(19)

SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 972286 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 972286

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C229/76
A61K 49/00
A61K 31/195
C07C229/16
C07C229/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.11.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **29.05.1997**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.05.1997**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **20.11.1995 PCT/EP1995/004548**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

30.11.1994 US 351086 13.02.1995 US 387408

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Schering Aktiengesellschaft, 13342 Berlin, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Maier, Franz-Karl, Germany, SAKSA, (DE)
2 • Bauer, Michael, Germany, SAKSA, (DE)
3 • Krause, Werner, Germany, SAKSA, (DE)
4 • Speck, Ulrich, Germany, SAKSA, (DE)
5 • Schuhmann-Giamoieri, Gabriele, BRD, SAKSA, (DE)
6 • Mühler, Andreas, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
7 • Balzer, Thomas, Germany, SAKSA, (DE)
8 • Press, Wolf-Rüdiger, Berlin 42, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudella tavalla substituoituja DTPA-johdoksia, niiden metallikomplekse ja, kyseisiä komplekseja sisältäviä farmaseuttisia aineita ja niiden k äyttö diagnosoinnissa ja terapiassa

Nya substituerade DTPA-derivat, deras metallkomplexer, dessa komplexer innehållande farmaceutiska ämnen och deras användning i diagnostik oc h terapi

Uudella tavalla substituoituja DTPA-johdoksia, niiden metallikomplekseja, kyseisiä komplekseja sisältäviä farmaseuttisia aineita ja niiden käyttö diagnosoinnissa ja terapiassa

Keksintö koskee uudella tavalla substituoituja DTPA-johdoksia ja niiden metallikomplekseja, mainittuja komplekseja sisältäviä farmaseuttisia aineita sekä niiden käyttöä diagnosoinnissa ja terapiassa.

Varjoaineet ovat välttämättömiä apuvälineitä nykyaikaisessa diagnostiikassa; monia tauteja ei kyettäisi diagnosoimaan ilman varjoaineita. Varjoaineilla on käyttöä kaikilla diagnostiikan alueilla, kuten esimerkiksi röntgen-, radio- ja ultraäänidiagnostiikassa ja magneettiseen resonanssiin perustuvassa tomografiassa.

Kussakin tapauksessa edullisin menetelmä määräytyy mm. diagnostisen ongelmanasettelun mukaan mutta myös lääkärillä kulloinkin käytettävissä olevien laitemahdollisuuksien mukaan. Siksi varsinkaan ydinspintomografia ei ole vaatimansa melkoisen teknisen panostuksen ja siihen liittyvien suurten kustannusten johdosta vielä tullut yhtä yleiseksi kuin toiset menetelmät, kuten esimerkiksi röntgendiagnostiset menetelmät.

Myös sopiva varjoaine määräytyy kulloisenkin ongelmanasettelun mukaan. Niinpä varjoaineen soveltuvuuden määrättyyn tarkoitukseen määrää huomattavalta osalta sen kerääntymis- ja jakaantumiskäyttäytyminen elimistössä.

Vaikka sekä laitetekniikan että varjoaineiden puolella on saavutettu suuria edistysaskeleita, kaikkiin ongelmiin ei vielä ole tyydyttäviä ratkaisuja.

Erilaisia kuvantamismenetelmiä varten ei ole olemassa kaikille indikaatioille soveltuvia varjoaineita. Erityisesti ei tähän mennessä ole ollut käytettävissä yhtään maksan diagnosointiin soveltuvaa röntgenvarjoainetta.

Röntgendiagnostiikassa ovat yleisesti ottaen trijodibentseenipohjaiset varjoaineet kyenneet saavuttamaan vakiintuneen aseman, koska niillä on suuri röntgentiheys ja vähäinen yleinen ja paikallinen myrkyllisyys ja ne ovat veteen erittäin hyvin liukenevia.

Mainitunlaisia yhdisteitä on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa EP 0 105 752 ja EP 0 015 867. Niillä ei kuitenkaan esiinny röntgendiagnostiseen kuvantamiseen riittävää kerääntymistä maksaan.

Röntgenvarjoaineen varjostusvaikutus riippuu oleellisesti yhdisteen sisältämien alkuaineiden massavaimennuskertoimen suuruudesta diagnostisella säteilyalueella. Jodia sisältävien yhdisteiden ohella myös sellaisten metallien kompleksit, joilla on suurehko järjestysluku, soveltuvat röntgenvarjoaineiksi. Kyseisten metallien fysiologisesti siedettäviä yhdisteitä käytetään jo yleisesti NMR-diagnostiikan alueella. Kysymyksessä ovat tällöin yleensä metallikompleksit, jollaisia on kuvattu esimerkiksi julkaisussa EP 0 071 564.

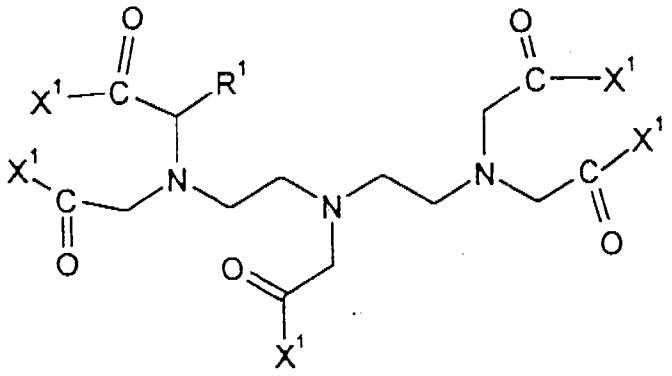
Julkaisu WO 93/16 375 kuvaa metallikomplekseja, jotka ovat kytkeytyneet amidisidosten välityksellä jodilla substituoituihin aromaattisiin yhdisteisiin. Kyseisten yhdisteiden väitetään mahdollistavan sekä NMR- että röntgentutkimusten tekemisen antamalla varjoainetta vain kerran. Näiden kahden kuvantamismenetelmän yhdistäminen on monissa tapauksissa edullista differentioidun kuvan saamiseksi ja määrättyjen sairauksien määrittämiseksi luotettavasti. Kyseisten yhdisteiden väitetään soveltuvan erityisesti angiografiaan. Kuten valmistusesimerkkien jäljittely osoitti, yhdisteillä ei kuitenkaan esiinny röntgentutkimuksiin riittävää kerääntymistä maksan alueelle.

Tämän keksinnön päämääränä oli sen vuoksi tarjota käytettäviksi erittäin hyvin siedettävissä olevia ja veteen liukenevia varjoaineita, jotka soveltuvat röntgen-, NMR- ja radiodiagnostiikkaan tai radioterapiaan – erityi-

sesti maksan radiodiagnostiikkaan – sekä mahdollisimman yksinkertainen menetelmä niiden valmistamiseksi.

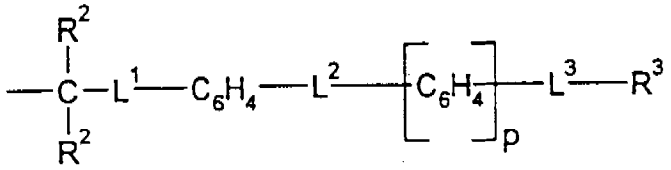
Tämä päämäärä saavutettiin yhdisteiden, aineiden ja käyttöjen avulla, joiden tunnusmerkit on esitetty patenttivaatimuksissa.

Havaittiin, että metallikompleksit, jotka vastaavat yleistä kaavaa I,



(I)

jossa R^1 tarkoittaa ryhmää, joka vastaa kaavaa Ia,



(Ia)

jossa

p tarkoittaa lukua 0 tai 1,

R^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai haarautunutta tai haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, 1 - 6 C-atomia sisältävää ryhmää,

R^3 tarkoittaa vetyatomia tai haarautunutta tai haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, 1 - 6 C-atomia sisältävää ryhmää tai karboksyyliryhmää,

L^1 tarkoittaa suoraa sidosta tai C_{1-4}-alkyleeniketjua,

L^2 ja L^3 tarkoittavat kumpikin toisistaan riippumattomasti suoraa sidosta, happiatomia, rikkiatomia tai C_{1-10}-alkyleeniketjua, joka mahdollisesti on 1 - 3 happi- ja/tai 1 - 3 rikkiatomin katkaisema, jolloin kaksi tai useampia

heteroatomeista ei saa olla suoraan toisiinsa sitoutuneina, ja

X^1:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti ryhmää O-X^2, jossa

X^2:lla on alla ilmoitettu merkitys,

tai ryhmää $N(R^4)R^5$, jossa

R^4 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai ryhmää R^1 tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä (yhteinen amidityppiatomi mukaan luettuna) 4 - 8-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää kaksi lisähappiatomia ja/tai kaksi karbonyyliryhmää,

X^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai sellaisen alkuaineen yhtä metalli-ioniekvivalenttia, jonka järjestysluku on 20 - 32, 39 - 51 tai 57 - 83;

soveltuvat varauksen kompensoimiseksi mahdollisesti tarvittavien, fysiologisesti siedettävissä olevien, epäorgaanisten ja/tai orgaanisten kationien kanssa yhdistettyinä erinomaisesti varjoaineiden valmistamiseen röntgen- ja/tai NMR- ja/tai radiodiagnostiikkaa varten, edullisesti varjoaineiden valmistamiseen röntgendiagnostiikkaa varten, erityisesti maksan, sappitiehyiden ja sappirakon röntgendiagnostiikkaa varten.

Keksintö koskee siten yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa kaikki läsnä olevat X^2-ryhmät ovat vetyatomeja, nimitetään kompleksinmuodostajiksi tai ligandeiksi. Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ainakin yksi niiden sisältämistä heteroatomeista (happi-, typpi- tai rikkiatomeista) on sitoutunut koordinatiivisesti metalliatomiin, nimitetään komplekseiksi. Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa vähintään kaksi niiden sisältämistä heteroatomeista (happi-, typpi- tai rikkiatomeista) on sitoutunut koordi-

natiivisesti samaan metalliatomiin, nimitetään kelaatti-kompleksiksi.

Siinä tapauksessa, että keksinnön mukaista metalli-kompleksia on määrä käyttää röntgendiagnostiikkaan tarkoitettujen aineiden valmistamiseen, keskusionin täytyy olla peräisin alkuaineesta, jolla on suurehko järjestysluku, röntgensäteiden riittävän absorption saavuttamiseksi. On havaittu, että tähän tarkoitukseen soveltuvat erityisesti alkuaineet, joiden järjestysluku on 57 - 83. Aivan erityisen sopivia ovat alkuaineiden lantaani, gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, ytterbium, lutetium, vismutti, lyijy ja hafnium kompleksit.

Siinä tapauksessa, että keksinnön mukaista metalli-kompleksia on määrä käyttää NMR-diagnostiikkaan tarkoitettujen aineiden valmistamiseen, keskusionin täytyy olla paramagneettinen. On havaittu, että tähän tarkoitukseen soveltuvat erityisesti kromi(III)-, rauta(II)-, kobolttti-(II)-, nikkeli(II)-, kupari(II)-, praseodyymi(III)-, neodyymi(III)-, samarium(III)- ja ytterbium(III)ioni. Erityisen edullisia ovat gadolinium(III)-, terbium(III)-, dysprosium(III)-, holmium(III)-, erbium(III)-, rauta(III)- ja mangaani(II)ionin kompleksit.

Siinä tapauksessa, että keksinnön mukaista metalli-kompleksia on määrä käyttää isotooppilääketieteeseen tarkoitettujen aineiden valmistamiseen, keskusionin täytyy olla radioaktiivinen. Sopivia ovat esimerkiksi alkuaineiden kupari, koboltti, gallium, germanium, yttrium, strontium, teknetium, indium, ytterbium, gadolinium, samarium, hopea, kulta, renium, vismutti ja iridium radioisotoopit. Erityisen edullisia edellä mainituista alkuaineista ovat metallit gallium, indium ja teknetium.

Keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät ryhminä, jotka vastaavat kaavaa $-C(=O)X^1$, karboksylaatteja ($-CO_2X$) tai karboksyylihappoamideja $[-C(=O)N(R^4)R^5]$. Ryhmät R^4 ja R^5 voivat olla toisistaan riippumattomasti vetyatomeja tai

kaavan R^1 mukaisia ryhmiä. Sopivia ovat esimerkiksi yhdisteet, joissa yksi tai kaksi molekyylissä läsnä olevista karboksyylihapporyhmistä on alkyyliamidin (esimerkiksi metyyli-, etyyli-, propyyli- tai butyyliamidin) muodossa. Lisäksi sopivia ovat yhdisteet, joissa yksi tai kaksi molekyylissä läsnä olevista karboksyylihapporyhmistä on bentsyyliamidin tai sen johdoksen muodossa, esimerkiksi metoksibentsyyliamidin, etoksibentsyyliamidin, propoksibentsyyliamidin, butoksibentsyyliamidin, bentsyylioksibentsyyliamidin, metyylibentsyyliamidin, etyylibentsyyliamidin, propyylibentsyyliamidin, butyylibentsyyliamidin tai bentsyylibentsyyliamidin muodossa.

Ryhmät R^4 ja R^5 voivat myös muodostaa yhdessä (amidityppiatomi, jonka substituentteja ne ovat, mukaan luettuna) 4 - 8-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää lisäksi 0 - 2 happiatomia ja/tai lisäksi 0 - 2 karbonyyli- tai sulfonyyliryhmää. Kun R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä rengassysteemin, niin morfoliinirengas tai S,S-dioksotiomorfoliinirengas on edullinen. Funktionaaliset amidiryhmät eivät ole, päinvastoin kuin funktionaaliset karboksyyliryhmät, vettä sisältävässä liuoksessä negatiivisesti varautuneita. Tästä seuraa, että kompleksin varaus muuttuu funktionaalisen karboksyyliryhmän muuttuessa funktionaaliseksi amidiryhmäksi. Yleensä funktionaalisiksi amidiryhmiksi muunnetaan enintään niin monta funktionaalista karboksyyliryhmää, että syntyy sähköisesti neutraali kompleksi.

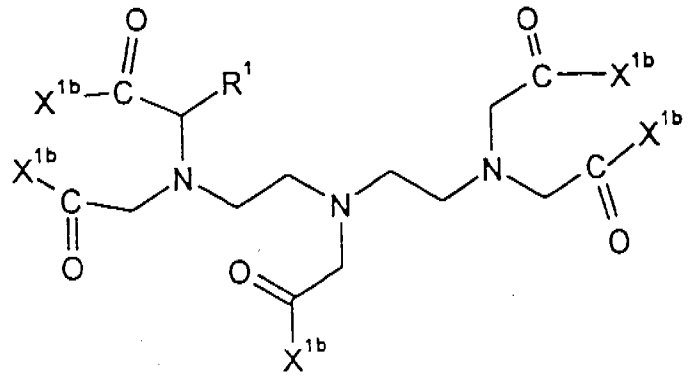
Yleisessä kaavassa I esiintyvinä ryhminä R^1 käytetään lipofiilisiä ryhmiä, joita kuvaa kaava Ia. Edullisia ominaisuuksia ilmenee varsinkin sellaisilla ryhmillä, jotka sisältävät aromaattisia ryhmiä tai ovat aromaattisten ryhmien katkaisemia. R^1-ryhmät voivat sisältää myös happi- ja/tai rikkiheteroatomeja, jolloin kaksi heteroatomia ei saa milloinkaan olla sitoutuneina toisiinsa. Ryhminä R^1 voidaan käyttää erityisesti substituoituja bentsyyliryhmiä, kuten esimerkiksi metoksibentsyyli-, etoksibentsyy-

li-, propoksibentsyyli-, butoksibentsyyli-, pentoksibentsyyli-, bentsyylioksibentsyyli-, metyylibentsyyli-, etyylibentsyyli-, propyylibentsyyli-, butyylibentsyyli-, pentyylibentsyyli- ja bentsyylibentsyyliryhmiä. Erityisen sopiva on butyylibentsyyliryhmä. R^1-ryhmät voivat sisältää myös useampia heteroatomeja niin kuin esimerkiksi (etoksi)etoksibentsyyli-, 2-(2-etoksietoksi)etoksibentsyyli-, 2-(metoksi)etoksibentsyyli- ja [(etoksi)etoksi]metoksibentsyyliryhmä; edullinen on etoksibentsyyliryhmä. Bentsyyliryhmät voivat sisältää substituentin 2-, 3- tai 4-asemassa eli olla orto-, meta- tai parasubstituoituja. Orto- ja para-asemassa sijaitsevat substituentit ovat tällöin edullisia ja aivan erityisen edullisia ovat para-asemassa sijaitsevat ryhmät.

Monesti on niin, että kompleksinmuodostajassa esiintyy useampia funktionaalisia happoryhmiä kuin kompleksoituneen metallin positiivisten yksikkövarausten määrä on. Esimerkiksi esimerkissä 1 kuvattu 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihappo sisältää viisi happoryhmää, kun taas dysprosium esiintyy dysprosiumoksidissa (Dy_2O_3) hapetusasteella +3. Kompleksia muodostettaessa neutraloidaan siten vain kolme hapon viidestä protonista. Muodostuu siis kompleksi, joka sisältää yhä kaksi dissosioitumiskykyistä protonia, hapan kompleksi. Vettä sisältävässä liuoksessa esiintyy siten kaksi protonia ja dianioni, jotka ovat muodostuneet metallista ja kompleksinmuodostajasta. Monia tarkoituksia ajatellen on edullista vaihtaa protonit toisiin, fysiologisesti siedettäviin kationeihin (neutralointi), niin että muodostuu suola. Fysiologisesti siedettävissä olevina kationeina mainittakoon esimerkiksi natriumioni (Na^+), kalsiumioni (Ca^{2+}), magnesiumioni (Mg^{2+}) ja sinkki-ioni (Zn^{2+}) sekä emäksistä meglumiini, glukosamiini, arginiini, ornitiini, lysiini ja etanoliamiini muodostuneet orgaaniset kationit.

Keksinnön mukaisten kompleksien valmistus

Keksinnön mukaisia komplekseja valmistetaan tavalla, joka on tuotu esille julkaisuissa EP 71 564 ja EP 130 934 sekä DE-hakemusjulkaisussa 3 401 052, liuottamalla tai suspendoimalla sellaisen alkuaineen (metallin) oksidi tai suola (esimerkiksi kloridi, nitraatti, asetaatti, karbonaatti tai sulfaatti), jonka järjestysluku on 20 - 32, 39 - 51 tai 57 - 83, veteen ja/tai muuhun pooliseen liuotteeseen (kuten metanoliin, etanoliin, isopropanoliin tai N,N-dimetyyliformamidiin) ja antamalla sen reagoida liuoksen tai suspension kanssa, joka sisältää ekvivalenttisen määrän kompleksinmuodostajaa, joka vastaa yleistä kaavaa II,



(II)

jossa

R^1:llä on edellä mainittu merkitys ja

X^{1b}:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti ryhmää HO- tai $N(R^4)R^5$, jossa R^4:llä ja R^5:llä on edellä mainittu merkitys;

ja sen jälkeen, mikäli niin halutaan, korvaamalla läsnä olevat happoryhmien happamat vetyatomit epäorgaanisten ja/tai orgaanisten emästen tai aminohappojen kationeilla.

Neutralointi tehtään tällöin esimerkiksi natriumin, kalsiumin tai litiumin epäorgaanisten emästen (esim. hydroksidin, karbonaatin tai vetykarbonaatin) ja/tai orgaanisten emästen avulla, joina jälkimmäisinä voidaan käyttää mm. primaarisia, sekundaarisia ja tertiaarisia amiineja,

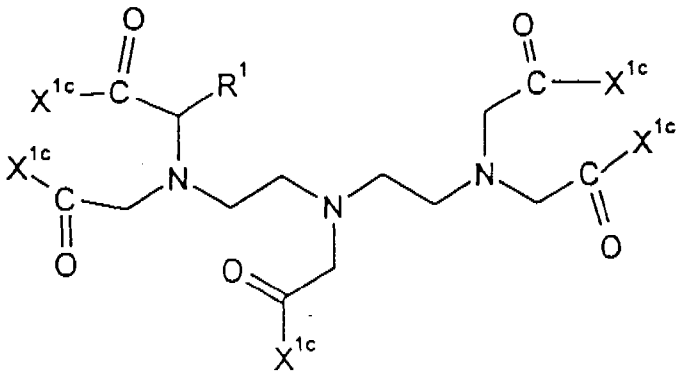
kuten esimerkiksi etanoliamiinia, glukamiinia, N-metyyliglukamiinia ja N,N-dimetyyliglukamiinia, sekä emäksisiä aminohappoja, kuten esimerkiksi lysiiniä, arginiinia ja ornitiinia.

Neutraalien kompleksisuolojen valmistamiseksi voidaan esimerkiksi lisätä happamiin kompleksisuoloihin, jotka ovat vettä sisältävän liuoksen tai suspension muodossa, niin paljon haluttuja emäksiä, että saavutetaan neutraalisuuspiste. Aikaansaatava liuos voidaan sen jälkeen haihduttaa alipaineessa kuiviin. Usein on edullista saostaa muodostuneet neutraalit suolat lisäämällä veteen sekoittuvia liuotteita, kuten esimerkiksi alempia alkoholeja (metanolia, etanolia, isopropanolia jne.), alempia ketoneja (asetonia jne.), poolisia eettereitä (tetrahydrofuraania, dioksaania, 1,2-dimetoksietaania jne.), ja saada siten aikaan helposti eristettävissä ja hyvin puhdistettavissa olevia kristalliitteja. Erityisen edulliseksi on osoittautunut lisätä haluttu emäs reaktioseokseen jo kompleksin muodostuksen aikana ja säästää siten yksi prosessivaihe. Happamien kompleksien sisältäessä useampia vapaita happoryhmiä on usein tarkoituksenmukaista valmistaa neutraaleja sekasuoloja, jotka sisältävät vastaioneina sekä epäorgaanisia että orgaanisia kationeja. Tämä voidaan toteuttaa esimerkiksi antamalla kompleksinmuodostajan reagoida vettä sisältävässä suspensiossa tai liuoksessa halutun alkuaineen oksidin tai suolan ja orgaanisen emäksen kanssa, jota viimeksi mainittua käytetään puolet neutralointiin tarvittavasta määrästä, eristämällä ja haluttaessa puhdistamalla muodostunut kompleksisuola ja sekoittamalla siihen sitten täydellisen neutraloinnin vaatima määrä epäorgaanista emästä. Emästen lisäysjärjestys voi olla päinvastainenkin. Toinen mahdollisuus saada aikaan neutraaleja kompleksiyhdisteitä on muuntaa jäljellä olevat happoryhmät täydellisesti tai osaksi amideiksi, kuten esimerkiksi julkaisussa EP 0 450 742 on kuvattu. Siitä tapauksessa, että keksinnön

mukaisten aineiden on määrä sisältää radioisotooppeja, voidaan kompleksien valmistaminen kompleksinmuodostajista toteuttaa teoksessa Radiotracers for Medical Applications, osa I, CRC Press, Boca Raton, Florida, kuvatuin menetelmin.

Keksinnön mukaisten kompleksinmuodostajien valmistus

Yhdisteitä, jotka vastaavat yleistä kaavaa I, valmistetaan yleensä poistamalla yhdisteistä, jotka vastaavat yleistä kaavaa III,



(III)

jossa

R^1:llä on edellä mainittu merkitys ja

X^{1c}:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti ryhmää ZO- tai $N(R^4)R^5$, joissa R^4:llä ja R^5:llä on edellä mainittu merkitys ja Z tarkoittaa haponsuojausryhmää;

happoryhmiä suojaavat ryhmät.

Haponsuojausryhmät ja menetelmät niiden poistamiseksi ovat ammattimiehelle tuttuja tai selviävät asiaa käsittelevästä kirjallisuudesta (esim. Protective Groups in Organic Synthesis, 2. painos, T. W. Greene ja P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York 1991).

Mahdollisuudet yleisen kaavan III mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi ovat ammattimiehelle tuttuja. Valmistusmenetelmien konkreettisia suoritusmuotoja on kuvattu esimerkeissä. Alan ammattimiehellä on laajat erikoistiedot

siitä, miten kyseisiä menetelmiä voidaan muunnella, jotta kyetään saamaan aikaan kulloinkin haluttuja yhdisteitä.

Seuraavat julkaisut ja niissä viitteinä mainittu kirjallisuus antavat ammattimiehelle lisätietoja vaadittavista reaktio-olosuhteista:

Eettereiden, erityisesti fenolieettereiden, valmistus:

Houben-Weyl, nide VI/3, osa A, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

Amiinien, erityisesti aminohappojohdosten, valmistus:

Houben-Weyl, nide XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957

Houben-Weyl, nide XI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958

Alkyylihalogenidien valmistus:

Houben-Weyl, nide V/3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962

Houben-Weyl, nide V/4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1960

Karboksyylihappojen ja karboksyylihappojohdosten valmistus:

Houben-Weyl, nide VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952

Sulfonihappojohdosten valmistus:

Houben-Weyl, nide IX, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955

Pelkistysaminointi:

C. F. Lane, Synthesis 1975, 135

DTPA-johdosten valmistus:

M. A. Williams ja H. Rapoport, J. Org. Chem. 58 (1993) 1151

Farmaseuttiset aineet

Yhtenä keksinnön lisäkohteena ovat aineet, jotka sisältävät ainakin yhtä keksinnön mukaisista yhdisteistä, ja menetelmä mainittujen aineiden valmistamiseksi, jolle menetelmälle on tunnusomaista, että veteen liuotettu komp-

leksisuola saatetaan lääkkeiden valmistuksessa tavanomaisten lisä- ja stabilointiaineiden avulla enteraalisesti tai parenteraalisesti annettavaksi soveltuvaan muotoon niin, että kompleksisuolan pitoisuus on 1 - 1 500 mmol/l, edullisesti 10 - 1 000 mmol/l. Usein on edullista, että farmaseuttinen aine sisältää pienen ylimäärän (0,1 - 10 mol-% suhteessa diagnostisesti tehokkaaseen metallikompleksiin) kompleksinmuodostajaa. Samoin saattaa olla edullista, että farmaseuttinen aine sisältää lisäaineina pienen määrän (0,1 - 10 mol-% suhteessa diagnostisesti tehokkaaseen metallikompleksiin) heikosti sitoutuneiden metallien komplekseja. Varsinkin natrium-, kalsium-, magnesium- ja sinkkikompleksit ovat sopivia lisäaineiksi tässä mielessä. Niitä voidaan käyttää keksinnön mukaisia kompleksinmuodostajia sisältävien kompleksien muodossa mutta myös muita kompleksinmuodostajia, kuten DTPA:ta, EDTA:ta, TTHA:ta ja niiden johdoksia, sisältävien metallikompleksien muodossa. Tuloksena olevat aineet voidaan sitten haluttaessa steriloida. Niitä annetaan yleensä annos, jonka suuruus on diagnostisesta ongelmanasettelusta riippuen 1 - 300 ml.

Sopivia lisäaineita ovat esimerkiksi fysiologisesti vaarattomat puskurit (kuten esimerkiksi trometamiini), pienet määrät kompleksinmuodostajia (kuten dietyleenitriamiinipentaetikkahappoa) tai tarvittaessa elektrolyytit, kuten esimerkiksi natriumkloridi, tai tarvittaessa hapettumisenestoaineet, kuten esimerkiksi askorbiinihappo.

Siinä tapauksessa, että veteen tai fysiologiseen suolaliuokseen tehdyt keksinnön mukaisten aineiden suspensiot tai liuokset ovat toivottavia enteraalista antoa tai muita tarkoituksia varten, niihin voidaan sekoittaa yhtä tai useampiakin lääkkeiden valmistuksessa tavanomaisia apuaineita (esim. metyyliselluloosaa, laktoosia, mannitolia) ja/tai tensidejä (esim. lesitiinejä, Tweenejä®, Myrjiä®) ja/tai aromiaineita (esim. eteerisiä öljyjä) maun parantamiseksi.

Periaatteessa on myös mahdollista valmistaa keksinnön mukaiset diagnostiset aineet eristämättä kompleksisuoloja. Joka tapauksessa on noudatettava erityistä huolellisuutta sen suhteen, että kelaatin muodostus tehdään niin, että keksinnön mukaiset suolat ja suolaliuokset ovat käytännöllisesti katsoen vapaita kompleksoitumattomista toksisista metalli-ioneista.

Viimeksi mainittu voidaan varmistaa esimerkiksi väri-indikaattoreiden, kuten ksylenolioranssin, avulla valmistusprosessin aikana tehtävillä tarkistustitrauksilla. Keksintö koskee siten myös menetelmiä kompleksiyhdisteiden ja niiden suolojen valmistamiseksi. Viimeisenä varmistuksena on eristetyn kompleksisuolan puhdistus.

Keksinnön mukaiset aineet täyttävät ne moninaiset vaatimukset, jotka varjoaineille on nykyaikaisessa diagnostiikassa pakko asettaa. Yhdisteille ja niistä valmistetuille aineille ovat ominaisia

- suuri absorptiokerroin röntgensäteiden suhteen,
- suuri relaksiviteetti,
- hyvä siedettävyys, joka on välttämätön tutkimusten säilyttämiseksi luonteeltaan ei-invasiivisina,
- suuri teho, joka on välttämätön kehon kuormittamiseksi mahdollisimman pienillä määrillä vieraita aineita,
- hyvä vesiliukoisuus (mikä mahdollistaa väkevien liuosten valmistamisen, jollaisia erityisesti käyttö röntgenvarjoaineina edellyttää; sillä verenkierron tilavuuskuormitus voidaan pitää hyväksyttävissä rajoissa),
- alhainen viskositeetti,
- alhainen osmolaalisuus,
- edullinen erittymiskinetiikka.

Lisäksi keksinnön mukaisilla aineilla on paitsi hyvä stabiilisuus *in vitro* myös yllättävän hyvä stabiilisuus *in vivo*, niin että siinä ajassa, jonka kuluessa kyseiset uudet varjoaineet poistuvat taas täydellisesti kehosta, ei tapahdu komplekseihin kovalenttisesti sitoutu-

mattomattomien – sinänsä myrkyllisten – ionien vapautumista tai vaihtumista.

Sen lisäksi, että keksinnön mukaisilla kompleksiyhdisteillä on suuri vesiliukoisuus, joka yllättäen kyettiin nostamaan röntgendiagnostiikan vaatimalle tasolle, ne vaikuttavat röntgendiagnostiikassa positiivisesti sitä kautta, että ne yllättäen sallivat tutkimukset lyhempiaaltoisella röngensäteilyllä kuin on mahdollista tavanomaisia varjoaineita käyttämällä, mikä pienentää selvästi potilaiden säteilykuormitusta, koska kudokset tunnetusti absorboivat hyvin paljon voimakkaammin pehmeää säteilyä kuin kovaa (R. Felix, Das Röntgenbild, Thieme, Stuttgart 1980).

Röntgendiagnostiikassa soveltuvat käytettäviksi varsinkin seuraavien metallien keksinnön mukaiset kompleksit: gadolinium, terbium, dysprosium, holmium, erbium, ytterbium, lutetium, vismutti, lyijy ja hafnium.

Koska keksinnön mukaisilla varjoaineilla on edulliset absorptio-ominaisuudet kovan röntgensäteilyn alueella, kyseiset aineet soveltuvat myös erityisesti digitaalisiin vähennystekniikkoihin (joissa käytetään suurempia putkijännitteitä).

On lisäksi nostettava esiin se, että muihin kompleksiyhdisteisiin verrattuina keksinnön mukaisille yhdisteille on ominaista parempi sydän- ja verenkiertojärjestelmäsiedettävyys.

Erikoisesti on tähdennettävä keksinnön mukaisten aineiden odottamattoman edullista jakaantumiskäyttäytymistä *in vivo*. Tämä mahdollistaa ensimmäisen kerran röntgenkuvien ottamisen, joilla on suuri diagnostinen painoarvo, maksan samoin kuin sappitiehyiden ja sappirakon alueelta, erityisesti tietokonetomografiaa käytettäessä, käyttämällä röntgenvarjoaineille pientä annostusta (0,1 - 1 mmol/kg ruumiinpainoa).

Keksinnön mukaisia aineita, jotka sisältävät kompleksissa paramagneettisen metalli-ionin, voidaan käyttää

röntgendiagnostiikan ohella myös NMR-diagnostiikassa. Tämä kaksoisluonne tarjoaa uusia käyttömahdollisuuksia. Niinpä kyseisiä keksinnön mukaisia aineita voidaan käyttää edullisella tavalla aina silloin, kun röntgen- ja NMR-diagnostiikan yhdistäminen on tarpeellista differentioidun kuvan saamiseksi ja määrättyjen sairauksien määrittämiseksi luotettavasti. Tämä pätee esimerkiksi silloin, kun epäillään taudin uusintaa kasvainleikkausten tai sädehoitojen jälkeen. Näissä tapauksissa potilasta säästetään kahdesta varjoaineen antamisesta aiheutuvalta ylimääräiseltä kuormitukselta käyttämällä varjoainetta, joka soveltuu yhtä hyvin molempiin tekniikkoihin.

Keksinnön mukaiset kompleksinmuodostajat ja niiden kompleksit heikosti sitoutuneiden metallien (kuten esimerkiksi Na^+:n, Ca^{2+}:n, Mg^{2+}:n, Zn^{2+}:n) kanssa soveltuvat lisäksi raskasmetallien (kuten esimerkiksi kadmiumin, elohopean, talliumin, lyijyn) poistamiseen kehosta esimerkiksi raskasmetallimyrkytyksen jälkeen. Keksinnön mukaisten kompleksinmuodostajien ja kompleksien erittyminen munuaisten ohi (ekstrarenaalisesti) mahdollistaa erityisesti myrkkyjen poistamisen maksasta. Keksintö koskee siten myös keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttöä raskasmetallimyrkytysten hoitoon, erityisesti maksan raskasmetallimyrkytysten hoitoon, tarkoitettujen aineiden valmistamiseen.

Keksinnön muiden kohteiden tunnusmerkit on esitetty patenttivaatimuksissa.

Kaikkiaan on mainittujen kompleksiyhdisteiden avulla onnistuttu avaamaan uusia mahdollisuuksia diagnostisessa ja terapeuttisessa lääketieteessä.

Esimerkkejä

Seuraavien esimerkkien on tarkoitus valaista tarkemmin keksinnön kohdetta, ilman että sitä halutaan rajoittaa esimerkkeihin.

Esimerkki 1

3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihapon dinatriumsuolan dysprosiumkompleksi

a) N-bentsyylityrosiinin t-butyyliesteri

Tyrosiinin t-butyyliesteriä (16,9 g, 71,5 mmol) ja bentsaldehydiä (8,33 g, 78,6 mmol) sekoitetaan metanolissa (50 ml) 3 tuntia lämpötilassa 24 °C, ja sitten seokseen lisätään natriumsyaaniboorihydridiä (3,37 g, 53,6 mmol). Sen jälkeen kun seosta on sekoitettu huoneenlämpötilassa 24 tuntia, sen pH säädetään arvoon 2 lisäämällä varovasti puoliväkevää suolahappoa, sitten se neutraloidaan väkevällä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella ja, kun suurin piirtein kaikki metanoli on haihdutettu pois, sitä ravistetaan etyyliasetaatin kanssa. Orgaaninen faasi kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään. Jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelillä dietyylieetteri-heksaani-trietyyliamiiniseosta käyttämällä; tuotetta sisältävät jakeet yhdistetään ja haihdutetaan.

Saanto: 15,7 g (67 % teoreettisesta) väritöntä öljyä.

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 73,37; H, 7,70; N, 4,28; O, 14,66

todettu: C, 73,25; H, 7,84; N, 4,16

b) N-bentsyyli-2-(4-hydroksibentsyyli)-3-atsaglutaarihapon di-t-butyyliesteri

N-bentsyylityrosiinin t-butyyliesteri (esimerkki a; 15,1 g, 46,1 mmol) liuotetaan tetrahydrofuraaniin (50 ml), ja liuokseen lisätään vettä (5 ml) ja kaliumkarbonaattia (9,54 g, 69 mmol). Sen jälkeen kun on lisätty pisaroittain bromietikkahapon t-butyyliesteriä (9,89 g, 51 mmol), seosta sekoitetaan 2 vuorokautta lämpötilassa 65 °C. Jäähdytyksen jälkeen seos suodatetaan ja väkevöidään alipaineessa, ja jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelil-

lä dietyylieetteri-heksaani-trietyyliamiiniseosta käyttämällä. Tuotejakeet haihdutetaan alipaineessa ja kuivataan. Saanto: 14,9 g (73,3 % teoreettisesta) väritöntä öljyä. Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):
laskettu: C, 74,33; H, 8,22; N, 3,94; O, 13,50
todettu: C, 74,27; H, 8,26; N, 3,74

c) N-bentsyyli-2-(4-etoksibentsyyli)-3-atsaglutaarihapon di-t-butyyliesteri

N-bentsyyli-2-(4-hydroksibentsyyli)-3-atsaglutaarihapon di-t-butyyliesteri (esimerkki b; 13,2 g, 30 mmol) liuotetaan vedettömään N,N-dimetyyliformamidiin (50 ml), ja liuokseen lisätään lämpötilassa 0 °C argonin alla natriumhydrididispersiota (60 % mineraaliöljyssä; 1,31 g, 33 mmol). Seosta sekoitetaan 15 minuuttia, sitten lisätään etyylijodidia (8,05 g, 51,7 mmol), reaktiolämpötilan annetaan nousta huoneenlämpötilaan ja seosta sekoitetaan vielä 3 tuntia. Loppukäsittelyä varten seos sekoitetaan tolueeniin ja sitä ravistetaan useaan kertaan natriumvetykarbonaatin vesiliuoksen kanssa. Orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan magnesiumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään. Öljymäinen jäännös käsitellään sen puhdistamiseksi kromatografisesti silikageelillä heksaani-dietyylieetteri-trietyyliamiiniseosta käyttämällä. Tuotejakeet haihdutetaan alipaineessa ja kuivataan.
Saanto: 12,7 g (90,3 % teoreettisesta) väritöntä öljyä.
Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):
laskettu: C, 71,61; H, 8,37; N, 2,98; O, 17,03
todettu: C, 71,72; H, 8,43; N, 2,87

d) 2-(4-etoksibentsyyli)-3-atsaglutaarihapon di-t-butyyliesteri

Esimerkin c mukaisesti valmistettu yhdiste (14,2 g, 30,2 mmol) liuotetaan etanoliin (75 ml) ja, sen jälkeen kun on lisätty palladiumia (10 %) aktiivihiilikantajalla sisältävää katalyyttiä (1,4 g), sitä hydrataan vetykaasukehän alla huoneenlämpötilassa, kunnes vedyn vastaanotto

päättyy. Suodatuksen ja suodoksen alipainehaihdutuksen jälkeen saadaan väritön öljy.

Saanto: 11,3 g (98,6 % teoreettisesta)

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 66,46; H, 8,77; N, 3,69; O, 21,08

todettu: C, 66,44; H, 8,63; N, 3,57

e) 3,6-diatsa-3-(t-butoksikarbonyylimetyyli)-6-(2-hydroksietyyli)oktaanidihapon di-t-butyyliesteri

N-(2-hydroksietyyli)etyleenidiamiinin (20,8 g, 200 mmol) annetaan reagoida bromietikkahapon t-butyyliesterin (128,55 g, 660 mmol) ja kaliumkarbonaatin (124,4 g, 900 mmol) kanssa tetrahydrofuraani-vesiseoksessa esimerkkiä b vastaavalla tavalla. Kromatografisen puhdistuksen jälkeen saadaan otsikon mukainen yhdiste värittömänä öljynä.

Saanto: 82,7 g (92,6 % teoreettisesta)

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 59,17; H, 9,48; N, 6,27; O, 25,08

todettu: C, 59,24; H, 9,60; N, 6,13

f) 3,6-diatsa-3-(t-butoksikarbonyylimetyyli)-6-(2-bromietyyli)oktaanidihapon di-t-butyyliesteri

Liuokseen, joka sisältää esimerkissä e kuvattua yhdistettä (33,8 g, 75,8 mmol) ja trifenyylifosfiinia (22,9 grammaa, 87,1 mmol) dikloorimetaanissa (400 ml), lisätään lämpötilassa 0 °C vähitellen N-bromisuksiini-imidiä (15,5 grammaa, 87,1 mmol) ja sen jälkeen sitä sekoitetaan 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuos väkevöidään ja jäännöstä hierretään (trituroidaan) t-butyylimetyylieetterin kanssa. Muodostuu sakka, joka erotetaan ja pestään t-butyylimetyylieetterillä. Yhdistetyt suodokset väkevöidään ja jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelillä heksaani-dietyylieetteriseosta käyttämällä. Tuotejakeiden haihdutus tuottaa tulokseksi värittömän öljyn.

Saanto: 31,3 g (81,0 % teoreettisesta)

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 51,87; H, 8,11; Br, 15,68; N, 5,50; O, 18,84

todettu: C, 51,69; H, 8,20; Br, 15,51; N, 5,43

g) 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(t-butoksikarbonyylimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihapon di-t-butyyliesteri

Esimerkin d mukaisesti valmistettu yhdiste (7,59 g, 20 mmol) ja 3,6-diatsa-3-(t-butoksikarbonyylimetyyli)-6-(2-bromietyyli)oktaanidihapon di-t-butyyliesteri (esimerkki f; 11,2 g, 22 mmol) sekoitetaan valmiiksi asetonitriiliin (45 ml) ja seokseen lisätään 2 N fosfaattipuskuriliuosta (pH 8,0; 25 ml). Seosta sekoitetaan voimakkaasti huoneenlämpötilassa 22 tuntia, jolloin vettä sisältävä fosfaattipuskurifaasi vaihdetaan 2 ja 7 tunnin jälkeen tuoreeseen puskuriliuokseen. Orgaaninen faasi väkevöidään sitten alipaineessa ja jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelillä heksaani-etyyliasetaatti-trietyyliamiiniseosta käyttämällä. Tuotetta sisältävät jakeet haihdutetaan alipaineessa.

Saanto: 13,3 g (82,3 % teoreettisesta) väritöntä öljyä.

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 63,92; H, 9,11; N, 5,20; O, 21,78

todettu: C, 64,07; H, 9,20; N, 5,08

h) 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihappo

Esimerkissä g kuvattu pentaesteri (12,6 g, 15,6 mmol) liuotetaan metanoliin (50 ml) ja liuokseen lisätään 2 N natriumhydroksidiliuosta (40 ml). Seosta keitetään palautusjäähdytysolosuhteissa 3 tuntia, metanoli poistetaan alipaineessa ja seosta sekoitetaan vielä 2 tuntia lämpötilassa 60 °C. Sen jälkeen pH säädetään väkevällä suolahapolla arvoon 1, seos haihdutetaan alipaineessa kuiviin ja jäännöstä hierretään isopropanolin kanssa. Suodatuksen ja suodoksen alipainehaihdutuksen jälkeen saadaan väritöntä kiinteää ainetta.

Saanto: 7,5 g (91,1 % teoreettisesta)

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 52,37; H, 6,31; N, 7,97; O, 33,36

todettu: C, 52,24; H, 6,45; N, 7,81

i) 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihapon dinatriumsuolan dysprosiumkompleksi

Esimerkissä h kuvattu pentahappo (6,9 g, 13 mmol) sekoitetaan veteen (30 ml), lisätään dysprosiumoksidia (2,42 g, 6,5 mmol) ja seosta sekoitetaan 8 tuntia lämpötilassa 85 °C. Sen jälkeen pH säädetään laimealla natriumhydroksidiliuoksella arvoon 7,2, seos suodatetaan ja suodos kylmäkuivataan.

Saanto: 8,45 g (88,9 % teoreettisesta) väritöntä lyofilisaattia.

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 37,79; H, 3,86; Dy, 22,23; N, 5,75; Na, 6,29; O, 24,08

todettu: C, 37,64; H, 3,97; Dy, 22,12; N, 5,62; Na, 6,04

Esimerkki 2

3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(bentsyylimetyyli)undekaanidihapon dinatriumsuolan ytterbiumkompleksi

a) 3,6,9-triatsa-2-(bentsyylimetyyli)nonaanihapon bentsyyliesteri

2-okso-4-fenyylivoihapon bentsyyliesteriä (13,4 g, 50,0 mmol) ja dietyleenitriamiinia (31,0 g, 300 mmol) sekoitetaan metanolissa (200 ml) 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen lisätään lämpötilassa 0 °C vähitellen natriumboorihydridiä (0,95 g, 25,0 mmol). Reaktioseosta sekoitetaan yön yli ja se väkevöidään varovasti alipaineessa. Jäännökselle tehdään partitio dikloorimetaanin ja veden kesken ja orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja väkevöidään. Jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina dikloorimetaani-metanoli-trietyyliamiiniseosta (70:30:1). Puhdasta tuotetta sisältävät jakeet yhdistetään ja haihdutetaan.

Saanto: 13,5 g (75,9 % teoreettisesta) vaaleankeltaista öljyä.

Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):
laskettu: C, 70,96; H, 8,22; N, 11,82; O, 9,00
todettu: C, 70,88; H, 8,41; N, 12,04

b) 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(t-butoksikarbonyylimetyyli)-2-(bentsyylimetyyli)undekaanidihapon di-t-butyyliesteri

Kaliumkarbonaatti (6,91 g, 50,0 mmol) liuotetaan veteen (7 ml), ja liuokseen lisätään lämpötilassa 35 °C esimerkin a mukaisesti valmistettua triamiinia (3,55 g, 10,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (50 ml). Lisätään pisaroittain bromietikkahapon t-butyyliesteriä (9,75 g, 50,0 mmol) ja seosta sekoitetaan 3 tuntia lämpötilassa 60 °C. Sen jälkeen kun reaktioseosta on sekoitettu 15 tuntia huoneenlämpötilassa, siihen lisätään pieni määrä vettä ja sitä ravistetaan etyyliasetaatin kanssa. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään, ja jäännös käsitellään kromatografisesti silikageelillä (etyyliasetaatti-asetoniseos). Tuotetta sisältävien jakeiden haihdutuksen jälkeen saadaan pentaesteri värittömänä öljynä.
Saanto: 6,64 g (81,8 % teoreettisesta)
Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):
laskettu: C, 66,56; H, 8,56; N, 5,18; O, 19,70
todettu: C, 66,79; H, 8,32; N, 4,93

c) 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(bentsyylimetyyli)undekaanidihapon dinatriumsuolan ytterbiumkompleksi

Pentaesteri (15,6 g, 19,2 mmol; peräisin kolmesta esimerkkiä b vastaavasta erästä) liuotetaan metanoliin (80 ml) ja liuokseen lisätään 2 N natriumhydroksidiliuosta (76,8 ml). Seosta sekoitetaan 5 tuntia lämpötilassa 55 °C, sen jälkeen metanoli haihdutetaan pois, lisätään vettä ja suoritetaan vielä uusi haihdutus. Jäännös sekoitetaan veteen ja pH säädetään happamalla ioninvaihtimella arvoon 1,9. Sen jälkeen kun ioninvaihdin on poistettu suodattamalla, lisätään ytterbiumoksidia (3,79 g, 9,61 mmol) si-

sältävä vesiliuos ja seosta sekoitetaan 95 °C:ssa. Kompleksin muodostuksen päätyttyä seos suodatetaan, pH säädetään arvoon 7,2, seosta sekoitetaan aktiivihiilen (0,2 g) kanssa 10 minuuttia lämpötilassa 90 °C, se suodatetaan uudelleen ja suodos kylmäkuivataan.

Saanto: 12,8 g (93,8 % teoreettisesta) väritöntä lyofilisaattia.

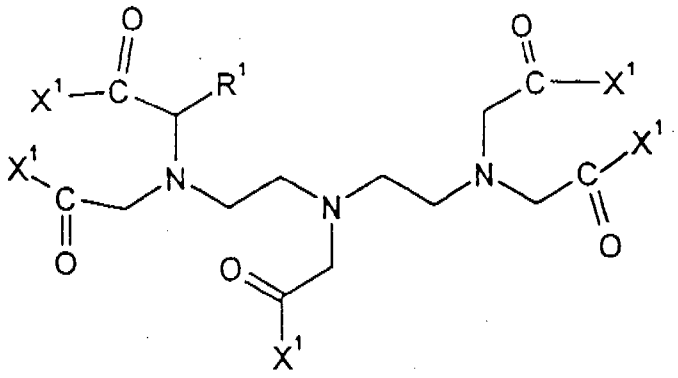
Analyysi (liuotteettomaan aineeseen perustuen):

laskettu: C, 37,14; H, 4,28; N, 5,58; O, 23,35; Yb, 20,86; Na, 6,10

todettu: C, 37,22; H, 4,40; N, 5,62; Yb, 20,75; Na, 6,03

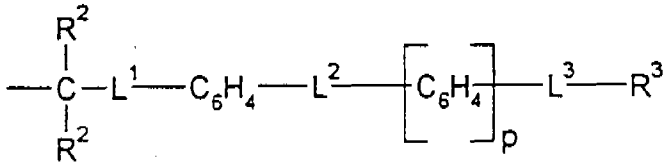
Patenttivaatimukset

1. Metallikompleksit, jotka vastaavat yleistä kaavaa (I),



(I)

jossa R^1 tarkoittaa ryhmää, joka vastaa kaavaa (Ia),



(Ia)

jossa

p tarkoittaa lukua 0 tai 1,

R^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai haarautunutta tai haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, 1 - 6 C-atomia sisältävää ryhmää,

R^3 tarkoittaa vetyatomia tai haarautunutta tai haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, 1 - 6 C-atomia sisältävää ryhmää tai karboksyyliryhmää,

L^1 tarkoittaa suoraa sidosta tai C_{1-4}-alkyleeniketjua,

L^2 ja L^3 tarkoittavat kumpikin toisistaan riippumattomasti suoraa sidosta, happiatomia, rikkiatomia tai C_{1-10}-alkyleeniketjua, joka mahdollisesti on 1 - 3 happi- ja/tai 1 - 3 rikkiatomin katkaisema, jolloin kaksi tai useampia heteroatomeista ei saa olla suoraan toisiinsa sitoutuneina, ja

X^1:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti ryhmää $O\text{-}X^2$, jossa

X^2:lla on alla ilmoitettu merkitys,

tai ryhmää $N(R^4)R^5$, jossa

R^4 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai ryhmää R^1 tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä (yhteinen amidityppiatomi mukaan luettuna) 4 - 8-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää kaksi lisähappiatomia ja/tai kaksi karbonyyliryhmää ja/tai kaksi sulfonyyliryhmää,

X^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai sellaisen alkuaineen yhtä metalli-ioniekvivalenttia, jonka järjestysluku on 20 - 32, 39 - 51 tai 57 - 83;

yhdistettyinä varauksen kompensoimiseksi mahdollisesti tarvittavien, fysiologisesti siedettävissä olevien, epäorgaanisten ja/tai orgaanisten kationien kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa kaikki X^1:llä merkityt ryhmät ovat ryhmiä O-X^2, joissa X^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai sellaisen alkuaineen yhtä metalli-ioniekvivalenttia, jonka järjestysluku on 20 - 32, 39 - 51 tai 57 - 83.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa yksi tai kaksi X^1:llä merkityistä ryhmistä ovat ryhm(i)ä $N(R^4)R^5$, jossa R^4:llä ja R^5:llä on patenttivaatimuksessa 1 mainittu merkitys.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa fysiologisesti siedettävissä olevina kationeina ovat natrium-, kalsium-, magnesium-, sinkki- tai orgaanisista emäksistä meglumiini, glukosamiini, arginiini, ornitiini, lysiini ja/tai etanoliamiini muodostuneet kationit.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on metoksibentsyyli-, etoksibentsyyli-, propoksibentsyyli-, butoksibentsyyli-, pentoksibentsyyli-, etoksietoksibentsyyli-, 2-(2-etoksietoksi)etoksibentsyyli-, bentsyylioksibentsyyli-, metyylibentsyyli-, etyylibentsyyli-, pro-

pyylibentsyyli-, butyylibentsyyli-, pentyylibentsyyli- tai bentsyylibentsyyliryhmä.

6. 3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihappo,
3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(bentsyylimetyyli)undekaanidihappo,
3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(4-etoksibentsyyli)undekaanidihapon dysprosiumkompleksi ja
3,6,9-triatsa-3,6,9-tris(karboksimetyyli)-2-(bentsyylimetyyli)undekaanidihapon ytterbiumkompleksi.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina paramagneettista metallia.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset metallikompleksit, joissa metalli on radioaktiivinen.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina jotakin lantanoidisarjan metallia.

10. Patenttivaatimusten 1 ja 9 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina gadoliniumia, dysprosiumia, holmiumia, erbiumia, lantaania, lutetiumia, terbiumia tai ytterbiumia.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina vismuttia, lyijyä tai hafniumia.

12. Patenttivaatimuksen 1 ja 7 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina mangaania tai rautaa.

13. Patenttivaatimuksen 1 ja 8 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina galliumia, indiumia tai teknetiumia.

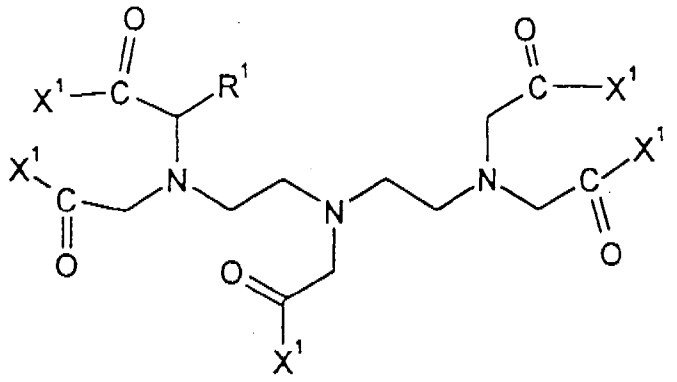
14. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset metallikompleksit, jotka sisältävät metallina natriumia, magnesiumia, kalsiumia tai sinkkiä.

15. Farmaseuttiset aineet, jotka sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista, fysiologisesti sie-

dettävissä olevaa yhdistettä, mahdollisesti lääkkeiden valmistuksessa tavanomaisten lisäaineiden kanssa yhdistettynä.

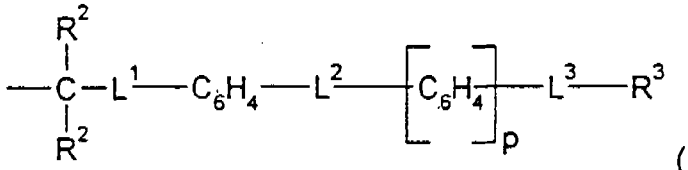
16. Farmaseuttiset aineet, jotka sisältävät ainakin yhtä patenttivaatimuksen 14 mukaista, fysiologisesti siedettävissä olevaa yhdistettä, mahdollisesti lääkkeiden valmistuksessa tavanomaisten lisäaineiden kanssa yhdistettynä.

17. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat yleistä kaavaa (I),



(I)

jossa R^1 tarkoittaa ryhmää, joka vastaa kaavaa (Ia),



(Ia)

jossa

p tarkoittaa lukua 0 tai 1,

R^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai haarautunutta tai haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, 1 - 6 C-atomia sisältävää ryhmää,

R^3 tarkoittaa vetyatomia tai haarautunutta tai haarautumatonta, tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, 1 - 6 C-atomia sisältävää ryhmää tai karboksyyliryhmää,

L^1 tarkoittaa suoraa sidosta tai C_{1-4}-alkyleeniketjua,

L^2 ja L^3 tarkoittavat kumpikin toisistaan riippumattomasti suoraa sidosta, happiatomia, rikkiatomia tai C_{1-10}-alkyleeniketjua, joka mahdollisesti on 1 - 3 happi- ja/tai 1 - 3 rikkiatomin katkaisema, jolloin kaksi tai useampia heteroatomeista ei saa olla suoraan toisiinsa sitoutuneina, ja

X^1:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti ryhmää O-X^2, jossa

X^2:lla on alla ilmoitettu merkitys,

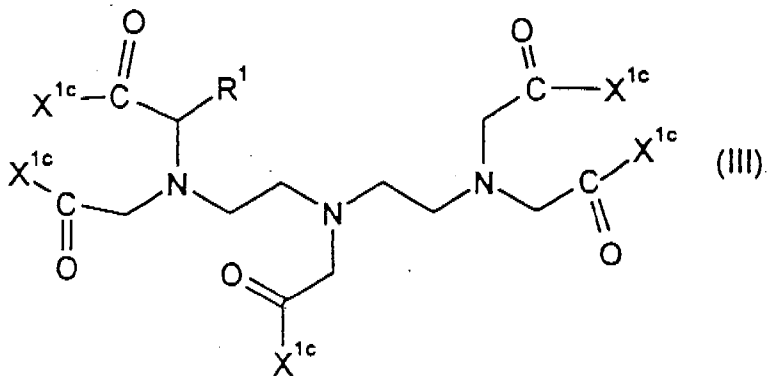
tai ryhmää $N(R^4)R^5$, jossa

R^4 ja R^5 tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai ryhmää R^1 tai

R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä (yhteinen amidityppiatomi mukaan luettuna) 4 - 8-jäsenisen renkaan, joka voi sisältää kaksi lisähappiatomia ja/tai kaksi karbonyyliryhmää ja/tai kaksi sulfonyyliryhmää,

X^2:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti vetyatomia tai sellaisen alkuaineen yhtä metalli-ioniekvivalenttia, jonka järjestysluku on 20 - 32, 39 - 51 tai 57 - 83;

t u n n e t t u siitä, että yhdisteistä, jotka vastaavat yleistä kaavaa (III),



(III)

jossa

R^1:llä on edellä mainittu merkitys, jolloin mahdolliset karboksyyliryhmät ovat suojatussa muodossa, ja

X^{1c}:t tarkoittavat toisistaan riippumattomasti ryhmää ZO- tai $N(R^4)R^5$, joissa R^4:llä ja R^5:llä on edellä mainittu merkitys ja Z tarkoittaa haponsuojausryhmää; poistetaan kaikki suojausryhmät ja tulokseksi saatavien kompleksinmuodostajien annetaan reagoida sellaisten alkuaineiden (metallien) oksidien tai suolojen kanssa, joiden järjestysluku on 20 - 32, 39 - 51 tai 57 - 83, poolisessa liuotteessa tai liuoteseoksessa ja lopuksi mahdollisesti läsnä olevat happamat vetyatomit vaihdetaan emäksillä neutraloimalla fysiologisesti siedettäviin kationeihin.

18. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö röntgendiagnostiikkaan soveltuvien aineiden valmistamiseen.

19. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö NMR-diagnostiikkaan soveltuvien aineiden valmistamiseen.

20. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö radiodiagnostiikkaan soveltuvien aineiden valmistamiseen.

21. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö maksan, sappirakon ja/tai sappitiehyiden röntgen-, NMR- ja/tai radiodiagnostiikkaan soveltuvien aineiden valmistamiseen.

22. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö maksan, sappirakon ja/tai sappitiehyiden tietokonetomografiadiagnostiikkaan soveltuvien aineiden valmistamiseen.

23. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 1 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö radioterapiaan soveltuvien aineiden valmistamiseen.

24. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 14 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö sellaisten aineiden valmistamiseen, jotka soveltuvat ei-toivottujen raskasmetallien poistamiseen elimistöstä.

25. Ainakin yhden patenttivaatimuksen 14 mukaisen, fysiologisesti siedettävissä olevan yhdisteen käyttö sellaisten aineiden valmistamiseen, jotka soveltuvat ei-toivottujen raskasmetallien poistamiseen maksasta.