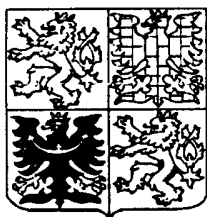


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 02.12.94
(32) 22.12.93
(31) 93/4344460
(33) DE
(40) 16.10.96

(21) 1760-96

(13) A3

6(51)

C 08 G 85/00

C 08 G 73/02

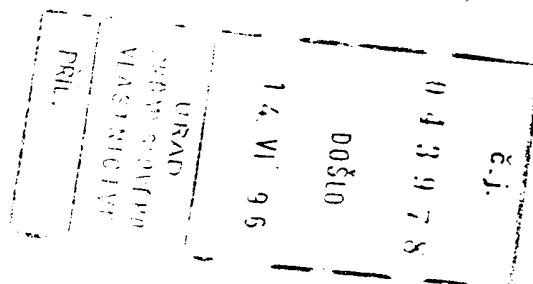
A 61 K 49/00

(71) SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Schmitt-Willich Heribert, Berlin, DE;
Platzek Johannes, Berlin, DE;
Mühler Andreas, Berlin, DE;
Franzel Thomas, Berlin, DE;

(54) **Kovové komplexy dendrimerních makromolekul,
diagnostické prostředky obsahující tyto
komplexy a způsob výroby těchto komplexů a
prostředků**

(57) Vynález se týká nových kovových komplexů dendrimerních makromolekul obsahujících 8 až 64 iontů prvků pořadových čísel 21-29, 39, 42-44 nebo 57-83 a polymerní komplexotvorné ligandy vzorce $A-(X)_b$ kde A, X a b mají významy uvedené v popisné části, prostředků obsahujících tyto sloučeniny a použití těchto prostředků v diagnostice. Vynález se dále týká způsobu výroby těchto komplexů a prostředků.



Kovové komplexy dendrimerních makromolekul, diagnostické prostředky, obsahující tyto komplexy a způsob výroby těchto komplexů a prostředků.

Oblast techniky

Vynález se týká nových kovových komplexů dendrimerních molekul, prostředků, obsahujících tyto sloučeniny, použití komplexů v diagnostice a způsob výroby těchto komplexů a prostředků.

Dosavadní stav techniky

Magnevist^R (Gd-DTPA/dimeglumin) je prvním registrovaným kontrastním prostředkem pro jadernou spinovou tomografii (MRI = Magnetic Resonance Imaging). Je zvláště vhodný pro diagnózu patologických oblastí (příkladně záněty, tumory a tak dále). Sloučenina se po intravenózní injekci eliminuje přes ledviny; extrarenální vylučování prakticky není pozorováno.

Nevýhodou Magnevistu^R je, že se po intravenózní aplikaci rozděluje rovnoměrně mezi vazální a intersticiální prostor. Tím se vylučuje odlišení cév oproti okolnímu intersticiálnímu prostoru.

Pro perfusní vyšetření je nutný kontrastní prostředek, který se rozděluje výhradně ve vasálním prostoru (prostor cév). Takový "blood-pool-agent" má umožnit s pomocí jaderné

spinové tomografie odlišit dobře prokrvené a špatně prokrvené tkaniny a tím diagnostikovat ischemii.

Dalšími oblastmi použití je zobrazení cév s pomocí jaderné spinové tomografie (tak zvaná MR-angiografie) a obrazové znázornění poruch permeability krevních cév (jako příkladně ve zhoubných tumorech).

Dosud se musí většina pacientů, u nichž je podezření na kardiovaskulární onemocnění (toto onemocnění je nejčastější příčinou smrti v západních průmyslových zemích) podrobit invasivním diagnostickým vyšetřením. V angiografii se v současné době používají především rentgenová diagnostika s pomocí kontrastních prostředků obsahujících jod. Tato vyšetření jsou zatížena různými nevýhodami :

jsou spojena s rizikem ozáření paprsky a s nepříjemnostmi a zatížením, vyplývajícím především z toho, že kontrastní prostředky obsahující jod, ve srovnání s kontrastními prostředky pro NMR se musí používat v mnohem vyšších koncentracích a nezůstávají ve vasálním prostoru.

Existuje proto potřeba NMR-kontrastních prostředků, které mohou označovat vasální prostor (blood-pool-agent). Tyto sloučeniny se mají vyznačovat dobrou snášenlivostí a vysokou účinností (vysoká vzestup intenzity signálu při MRI).

Snahy vyřešit alespoň část těchto problémů používáním komplexotvorných činidel, které jsou vázány na makromolekuly nebo na biomolekuly byly dosud úspěšné jen velmi omezeně.

Tak je příkladně počet paramagnetických center v komplexech, které popisují Evropské patentové přihlášky

0 088 695 a 0 150 884, pro uspokojivou tvorbu obrazu nedostatečný.

Makromolekuly jsou obecně vhodné jako kontrastní prostředky pro angiografii. Albumin-Gd-DTPA (Radiology, 1987;162:205) však příkladně vykazuje po 24 hodinách po intravenozní injekci u krys obohacení v tkanině jater, které činí téměř 30 % dávky. Kromě toho se ve 24 hodinách eliminuje pouze 20 % dávky.

V EP 0 233 619 se popisují blood-pool-agent na bázi polylysinu-Gd-DTPA. Tyto sloučeniny jsou však zatíženy nevýhodou, že dochází jen k neuspokojivému vylučování komplexů a tím i iontů těžkých kovů, které jsou v komplexech obsaženy.

Zlepšení z hlediska vylučování přinášejí komplexy kaskádových polymerů, popsané v EP 0 430 863. Avšak ani zde nedochází v přijatelné době k úplnému vyloučení, takže přetrvává nebezpečí uvolňování kovu z komplexu.

Také makromolekulární kontrastní prostředky na bázi cukrů, příkladně dextranu, jsou popsány (Evropská patentová přihláška 0 326 226). Nevýhoda těchto sloučenin spočívá v tom, že zpravidla obsahují pouze 4,6 % paramagnetických kationtů, které zesilují signál.

Úkolem předloženého vynálezu proto je nalézt nové diagnostické prostředky především k rozpoznání onemocnění cév, které by neměly jmenované nevýhody, to znamená nalézt kovové komplexy, které po intravenozní aplikaci po dobu trvání vyšetření vykazují nepatrnou difuzní schopnost stěnami cév a přesto se kvantitativně vylučují.

Tento úkol řeší předložený vynález.

Podstata vynálezu

Bylo jištěno, že dendrimerní polymerní komplexy
vzorce I



kde znamená

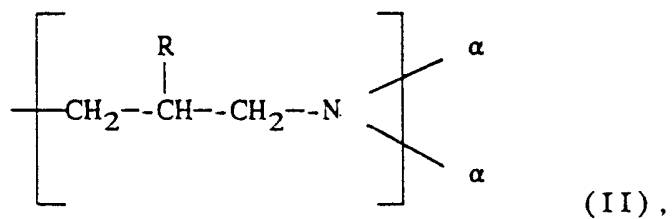
A jádro obsahující dusík s bazickou multiplicitou b a
 b součet volných valencí dusíkového jádra a má hodnotu
1 až 8 a

X zbytek složený z $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ reprodukčních jednotek S a
nejvýše 2^n zbytků tvořících obraz Y ,

kde

n stanoví počet generací a nabývá hodnoty 1, 2, 3 nebo 4,

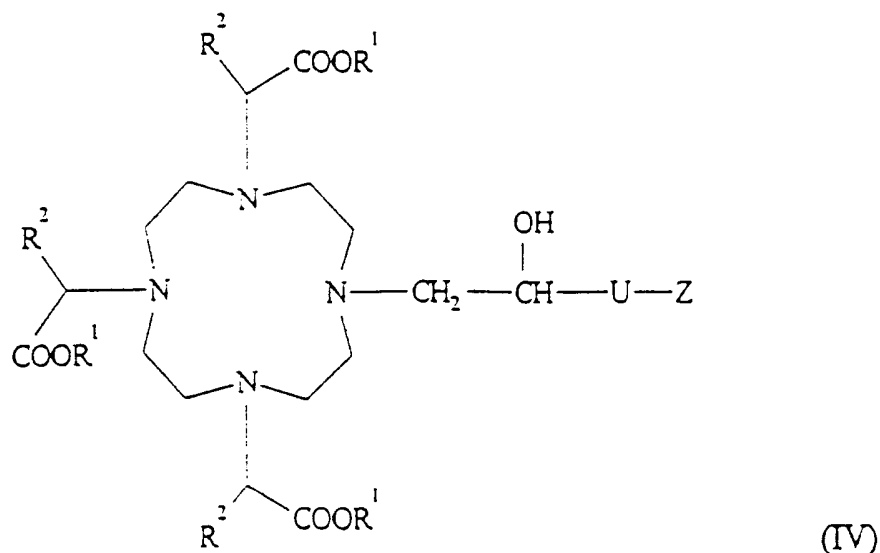
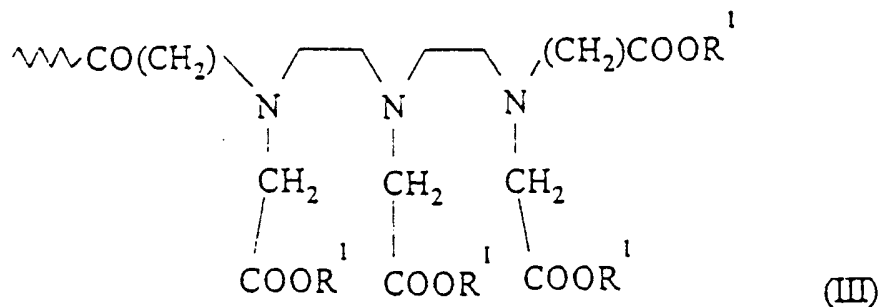
S znamená zbytek vzorce II



kde znamená

R vodíkový atom nebo methylovou skupinu a polohy

- α pro $0 \leq k \leq n-1$ jsou obsazeny dalšími reprodukčními jednotkami S a pro n -tou generaci jsou obsazeny zbytky Y tvořícími obraz vzorce III nebo IV,



kde znamená

- R^1 nezávisle na sobě vodík nebo ekvivalent kovových iontů prvků pořadových čísel 21 - 29, 39, 42 - 44 nebo 57 - 83,
- R^2 vodíkový atom, methylový nebo ethylový zbytek, který je případně substituován 1 - 2 hydroxylovými skupinami,
- U nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu

C₁ - C₂₀ s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně obsahující skupiny imino-, fenylen-, fenyleneoxy-, fenylenimino-, amid-, hydrazid-, karbonyl-, ester- a atom (atomy) kyslíku, síry a/nebo dusíku, případně substituovanou skupinou (skupinami) hydroxy-, merkapto-, oxo-, thioxo-, karboxy-, karboxyalkyl-, ester- a/nebo amino- a

Z skupinu -CO-, -NH-CO- nebo -NHCS-,

přičemž komplexy obsahují nejméně 8 - 64 kovových iontů jmenovaných prvků a volné skupiny karboxylových kyselin jsou podle přání v podobě soli anorganické nebo organické báze nebo aminokyseliny jsou překvapivě vhodné jako vynikající NMR-diagnostika k zobrazování vasálních prostor, aniž by vykazovaly jmenované nevýhody.

Dendrimerní polymerní komplexy podle předloženého vynálezu se tedy skládají z jádra obsahujícího 1 - 8 dusíkových atomů, jejichž volné valence jsou v první generaci vždy obsazeny takzvanými reprodukčními jednotkami S, skupinou 3-aminopropyl- nebo 3-amino-2-methylpropyl-.

Nejjednodušší dendrimerní jádro představuje dusíkový atom, jehož 3 volné valence (bázická multiplicita $b = 3$) jsou v první generaci obsazeny třemi reprodukčními jednotkami (případně jehož tři vodíkové atomy základního amoniaku jsou substituovány třemi reprodukčními jednotkami S). Každá z těchto třech reprodukčních reprodukčních jednotek obsahuje koncový dusíkový atom, jehož (obě) volné valence buď

- a) jsou úplně nasyceny zbytky vzorce III nebo IV, tvořícími obraz nebo
- b) jsou vždy obsazeny další reprodukční jednotkou S.

Tato druhá generace je v případě výše uvedeného příkladu dusíkového jádra z 6 (3×2) reprodukčních jednotek se stejným počtem koncových dusíkových atomů. Celkem 12 (6×2) volných valencí druhé generace může být buď

- a) obsazeno zbytky vzorce III nebo IV, tvořícími obraz nebo
- b) obsazeno opakovaně identickými reprodukčními jednotkami S, takže vzniká třetí generace.

K této třetí generaci se v případě potřeby může připojit čtvrtá generace.

Podle vynálezu jsou vhodné dendrimerní polymerní komplexy, které sestávají z maximálně 4, nejméně však z jedné generace. Poslední (případně n-tá) generace přitom vykazuje $2^n/2$ násobeno bázickou multiplicitou b koncových dusíkových atomů s 2^n pozic α , které jsou úplně obsazeny zbytky vzorce III nebo IV, tvořícími obraz. Přitom jsou jak reprodukční jednotky, tak i zbytky tvořící obraz v rámci jedné molekuly identické.

Počet reprodukčních jednotek, obsažených celkem v molekule, je stanoven počtem generací a vypočítá se podle

vzorce

$$b \text{ krát } \sum_{k=0}^{n-1} 2^k ,$$

kde

b znamená bázičnou multiplicitu,

n znamená počet generací a

k znamená průběžné číslo od 0 do n-1.

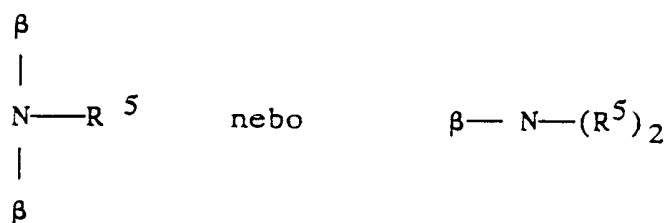
Tak obsahuje příkladně polymer sestávající z tří generací (n = 3) celkem

$b \text{ krát } \sum_{k=0}^{3-1} 2^k \quad [= b \times (2^0 + 2^1 + 2^2)] = b \text{ krát } 7$ reprodukčních jednotek.

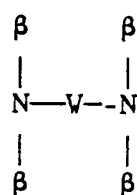
Pro výše uvedený příklad dusíkového jádra s bázičnou multiplicitou $b = 3$ vyplývá tedy celkem 21 (3×7) reprodukčních jednotek S. Navíc obsahuje polymer $b \times 2^n$ zbytků tvořících obraz, v konkrétním případě tedy 24 (3×2^3).

X tak znamená větev dendrimerního polymerního komplexu, který se skládá ze součtu reprodukčních jednotek a k nim příslušejících zbytků y tvořících obraz.

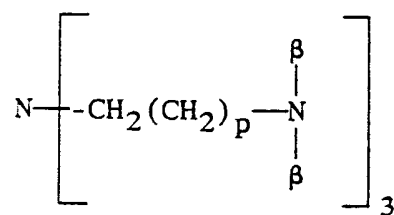
Jako kaskádová jádra A přicházejí v zásadě v úvahu libovolná jádra obsahující dusík, s nejvýše 8 volnými vazbami na dusíkových atomech. Vedle jmenovaných dusíkových jader lze uvést skupiny



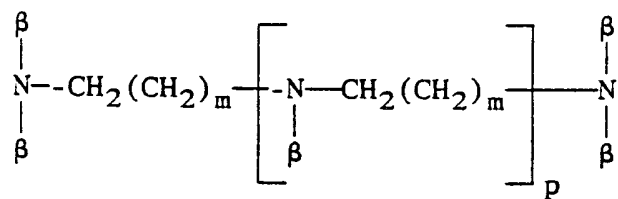
Zvlášť vhodný je však zbytek obecného vzorce V, VI, VII nebo VIII,



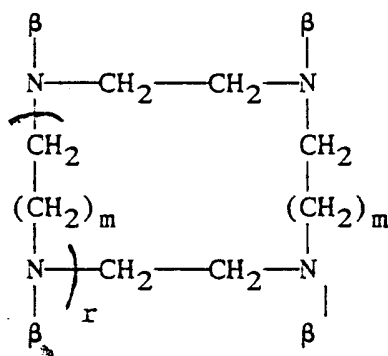
(V),



(VI),



(VII),



(VIII),

kde znamená

- R^5 alkylový, arylový nebo aralkylový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy, případně substituovaný 1 - 4 OH-skupinami,
- β spojovací místo ke zbytku X, přičemž počet β se rovná bazické multiplicitě b,
- W alkylenový, arylenový nebo aralkylenový zbytek s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, který je případně přerušen 1 - 4 kyslíkovými atomy a/nebo substituován 1 - 4 hydroxylovými skupinami,
- p číslo 1 až 4,
- m nezávisle na sobě číslo 1 nebo 2 a
- r číslo 1 až 5.

Jako příklady aminů $A(H)_b$, které tvoří základ kaskádových jader A lze jmenovat amoniak, tris-aminoethylamin, 1,4,7,10-tetraazacyklodekan (cyklen), 1,4,7,10,13,16-hexaazacyklooktadekan, 1,3-diaminopropan, 1,4-diaminobutan, 1,5-diaminopentan, 1,12-diamino-4,9-dioxadekan, 1,4,8,11-tetraazaundekán, 1,5,8,12-tetraazadodekan, 1,5,9,13-tetraazatridekan, diethylentriamin nebo triethylentetramin.

Výhodné z nich jsou amoniak, tris-(2-aminoethyl)amin, diethylentriamin nebo cyklen, obzvláště však 1,4-diaminobutan.

Bazická multiplicita β vyplývá z počtu vazeb dusík-vodík aminu $A(H)_b$, odpovídajícího danému jádru. Tak má amoniak bazickou multiplicitu 3, tris-(2-aminoethyl)amin bazickou multiplicitu 6, diethylentriamin bazickou multiplicitu 5 a 1,4,7,10-tetraazacyklodekan bazickou multiplicitu 4.

Výroba dendrimerních polymerních komplexů vzorce I podle vynálezu se provádí tak, že se dendrimerní polymer s terminálními (koncovými) aminovými skupinami vzorce IX



kde znamená

- A jádro obsahující dusík s bazickou multiplicitou b a
- b součet volných valencí dusíkového jádra a má hodnotu 1 až 8 a
- X X, přičemž na rozdíl od X nejsou v n-té generaci obsazeny pozice α zbytky Y, tvořícími obraz, nýbrž vodíkovými atomy

nechá reagovat acylační nebo adiční reakcí s reaktivním předstupněm komplexotvorné látky nebo komplexu tvořícího obraz a následně - pokud se jedná o reaktivní předstupeň komplexotvorné látky - reaguje s kovovými solemi případně oxidy kovů jmenovaných kovů na požadovaný zpolymerovaný komplex.

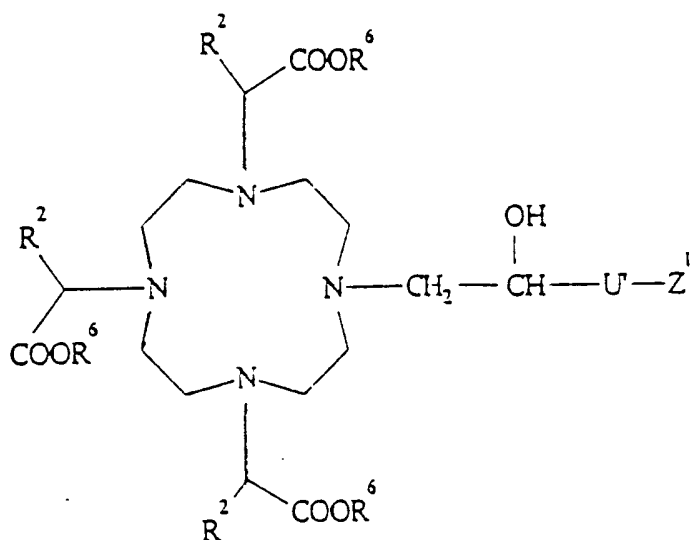
Dendrimerní polymery vzorce IX, obsahující aminové

skupiny, použité jako výchozí sloučeniny se vyrábějí způsobem uveřejněným ve WO 93/14147.

Pokud se mají připravit polymerní komplexy zbytků tvořících obraz vzorce III, použije se zpravidla jako reaktivní předstupeň monoanhydrid kyseliny diethylenetriamin-pentaoctové (J.Pharm.Sci., 68 (1979) 194). Tento se pak nechá reagovat analogicky způsobu zveřejněnému ve spise DE 42 32 925 na odpovídající sloučeniny s amidovou vazbou.

Tato reakce se provádí v kapalně fázi v přítomnosti báze. Vhodným reakčním prostředím je příkladně voda, polární rozpouštědla jako tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, N-methylpyrrolidon, formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a podobně nebo jejich směsi. Reakce se provádí s výhodou při pH 8 - 10, to znamená za přídavku bázi jako příkladně hydroxid sodný nebo draselný nebo triethylamin, při teplotách 0 - 50 °C, s výhodou při teplotě místnosti. K úplnému zreagování se pracuje s výhodou s 2 - 3 násobným přebytkem anhydridu. Následně se nechají takto připravené komplexotvorné látky známým způsobem reagovat se solemi kovů nebo s oxidy kovů za vzniku komplexů podle vynálezu.

Pokud se mají připravit dendrimerní polymerní komplexy zbytků tvořících obraz vzorce IV, pak se jako reaktivní předstupeň zpravidla použije sloučenina obecného vzorce X



kde

- R^2 má uvedený význam a
 U znamená U nebo předstupeň U ,
 R^6 znamená kyselinovou chránicí skupinu a/nebo ekvivalent kovového iontu a
 Z^1 znamená isokyanátovou, isothiokyanátovou, aktivovanou kyselinovou skupinu nebo laktovnový zbytek.

Pro případ, kdy R^6 znamená kyselinovou chránicí skupinu, odštěpí se tyto skupiny známým způsobem v návaznosti na acylační nebo adiční reakci a takto získané sloučeniny se nechají reagovat s oxidy kovů nebo se solemi kovů na komplexy podle vynálezu.

Jako příklady pro aktivovanou kyselinovou skupinu lze příkladně jmenovat anhydrid, p-nitrofenylester, N-hydroxy-sukcinimidester, chlorid kyseliny a karboxylovou kyselinu aktivovanou in situ karbodiimidderivátem.

Jako chránicí kyselinové skupiny R^6 přicházejí v úvahu alkylové, arylové a aralkylové skupiny, jako příkladně methyl-, ethyl-, propyl-, n-butyl-, terc. butyl-, fenyl-, benzyl-, difenylmethyl-, trifenylmethyl-, bis-(p-nitro-fenyl)-methyl- nebo trialkylsilyl-.

Odštěpení kyselinových chránicích skupin se provádí způsobem odborníkům známým, příkladně hydrolyzou, hydrogenolýzou, alkalickým zmýdlením esteru alkaliemi ve vodně-alkoholickém roztoku při teplotách 0 - 50 °C, kyselým zmýdlením minerálními kyselinami nebo v případě příkladně terc.-butylesterů s pomocí kyseliny trifluoroctové.

Acylace se provádí v kapalně fázi v přítomnosti anorganických a/nebo organických bází. Vhodným reakčním prostředím je příkladně tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, formamid, DMF, DMSO, dimethylacetamid, voda a podobně nebo jejich směsi.

Adiční reakce isothiokyanátů s požadovanými aminy dendrimerních polymerů se zpravidla provádějí v polárních rozpouštědlech, jako příkladně ve vodě, alkoholech jako je příkladně methanol, ethanol nebo isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, N-methylpyrrolidon, formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid nebo jejich směsích.

Analogické adiční reakce isokyanátů se s výhodou provádějí v bezvodé kapalně fázi způsoby známými z literatury (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, svazek E4 (1983) strana 768-784).

Výroba kovových komplexů z komplexotvorných látek se provádí způsobem, který je uveřejněn v patentových spisech EP 0 071 564, EP 0 130 934 a DE 34 01 052, kdy se nechá reagovat oxid kovu nebo sůl kovu (příkladně dusičnan, octan, uhličitán, chlorid nebo síran) prvků pořadových čísel 21 - 29, 39, 42 - 44 nebo 57 - 83, rozpuštěný nebo suspenzo-

vaný ve vodě a/nebo některém nižším alkoholu (jako methanol, ethanol, isopropanol a/nebo N,N-dimethylformamid) s roztokem nebo suspenzí ekvivalentního množství komplexotvorné látky.

K dosažení fyziologické hodnoty pH se mohou nakonec kyselé atomy vodíku kyselinových skupin substituovat kationty anorganických a/nebo organických bází nebo aminokyselin.

Jako báze přicházejí v úvahu anorganické báze (příkladně hydroxidy, uhličitany nebo kyselé uhličitany) například sodíku, draslíku nebo lithia a/nebo organické báze jako mezi jiným primární, sekundární a terciární aminy jako ethanolamin, morfolin, glukamin, N-methyl- a N,N-dimethyl-glukamin a báze aminokyselin jako například lysin, arginin a ornitin.

K výrobě neutrálních komplexních sloučenin se může například ke kyselým komplexním solím ve vodném roztoku nebo suspenzi přidat tolik požadované báze, aby se dosáhlo neutrální reakce. Získaný roztok se může následně odpařit za vakua do sucha. Často může být výhodou vysrážet vytvořené neutrální soli přidavkem rozpouštědel mísitelných s vodou, jako například nižších alkoholů (methanol, ethanol, isopropanol a tak podobně), nižších ketonů (aceton a podobně), polárních etherů (tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan a podobně) a tak získat krystalické produkty, které je možné lehce izolovat a dobře čistit. Jako zvláště výhodné se ukázalo přidat požadovanou bázi do reakční směsi již během tvorby komplexu a tím ušetřit jeden procesní krok.

Dalším předmětem vynálezu jsou prostředky, které obsahují nejméně jednu ze sloučenin podle vynálezu.

Vynález se dále týká způsobu výroby těchto prostředků, který se vyznačuje tím, že se dendrimerní polymerní komplex rozpuštěný ve vodě upraví s přísadami a stabilizátory obvyklými ve farmacii do formy vhodné pro enterální nebo parenterální aplikaci, takže koncentrace komplexu činí 0,01 až 1,0 mol/l, s výhodou 0,1 až 0,5 mol/l. Výsledné prostředky se nakonec v případě potřeby sterilizují. Aplikují se v závislosti na diagnostických požadavcích zpravidla v dávce 0,01 - 0,3 mmol/kg tělesné hmotnosti.

Vhodnými přísadami jsou příkladně fyziologicky nezávadné pufrы (jako příkladně tromethamin nebo kyselina diethylentriaminpentaoctová), malé přídavky polymerních, dendrimerních komplexotvorných látek, případně ve formě fyziologicky snášitelných solí, jako příkladně vápenatých solí a elektrolyty jako příkladně chlorid sodný a/nebo v případě přání antioxidační činidla jako příkladně kyselina askorbová.

V zásadě je ale také možné vyrábět diagnostické prostředky podle vynálezu bez izolace polymerní komplexní sloučeniny. V každém případě se však musí dbát pečlivě na to, aby tvorba komplexů proběhla tak, aby soli a roztoky solí podle vynálezu prakticky neobsahovaly toxicky působící kovové ionty, které by nebyly vázány v komplexech.

To lze garantovat příkladně pomocí barevných indikátorů jako je xylenolová oranž kontrolními titracemi během výrobního procesu. Jako poslední pojistka zůstává vyčištění izolované komplexní soli.

Další předměty vynálezu jsou vyznačeny v patentových

nárocích.

Látky podle vynálezu splňují mnohostranné požadavky, které jsou kladeny na "blood-pool-agent" v NMR-diagnostice. Sloučeniny a z nich vyrobené prostředky se vyznačují :

- příznivou kinetikou vylučování,
- dobrou snášenlivostí,
- vysokou účinností, která je dobrá k tomu, aby bylo tělo zatěžováno pokud možno malým množstvím cizích látek,
- nepatrnou osmolalitou.

Obzvláště však zůstávají sloučeniny (případně prostředky) podle vynálezu výhradně ve vasálním prostoru, takže nejsou pozorovány neostrosti v NMR obrazu, způsobené kontrastním prostředkem difundovaným do intersticiálního prostoru.

Dále vykazují prostředky podle vynálezu nejenom vysokou stabilitu in vitro, nýbrž také překvapivě vysokou stabilitu in vivo, takže nedochází k uvolňování nebo výměně jedovatých iontů vázaných v komplexech během doby, ve které se nové kontrastní prostředky opět úplně vyloučí.

Dále uvedené příklady slouží k bližšímu vysvětlení předmětu vynálezu, aniž by tím však byl na ně předmět vynálezu omezen.

V dalším používaný zkrácený výraz "diaminobutyl-dendrimer $(\text{NH}_2)_{32}$ " znamená dendrimer, který je vybudován z diaminového jádra A a 60 reprodukčních jednotek $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}<)$ se 32 koncovými skupinami NH_2 .

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

- a) [10]-karboxy-3,6,9-tris(karboxymethyl)-3,6,9-triazadekanoylový derivát polyaminodendrimeru diaminobutyl-dendrimer-(NH₂)₃₂

3,51 g (1 mmol) 32-násobného aminu popsaného v příkladu VIII spisu WO 93/14147 se rozpustí ve 300 ml vody. V průběhu 2 hodin se pak následně přidá po částech v pevné formě 36,02 g (96 mmol) dikyseliny N³-(2,6-dioxomorfolino-ethyl)-N⁶-(ethoxykarbonylmethyl)-3,6-diazaoktanové (příklad 13a ve spisu EP 0 331 616), přičemž hodnota pH se udržuje přidavkem 1 N NaOH na 8,5. Po ukončení přidávání anhydridu se roztok míchá ještě 2 hodiny při pH 11, potom se pomocí Amberlite^R IR 120 (forma H⁺) upraví hodnota pH na 5 a odsaje se od iontoměniče. Roztok se podrobí ultrafiltraci (membrána AMICON^R YM 05) a retentát se nakonec vysuší vymražením.

Výtěžek : 15,6 g

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 9,3 %

tvoří se komplex se 100 mg bezvodé komplexotvorné látky

(Indikátor : xylylenová oranž) 29,6 mg Gd³ (stupeň obsazení pomocí DTPA > 91 %).

- b) Gd-komplex [10-karboxy-3,6,9-tris(karboxymethyl)-3,6,9-triazadekanoyl]-ového derivátu polyaminodendrimeru diaminobutyl-dendrimeru-(NH₂)₃₂

10,0 g komplexotvorné látky popsané v předchozím příkladě se rozpustí ve 300 ml H₂O a přidá se 3,41 g Gd₂O₃

(= 2,96 g Gd), míchá se 30 minut při teplotě 80 °C, po ochlazení se upraví pH na hodnotu 7, filtruje se přes membránu a vysuší se vymražením.

Výtěžek : 12,5 g lehce nažloutlého vločkovitého lyofilizátu

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 8,2 %

Stanovení Gd (AAS) : 22,9 %

Analyza (počítáno na bezvodou látku)

Vypočteno :

C 37,08 % H 4,80 % Gd 24,58 % N 10,81 % Na 0,22 %

Nalezeno :

C 37,83 % H 5,19 % Gd 23,10 % N 10,97 % Na 0,51 %

PATENTOVÉ NÁROKY

- ## 1. Dendrimerní polymerní komplexy vzorce I



kde znamená

A jadro obsahující dusík s bazickou multiplicitou b a

b součet volných valencí dusíkového jádra a má hodnotu 1 až 8 a

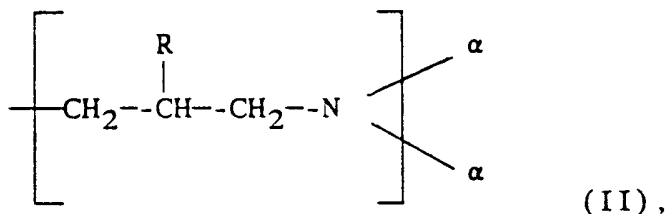
X zbytek složený z $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ reprodukčních jednotek S a

nejvýše 2^n zbytků tvořících obraz Y ,

kde

n stanoví počet generací a nabývá hodnoty 1, 2, 3 nebo 4,

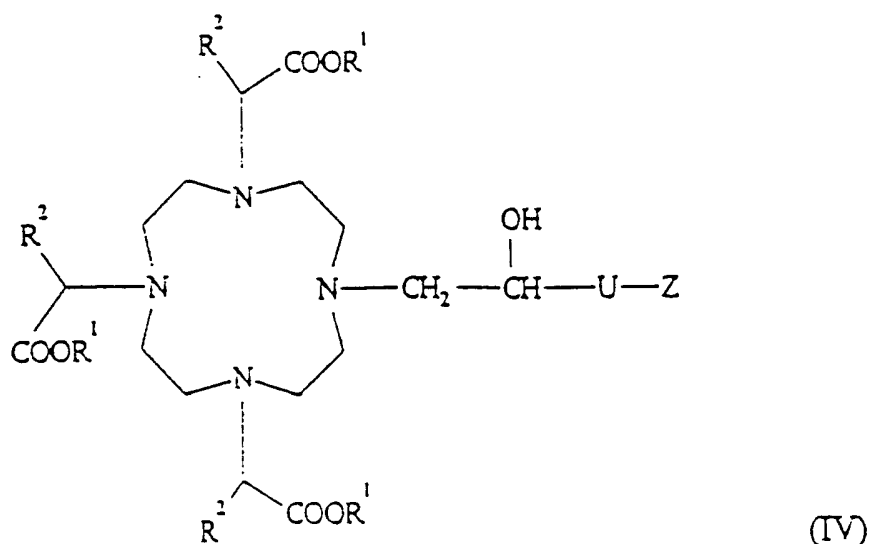
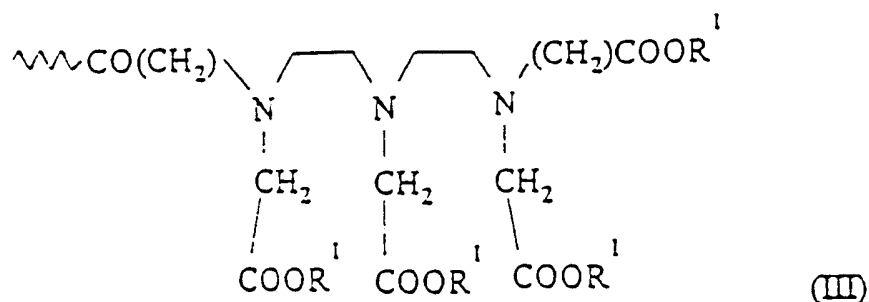
S znamená zbytek vzorce II



kde znamená

R vodíkový atom nebo methylovou skupinu a polohy

α pro $0 \leq k \leq n-1$ jsou obsazeny dalšími reprodukčními jednotkami S a pro n-tou generaci jsou obsazeny zbytky Y tvořícími obraz vzorce III nebo IV,



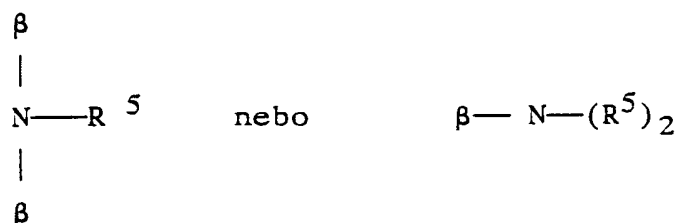
kde znamená

- R^1 nezávisle na sobě vodík nebo ekvivalent kovových iontů prvků pořadových čísel 21 - 29, 39, 42 - 44 nebo 57 - 83,
- R^2 vodíkový atom, methylový nebo ethylový zbytek, který je případně substituován 1 - 2 hydroxylovými skupinami,
- U nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu $C_1 - C_{20}$ s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně obsahující skupiny imino-, fenylen-, fenylenoxy-, fenylenimino-, amid-, hydrazid-, karbonyl-, ester- a atom (atomy) kyslíku, síry a/nebo dusíku, případně substituovanou skupinou (skupinami) hydroxy-, merkapto-, oxo-, thioxo-, karboxy-, karboxyalkyl-,

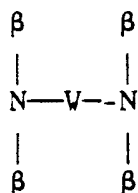
ester- a/nebo amino- a
Z skupinu -CO-, -NH-CO- nebo -NHCS-,

přičemž komplexy obsahují nejméně 8 - 64 kovových iontů
jmenovaných prvků a volné skupiny karboxylových kyselin jsou
podle přání v podobě soli anorganické nebo organické báze
nebo aminokyseliny.

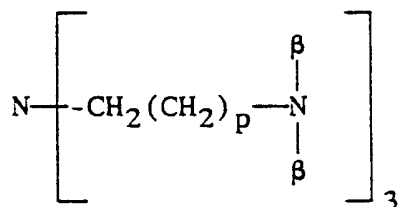
2. Dendrimerní polymerní komplexy podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že jádro A znamená
dusíkový atom, zbytek



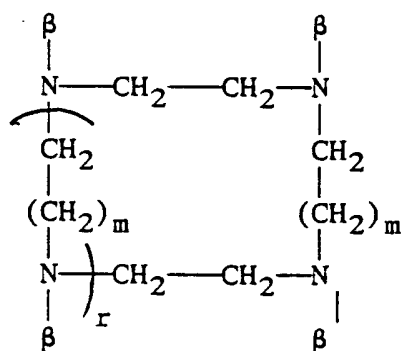
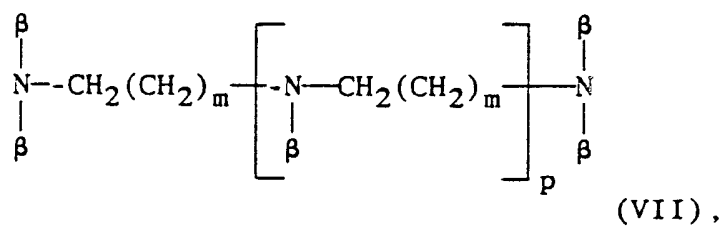
nebo zbytek obecného vzorce V, VI, VII nebo VIII,



(V),



(VI),



kde znamená

- R^5 alkylový, arylový nebo aralkylový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy, případně substituovaný 1 - 4 OH-skupinami,
- β spojovací místo ke zbytku X, přičemž počet β se rovná bazické multiplicitě b,
- W alkylenový, arylenový nebo aralkylenový zbytek s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, který je případně přerušen 1 - 4 kyslíkovými atomy a/nebo substituován 1 - 4 hydroxylovými skupinami,
- p číslo 1 až 4,
- m nezávisle na sobě číslo 1 nebo 2 a
- r číslo 1 až 5.

3. Dendrimerní polymerní komplexy podle nároku 1 a 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jádro A znamená skupinu $>N-(CH_2)_4-N<$.
4. Diagnostické prostředky obsahující nejméně jeden dendrimerní polymerní komplex podle nároků 1 - 3 ve fyziologicky snášitelném mediu, případně s přísadami obvyklými ve farmacii.
5. Použití některého dendrimerního polymerního komplexu podle nároku 1 k výrobě prostředků pro NMR rentgenovou diagnostiku.
6. Způsob výroby dendrimerních polymerních komplexů podle nároků 1 - 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že že se dendrimerní polymer vzorce IX



kde znamená

- A jádro obsahující dusík s bazickou multiplicitou b a
b součet volných valencí dusíkového jádra a má hodnotu 1 až 8 a
X X, přičemž na rozdíl od X nejsou v n-té generaci obsazeny pozice α zbytky Y, tvořícími obraz, nýbrž vodíkovými atomy

nechá reagovat acylační nebo adiční reakcí s reaktivním předstupněm komplexotvorné látky nebo komplexu tvořícího obraz a následně, pokud se jedná o reaktivní předstupeň komplexotvorné látky, reaguje s kovovými solemi případně oxidy kovů jmenovaných kovů na požadovaný zpolymerovaný komplex.

7. Způsob podle nároku 6, obsahující jako reaktivní předstupeň komplexotvornou látku obsahující aktivovanou skupinu karboxylové kyseliny, isokyanátovou nebo isothiokyanátovou skupinu nebo komplex.