

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 751

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1994 - 3322

(22) Přihlášeno: 28.12.1994

(30) Právo přednosti:
30.12.1993 FR 1993/9315933

(40) Zveřejněno: 12.07.1995
(Věstník č. 7/1995)

(47) Uděleno: 28.01.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13.03.2002
(Věstník č. 3/2002)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 257/02

C 07 C 229/16

A 61 K 49/00

C 07 H 15/26

(73) Majitel patentu:

GUERBET S. A., Villepinte, FR;

(72) Původce vynálezu:

Meyer Dominique, Saint-Maur, FR;

Schaefer Michel, Lagny, FR;

Rousseaux Olivier, Senlis, FR;

Simonot Christian, Paris, FR;

(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Cheláty sestávající z iontů paramagnetických kovů a z chelátotvorných činidel, způsob přípravy těchto chelátů a diagnostické prostředky obsahující tyto cheláty

(57) Anotace:

Předmětem řešení jsou deriváty poly(aminokyselin), schopné tvořit cheláty s kationty paramagnetických kovů, na jejichž alespoň třech z atomů chelátotvorného dusíku jsou vázány shodné nebo různé substituenty vzorce $\text{CH}(\text{R}_1)\text{-X}$, ve kterém X znamená jednu ze skupin CO_2R_a , CONR_bR_c nebo $\text{P}(\text{R}_d)\text{OOH}$, každý ze symbolů R_a , R_b a R_c , které jsou shodné nebo různé, znamená vodík nebo popřípadě hydroxylovanou C_{1-8} alkylovou skupinu, R_d znamená hydroxylovou skupinu, C_{1-8} alkylovou skupinu nebo C_{1-8} alkoxy skupinu, a R_1 znamená hydrofilní skupinu o molekulové hmotnosti vyšší než 200, zahrnující alespoň tři atomy kyslíku, přičemž alespoň tři ze skupin X jsou karboxylovými skupinami, popřípadě přeměněnými v sole nebo popřípadě esterifikovanými.

CZ 289751 B6

Cheláty sestávající z iontů paramagnetických kovů a z chelátotvorných činidel, způsob přípravy těchto chelátů a diagnostické prostředky obsahující tyto cheláty

5 Oblast techniky

Vynález se týká chelátů sestávajících z paramagnetických kovů a z chelátotvorných činidel, kterými jsou deriváty poly(aminokyselin), způsobu přípravy těchto chelátů a diagnostických prostředků obsahujících tyto cheláty.

10

Dosavadní stav techniky

15 Tyto komplexní sloučeniny kovů ovlivňují dobu relaxace radiofrekvenčně excitovaných protonů v magnetickém poli a jsou vhodné zejména jako kontrastní látky in vivo pro zvýraznění snímků cílových orgánů, přičemž tyto snímky se získávají nukleární paramagnetickou rezonancí.

Komplexní sloučeniny gadolinia, používané v humánní klinické praxi, vykazují relaxivitu spin-mřížka R_1 , tedy podélnou, rozsahu 3 až 5 $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ve vodě při teplotě 37 °C a 20 MHz.

20

Pro zlepšení jakosti snímků se v současné době zvyšují dávky, například se používá místo 0,1 mmolu/kg u klinických komplexů, obsahujících v molekule jediný ion Gd, 0,3 mmolu/kg tělesné hmotnosti, tedy zvýšení, které může mít za následek vyšší vedlejší účinky, zejména ty, které souvisejí s osmolalitou těchto komplexních sloučenin.

25

Bylo by tedy zřejmě výhodnější zvýšit intenzitu měřeného signálu zvýšením relaxivity R_1 kontrastní látky.

30 Je známo, že R_1 zřetelně vzroste, když je kovový chelát naroubován na makromolekulu biologického nebo nebiologického původu, jako je například dextran, albumin nebo polylysin; nicméně, když relaxivita R_1 , vztažena na atom gadolinia, se zvyšuje, snižuje se hodnota poměru R_1 k molekulové hmotnosti sdruženého komplexu, poměru označovaného jako měrná relaxivita, tak, že se zvyšuje hmotnostní množství jedné diagnostické dávky jakož i její cena.

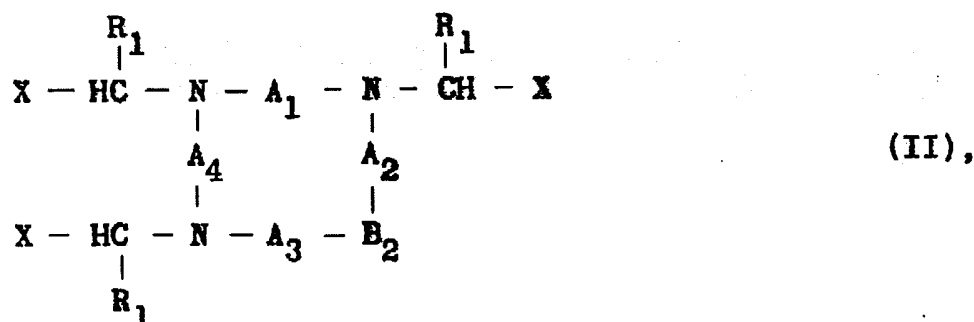
35 Komplexní sloučeniny gadolinia podle vynálezu skýtají vyšší relaxivity R_1 oproti známým komplexům s obdobnými molekulovými hmotnostmi; je pravděpodobné, aniž by si však toto vysvětlení činilo nárok na úplnost, že zavedením alespoň tří bočních hydrofilních řetězců na karboxylové skupiny, vázané na atomy dusíku vytvářející známé ligandy, se značně snižuje volnost pohybu paramagnetického komplexu a paramagnetického iontu, který je na něj vázán, 40 čímž je omezena jeho rotace v magnetickém poli.

Přítomnost bočních řetězců je uváděna v některých patentových přihláškách, například v EP-A-299795, EP-A-481420 a WO 89/05802, avšak pouze pro zevšeobecnění vzorců, doložených 45 jedině příklady molekul, jejichž rozvětvené řetězce jsou krátké, více nebo méně hydrofobní a vázané nanejvýš na dva z atomů dusíku, takže nebyl pozorován žádný příznivý vliv na měrnou relaxivitu a zřejmě ani nebyl zamýšlen.

Vhodnou volbou postranních řetězců, které jsou charakteristickým rysem vynálezu, je možno, a to je další výhodou vynálezu, nejen zlepšit relaxivitu komplexu, ale též působit na jeho 50 biodistribuci, například tím, že se do těchto řetězců zavedou specifické fragmenty určitých biologických receptorů, nebo tím, že se použije řetězců takových rozměrů, aby objem molekuly komplexní sloučeniny byl dostatečně velký pro snížení jeho vaskulární permeability a aby setrval v této oblasti déle, než nyní používané kontrastní látky.

Podstata vynálezu

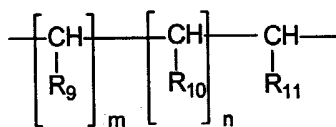
Prvním aspektem vynálezu jsou cheláty sestávající z iontů paramagnetických kovů a z chelátotvorných činidel, kterými jsou sloučeniny typu poly(aminokyselin) obecného vzorce II



ve kterém

– každý ze symbolů X, které jsou shodné nebo různé, znamená $-\text{COO}-\text{R}_a$, kde R_a je buď H nebo (C_{1-8}) alkyl,

– každý ze symbolů A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , které jsou shodné nebo různé, znamená skupinu vzorce

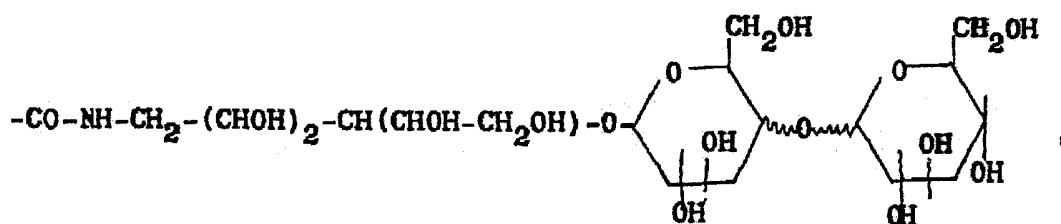


kde m a n znamenají nezávisle na sobě 0, 1 nebo 2, přičemž jejich součet má hodnotu 1 nebo 2, a

každý ze symbolů R_9 , R_{10} a R_{11} znamená nezávisle na druhých H nebo (C_{1-14}) alkyl,

– B_2 znamená skupinu $-\text{N}-\text{W}$, v níž W je H, (C_{1-14}) alkyl nebo $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$,

– R_1 znamená amino- (C_{1-14}) alkyl nebo skupinu $-\text{R}_2-\text{G}-\text{R}_3$, kde GR_3 znamená $-\text{NHCOCF}_3$ nebo skupinu vzorce



nebo

– R_2 znamená (C_{1-14}) alkylen nebo fenylene,

G znamená O, CO, CONR' či $\text{NR}'\text{CO}$, kde R' je H, popřípadě hydroxylovaný (C_{1-18}) alkyl nebo R_3 , a

R_3 znamená popřípadě hydroxylovaný (C_{1-14}) alkyl, poly(oxy (C_{1-14}) alkylen) nebo fenyl popřípadě substituovaný amidoskupinou substituovanou hydroxylovaným (C_{1-14}) alkylem nebo poly(oxy- (C_{1-14}) alkylem),

příčemž alkyl znamená lineární nebo rozvětvenou (C_{1-14})alkylovou skupinu, a jejich sole s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo zásadami.

5 Hydrofilní skupina ve významu symbolu R_1 má molekulovou hmotnost vyšší než 200 a obsahuje alespoň tři atomy kyslíku.

Karboxylové skupiny ve významu symbolu X mohou být popřípadě přeměněny v sole nebo esterifikovány.

10 Většina ligandů, o nichž je známo, že vytvářejí komplexy s kationty paramagnetických kovů, jako jsou Fe^{3+} , Mn^{2+} , Gd^{3+} či Dy^{3+} nebo i radioaktivní prvky, jako je yttrium nebo technicium, obsahuje alespoň tři atomy dusíku, na něž je vázána acetoskupina, methylenfosfonová nebo fosforečná skupina, avšak molekuly podle vynálezu se od nich liší přítomností bočního hydrofilního řetězce na těchto třech substituentech. Tyto řetězce, neboli rozvětvení, mohou mít
15 velmi různou povahu, měly by však skýtat dostatečně zaplnění prostoru a obsahovat atomy schopné vytvářet in vivo s okolním prostředím takové vazby, aby tyto molekulové interakce imobilizovaly molekulu v prostředí alespoň ve třech bodech.

20 V molekulách, o nichž je známo, že vytvářejí komplexy s ionty paramagnetických kovů, umožňuje takto nahrazení substituentů na alespoň dvou z atomů vytvářejících koordinační vazby s iontem kovu, třemi nebo výhodně čtyřmi skupinami $CH(R_1)-X$ ve shodě s vynálezem, jež jsou výhodně shodné, získat sloučeniny, které jsou předmětem tohoto vynálezu.

25 Ze známých molekul je možno uvést zejména molekuly popsané v patentech EP-A-232 751, EP-A-255 471, EP-A-287 465, EP-A-365 412, EP-A-391 766, EP-A-438 206, EP-A-484 989, EP-A-499 501, WO-89/01476, WO-89/10645 a WO-91/11475, jakož i ligant gadopentatu a ligand gadoteratu.

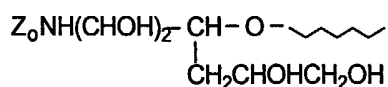
30 Výhodné ze sloučenin podle vynálezu jsou ty, u nichž ve vzorci II G znamená amidoskupinu: $CONR'$ nebo $NR'CO$, přičemž R' je vodík C_{1-8} alky nebo R_3 , nebo znamená atom kyslíku tvořící s R_2 a R_3 etheroxydovou skupinu, jakož i ty, v nichž X znamená $COOH$.

35 Z těchto sloučenin jsou obzvláště výhodné ty, v nichž symboly R_1 , shodné nebo různé, znamenají R_2-G-R_3 , kde R_2 znamená C_{1-6} alkylen, popřípadě přerušný fenylem, a R_3 znamená C_{1-14} alkyl, popřípadě substituovaný nebo přerušný alespoň jednou fenylovou nebo C_{1-6} alkoxylovou skupinou.

40 Výhodně známé symbol R_2 jednu ze skupin $(CH_2)_n$, CH_2CHOH , $CH_2CHOHCH_2$, $(CH_2)_4CHOH$, $(CH_2)_nC_6H_4$ nebo C_6H_4 , kde $n = 1, 2, 3$.

Alkylové, alkylenové a alkoxylové skupiny mají, pokud není jinak uvedeno, 1 až 14 atomů uhlíku v přímém, rozvětveném nebo cyklickém řetězci: tyto skupiny mohou být hydroxylovány na alespoň jednom atomu uhlíku.

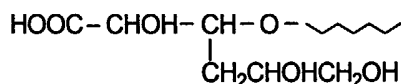
45 Monofunkcionalizovaný (poly)sacharidem se rozumí (poly)sacharid, jehož jedna ze sacharidických jednotek na konci řetězce byla modifikována, aby byla umožněna tvorba vazby $G-R_3$ nebo $CH-R_1$; tento typ funkcionalizace, popsaný zejména v časopise J. Polymer. Sc., část A: Polymer chemistry, 23, str. 1395–1405 (1985) a tamtéž str. 1271–1279 (1991) a v časopise Bioconjugate Chem., 3, str. 154–159 (1992), se provádí redukční aminací s amoniakem nebo aminem
50 obsahujícím aktivní skupinu nebo prekurzor aktivní skupiny, nebo oxidací k získání laktonu. Je tím možno získat derivát mající jako koncovou skupinu primární amin, nebo derivát obsahující reaktivní skupinu, jako je například sloučenina vzorce



kde

Z₀ znamená vodík, H₂N(CH₂)_n, O₂NC₆H₄CH₂,

nebo derivát obsahující karboxylovou skupinu, vzorce



při použití maltózy jako výchozí sloučeniny, zatímco z dextranu se získá sloučenina vzorce

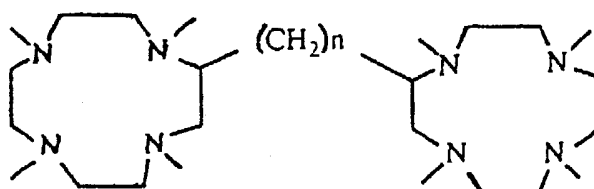
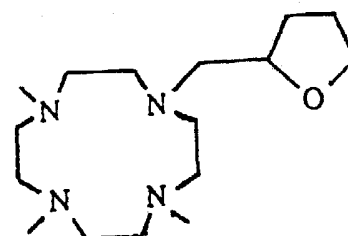
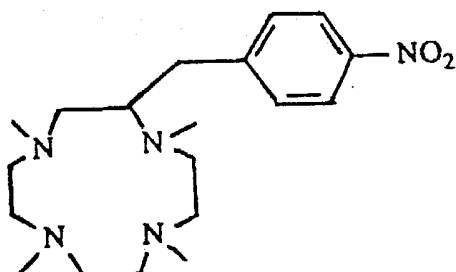
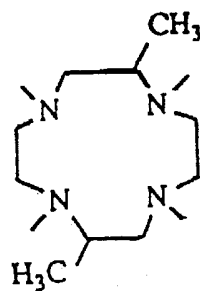
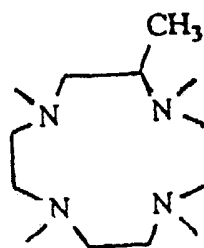


Monofunkcionalizovaným polyethylenglykolem nebo etherem monofunkcionalizovaného polyethylenglykolu se rozumí sloučenina na jejímž jenom konci je vázána reaktivní skupina, jako jsou skupiny popsány v časopise JMS Res. Macromol. Chem. Phys. C. 25(3) na str. 325–373 (1985); lze též odkázat na časopis J. Org. Chem. 45, str. 5364 (1980) pro přípravu aminopolyethylenglykolu, nebo na časopis Makromol. Chem. 182, str. 1379–1384 (1981), kde jsou popsány různé substituční metody.

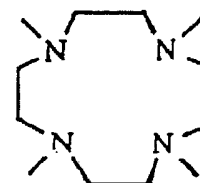
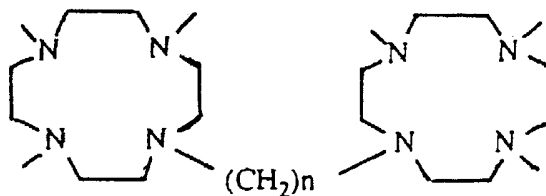
Ze sloučenin obecného vzorce II jsou výhodné ty, u nichž symboly R_1 jsou shodné; a/nebo X znamená COOH.

Výhodné jsou makrocycly, ve kterých každý ze symbolů A₁ až A₄ znamená (CH₂)₂ nebo (CH₂)₃, nebo jeden z nich je substituován skupinou R₁₁, kde R₁₁ znamená popřípadě substituovaný alkyl.

Jako příklad takovýchto makrocyclů je možno uvést skupiny vzorců



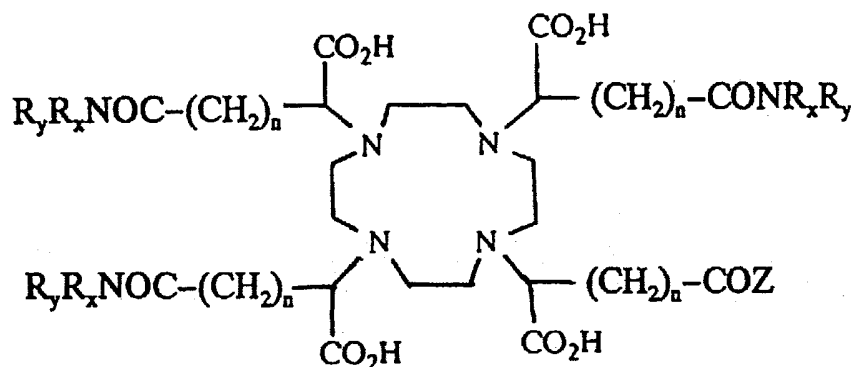
$n = 2 \text{ až } 6$



které jsou popsány zejména ve výše uvedené literatuře.

- 5 V případě, kdy jeden atom uhlíku makrocyclu je substituován, je výhodné, zejména aby se nezískala směs izomerů, když všechny čtyři atomy dusíku kruhu jsou substituovány stejnou skupinou $\text{CH}(\text{R}_1)\text{COOH}$.

Z derivátů 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu jsou výhodné deriváty obecného vzorce

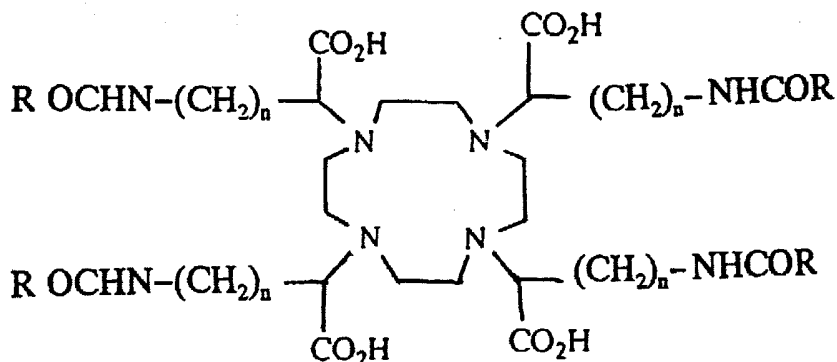


ve kterém $\underline{n}$ znamená 2 nebo 3,

- 5 R_x znamená vodík nebo popřípadě hydroxylovaný C_{1-14} alkyl
 R_y znamená hydroxylovaný C_{2-14} alkyl, polyoxy- C_{2-3} alkylen, polyhydroxyalkyl nebo zbytek popřípadě monofunkcionalizovaného sacharidu či oligosacharidu, a
 Z znamená $NR_x R_y$ nebo hydroxylovou skupinu.

10 Jak obzvláště výhodné sloučeniny vzorce II lze uvést ty, kde R_x je vodík nebo popřípadě hydroxylovaný C_{1-14} alkyl a R_y je hydroxylovaný C_{2-14} alkyl nebo polyoxy- C_{2-3} alkylen, a $\underline{n}$ je 2 nebo 3

15 Z derivátů vzorce II je možno též uvést deriváty vzorce



ve kterém $\underline{n}$ znamená 2 nebo 3, a

- 20 R znamená hydroxylovaný C_{2-14} alkyl, polyoxy- C_{2-3} alkylen nebo zbytek popřípadě monofunkcionalizovaného sacharidu či oligosacharidu.

Z těchto sloučenin jsou obzvláště výhodné ty, u nichž $\underline{n}$ znamená 2 nebo 3, a R znamená popřípadě hydroxylovaný C_{1-14} alkyl nebo poly(oxy- C_{2-3} -alkylen).

25 Dalším předmětem vynálezu jsou paramagnetické komplexní sloučeniny ligandů podle vynálezu s ionty vhodných paramagnetických kovů, jako je gadolium, dysprosium nebo mangan, jakož i kontrastní látky pro lékařské snímkování pomocí nukleární magnetické rezonance, které obsahují uvedené komplexní sloučeniny spolu s obvyklými nosiči a přísadami.

30

Ligandy podle vynálezu mohou též tvořit komplexní sloučeniny s radioaktivními prvky, jako je ^{99m}Tc nebo ^{90}Y , přičemž tyto sloučeniny mohou skýtat diagnostická činidla nebo mohou být použity k léčebným účelům.

- 5 Tyto komplexní sloučeniny jsou obvykle v podobě vnitřní sole, vzniklé neutralizací kyselinových skupin ligandu centrálním kationtem kovu; jestliže komplexní sloučenina obsahuje další kyselinové skupiny, mohou tyto být přeměněny v sole farmaceuticky vhodnou minerální nebo organickou zásadou včetně aminokyselin, jako je například hydroxid sodný, lysin, N-methylglykamin, arginin, ornitin nebo diethanolamin.

10 Dávky, v jakých mohou být kontrastní látky podle vynálezu aplikovány, závisí na povaze komplexní sloučeniny, na relativitě, kterou vyvolá, na způsobu aplikace a na vyšetřovaném orgánu. Například při orální aplikaci při vyšetřování gastro-intestinálního traktu je možno podávat 0,1 až 2 mM/kg tělesné hmotnosti a při parenterální aplikaci 0,001 až 1 mM/kg.

15 Jiným předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů poly(aminokyselin) schopných vytvářet cheláty, přičemž tento způsob spočívá v tom, že se na polyamin, který tvoří kostru chelátu, působí nukleofilní sloučeninou vzorce



ve kterém Z' znamená halogen nebo sulfonát a reaktivní skupiny v R_1 a X jsou popřípadě chráněny, k získání atomů dusíku substituovaných podle vynálezu, popřípadě po odstranění ochrany reaktivních skupin, jako jsou hydroxylové nebo karboxylové skupiny.

25 Jako u klasických nukleofilních substitučních reakcí je uvedenou reakci možno provádět v polárním nebo nepolárním aprotickém rozpouštědle, jako je acetonitril, dimethylformamid či toluen nebo ve vodě nebo v čistém nebo vodném alkoholu v přítomnosti anorganické zásady, jako je hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, nebo
30 v přítomnosti terciárního aminu, při teplotě od teploty okolí do teploty varu rozpouštědla.

Jestliže na všech atomech dusíku polyaminu nemají být vázány shodné substituenty $\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$, je možno jednotlivé N-alkylace provést postupně.

35 Například v případě 1,4,7,10-tetraazocyklododekanu je možno provést jednu monoalkylaci tím, že se nechá reagovat nadbytek makrocyclu se $\text{Z}'(\text{CH}(\text{R}_1)\text{X})$ za vhodně zvolených reakčních podmínek, jak jsou popsány v časopise J. Org. Chem., 58, na str. 3869 až 3876 (1993), nebo tím, že se tři z atomů dusíku chrání působením orthouhličitánu ethylnatého nebo acetalu dimethylformamidu, jak je to popsáno v časopise J. Chem. Soc. Chem. Com. na str. 1317 až 1318
40 (1991); když se provede hydrolýza získané sloučeniny, aniž by byl substituován nechráněný atom dusíku, získá se monoformamid a je možno provést trialkylaci na ostatních třech atomech dusíku.

Vhodnou volbou reakčních složek lze též získat asymetrické sloučeniny, čímž je možno připravit polyaminový skelet; příklady takovýchto reakcí jsou uvedeny v evropském patentu EP-299 795
45 pro přípravu lineárních nebo cyklických derivátů.

U některých substituentů R_1 , zejména těch, které mají vzorec $\text{R}_2\text{--G--R}_3$, kde R_3 znamená makromolekulu a G je amidoskupina, je výhodné připravit deriváty podle vynálezu přes meziprodukty sloučenin vzorce I, na jejichž atomech dusíku jsou vázány substituenty vzorce
50 $\text{CH}(\text{R}'_1)\text{X}$, kde R_1 má nízkou molekulovou hmotnost a obsahuje 2 až asi 5 atomů uhlíku.

Tyto meziprodukty při syntéze jsou dalším předmětem vynálezu.

55 Tyto deriváty jsou popsány vzorci I, II, III, ve kterých mají uvedená písmena stejný význam s dříve uvedenými obdobnými písmeny, s výjimkou $\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$ znamenají $\text{CH}(\text{R}_2\text{--G}')\text{X}'$, kde G' je

reaktivní funkční zbytek, prekurzor G, jehož skupin COOR' , $\text{SO}_3\text{R}'$, $\text{PO}_3\text{R}'$, NHR' , $\text{SO}_2\text{NHR}'$, $\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $\text{N}=\text{C}=\text{O}$, OH a X' představuje X nebo chráněné X, zejména v podobě esteru.

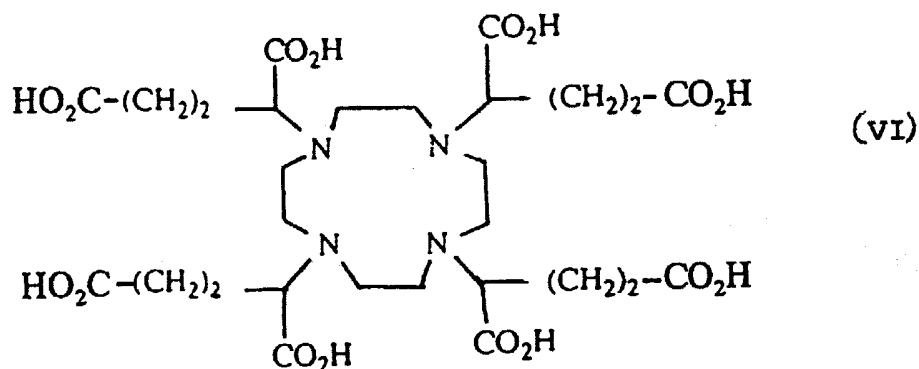
- 5 Prekurzorem skupiny G se rozumějí všechny známé funkční skupiny umožňující tvorbu kovalentní vazby za reakčních podmínek, jejichž lze použít v průmyslovém měřítku, a kromě výše uvedených skupin například takové skupiny, jejichž se používá pro roubování na proteiny.

Tyto deriváty se mohou připravit, jak bylo výše popsáno pro deriváty podle vynálezu vzorce I, avšak s nukleofilními reakčními složkami $\text{Z}'\text{CH}(\text{R}_2\text{G}')\text{X}'$.

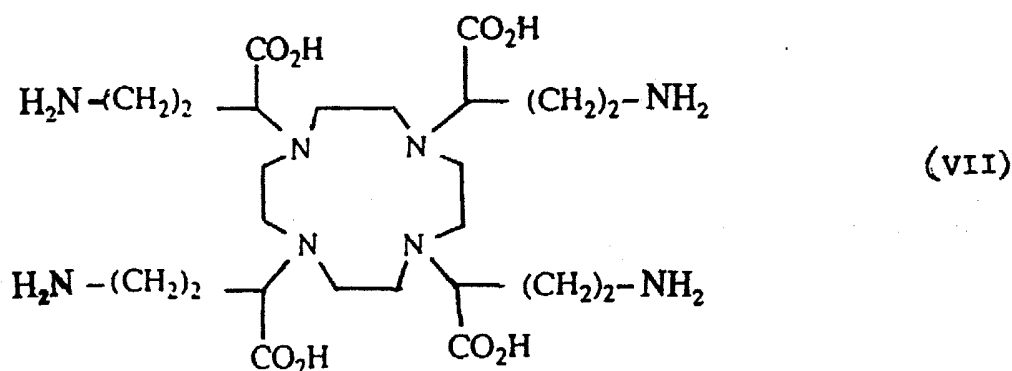
- 10 Navázání těchto meziproductů na reaktivní deriváty R_3 k získání ligandu podle vynálezu, na jehož alespoň třech atomech dusíku je vázán substituent $\text{CH}(\text{R}_2-\text{G}-\text{R}_3)\text{X}$, se může provést klasickými postupy, zejména těmi, které se běžně provádějí při syntézách peptidů, nebo též po aktivaci kyselinových skupin v podobě halogenidů či anhydridů kyselin, nebo v přítomnosti dehydratačního činidla, jako jsou karbodiimidy; podle povahy G' a reaktivní skupiny R'_3 bude možno provést alkylaci nebo acylaci aminu, nebo nakondenzování aldehydu na amin s následnou redukcí.

Z meziproductů syntézy je možno uvést sloučeniny vzorce VI

20



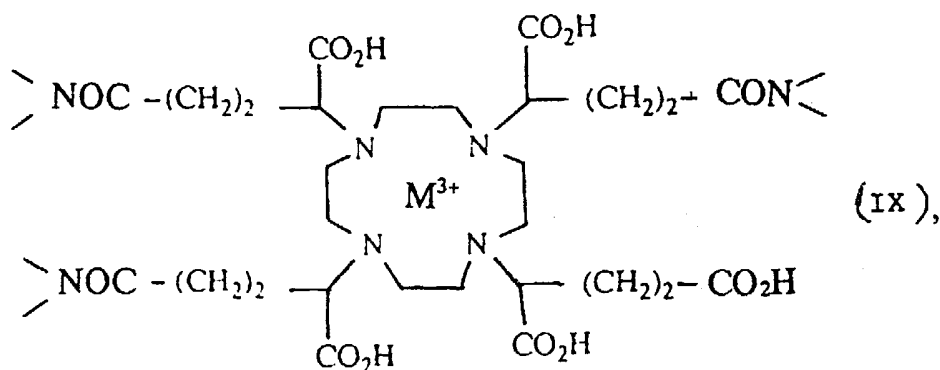
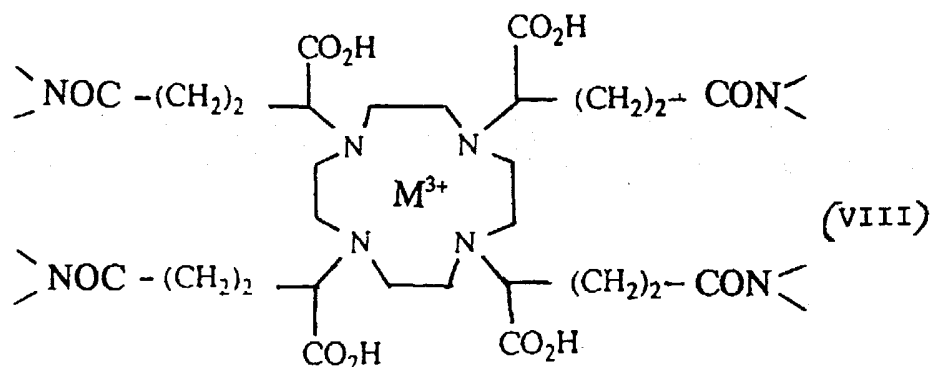
a deriváty vzorce VII



a jejich alkylestery nebo sole.

- 25 Sloučeniny vzorce VI jsou obzvláště zajímavé, neboť umožňují připravit tri- nebo tetraamidy odvozené od karboxylů na atomu uhlíku v poloze gama vázanému na dusík beze změny karboxylových skupin vázaných v poloze α , když se amidifikace provádí působením chelátu vzorce VI na amin v přítomnosti dehydratačního činidla, jako je karbodiimid, ve vodném nebo organickém prostředí.

Podle reakčních podmínek, relativních množství reakčních složek, rozpouštědla, trvání reakce a reakční teploty a reaktivity použitého aminu se získá sloučenina vzorce VIII nebo IX, nebo jejich směsi.



5

ve kterých M^{3+} znamená výhodně Gd^{3+} , což umožňuje získat přímo komplexní sloučeninu vhodnou jako kontrastní látka, však M^{3+} může být jakýkoliv kation chelátovaný ligandem vzorce VI; v tom případě by se kation M^{3+} měl oddělit od ligandu VIII nebo IX působením kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, sirovodík nebo kyanovodík, a ligandy by se pak měly nechat reagovat s oxidem nebo solí paramagnetického prvku k vytvoření komplexní sloučeniny.

10

Je zřejmé, že se tohoto postupu může použít pro přípravu amidů u jiných sloučenin, jejichž boční řetězec zahrnuje kyselinovou funkci a X znamená $COOH$ nebo PO_3H .

15

Tento postup umožňuje totiž selektivní ochranu jednotlivých kyselinových a aminových skupin, účastnících se koordinace kovů.

20

Kovové komplexy derivátů vzorce I a kovové komplexy meziproduktů vzorce VI, vznikající při syntéze, se mohou připravit klasickým postupem tak, že se působí jedním ekvivalentem oxidu nebo sole kovu ve vodném prostředí výhodně při teplotě vyšší než $20^\circ C$, avšak nižší než $90^\circ C$.

V dalším popisu jsou uvedeny příklady přípravy meziproduktů nebo ligandů nebo chelátů podle vynálezu.

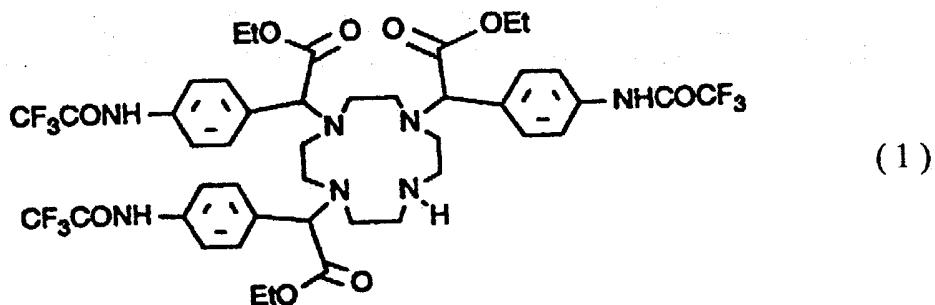
25

Příklady provedení vynálezu

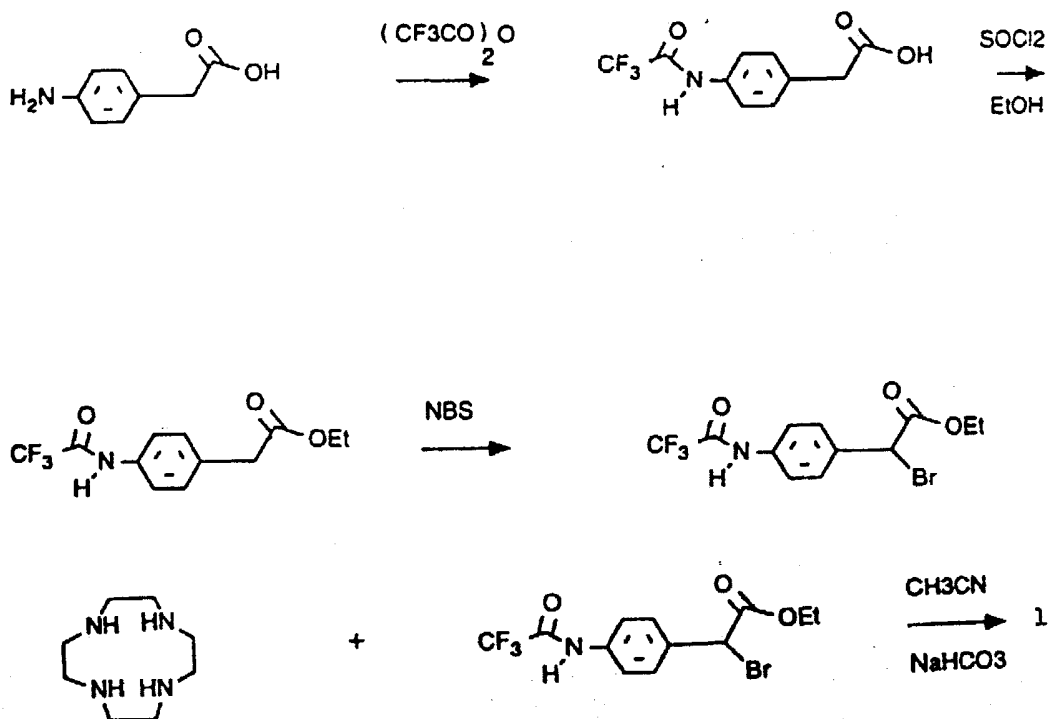
Příklad 1

5

Příprava sloučeniny vzorce 1



10 Reakční schéma:



1. Kyselina 4-(trifluoracetamido)benzenoctová

15

Tato sloučenina se připravuje postupem popsaným K.D. JANDOU a spol. (J. Am. Chem. Soc., 113, č. 1, str. 291 (1991)) s výtěžkem 75 %.

20

10 g kyseliny 4-aminofenylactové poskytně 12 g trifluoracetylovaného derivátu, charakterizovaného NMR¹H spektrem:

δ ppm (DMSO): 7,45 (d, 4H); 7,56 (s, 2H); 11,15 (s, 1H).

2. Ethylester kyseliny 4-(trifluoracetamido)benzenoctové

Tato sloučenina se získá z výše uvedené kyseliny, připravené postupem popsáným K.D. JANDOU (J.A.C.S., 113, č. 1, str. 291 (1991)), s výtěžkem 33 %.

12 g kyseliny se přemění ve 4,4 g esteru, charakterizovaného NMR¹H spektrem:
 δ ppm (DMSO): 1,1 (t, 3H); 3,6 (s, 2H), 4,05 (q, 2H); 7,4 (q, 4H).

3. Ethylester kyseliny α -brom-4-(trifluoracetamido)benzenoctové

4 g (14,5 mmolu) výše připraveného esteru se suspendují ve 150 cm³ CCl₄. Směs se míchá a zahřívá mírně pod zpětným chladičem. Pak se přidá 2,8 g N-bromsukcinimidu a 0,2 cm³ koncentrovaného (38%) roztoku kyseliny bromovodíkové a směs se míchá pod zpětným chladičem 48 hodin. Nerozpuštěné podíly se odfiltrují a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí na oxidu křemičitém za použití CH₂Cl₂ jako elučního činidla, čímž se získá 2 g přečištěného produktu (výtěžek 40 %).

NMR¹H: (δ ppm): 1,2 (t, 3H); 4,1 (q, 2H); 5,9 (s, 1H); 7,6 – 7,8 (m, 4H); 11,4 (s, 1H).

4. Příprava sloučeniny vzorce 1

K roztoku 60 mg (0,35 mmolu) 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu v 10 cm³ acetonitrilu se přidá 120 mg NaHCO₃ a 500 mg výše připraveného bromovaného derivátu. Vzniklá suspenze se míchá 48 hodin při teplotě 40 °C, načež se sfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme izopropyletherem, čímž se získá 600 mg surového práškového produktu. Surový produkt se chromatograficky přečistí na koloně silikagelu. Elučním činidlem je směs ethylacetátu s methanolem v poměru nejprve 90:10, pak 80:20. Výtěžek: 32 %.

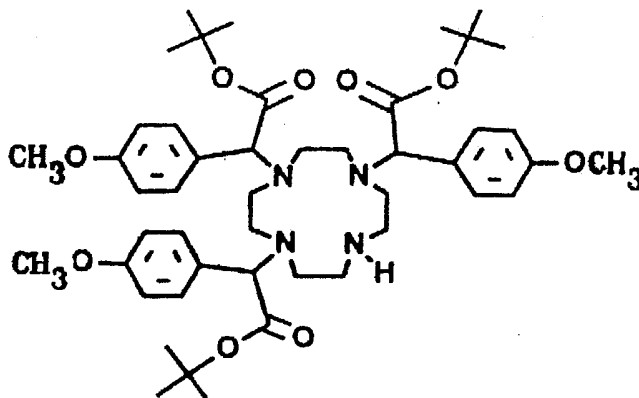
NMR¹³C: (δ ppm) CDCl₃: 14,6; 61,7; 63–67; 116 (CF₃); 130,6–136 (aromatický C); 155 (CONH); 172 (CO).

Chráněné aminoskupiny sloučeniny vzorce 1 se pak uvolní působením NaBH₄ v ethanolu, jak popsáno v časopise Chem. Ber., 103, na str. 2437 (1970).

Tím se získá meziprodukt podle vynálezu, u něhož R₂ znamená C₆H₄ a G' znamená NH₂, který je prekurzorem sloučeniny podle vynálezu se třemi substituenty.

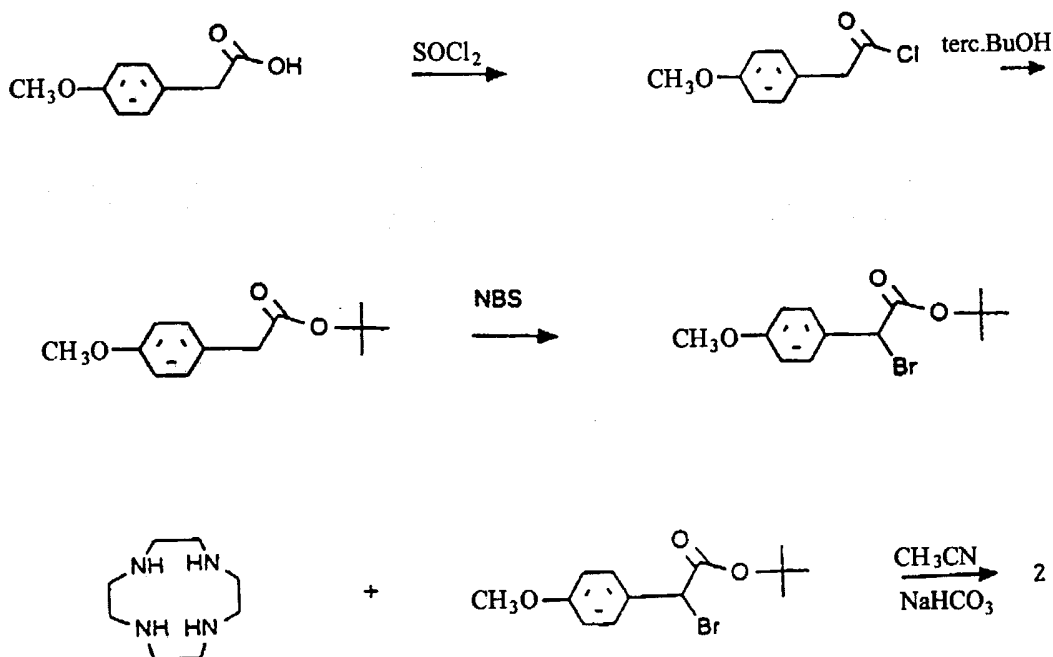
Příklad 2

Příprava sloučeniny vzorce 2



(2)

Reakční schéma:



5 1. Terc.butylester kyseliny p-methoxyfenyloctové

Tato sloučenina se připraví postupem popsáným H. GOOTHARDEM a spol. (Chem. Ber., 109, str. 740 (1976)) a P.G. NATTINGLYEM (J. Org. Chem., 46, str. 1557 (1981)). Z 15 g kyseliny p-methoxyfenyloctové jako výchozí látky se získá 5 g terc.butylesteru. Výtěžek: 28 %.

10 NMR¹H (δ ppm): 1,3 (9H, s); 3,46 (2H, s); 3,75 (3H, s); 6,8 – 7,3 (5H, q).

2. Terc.butylester kyseliny δ-brom-p-methoxyfenyloctové

15 Tato sloučenina se připraví postupem popsáným H. GOTTHARDEM a kol. a P. G. MATTINGLYEM.

Z 5 g výše připraveného terc.butylesteru se získá 2,5 g bromovaného derivátu.
Výtěžek: 33 %.

NMR¹H (δ ppm): 1,48 (9H, s); 3,82 (3H, s); 5,28 (1H, s); 6,83 – 7,6 (5H, m).

20

3. Příprava sloučeniny vzorce 2:

25 K roztoku 285 mg, 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (1,65 mmolu) ve 30 cm³ acetonitrilu se za míchání přidá 600 mg NaHCO₃. Ke vzniklé suspenzi se přidají 2 g výše připraveného δ-bromovaného esteru a směs se pak míchá 48 hodin při teplotě okolí. Po sfiltrování reakční směsi a následném odpaření rozpouštědla se zbytek chromatograficky přečistí na silikagelu. Jako elučního činidla se použije směsi dichlormethanu s ethylacetátem a methylalkoholem v poměru 80:10:4. Získá se 500 mg přečištěného produktu.

Hmotové spektrum (FAB⁺): pik 833

30 NMR¹³C (δ ppm): 27,6 (CH₃ terc.butyl); 45–50 (cyklus); 54,9 (C₃O); 61,1 (terc.butyl); 68 (NCH); 113,6 – 127,2 130,4 – 158 (aromatické C); 171 (C=O).

1. 5-(N-ftalimido)-pentankyselina

Směs 12,6 g (85,1 mmolu) anhydridu ftalového, 10 g (85,1 mmolu) kyseliny 5-aminovalekové, 1,2 ml (8,51 mmolu) triethylaminu a 130 ml toluenu se míchá 1 hodinu pod zpětným chladičem v baňce se třemi hrdly opatřené Dean-Starkovým nástavcem k odstraňování vody vzniklé při reakci. Směs se pak ponechá stát přes noc a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje nejprve heptanem, pak 200 ml 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a potom 100 ml vody. Po sušení se získá 7,37 g bílých krystalů 5-(N-ftalimido)-pentankyseliny o teplotě tání 115 °C. Výtěžek: 35 %.

NMR¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7,8 (m, 2H); 7,7 (m, 2H); 3,7 (t, 2H); 2,4 (t, 2H); 1,7 (m, 4H);

¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 178; 168; 134; 133,9; 123,2; 37,4; 33,3; 27,9; 21,8.

2. Izopropylester 2-brom-5-(N-ftalimido)-pentankyseliny

K roztoku 3 ml tetrachlormethanu a 8,5 g (116 mmolu) thionylchloridu se přidá 7,2 g (29,1 mmolu) 5-(N-ftalimido)-pentankyseliny. Směs se zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem, načež se přidá 14 ml tetrachlormethanu, 6,2 g (34,9 mmolu) N-bromsukcinimidu a 2 kapky 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkové a směs se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Po ochlazení se reakční směs vlije do 60 ml izopropanolu a míchá 30 minut. Po odpaření za sníženého tlaku se získá olejovitá kapalina přečistí na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije nejprve směsi 50 dílů dichlormethanu s 50 díly heptanu a pak dichlormethanu. Po odpaření rozpouštědel se získá 8,2 g izopropylesteru 2-brom-5-(N-ftalimido)-pentankyseliny v podobě bleděžluté olejovité kapaliny, která krystalizuje. Teplota tání vzniklých krystalů: 75 °C.

Výtěžek 76,6 %.

NMR¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7,85 (m, 2H); 7,7 (m, 2H); 5 (h, 1H); 4,2 (t, 1H); 3,7 (tm, 2H); 1,7 – 2,2 (m, 4H); 1,2 (d, 3H); 1,25 (d, 3H)

¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 168,5; 168; 133,9; 132; 123,2; 69,7; 45,5; 36,9; 31,9; 26,9; 21,5; 21,3.

3. Tetraizopropylester 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra-(5-N-ftalimido)-pentankyseliny

Směs 0,92 g (5,34 mmolu) 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, 11,8 g (32,1 mmolu) sloučeniny (2) a 3,4 g (32,1 mmolu) uhličitanu sodného a 36 ml acetonitrilu se míchá 72 hodin pod zpětným chladičem. Po sfiltrování a odpaření za sníženého tlaku se vzniklá olejovitá kapalina vyjme dichlormethanem a promyje vodou. Po vysušení a odpaření dichlormethanu se získaný zbytek dvakrát přečistí postupem mžikové chromatografie na silikagelu, přičemž se při prvním přečištění jako elučního činidla použije směsi 95 dílů dichlormethanu s 5 díly methanolu, a při druhé směsi 95 dílů ethylacetátu s 5 díly methanolu. Po odpaření rozpouštědel se získá 4,62 g tetraizopropylesteru 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra-[2-(5-N-ftaimido)-pentankyseliny] v podobě amorfních krystalů. Výtěžek: 65 %.

NMR¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7,5 – 7,85 (m, 16H); 4,8 – 5,1 (m, 4H); 1 – 3,8 (m, 72H);

¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 167; 166,9; 162,8; 128,4; 126,9; 117,8; 62,2; 57,9; 45,3; 45; 32,5; 22,3; 20,4; 16,9; 16,7.

4. Tetrahydrochlorid tetraizopropylesteru 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra-[2-(5-amino)-pentankyseliny]

Směs 1 g (0,76 mmolu) tetraizopropylesteru 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra-[2-(5-N-ftalimido)-pentankyseliny], 0,15 ml (3,04 mmolu) hydrazinhydrátu a 8 ml methanolu se míchá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Při teplotě okolí se pak přidá 10 ml 0,05 M kyseliny chlorovodíkové. Vyloučená sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří.

5. Hydrochlorid 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetra-[2-(5-amino)pentankyseliny

Směs 3,1 g ftalimidoderivátu, připraveného postupem podle odstavce 3, a 270 ml 6N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se za míchání zahřívají po několik dnů pod zpětným chladičem, načež se objem reakční směsi zmenší odpařením za sníženého tlaku až na 20 ml. Vyloučená tuhá látka se oddělí, extrahuje etherem a vysuší. Zbytek se přečistí chromatograficky na silanizovaném silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije vody. Vodný roztok vyráběného produktu se zkoncentruje a škrábáním o stěnu kádinky se z ethanolu získá 1,15 g vyráběné kyseliny o teplotě tání 250 °C.

10 NMR¹H (D₂O), δ (ppm): 3,8 – 4 (m, 4H); 2,8 – 3,6 (m, 24H); 1,5 – 2,2 (m, 16H).

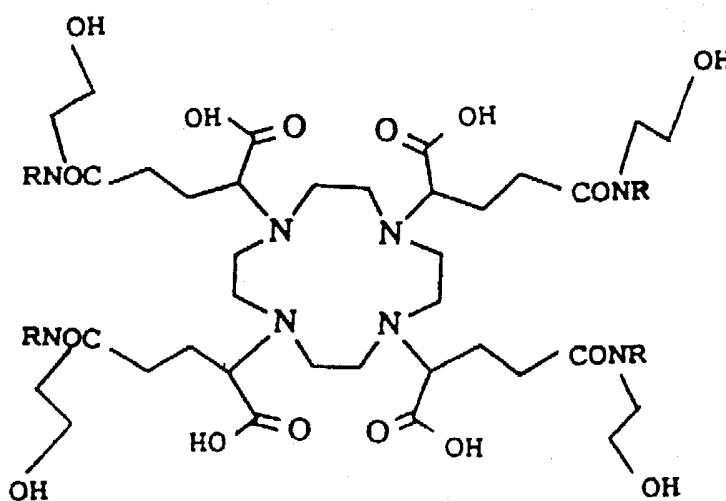
6. Komplexní sloučenina výše připravené kyseliny s Gd³⁺

1,2 g výše připravené kyseliny a 0,5 g GdCl₃·6 H₂O se rozpustí v 17 ml vody. S pokračující reakcí se mění hodnota pH reakčního prostředí; udržuje se na hodnotě 6 přidáváním 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Jakmile se tato hodnota stabilizuje na 6, přidáním dalšího množství hydroxidu sodného se uvede na hodnotu 7, dříve než se zahustí za sníženého tlaku. Škrábáním na stěnu kádinky se z ethanolu vyloučí tuhá látka ve výtěžku 75 % (obj./obj.).

20 Tím se získá 1,1 g vyráběné sloučeniny v podobě béžově zbarvených krystalů o teplotě tání nad 300 °C.

Příklad 4

25 1,4,7,10-tetrakis (3-[N-(2-hydroxyethyl)-N-(1-desoxyglucitol)karboxamido]-1-karboxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan (komplexní sloučenina s gad liniem, sodná sůl, sloučenina č. 4)



30 1. 1,4,7,10-tetrakis-[N,N',N'',N'''-2-(1,3-methoxykarbonyl-propyl)]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

43 g (0,18 molu) dimethylesteru kyseliny 2-bromglutarové, připraveného podle T.R. HOYE (J. Org. Chem., 1982, 47, str. 4152–4156) se při teplotě 50 °C přikape ke směsi 4,3 g (0,025 molu) 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu s 25 g (0,18 molu) uhlíčitany draselného a 100 ml acetonitrilu. Vzniklá suspenze se při této teplotě máchá 48 hodin, načež se sfiltruje. Po odpaření acetonitrilu do sucha se zbytek dvakrát přečistí metodou mžikové chromatografie na silikagelu s gradientem směsi dichlormethanu s methanolem. Po odpaření rozpouštědel se získá 15 g béžově zbarveného prášku ve výtěžku 75 %.

CCM: SiO_2 , CH_2Cl_2 – CH_3OH (91)
 $R_f = 0,8$

2. 1,4,7,10-tetrakis-[N,N',N'',N'''-1-(1,3-dikarboxypropyl)]-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

15 g (0,019 molu) 1,4,7,10-tetrakis-[1,3-dimethoxykarbonyl-propyl]-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu se při teplotě okolí míchá 16 hodin ve 100 ml methanolu a 250 ml N vodného roztoku hydroxidu sodného. Vzniklý roztok oktakyseliny se přečistí její fixací na pryskyřici IRA 458 (výrobku firma Rohm a Haas) a následnou elucí kyselinou octovou s gradientem koncentrace. Po

odpaření rozpouštědel se ve výtěžku 85 % získá 11 g bílého prášku.

CCM: SiO_2 , $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ – CH_3OH – CH_3COOH (35 – 35 – 40)

$R_f = 0,2$

NMR¹³C (DMSO), δ (ppm): 31,13; 47,50; 61,13; 61,76; 172,29; 174,9.

Hmotové spektrum (FAB'): pik = 693

3. Komplexní sloučenina výše uvedeného meziproduktu s gadoliniem (pentasodná sůl)

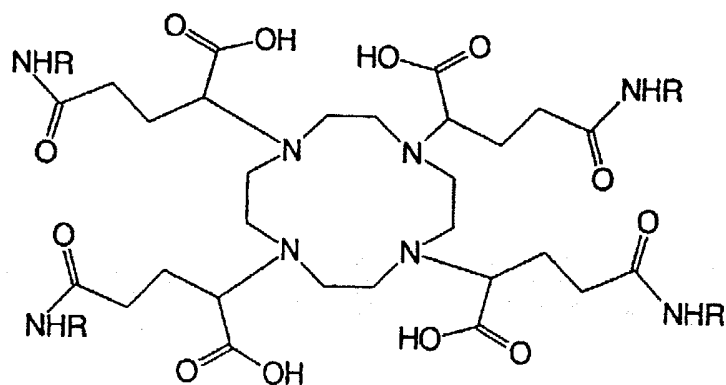
Hodnota pH suspenze 12,1 g (0,0175 molu) sloučeniny připravené podle odstavce 2 a 6,5 g (0,0715 molu) $\text{GdCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ v 250 ml vody se přidáním 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného upraví na 6,5 a na této hodnotě se udržuje dalšími přídávky. Když už se pH nemění, odstraní se voda za sníženého tlaku, čímž se získá 19,8 g bílého prášku, směsi výsledného produktu s chloridem sodným.

4. Komplexní sloučenina gadolinia s 1,4,7,10-tetrakis/3-[N-(2-hydroxyethyl)-N-(1-desoxy-glucitol)-karboxamido]-1-karboxypropyl/-1,4,7,10-tetraazacyklododekanem, monosodná sůl, (sloučenina č. 4)

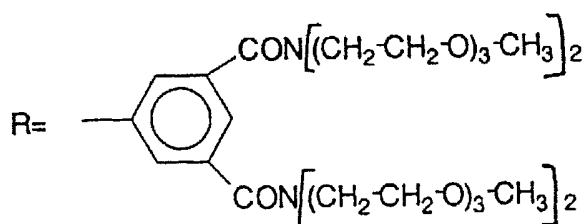
K suspenzi 2 g (2,9 mmolu sloučeniny, připravené v odstavci 2, ve 100 ml vody s 1,1 g (2,9 mmolu) hexahydrátu gadolinium (III) chloridu se při teplotě 80 °C přidá takové množství 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného, aby pH reakční směsi bylo 4,3. Pak se pH směsi upraví na hodnotu 7 přidáním téhož roztoku hydroxidu sodného a objem směsi se odpařením sníží na 10 ml. Po přidání 2,8 g (12,2 mmolu) 1-desoxy-1-(2-hydroxyethylamino)-D-glucitolu se pH upraví na 5,3 přidáním 1 N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a přidá se 2,3 g (12,2 mmolu) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimidu. Reakční směs se pak míchá 16 hodin při teplotě okolí. Pak se pH roztoku upraví na hodnotu 3,5 přidáním pryskyřice IRN 77 (výrobku firmy Rohm a Haas), roztok se sfiltruje, upraví na pH 5,5 přidáním 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného na posléze eluuje na silanizovaném silikagelu. Odpařením vody a dvojitým promytím zbytku vždy 100 ethanolu se po vysušení získají 4 g bílého prášku.

Příklad 5

Komplexní sloučenina gadolinie se sloučeninou č. 5 vzorce



ve kterém



1. Příprava sloučeniny vzorce R-NO₂

1 g chloridu kyseliny 5-nitroizoftalové se při teplotě 0 °C vnese do roztoku 2,5 g bis-(3,6,9-trioxa)-decylaminu, připraveného postupem popsáním v časopise Tetrahedron 47, str. 411 (1991), a 1,12 ml triethylaminu v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě okolí 2 hodiny, načež se promyje vodou, vysuší síranem sodným a zahustí. Vzniklý zbytek se přečistí chromatograficky na silikagelu s použitím směsi dichlormethanu s methylalkoholem (95:5) jako elučního činidla. Tím se získá 2,26 g vyráběného produktu v podobě žluté olejovité kapaliny.

2. 5-amino-N,N,N',N'-tetrakis-(3,6,9-trioxadecyl)-1,3-fenyldikarboxamid (RNH₂)

2,2 g nitroderivátu, připraveného postupem podle odstavce 1), se hydrogenuje v 10 ml ethanolu v přítomnosti katalyzátoru Pd/C (10%) za tlaku 10⁵ Pa při teplotě 20 °C. Po sfiltrování a zahuštění za sníženého tlaku se získají 2 g aminu v podobě žluté olejovité kapaliny. NMR¹H (CDCl₃), δ (ppm): 6,7 (s, 2H); 6,6 (s, 1H); 3,35 – 3,7 (m, 48H); 3,25 (s, 12H).

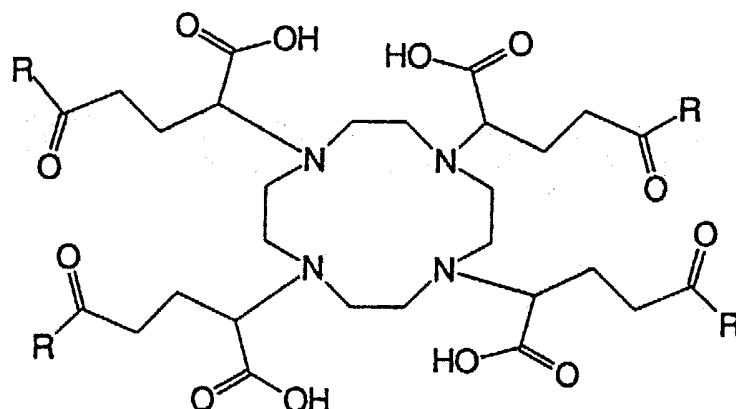
3. Komplexní sloučenin Gd³⁺ se sloučeninou č. 5

1 g komplexní sloučeniny připravené v odstavci 3 příkladu 4, 3,23 g RNH₂ a 6,8 g hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu se rozpustí ve 13 ml vody. Vzniklý roztok se za míchání ponechá 48 hodin při teplotě okolí za občasného přidavku 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové pro udržení pH kolem hodnoty 7. Pak se přidáním vody objem reakčního prostředí zvýší na 150 ml a podrobí ultrafiltraci v kasetovém zařízení typu mova, vyráběném firmou FILTRON (USA), s membránou o prahové hodnotě propustnosti 2 kDaltony.

Vyráběný produkt vykazuje retenční dobu 30 minut při gelové filtraci v koloně Pharmacia o rozměrech 60 cm x 2 cm, naplněné gelem Superdex 75, při eluci vodou v množství 1 ml za minutu.

Příklad 6

Komplexní sloučenina Gd^{3+} se sloučeninou č. 6 (sodná sůl) vzorce



5

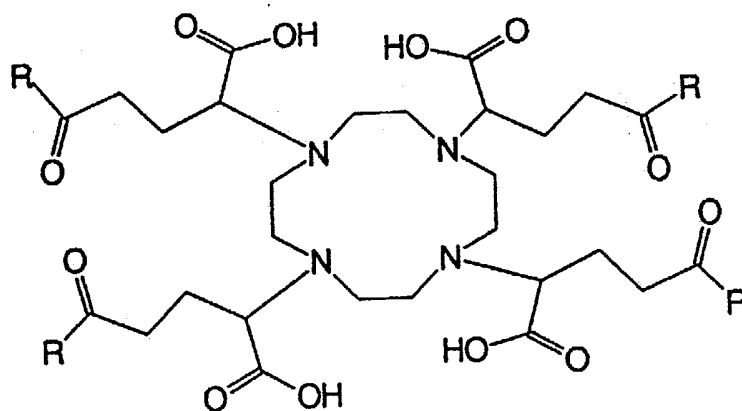
kde $R = HN(CH_2(CHOH)_4-CH_2OH)_2-$

Ve 13 ml vody se rozpustí 1 mmol komplexní sloučeniny, připravené v odstavci 3 příkladu 4, a 4,6 mmolu komerčního bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)aminu; pH vzniklého roztoku se upraví na hodnotu 6 přidáním 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež se přidá 21 mmolů hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Reakční směs se pak míchá 4 hodiny, načež se znovu přidá 21 mmolů karbodiimidu. Pak se směs ponechá míchat přes noc, přidá se 100 ml vody a sfiltruje přes pryskyřici IRN 77 v H^+ -cyklu a následně přes pryskyřici IRA 458 v OH^- -cyklu. Obě pryskyřice jsou výrobkem firmy Rohm a Haas. Výsledný roztok se podrobí ultrafiltraci v kasetovém zařízení FILTRON s membránou o prahové hodnotě propustnosti 1 kDalton.

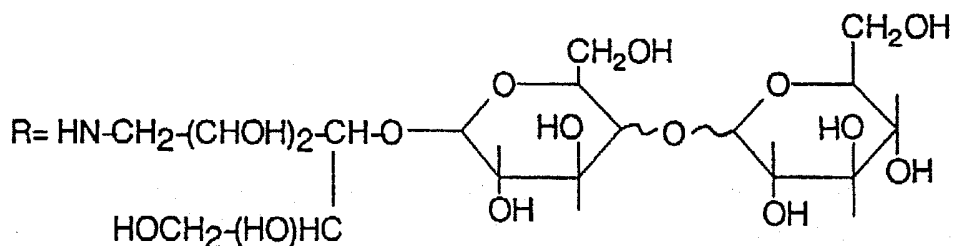
Vyráběný produkt vykazuje retenční dobu 78 minut při gelové filtraci přes Superdex 30, při eluci fosforečnanovým pufrem o pH 7,2 v množství 1 ml za minutu.

Příklad 7

25 Komplexní sloučenina Gd^{+3} se sloučeninou č. 7 vzorce



ve kterém



- 5 1. Příprava sloučeniny vzorce $RCH_2C_6H_5$, pak sloučeniny vzorce RH postupem popsáním v časopise J. Carbohydrate Chemistry 11(7), na str. 813 – 835 (1992)

8,2 ml předestilovaného benzylaminu se přidá k roztoku 23,6 g maltotriózy v 16 ml vody o teplotě 60 °C. Směs se míchá 3 hodiny při této teplotě, načež se přidá 60 ml methanolu a směs se ochladí na teplotu 25 °C, načež se po částech přidá 3,56 g natriumbórhydridu.

Po 48 hodinách míchání při teplotě 20 °C se roztok odpaří a zbytek se rozpustí ve 100 ml methanolu. Přidáním 4N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH upraví na hodnotu 3 a po přidavku 2 objemů methanolu se roztok odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí ve 100 ml methanolu. Vzniklý roztok se sfiltruje a pak odpaří do sucha. Tuhý zbytek se promyje ethanolem o teplotě 70 °C a vysuší. Tím se získá 25,6 g $RCH_2C_6H_5 \cdot HCl$. Působením pryskyřice IRA 458 (výrobek firmy Rohm a Haas) se uvolní amin, který se přečistí filtrací přes pryskyřici IRN 77. Tím se získá 17,7 g tuhé látky. CCM (silikagel Merck 60 F) eluční činidlo: směs dioxanu, vody a 25% vodného amoniaku (p/V: 8:3:2) $R_f = 0,7$

Vzniklý benzylamin se rozpustí ve 100 ml vody a k roztoku se přidá 25% vodný roztok hydroxidu amonného až k dosažení hodnoty pH 9. Po přidání 4 g katalyzátoru (Pd/C) se směs hydrogenuje při teplotě 40 °C za tlaku 6×10^5 Pa po dobu 5 hodin a pak při teplotě okolí 12 hodin.

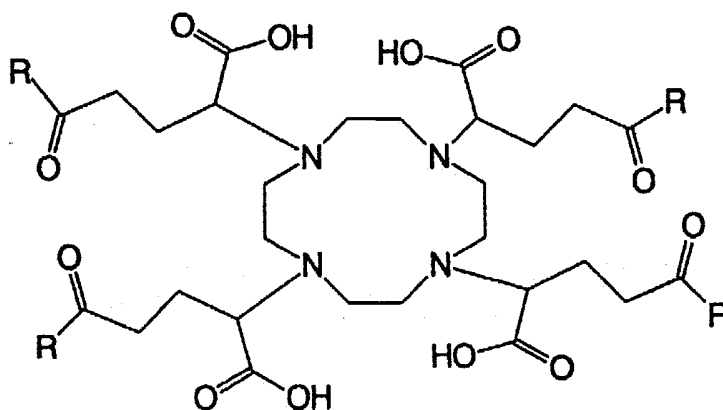
Po sfiltrování se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a olejovitý zbytek se přečistí filtrací přes pryskyřici IRn 77 v H^+ cyklu. Získá se 10,9 g vyráběné tuhé sloučeniny. CCM (za výše uvedených podmínek) $R_f = 0,2$
 30 NMR¹³C (D_2O): 40,6 ($\underline{CH_2-NH_2}$); 57,7 – 59,5 ($\underline{CH_2OH}$); 66,6 – 70,1 ($\underline{CHOH}$); 74,1 a 79,2 ($\underline{C-O}$); 97 a 97,6 ($\underline{O-C-O}$).

2. Komplexní sloučenina Gd^{3+} se sloučeninou č. 7

Při teplotě 60 °C se vnese 4,66 g výše připraveného produktu do 210 ml dimethylformamidu, načež se přidá 1 g komplexní sloučeniny Gd^{3+} , připravené v odstavci 3 příkladu 4, 886 mg–1 hydroxybenzotriazolu, 1,25 g hydrochloridu 1–(3–dimethylaminopropyl)–3–ethylkarbodiimidu a 0,9 ml triethylaminu. Reakční směs se míchá při teplotě 60 °C 5 hodin, pak 48 hodin při teplotě okolí, načež se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se rozetře s dichlormethanem, načež se přečistí ultrafiltrací na minikazetě FILTRON s membránou o prahové hodnotě propustnosti 1 kDalton.

Příklad 8

45 Komplexní sloučenina Gd^{3+} se sloučeninou č. 8 vzorce



ve kterém $R = \text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-CH}_3$

- 5 Methylether aminopolyethylenglykolu (mol. hmot. 5000) je možno připravit jedním z výše uvedených postupů nebo je dostupný komerčně.

15 g aminu se rozpustí při teplotě 40 °C v 700 ml dimethylformamidu a přidá se roztok 0,5 g komplexní sloučeniny Gd^{3+} , připravené v odstavci 3 příkladu 4, v 50 ml vody a pak 0,48 g hydrátu hydroxybenzotriazolu, 0,5 ml triethylaminu a 2,72 g hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu.

15 Po 5 dnech míchání při teplotě okolí se roztok odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 150 ml vody a roztok se podrobí ultrafiltraci v minikazetě FILTRON s membránou o prahové hodnotě propustnosti 5 kDaltonů.

Po lyofilizaci se získá 3,5 g produktu, jenž je směsí triamidu (kde jeden ze symbolů R znamená hydroxyskupinu) a tetramidu.

20

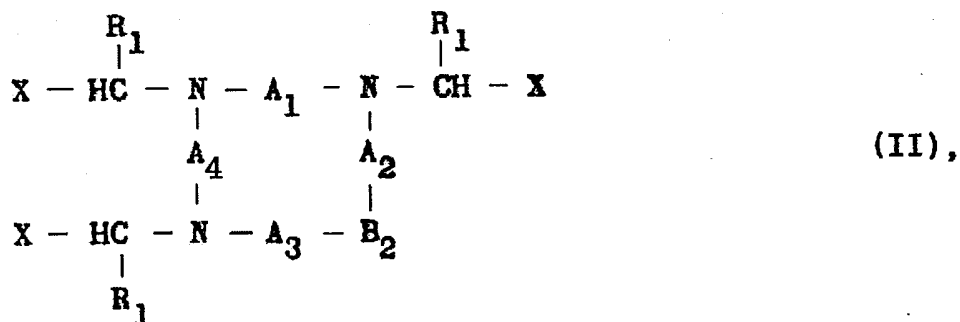
Průmyslová využitelnost

25 Deriváty poly(aminokyselin) podle vynálezu jsou schopné tvořit cheláty s kationty paramagnetických kovů, např. s iontem Gd^{3+} . Tyto komplexní sloučeniny jsou vhodné zejména jako kontrastní látky pro zvýraznění zobrazení cílových orgánů in vivo, které bylo získáno nukleární magnetickou rezonancí.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

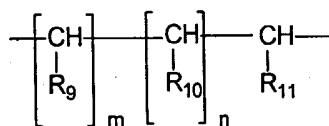
1. Cheláty sestávající z iontů paramagnetických kovů a z chelátotvorných činidel, kterými jsou sloučeniny obecného vzorce II



10

ve kterém

- každý ze symbolů X, které jsou shodné nebo různé, znamená $-\text{CO}_2-\text{R}_a$, kde R_a je buď H, nebo (C_{1-8}) alkyl,
- 15 - každý ze symbolů $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$, které jsou shodné nebo různé, znamená skupinu vzorce



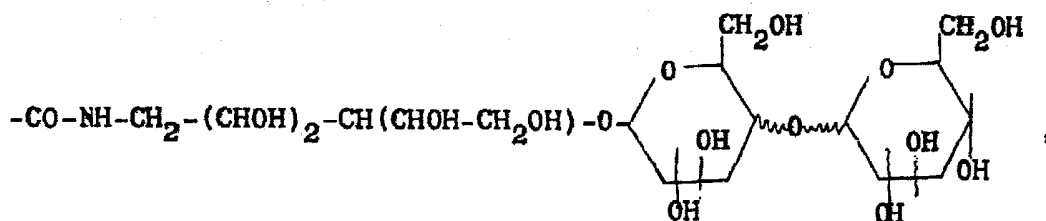
20

kde m a n znamenají nezávisle na sobě 0, 1 nebo 2, přičemž jejich součet má hodnotu 1 nebo 2, a

každý ze symbolů $\text{R}_9, \text{R}_{10}$ a R_{11} znamená nezávisle na druhých H nebo (C_{1-14}) alkyl,

25

- B_2 znamená skupinu $-\text{N}-\text{W}$, v níž W je H, (C_{1-14}) alkyl nebo $-\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$,
- R_1 znamená amino- (C_{1-14}) alkyl nebo skupinu $-\text{R}_2-\text{G}-\text{R}_3$, kde GR_3 znamená $-\text{NHCOCF}_3$ nebo skupinu vzorce



30

nebo

- R_2 znamená (C_{1-14}) alkylen nebo fenylen a

G znamená O, CO, CONR' či NR'CO, kde R' je H, popřípadě hydroxylovaný (C₁₋₁₈)alkyl nebo R₃, a

5 R₃ znamená popřípadě hydroxylovaný (C₁₋₁₄)alkyl, poly(oxy(C₁₋₁₄)alkylen) nebo fenyl popřípadě substituovaný amidoskupinou substituovanou hydroxylovaným (C₁₋₁₄)alkylem nebo poly(oxy-(C₁₋₁₄)alkylenem)

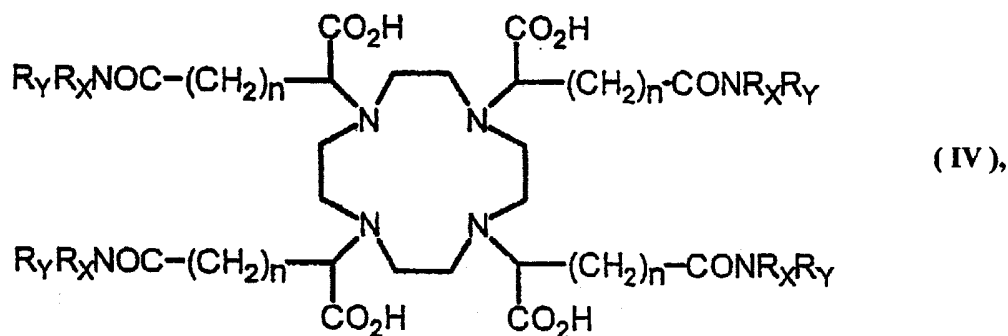
přičemž alkyl znamená lineární nebo rozvětvenou (C₁₋₁₄)alkylovou skupinu,

10 a jejich sole s anorganickými nebo organickými kyselinami nebo zásadami.

2. Cheláty podle nároku 1, u nichž iontem je ion gadolinia nebo manganu.

15 3. Cheláty podle nároků 1 nebo 2, u nichž každý ze symbolů A₁, A₂, A₃, A₄ znamená -(CH₂)_n, kde n je 2 nebo 3, skupiny CH(R₁)X jsou totožné a X znamená COOH.

4. Cheláty podle nároků 1 nebo 2, u nichž je chelátotvorným činidlem sloučenina vzorce IV

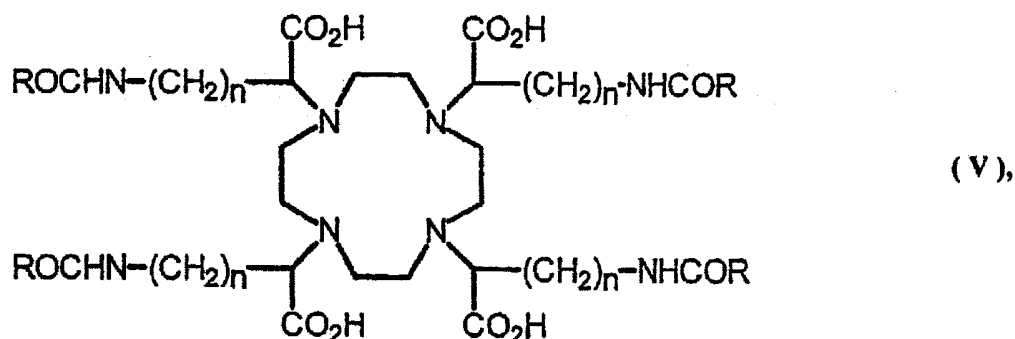


20

ve kterém

25 R_x znamená H nebo popřípadě hydroxylovaný (C₁₋₁₄)alkyl a
R_y znamená hydroxylovaný (C₂₋₁₄)alkyl nebo polyoxy(C₂₋₃)alkylen, a
n je 2 nebo 3.

5. Cheláty podle nároků 1 nebo 2, u nichž je chelátotvorným činidlem sloučenina vzorce V

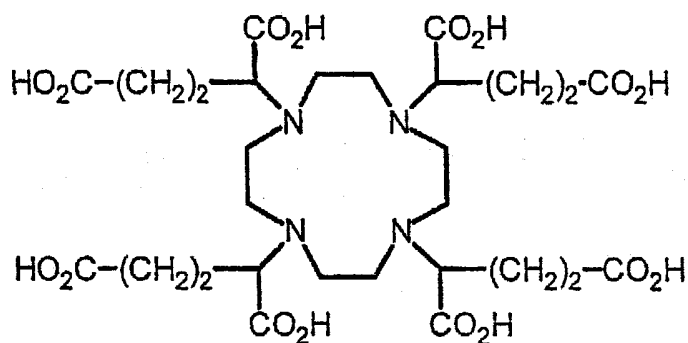


30

ve kterém

35 n je 2 nebo 3, a
R znamená popřípadě hydroxylovaný (C₁₋₁₄)alkyl nebo poly[oxy(C₂₋₃)alkylen].

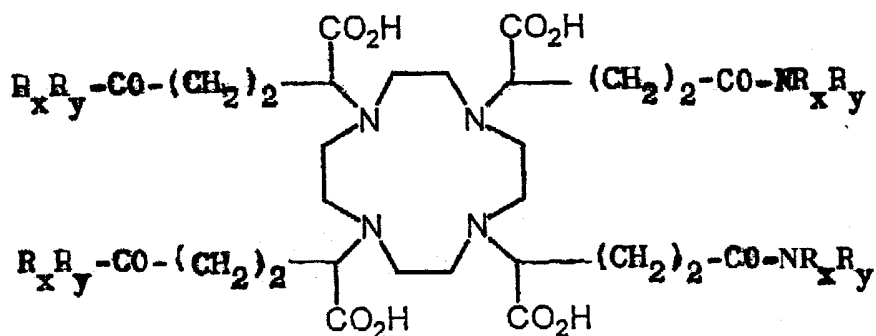
6. Chelátotvorná sloučenina pro přípravu chelátů podle nároků 1 nebo 2, vzorce



5

a její chelát s paramagnetickým kovem.

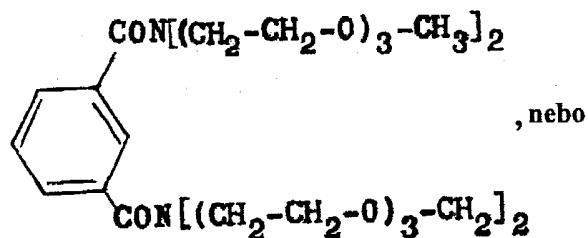
7. Chelátotvorná sloučenina pro přípravu chelátů podle nároků 1 nebo 2, vzorce



10

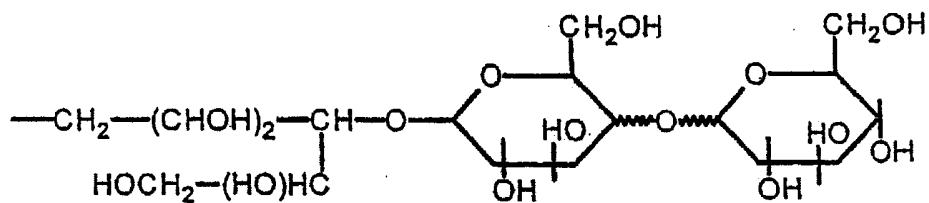
ve kterém

- 15 R_x znamená $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ a
 R_y znamená $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2\text{OH})_4-\text{CH}_2\text{OH}$, nebo
 R_x znamená H a
 R_y znamená skupinu vzorce

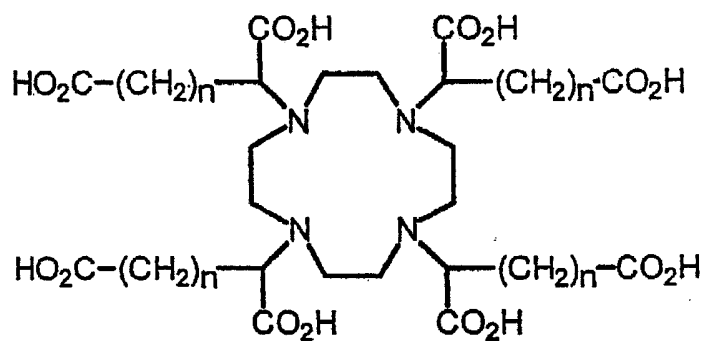


20

- R_x a R_y znamenají $-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2\text{OH}$, nebo
 R_x znamená H a
 R_y znamená skupinu vzorce



8. Způsob přípravy chelátů sloučeniny vzorce IV podle nároku 4, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že se nechá reagovat amin vzorce HNR_xR_y , kde R_x a R_y mají výše uvedený význam,
 s chelátem kovu sloučeniny vzorce VI



(VI),

kde n je 2 nebo 3.

10

9. Diagnostický prostředek k lékařskému vyšetření pomocí nukleární magnetické rezonance,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že který obsahuje chelát podle nároků 1 až 5 spolu s fyziologicky
 vhodným nosičem.

15

Konec dokumentu

20