a computertomográfiában való felhasználási területek is: a rosszindulatú daganatok specifikus diagnózisa, a citosztatikus, antiflo-

gisztikus vagy értágító terápiánál a korai terápiás kontroll, a kevésbé perfundált területek korai felismerése (például a szívizomban), az érmegbetegedéseknél az angiográfia és (steril vagy fertőző) gyulladások felismerése és diagnózisa.

Az extracelluláris kontrasztanyagokkal, például a Gd-DTPA-val (Magnevist^R) szemben mutatott további előnyként ki kell emelnünk a magspintomográfiában kontrasztanyagként mutatott nagyobb hatékonyságot, ami a diagnózishoz szükséges dózis jelentős csökkenéséhez vezet. Ugyanakkor a találmány szerinti kontrasztszer oldatként a vérrel izomoláris formába hozható, és ezáltal csökkenti a test ozmotikus terhelését, ami az anyag csökkentett toxicitásában (magasabb toxicitási küszöb) jelentkezik. A kisebb dózisok és magasabb toxicitási küszöbök a kontrasztszer modern leképezési eljárásokban való alkalmazási biztonságának szignifikáns növekedéséhez vezet.

A szénhidrát-, például dextránalapú makromolekuláris kontrasztszerekhez (ld. a 0 326 226 számon közzétett európai szabadalmi bejelentést) viszonyítva, amelyek - amint említik - rendszerint csak kb. 5% jelerősítő paramágneses kationt hordoznak, a találmány szerinti polimer komplexek rendszerint 20% paramágneses kationt tartalmaznak. Ezáltal a találmány szerinti makromolekulák molekulánként sokkal magasabb jelerősítést idéznek elő, ami egyidejűleg ahhoz vezet, hogy a magspintomográfiához szükséges dózis a szénhidrátalapú makromolekuláris kontrasztszerekkel szemben jelentősen kisebb.

A találmány szerinti polimer-komplexekkel sikerült

olyan makromolekulákat szerkesztteni és előállítani, amelyek egyforma, meghatározott molekulatömeggel rendelkeznek. Így meglepő módon lehetséges a makromolekulák nagyságát úgy irányítani, hogy azok elég nagyok legyenek ahhoz, hogy a vazális teret csak lassan hagyhassák el, azonban ugyanakkor eléggé kicsik ahhoz, hogy a vese kapillárisain, amelyek 300-800 Å nagyságúak, még át tudjanak jutni.

A technika állásához tartozó más említett polimer vegyületekkel összehasonlítva a találmány szerinti kaszkád-polimer-komplexek a javított kiválasztódási tulajdonságukkal, nagyobb hatékonyságukkal, jobb stabilitásukkal és/vagy jobb elviselhetőségükkel tűnnek ki.

A jelen találmány további előnye abban áll, hogy mostmár hidrofíli vagy lipofíli, makrociklusos vagy nyíltláncú, alacsony molekulatömegű vagy nagymolekulájú ligandumot tartalmazó komplexek hozzáférhetőek. Ezáltal meg van a lehetőség arra, hogy ezen polimer komplexek elviselhetőségét és farmakokinetikáját kémiai helyettesítéssel szabályozzuk.

A találmány szerinti kaszkád-polimer-komplexeket oly módon állítjuk elő, hogy egy (I') általános képletű vegyületet, a képletben

A jelentése egy a alaplultiplicitású nitrogénatartalmú kaszkádmag,

X és Y jelentése egymástól függetlenül közvetlen vegyértékkötés vagy egy x illetve y reprodukciós-multiplicitású kaszkád-reprodukciósegység,

Z és W jelentése egymástól függetlenül egy z illetve w reprodukciós-multiplicitású kaszkád-reprodukciósegység,

a értéke 2-12,

x, y, z és w értéke egymástól függetlenül 1-4, és

β jelentése a W reprodukciós egység, az utolsó generáció terminális NH-csoportjának a kapcsolódási helye, azzal a megkötéssel, hogy legalább két reprodukciósegység különböző, és a multiplicitások szorzatára igaz, hogy

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64,$$

egy (I'A) vagy (I'B) általános képletű komplexszel vagy K' komplexképzővel, a képletekben

R¹, jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egy 20-29, 39, 42-44 vagy 57-83 rendszámú fémionekvivalens vagy sav-védőcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, amely adott esetben 1-2 hidroxil- vagy 1 karboxilcsoporttal helyettesített,

R³, jelentése -CH₂-CH(OH)-U⁶-T' vagy -CH₂-CO-U⁷, általános képletű csoport,

U⁶ jelentése adott esetben 1-5 imino-, 1-3 fenilén-, 1-3 fenilén-oxi-, 1-3 fenilén-imino-, 1-5 amid-, 1-2 hidrazid-, 1-5 karbonil-, 1-5 etilén-oxi-, 1 karbamid, 1 tiokarbamid-, 1-2 karboxi-alkil-imino-, 1-2 észtercsoportot, 1-10 oxigén-, 1-5 kén- és/vagy 1-5 nitrogénatomot tartalmaz és/vagy adott esetben 1-5 hidroxil-, 1-2 metkapto-, 1-5 oxo-, 1-5 tioxo-, 1-3 karboxil-, 1-5 karboxi-alkil-, 1-5 észter és/vagy 1-3 aminocsoporttal helyettesített egyenesláncú, elágazó-láncú, telített vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkil-léncsoport, mimellett az adott esetben jelenlevő fe-

niléncsoportok 1-2 karboxil-, 1-2 szulfon- vagy 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesítettek lehetnek,
 U^7 , jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy egy $-NR^2-U^6-T$, általános képletű csoport,
 T , jelentése egy $-C^*O-$, $-COOH$, $-N=C=O$ vagy $-N=C=S$ csoport,
 C^*O jelentése aktivált karboxilcsoport és
 r értéke 0, 1, 2 vagy 3,
 azzal a megkötéssel, hogy - amennyiben K' jelentése egy komplex - az R^1 helyettesítők közül legalább kettő (kétvegyértékű fém esetében) illetve három (háromvegyértékű fém esetében) a fentebb említett elemek egy fémoonkvivalensét jelenti, és hogy kívánt esetben további karboxilcsoportok szerves és/vagy szervetlen bázisokkal, aminosavakkal vagy aminosavamidokkal alkotott sóik formájában vannak jelen,
 reagáltatunk, adott esetben a jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk, és az így kapott kaszkád-polimert - amennyiben K' jelentése komplexképző - önmagában ismert módon legalább egy 20-29, 39, 42, 44 vagy 57-83 rendszámú elem fémoxidjával vagy fémsójával reagáltatjuk, és adott esetben azután az így kapott kaszkád-polimer-komplexekben még jelenlevő savas hidrogénatomokat teljesen vagy részlegesen szerves és/vagy szervetlen bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjaival helyettesítjük, és adott esetben a még jelenlevő terminális aminocsoportokat kívánt esetben - a fémkomplex-képzés előtt vagy után - acilezzük.

A K' komplexben vagy komplexképzőben levő C^*O aktivált

karbonilcsoportra példaként az anhidridet, a p-nitro-fenil-észtert, az N-hidroxi-szukcinimid-észtert, a pentafluor-fenil-észtert és a savkloridot említjük.

A komplexképző-egység bevezetésére a fentebb említett addíciót vagy acilezést olyan szubsztráttal végezzük, amely a kívánt K helyettesítőket (esetleg egy kilépőcsoporthoz kapcsolódva) tartalmazza, vagy amelyből a kívánt helyettesítő a reakció során képződik.

Az addíciós reakcióra példaként az izocianátos és izotiocianátos reakciót említjük, ahol az izocianát reagáltatása előnyösen aprotikus oldószerben, így például tetrahidrofuranban, dioxánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, metilén-dikloridban 0 és 100 °C közötti, előnyösen 0 és 50 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben szerves bázis, például trietil-amin, piridin, lutidin, N-etil-diizopropil-amin, N-metil-morfolin hozzáadása mellett történik. Az izotiocianátokat rendszerint oldószerben, például vízben vagy kevés szénatomos alkoholokban, például metanolban, etanolban, izopropanolban vagy ezek elegyében, dimetil-formamidban vagy dimetil-formamid és víz elegyében 0 és 100 °C közötti, előnyösen 0 és 50°C közötti hőmérsékleten, adott esetben egy szerves vagy szervetlen bázis, például trietil-amin, piridin, lutidin, N-etil-diizopropil-amin, N-metil-morfolin vagy alkáliföldfém-, alkálifém-hidroxid, így például lítium-, nátrium-, kálium-, kalcium-hidroxid, vagy ezek karbonátja, így például magnézium-karbonát hozzáadása mellett reagáltatjuk.

Az acilezési reakcióra példaként a szabad karbonsav reagáltatásának a szakember által ismert módszereit említjük [például J. P. Greenstein, M. Winitz, Chemistry of the Amino Acids, John Wiley & Sons, N.Y. (1961), 943-945]. Előnyösnek mutatkozott, ha az acilezési reakció előtt a karbonsavcsoportot aktívált formába hozzuk, például anhidriddé, aktív észterré vagy savkloriddá alakítjuk [például B. E. Gross, J. Meienhofer, The Peptides, Academic Press, N.Y. (1979), Vol.1, 65-314; N. F. Albertson, Org. React. 12, 157 (1962)].

Az anhidridek reagáltatására példa az N³-(2,6-dioxo-morfolino-etil)-N⁶-(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándi-sav monoanhidrid és a kívánt, terminális aminocsoportot tartalmazó kaszkád-polimer vízben, poláros oldószerben, például dioxánban, tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban vagy acetonitrilben vagy ezek elegyében bázikus, előnyösen 8 és 10 közötti pH-n, azaz bázis, így például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, trietil-amin vagy piridin hozzáadása mellett, 0 és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végzett reakciója. A teljes átalakulás elérése érdekében vízben, előnyösen például 2-3 szoros monoanhidrid felesleggel dolgozunk.

Az aktív észter reagáltatásával kapcsolatban a szakember által ismert irodalomra utalunk [például Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E 5 (1985), 633]. Ezt a reakciót a fentebb az anhidridre vonatkozóan megadott körülmények között végezhetjük. Azonban aprotikus oldószereket, például metilén-dikloridot, kloroformot is alkalmazhatunk.

A savkloridos reakció esetében csak aprotikus oldószereket, így például metilén-dikloridot, kloroformot, toluolt vagy tetrahidrofuránt használunk kb. -20 és 50°C, előnyösen 0 és 30°C közötti hőmérsékleten. A továbbiakra vonatkozóan a szakember által ismert irodalomra hivatkozunk [például Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, (1974), Band 15/2, 355-364].

Amikor R^1 jelentése sav-védőcsoport, a kevés szénatomos alkil-, aril- és aralkilcsoportok, például a metil-, etil-, propil-, butil-, fenil-, benzil-, difenil-metil-, trifenil-metil-, bisz(p-nitro-fenil)-metil-csoportok valamint a trialkil-szilil-csoportok jönnek szóba.

A védőcsoportok adott esetben kívánt lehasítása a szakember által ismert eljárásokkal, például hidrolízissel, hidrogenolízissel, az észter vizes-alkoholos oldatban, 0 és 50°C közötti hőmérsékleten végzett alkálikus elszappanosítással vagy a terc-butil-észter esetében trifluor-ecetsav segítségével történik.

Adott esetben a ligandummal vagy komplexszel nem teljesen acilezett terminális aminocsoportok - kívánt esetben - amiddá vagy félamiddá alakíthatók. Példaként az ecetsavanhidriddel, borostyánkősavanhidriddel vagy diglikolsavanhidriddel végzett reakciókat említjük.

A kívánt fémionok bevezetése oly módon történik, amint azt például a 34 01 052 számú német nyilvánossághozatali iratban ismertették, amely szerint a 20-29, 42, 44, 57-83 rendszámú elemek fémoxidját vagy fémsóját (például nitrátját, acetátját, karbonátját, kloridját vagy szulfátját)

vízben és/vagy egy kevés szénatomos alkoholban (így metanolban, etanolban vagy izopropanolban) oldjuk vagy szuszpendáljuk, és a komplexképző ligandum ekvivalens mennyiségének oldatával vagy szuszpenziójával reagáltatjuk, és azután, kívánt esetben, a jelenlevő savcsoportok savas hidrogénatomját szervetlen és/vagy szerves bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjaival helyettesítjük.

A kívánt fémion bevezetése a komplexképző (I'A) vagy (I'B) fokozatban, azaz a kaszkád-polimerre történő kapcsolás előtt, valamint a fémet nem tartalmazó (I'A) vagy (I'B) ligandumok kapcsolása után is történhet.

A semlegesítést szervetlen bázisok, például nátrium-, kálium-, lítium-, magnézium- vagy kalcium- például hidroxidjai, karbonátjai vagy hidrogén-karbonátjai és/vagy szerves bázisok, így többek között primer, szekunder és terciér aminok, például etanolamin, morfolin, glükamin, N-metil- és N,N-dimetil-glükamin, valamint bázikus aminosavak, például lizin, arginin és ornitin vagy eredetileg semleges vagy savas aminosavak amidjai, például hippursav, glicin-acetamid segítségével végezzük.

A semleges komplexvegyületek előállítására például a savas komplexsót vizes oldatban vagy szuszpenzióban a kívánt bázis olyan mennyiségéhez adjuk, hogy a semlegesítési pontot elérjük. A képződött oldatot azután vákuumban szárazra pároljuk. Gyakran előnyös, ha a képződött semleges só t vízzel elegyedő oldószerrel, például kevés szénatomos alkohollal (metanollal, etanollal, izopropanollal és más alkoholokkal), kevés szénatomos ketonokkal (acetonnal és más

ketonokkal), poláros éterekkel (tetrahydrofuránnal, dioxánnal, 1,2-dimetoxi-etánnal és más éterekkel) kicsapjuk, és így könnyen elkülöníthető és jól tisztítható kristályos anyagot kapunk. Különösen előnyösnek mutatkozott, ha a kívánt bázist már a komplexképzés alatt a reakcióelegyhez adjuk, és ezáltal egy eljárási lépést megtakarítunk.

Amennyiben a savas komplexvegyületek több szabad savcsoportot tartalmaznak, gyakran célszerű semleges vegyessőt előállítani, amely ellenionként szervesetlen és szerves kationokat is tartalmazhat.

Ez például úgy történhet, hogy a komplexképző ligandumot vizes szuszpenzióban vagy oldatban a központi iont szolgáltató elem oxidjával vagy sójával és egy szerves bázisnak olyan mennyiségével reagáltatjuk, amely a semlegesítéshez szükségesnek a fele, a képződött komplexsót elkülönítjük, kívánt esetben tisztítjuk, és azután a teljes semlegesítéshez szükséges mennyiségű szervesetlen bázist adjuk hozzá. A bázisadagolás sorrendje fordított is lehet.

Az így kapott kaszkád-polimer-komplex tisztítása adott esetben a pH egy sav vagy bázis hozzáadásával 6-8-ra, előnyösen kb. 7-re történő beállítása után előnyösen megfelelő pórusméretű membránon (például Amicon^{RM}30, Amicon^{RY}10, Amicon^{RY}3) végzett ultraszűréssel vagy például alkalmas Sephadex^R-gélen végzett géliszűréssel történik.

A K' komplexképzőhöz (illetve a megfelelő fémtartalmú komplexhez) való kapcsoláshoz szükséges terminális aminocsoportot hordozó kaszkád-polimer előállítása általában kapható illetve analóg irodalmi eljárásokkal előállítható

nitrogéntartalmú $A(H)_a$ kaszkádstarterekből indul ki. Az X, Y, Z és W generációkat az irodalomból ismert módszerekkel [például J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed.; John Wiley & Sons, (1985), 364-381], a kívánt szerkezettel rendelkező olyan védett aminok acilezésével illetve alkilezésével vezetjük be, amelyek a kaszkádmaghoz való kapcsolódáshoz alkalmas funkciós csoportokat, így például karbonsav, izocianát, izotiocianát vagy aktívált karbonsav (így például anhidrid, aktív észter, savklorid) illetve halogenid (így például klorid, bromid, jodid), aziridin, mezilát, tozilát vagy más, a szakember által ismert kilépőcsoportokat tartalmaznak.

Ismételten kiemeljük, hogy az A kaszkádmag és a reprodukciósegységek megkülönböztetése teljesen formális. A szintézis szempontjából előnyt jelenthet, hogy nem a formális $A(H)_a$ kaszkádstartert alkalmazzuk, hanem a definíció szerinti kaszkádmaghoz tartozó nitrogénatomot csak az első generációval együtt vezetjük be. Így például az 1b) példában leírt vegyület szintézise esetében előnyös nem a formális trimezinsavtriamid kaszkádmagot például benzil-oxi-karbonil-aziridinnel (hatszoros) alkilezni, hanem a trimezinsav-trikloridot bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-aminnal (háromszoros) reagáltatni.

Amin-védőcsoportként a szakember által ismert benzil-oxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, trifluor-acetil-, fluorenil-metoxi-karbonil-, benzil- és formilcsoportokat említjük [Th. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, 2nd ed, John Wiley and Sons (1991), 309-

385]. Ezen védőcsoportok lehasítása után ugyancsak az irodalomból ismert módszerekkel vezethetjük be a molekulába a következő kívánt generációt. Egy generáció ezen két reakciólépésből (alkilezés illetve acilezés és védőcsoportlehasítás) álló felépítése mellett ugyancsak két reakciólépéssel két, például $X-[Y]_x$ vagy több generáció, például $X-[Y-(Z_Y)]_x$ egyidejű bevezetése is lehetséges. Ezen többgenerációs-egységet úgy építjük fel, hogy a kívánt reprodukciósegységnek megfelelő szerkezettel rendelkező nem védett amint ("reprodukciós amint") egy második olyan reprodukciós aminnal acilezünk vagy alkilezünk, amelynek az aminocsoportja védett formában van.

A kaszkádstarterként szükséges $A(H)_a$ általános képletű vegyületek a kereskedelemben kaphatók, vagy az irodalomból ismert vagy azokkal analóg eljárásokkal előállíthatók [például Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957), Bd. 11/1; M. Micheloni et al., Inorg. Chem. (1985), 24, 3702; T. J. Atkins et al., Org. Synth., Vol. 58 (1978), 86-98; The Chemistry of Heterocyclic Compounds: J. S. Bradshaw et al., Aza-Crown-Macrocycles, John Wiley & Sons, N.Y. (1993)]. Példaként az alábbiakat említjük:

trisz(amino-etil)-amin [például Fluka Chemie AG, Svájc;

Aldrich-Chemie, Németország];

trisz(amino-propil)-amin [például Woerner et al., Angew.

Chem. Int. Ed. Engl. (1993) 32, 1306];

dietilén-triamin [például Fluka; Aldrich];

trietylén-tetramin [például Fluka; Aldrich];

tetraetilén-pentamin [például Fluka; Aldrich];

1,3,5-trisz(amino-metil)-benzol [például T. M. Garrett et al., J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 2965];

trimezinsavtriamid [például H. Kurihara; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04077481, CA 117, 162453];

1,4,7-triazaciklononán [például Fluka; Aldrich];

1,4,7,10,13-pentaazaciklopentadekán [például K. W. Aston, Eur. Pat. Appl. 0 524 161, CA 120, 44580];

1,4,8,11-tetraazaciklotetradekán [például Fluka; Aldrich];

1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-dekaazaciklotriakontán [például A. Andres et al., J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1993), 3507];

1,1,1-trisz(amino-metil)-etán [például R. J. Geue et al., Aust. J. Chem. (1983), 36, 927];

trisz(amino-propil)-nitro-metán [például G. R. Newkome et al., Angew. Chem. 103, 1205 (1991), hasonlóképpen R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, N.Y. (1989), 419-420];

1,3,5,7-adamantán-tetrakarbonsavamid [például H. Stetter et al., Tetr. Lett. 1967, 1841];

1,2-bisz(fenoxi-etán)-3',3'',5',5''-tetrakarbonsavamid [például J. P. Collman et al.; J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 3477-86, az 1b) példa szerinti eljáráshoz hasonlóan];

1,4,7,10,13,16,21,24-oktaazabiciklo[8.8.8]hexakozán [például P. H., Smith et al., J. Org. Chem. (1993), 58, 7939].

A generációk felépítéséhez szükséges, a fentebb említett funkciós csoportokat tartalmazó

reprodukciósaminokat a kísérleti részben leírthoz hasonlóan vagy az irodalomból ismert eljárásokkal állítjuk elő.

Példaként az alábbiakat említjük:

N^{α}, N^{ϵ} -di(CO-O-CH₂C₆H₅)-lizin-p-nitro-fenil-észter [ld. az 1c) példa szerinti eljárást];

HOOC-CH₂OCH₂CO-N(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂ [ld. a 7a) példa szerinti eljárást];

HOOC-CH₂N(CH₂CH₂N-CO-O-CH₂C₆H₅)₂ [ld. a 9e) példa szerinti eljárást];

HOOC-CH₂CH₂CO-N(CH₂CH₂NH-COCF₃)₂ [a 7a) példa szerint állítható elő, amikor a bisz(benzil-oxi-karbonil-amino-etil)-amin helyett bisz(trifluor-acetil-amino-etil)-aminból és a diglikolsavanhidrid helyett borostyánkő-savanhidridből indulunk ki];

HOOC-CH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂]₂ [a 7a) példa szerint állítható elő, amikor a bisz(benzil-oxi-karbonil-amino-etil)-amin helyett a 9b) példában leírt aminból indulunk ki];

O=C=N-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂]₂ [ld. a 9c) példa szerinti eljárást];

(ai) képletű vegyület [ld. a 21b) példa szerinti eljárást];

(aj) képletű vegyület [ld. a 17f) példa szerinti eljárást];

(ak) képletű vegyület [a 17f) példa szerint állítható elő, amikor a diglikolsavanhidrid helyett a 9c) példa szerint trifoszgénnel végezzük a reakciót];

N-(benzil-oxi-karbonil)-aziridin [ld. a 15a) példa szerinti eljárást];

N-(benzil-oxi-karbonil)-glicin a kereskedelemben például a

Bachem California cégnél kapható];

(al) képletű vegyület {C. J. Cavallito és munkatársai J. Amer. Chem. Soc. 1943, 65, 2140 irodalmi helyen leírt módszerével állítható elő, amikor benzil-klorid helyett N-CO-O-CH₂C₆H₅-(2-bróm-etil)-aminból [A. R. Jacobson et al., J. Med. Chem. (1991), 34, 2816] indulunk ki}.

Az (I'A) és (I'B) általános képletű komplexeket és komplexképzőket a kísérleti részben leírt eljárások szerint vagy ahhoz hasonlóan illetve az irodalomból ismert módszerekkel állítjuk elő (ld. például a 0 512 661, a 0 430 863, a 0 255 471 és a 0 565 930 számú európai szabadalmi bejelentéseket).

A találmány szerinti gyógyászati szert szintén önmagában ismert módon állítjuk elő, amikor is a találmány szerinti komplex vegyületeket - adott esetben a galenikában szokásos adalékanyagok hozzáadása mellett - vizes közegben szuszpendáljuk vagy oldjuk, és azután a szuszpenziót vagy oldatot adott esetben sterilizzük. Alkalmas adalékanyagok például a fiziológiásan ártalmatlan pufferek (például a trometamin), komplexképzők vagy gyenge komplexek (így például a dietiléntriamin-pentaecetsav vagy a megfelelő Ca-kaszád-polimer-komplex) vagy - szükséges esetben - az elektrolitok, így például a nátrium-klorid vagy - szükséges esetben - az antioxidánsok, így például az aszkorbinsav.

Ha enterális adagoláshoz vagy más célra a találmány szerinti szer vizes szuszpenzióját vagy oldatát vagy fiziológiás sóoldatát kívánjuk előállítani, egy vagy több, a galenikában szokásos segédanyaggal (például metil-cellulóz-

zal, laktózzal, mannittal) és/vagy tenzidekkel (például lecitin, Tween^R, Myrj^R) és/vagy az íz javítására aromaanyagokkal (például illóolajokkal) elegyítjük.

Elvileg az is lehetséges, hogy a találmány szerinti gyógyászati szert a komplex elkülönítése nélkül állítjuk elő. Minden esetben különös gondot kell fordítani arra, hogy a kelátképződés végbemenjen, hogy a találmány szerinti sók és sóoldatok a komplexbe nem foglalt toxikus hatású fémionoktól mentesek legyenek.

Ez például színindikátorokkal, így xilenolorange indikátorral az előállítási folyamat alatt történő kontroll-titrálással biztosítható. A találmány ezért komplexvegyületek és sóik előállítására is vonatozik. A biztonság garantálásának utolsó lehetősége az elkülönített komplexsók tisztítása.

A találmány szerinti gyógyászati szerek előnyösen 1 μmol - 1 mol/liter mennyiségű komplexsót tartalmaznak, és adagolásuk rendszerint 0,0001-5 mmol/kg mennyiségben történik. Ezek a szerek enterálisan és parenterálisan is beadhatók. A találmány szerinti komplexvegyületeket

1. NMR- és röntgen-diagnosztikában 21-29, 39, 42, 44 és 57-83 rendszámú elemek ionjaival alkotott komplexek formájában,
2. radiodiagnosztikában és radioterápiában 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 és 77 rendszámú elemek radioizotópjaival alkotott komplex formájában alkalmazzuk.

A találmány szerinti szerek teljesítik azokat a külön-

féle feltételeket, amelyek ahhoz szükségesek, hogy a magspintomográfiához kontrasztszerként megfeleljenek. Így erre a célra kiválóan alkalmasak orális vagy parenterális adagolás után, azáltal, hogy a jelintenzitás emelésével a magspintomográfia segítségével kapott kép kifejezőerejét javítják. Továbbá nagy hatékonyságot mutatnak, ami ahhoz szükséges, hogy a testet a lehető legkisebb mennyiségű idegenanyaggal terheljük, és jó elviselhetőséggel rendelkeznek, ami ahhoz szükséges, hogy a vizsgálat ne legyen invázív jellegű.

A találmány szerinti szernek a jó vízzoldhatósága és csekély ozmolalitása lehetővé teszi, hogy nagykoncentrációjú oldatot állítsunk elő, ezáltal a keringés térfogatterhelését elviselhető határok között tartjuk, és a testfolyadékkal való hígulást kiegyenlítjük, azaz az NMR-diagnosztikumként való alkalmazáshoz vízben 100-szor - 1000-szer jobban kell oldódnia az anyagnak, mint az NMR-spektroszkópiához. Továbbá a találmány szerinti szer nemcsak nagy stabilitást mutat in vitro, hanem megfelelően nagy az in vivo stabilitása is, úgyhogy a komplexben nem kovalensen kötött - önmagában mérgező - ionok szabaddá válása vagy kicserélődése azon időn belül, amíg az új kontrasztszer teljesen kiválasztódik, csak rendkívül lassan következik be.

Általában a találmány szerinti szer NMR-diagnosztikumként 0,0001-5 mmol/kg, előnyösen 0,005-0,5 mmol/kg mennyiségben adagoljuk. Az adagolásra vonatkozó részleteket H.-J. Weinmann és munkatársai az Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) irodalmi helyen tárgyalják.

A szervspecifikus NMR-diagnosztikum rendkívül alacsony (1 mg/kg testtömeg alatti) mennyiségei például a daganatok és a szívinfarktus kimutatására használhatók.

Továbbá a találmány szerinti komplexvegyületek előnyösen érzékenyítő reagensként és az in vivo NMR-spektroszkópiához shift-reagensként alkalmazhatók.

A találmány szerinti szerek a kedvező radioaktív tulajdonságaik és az általuk tartalmazott komplexvegyületek jó stabilitása miatt radiodiagnosztikumként is megfelelőek. Az alkalmazásukra és dozírozásukra vonatkozó részleteket például a "Radiotracers for Medical Applications" (CRC-Press, Boca Raton, Florida) című könyvben írják le.

Egy radioizotopokat felhasználó további leképező módszer a pozitron-emmissziós-tomográfia, amely pozitronemittáló izotópokat, például ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co és ^{68}Ga elemeket alkalmaz (Heiss, W. D., Phelps, M. E., Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983).

Mivel a találmány szerinti anyagok a rosszindulatú daganatokban feldúsulnak (nincs diffúzió az egészséges szövetbe, de nagy a daganatok áteresztőképessége), így segíthetik a rosszindulatú daganatok sugárterápiáját. Ezek a megfelelő diagnosztikumtól csak az alkalmazott izotópok mennyiségében és milyenségében különböznek. A cél ezenkívül a daganatsejtek energiában gazdag rövidhullámhosszú sugárzással történő szétroncsolása a lehető legkisebb hatótávolság mellett. Ehhez a komplexekben levő fémek (mint például a vas vagy gadolínium) ionizáló sugárzással (például

röntgensugarakkal) vagy neutronsugarakkal való kölcsönhatását használjuk ki. Ezen effektus révén a helyi sugárdózis azon a helyen, ahol a fémkomplex található, (például a daganatokban) szignifikánsan megnő. Az ilyen sugárdózisnak a rosszindulatú daganatos szövetben történő létrehozásánál a találmány szerinti fémkomplexek alkalmazásása esetén az egészséges szövetek sugárterhelését jelentősen csökkentjük, és ezzel a beteget sújtó mellékhatásokat elkerüljük. A találmány szerinti fémkomplex-konjugátumok ezért radioszenzibilizáló anyagként is megfelelőek a rosszindulatú daganatok sugárterápiájában (például a Mössbauer-effektus kihasználása révén vagy a neutronbefogóterápiában). Alkalmas β -emittáló ionok például a ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga és a ^{90}Y . Megfelelő alacsony felezési idővel rendelkező α -emittáló ionok például a ^{211}Bi , a ^{212}Bi , a ^{213}Bi és a ^{214}Bi , amelyek közül a ^{212}Bi az előnyös. Egy alkalmas foton- és elektron-emittáló ion a ^{158}Gd , amely a ^{157}Gd -ből neutronbefogással kapható.

Ha a találmány szerinti szert az R. L. Mills és munkatársai által [Nature 336, (1988), 787] javasolt sugárterápia-változatban kívánjuk alkalmazni, akkor a központi ionnak egy Mössbauer-izotópból, például az ^{57}Fe vagy ^{151}Eu izotópból kell származnia.

A találmány szerinti terápiás szer in vivo alkalmazásánál a találmány szerinti vegyületeket egy megfelelő hordozóval, így például szérummal vagy fiziológiás nátrium-klorid-oldattal, és egy másik fehérjével, például humán szérum albuminnal együtt adagolhatjuk. A dózis a

celluláris zavar fajtájától, az alkalmazott fémiontól és a leképező módszer milyenségétől függ.

A találmány szerinti terápiás szert parenterálisan, előnyösen intravénásan adagoljuk.

A radioterápeutikum alkalmazására vonatkozó részleteket például R. W. Kozak és munkatársai a TIBTEC Október 1986, 262 irodalmi helyen tárgyalják.

A találmány szerinti szerek röntgen kontrasztanyagként kiválóan alkalmasak, mimellett különösen kiemelendő, hogy nem mutatják a jódtartalmú kontrasztszereknél ismert anafilaxiás reakciókat a biokémiai-farmakológiai vizsgálatokban. Különösen értékesek kedvező abszorpciós tulajdonságaik miatt a nagyobb csőfeszülségek tartományában a digitális szubsztrakciós technika számára.

Általában a találmány szerinti szert röntgen kontrasztanyagként a meglumin-diatrizoáthoz hasonlóan 0,1-5 mmol/kg, előnyösen 0,25-1 mmol/kg mennyiségben adagoljuk.

A röntgenkontrasztszerek alkalmazásának részleteiről például Barke "Röntgenkontrastmittel" [G. Thieme, Leipzig (1970)] és P. Thurn, E. Bücheler "Einführung in die Röntgendiagnostik" [G. Thieme, Stuttgart, New York (1977)] című könyveiben olvashatunk.

Összességében sikerült új komplexképzőket, fémkomplexeket és fémkomplexsókat előállítani, amelyek a diagnosztikai és terápiás orvostudományban új lehetőségeket nyitottak.

A következő példák a találmány tárgyának közelebbi megvilágítására szolgálnak.

1. példa

a) Bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-amin

51,5 g (500 mmol) dietilén-triamint és 139 ml (1 mol) trietil-amint metilén-dikloridban oldunk, és az oldathoz -20°C-on metilén-dikloridban 161 g benzil-ciano-formiátot (Fluka) adunk, majd az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után fülkében bepároljuk, a maradékot dietil-éterben felvesszük, a szerves fázist nátrium-karbonát-oldattal mossuk, és nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szűrlethez hexánt adunk, a csapadékot kiszűrjük és szárítjuk.

Hozam: 163,4 g (az elméleti 88%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,67%; H: 6,78%; N: 11,31%;

talált: C: 64,58%; H: 6,83%; N: 11,28%.

b) N,N,N',N',N'',N''-Hexakis[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid

13,27 g (50 mmol) trimezinsavtrikloridot (Aldrich) és 34,7 ml (250 mmol) trietil-amint dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 0°C-on 65,0 g (175 mmol) 1a) példában leírt amint adunk, és azután az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetáttal szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 39,4 g (az elméleti 62%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 65,24%; H: 5,95%; N: 9,92%;

talált: C: 65,54%; H: 5,95%; N: 9,87%.

c) N^{α}, N^{ϵ} -Bisz[N,N'-di(benzil-oxi-karbonil)-lizil)]-
-lizin, védett "tri-lizin"

3,6 g (20 mmol) lizin-hidrokloridot és 6,95 ml (50 mmol) trietil-amint dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 26,8 g (50 mmol) N^{α}, N^{ϵ} -di(benzil-oxi-karbonil)-lizin-(p-nitro-fenil)-észtert (Bachem) adunk, és az elegyet 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal felvesszük, és híg sósavval kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, az oldószert lepároljuk, és a maradékot etil-acetát és etanol gradienselegyével eluálva kromatografáljuk. Hozam: 10,7 g (az elméleti 57%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 63,95%; H: 6,65%; N: 8,95%;

talált: C: 63,63%; H: 6,69%; N: 8,93%.

d) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-24-poliamin, amelynek alapja az N,N,N',N',N'',N''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid

1,27 g (1 mmol) 1b) példa szerinti hexa(benzil-oxi-karbonil)-amint jégcetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégcetetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 60 perc eltelte után az elkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött hexa-amin-

hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakcióban.

Hozam: 0,95 (kvantitatív).

7,0 g (7,5 mmol) 1c) példa szerinti védett "tri-lizin"-t, 1,2 g (7,5 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 2,4 g (7,5 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és az elegyet 15 percig keverjük. Ehhez az oldathoz azután 5,16 g (30 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 0,95 g (1 mmol) fentebb leírt hexa-amin-hidrobromidot adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és etanol 2:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 4,55 g (az elméleti 76%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,35%; H: 6,71%; N: 10,52%;

talált: C: 64,08%; H: 6,57%; N: 10,29%.

e) 24-Gadolínium-DTPA-monoamid, amelynek alapja az N,N,N',N',N'',N''-Hexakis(2-trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid

1,20 g (0,2 mmol) 1d) példában leírt poli(benzil-oxikarbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a kezdődő csapadékkiválást dietil-éter

hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és 1 n nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 5,8 g (14,4 mmol) N^3 -(2,6-dioxo-morfolino-etil)- N^6 -(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. a 0 331 616 számú európai szabadalmi leírás 13a) példáját] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására a pH-t 5 n nátrium-hidroxiddal >13-ra állítjuk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 5-ös pH-ig tömény sósavat, majd 2,61 g (7,2 mmol) Gd_2O_3 -t adunk az elegyhez, 30 percig 80°C-on keverjük, hűtés után a pH-ját 7-re állítjuk, és egy YM3 AMICON membránon ultraszűréssel sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 3,31 g (az elméleti 94,6 %-a).

H₂O-tartalom (Karl-Fischer): 8,5%

Gd-meghatározás (AAS): 22,9%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 34,89%; H: 4,17%; Gd: 23,57%; N: 10,24%;

Na: 3,45%;

talált: C: 35,26%; H: 4,32%; Gd: 22,82%; N: 10,56%;

Na: 3,14%.

Hasonlóképpen kapjuk Yb₂O₃-dal az itterbium-komplexet.

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 34,08%; H: 4,08%; Yb: 25,34%; N: 10,00%;

Na: 3,37%;

talált: C: 33,90%; H: 4,22%; Yb: 25,06%; N: 9,83%;

Na: 3,13%.

2. példa

a) 10-[5-(2-Karboxi-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-pentil]-
-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán

50 g (144,3 mmol) 1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánt (DO3A) 250 ml vízben oldunk, és az oldat pH-ját 5 n nátrium-hidroxid-oldattal 13-ra állítjuk. Ezután egy óra alatt 38,12 g (187,6 mmol) N-(2,3-epoxi-propil)-ftálimid 100 ml dioxánnal készült oldatát csepegtetjük hozzá, majd 24 órán át 50°C-on keverjük, és a pH-t 5 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 13-as értéken tartjuk. Az oldatot ezután 10%-os sósavval pH 2-re savanyítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot kevés vízben oldjuk, és egy ioncserélőoszlopon [Reillex^R = poli(4-vinil)-piridin] vízzel eluálva tisztítjuk. A főfrakciókat vákuumban bepároljuk, és a maradékot RP-18 adszorbensen (LiChroPrep^R) tetrahidrofurán, metanol és víz gradienselegyével eluálva tisztítjuk. A főfrakciók bepárlása után 63,57 g (az elméleti 71%-a) amorf szilárd anyagot kapunk.

Víztartalom: 8,5%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 52,90%; H: 6,57%; N: 12,34%;

talált: C: 52,65%; H: 6,68%; N: 12,15%.

b) 10-(3-Amino-2-hidroxi-propil)-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán

50 g (88,1 mmol) 2a) példa szerinti vegyületet 300 ml tömény sósavban 24 órán át visszafolyatás közben forralunk. Az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot kevés vízben felvesszük, és ioncserélő oszlopon [Reillex^R = poli(4-vinil-piridin)] vízzel eluálva tisztítjuk. A főfrakciókat szárazra pároljuk.

Hozam: 39,0 g (az elméleti 95%-a).

Víztartalom: 10,3%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 48,68%; H: 7,93%; N: 16,70%;

talált: C: 48,47%; H: 8,09%; N: 16,55%.

c) A 10-(3-amino-2-hidroxi-propil)-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

38 g (90,6 mmol) 2b) példa szerinti vegyületet 300 ml vízben oldunk, és az oldathoz 16,42 g (45,3 mmol) gadolínium-oxidot adunk. Ezután az elegyet 3 órán át 90°C-on melegítjük. A lehűtött oldatot 5 ml savas ioncserélővel (IR-120/H⁺-forma) és 5 ml bázikus ioncserélővel (IRA-410/OH⁻ forma) egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az ioncserélőket kiszűrjük. A szűrletet fagyasztva szárítjuk, így 57,23 g (az elméleti 98%-a) amorf szilárd anyagot

kapunk.

Víztartalom: 11,3%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,59%; H: 5,27%; Gd: 27,41%; N: 12,21%;

talált: C: 35,32%; H: 5,38%; Gd: 27,20%; N: 12,31%.

d) A 10-[7-(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazadodekán gadolínium-komplexe

20 g (34,86 mmol) 2c) példa szerinti vegyület, 200 ml dimetil-formamid és 20 ml trietil-amin elegyéhez 9,84 g (41,8 mmol) 3-(4-nitro-fenil)-glutársavanhidridet [Journal of Org. Chem., 26, 3856 (1961)] adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot izopropanol és ecetsav 95:5 térfogatarányú elegyből átkristályosítjuk. Hozam: 27,46 g (az elméleti 94%-a) sárgás szilárd anyag.

Víztartalom: 3,4%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 41,58%; H: 4,86%; Gd: 19,44%; N: 10,39%;

talált: C: 41,38%; H: 4,97%; Gd: 19,28%; N: 10,17%.

e) A 10-[7-(4-amino-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

25 g (30,9 mmol) 2d) példa szerinti vegyületet 250 ml metanolban oldunk, és 5 g 10%-os szénhordozós palládium-katalizátor hozzáadása után egy éjszakán át szobahőmér-

sékleten hidrogénezünk. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk.

Hozam: 24,07 g (az elméleti 97%-a) krémszínű szilárd anyag.

Víztartalom: 3,0%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,18%; H: 5,31%; Gd: 20,19%; N: 10,79%;

talált: C: 43,27%; H: 5,48%; Gd: 20,02%; N: 10,61%.

f) A 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

15 g (19,26 mmol) 2e) példa szerinti vegyületet 100 ml vízben oldunk, és az oldathoz 50 ml kloroformban 6,64 g (57,8 mmol) tiofoszgent adunk. Az elegyet 1 órán át 50°C-on keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist két alkalommal 100-100 ml kloroformmal kirázzuk. A vizes fázist szárazra pároljuk, és a maradékot 100 ml izopropanollal szobahőmérsékleten kikeverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk. Egy éjszakán át vákuumban 40°C-on történő szárítás után 15,9 g (az elméleti 98%-a) krémszínű szilárd anyagot kapunk.

Víztartalom: 3,5%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 42,43%; H: 4,79%; Gd: 19,15%; N: 10,24%;

S: 3,91%;

talált: C: 42,23%; H: 4,90%; Gd: 19,01%; N: 10,05%;

S: 3,96%.

g) 24-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7,-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és az N,N,N',N',N'',N''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid 24-aminből

1,20 g (0,2 mmol) 1d) példában leírt 24-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után az elkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, az így keletkezett 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ebbe az oldatba részletekben 6,08 g (7,2 mmol) 2f) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal 9,5 értéken állandóan tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azután híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot Amicon YM3 ultraszűrőn szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,16 g (az elméleti 83%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,2%

Gd-meghatározás (AAS): 14,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,08%; H: 5,11%; Gd: 16,41%; N: 11,51%;

Na: 2,40%; S: 3,35%;

talált: C: 43,47%; H: 5,32%; Gd: 16,19%; N: 11,23%;
Na: 2,04%; S: 3,07%.

Hasonlóképpen kapjuk nátrium-hidroxid helyett
N-metil-D-glükamin alkalmazásával az N-metil-D-glükaminsót:

Elemanalízis:

számított: C: 43,91%; H: 5,93%; Gd: 13,89%; N: 10,98%;
S: 2,83%;

talált: C: 43,73%; H: 6,19%; Gd: 13,56%; N: 11,22%;
S: 2,60%.

3. példa

a) A 10-(8-karboxi-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-7-oxa-oktil)-
1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán
gadolínium-komplexe

10 g (17,43 mmol) 2c) példa szerinti vegyületet 100 ml
vízben oldunk, és az oldathoz 20 ml trietil-amint, majd
0°C-on 5,80 g (50 mmol) diglikolsavanhidridet adunk, és az
elegyet 3 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezután
vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen
metanol és 25%-os vizes ammónia 20:1 térfogatarányú
elegyével eluálva kromatografáljuk. A terméket tartalmazó
frakciókat szárazra pároljuk, a maradékot 100 ml vízben
felvesszük, és az oldat pH-ját savas ioncserélővel (IR 120
H⁺) 2,46-ra állítjuk. Ezután az ioncserélőt kiszűrjük, két
alkalommal kevés vízzel utánaöblítjük, és a szűrletet
szárazra pároljuk. A maradékot metanol és aceton elegyből
átkristályosítjuk. Vákuumban 125°C-on egy éjszakán végzett
szárítás után 7,57 g (az elméleti 63%-a) színtelen

kristályos anyagot kapunk.

Víztartalom: 3,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 36,57%; H: 4,97%; Gd: 22,80%; N: 10,15%;

talált: C: 36,43%; H: 5,06%; Gd: 22,70%; N: 10,01%.

b) 24-Amid konjugátum a 10-[8-karboxi-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-7-oxaoktil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán gadolínium-komplexéből a N,N,N',N',N'',N''-hexakis(2-(trilizil-amino)-etil)-trimezinsavtriamid 24-aminall

1,20 g (0,2 mmol) 1d) példában leírt 24-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óras keverés után a megkezdődött csapadékkiválást dietiléter hozzáadásával teljessé tesszük, a keletkezett 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióban felhasználjuk.

Hozam: 0,95 g (kvantitatív)

4,14 g 3a) példában leírt kompleksavat, 0,96 g (6 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt (HOBt) és 1,92 g (6 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és 15 percig keverünk. Ehhez az oldathoz azután 4,13 ml (24 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 0,95 g (0,2 mmol) fentebb leírt 24-amin-hidrobromidot adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után 0,23 g (2 mmol) diglikolsavanhidridet

adunk az elegyhez, és a keverést még egy órán át folytatjuk. Ezután vákuumban bepároljuk, a maradékot vízben felvesszük, és egy AMICON YM10-ultraszűrőmembrán alkalmazásával tisztítjuk. A visszatartott oldat pH-ját, amennyiben szükséges, 7-re állítjuk, majd az oldatot membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 3,62 g (az elméleti 88%-a)

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,1%

Gd-meghatározás (AAS): 18,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,24%; H: 5,46%; Gd: 19,97%; N: 12,23%;

talált: C: 40,07%; H: 5,63%; Gd: 20,20%; N: 12,17%.

4. példa

a) N,N,N-Trisz{2-[N^α,N^ε-di(benzil-oxi-karbonil)-lizil-amino]-etil}-amin

1,46 g (10 mmol) trisz(2-amino-etil)-amint és 21,4 g (40 mmol) N^α,N^ε-di(benzil-oxi-karbonil)-lizin-(p-nitrofenil)-észtert dimetil-formamidban oldunk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverünk. A reakció befejeződése után az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot dietil-éterrel elkeverjük, a csapadékot szívatással kiszűrjük, és etil-acetátból átkristályosítjuk.

Hozam: 12,55g (az elméleti 94%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,75%; H: 6,79%; N: 10,49%;

talált: C: 64,48%; H: 6,88%; N: 10,26%.

b) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-24-poliamin, amelynek alapja az N,N,N -trisz{2- $[N^{\alpha},N^{\epsilon}$ -bisz(trilizil)-lizil-amino]-etil}-amin

1,33 g (1 mmol) 4a) példa szerinti hexa(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 60 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött hexamin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióhoz felhasználjuk.

Hozam: 1,02 g (kvantitatív)

7,0 g (7,5 mmol) 1c) példa szerinti N^{α},N^{ϵ} -bisz $[N,N'$ -di(benzil-oxi-karbonil)-lizil]-lizint (védett "trilizint") az 1d) példában leírthoz hasonló módon TBTU-val és N -hidroxi-benzotriazollal aktiválunk, hasonló módon 1,02 g (1 mmol) fentebb leírt N,N,N -trisz[2-(lizil-amino)-etil]-amin-hexahidrobromiddal és 5,16 ml (30 mmol) N -etil-diizopropil-aminnal reagáltatunk, és a reakcióelegyet ugyancsak az ott leírthoz hasonlóan feldolgozzuk.

Hozam: 4,42g (az elméleti 73%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,25 H: 6,89 N: 10,64

talált: C: 64,06 H: 7,04 N: 10,69

c) 24-Gadolinium-DTPA-monoamid, amelynek alapja az N,N,N -trisz{2- $[N^{\alpha},N^{\epsilon}$ -bisz(trilizil)-lizil-amino]-etil}-amin 24-amin

1,21 g (0,2 mmol) 4b) példában leírt 24-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 3 óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot az 1e) példában megadottak szerint 5,8 g (14,4 mmol) N^3 -(2,6-dioxo-morfolino-etil)- N^6 -(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavval acilezzük, és 2,61 g (7,2 mmol) Gd_2O_3 -dal komplexbe visszük.

Ily módon 3,30 g (az elméleti 92%-a) színtelen lizofilizátumot kapunk.

Víztartalom (Karl-Fischer): 10,3%

Gd-meghatározás (AAS): 20,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 34,97%; H: 4,25%; Gd: 23,48%; N: 10,28%;

Na: 3,43%;

talált: C: 34,69%; H: 4,31%; Gd: 23,20%; N: 10,37%;

Na: 3,05%.

Hasonlóképpen kapjuk Dy_2O_3 alkalmazásával a diszprózium-komplexet:

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 34,70%; H: 4,22%; Dy: 24,07%; N: 10,20%;

Na: 3,41%;

talált: C: 34,50%; H: 4,42%; Dy: 23,81%; N: 10,06%;

Na: 3,02%.

5. példa

a) 24-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és az N,N,N-trisz[2-(lizil-amino)-etil]-amin és N^{α}, N^{ϵ} -bisz(lizil)-lizin ("tri-lizin") kondenzálásával előállított 24-aminból

1,21 g (0,2 mmol) 1d) példában leírt 24-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és a 2g) példában leírthoz hasonlóan 9,5-ös pH-n 6,08 g (7,2 mmol) 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-azaheptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán-gadolínium-komplexszel reagáltatjuk, majd ultraszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,31 g (az elméleti 87%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 6,9%

Gd-meghatározás (AAS): 15,0%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,11%; H: 5,16%; Gd: 16,36%; N: 11,54%;

Na: 2,39%; S: 3,34%;

talált: C: 42,89%; H: 5,35%; Gd: 16,09%; N: 11,67%;

Na: 2,18%; S: 3,23%.

6. példa

a) 24-Amid-konjugátum a 10-(8-karboxi-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-7-oxaoktil)-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és az N,N,N-trisz[2-(lizil-amino)-etil]-amin és N^{α}, N^{ϵ} -bisz(lizil)-lizin ("tri-lizin") kondenzációjával előállított 24-aminból

1,21 g (0,2 mmol) 4b) példában leírt 24-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 0,96 g (kvantitatív)

4,14 g (6 mmol) 3a) példában leírt gadolínium-komplexsavat a 3b) példában leírtak szerint TBTU-val és HOBT-vel dimetil-formamidban aktíválunk, majd a fentebb leírt 24-amin-hidrobromiddal bázis hozzáadása közben kapcsolunk, és a reakcióelegyet szintén a fentebb leírtak szerint feldolgozzuk.

Hozam: 3,83 g (az elméleti 92%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,8%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 18,5%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,29%; H: 5,52%; Gd: 19,90%; N: 12,26%;

talált: C: 39,97%; H: 5,71%; Gd: 19,55%; N: 12,21%.

7. példa

a) N,N'-Bisz(benzil-oxi-karbonil)-3-(karboxi-metoxi-acetil)-3-azapentán-1,5-diamin

37,14 g (100 mmol) 1a) példában leírt bisz(benzil-oxi-karbonil-amino-etil)-amint dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz jeges hűtés közben 17,4 g (150 mmol) diglikolsavan-hidridet (Janssen Chimica) és 21 ml (150 mmol) trietil-amint adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot etil-acetátban felvesszük, és híg sósavval kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, a szárítószerről leszűrjük, és hexán hozzáadásával kristályosítjuk.

Hozam: 41,4 g (az elméleti 85%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 59,13%; H: 6,00%; N: 8,62%;

talált: C: 58,99%; H: 5,93%; N: 8,70%.

b) N,N',N'',N'''-Tetrakis{8-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-oxo-3-oxaoktanoil}-ciklén

345 mg (2 mmol) 1,4,7,10-tetraazaciklododekánt (ciklén; Fluka) toluollal azeotrop desztillálással vízmentesítünk. A lehűtött toluolos ciklén-oldathoz szobahőmérsékleten 4,88 g (10 mmol) N,N'-bisz(benzil-oxi-karbonil)-3-(karboxi-metoxi-acetil)-3-azapentán-1,5-diamint [7a) példa] tetrahidrofuránban, valamint 2,47 g (10 mmol) 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolint (EEDQ; Fluka) adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakció befejeződése után a

terméket hexán hozzáadásával kicsapjuk, az oldószert dekantáljuk, és a terméket még egy alkalommal tetrahidrofurán-hexán eleggyel, végül tetrahidrofurán-toluol eleggyel átcsapjuk. Ily módon, vákuumban történő szárítás után 2,78 g (az elméleti 68%-a) halványsárga szilárd anyagot kapunk.

Elemanalízis:

számított: C: 60,93%; H: 6,29%; N: 10,93%;

talált: C: 60,68%; H: 6,40%; N: 10,97%.

c) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-32-poliamin, amelynek alapja az N,N',N'',N'''-tetrakis{8-(benzil-oxi-karbonil-amino)-6-[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-oxo-3-oxaoktanoil}-ciklén és az N^α,N^ε-bisz(lizil)-L-lizin ("Tri-lizin") kondenzációjával kapott 32-amin

2,05 g (1 mmol) a 7b) példában leírt okta(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 90 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött oktaamin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbi reakcióba visszük.

Hozam: 1,6 g (kvantitatív)

9,4 g (10 mmol), 1c) példában leírt védett "tri-lizint", 1,5 g (10 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 3,2 g (10 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot 15 percig keverjük. Ezután 5,16 ml (30 mmol) N-etil-diizopropil-amint

és 1,6 g (1 mmol) fentebb leírt oktaamin-hidrobromidot adunk hozzá, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen metilén-diklorid és metanol 10:1 térfogatarányú elegyével eluálva kormatografáljuk.

Hozam: 6,0 g (az elmélet 72%-a).

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 63,32%; H: 6,76%; N: 10,74%;

talált: C: 62,98%; H: 6,91%; N: 10,43%.

d) 32-Gadolínium-DTPA-monoamid a 7c) példa szerinti termékéből a védőcsoportok eltávolításával kapott 32-aminból

1,67 g (0,2 mmol) 7c) példában leírt poli(benzil-oxikarbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 7,7 g (19,2 mmol) N^3 -(2,6-dioxo-morfolino-etil)- N^6 -(etoxikarbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. EP 0331 616, 13a) példa] adunk szilárd formában, mimellett a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására a pH-t 5 n nátrium-hidroxid-oldattal >13-ra állítjuk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 3,48 g (9,6

mmol) Gd_2O_3 -ot adunk hozzá, 30 percig 80°C -on keverjük, majd hűtés után a pH-t 7-re állítjuk, és egy YM3 AMICON-ultra-szűrőmembránon sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül molekulaszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,27 g (az elmélet 91%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,5%

Gadolinium-meghatározás (AAS): 22,6%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 34,98%; H: 4,24%; Gd: 23,19%; N: 10,3%;

Na: 3,39%;

talált: C: 34,67%; H: 4,15%; Gd: 22,86%; N: 10,25%;

Na: 3,14%.

Hasonlóképpen kapjuk Eu_2O_3 -dal az európium-komplexet:

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,25%; H: 4,27%; Eu: 22,58%; N: 10,41%;

Na: 3,42%;

talált: C: 35,08%; H: 4,17%; Eu: 22,16%; N: 10,53%;

Na: 3,22%.

8. példa

a) 32-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,-7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánból és a 7c) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 32-aminból

1,67 g (0,2 mmol) 7c) példában leírt 32-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hdirogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra

eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezután vízben felvesszük, 1 n nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 8,1 g (9,6 mmol) 2f) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, mimellett a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot Amicon YM3 ultraszűrőmembránon át szűrjük, majd a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,8 g (az elméleti 85%-a)

Víztartalom (Karl-Fischer): 9,1%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 15,2%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,05%; H: 5,15%; Gd: 16,22%; N: 11,54%;

Na: 2,37%; S: 3,31%;

talált: C: 42,84%; H: 5,36%; Gd: 16,00%; N: 11,84%;

Na: 2,10%; S: 2,97%.

9. példa

a) 1,11-Bisz(benzil-oxi-karbonil-amino)-3,9-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-4,8-dioxo-6-(4-nitro-fenil)-3,9-diazaundekán

6,33 g (25 mmol) 3-(4-nitro-fenil)-glutársav [J. Org. Chem., 26, 3856 (1961)], 6,33 g (55 mmol) N-hidroxí-szukcinimid és 20,43 g (55 mmol) 1a) példában leírt bisz(benzil-

-oxi-karbonil-amino-etil)-amint dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot 11,35 g (55 mmol) diciklohexil-karbodiimid hozzáadása után három napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a kivált diciklohexil-karbamidot kiszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

Hozam: 17,3 g (az elméleti 72%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 63,81%; H: 5,98%; N: 10,21%;

talált: C: 63,94%; H: 5,77%; N: 10,26%.

b) 1,11-Bisz(benzil-oxi-karbonil-amino)-3,9-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-4,8-dioxo-6-(4-amino-fenil)-3,9-diazaundekán

15,57 g (56 mmol) $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ -t vízben oldunk és 7,68 g (8 mmol) 9a) példában leírt nitro-vegyülettel azonos térfogatú etanolban elegyítünk, és forrásig melegítünk. Ezen a hőmérsékleten lassan 24 ml tömény ammóniaoldatot csepegtetünk az elegyhez, miközben fekete csapadék képződik. A szuszpenziót keverés közben hagyjuk lassan kihűlni, azután szűrjük, a csapadékot etil-acetáttal utánamoszuk, és az egyesített szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot etil-acetát és etanol 98:2 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 4,84 g (az elméleti 65%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 65,86%; H: 6,39%; N: 10,54%;

talált: C: 65,68%; H: 6,31%; N: 10,62%.

c) N,N',N'',N'''-Ciklén-tetraureido-konjugátum 1,4,7,10-tetraazaciklododekánból és 1,11-bisz(benzil-oxi-karbonil-amino)-3,9-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-4,8-di-oxo-6-(4-izocianato-fenil)-3,9-diazaundekánból

4,65 g (5 mmol) 9b) példa szerinti fenil-amint toluolban oldunk, az oldatot vízmentesítés céljából két alkalommal szárazra pároljuk, és a maradékot minden alkalommal friss toluollal ismét felvesszük. Az ily módon szárított toluolos amin-oldathoz 10°C-on 0,54 g (1,8 mmol) trifoszgént adunk, az elegyet egy órán át 10°C-on és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ehhez a szuszpenzióhoz 0,17 g (1 mmol) vízmentes 1,4,7,10-tetraazaciklododekánt (ciklént; Aldrich) adunk toluol és piridin 10:1 térfogatarányú elegyében, és azután a keverést egy éjszakán át szobahőmérsékleten folytatjuk. Ezt követően az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot etil-acetáttal eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 3,55 g (az elméleti 89%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,98%; H: 6,16%; N: 11,23%;

talált: C: 64,70%; H: 6,29%; N: 11,04%.

d) N,N-Bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-glicin-(terc-butyl)-észter

18,6 g (50 mmol) 1a) példában leírt bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-aminhoz tetrahidrofuran és víz 25:1 térfogatarányú elegyében 4,2 g (30 mmol) kálium-karbo-

nátot adunk. Szobahőmérsékleten ehhez a szuszpenzióhoz 11,7 g (60 mmol) terc-butil-bróm-acetátot csepegtetünk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük egy éjszakán át. Az oldatlan anyagokat kiszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és a maradékot dietil-éter és diizopropil-éter 1:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 20,4 g (az elméleti 84%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,31%; H: 7,26%; N: 8,65%;

talált: C: 64,35%; H: 7,00%; N: 8,58%.

e) N,N-Bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-glicin

19,4 g (40 mmol) 9d) példában leírt terc-butil-észterhez 150 ml trifluor-ecetsavat adunk, és az elegyet 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a terméket dietil-éter hozzáadásával kicsapjuk, és még egy alkalommal éterrel, majd vízzel kikeverjük. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk.

Hozam: 13,4 g (az elméleti 78%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 61,52%; H: 6,34%; N: 9,79%;

talált: C: 61,64%; H: 6,20%; N: 9,94%.

f) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil-amino)-32-poliamin, az N,N-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-glicin és a 9c) példa szerinti N,N',N'',N'''-ciklén-tetraureido-konjugátum kondenzációs terméke

3,99 g (1 mmol) 9c) példában leírt hexadeka(benzil-oxi-

-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33 %-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 90 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött hexadeka-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 3,2 g (kvantitatív)

8,6 g (20 mmol) 9e) példában leírt N,N-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-glicint, 3,2 g (20 mmol) 1-hidroxibenzotriazol és 6,4 g (20 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluorborátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot 15 percig keverjük. Ezután 13,76 ml (80 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 3,2 g (1 mmol) fentebb leírt hexadeka-amin-hidrobromidot adunk hozzá, és a keverést egy éjszakán át szobahőmérsékleten folytatjuk. A reakció befejeződése után az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és metanol 9:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 7,3 g (az elméleti 87%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 62,69%; H: 6,55%; N: 13,29%;

talált: C: 62,37%; H: 6,72%; N: 13,38%.

g) 32-Gadolínium-DTPA-monoamid a 9f) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 32-aminból

1,69 g (0,2 mmol) 9f) példában leírt poli(benzil-oxi-

karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és a pH-t 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 7,3 g (19,2 mmol) N^3 -(2,6-dioxo-morfolino-etil)- N^6 -(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. az EP 0331 616 13a) példáját] adunk szilárd formában, miközben további nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosításához az oldat pH-ját >13-ra emeljük, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 3,48 g (9,6 mmol) Gd_2O_3 -ot adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, lehűtés után a pH-ját 7-re állítjuk, és egy YM3 AMICON-ultraszűrőmembránon sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,29 g (az elméleti 91%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 9,1%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 22,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,41%; H: 4,31%; Gd: 23,48%; N: 11,50%;

Na: 1,72%;

talált: C: 35,39%; H: 4,20%; Gd: 23,22%; N: 11,69%;

Na: 1,59%.

10. példa

a) 32-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és a 9f) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 32-aminból

1,69 g (0,2 mmol) 9f) példában leírt 32-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 8,1 g (9,6 mmol) 2f) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben további nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azt követően híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,7 g (az elméleti 85%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,7%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 15,3%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,47%; H: 5,10%; Gd: 16,38%; N: 12,40%;

Na: 1,20%; S: 3,34%;

talált: C: 43,25%; H: 5,27%; Gd: 16,11%; N: 12,46%;
Na: 1,05%; S: 3,62%.

11. példa

a) N,N',N'',N'''-Tetrakis{N,N-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-glicil}-ciklén

345 mg (2 mmol) 1,4,7,10-tetraazaciklododekánt (ciklén; Fluka) toluollal végzett azeotróp desztillációval vízméntesítünk. A ciklén lehűtött toluolos oldatához szobahőmérsékleten 4,29 g (10 mmol) 9e) példában leírt N,N-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-glicint tetrahidrofuránban, valamint 2,47 g (10 mmol) 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolint (EEDQ; Fluka) adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, és etil-acetát és metanol 10:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk. Hozam: 2,69 g (az elméleti 74%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 63,42%; H: 6,65%; N: 12,43%;

talált: C: 63,17%; H: 6,80%; N: 12,28%.

b) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil-amino)-32-poliamin, amelynek alapja az N,N',N'',N'''-tetrakis{N,N-bisz[2-(trilizil-amino)-etil]-glicil}-ciklén

1,82 g (1 mmol) 11a) példában leírt okta(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 90 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter

hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött okta-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 1,39 g (kvantitatív)

9,4 g (10 mmol) 1c) példában leírt védett "tri-lizint", 1,5 g (10 mmol) 1-hidroxibenzotriazol és 3,2 g (10 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluorborátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és 15 percig keverünk. Ehhez az oldathoz azután 5,16 ml (30 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 1,39 g (1 mmol) fentebb leírt okta-amin-hidrobromidot adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és metanol 10:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 6,0 g (az elméleti 74 %-a).

Elemanalízis:

számított: C: 63,95%; H: 6,86%; N: 11,05%;

talált: C: 64,23%; H: 7,01%; N: 10,92%.

c) 32-Gadolínium-DTPA-monoamid a 11b) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 32-aminból

1,62 g (0,2 mmol) 11b) példában leírt polil(benzil-oxi-karbonil)-amint jégcetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégcetetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidro-

bromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot ezután vízben felvesszük, és 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával a pH-t 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 7,7 g (19,2 mmol) N³-(2,6-dioxo-morfolino-etil)-N⁶-(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. az EP 0331 616 13a) példáját] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására az oldatot 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH >13-ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 3,48 g (9,6 mmol) Gd₂O₃-ot adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, lehűtés után a pH-ját 7-re állítjuk, és egy YM3 AMICON-ultraszűrőmembránon sómentesítjük. A visszatartott oldatot membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,0 g (az elméleti 89%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 4,9%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 22,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,05%; H: 4,28%; Gd: 23,58%; N: 10,48%;

Na: 3,01%;

talált: C: 34,82%; H: 4,40%; Gd: 23,19%; N: 10,46%;

Na: 2,79%.

12. példa

a) 32-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolí-

nium-komplexéből és a 11b) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 32-aminból

1,62 g (0,2 mmol) 11b) példában leírt 32-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és 1 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával a pH-t 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 8,1 g (9,6 mmol) 2f) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és utána híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,6 g (az elméleti 88%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 3,5%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 15,9%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,18%; H: 5,19%; Gd: 16,39%; N: 11,68%;

Na: 2,10%; S: 3,34%;

talált: C: 42,95%; H: 5,33%; Gd: 16,02%; N: 11,90%;

Na: 1,71%. S: 2,98%.

13. példa

a) N,N,N',N',N'',N'' -Hexakis{2-{N,N-bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-amino}-etil}-trimezinsavtriamid

1,27 g (1 mmol) 1b) példában leírt hexa(benzil-oxi-karbonil-amint) jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 60 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött hexamin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 0,95 g (kvantitatív)

0,95 g (1 mmol) ily módon előállított hidrobromidot 50 ml acetonitrilben szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 3 ml trietil-amint, majd 3,54 g (20 mmol) (a J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 21-26, 1993 irodalmi helyen leírtak szerint előállított) N-(benzil-oxi-karbonil)-aziridint adunk, és az elegyet nitrogéngáz alatt 5 napon át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot 100 ml metilén-dikloridban felvesszük, és két alkalommal 100-100 ml 5%-os kálium-karbonát-oldattal mossuk. A metilén-dikloridos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen metilén-diklorid, metanol és trietil-amin 20:1:0,1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 2,31 g (az elméleti 89%-a) halványsárga viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 65,34%; H: 6,65%; N: 11,35%;

talált: C: 65,12%; H: 6,80%; N: 11,19%.

b) N,N,N',N',N'',N''-Hexakis{2-[N,N-bisz(2-amino-etil)-amino]-etil}-trimezinsavtriamid

2,2 g (0,35 mmol) 13a) példa szerinti vegyületet 100 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 3 g Pearlman-katalizátort (szénhordozós palládium-hidroxid; Fluka) adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten 5 bar nyomáson 10 órán át hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk.

Hozam: 825 mg (az elméleti 99%-a)

Elemanalízis:

számított: C: 55,02%; H: 10,16%; N: 26,94%;

talált: C: 54,87%; H: 10,25%; N: 29,85%.

c) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil-amino)-24-poliamin alapja az N,N,N',N',N'',N''-hexakis{2-{N,N-bisz{2-[N,N-bisz(amino-etil)-amino]-etil}-amino-etil}-trimezinsavtriamid

800 mg (0,814 mmol) 13b) példa szerinti vegyületet 150 ml acetonitrilben oldunk, és 5,77 g (32,56 mmol) N-(benzil-oxi-karbonil)-aziridint (amelyet a J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 21-26, 1993 irodalmi helyen leírt módon állítunk elő) adunk hozzá, és az elegyet nitrogén alatt 5 napon át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, és szilikagélen metilén-diklorid, metanol és trietil-amin 20:1:0,1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 3,62 g (az elméleti 85%-a) üvegszerű szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 65,39%; H: 6,99%; N: 12,04%;

talált: C: 65,21%; H: 7,10%; N: 11,90%.

d) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-48-poliamin, alapja a 13c) példa szerinti vegyület 24-lizil-származéka

1,05 g (0,2 mmol) 13c) példa szerinti vegyületet 30 ml metanolban oldunk, és 1 g Pearlman-katalizátort (szénhordozós palládium-hidroxidot) adunk hozzá. Az elegyet 10 órán át 5 bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és a maradékot az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 0,40 g (kvantitatív).

3,11 g (7,5 mmol) N^{α}, N^{ϵ} -bisz(benzil-oxi-karbonil)-lizint (Bachem, Svájc), 1,2 g (7,5 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 2,4 g (7,5 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot 15 percen át keverjük. Ezután 5,16 ml (30 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 0,40 g (0,2 mmol) fentebb leírt 24-poliamint adunk hozzá, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után az elegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen etil-acetát, etanol és trietil-amin 2:1:0,2 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 1,36 g (az elméleti 59%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,69%; H: 6,95%; N: 11,30%;

talált: C: 64,42%; H: 7,11%; N: 11,19%.

e) 48-Gadolinium-DTPA-monoamid a 13d) példa termékéből a védőcsoportok eltávolítása után kapott 48-aminból

1,15 g (0,1 mmol) 13d) példa szerinti vegyületet jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 48-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezt követően vízben felvesszük, az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 5,8 g (14,4 mmol) N^3 -(2,6-dioxo-morfolino-etil)- N^6 -(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [az előállítás ld. az EP 0 331 616 13a) példájában] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további 1 n nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására az oldatot 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH >13-ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 2,61 g (7,2 mmol) Gd_2O_3 -ot adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, hűtés után pH 7-re semlegesítjük, és egy YM3 AMICON-ultraszűrőmembránon át sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 3,15 g (az elméleti 92%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,9%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 21,9%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,03%; H: 4,34%; Gd: 24,22%; N: 10,65%;

Na: 2,21%;

talált: C: 34,84%; H: 4,50%; Gd: 23,63%; N: 10,87%;

Na: 2,04%.

14. példa

a) 48-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és a 13d) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 48-aminból

1,15 g (0,1 mmol) 13d) példa szerinti vegyületet jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött kristálykiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 48-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 6,08 g (7,2 mmol) 2f) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azután híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük,

és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 3,91 g (az elméleti 82%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 4,5%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 16,6%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,33%; H: 5,24%; Gd: 16,71%; N: 11,82%;

Na: 1,53%; S: 3,41%;

talált: C: 43,04%; H: 5,54%; Gd: 16,19%; N: 12,10%;

Na: 1,26%. S: 3,89%.

15. példa

a) 1,4,7,10,13,16-Hexakis[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-
-etil]-1,4,7,10,13,16-hexaaza-ciklooktadekán

1,29 g (5 mmol) 1,4,7,10,13,16-hexaazaciklooktadekánt
(hexaciklén; Fluka) toluollal végzett azeotrop desztillációval vízmentesítünk. A szobahőmérsékletre hűtött toluolos hexaciklén-oldathoz 10,63 g (60 mmol) N-(benzil-oxi-karbonil)-aziridint (J. Chem. Soc. Perkin, Trans. 1, 2126, 1993) adunk acetonitrilben, és az elegyet 3 napon át nitrogén alatt visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, és a maradékot etil-acetát, metanol és trietil-amin 8:2:0,5 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 5,68 g (az elméleti 86%-a) halványsárga viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 65,43%; H: 7,32%; N: 12,72%;

talált: C: 65,20%; H: 7,51%; N: 12,49%

b) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-24-poliamin, amelynek alapja az 1,4,7,10,13,16-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-hexaciklén

1,32 g (1 mmol) 15a) példában leírt hexa(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 60 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött hexaamin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 1,48 g (kvantitatív)

7,0 g (7,5 mmol) 1c) példában leírt védett "trilizint", 1,2 g (7,5 mmol) 1-hidroxibenzotriazol és 2,4 g (7,5 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és 15 percen át keverünk. Ehhez az oldathoz azután 5,16 ml (30 mmol) N-etil-diizopropilamint és 1,48 g (1 mmol) fentebb leírt hexamin-hidrobromidot adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után vákuumban bepároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és metanol 10:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 5,02 g (az elméleti 83%-a).

Elemanalízis:

számított: C: 64,40%; H: 7,00%; N: 11,13%;

talált: C: 64,16%; H: 6,82%; N: 10,88%.

c) 24-Gadolínium-DTPA-monoamid, amelynek alapja az 1,4,7,10,13,16-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-hexaciklén 1,21 g (0,2 mmol) 15b) példában leírt poli(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot ezután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 5,8 g (14,4 mmol) N³-(2,6-dioxo-morfolino-etil)-N⁶-(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [az előállítás ld. az EP 0 331 616 13a) példájában] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására az oldatot 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH > 13-ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Azután tömény sósavval 5-ös pH-ra savanyítjuk, 2,61 g (7,2 mmol) Gd₂O₃-ot adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, hűtés után pH 7-re semlegesítjük, és egy YM3 AMICON-ultraszűrőmembránon sómentesítjük. A visszatartott oldatot membránszűrés után fagyaszttva szárítjuk.

Hozam: 3,17 g (az elméleti 92,5%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,7%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 21,9%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,94%; H: 4,45%; Gd: 24,13%; N: 10,75%;

Na: 2,65%;

talált: C: 36,19%; H: 4,26%; Gd: 24,39%; N: 10,48%;

Na: 2,29%.

16. példa

a) 24-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[7-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-7-(karboxi-metil)-4-aza-heptil]-1,4,-7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és az 1,4,7,10,13,16-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-hexaciklén 24-aminból

1,21 g (0,2 mmol) 15b) példában leírt 16-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 6,08 g (7,2 mmol) 2f) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azután híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,33 g (az elmélet 89%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,0%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 15,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,94%; H: 5,32%; Gd: 16,67%; N: 11,88%;

Na: 1,83%; S: 3,40%;

talált: C: 43,70%; H: 5,16%; Gd: 16,21%; N: 12,05%;

Na: 1,49%; S: 3,78%.

17. példa

a) A 10-[6-(4-nitro-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-4-azahexil]-1,4,-7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

20 g (34,86 mmol) 2c) példa szerinti vegyületet 200 ml vízben oldunk, és az oldat pH-ját 2 n nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk. 0°C-on 13,97 g (70 mmol) 4-nitro-fenil-ecetsav-klorid 50 ml dioxánnal készült oldatát csepegtetjük hozzá, miközben a pH-t 2 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával 10 értéken tartjuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután 10%-os sósavval pH 7-re semlegesítjük, és a vizes oldatot két alkalommal 200-200 ml etil-acetáttal extraháljuk. A vizes fázist szárazra pároljuk, és a maradékot kromatográfiásan RP-18 (LiChroPrep^R) adszorbensen tetrahidrofurán, metanol és víz gradienselegyével eluálva tisztítjuk. A főfrakciók bepárlása után 22,5 g (az elméleti hozam 81%-a) krémszínű szilárd anyagot kapunk.

Víztartalom: 7,5%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 50,75%; H: 4,79%; Gd: 21,34%; N: 11,41%;

talált: C: 40,61%; H: 4,89%; Gd: 21,25%; N: 11,30%.

b) A 10-[6-(4-amino-fenil)-2-hidroxi-5-oxa-4-aza-hexil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

21 g (28,5 mmol) 17a) példa szerinti vegyületet 200 ml metanolban oldunk, és 4 g palládiumkatalizátort (10%-os szénhordozós palládiumot) adunk hozzá. Az elegyet 6 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk.

Hozam: 20,56 g (az elméleti 99%-a) sárgás, üvegszerű szilárd anyag.

Víztartalom: 13,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 42,48%; H: 5,28%; Gd: 22,25%; N: 11,89%;

talált: C: 42,31%; H: 5,41%; Gd: 22,07%; N: 11,67%.

c) A 10-[6-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-hexil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

20 g (28,29 mmol) 17b) példa szerinti vegyületet 100 ml vízben oldunk, és 9,76 g (84,9 mmol) tiofoszgén 50 ml kloroformmal készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 50°C-on 1 órán át keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, a szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist két alkalommal 100 ml kloroformmal kirázzuk. A vizes fázist szárazra pároljuk, és a maradékot 200 ml izopropanollal szobahőmérsékleten kikeverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük,

dietil-éterrel mossuk, és egy éjszakán át vákuumban 40°C-on szárítjuk.

Hozam: 21,7 g (az elméleti 99%-a) könnyű, krémszínű szilárd anyag.

Víztartalom: 3,4%.

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 41,70%; H: 4,71%; Gd: 21,00%; N: 11,22%;

S: 4,28%;

talált: C: 41,55%; H: 4,85%; Gd: 20,85%; N: 11,11%;

S: 4,20%.

d) N,N,N',N'-Tetrakis[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-nitro-izoftálsav-diamid

14,86 g (40 mmol) 1a) példában leírt bisz[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-amint és 20,24 g (200 mmol) trietil-amint dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 4,96 g (20 mmol) 5-nitro-izoftálsavdikloridot (J. Chem. Soc. 1957, 1172-75) adunk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen etil-acetáttal eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 11,5 g (az elméleti 62,6%-a) viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 62,80%; H: 5,60%; N: 10,68%;

talált: C: 62,62%; H: 5,77%; N: 10,41%;

e) N,N,N',N'-Tetrakis[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-amino-izoftálsav-diamid

9,18 g (10 mmol) előző példa szerinti nitrovegyületet

200 ml etanolban oldunk, és 27,8 g (100 mmol) $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$ 200 ml vízzel készült oldatához adunk, majd az elegyet forrásig melegítjük. 50 ml tömény ammónia hozzáadása után keverés és visszafolyatás közben még 90 percig forraljuk. Ezt követően a szuszpenziót hűlni hagyjuk, az etanolt vákuumban lepároljuk, és a vizes fázist etil-acetáttal kirázzuk. Nátrium-szulfáton való szárítás után 8,61 g (az elméleti hozam 97%-a) színtelen viszkózus olajat kapunk.

Elemanalízis:

számított: C: 64,93%; H: 6,02%; N: 11,04%;

talált: C: 65,10%; H: 5,96%; N: 10,89%.

f) N,N,N',N'-Tetrakis[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-(karboxi-metoxi-acetil-amino)-izoftálsav-diamid

4,44 g (5 mmol) előző példában leírt aminvegyületet dimetil-formamidban oldunk, az oldatot jégfürdőben hűtjük, és 5,05 g (50 mmol) trietil-amint valamint 2,9 g (25 mmol) diglikolsavanhidridet (Fluka) adunk hozzá, és 2 órán át 0°C-on keverjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot etil-acetát és 1 mólos citromsav-oldat között megosztjuk, vízzel semlegesre mossuk, és a szerves fázist megszáritjuk.

Hozam: 4,62 g (az elméleti 92%-a) viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 62,20%; H: 5,72%; N: 9,77%;

talált: C: 62,03%; H: 5,60%; N: 9,89%.

g) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-hexadeka-amin, amelynek alapja az N,N',N'',N'''-tetrakis(trilizil-amino-metán

3,0 g (22,69 mmol) tetrakis(amino-metil)-metánt (az előállítását ld. a 4 485 237 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, 1984), 127,85 g (136,15 mmol) 1c) példa szerinti vegyületet és 15,67 g (136,15 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet 300 ml dimetil-formamidban oldunk. 0°C-on 28,09 g (136,15 mmol) diciklohexil-karbamidot adunk hozzá, és az elegyet 1 órán át 0°C-on, majd 2 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 300 ml etil-acetáttal hígítjuk, a kivált karbamidot kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagélen metilén-diklorid és izopropanol 20:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk. Hozam: 58,02 g (az elméleti 67%-a).

Na: 1,49%; S: 3,78%.

Elemanalízis:

számított: C: 64,52%; H: 6,76%; N: 10,28%;

talált: C: 64,41%; H: 6,91%; N: 10,05%.

h) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-64-amin, a 17f) példa szerinti tetraamin-monokarbonsav és az N,N',N'',N'''-tetrakis(trilizil-amino-metil)-metán 16-amin kondenzátuma

1,91 g (0,5 mmol) 17g) példában leírt 16-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter

hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 16-amin-hidrobromiot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül a következő reakcióba visszük.

Hozam: 1,48 g (kvantitatív)

12,05 g (12 mmol) 17f) példában leírt tetraamin-monokarbonsavat, 1,92 g (12 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt (HOBt) és 3,84 g (12 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és az elegyet 15 percig keverjük. Ehhez az oldathoz azután 6,20 ml (36 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 1,48 g (0,5 mmol) fentebb leírt 16-amin-hidrobromidot adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után vákuumban bepároljuk, és a maradékot szilikagélen etil-acetát és etanol 2:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 4,54 g (az elméleti 52%-a) világossárga olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 62,58%; H: 6,01%; N: 11,24%;

talált: C: 62,39%; H: 6,22%; N: 11,00%.

i) 64-Tiokarbamid konjugátum a 10-[6-(4-izotiocianáto-fenil)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-hexil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és a 17h) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 64-poliaminból

1,74 g (0,1 mmol) 17h) példában leírt 64-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os

jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra elteltével a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 64-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és a pH-t 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 7,20 g (9,6 mmol) 17c) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,31 g (az elméleti 86%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,0%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 16,2%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,59%; H: 5,14%; Gd: 17,72%; N: 12,92%;
S: 3,61%;

talált: C: 43,36%; H: 5,41%; Gd: 17,18%; N: 13,20%;
S: 3,04%.

18. példa

a) 2-Nitro-5-hidroxibenzoésav-benzilészter

40 g (218,4 mmol) 2-hidroxibenzoésavat, 236,17 g (2,184 mol) benzilalkoholt és 1 g p-toluolszulfonsavat 1000 ml toluolban két napon át vízleválasztó feltét alkalmazásával visszafolyatás közben forralunk. Ezután az

oldatot szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen, metilén-diklorid, hexán és aceton 15:5:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 50,72 g (az elméleti 85%-a) sárga szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 61,54%; H: 4,06%; N: 5,13%;

talált: C: 61,31%; H: 4,17%; N: 5,05%.

b) 2-[4-Nitro-2-(benzil-oxi-karbonil)-fenoxi]-ecetsav-(terc-butil)-észter

50 g (183 mmol) 18a) példa szerinti vegyület, 20,5 g (366 mmol) finoman porított kálium-hidroxid és 500 mg tetrabutyl-ammónium-hidrogén-szulfát 500 ml toluollal készült elegyéhez 0°C-on 42,8 g (220 mmol) bróm-ecetsav-(terc-butil)-észtert adunk, és az elegyet 0°C-on 3 órán át keverjük. Ezután 500 ml jeges vizet adunk hozzá, két percig élénken keverjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen metilén-diklorid, hexán és aceton 15:10:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 47,5 g (az elméleti 67%-a) sárga viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 62,01%; H: 5,46%; N: 3,62%;

talált: C: 62,13%; H: 5,55%; N: 3,50%.

c) 2-[4-Nitro-2-(benzil-oxi-karbonil)-fenoxi]-ecetsav

40 g (103,26 mmol) 18b) példa szerinti vegyületet 300

ml metilén-dikloridban oldunk. Az oldathoz 0°C-on 100 ml trifluor-ecetsavat csepegtetünk, és azután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 4 óra eltelte után szárazra pároljuk, a maradékot kevés dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítjuk.

Hozam: 32,5 g (az elméleti 95%-a) könnyű, sárga szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 58,01%; H: 3,96%; N: 4,23%;

talált: C: 58,17%; H: 3,81%; N: 4,18%.

d) 2-[4-Nitro-2-(benzil-oxi-karbonil)-fenoxi]-ecetsav N-hidroxi-szukcinimid-észtere

10 g (30,19 mmol) 18c) példa szerinti vegyületet és 4,17 g (36,28 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet 20 ml kloroformban oldunk, és 0°C-on 7,48 g (36,23 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jégfürdőben hűtjük, és a kivált karbamidot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot kevés izopropanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 12,03 g (az elméleti 93%-a) könnyű, sárga kristályos szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 56,08%; H: 3,76%; N: 6,54%;

talált: C: 56,17%; H: 3,84%; N: 6,41%.

e) A 10-{6-[4-nitro-2-(benzil-oxi-karbonil)-fenoxi]-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-hexil}-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

11 g (25,68 mmol) 2b) példa szerinti vegyület 100 ml dimetil-formamiddal és 20 ml trietil-aminnal készült elegyéhez szobahőmérsékleten 13,26 g (23,11 mmol) 18d) példa szerinti vegyületet adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot RP-18 (LiCheoPrep^R) adszorbensen víz és tetrahidrofurán gradienselegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 19,02g (az elméleti 81%-a) amorfszilárd anyag.

Víztartalom: 3,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 44,69%; H: 4,66%; Gd: 17,73%; N: 9,47%;

talált: C: 44,48%; H: 4,80%; Gd: 17,56%; N: 9,28%.

f) A 10-[6-(4-amino-2-karboxi-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-hexil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

18 g (20,3 mmol) 18e) példa szerinti vegyületet 200 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 5 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk.

Hozam: 15,88 g (az elméleti 98%-a) krémszínű szilárd anyag.

Víztartalom: 4,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,72%; H: 4,86%; Gd: 20,51%; N: 10,96%;

talált: C: 40,51%; H: 4,97%; Gd: 20,32%; N: 10,73%.

g) A 10-[6-(4-izotiocianáto-2-karboxi-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-hexil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

15 g (19,56 mmol) 18f) példa szerinti vegyületet 100 ml vízben oldunk, és az oldathoz 6,75 g (58,7 mmol) tiofoszgén 50 ml kloroformmal készült oldatát adjuk. Az elegyet 1 órán át 50°C-on keverjük. Ezután szobahőmérsékletre hűtjük, a fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist két alkalommal 100 ml kloroformmal kirázzuk. A vizes fázist szárazra pároljuk, és a maradékot 100 ml izopropanollal szobahőmérsékleten kikeverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk. Egy éjszakán át 40°C-on vákuumban szárítjuk, így 16,5 g (az elméleti hozam 98%-a) krémszínű szilárd anyagot kapunk.

Víztartalom: 5,8%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,09%; H: 4,36%; Gd: 19,44%; N: 10,39%;

S: 3,96%;

talált: C: 40,15%; H: 4,45%; Gd: 19,23%; N: 10,19%;

S: 3,87%.

h) Tiokarbamid-konjugátum, a 10-[6-(4-izotiocianáto-2-karboxi-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-hexil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és a 17h) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 64-poliaminból

1,74 g (0,1 mmol) 17h) példában leírt 64-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33 %-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 64-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 7,76 g (9,6 mmol) előző 18g) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5 értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,21 g (az elméleti 79%-a)

Víztartalom (Karl-Fischer): 6,0%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 15,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 41,14%; H: 4,60%; Gd: 16,22%; N: 11,83%;

Na: 2,37%; S: 3,31%;

talált: C: 40,89%; H: 4,70%; Gd: 16,65%; N: 11,90%;

Na: 2,08%; S: 3,73%.

19. példa

a) 3-(4-Izotiocianáto-fenil)-glutársav

22,12 g (100 mmol) 3-(4-amino-fenil)-glutársavhoz 300 ml kloroformban 11,5 g (100 mmol) tiofoszgént adunk, és az

elegyet 50 percig 40°C-on melegítjük. Ezután szárazra pároljuk, és a maradékot kevés izopropanol/dietil-éter elegyből átkristályosítjuk.

Hozam: 22,5 g (az elméleti 85%-a) krémszínű kristályos szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 54,33%; H: 4,18%; N: 5,28%; S: 12,09%;

talált: C: 54,17%; H: 4,29%; N: 5,14%; S: 12,15%.

b) A 10-{6-{4-[2-karboxi-1-(karboxi-metil)-etil]-fenil}-2-hidroxi-5-tioxo-4,6-diazaheksil}-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

20 g (37,2 mmol) 2c) példa szerinti vegyületet 200 ml dimetil-formamidban és 50 ml trietil-aminban oldunk, és az oldathoz 11,84 g (44,63 mmol) 19a) példa szerinti vegyületet adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 200 ml etanol és 30 ml ecetsav elegyében felvesszük, és ismételten bepároljuk. Ezt a maradékot RP-18 (LiChroPrep^R) adszorbensen víz és tetrahidrofurán gradienselegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 26,22 g (az elméleti 81%-a) krémszínű szilárd anyag.

Víztartalom: 3,6%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 41,52%; H: 4,93%; Gd: 18,74%; N: 10,02%;

S: 3,82%;

talált: C: 41,33%; H: 5,05%; Gd: 18,61%; N: 10,17%;

S: 3,75%.

c) A 10-{6-[4-(2,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-4-il)-fenil]-2-hidroxi-5-tioxo-4,6-diazaheksil}-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

10 g (11,92 mmol) 19b) példa szerinti vegyületet 50 ml dimetil-formamidban oldunk, és 0°C-on 3,7 g (17,88 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 0°C-ra hűtjük, és a kivált karbamidot kiszűrjük. A szűrlethez keverés közben 500 ml dietil-étert csepegtetünk. Egy éjszakán át vákuumban, 50°C-on történő szárítás után 9,6 g (az elméleti hozam 95%-a) cím szerinti vegyületet kapunk könnyű, sárgás szilárd anyag formájában.

Víztartalom: 2,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 42,43%; H: 4,79%; Gd: 19,15%; N: 10,24%;

S: 3,91%;

talált: C: 42,28%; H: 4,93%; Gd: 19,03%; N: 10,05%;

S: 3,83%.

d) 64-Amid-konjugátum a 10-{6-[4-(2,6-dioxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirán-4-il)-fenil]-2-hidroxi-5-tioxo-4,6-diazaheksil}-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánból és a 17h) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 64-poliaminból

1,74 g (0,1 mmol) 17h) példában leírt 64-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégcetben oldunk, és keverés közben 33%-os

jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra elteltével a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 64-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 15,76 g (19,2 mmol) 19c) példában leírt anhidridet adunk szilárd formában, mimellett a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és ezt követően híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrésnek (Amicon YM3) vetjük alá, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,64 g (az elméleti 83%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,6%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 14,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,08%; H: 4,96%; Gd: 16,02%; N: 11,68%;

Na: 2,34%; S: 3,27%;

talált: C: 43,03%; H: 4,97%; Gd: 15,86%; N: 11,69%;

Na: 2,05%; S: 3,11%.

20. példa

a) 10-[3-(4-Amino-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán

15 g (27,7 mmol) 10-[2-(4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánt [EP 0485045 (Schering AG), 12a) példa] 250 ml meta-

nolban oldunk, és az oldathoz 5 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk.

Hozam: 14,43 g (az elméleti 98%-a) krémszínű szilárd anyag.

Víztartalom: 3,8%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 54,00%; H: 7,29%; N: 13,69%;

talált: C: 53,88%; H: 7,41%; N: 13,51%.

b) 10-{3-[4-Bisz(karboxi-metil)-amino-fenoxi]-2-hidroxi-propil}-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán

14 g (27,37 mmol) 20a) példa szerinti vegyületet, 15,21 g (109 mmol) bróm-ecetsavat és 41,5 g (300 mmol) káliumkarbonátot 200 ml etanolban 2 napon át visszafolyatás közben forralunk. Ezután a szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrlethez 5 ml tömény sósavat adunk, majd az elegyet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot RP-18 (LiChroPrep^R) adszorbensen tetrahidrofurán és víz gradienselegyével eluálva kromatográfiásan tisztítjuk.

Hozam: 7,81 g (az elméleti 43%-a) krémszínű szilárd anyag

Víztartalom: 5,4%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 51,67%; H: 6,58%; N: 11,16%;

talált: C: 51,48%; H: 6,71%; N: 11,03%.

c) A 10-{3-[4-(bisz(karboxi-metil)-amino-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

7,5 g (11,95 mmol) 20b) példa szerinti vegyülethez 2,17 g (5,97 mmol) gadolínium-oxidot adunk 100 ml vízben, és az elegyet 90°C-on 3 órán át keverjük. Ezután hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és 3 ml savas kationcserélővel (IR-120 H⁺-formában) további egy órán át keverjük. Az ioncserélőt kiszűrjük, és a szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 10,18 g (az elméleti 97%-a) amorf por

Víztartalom: 11,3%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 41,48%; H: 4,90%; Gd: 20,11%; N: 8,96%;

talált: C: 41,27%; H: 4,98%; Gd: 19,93%; N: 8,85%.

d) A 10-{3-[4-(2,6-dioxo-morfolino)-fenoxi]-2-hidroxi-propil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

10 g (12,79 mmol) 20c) példa szerinti vegyületet 50 ml dimetil-formamidban oldunk, és 0°C-on 5,28 g (25,58 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 0°C-ra hűtjük, és a kivált karbamidot kiszűrjük. A szűrlethez keverés közben 500 ml dietil-étert csepegtetünk, miközben a cím szerinti vegyület kikristályosodik. A terméket kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk. Vákuumban 50°C-on végzett szárítás után 9,67 g (az elméleti hozam 69%-a) cím szerinti vegyületet kapunk könnyű, sárgás amorf szilárd

anyagként.

Víztartalom: 3,0%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 42,46%; H: 4,75%; Gd: 20,59%; N: 9,17%;

talált: C: 42,27%; H: 4,91%; Gd: 20,38%; N: 9,03%.

e) 64-Amid-konjugátum a 10-{3-[4-(2,6-dioxo-morfolino)-
-fenoxil]-2-hidroxi-propil}-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-
1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből
és a 17h) példa szerinti termék védőcsoportjainak el-
távolításával kapott 64-poliaminból

1,74 g (0,1 mmol) 17h) példában leírt 64-(benzil-oxi-
karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os
jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra
eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter
hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött 64-amin-
hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.
A maradékot ezután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n
nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 9,5-re állítjuk. Ehhez
az oldathoz részletekben 14,68 g (19,2 mmol), az előző 20d)
példában leírt anhidridet adunk szilárd formában, mimellett
a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es
értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy
éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azután híg
sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3)
szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,00 g (az elméleti 78%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,7%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 15,7%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,15%; H: 4,93%; Gd: 17,01%; N: 10,89%;

Na: 2,49%;

talált: C: 43,17%; H: 4,89%; Gd: 16,80%; N: 10,54%;

Na: 2,33%.

21. példa

a) mezo-2,3-Bisz(benzil-oxi-karbonil-amino)-borostyánkősav

14,81 g (100 mmol) diamino-borostyánkősavat (mezoformát) 300 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk, és a szuszpenzió pH-ját 2 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk. 0°C hőmérsékleten erőteljes keverés közben 42,65 g (250 mmol) klór-hangyasav-benzil-észter 50 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát csepegtetjük hozzá, és ugyanakkor a pH-t 2 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-es értéken tartjuk. Ezután az elegyet 9-es pH-n, szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd 10%-os sósavval pH 2-re savanyítjuk, és 300 ml telített nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen metilén-diklorid és metanol 10:1 térfogatarányú, 2% ecetsavat tartalmazó elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 27,07g (az elméleti 65%-a) színtelen szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 57,69%; H: 4,84%; N: 6,73%;

talált: C: 57,59%; H: 4,93%; N: 6,66%.

b) 2,3-Bisz(benzil-oxi-karbonil-amino)-borostyánkősavanhidrid

25 g (60,04 mmol) 21a) példa szerinti terméket 200 ml ecetsavanhidridben 12 órán át 50°C-on keverünk. Az elegyet jégfürdőben 0°C-ra hűtjük, és lassan 600 ml dietil-étert csepegtetünk hozzá. A kristályokat kiszűrjük, két alkalommal 100-100 ml dietil-éterrel mossuk, és vákuumban 50°C-on szárítjuk.

Hozam: 23,44 g (az elméleti 98%-a) színtelen lemezkék

Elemanalízis:

számított: C: 60,30%; H: 4,55%; N: 7,03%;

talált: C: 60,15%; H: 4,65%; N: 6,94%.

c) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-32-amin, amelynek alapja a (diamino)-szukcinilezett N,N',N'',N'''-tetrakis-(trilizil-amino-etil)-metán

10 g (2,62 mmol) 17d) példa szerinti vegyületet 100 ml jégecetben oldunk, és keverés közben 100 ml 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Két óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter hozzáadásával teljessé tesszük, a képződött hexadekabromidot kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk, majd további tisztítás nélkül a következő reakcióba visszük (kvantitatív hozam). Az így kapott hidrobromidot 200 ml piridin és 20 ml trietil-amin elegyében oldjuk, és 1 g (8,18 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint, majd 0°C-on 33,40 g (83,84 mmol) 21b) példa szerinti vegyületet adunk hozzá, ez utóbbit 100 ml dimetil-formamiddal készült oldat formájában, és az

elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot 300 ml metilén-dikloridban felvesszük, és három alkalommal 100-100 ml 5%-os kálium-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen metilén-diklorid és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 17,07g (az elméleti 81%-a) színtelen szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 59,28%; H: 5,61%; N: 10,45%;

talált: C: 59,13%; H: 5,79%; N: 10,29%.

d) 1-Hidroxi-11-(4-nitro-fenoxi)-3,6,9-trioxaundekán

100 g (515,0 mmol) tetraetilénglikol, 73 g (1330 mmol) finoman porított kálium-hidroxid és 500 mg tetrabutilammónium-hidrogén-szulfát 500 ml toluollal készült elegyéhez 0°C-on 18,16 g (128,7 mmol) 4-fluor-nitro-benzolt adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 1000 ml telített nátrium-klorid-oldatot adunk hozzá, a szerves fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen metilén-diklorid és izopropanol 15:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 27,19 g (az elméleti-67 %-a) sárgás olaj, amely állás közben megszilárdul.

Elemanalízis:

számított: C: 53,33%; H: 6,71%; N: 4,44%;

talált: C: 53,20%; H: 6,85%; N: 4,28%.

e) 1-(terc-Butoxi)-13-(4-nitro-fenoxi)-2,5,8,11-tetraoxa-tridekán

25 g (79,28 mmol) 21d) példa szerinti vegyület, 8,9 g (158,6 mmol) finoman porított kálium-hidroxid és 200 mg tetrabutil-ammónium-hidrogén-szulfát 300 ml toluollal készült elegyéhez 0°C-on 18,6 g (95,1 mmol) bróm-ecetsav-(terc-butil)-észtert adunk, és az elegyet 3 órán át 0°C-on keverjük. Ezután 200 ml vízzel hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Ezt követően vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen metilén-diklorid és aceton 10:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 29,6 g (az elméleti 87%-a) sárgás viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 55,93%; H: 7,28%; N: 3,26%;

talált: C: 55,78%; H: 7,41%; N: 3,15%.

f) 1-Karboxi-13-(4-nitro-fenoxi)-2,5,8,11-tetraoxa-tridekán

28 g (65,2 mmol) 21e) példa szerinti vegyületet 200 ml metilén-dikloridban oldunk. Az oldathoz 0°C-on 150 ml tri-fluor-ecetsavat csepegtetünk, és hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. Egy óra eltelte után az elegyet szárazra pároljuk. A maradékot kevés dietil-éter/hexán elegyből átkristályosítjuk.

Hozam: 23,4 g (az elméleti 96%-a) könnyű, sárgás szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 51,47%; H: 6,21%; N: 3,75%;

talált: C: 51,38%; H: 6,31%; N: 3,61%.

g) 1-Karboxi-13-(4-nitro-fenoxi)-2,5,8,11-tetraoxatridekán-N-hidroxi-szukcinimid-észter :

10 g (26,78 mmol) 21f) példa szerinti vegyületet és 3,7 g (32,14 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet 20 ml kloroformban oldunk, és az oldathoz 0°C-on 6,63 g (32,14 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk. Az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jégfürdőben hűtjük, és a kivált karbamidot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot kevés izopropanolból átkristályosítjuk.

Hozam: 11,21 g (az elméleti 89%-a) könnyű, sárgás, kristályos szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 51,06%; H: 5,57%; N: 5,95%;

talált: C: 51,17%; H: 5,61%; N: 5,83%.

h) A 10-[18-(4-nitro-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-7,10,13,16-tetraaza-oktadecil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

10 g (17,43 mmol) 2c) példa szerinti vegyületet 100 ml dimetil-formamidban és 20 ml trietil-aminban oldunk, és szobahőmérsékleten 9,84 g (20,92 mmol) 21g) példa szerinti vegyületet adunk hozzá, majd egy éjszakán át keverjük. Ezután vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot RP-18

(LiChroPrep^R) adszorbensen víz és tetrahidrofurán gradienselegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 14,3 g (az elméleti-83 %-a) amorf szilárd anyag.

Víztartalom;: 5,8%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 42,66%; H: 5,53%; Gd: 16,93%; N: 9,05%;

talált: C: 42,51%; H: 5,68%; Gd: 16,80%; N: 9,15%.

i) A 10-[18-(4-amino-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-
-7,10,13,16-tetraoxa-oktadecil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-
-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

14 g (15,07 mmol) 21h) példa szerinti vegyületet 200 ml metanolban oldunk, és az oldathoz 4 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk. Az elegyet 8 órán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk.

Hozam: 13,41 g (az elméleti 99%-a) krémszínű szilárd anyag.

Víztartalom: 6,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 44,09%; H: 5,94%; Gd: 17,49%; N: 9,35%;

talált: C: 43,93%; H: 6,10%; Gd: 17,28%; N: 9,22%.

k) A 10-[18-(4-izotiocianáto-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-
-7,10,13,16-tetraoxa-oktadecil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-
-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexe

10 g (11,12 mmol) 21i) példa szerinti vegyületet 100 ml vízben oldunk, és az oldathoz 3,84 g (33,36 mmol) tiofoszfgén 50 ml kloroformmal készült oldatát adjuk. Az elegyet 50°C-on

1 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük. A szerves fázist elválasztjuk, és a vizes fázist két alkalommal 100 ml kloroformmal kirázzuk. A vizes fázist szárazra pároljuk, és a maradékot 100 ml acetonnal szobahőmérsékleten kikeverjük. A szilárd anyagot kiszűrjük, és dietil-éterrel mossuk, majd egy éjszakán át vákuumban 40°C-on szárítjuk, így 10,47 g (az elméleti hozam 97%-a) krémszínű szilárd anyagot kapunk.

Víztartalom: 3,0%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,39%; H: 5,46%; Gd: 16,71%; N: 8,93%;

S: 3,41%;

talált: C: 43,20%; H: 5,60%; Gd: 16,53%; N: 8,75%;

S: 3,36%.

1) 32-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[18-(4-izotiocianáto-fenoxi)-2-hidroxi-5-oxo-4-aza-7,10,13,16-tetraoxaoktadecil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és a 21c) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolítása után kapott 32-aminból

1,61 g (0,2 mmol) 21c) példában leírt 32-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és az oldathoz keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter adagolásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot vízben felvesszük, 1 n nátrium-hidroxid-oldat adagolásával a pH-t 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz

részletekben 9,03 g (9,6 mmol) előző 21k) példában leírt izotiocianátot adunk szilárd formában, mimellett a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 6,10 g (az elméleti 86%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 3,5%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 14,0%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 43,14%; H: 5,51%; Gd: 14,70%; N: 10,31%;

Na: 1,07%; S: 3,00%;

talált: C: 42,96%; H: 5,72%; Gd: 14,50%; N: 10,39%;

Na: 0,94%; S: 2,76%.

22. példa

32-Tiokarbamid-konjugátum a 10-[3-(4-izotiocianáto-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán gadolínium-komplexéből és a 21c) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 32-aminból

1,61 g (0,2 mmol) 21c) példában leírt 32-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és az oldathoz keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éter adagolásával teljessé tesszük, a képződött 32-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezután vízben felvesszük, és a pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz részletekben 6,80 g (9,6 mmol), az EP-485045 számú európai szabadalmi leírás (90.11.8) 12d) példája szerint előállított izotiocianátot adunk szilárd formában, mimellett a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azután híg sósavval semlegesítjük. Az oldatot ultraszűrőn (Amicon YM3) szűrjük, és a visszatartott oldatot fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 4,56 g (az elméleti 82%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 4,0%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 17,9%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,81%; H: 4,76%; Gd: 18,81%; N: 11,52%;

Na: 1,37%; S: 3,84%;

talált: C: 40,67%; H: 4,98%; Gd: 18,60%; N: 11,70%;

Na: 1,21%; S: 3,47%.

23. példa

a) Hexakis-N-(2-amino-etil)-1,3,5-triazin-2,4,6-triil-triamin

18,41 g (100 mmol) 2,4,6-triklór-s-triazint és 92,99 g (315 mmol) bisz[2-(trifluor-acetil)-amino-etil]-amint (amelyet a 4 415 737 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítunk elő) 300 ml víz és 300 ml dioxán elegyében szuszpendálunk. Keverés közben a hőmérsékletet 50°C-ig emeljük. Az elegy pH-ját cseppenként adagolt

telített kálium-hidrogén-karbonát-oldattal 7 és 8 között tartjuk. Amikor a pH-érték már nem változik, 1 n kálium-hidroxid-oldattal a pH-értéket 9-re, és a hőmérsékletet 30 percre 70°C-ra emeljük. Ezután az elegyet eredeti térfogatának 1/10-ére bepároljuk, jégfürdőben hűtjük, és a csapadékot szívatással végzett szűréssel elkülönítjük. A maradékot izopropil-alkoholból átkristályosítjuk. Ily módon 29 g cím szerinti vegyületet kapunk, amely 168-172°C-on olvad.

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 46,85%; H: 9,44%; N: 43,71%;

talált: C: 46,62%; H: 9,80%; N: 43,92%.

b) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-24-poliamin, amelynek alapja a hexakis-N-[(trilizil-amino)-etil]-1,3,5-triazin-2,4,6-triil-triamin

7,0 g (7,5 mmol) 1c) példában leírt védett "tri-lizin"-t, 1,2 g (7,5 mmol) 1-hidroxibenzotriazol és 2,4 g (7,5 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU) 100 ml dimetil-formamidban oldunk, és 15 percig keverünk. Az oldathoz azután 5,16 ml (30 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 385 mg (1 mmol) 23a) példa szerinti hexakis-N-(2-amino-etil)-1,3,5-triazin-2,4,6-triil-triamint adunk, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után vákuumban bepároljuk, és a maradékot etil-acetát és etanol 3:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 4,02 g (az elméleti 68%-a)

Elemanalízis:

számított: C: 63,98%; H: 6,80%; N: 11,37%;

talált: C: 64,15%; H: 7,19%; N: 11,51%.

c) 24-Gadolínium-DTPA-monoamid, amelynek alapja a hexakis-N-[2-(trilizil-amino)-etil]-1,3,5-triazin-2,4,6-triil-tria-amin

1,18 g (0,2 mmol) 23b) példában leírt poli-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, és 1 n nátrium-hidroxid-oldattal a pH-t 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 5,8 g (14,4 mmol) N³-(2,6-dioxo-morfolino-etil)-N⁶-(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. az EP 0 331 616 13a) példáját] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosításához az elegyet 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH >13-ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 2,61 g (7,2 mmol) Gd₂O₃-ot adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, hűtés után a pH-át 7-re állítjuk, és egy YM3 AMICON ultraszűrőmembránon sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 3,38 g (az elméleti 88%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,3%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 20,1%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,78%; H: 4,37%; Gd: 19,68%; N: 8,77%;

Na: 2,88%;

talált: C: 41,03%; H: 4,61%; Gd: 19,82%; N: 8,98%;

Na: 3,01%.

Hasonló módon kapjuk Dy₂O₃-dal a diszprózium-komplexet:

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,51%; H: 4,34%; Dy: 20,21%; N: 8,71%;

Na: 2,86%;

talált: C: 40,39%; H: 4,60%; Dy: 19,90%; N: 8,95%;

Na: 2,62%.

24. példa

a) 1,4,7,10,13,16-Hexakis(benzil-oxi-karbonil-glicil)-
-1,4,7,10,13,16-hexaazaciklooktadekán

516 mg (2 mmol) 1,4,7,10,13,16-hexaazaciklooktadekánt (hexaciklén; Fluka) toluollal végzett azeotrop deszillációval vízmentesítünk. A hexaciklén lehűtött toluolos oldatához szobahőmérsékleten 3,14 g (15 mmol) (benzil-oxi-karbonil)-glicin (Fluka) tetrahidrofurános oldatát, valamint 3,71 g (15 mmol) 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolint (EEDQ; Fluka) adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakció befejeződése után a terméket hexán hozzáadásával kicsapjuk, és a csapadékot metilén-diklorid, hexán és izopropnaol 20:10:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 1,83 g (65%)

Elemanalízis:

számított: C: 61,53%; H: 6,02%; N: 11,96%;

talált: C: 61,40%; H: 5,96%; N: 12,08%.

b) 1,4,7,10,13,16-Hexakis[*N,N*-bis(benzil-oxi-karbonil-
-amino-etil)-glicil]-1,4,7,10,13,16-hexaazaciklooktadekán

1,41 g (1 mmol) előző példában leírt hexa(benzil-oxi-
-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben jége-
cetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 60 perc eltelte
után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé
tesszük, a képződött hexamin-hidrobromidot dietil-éterrel
mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az
alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 1,09 g (kvantitatív)

1,09 g (1 mmol) ily módon előállított hidrobromidot 50
ml acetonitrilben szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 3 ml
triethyl-amin, majd 3,54 g (20 mmol) *N*-(benzil-oxi-karbo-
bonil)-aziridint adunk, amelyet a J. Chem. Soc. Perkin
Trans. 1, 21-26, 1993 irodalmi helyen leírt módon állítunk
elő, és az elegyet 5 napon át nitrogén alatt visszafolyatás
közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot 100
ml metilén-dikloridban felvesszük, és két alkalommal 100-100
ml 5%-os kálium-karbonát-oldattal mossuk. A metilén-diklori-
dos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A
maradékot szilikagélen metilén-diklorid, metanol és
triethyl-amin 20:1:0,1 térfogatarányú elegyével eluálva
kromatografáljuk.

Hozam: 2,29 g (az elméleti 84%-a) halványsárga viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 63,42%; H: 6,65%; N: 12,33%;

talált: C: 63,29%; H: 6,60%; N: 12,47%.

c) Teljesen védett (benzil-oxi-karbonil)-24-poliamin, a benzil-oxi-karbonil-aziridinnel alkilezett 1,4,7,10,13,16-hexakis[N,N-bisz(amino-etil)-glicil]-1,4,7,10,13,16-hexazaciklooktadekán 12-amin

1,36 g (0,5 mmol) 24b) példa szerinti vegyületet 100 ml metanolban oldunk, és 3 g Pearlman-katalizátort (szénhordozós palládium-hidroxidot; Fluka) adunk hozzá. Az elegyet 10 órán át 5 bar nyomáson szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, és a maradékot további tisztítás nélkül a következő reakcióba visszük.

Hozam: 0,56 g (kvantitatív)

0,56 g (0,5 mmol) ily módon előállított szabad 12-aminhoz 50 ml acetonitrilben 3,54 g (20 mmol), a J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 21-26, 1993 irodalmi helyen leírtak szerint előállított N-(benzil-oxi-karbonil)-aziridint adunk, és az elegyet nitrogén alatt 5 napon át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután szárazra pároljuk, a maradékot 100 ml metilén-dikloridban felvesszük, és két alkalommal 100-100 ml 5%-os kálium-karbonát-oldattal mossuk. A metilén-dikloridos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A maradékot szilikagélen metilén-diklorid, metanol

és trietil-amin 20:1:0,1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 2,23 g (az elméleti 83%-a) halványsárga viszkózus olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 64,41%; H: 6,98%; N: 12,52%;

talált: C: 64,20%; H: 7,15%; N: 12,4%.

d) 24-Gadolínium-DTPA-monoamid, amelynek alapja a 24c) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolítása után kapott 24-amin

1,07 g (0,2 mmol) 24c) példa szerinti vegyületet jégcetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégcetetes hidrogénbromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

A maradékot ezután vízben felvesszük, az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 5,8 g (14,4 mmol) N³-(2,6-dioxo-morfolino-etil)-N⁶-(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. az EP 0 331 616 13a) példáját] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására az oldatot 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH >13-ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 2,61 g (7,2 mmol) Gd₂O₃-ot

adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, lehűlés után pH 7-re semlegesítjük, és egy YM3 AMICON ultraszűrőn sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 2,90 g (az elméleti 89%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,0%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 23,4%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 34,61%; H: 4,40%; Gd: 25,17%; N: 11,11%;

Na: 0,92%;

talált: C: 34,34%; H: 4,50%; Gd: 24,93%; N: 11,06%;

Na: 1,10%.

25. példa

Példa az adagolási formára

a) 24-Kalcium-DTPA-monoamid, amelynek az alapja az N,N,N',N',N'',N''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid

1,20 g (0,2 mmol) 1d) példában leírt poli(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot azután vízben felvesszük, az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 5,8 g (14,4 mmol) N³-(2,6-dioxo-morfolino-etil)-N⁶-(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. az EP 0 331 616 13a)

példáját] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására az elegyet 5 n nátrium-hidroxid-oldattal $\text{pH} > 13$ -ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Azután kationcserélő hozzáadásával (H^+ -formában levő Amberlite IR 120) a pH-t 4,5-re állítjuk, az ioncserélőt kiszűrjük, és a szűrlethez 1,07 g (14,4 mmol) kalcium-hidroxidot adunk. Az oldatot azután híg nátrium-hidroxid-oldattal pH 7-re semlegesítjük, és egy YM3 AMICON ultraszűrőmembránon szűrjük, a visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 2,76 g (az elméleti 95%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,2%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva és komplexenként 1,5 nátriumsóra számítva):

számított: C: 41,42%; H: 5,04%; Ca: 7,13%; N: 12,15%;

Na: 6,14%;

talált: C: 41,09%; H: 5,33%; Ca: 6,97%; N: 12,30%;

Na: 6,52%.

b) Oldat előállítás az 1. példában leírt gadolínium-kaszkád-polimerből

16,68 g (0,025 mol gadolínium) 1e) példában leírt vegyületet 60 ml injekciós vízben (p.i.) oldunk. 702 mg (1,25 mmol kalcium) fenti példában leírt Ca-komplex és 121 mg trisz(hidroximetil)-amino-metán hozzáadása után a pH-t híg sósavval 7,0-re állítjuk, és az oldatot injekciós vízzel

100 ml-re feltöltjük. Az oldatot ultraszűrőn szűrjük, üvegbe töltjük és hővel sterilizzuk.

26. példa

a) 4,7,13,16,21,24-Hexakis{8-[benzil-oxi-karbonil-amino)-6-[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-oxo-3-oxa-oktanoil}-oktaazabiciklo[8.8.8]hexakozán

741 mg (2 mmol) 1,4,7,10,13,16,21,24-oktaazabiciklo[8.8.8]hexakozánt [P. H. Smith et al., J. Org. Chem., (1993), 58, 7939] toluollal végzett azeotróp desztillációval vízmentesítünk. A biciklusos vegyület lehűtött toluolos oldatához szobahőmérsékleten 7,32 g (15 mmol) 7a) példa szerinti N,N'-bisz(benzil-oxi-karbonil)-3-(karboxi-metoxi-acetil)-3-azapentán-1,5-diamint tetrahidrofuránban, valamint 3,71 g (15 mmol) 2-etoxi-1-(etoxi-karbonil)-1,2-dihidrokinolint (EEDQ; Fluka) adunk, és az elegyet egy éjszakán át keverjük. A reakció befejeződése után a terméket hexánnal kicsapjuk, az oldószert dekantáljuk, és a terméket még egy alkalommal tetrahidrofurán/hexán és azután tetrahidrofurán/toluol elegyből átcsapjuk. Vákuumban végzett szárítás után 4,53 g (az elméleti hozam 71%-a) halványsárga szilárd anyagot kapunk.

Elemanalízis:

számított: C: 61,04%; H: 6,45%; N: 11,42%;

talált: C: 60,89%; H: 6,55%; N: 11,61%.

b) Teljesen védett 48-szoros (benzil-oxi-karbonil)-poliamin, amelynek alapja a 4,7,13,16,21,24-hexakis{8-(benzil-oxi-

-karbonil-amino)-6-[2-(benzil-oxi-karbonil-amino)-etil]-5-oxo-3-oxaoktanoil]-oktaazabiciklo[8.8.8]hexakozán és az N^{α}, N^{ϵ} -bisz(lizil)-lizin ("tri-lizin") kondenzációjának terméke

3,19 g (1 mmol) 26a) példában leírt 12-szeres-(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. 90 perc eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött dodeka-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk, és további tisztítás nélkül az alábbiakban leírt reakcióba visszük.

Hozam: 2,7 g (kvantitatív)

14,1 g (5 mmol) 1c) példában leírt védett "tri-lizint", 2,25 g (15 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt és 4,8 g (15 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-borátot (TBTU; Peboc Limited, UK) dimetil-formamidban oldunk, és az oldatot 15 percen át keverjük. Ezután 7,74 ml (45 mmol) N-etil-diizopropil-amint és 2,7 g (1 mmol) fentebb leírt dodeka-amin-hidrobromidot adunk hozzá, és az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció befejeződése után vákuumban bepároljuk, és a maradékot metilén-diklorid és metanol 10:1 térfogatarányú elegyével eluálva szilikagélen kromatografáljuk.

Hozam: 9,4 g (az elméleti 74,4%-a)

Elemanalízis:

számított: C: 63,33%; H: 6,80%; N: 10,87%;

talált: C: 63,14%; H: 6,72%; N: 10,98%.

c) 48-szoros gadolínium-DTPA-monoamid, amelynek alapja a 26b) példa szerinti termék védőcsoportjainak eltávolításával kapott 48-szoros amin

2,53 g (0,2 mmol) 26b) példában leírt poli(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött 48-szoros amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk. A maradékot ezután vízben felvesszük, és az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Ehhez az oldathoz 11,55 g (28,8 mmol) N^3 -(2,6-dioxo-morfolino-etil)- N^6 -(etoxi-karbonil-metil)-3,6-diazaoktándisavat [ld. az EP 0 331 616 13a) példáját] adunk szilárd formában, miközben a pH-t további nátrium-hidroxid-oldattal állandóan 9,5-es értéken tartjuk. Az adagolás befejezése után a DTPA-etil-észter elszappanosítására az oldatot 5 n nátrium-hidroxid-oldattal pH >13-ra lúgosítjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően tömény sósavval pH 5-re savanyítjuk, 5,22 g (14,4 mmol) Gd_2O_3 -ot adunk hozzá, 30 percig 80°C-on keverjük, lehűtés után pH 7-re semlegesítjük, és egy YM3 AMICON ultraszűrőmembránon sómentesítjük. A visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,90 g (az elméleti 83%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,3%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 21,6%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,12%; H: 4,27%; Ga: 23,14%; N: 10,39%;

Na: 3,24%;

talált: C: 34,98%; H: 4,50%; Ga: 22,91%; N: 10,54%;

Na: 3,09%.

27. példa

a) 10-(Benzil-oxi-karbonil-metil)-1,4,7-trisz(terc-butyl-oxi-karbonil-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán (mint nátrium-bromid-komplex)

20 g (38,87 mmol) 1,4,7-trisz(terc-butyl-oxi-karbonil-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekánt

[DO3A-trisz(terc-butyl-észter), amelyet az EP 0 299 795 22a) példája szerint állítunk elő] 100 ml acetonitrilben oldunk. Az oldathoz 11,45 g (50 mmol) bróm-ecetsav-benzil-észtert és 10,6 g (100 mmol) nátrium-karbonátot adunk, és az elegyet 12 órán át 60°C-on keverjük. A sókat kiszűrjük, a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot szilikagélen metilén-diklorid és metanol 20:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 21,72 g (az elméleti 73%-a) színtelen amorf por.

Elemanalízis:

számított: C: 54,90%; H: 7,63%; N: 7,32%; Na: 3,00%;

Br: 10,44%;

talált: C: 54,80%; H: 7,72%; N: 7,21%; Na: 2,89%;

Br: 10,27%.

b) 10-(Karboxi-metil)-1,4,7-trisz(terc-butyl-oxi-karbonil-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán (mint nátrium-bromid-komplex)

20 g (26,12 mmol) 27a) példa szerinti vegyületet 300 ml izopropanolban oldunk, és 3 g 10%-os szénhordozós palládiumkatalizátort adunk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk.

Hozam: 17,47 g (az elméleti 99%-a) színtelen amorf por.

Elemanalízis:

számított: C: 49,78%; H: 7,76%; N: 8,29%;

Na: 4,44%; Br: 11,83%;

talált: C: 49,59%; H: 7,59%; N: 8,17%;

Na: 4,40%; Br: 11,70%.

c) 24-szeres N-(2-DO3Ail-acetil)-kaszkádpoliamid, amelynek alapja az N,N,N',N',N'',N'''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid 24-szeres amin

6,0 g (1 mmol) 1d) példában leírt poli(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óras keverés után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

32,43 g (48 mmol) előző 27b) példában leírt savat dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 7,35 g (48 mmol) 1-hidroxibenzotriazolt, 15,41 g (48 mmol) TBTU-t (Peboc Limited, UK) és 49,3 ml (288 mmol) N-etil-diizopropil-amint

adunk, és az elegyet 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ehhez az oldathoz azután a fentebb leírt 24-amin-hidrobromidból 1 mmolt adunk, és az elegyet 4 napon át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat jégfürdőben hűtjük, és trifluor-ecetsavat adunk hozzá, majd egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, végül a terméket dietil-éterrel kicsapjuk. A csapadékot vákuumban szárítjuk, vízben felveszszük, az oldat pH-ját 7-re állítjuk, egy YM3 Amicon^R-ultraszűrőmembránon átszűrve a kis molekulatömegű részekről megtisztítjuk, és a visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 12,5 g (az elméleti 83%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 9,7%

Elemanalízis:

számított: C: 45,21%; H: 5,97%; N: 14,49%; Na: 12,15%;

talált: C: 45,04%; H: 6,15%; N: 14,26%; Na: 11,97%.

d) Az N-(DO3Ail-acetil)-kaszkádpoliamid 24-szeres gadolínium-komplexe, amelynek alapja az N,N,N',N',N'',N'''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid 24-szeres amin

6,81 g (0,5 mmol) előző 27c) példában leírt komplexképző savat vízben oldunk, a pH-t híg sósavval 3-ra állítjuk, és az oldatot 2,17 g (6 mmol) Gd₂O₃ hozzáadása után 30 percig 80°C-on keverjük, majd lehűtés és a pH 7-re állítása után egy YM3 AMICON^R-ultraszűrőmembránon átszűrve sómentesítjük. A visszatartott oldatot ezután a nem-semleges

melléktermékek elválasztására egy OH^- formában levő IRA 67, és egy H^+ -formában levő IRC 50 kationcserélő gyantára viszszerűk, a kapott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 5,44 g (az elméleti 63,9%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,5%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 21,95%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 39,13%; H: 5,16%; Ga: 23,97%; N: 12,54%;

talált: C: 38,90%; H: 5,29%; Ga: 23,55%; N: 12,41%.

28. példa

a) 10-(4-Karboxi-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7-trisz(terc-butoxi-karbonil-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán

10 g (14,80 mmol) 27b) példa szerinti vegyülethez 100 ml dimetil-formamidban 1,73 g (15 mmol) N-hidroxi-szukcinimidet, majd 0°C -ra történő hűtés után 4,13 g (20 mmol) diciklohexil-karbodiimidet adunk, és az elegyet 1 órán át 0°C -on, azután 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően 0°C -ra hűtjük, és 5,1 g (50 mmol) trietil-amint és 2,25 g (30 mmol) glicint adunk hozzá, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A kivált karbamidot kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot vízben felvesszük, és két alkalommal metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen metilén-diklorid és metanol 15:1 térfogatarányú elegyével eluálva kromatografáljuk.

Hozam: 8,20 g (az elméleti 88%-a) színtelen szilárd anyag.

Elemanalízis:

számított: C: 57,21%; H: 8,80%; N: 11,12%;

talált: C: 57,10%; H: 8,91%; N: 11,03%.

b) 24-szeres N-(5-DO3Ayl-4-oxo-3-azapentanoil)-kaszád-poliamid, amelynek alapja az N,N,N',N',N'',N''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavtriamid 24-szeres amin

6,0 g (1 mmol) 1d) példában leírt poli(benzil-oxi-karbonil)-amint jégecetben oldunk, és keverés közben 33%-os jégecetes hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Három óra eltelte után a megkezdődött csapadékkiválást dietil-éterrel teljessé tesszük, a képződött 24-amin-hidrobromidot dietil-éterrel mossuk, és vákuumban szárítjuk.

30,23 g (48 mmol) előző 28a) példában leírt savat dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 7,35 g (48 mmol) 1-hidroxi-benzotriazolt, 15,41 g (48 mmol) TBTU-t (Peboc Limited, UK) és 49,3 ml (288 mmol) N-etil-izopropil-amint adunk, és az elegyet 20 percen át szobahőmérsékleten keverjük. Ehhez az oldathoz azután 1 mmol fentebb leírt 24-amin-hidrobromidot adunk, és a keverést 4 napon át szobahőmérsékleten folytatjuk. Az oldatot vákuumban bepároljuk, a visszamaradó olajat jégfürdőben hűtjük, trifluor-ecetsavat adunk hozzá, egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, és azután az oldatból a terméket dietil-éterrel kicsapjuk. A csapadékot vákuumban szárítjuk, vízben felveszük, a pH-ját 7-re állítjuk, egy YM3 Amicon^R-ultraszűrő-membránon átszűrve a kis molekulatömegű komponensektől

megtisztítjuk, és a visszatartott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 12,9 g (az elméleti 79,2%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 7,9%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 44,93%; H: 5,91%; N: 15,41%; Na: 11,04%;

talált: C: 44,77%; H: 6,15%; N: 15,60%; Na: 10,86%.

c) Az N-(5-DO3Ayl-4-oxo-3-azapentanoil)-kaszkádpoliamid 24-szeres gadolínium-komplexe, amelynek alapja az N,N,N',N',N'',N''-hexakis[2-(trilizil-amino)-etil]-trimezinsavamid 24-szeres amin

8,14 g (0,5 mmol) előző 28b) példában leírt komplexképző savat vízben oldunk, a pH-t híg sósavval 3-ra állítjuk, az oldathoz 2,17 g (6 mmol) Gd_2O_3 -ot adunk, 30 percig 80°C-on keverjük, lehűtés után a pH-t 7-re állítjuk, és az oldatot egy YM3 AMICON^R ultraszűrőmembránon átszűrve sómentesítjük. A visszatartott oldatot ezután a nem-semleges melléktermékek eltávolítására egy OH^- formában levő IRA 67 kationcserélő, és egy H^+ -formában levő IRC 50 anioncserélő gyantára visszük fel, és a kapott oldatot végül membránszűrés után fagyasztva szárítjuk.

Hozam: 6,3 g (az elméleti 67,7%-a).

Víztartalom (Karl-Fischer): 8,0%

Gadolínium-meghatározás (AAS): 19,6%

Elemanalízis (a vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 39,37%; H: 5,18%; Ga: 22,05%; N: 13,50%;

talált: C: 39,44%; H: 5,02%; Ga: 21,79%; N: 13,73%.

Példa egy extracelluláris kontrasztanyaggal történő in vivo összehasonlításra

A 7d) példában leírt vegyület vér-pool-szerként való alkalmasságát a következő vizsgálatban mutatjuk meg.

Kísérleti állatként 300-350 g testtömegű hím patkányokat (Schering-SPF) választottunk. A kísérlet előtt az alhast felnyitottuk, a belet áthelyeztük, és azután a hátsó hashártyán keresztül egy sebészeti tűvel a veseereket (artériás + vénás) mindkét oldalon elkötöttük. Ezután a hasüreget ismét bezártuk. Ezt követően az állatoknak intravénásan 0,3 ml (egyenként 50 mmol/liter koncentrációjú) kontrasztanyag-oldatot adtunk, amely kontrasztanyag 1 rész 7d) példa szerinti vegyületet (a következőkben 1. vegyület), és 1 rész 10-(1-hidroxi-metil-2,3-dihidroxi-propil)-1,4,7-trisz(karboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekán-diszprózium-komplexet (a következőkben 2. vegyület) tartalmazott, amely utóbbit a 448 191 számú európai szabadalmi bejelentés szerint állítottunk elő. Az arteria carotis communis-ből egy katéter segítségével a következő időpontokban vérmintát vettünk: 15, 30, 45, 60, 90 másodperc, 3, 5, 10, 15 perc p.i. A kivett vérmintákban párhuzamos vizsgálatokkal a gadolínium-koncentrációt és a diszprózium-koncentrációt atomemissziós spektrometriás méréssel (ICP-AES) meghatároztuk. Az injektált kontrasztanyag, azaz az 1. vegyület (Gd) és a 2. vegyület (Dy, összehasonlító anyag) vértérben maradó részét az eltérő jelzés segítségével ugyanabban az állatban össze tudjuk hasonlítani. Mivel a renális kiválasz-

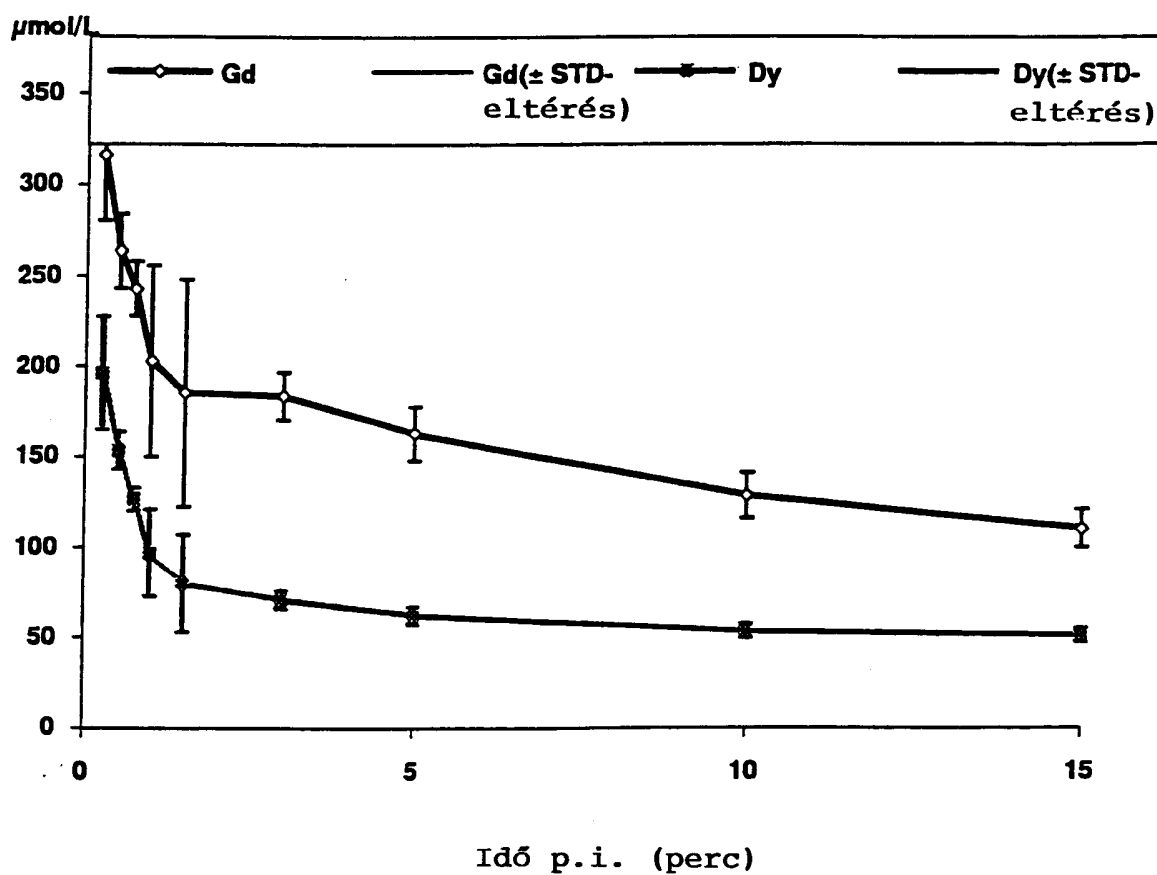
tódás nem lehetséges, a vérkoncentráció csökkenése csak a vértérbe és az interstíciális szövetekbe történő eloszlásra vezethető vissza.

Eredmények: Az 1. vegyületnek az interstíciumba történő diffúziója jelentősen lassabb egy extracelluláris kontrasztanyagéhoz, a 2. vegyületéhez viszonyítva (ld. az 1. ábrát).

Az extracelluláris kontrasztanyag (2. vegyület) olyan gyorsan diffundál a test interstíciális terébe, hogy már 1 perccel az injektálás után egy egyensúly áll be (amit a konstans vértűkör mutat). Ezzel szemben a kaszkádpolimer esetében (1. vegyület) nemcsak hogy magasabb vérkoncentrációt mértünk, hanem a teljes vizsgálati időtartam alatt 15 perc alatt semmilyen egyensúly nem állt be (ami az interstíciális szövetbe történő nagyon lassan végbemenő diffúzióra utal). Ez azt jelenti, hogy az 1. vegyület vérpool kontrasztanyagként viselkedik.

1. ábra

Gd (1. vegyület) és Dy (2. vegyület) mért vérkoncentrációi olyan patkányokban ($n = 5$), amelyek veséjének ereit elkö-
töttük



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Kaszkád-polimer-komplexek, amelyek

a) egy (I) általános képletű komplexképző ligandumot, a képletben

A jelentése egy nitrogéntartalmú kaszkádmag, amelynek alap-multiplicitása a,

X és Y jelentése egymástól függetlenül közvetlen vegyérték-kötés vagy egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek a reprodukciós multiplicitása x illetve y,

Z és W jelentése egymástól függetlenül egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek a reprodukciós multiplicitása z illetve w,

K jelentése egy komplexképző maradéka,

a értéke 2-12,

x, y, z és w értéke egymástól függetlenül 1-4,

azzal a megkötéssel, hogy legalább két reprodukciósegység különböző, és hogy a multiplicitás szorzatára érvényes az alábbi egyenlet:

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64,$$

b) egy 20-29, 39, 42,44 vagy 57-83 rendszámú elem legalább 16 ionját,

c) adott esetben szervetlen és/vagy szerves bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjait, valamint

d) adott esetben acilezett terminális aminocsoportokat tartalmaznak, azzal jellemezve, hogy

A jelentése nitrogénatom, (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) és (h) általános képletű csoport, amelyekben
 m és n értéke 1-10,
 p értéke 0-10,
 U^1 jelentése Q^1 vagy E,
 U^2 jelentése Q^2 vagy E, és
E jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben
 o értéke 1-6,
 Q^1 jelentése hidrogénatom vagy Q^2 , és
 Q^2 jelentése közvetlen vegyértékkötés,
M jelentése 1-10 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1-3 oxigénatommal megszakított és/vagy adott esetben 1-2 oxocsoporttal helyettesített,
 R^0 jelentése elágazó- vagy egyenesláncú 1-10 szénatomos alkilcsoport, nitrocsoport, aminocsoport, karbonsavcsoport, vagy (j) általános képletű csoport, mimellett Q^2 száma az a alapmultiplicitásnak felel meg,
hogy az X, Y, Z és W kaszkád-reprodukciósegységek jelentése egymástól függetlenül
E, (l), (m), (n) általános képletű csoport, ahol
 U^1 jelentése Q^1 vagy E,
 U^2 jelentése Q^2 vagy E, és
E jelentése (i) általános képletű csoport, amelyben
 o értéke 1-6,
 Q^1 jelentése hidrogénatom vagy Q^2 ,
 Q^2 jelentése közvetlen vegyértékkötés,
 U^3 jelentése 1-20 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1-10 oxigénatommal és/vagy 1-2 $-N(CO)_q-R^2-$ általános

- képletű csoporttal, 1-2 feniléncsoporttal és/vagy 1-2 fenil-oxi-csoporttal megszakított és/vagy adott esetben 1-2 oxo-, tioxo-, karboxil-, 1-5 szénatomos alkilkarboxi-, 1-5 szénatomos alkoxi-, hidroxil-, 1-5 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített, mimellett
- q értéke 0 vagy 1 és
- R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport, amely adott esetben 1-2 hidroxil- vagy 1 karboxilcsoporttal helyettesített,
- L jelentése hidrogénatom vagy (1) általános képletű csoport,
- V jelentése metincsoport, amikor egyidejűleg U^4 egy közvetlen vegyértékkötést vagy M csoportot jelent és U^5 jelentése U^3 , vagy
- V jelentése (o) képletű csoport, amikor U^4 és U^5 egyidejűleg azonos, és közvetlen vegyértékkötést vagy M csoportot jelent, és hogy
- a W reprodukciósegység utolsó generációjának terminális nitrogénatomjához kapcsolódó K komplexképző maradék (IA) vagy (IB) általános képletű csoport, amelyben
- R^1 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy 20-29, 39, 42-44 vagy 57-83 rendszámú fémionekvivalens,
- R^2 jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport, amely adott esetben 1-2 hidroxil- vagy 1 karboxilcsoporttal helyettesített,
- R^3 jelentése $-CH_2-CH(OH)-U^6-T-$ vagy $-CH_2-CO-U^7-$ általános képletű csoport, ahol
- U^6 jelentése adott esetben 1-5 imino-, 1-3 fenilén-, 1-3

fenilén-oxi-, 1-3 fenilén-imino-, 1-5 amid-, 1-2 hidrazid-, 1-5 karbonil-, 1-5 etilén-oxi-, 1 karbamid-, 1 tiokarbamid-, 1-2 karboxi-alkil-imino-, 1-2 észtercsoportot, 1-10 oxigén-, 1-5 kén- és/vagy 1-5 nitrogénatomot tartalmazó és/vagy adott esetben 1-5 hidroxil-, 1-2 merkaptó-, 1-5 oxo-, 1-5 tioxo-, 1-3 karboxil-, 1-5 karboxi-alkil-, 1-5 észter- és/vagy 1-3 aminocsoporttal helyettesített egyenesláncú, elágazóláncú, telített vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkilén-csoport, mimellett az adott esetben jelenlevő fenilcsoportok 1-2 karboxil-, 1-2 szulfon- vagy 1-2 hidroxilcsoporttal helyettesítettek lehetnek,

U^7 jelentése követlen vegyértékkötés vagy $-NR^2-U^6-T-$ általános képletű csoport, ebben

T jelentése $-CO-\alpha-$, $-NHCO-\alpha$ vagy $-NHCS-\alpha-$ csoport,

α jelentése az utolsó generáció, a W reprodukciósegység terminális nitrogénatomján a kötés helyzete és

r értéke 0, 1, 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti kaszkád-polimer-komplexek, azzal jellemezve, hogy U^6 jelentésében az 1-20 szénatomos alkilénlánc

$-CH_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-NHCOCH_2O-$, $-NHCOCH_2OC_6H_4-$, $-N(CH_2CO_2H)-$, $-NHCOCH_2C_6H_4-$, $-NHCSNHC_6H_4-$, $-CH_2OC_6H_4-$, $-CH_2CH_2O-$ csoportot tartalmaz és/vagy $-COOH$, $-CH_2COOH$ csoporttal helyettesített.

3. Az 1. igénypont szerinti kaszkád-polimer-komplexek,

azza jellemezve, hogy U^6 jelentése

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C₆H₄-, -C₆H₁₀-, -CH₂C₆H₅-,
 -CH₂NHCOCH₂CH(CH₂CO₂H)-C₆H₄-, -CH₂NHCOCH₂OCH₂-,
 -CH₂NHCOCH₂C₆H₄-, (af) képletű,
 -CH₂NHCSNH-C₆H₄-CH(CH₂COOH)CH₂-, -CH₂OC₆H₄-N(CH₂COOH)CH₂-,
 -CH₂NHCOCH₂O(CH₂CH₂O)₄-C₆H₄-, -CH₂O-C₆H₄-,
 -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, (ag), (ah)
 képletű csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti kaszkád-polimer-komplexek,
 azzal jellemezve, hogy az X, Y, Z és W kaszkád-
 reprodukciósegységekben az U^3 jelentése

-CO-, -COCH₂OCH₂CO-, -COCH₂-, -CH₂CH₂-, -CONHC₆H₄-,
 -COCH₂CH₂CO-, -COCH₂-CH₂CH₂-CO-, -COCH₂CH₂CH₂CH₂CO- csoport,
 U^4 jelentése közvetlen vegyértékkötés, -CH₂CO- csoport, U^5
 jelentése közvetlen vegyértékkötés, -(CH₂)₄-, -CH₂CO-,
 -CH(COOH)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂C₆H₄-, -CH₂-C₆H₄OCH₂CH₂-
 csoport, E jelentése (k) általános képletű csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti kaszkád-polimer-komplexek,
 azzal jellemezve, hogy az X, Y, Z és W kaszkád-
 reprodukciósegységek jelentése egymástól függetlenül

-CH₂CH₂NH-; -CH₂CH₂N<; -COCH(NH-)(CH₂)₄NH-;
 -COCH(N<)(CH₂)₄N<; -COCH₂OCH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂;
 -COCH₂OCH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂; -COCH₂N(CH₂CH₂NH-) ₂;
 -COCH₂N(CH₂CH₂N<) ₂; -COCH₂NH-; -COCH₂N<;
 COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂; -COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂;
 -COCH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂] ₂;

$-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2;$
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2;$
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2;$
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2;$
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2;$
 $-\text{COCH}(\text{NH}-)\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-; -\text{COCH}(\text{N}<)\text{CH}(\text{COOH})\text{N}<;$
 (p), (r), (s), (t), (u), (v), (w), (z), (aa), (ab), (ac),
 (ad) képletű csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti kaskád-polimer-komplexek, azzal jellemezve, hogy

m értéke 1-3,

n értéke 1-3,

p értéke 0-3,

o értéke 1,

M jelentése $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ vagy $-\text{CH}_2\text{CO}-$ csoport és

R^0 jelentése $-\text{CH}_2\text{NU}^1\text{U}^2$ általános képletű csoport, metil- vagy nitrocsoport.

7. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti kaskád-polimer-komplexet adott esetben a galenikában szokásos adaglékanyagokkal együtt tartalmaz.

8. Legalább egy 1. igénypont szerinti polimer-komplex alkalmazása NMR- vagy röntgendiagnosztikában használható szer előállítására.

9. Eljárás az 1-6. igénypontok szerinti kaszkád-poli-
mer komplexek előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (I')
általános képletű vegyületet, a képletben

A jelentése egy nitrogénatartalmú kaszkádmag, amelynek
alapmultiplicitása a,

X és Y jelentése egymástól függetlenül közvetlen vegyérték-
kötés vagy egy kaszkád-reprodukciósegység, amelynek
reprodukciós-multiplicitása x vagy y,

Z és W jelentése egymástól függetlenül egy kaszkád-reproduk-
ciósegység, amelynek reprodukciósmultiplicitása z
illetve w

a értéke 2-12,

x, y, z és w értéke egymástól függetlenül 1-4, és

B jelentése a W reprodukciós egység, az utolsó generá-
ció terminális NH-csoportjának a kapcsolódási helye,
azzal a megkötéssel, hogy legalább két reprodukciósegység
különböző, és a multiplicitások szorzatára igaz, hogy

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64,$$

egy (I'A) vagy (I'B) általános képletű K' komplexszel vagy
komplexxépzővel, a képletekben

R¹, jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egy 20-29,
39, 42-44 vagy 57-83 rendszámú fémionekvivalens vagy
sav-védőcsoport,

R² jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, amely
adott esetben 1-2 hidroxil- vagy 1 karboxilcsoporttal
helyettesített,

R³, jelentése -CH₂-CH(OH)-U⁶-T' vagy -CH₂-CO-U⁷, általános
képletű csoport,

U⁶ jelentése adott esetben 1-5 imino-, 1-3 fenilén-, 1-3 fenilén-oxi-, 1-3 fenilén-imino-, 1-5 amid-, 1-2 hidrazid-, 1-5 karbonil-, 1-5 etilén-oxi-, 1 karbamid-, 1 tiokarbamid-, 1-2 karboxi-alkil-imino-, 1-2 észtercsoportot, 1-10 oxigén-, 1-5 kén- és/vagy 1-5 nitrogénatomot tartalmaz és/vagy adott esetben 1-5 hidroxil-, 1-2 metkapto-, 1-5 oxo-, 1-5 tioxo-, 1-3 karboxil-, 1-5 karboxi-alkil-, 1-5 észter és/vagy 1-3 aminocsoporttal helyettesített egyenesláncú, elágazó-láncú, telített vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkilénecsoprt, mimellett az adott esetben jelenlevő fenilénecsoprtok 1-2 karboxil-, 1-2 szulfon- vagy 1-2 hidroxilcsoprttal helyettesítettek lehetnek,

U⁷, jelentése közvetlen vegyértékkötés vagy egy -NR²-U⁶-T' általános képletű csoprt,

T' jelentése egy -C^{*}O-, -COOH, -N=C=O vagy -N=C=S csoprt,

C^{*}O jelentése aktívált karboxilcsoprt és

r értéke 0, 1, 2 vagy 3,

azzal a megkötéssel, hogy - amennyiben K' jelentése egy komplex - az R¹ helyettesítők közül legalább kettő (kétegyértékű fém esetében) illetve három (háromegeyértékű fém esetében) a fentebb említett elemek egy fém-ionekvivalensét jelenti, és hogy kívánt esetben további karboxilcsoprtok szervetlen és/vagy szerves bázisokkal, aminosavakkal vagy aminosavamidokkal alkotott sóik formájában vannak jelen,

reagáltatunk, adott esetben a jelenlevő védőcsoprtokat

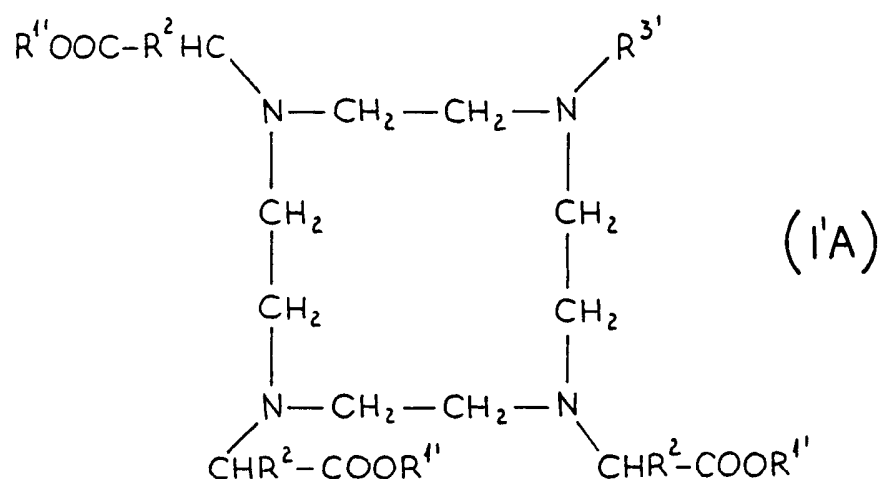
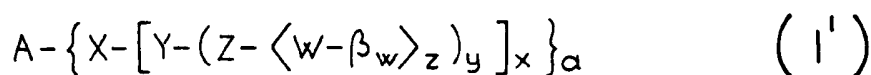
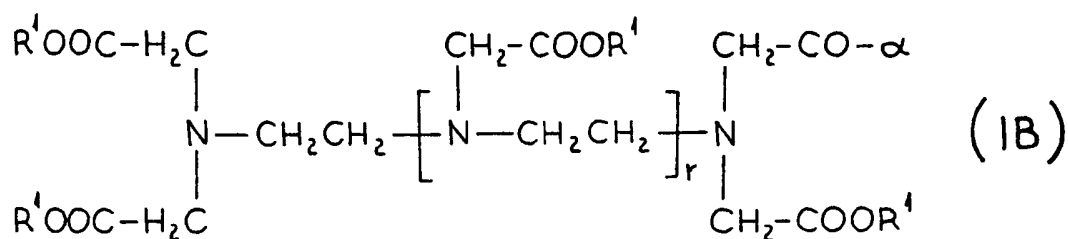
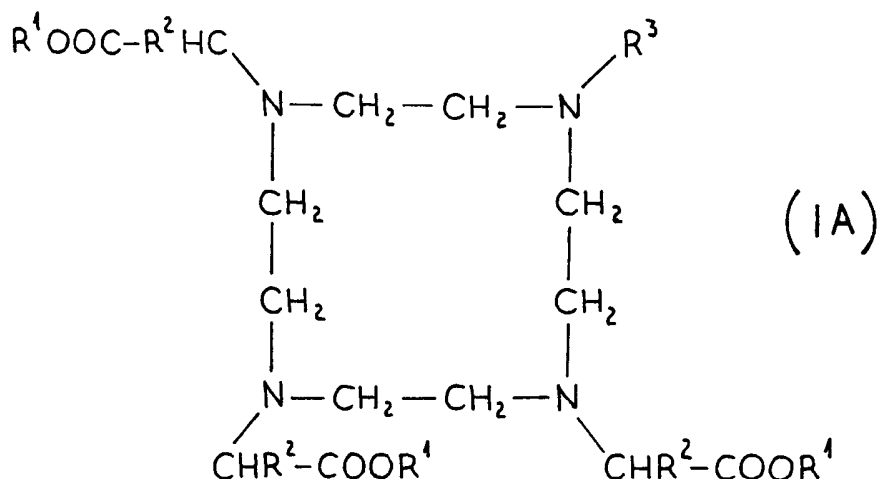
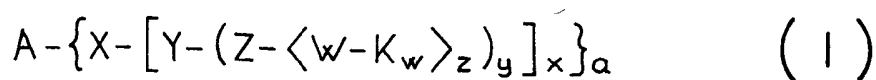
lehasítjuk, és az így kapott kaszkád-polimert - amennyiben K' jelentése komplexképző - önmagában ismert módon legalább egy 20-29, 39, 42, 44 vagy 57-83 rendszámú elem fémoxidjával vagy fémsójával reagáltatjuk, és adott esetben azután az így kapott kaszkád-polimer-komplexekben még jelenlevő savas hidrogénatomokat teljesen vagy részlegesen szervesetlen és/vagy szerves bázisok, aminosavak vagy aminosavamidok kationjaival helyettesítjük, és adott esetben a még jelenlevő terminális aminocsoportokat kívánt esetben - a fémkomplex-képzés előtt vagy után - acilezzük.

10. Eljárás a 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy vízben vagy fiziológiás sóoldatban oldott vagy szuszpendált kaszkád-polimer-komplexet, adott esetben a galenikában szokásos adalékanyagokkal együtt, egy enterális vagy parenterális alkalmazásra megfelelő formába hozunk.

7. m. 12
Gw. a. d. 1

A meghatalmazott:

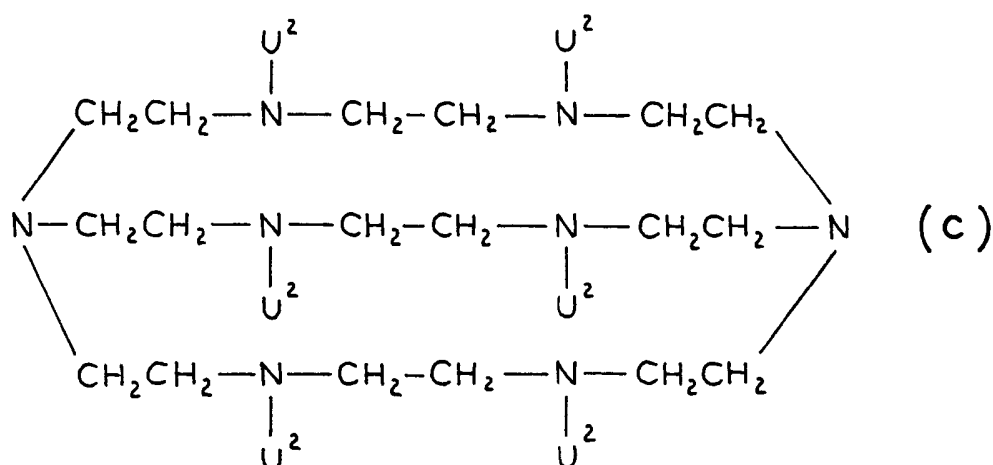
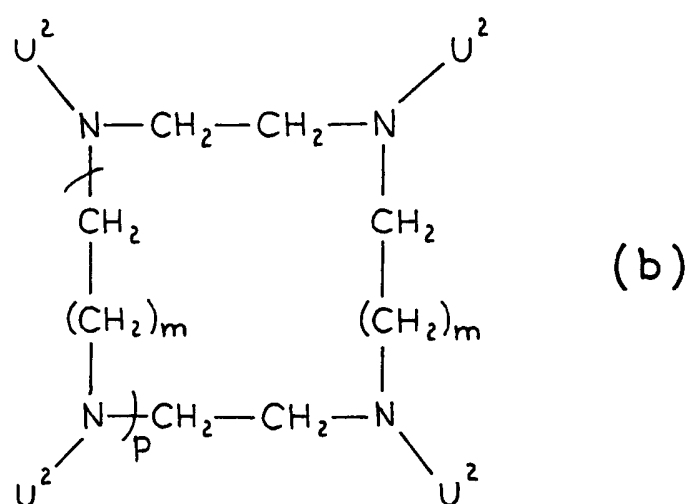
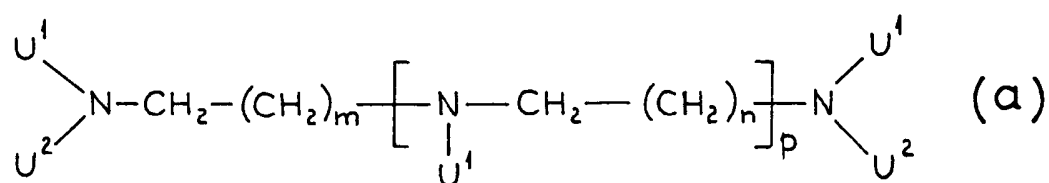
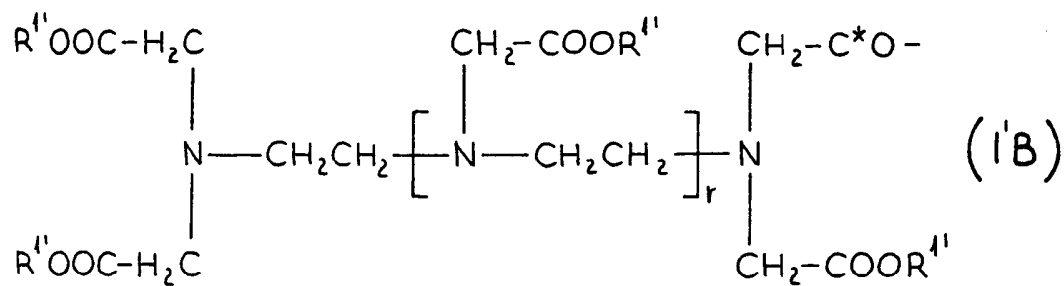

Parragh Gábor dr.
szabadalmi ügyvéd
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



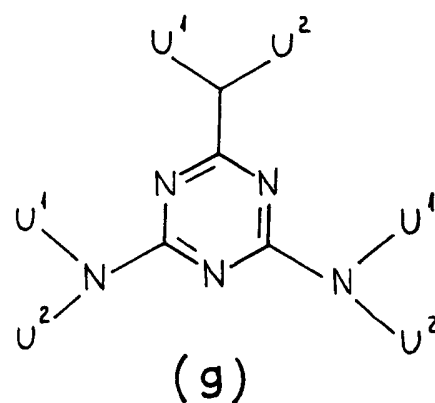
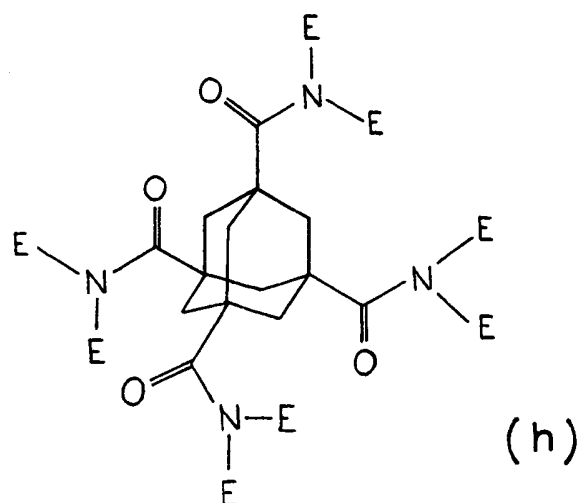
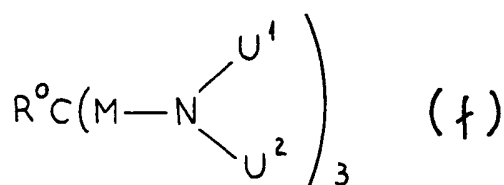
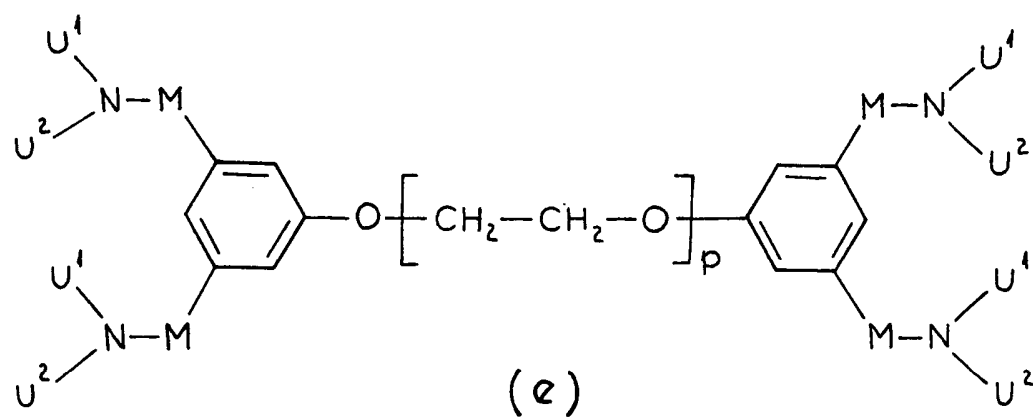
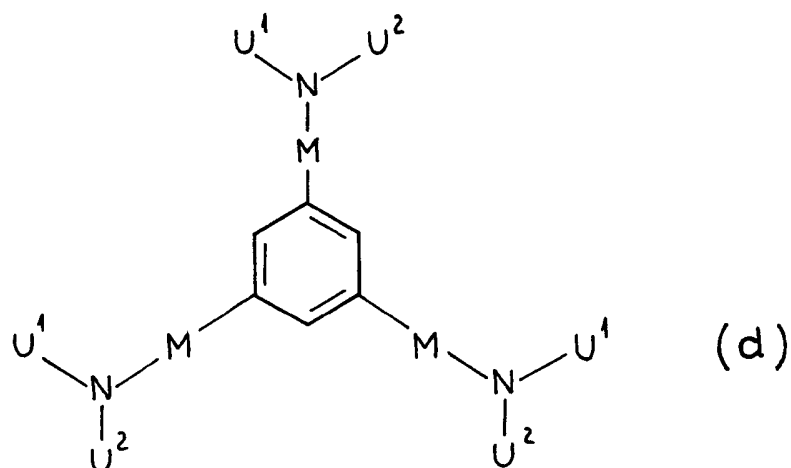
25/97

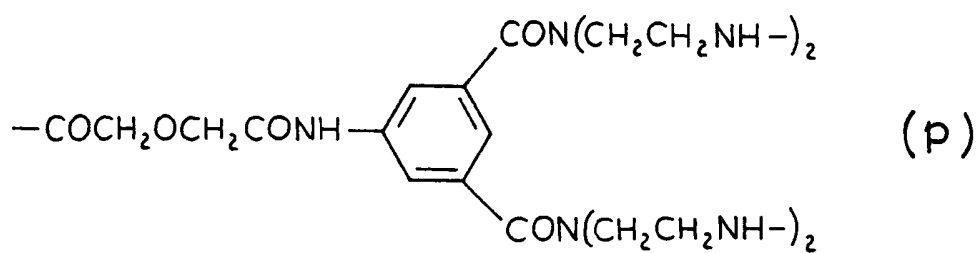
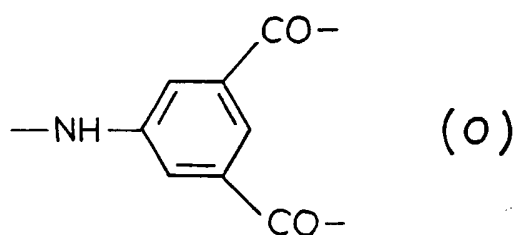
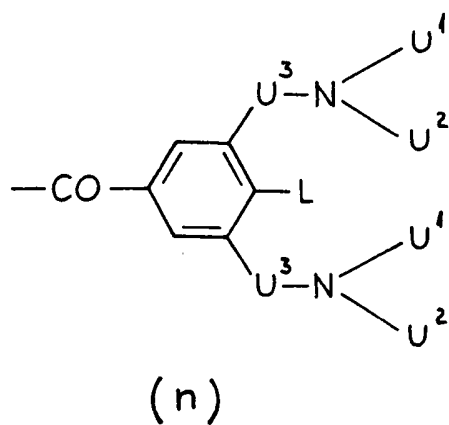
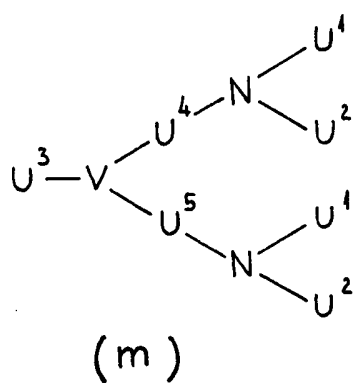
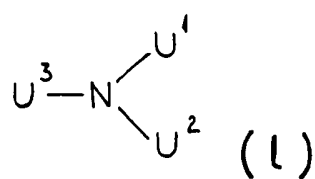
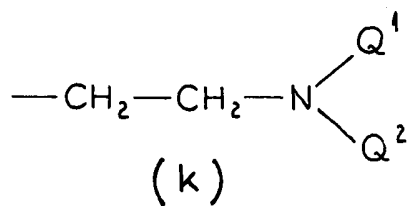
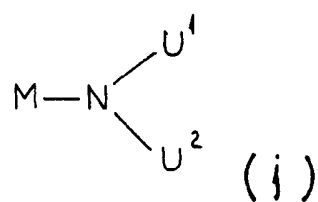
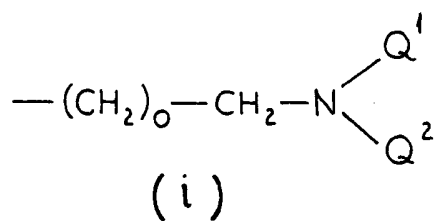
133301

2/7



Parragh Gáborné dr.
 szabadalmi ügyvivő
 az S.B.G. & K. Nemzetközi
 Szabadalmi Iroda tagja
 H-1062 Budapest, Ondrássy út 113.
 Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-823

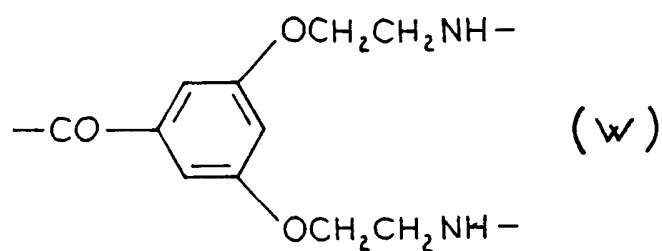
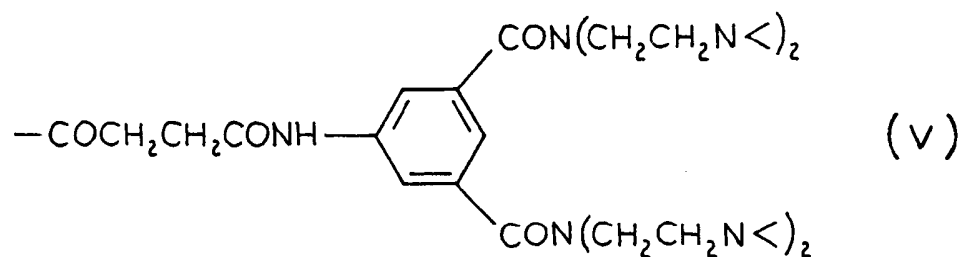
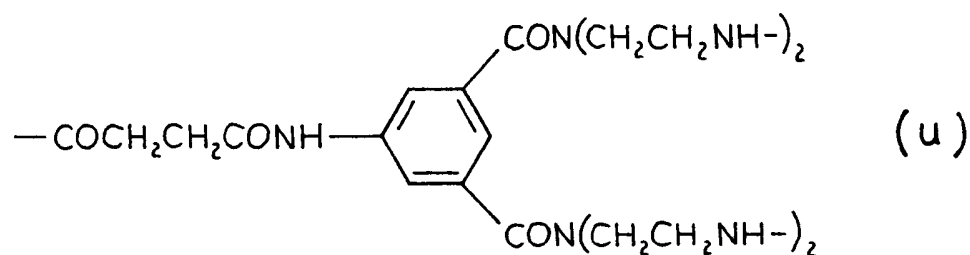
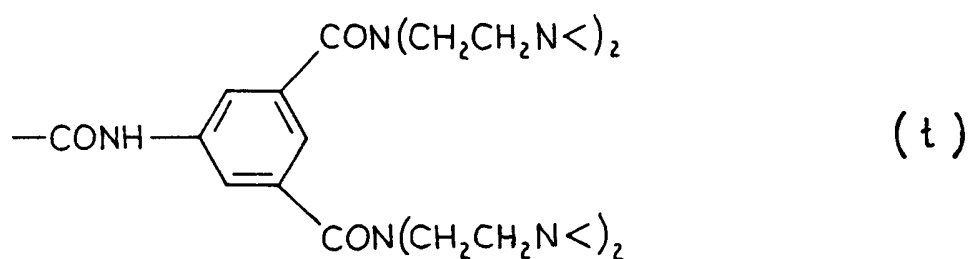
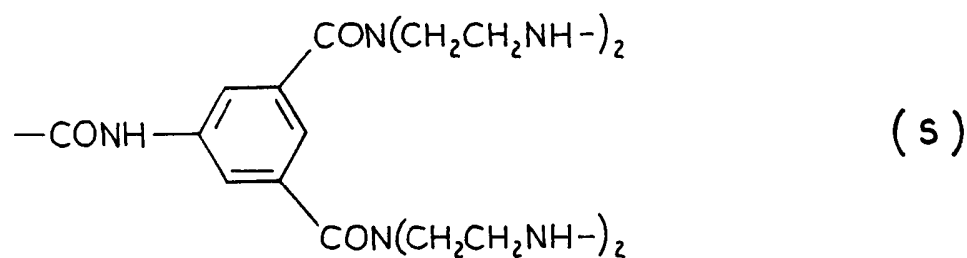
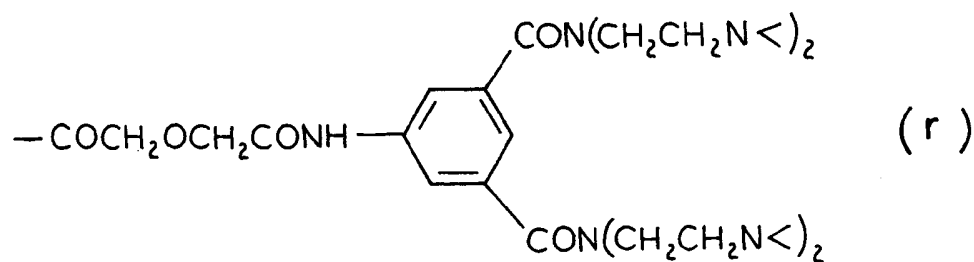


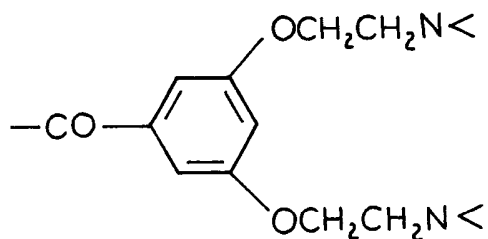


25/97

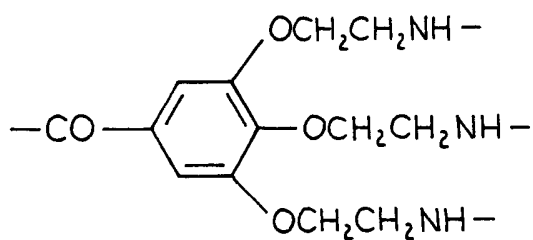
13373

5/7

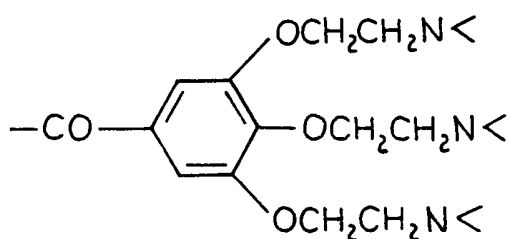




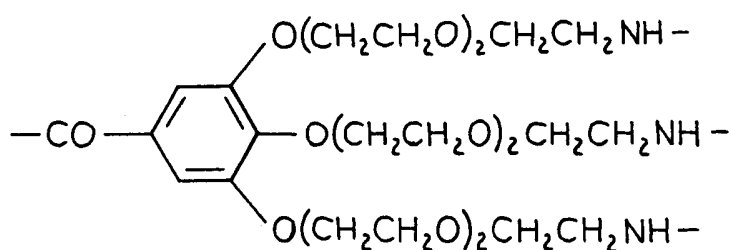
(z)



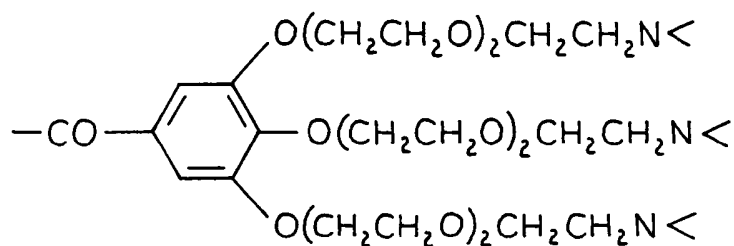
(aa)



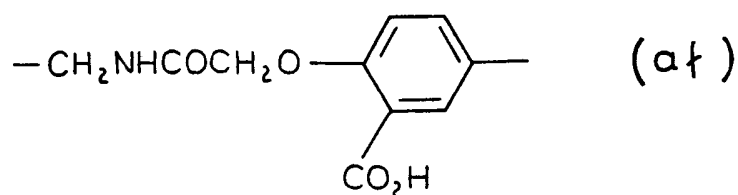
(ab)

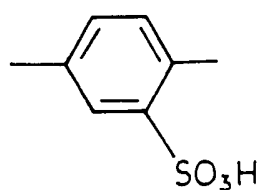


(ac)

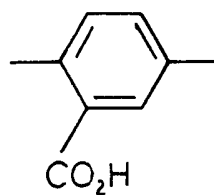


(ad)

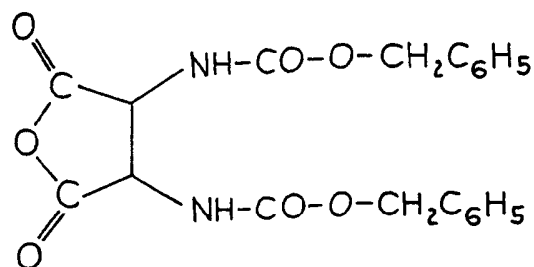




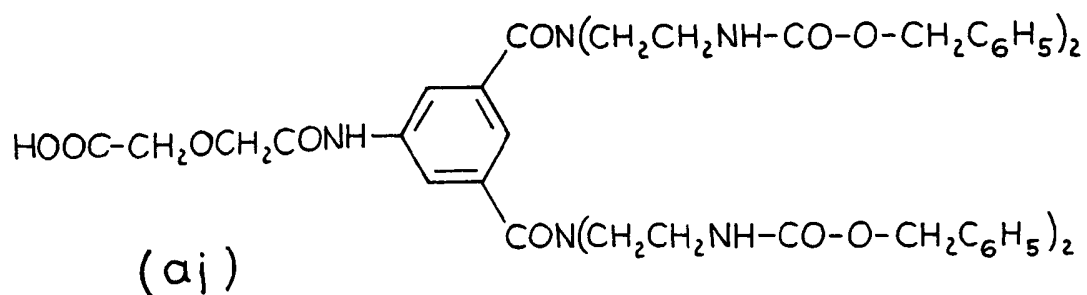
(ag)



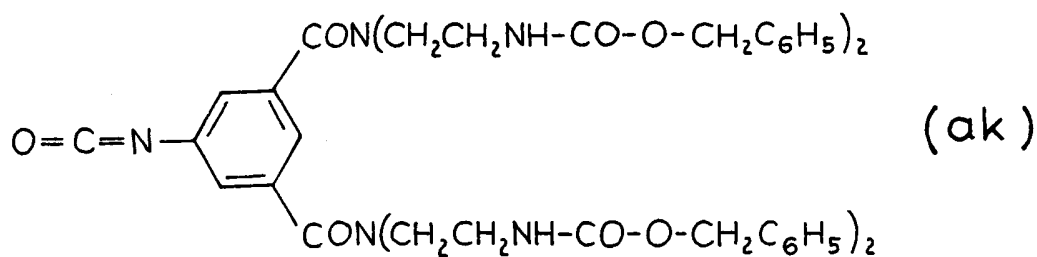
(ah)



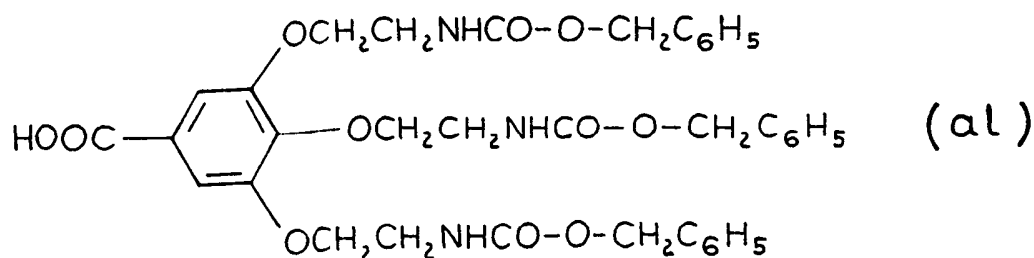
(ai)



(aj)



(ak)



(al)