

2310/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

1443:66002

Biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav komplexek, konjugátumaik, eljárás előállításukra és radiogyógyászati szerként való alkalmazásuk

The Dow Chemical Company, Midland, Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja:

Elsőbbsége: 1991. 12. 10. (07/806 069)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/10664

A nemzetközi bejelentés publikálásának száma: WO 93/11801

Kivonat

A találmány biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav vegyületek fémionokkal, például ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ ionokkal alkotott komplexeire vonatkozik. A komplexek kovalensen biológiailag aktív molekulához, például antitesthez vagy antitest fragmentumhoz kapcsolva konjugátummá alakíthatók. Ezek a komplexek és konjugátumok radiogyógyászati szerként gyógyításra és/vagy diagnosztikai célokra használhatók. A találmány kiterjed a komplexek és konjugátumok előállítási eljárásaira is.

3-5

2310/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

66002 A

Képviselő:

DANUBIA SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA KFT

Budapest

NS205 COFF 9/38
AG1K 31/66
AG1K 48/02
AG1K 43/00

Biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav komplexek, konjugátu-
maik, eljárás előállításukra és radiogyógyászati szerként
való alkalmazásuk

The Dow Chemical Company, Midland, Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

KIEFER Garry E., Lake Jackson, Texas,

SIMON Jaime, Angleton, Texas,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1992. 12. 10.

Elsőbbsége: 1991. 12. 10. (07/806 069)

Amerikai Egyesült Államok

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/US92/10664

A nemzetközi bejelentés publikálásának száma: WO 93/11801

77838-2506 TF/SM

A jelen találmány biciklo-poliaza-makrociklo-karbonsav ligandumok fémionokkal alkotott komplexeire és azok konjugátumaira vonatkozik, amelyek radiógyógyászati szerként, különösen rák kezelésére és/vagy diagnosztizálására alkalmasak. A találmány a komplexek előállítási eljárásait is szolgáltatja.

Radionuklidok különböző szervekhez és szövetekhez való szállítása sok kutatási témának volt tárgya mind diagnosztikai mind terápiai felhasználás céljából. Különféle molekulákat próbáltak ki, amelyek a hatóanyagot a kívánt helyre szállítanák és ugyanakkor stabilak lennének legalább addig, amíg a szállítórendszer a kívánt helyet eléri. Halogénezett (például ^{131}I -ot és $^{88\text{m}}\text{Br}$ -ot) tartalmazó szerves molekulákkal próbálkoztak. Így jódozott hippuránt használtak a vese-funkció tanulmányozására, ld. például a J. Nucl. Med. 23, 377-380 (1982) irodalmi helyen leírtakat. Monoklonális antitestnek szintén ^{131}I -dal való jelzését ajánlották rák kimutatására és gyógyítására, ld. például a Cancer Research [44, 5744-5751 (1984)] folyóiratban megjelent cikket.

A fém-radionuklidok különféle nukleáris és kémiai tulajdonsággal rendelkeznek. Így például a ^{201}Tl , ^{67}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{90}Y és az In és Ga különféle izotópjai csak néhányat képviselnek azok közül a radioizotópok közül, amelyeket már diagnosztikai leképezésre és/vagy gyógyításra alkalmaztak. Ezek közül a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ kémiáját tanulmányozták legjobban radiógyógyászati szerként való alkalmazás céljából. Például a Tc-difoszfónátokat vázrendszer leképezésére használják [ld. Subramanian és munkatársai, Radiology 149, 823-828 (1983)].

Loberg és munkatársai [J. Nucl. Med. 16, 533 (1975)] a májfunkciót voltak képesek olyan lipofil ^{99m}Tc komplexekkel tanulmányozni, amelyekben a Tc +3 oxidációs állapotban volt és az iminodiacetsav komplex töltése összességében -1 volt. Deutsch és munkatársai [Science 213, 85 (1981)] arzén- és foszfortartalmú ligandumokkal állított elő olyan Tc komplexeket, amelyek a szívben lokalizálódtak. Ezek a vegyületek Tc(III) magot tartalmaztak, az egész komplex töltése +1 volt. Volkert és munkatársai [Int'l J. Appl. Rad. Isotopes 35, 467-470 (1974)] szintén sikeresek voltak a Tc(III) agyszövethez való szállításában.

Mivel a ^{99m}Tc tiszta gamma-sugárzó, felhasználása csak a diagnosztikára korlátozódik. Ezért szükség van olyan részecske kibocsátó radioizotop komplexekre és/vagy konjugátumokra, amelyek a gyógyászatban használatók. Deutsch és munkatársai [Corina Int'l, Veronai and Raven Press, 733-740 (1990)] ^{186}Re és egy difoszfónát kombinációját alkalmazták csontdaganatok kezelésére. Simon és munkatársai (4 898 724 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás) ^{153}Sm és más ritkaföldfém radionuklidok amino-foszfonsavakkal való kombinációjának csontfájdalom és daganat kezelésére való felhasználását ismertetik.

A csontmetasztázisok kifejlődése általános és gyakran katasztrofális esemény a rákos beteg számára. Ezen metasztatikus károsodások által okozott fájdalom, patológiás törések, gyakori neurológiás deficit és fokozott mértékű mozgáskorlátozottság jelentősen rontja a rákos beteg életének minőségét. Az áttételes betegek száma nagy, mivel a

mell-, tüdő- vagy prosztatatarákban szenvedők közel 50%-ában kifejlődik a csontmetasztázis. Vese-, pajzsmirigy-, húgyhólyag-, méhnyak- és más daganatok esetében is megfigyeltek csontáttételt, azonban ezek együttesen csak 20%-át képviselik azon betegeknek, akiknél csontmetasztázis kialakul. Az áttételes csonttrák ritkán életveszélyes és esetenként a betegek a csontkárosodás felfedezést követően évekig élnek. Kezdetben a kezelés célja a fájdalom enyhítése, ezáltal a narkotikus és növekvő ambuláns kezelés szükségességének csökkentése. Valójában azt remélik, hogy a rákok közül néhány gyógyítható.

A radionuklidok csontáttételes rák kezelésére való alkalmazása valamikor az 1950-es évek elején kezdődött. A meszesedési zavar kezelésére egy radioaktív részecsek kibocsátó nuklid alkalmas formában való injektálását ajánlották. Kíváncsi, hogy egy ilyen nuklid a károsodott csontterületen koncentrálódjon és minimális mennyiségben jusson a lágy szövetbe és az egészséges csontba. Radioaktív foszfor (P-32 és P-33) vegyületeit ajánlották erre a célra, de a nukleáris és biolokalizációs tulajdonságok gátolták ezen vegyületek alkalmazását [E. Kaplan és munkatársai, J. Nucl. Med. 1(1), 1 (1960); 3 965 254 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás].

A csonttrák kezelésére egy másik kísérlet szerint bőrtartalmú foszforvegyületeket alkalmaztak. A testbe intravénásan injektált vegyületek a vázrendszerben akkumulálódtak. A kezelt területet azután neutronokkal sugározták be a bőr aktiválására és ezáltal egy terápiás

sugárdózis alkalmazására (4 399 817 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

A Re-186 difoszfonáttal készült komplexeinek felhasználását szintén ajánlották [L. Mathieu és munkatársai, Int. J. Applied Rad. and Isotopes, 30, 725-727 (1979); J. Weinenger, A. R. Ketring és munkatársai, J. Nucl. Med., 24(5), P125 (1983)]. Azonban ezen komplex előállítás és tisztítása a használhatóságát és széleskörű alkalmazhatóságát korlátozza.

A Sr-89-et szintén ajánlották áttételes csontkárosodásos betegek számára. Azonban a hosszú felezési idő (50,4 nap), a magas vérszint és az egészségeshez viszonyított kis károsodási arányok behatárolják a használhatóságát [N. Firusian, P. Mellin, C. G. Schmidt, J. Urology, 116, 764 (1976); C. G. Schmidt, N. Firusian, Int. J. Clin. Pharmacol., 93, 199-205 (1974)].

M. Eisenhut a csontáttétel olyan tüneti kezeléséről számol be, amelynél I-131-gyel jelzett α -amino-(3-jód-4-hidroxil-benzilidén)-difoszfonátot használt [M. Eisenhut, J. Nucl. Med., 25(12), 1356-1361 (1984)]. A radiojód terápiás radionuklidként való alkalmazása a jód azon jóliismert hajlamának köszönhető, hogy a pajzsmirigyben lokalizálódik. Eisenhut a jodidot ezen vegyület egyik lehetséges metabolitjaként említi.

Radionuklidok mészlerakódásos daganat terápiájára vagy csontfájdalom megszüntetésére való alkalmazását tárgyalják a 176 288 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben, ahol Sm-153, Gd-159, Ho-166, Lu-177 vagy Yb-

175 olyan ligandummal alkotott komplexeit használják, mint amilyen az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) vagy a hidroxi-etilén-diamin-triecetsav (HEEDTA). 1,4,7,10-tetraazaciklododekán részt tartalmazó makrociklusos rendszer Sm-153, Gd-159-, Ho-166, Lu-177 vagy Yb-175 izotóppal képzett komplexének mészlerakódásos tumor terápiájára vagy csontfájdalom enyhítésére való alkalmazását tárgyalják az 5 059 412 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, ez a komplex nagyon stabil és alacsonyabb töltéssel rendelkezik, mint a 176 288 számon nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentés szerinti.

Funkcióscsoportokat tartalmazó kelátképzőkről vagy bifunkciós koordinátorokról ismert, hogy képesek kovalens kötéssel olyan antitesthez kapcsolódni, amely rákos vagy daganatsejt epitopokra vagy antigénekre specifikus. Az ilyen antitest/kelátképző konjugátumok radionuklid komplexei a diagnosztikában és/vagy a terápiában olyan eszközként használhatók, amelyek a radionuklidot a rákos vagy daganatsejthez szállítják. Lásd például Meares és munkatársainak [Anal. Biochem. 142, 68-78 (1984)] és Krejcarek és munkatársainak [Biochem. and Biophys. Res. Comm. 77, 581-585 (1977)] a közleményeit.

Amino-karbonsav kelátképzőszereket már sok éve ismernek és tanulmányoznak. Az amino-karbonsavak jellemző példái a nitrilo-triecetsav (NTA), etilén-diamino-tetraecetsav (EDTA), hidroxi-etil-etilén-diamin-triecetsav (HEDTA), dietilén-triamin-pentaecetsav (DTPA), transz-1,2-diaminociklohexántetraecetsav (CDTA) és az 1,4,7,10-

tetraazaciklododekán-tetraecetsav (DOTA). Számos olyan bifunkciós kelátképzőszert javasoltak és állítottak elő, amelynek alapját amino-karbonsav képezi. Például a DTPA gyűrűs dianhidridjéről [Hnatowich és munkatársai, Science 220, 613-615 (1983); 4 479 930 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás] és a DTPA vegyes karboxi-szénsavanhidridjeiről számoltak be [Gansow, 4 454 106 és 4 472 509 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás; Krejcarek és munkatársai, Biochem. and Biophys. Res. Comm. 77, 581-585 (1977)]. Amikor az anhidrideket fehérjéhez kapcsolják, a kapcsolódás amidkötés révén jön létre, így a dietilén-triamin (DETA) vázon eredetileg jelenlevő öt karboxi-metil-csoport közül négy marad szabadon [Hnatowich és munkatársai, Int. J. Appl. Isot. 33, 327-332 (1982)]. Emellett a 4 432 907 és 4 352 751 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban olyan bifunkciós kelátképzőket ismertetnek, amelyek alkalmasak fémionoknak "szerves célmolekulákhoz vagy antitestekhez való kötésére". Mint az előző esetben is, a kapcsolás a diamin-tetraecetsav-dianhidrid segítségével kialakult amidcsoporton keresztül jön létre. Az anhidridekre példaként az EDTA, CDTA, propilén-diamin-tetraecetsav és fenilén-1,2-diamin-tetraecetsav dianhidridjeit említhetjük. Egy újabb, a 4 647 447 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egy komplexképző sav anionjával alkotott néhány komplex só alkalmazását említi különféle diagnosztikai módszerek esetében. A komplexképző sav karboxilcsoportja részvételével történik a konjugáció, ami egy amidkötésen keresztüli kap-

csolódást eredményez.

A J. Radioanal. Chem. 57(12), 553-564 (1980) irodalmi helyen Paik és munkatársai p-nitro-benzil-bromid alkalmazásáról számolnak be "blokkolt" dietilén-triaminnal, azaz bisz(2-ftálimido-etil)-aminnal való reakcióban, majd a védőcsoport eltávolítása és karboxi-metilezés után, amelyet klór-ecetsavval végeznek, N'-(p-nitro-benzil)-dietilén-triamin-N,N,N',N'-tetraacet-savat kapnak. Mivel itt is nitrogénatomon keresztül történik a kapcsolás, tetraacet-savszármazékhoz jutnak. A bifunkciós kelátképzőszerek konjugálását és indiummal való kelát képzését írják le. A nitrogénatom helyettesítését Eckelman és munkatársai is ismertetik a J. Pharm. Sci. 64(4), 704-706 (1975) irodalmi helyen, amely úgy történik, hogy aminokat, így "etilén-diamint vagy dietilén-triamint megfelelő alkil-bromidokkal visznek reakcióba karboxi-metilezés előtt". A vegyületeket potenciális radiógyógyászati leképező szerekként ajánlják.

Az amino-karbonsav funkciós csoportjain alapuló bifunkciós kelátképzőszerek egy másik csoportját szintén részletesen ismerteti az irodalom. Így, Sundberg, Meares és munkatársai a J. Med. Chem. 17(12), 1304 (1974) irodalmi helyen az EDTA bifunkciós analógjait írják le. Ezen vegyületek képviselői az 1-(p-amino-fenil)-etilén-diamin-tetraecetsav és az 1-(p-benzoldiazónium)-etilén-diamin-tetraecetsav. A fehérjéhez a para-helyettesítőn keresztül való kapcsolást és a radioaktív fémionoknak a kelátképző csoportokhoz való kötését ismertetik. A vegyületek a Biochem. and Biophys.

Res. Comm. 75(1), 149 (1977) irodalmi helyen és a 3 994 966 valamint a 4 043 998 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban is közlésre kerültek. Fontos megjegyezni, hogy az aromás csoport EDTA-szerkezetéhez való kapcsolása az etilén-diamin-váz szénatomján keresztül történik. EDTA, HEDTA és DPTA vegyületeken alapuló optikailag aktív bifunkciós kelátképzőszereket ismertetnek a 4 622 420 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Ezekben a vegyületekben egy alkilénecsoporthoz köti az aromás csoportot (amely a fehérjéhez való kapcsolódáshoz szükséges csoportokat tartalmazza) a kelátképző csoportokkal rendelkező poliamin szénatomjához. Ilyen vegyületekkel kapcsolatban hivatkozhatunk többek között még Brechbiel és munkatársai cikkére [Inorg. Chem. 25, 2772-2781 (1986)], a 4 647 447 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásra és a WO 86/06384 számon nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésre.

Még újabban bizonyos makrociklusos bifunkciós kelátképzőszerekről és ezek réz-kelát konjugátumainak diagnosztikai és gyógyászati alkalmazásáról számolnak be a 4 678 667 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és Moi és munkatársai az Inorg. Chem. 26, 3458-3463 (1987) irodalmi helyen. Az amino-karbonsav funkciós rész a gyűrűs poliamin egyik gyűrű-szénatomján át kapcsolódik a bifunkciós kelátképző molekula további részéhez. Így a kapcsolórész (linker) egyik végén a ciklusos poliamin gyűrűszénatomjához, másik végén olyan funkciós csoporthoz kötődik, amely a fehérjével képes reagálni.

A bifunkciós kelátképzőszerek egy említésre méltó további csoportja olyan vegyületekből áll, amelyekben a molekula kelátképző, azaz amino-karbonsav része nitrogénatomon keresztül kötődik a molekula fehérjével reagálni képes csoportot tartalmazó részéhez. Példaként említjük a Mikola és munkatársai által a 84/036988 számon 1984. szeptember 27-én nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésben leírt olyan bifunkcionális kelátképzőszert, amely p-nitro-benzil-bromid és DETA reakciójával, majd a termék bróm-ecetsavval való reagáltatásával készült amino-karbonsav. A nitrocsoportot a megfelelő aminocsoporttá redukálják, az aminocsoportot pedig tiofoszfénnel izotiocianátocsoporttá alakítják. Ezek a vegyületek bifunkciós kelátképzőszerek, amelyek lantanidákkal képesek komplexet alkotni, amely komplexeket viszont bioorganikus molekulákhoz lehet kapcsolni, és a termékek diagnosztikai szerekként alkalmazhatók. Mivel a molekula linkerrészének kapcsolása az aminokarbonsav egyik nitrogénatomján keresztül történik, a kelátképzés szempontjából egy potenciális amino-karboxilcsoport elvész. Így olyan DETA-n alapuló bifunkciós kelátot állítanak elő, amely négy (nem öt) savcsoportot tartalmaz. Ilyen tekintetben a bifunkciós kelátképzők ezen csoportja hasonlít azokhoz, amelyeknél a fehérjéhez való kapcsolódás amidcsoporton keresztül történik és egy kelátképző karboxilcsoport elvesztésével jár.

Nemrégiben Carney, Rogers és Johnson előadásainak (3rd. Int'l. Conf. on Monoclonal Antibodies for Cancer: San Diego, California - 2/4-6/88) "Absence of Intrinsically Higher

Tissue Uptake from Indium-111 Labeled Antibodies: Co-administration of Indium-111 and Iodine-125 Labeled B72.3 in a Nude Mouse Model" és "Influence of Chelator Denticity on the Biodistribution of indium-111 Labeled B72.3 Immunoconjugates in Nude Mice" címmel jelentek meg a kivonatai. Indium-111 EDTA és DTPA bifunkciós kelátképzőszerezrel alkotott komplexének bioeloszlását ismertetik. Az aromás gyűrű az EDTA/DTPA részekhez egy acetát-metiléncsoporton keresztül kötődik. Szintén nem régen egy konferencián D. K. Johnson és munkatársai [Florida Conf. on Chem. in Biotechnology, April 26-29 (1988), Palm Coast, FL] EDTA és DTPA olyan bifunkciós származékairól számoltak be, amelyekben a p-izotiocianátobenzil-csoport az egyik karboxi-metil-csoport metilén-szénatomján keresztül kapcsolódik. Korábban Hunt és munkatársai a 4 088 747 és 4 091 088 számú (1978) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban etilén-diamin-diecetsavon (EDDA) alapuló kelátképzőszereket ismertettek, amelyekben az EDDA részhez az aromás gyűrű alkilén- vagy acetát-metilén-csoporton keresztül kapcsolódik. A vegyületekről azt mondják, hogy kelátként hepatobiliáris funkció vizsgálatára alkalmasak. Az előnyös fém a technécium-99m. Az indium-111 és indium-113m is használható radionuklid leképezéshez.

Más komplexeknek olyan alkalmazásai ismertek, amihez radiofrekvenciát használnak hipertermia indukálására (61 158 931 számon közzétett japán szabadalmi bejelentés) és fluoreszcens-immunirányított terápiára (fluorescent immunoguided therapy, FIGS) [K. Pettersson és munkatársai, Clinical Chem. 29(1), 60-64 (1983) és C. Meares és munkatársai, Acc. Chem.

Res. 17, 202-209 (1984)].

Következésképpen előnyös lenne olyan komplex rendelkezésre bocsátása, amely nem disszociál könnyen, a kívánt szövet kivételével az egész szervezetből gyorsan kiürül, és valamely antitesthez kapcsolódik a kívánt eredmény eléréséhez.

Előnyösen a jelen találmány szerint stabil fémkomplexek új típusa válik hozzáférhetővé, különösen olyan fémeket tartalmazó komplexeké, amelyek kémiaiilag a ritka földfémekhez vagy a pszeudo-ritkaföldfémekhez tartoznak. A jelen találmány kitanítást ad ezen komplexek alkalmazására és arra vonatkozóan, hogy a komplexek töltésének és lipofil jellegének variációja előnyösen változtathatja meg bioeloszlásukat, amikor egy állat testébe kerülnek. Ezen komplexek biológiailag aktív anyagokkal, így antitesttel alkotott konjugátumai szintén a jelen találmány részét képezik. Ezek a komplexek és konjugátumok alkalmas gyógyszerészeti hordozókkal készítményekké alakíthatók és emlősnek diagnózis és/vagy kezelés céljából beadhatók.

A jelen találmány új komplexre, amely egy (I) általános képletű biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav ligandum - a képletben

R jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy karboxilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

azzal megkötéssel, hogy ha n értéke 2, akkor X és Y

- összesen két vagy több hidrogénatom; és ha n értéke 3, akkor X és Y összesen három vagy több hidrogénatom;
- T** jelentése hidrogénatom, 1-18 szénatomos alkilcsoport, karboxilcsoport, hidroxilcsoport vagy szulfocsoport, (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport, a képletekben R^1 jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport; R^4 jelentése hidrogénatom, nitrocsoport, aminocsoport, izotio-cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemikarbazidocsoport, maleimidocsoport, bróm-acetamido-csoport vagy karboxil-csoport; R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; az a megkötéssel, hogy amikor R^2 hidroxilcsoport, az R^2 csoportot tartalmazó R -ben X és Y hidrogénatom;
- azzal a megkötéssel, hogy legalább egy T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy ha egy T jelentése (b) általános képletű csoport, akkor abban az R -ben egy X vagy Y lehet karboxilcsoport és minden más X és Y abban az R -ben hidrogénatom;
- A** jelentése CH , N , $C-Br$ vagy $C-Cl$ képletű vagy $C-OR^3$, $C-OR^8$, $N^+-R^5X^-$ vagy (e) általános képletű csoport; ezekben
- R^3 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy legalább egy R^4 csoporttal helyettesített benzilcsoport, ahol R^4 jelentése a fenti;

- R^5 jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy legalább egy R^4 csoporttal helyettesített benzilcsoport, ahol R^4 jelentése a fenti;
- R^8 jelentése 1-16 szénatomos alkil-amino-csoport;
- X^- jelentése Cl^- , Br^- , I^- vagy $H_3CCO_2^-$ képletű csoport;
- Q és Z jelentése egymástól függetlenül CH , N , $N^+-R^5X^-$, $C-CH_2-OR^3$ vagy $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport; amelyekben
- R^3 és R^5 jelentése a fenti;
- R^6 jelentése $-O-(1-3 \text{ szénatomos alkil})-$, hidroxil- vagy NHR^7 általános képletű csoport; ebben
- R^7 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy egy biológiailag aktív anyag;
- X^- jelentése a fenti;
- vagy gyógyászatilag elfogadható sói;
- azzal a megkötéssel, hogy:
- ha Q, A vagy Z egyike N vagy $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, akkor a másik kettő jelentése CH csoport;
 - ha A jelentése $C-Br$ vagy $C-Cl$ képletű vagy $C-OR^3$ vagy $-C-OR^8$ általános képletű csoport, akkor Q és Z jelentése egyaránt CH csoport;
 - R^4 , R^7 és R^8 összege, ha jelen vannak, nem lehet 1-nél nagyobb; és
 - Q és Z közül csak az egyik jelenthet $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoportot, és ha Q és Z egyike $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, akkor A jelentése CH csoport - és
- ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{111}In ,

^{113m}In vagy ^{115m}In fémion komplexe, valamint gyógyászati lag elfogadható sóira vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek komplexei különféle, általában +3 állapotban levő fémionokat tartalmaznak, amelyeket a következők közül választunk:

szamárium (^{153}Sm), lutécium (^{177}Lu), gadolínium (^{159}Gd), promécium (^{149}Pm), lantán (^{140}La), itterbium (^{175}Yb), holmium (^{166}Ho), ittrium (^{90}Y), szkandium (^{47}Sc), rénius (^{186}Re) vagy (^{188}Re), prazeodímium (^{142}Pr), technécium (^{99m}Tc), gallium (^{67}Ga) vagy (^{68}Ga), ródium (^{105}Rh), ruténium (^{97}Ru), indium (^{111}In), (^{113m}In) vagy (^{115m}In); előnyösek a ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{142}Pr , ^{99m}Tc , ^{47}Sc , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{115m}In ; különösen előnyös a ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{115m}In ; legelőnyösebb a ^{153}Sm , ^{177}Lu vagy a ^{166}Ho . A gammasugárzó komplexek, így a ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{97}Ru komplexek diagnosztikai szerként használhatók. A részecske kibocsátó komplexek, így a ^{149}Pm , ^{142}Pr , ^{90}Y vagy ^{175}Yb komplexek gyógyszerként alkalmazhatók. A gammasugarat és részecskéket is kibocsátó komplexek, így a ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{166}Ho , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh vagy ^{115m}In komplexek diagnosztikai és terápiás szerként egyaránt használhatók. Az így képzett komplexek önmagukban vagy kovalensen antitesthez vagy annak fragmentumához kötve alkalmazhatók diagnosztikai vagy gyógyítási célokra. Az ilyen konjugátumok és komplexek diagnosztikai és/vagy terápiás szerekként használhatók.

Különösen előnyösek azon (I) általános képletű vegyüle-

tek komplexei, amelyekben
 X és Y jelentése hidrogénatom;
 n értéke 1; vagy
 A, Q és Z jelentése CH csoport.

Az (I) általános képletű bifunkciós komplexek kívánatosak a jelen találmány szerinti konjugátumok előállításához. Az ilyen komplexek olyan ligandumot tartalmaznak, ahol

egy R-ben a T molekularész (b) vagy (c) általános képletű csoport, ezekben R^2 és R^4 jelentése a fenti, különösen a két R^4 -et nem tartalmazó R-ben mindkét T jelentése $P(O)R^1OH$ csoport, ebben R^1 jelentése a fenti, vagy ahol a két R^4 -et nem tartalmazó R-ben egyik T karboxilcsoport és a másik T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése a fenti; előnyösen olyan fenti T-t tartalmazó csoport, amelyben X és Y egyike karboxilcsoport;

és azok a ligandumok is előnyösek, amelyekben n értéke 1 és/vagy a megmaradó X és Y jelentése hidrogénatom; vagy

A $C-OR^3$ vagy $C-OR^8$ általános képletű csoport, amelyben R^3 és R^8 jelentése a fenti, vagy (e) általános képletű csoport, ebben R^4 jelentése a fenti; vagy

A jelentése CH csoport, Q és Z egyike CH csoport és a másik $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^7 jelentése a fenti;

különösen azok a ligandumok, amelyekben R^6 jelentése NHR^7 általános képletű csoport, ebben R^7 biológiailag aktív anyag.

A jelen találmány szerinti komplexek és konjugátumok beteg állapotok, így rák diagnosztizálására vagy terápiájára

alkalmazhatók.

A jelen találmány szerinti komplexek és konjugátumok úgy tervezhetők, hogy olyan speciális töltéssel rendelkezzenek, amely előnyösen befolyásolja az *in vivo* biolokalizációt. Például, ha a fémion töltése +3, a következő termékek kaphatók:

A) az össztöltés -2 vagy több, ha

három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése OH és n értéke 1; vagy

két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése OH, a harmadik R-ben T jelentése karboxilcsoport és n értéke 1; vagy

két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése OH, a harmadik R-ben T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport és n értéke 1; vagy

két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése OH, a harmadik R-ben T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos)alkil-csoport és n értéke 1; vagy

B) az össztöltés -1, ha

egy R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése OH és a két másik R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos)alkil-csoport és n értéke 1; vagy

egy R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése OH és a másik két R csoportban T

jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport és n értéke 1; vagy

egy R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése OH csoport, és a két másik R csoportban T jelentése karboxilcsoport és n értéke 1; vagy C) az össztöltés semleges, ha

a három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ezekben R^1 jelentése $-O-(1-5$ szénatomos alkil)-csoport és n értéke 1; vagy

a három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ezekben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport és n értéke 1; vagy D) az össztöltés +1, ha

az A , Q vagy Z egyike $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, ebben R^5 és X^- jelentése a fenti; és egy R -ben a T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy $-O-(1-5$ szénatomos alkil)-csoport; és a másik két R csoportban a T jelentése karboxilcsoport vagy $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy $-O-(1-5$ szénatomos alkil)-csoport; és minden X és Y hidrogénatom.

A komplexek és konjugátumok állatoknak beadható gyógyszeralkalmazásilag elfogadható formába hozhatók.

A jelen találmány szerinti ligandumok más fémionokkal együtt kontrasztanyagokként, például mágneses rezonancia leképezésre is használhatók. Az ilyen komplexek és konjugátumok alkalmazását egy párhuzamos bejelentésben ismertetjük.

A jelen találmány szerinti komplex (I) általános képletű ligandumának elnevezéséhez a számozás az (I)

általános képleten látható.

A jelen találmány olyan radiogyógyászati szerek kifejlesztésével foglalkozik, amelyekben a radiogyógyászati szernek a kívánt szövethez való helyspecifikus szállítását lehetővé tevő keláton szintetikus módosításokat végeztünk. Ennek előnye abban mutatkozik meg, hogy a szövetaffinitás alapján a radiogyógyászati szer szállítása a kívánt területre megnő. Az (I) általános képletű komplex specificitása a komplex összes töltésének és lipofil jellegének beállításával szabályozható. A komplex összes töltése -3 és +1 között változhat. Például egy olyan komplex összes töltése, amely 2 vagy több PO_3H_2 csoportot tartalmaz, nagyon negatív, és ilyenkor a csont általi felvétel várható; míg ha a komplex összes töltése 0 (így semleges), a komplex képes lehet a vér-agy gáton való áthaladásra, és így normális agyi felvétel is lehetségessé válhat.

A szövetspecificitás úgy is kialakítható, hogy a kelátot ionos vagy kovalens kötéssel egy természetben előforduló vagy szintetikus molekulához kapcsoljuk, amely a kívánt célszövetre nézve specifikus. Ezen megközelítés egyik módjaként monoklonális antitestekkel konjugált kelátok alkalmazását említhetjük, amely antitestek a radioaktív kelátot a beteg szövethez szállítják és így lehetővé teszik a diagnózist és gyógyítást.

Az (I) általános képletű radiogyógyászati szerek közül különösen előnyösek a semleges töltésűek a jelen találmány szerinti konjugátumok előállítására, mivel minimálisra csökkentik a kelát és a fehérje közötti nem kívánatos ionos

kölcsönhatásokat, így megőrzi az antitest immunreakciós készségét.

Noha nem kívánunk az elmélethez ragaszkodni, úgy gondoljuk, hogy amikor egy töltéssel bíró találmány szerinti komplexet készítünk (például -2 vagy -3 a csont, -1 a máj vagy +1 a szív számára), a kelátban az ionos töltések módosítása befolyásolhatja a biolokalizációt. Így, ha az antitest vagy más irányító rész szintén ugyanolyan helyspecifitású, akkor a konjugátum kétszeresen segíti a megfelelő helyre való szállítást.

Az (I) általános képlettel és a jelen találmánnyal kapcsolatban használt fogalmakat az alábbiakban határozzuk meg. Az "1-3 szénatomos alkilcsoport", "1-5 szénatomos alkilcsoport", "1-18 szénatomos alkilcsoport" egyenes vagy elágazóláncú alkilcsoport lehet. Az "állat" meghatározás magába foglalja a melegvérű emlősöket, előnyösen az embereket is.

A "biológiailag aktív anyag" például dextránra, peptidre vagy olyan molekulákra, amelyek a receptorral szemben specifikus affinitással rendelkeznek, vagy előnyösen antitestekre vagy antitest fragmentumokra utal.

Az "antitest" fogalmába bármilyen poliklonális, monoklonális, kimérás antitest vagy heteroantitest, előnyösen monoklonális antitest beletartozik; az "antitest fragmentum" Fab és F(ab')₂ fragmentumokat foglal magába, és az antitest bármely olyan részletét, amely a kívánt epitop vagy epitopok vonatkozásában specifikus. Amikor a "radioaktív fémkelát/antitest konjugátum" vagy "konjugátum" kifejezést

használjuk, az "antitest" teljes antitesteket és/vagy antitest fragmentumokat jelent, beleértve azok félszintetikusan vagy génsebészetiileg módosított változatait is. Lehetséges antitestek a 1116-NS-19-9 (anti-vastag- és végbél carcinoma), 1116-NS-3d (anti-CEA), 703D4 (anti-humán tüdőrák), 704A1 (anti-humán tüdőrák), CC49 (anti-TAG-72), CC83 (anti-TAG-72) és B72.3. A 1116-NS-19-9, 1116-NS-3d, 703D4, 704A1, CC49, CC83 és B72.3 jelű hibridóma sejtvonalak az American Type Culture Collection gyűjteményben ATCC HB 8059, ATCC CRL8019, ATCC HB 8301, ATCC HP 8302, ATCC HB 9459, ATCC HB 9453 és ATCC HB 8108 azonosító szám alatt vannak letétbe helyezve.

A leírásban a "komplex" a jelen találmány szerinti, például (I) általános képletű vegyület fémionnal alkotott komplexére utal, amely legalább egy fémiont tartalmaz kelát formájában vagy bezárva; a "konjugátum" olyan fémion-kelátot jelent, amely kovalensen kapcsolódik egy antitesthez vagy antitest fragmentumhoz. A "bifunkciós koordinátor", "bifunkciós kelátképzőszerszer" és a "funkcionálisan átalakított kelátképző" azonos értelemben használható fogalmak, és olyan vegyületekre utalnak, amelyek egy fémionnal kelátot alkotni képes molekularészt és egy, az előbbi részhez kovalenesen kapcsolódó olyan molekularészt tartalmaznak, amely egy antitesttel vagy antitest fragmentummal kovalens kötést képes létrehozni.

Az itt leírt, (I) általános képlettel jellemzett bifunkciós kelátképzőszerek a fémionokat keláttá alakítják vagy magukba zárják, így fémion-kelátok, más szóval komple-

kek előállítására használhatók. A komplexek a funkciós csoportok jelenléte miatt, amelyeket az (I) általános képletben R^4 és R^8 képvisel, biológiailag aktív anyagokhoz, így dextránhoz, valamely receptorral szemben specifikus affinitású molekulákhoz vagy előnyösen antitestekhez vagy antitest fragmentumokhoz kovalensen kapcsolhatók. Így az itt leírt komplexek kovalensen köthetők valamely antitesthez vagy antitest fragmentumhoz vagy speciális affinitással rendelkezhetnek valamely receptorral szemben és ekkor ezeket "konjugátumok"-nak nevezzük.

A "gyógyászatiilag elfogadható sók" meghatározás a leírásban az (I) általános képletű komplex vagy konjugátum bármilyen sójára vagy sókeverékére utal, amely eléggé nem toxikus ahhoz, hogy állatok, előnyösen emberek gyógyítására vagy a diagnosztikában használhatók legyenek. Így a sók a jelen találmány szerint használhatók. A standard reakciókkal képezett sók szerves és szervetlen forrásainak példáuliként a következőket említjük: kénsav, hidrogén-klorid, foszforsav, ecetsav, borostyánkősav, citromsav, tejsav, maleinsav, fumársav, palmitinsav, kólsav, pamoessav, mukonsav, glutaminsav, glükonsav, d-kámforsav, glutársav, glikolsav, ftálsav, borkősav, hangyasav, laurinsav, sztearinsav, szalicilsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, szorbinsav, pikrinsav, benzoessav és fahéjsav és más alkalmas savak. A sók magukba foglalják a standard reakcióval szerves vagy szervetlen forrással, így ammóniumionnal, alkálifémionokkal, alkáliföldfém-ionokkal és más hasonló ionokkal képezett sókat. Különösen előnyösek az (I) általános képletű

kek előállítására használhatók. A komplexek a funkciós csoportok jelenléte miatt, amelyeket az (I) általános képletben R^4 és R^8 képvisel, biológiailag aktív anyagokhoz, így dextránhoz, valamely receptorral szemben specifikus affinitású molekulákhoz vagy előnyösen antitestekhez vagy antitest fragmentumokhoz kovalensen kapcsolhatók. Így az itt leírt komplexek kovalensen köthetők valamely antitesthez vagy antitest fragmentumhoz vagy speciális affinitással rendelkezhetnek valamely receptorral szemben és ekkor ezeket "konjugátumok"-nak nevezzük.

A "gyógyászati lag elfogadható sók" meghatározás a leírásban az (I) általános képletű komplex vagy konjugátum bármilyen sójára vagy sókeverékére utal, amely eléggé nem toxikus ahhoz, hogy állatok, előnyösen emberek gyógyítására vagy a diagnosztikában használhatók legyenek. Így a sók a jelen találmány szerint használhatók. A standard reakciókkal képezett sók szerves és szervetlen forrásainak példáuliként a következőket említjük: kénsav, hidrogén-klorid, foszforsav, ecetsav, borostyánkősav, citromsav, tejsav, maleinsav, fumársav, palmitinsav, kőlsav, pamoosav, mukonsav, glutaminsav, glükonsav, d-kámforsav, glutársav, glikolsav, ftálsav, borkősav, hangyasav, laurinsav, sztearinsav, szalicilsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, szorbinsav, pikrinsav, benzoosav és fahéjsav és más alkalmas savak. A sók magukba foglalják a standard reakcióval szerves vagy szervetlen forrással, így ammóniumionnal, alkálifémionokkal, alkáliföldfém-ionokkal és más hasonló ionokkal képezett sókat. Különösen előnyösek az (I) általános képletű

komplexek vagy konjugátumok kálium-, nátrium- vagy ammóniumsói. A fenti sók keverékei is a sók körébe tartoznak.

A jelen találmány szerinti komplexek vagy konjugátumok (I) általános képletű ligandumot tartalmaznak. A ligandumokat különféle eljárásokkal állítjuk elő. Az ilyen eljárások jellemző általános szintetikus megközelítéseit az alábbi reakcióvázlatok mutatják be.

Az 1. reakcióvázlaton olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása látható, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de olyan vegyületek szintén előállíthatók, amelyekben n értéke 2 vagy 3, a reagensben végzett megfelelő változtatással), az R csoportban T PO_3H_2 csoport, és Q, A és Z CH csoport.

A 2. reakcióvázlat X és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületek előállítását szemlélteti, amelyekben n értéke 1 (de az eljárás a reagensek megfelelő megváltoztatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), és az R csoportban T jelentése $\text{P}(\text{O})\text{R}^1\text{OH}$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése $-\text{O}-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-\text{csoport}$; és Q, A és Z CH csoport.

A 3. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek szintézisét részletezi, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagensek megfelelő megváltoztatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $\text{P}(\text{O})\text{R}^1\text{OH}$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport; és Q, A és Z jelentése CH csoport.

A 4. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; A C-Br csoport; és Q és Z jelentése CH csoport.

Az 5. reakcióvázlat szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állíthatunk elő, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; A (e) általános képletű csoport, ebben R^4 hidrogénatom, nitro-csoport, aminocsoport vagy tiocianátocsoport; és Q és Z jelentése CH csoport.

A 6. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását szemlélteti, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; A C-OR⁸ általános képletű csoport, ebben R^8 jelentése 1-5 szénatomos alkil-amino-csoport; és Q és Z

jelentése CH csoport.

A 7. reakcióvázlat szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket kaphatunk, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; Z jelentése $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, ebben R^6 jelentése hidroxilcsoport; és A és Q jelentése CH csoport.

A 8. reakcióvázlaton látható módon olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; Z jelentése $C-CH_2-OR^3$ általános képletű csoport, ebben R^3 jelentése benzilcsoport; és Q és A jelentése CH csoport.

A 9. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek szintézisét mutatja, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport vagy 1-5

szénatomos alkilcsoport; Az N vagy $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, ebben R^5 jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport és X^- jelentése a fenti; és Q és Z jelentése CH csoport.

A 10. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását szemlélteti, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; Q jelentése $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, ebben R^5 jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport és X^- jelentése a fenti; és A és Z jelentése CH csoport.

A 11. reakcióvázlatnak megfelelően olyan (I) általános képletű vegyületek állíthatók elő, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), az R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})$ -csoport vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport; Q jelentése N vagy $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, ebben R^5 jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport és X^- jelentése a fenti; és A és Z jelentése CH csoport.

A 12. reakcióvázlaton olyan (I) általános képletű vegyületek előállítása látható, amelyekben X és Y hidrogénatom, n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, ame-

$P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport vagy $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport, X és Y jelentése hidrogénatom; és a 6-os helyzetű R csoportban T jelentése (b) általános képletű csoport, ebben R^4 nitrocsoport vagy aminocsoport; X és Y egyike hidrogénatom és a másik karboxilcsoport; és A , Q és Z jelentése CH csoport.

A 16. reakcióvázlat olyan (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, amelyekben n értéke 1 (de az eljárás a reagens megfelelő változtatásával olyan vegyületek előállítására is alkalmas, amelyekben n értéke 2 vagy 3), a 3-as és 6-os helyzetű R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport vagy $-O-(1-5 \text{ szénatomos alkil})-$ csoport, X és Y jelentése hidrogénatom; és a 9-es helyzetű R csoportban T jelentése (b) általános képletű csoport, ebben R^4 jelentése nitrocsoport vagy aminocsoport; X és Y egyike hidrogénatom és a másik karboxilcsoport; és A , Q és Z jelentése CH csoport.

A fenti vázlatokon az általános eljárás leírását speciális lépések szemléltetik, amelyekkel a reakció megvalósítható. Ezen eljárási lépéseket általánosan a következőkben írjuk le.

Az 1. reakcióvázlat a kereskedelembe kapható bisz(piridil-alkohol) (1) tionil-kloriddal való halogénezésével kezdődik. Az alkoholnak elektrofil szubsztitrátá alakítására alkalmas hasonló eljárások, így toluolszulfonil-kloriddal, hidrogén-bromiddal vagy hidrogén-kloriddal végzett kezelések hasonlóan reakcióképes

terméket eredményeznek, amelyek jól használhatók a következő gyűrűzárási reakcióban. Az irodalomban számos makrociklizálási eljárás található, és a kívánt tetraazamakrociklust (3) Stetter és munkatársainak a Tetrahedron 37, 767-772 (1981) irodalmi helyen leírt módszerével állítottuk elő. Azóta még általánosabban alkalmazható eljárásokat is publikáltak, amelyek jó hozammal és enyhébb körülmények között szolgáltatnak hasonló makrociklusokat [A. D. Sherry és munkatársai, J. Org. Chem. 54, 2990-2992 (1989)]. A közbenső termék makrociklus detozilezését [(3) (4)] savas körülmények között, jó hozammal végeztük. A redukтив detozilezési eljárás is jól ismert az irodalomban, és a jelen reakció-sorra is adaptálható. A trisz(amino-foszfonsav)-származékok (5; PCTMP) előállítására a foszfonometilezést a szokásos Mannich-bázisos körülmények között foszforsavval és formaldehiddel végeztük.

A foszfonsavszármazékok mellett foszfonát-észterek [például (6) általános képletű vegyületek] is előállíthatók szerves körülmények között alkoholokban vagy aprotikus oldószerekben, például acetonitrilben, benzolban, toluolban vagy tetrahidrofuránban a kívánt dialkil-foszfitot használva nukleofil komponensként (ld. a 2. reakcióvázlatot). Az amin reakciókészségétől függően ezeket a reakciókat kb. -10 és kb. 100°C közötti hőmérsékleten végezhetjük. Emellett a trialkil-foszfitokat is alkalmazhatjuk hasonló Mannich körülmények között, így a foszfonát-észtereket a foszfor(III) foszfor(V)-té oxidálásával kapjuk egy molekula alkohol egyidejű elvonásával (Arbuzov reakció). Ezeket a

reakciókat oldószer jelenlétében vagy távollétében végezhetjük. Ha alkoholokat használunk a dialkil- vagy trialkil-foszfitos reakcióknál, annak érdekében, hogy az átészterezés révén további vegyületek keletkezését elkerüljük, érdemes olyan alkoholt alkalmazni, amelyből a megfelelő foszfonát-észter származik. Ilyen típusú észtereket alfa-halogén-dialkil-foszfonátok N-alkilezésével is előállíthatunk oldószerekben, például acetonitrilben, kloroformban, dimetil-formamidban, tetrahidrofuránban vagy 1,4-dioxánban nemnukleofil bázis, például kálium-karbonát hozzáadásával, szoba- vagy magasabb hőmérsékleten. A keletkezett perészter közbeni termék bázikus körülmények között (vizes hidroxid-oldat, $\text{pH} = 8-14$, $30-110^\circ\text{C}$) könnyen a megfelelő félsav-származékká hidrolizál.

A 3. reakcióvázlaton látható makrociklusos metil-foszfinsavakat [(10) és (11)] a 2. reakcióvázlatnál leírtához hasonló módon állíthatjuk elő. Nukleofil reagensként dietoxi-metil-foszfint és paraformaldehidet használva a kondenzációt például tetrahidrofurán, dimetil-formamid, dioxán, acetonitril oldószerekben vagy alkoholos közegben végezhetjük. A keletkező foszfinsav-észtert azután savas (6N HCl, $80-100^\circ\text{C}$) vagy bázikus (sztöchiometrikus mennyiségű bázis, $40-100^\circ\text{C}$) körülmények között a megfelelő metil-foszfinsavvá hidrolizálhatjuk. A. D. Sherry és munkatársainak módszerét is követhetjük (Inorg. Chem., 1991-ben beküldve), amikor is *in situ* előállított etil-foszfinsavat használunk a megnövekedett lipofil jelleggel bíró foszfinát-származékok előállítására.

A 4. reakcióvázlat olyan megközelítést mutat be, amellyel a 12-tagú tetraazamakrociklus piridin egységébe további funkcióscsoportokat vezetünk be. Így a kelidámsavat (Sigma Chemical Company; 12) a (13) képletű bisz(halogén-metil)-származékká alakíthatjuk, amely a piridilcsoport 4-es helyzetében megfelelően helyettesített. Az ehhez a közbenső termékhez vezető átalakítások természetüket tekintve általánosak, és az előállításukat Takalo és munkatársai az *Acta Chemica Scandinavica B* 42, 373-377 (1988) irodalmi helyen leírták. Az ezt követő makrociklizációt ezen (15) képletű közbenső termék alkalmazásával standard dimetilformamidos reakcióval valósíthatjuk meg 100°C-on, szodiotritoizilezett triaminnal, vagy szobahőmérsékleten a tritoizilezett szabad bázissal és kálium-karbonát, nátrium-karbonát vagy cézium-karbonát bázis alkalmazásával, így az előzőekben leírthoz hasonló termékeket kapunk. A következő, a foszfonát-félsavakhoz és foszfinát-funkcionalitáshoz vezető reakciók azonosak az előző reakcióvázlatnál leírt átalakításokkal, és a reakciókörülmények is megegyeznek.

A 4. reakcióvázlaton olyan 4-halogén-piridil-csoporttal helyettesített (16) makrociklusokat írunk le, amelyekben a piridilcsoport 4-helyzetében a helyettesítés az 5. reakcióvázlatnak megfelelően történik. Így Pd(II) szerves fémkomplexét használhatjuk a fenil-acetilén és fenil-acetilén-származékok valamint a piridil-makrociklus kapcsolási reakciójának elősegítésére. Ezen átalakításhoz jellemző módon vízmentes körülményeket, trietil-amin oldószert és kb. 10 és kb. 30°C közötti hőmérsékletet alkalmazunk az optimá-

lis hozam elérése érdekében. Azonos terméket kaphatunk Cu(I)-fenil-acetiliddel vízmentes piridinben, kb. 80 és kb. 110°C közötti hőmérsékleten. Emellett standard anionos alkilezési eljárásokat is használhatunk a piridin mag helyettesítésének lehetővé tételéhez, így például nátrium-alkoxiddal dimetil-formamidban vagy dioxánban kb. 80 és kb. 100°C közötti hőmérsékleten végezhetjük a reakciót kálium-karbonát vagy nátrium-hidroxid bázis jelenlétében. A (24), (25), (26), (27), (28) tetraazamakrociklusok ily módon előállított származékai kompatibilisek az előző reakcióvázlat szerinti átalakításokkal, és analóg foszfonát kelátképzőket eredményeznek.

A 6. reakcióvázlat 4-piridil-helyettesítés variációit írja le, ahol a 4-hidroxi-piridil-vegyületet (29) bróm-alkil-nitrittel alkilezzük, ekkor egy éterkötéssel kapcsolódó nitril közbenső termék (31) képződik, amely ezután a makrociklusos szerkezetbe beépíthető. Az alkilezési eljárás ezen típusát vízmentes körülmények között, aprotikus oldószerben, így például tetrahidrofuránban, nemnukleofil bázis, például nátrium-hidrid vagy butil-lítium alkalmazásával, kb. -30 és kb. 80°C közötti hőmérsékleten végezzük. Ezen megközelítés aciklusos analógok előállítására való alkalmazhatóságáról Chaubet és munkatársai írtak [Tetrahedron Letters, 31(40), 5729-5732 (1990)]. Az ily módon előállított makrociklusos nitrilt primer aminná (36) redukálhatjuk a szokásos eljárások valamelyikével, majd a primer aminocsoportot 2-(terc-butoxi-karbonil-oxi-imino)-2-fenil-acetonitrillel (BOC-ON; 37) megvédjük. A makrociklus

szekunder aminocsoportjait (38, 39, 40, 41, 42, 43) ezután az ismertetett eljárásokkal származékokká alakíthatjuk, és ezt követően a BOC védőcsoportot a 6. reakcióvázlaton leírtak szerint, trifluor-ecetsavval el kell távolítanunk.

Egy makrociklusos szerkezeten belül a piridin 3-as helyzetébe helyettesítőt a 7. reakcióvázlaton látható módon vezethetünk be. Newkome és munkatársai a Tetrahedron 39(12) 2001-2008 (1983) irodalmi helyen leírták az etil-2,6-(halogén-metil)-nikotinát (45) szintézisét, amely vegyület ezen előállítási eljárás kiindulási anyagául szolgál. Így, a tritozilezett makrociklusos közbenső termék (46) savas körülmények között (HBr/AcOH, 25-115°C) detozilezhető, és egyúttal a megfelelő nikotinsavszármazékká (48) hidrolizálható, vagy az észter a detozilezés előtt forró etanolban való forralással redukálva a 3-(hidroxil-metil) közbenső terméké (47) alakítható. A nikotinsav-makrociklust azután a szekunder aminok esetére általánosan ismert módon helyettesíthetjük, és így különféle (I) általános képletű foszfonát kelátképzőket (49, 50, 51, 52, 53) kaphatunk.

Ezzel szemben a 3-(hidroxil-metil)-analógot a makrociklusos amin helyettesítése előtt előnyösen megvédjük. A benzil-védőcsoportot (Bz) mutatjuk be a 8. reakcióvázlaton, mivel itt a védőcsoportnak ellenállónak kell lennie a detozilezési lépésben alkalmazott erősen savas reakciókörülményekkel szemben. A szekunder amin megfelelő helyettesítése után, ahogy azt az előző reakcióvázlattal kapcsolatban leírtuk, a benzilcsoportot enyhe körülmények között, katalitikus hidrogénezéssel távolítjuk el (58).

Makrociklusos származékokat a 12-14. reakcióvázlatok szerint is állíthatunk elő, ahol karboxilát és foszfonát kelátképző csoportok ugyanazon molekulában vannak jelen. Így, a szokásos vizes alkilezési eljárásokkal, bróm-ecetsav alkalmazásával különböző számú karboxilát csoportot vezethetünk be a molekulába. Ezután a lépés után a megmaradó aminocsoportokat foszfono-metilezhetjük az előző reakcióvázlatokon leírt módon, formaldehid és foszforsav, dialkil-foszfonát vagy trialkil-foszfít alkalmazásával.

A 15. és 16. reakcióvázlat az aromás nitro-benzil-csoportnak a makrociklus egyik nitrogénatomjára való bevezetésének szintetikus megvalósítását szemlélteti. Általában a makrociklusos amin mono-N-helyettesítését szerves oldószerben, így acetonitrilben vagy dimetil-formamidban, szobahőmérsékleten, nem nukleofil bázis, például kálium-karbonát alkalmazásával végezzük. A megmaradó nitrogén-helyzetekbe ezután további helyettesítőket az előző reakcióvázlatokon ismertetett módszerekkel és körülmények között vezetünk be. A kívánt kelátképző csoportok kialakítása után a nitrocsoportot platina-oxid jelenlétében, vízben hidrogénnel redukáljuk. Ebben a formában a kelátképzőszer kompatibilis azokkal a konjugálási módszerekkel, amelyek a kelátképzőszer nagyobb szintetikus vagy természetes molekulákhoz való kapcsolását teszik lehetővé.

A jelen találmány szerinti komplexek képzésére használt fémionok a ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ ionjai. A jelenlevő anion

halogenid, előnyösen klorid vagy sómentes (fémoxid).

A komplexeket a szakterületen jól ismert módszerekkel állítjuk elő. Lásd például a "Chelating Agents and Metal Chelates" [Dwyer & Mellor, Academic Press (1964)] című monográfia 7. fejezetét. A Kameko és munkatársai által szerkesztett "Synthetic Production and Utilization of Amino Acids" [John Wiley & Sons (1974)] című könyv szintén tartalmaz aminosavak előállítására alkalmas módszereket. A komplexek készítésének egyik módja szerint egy biciklo-poliaza-makrociklo-karbonsavat a fémionnal vizes körülmények között és 5-7-es pH érték mellett reagáltatunk. A komplex kémiai kötéssel jön létre, és stabil radionuklidot eredményez, amely például stabil a radionuklidnak a ligandumtól való disszociációjával szemben.

A jelen találmány szerinti komplexeket olyan formában adagoljuk, amelyben a ligandum és a fém molaránya legalább 1:1, előnyösen 1:1 és 3:1 közötti, még előnyösebben 1:1 és 1,5:1 közötti. A ligandum nagy feleslege nem kívánatos, mivel a komplexben nem levő ligandum toxikus lehet az állatra nézve és szívmegállást vagy hipokalcémiás görcsöt okozhat.

Azok az antitestek vagy antitest fragmentumok, amelyek a leírt konjugátumok készítésére használhatók, a szakterületen jól ismert módszerekkel állíthatók elő. A nagyon speciális monoklonális antitestek a szakterületen jól ismert hibridizációs eljárással kaphatók [ld. például Kohler és Milstein, Nature, 256, 495-497 (1975); és Eur. J. Immunol. 6, 511-519 (1976)]. Az ilyen antitestek általában nagyon specifikus reakciókészséggel rendelkeznek. Az antitesttel

képezett konjugátumban bármely antigén vagy haptén ellen irányuló antitest használható. A konjugátumokban előnyösen alkalmazható antitestek monoklonális antitestek vagy azok fragmentumai, amelyek a kívánt epitoppal vagy epitopokkal szemben nagy specifitást mutatnak. A jelen találmány szerint alkalmazott antitestek irányulhatnak például daganatok, baktériumok, gombák, vírusok, élősködők, mükoplasma, differenciálódási és más sejtmembrán-antigének, patogén felületi antigének, toxinok, enzimek, allergének, gyógyszerek és bármilyen biológiailag aktív molekulák ellen. Az antitestekre vagy antitest fragmentumokra példaként a 1116-NS-19-9, 1116-NS-3d, 703D4, 704A1 és a B72.3 jelűeket említjük. Ezen antitestek mindegyike az ATCC gyűjteményben letétbe van helyezve. Az antigének egy még teljesebb felsorolása a 4 193 983 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban található. A jelen találmány szerinti konjugátumok különféle rákos megbetegedések diagnosztizálására különösen előnyösek.

A jelen találmány szerinti komplexeket és konjugátumokat fiziológiásan elfogadható hordozóval, segédanyaggal vagy vivőanyaggal együtt alkalmazzuk. A készítmények előállítási módszerei jól ismertek. A készítmények szuszpenziók, injektható oldatok vagy más alkalmas gyógyszeralakok formájában lehetnek. Fiziológiásan elfogadható szuszpendáló közegeket adjuvánssal vagy anélkül használhatunk.

A diagnózishoz és a terápiához a készítmény "hatásos mennyiségét" alkalmazzuk. A dózis a betegségtől és az állat fizikai adataitól, így testtömegétől függ. In vivo történő

diagnosztizáláshoz is használhatók a jelen találmány szerinti készítmények.

A találmányt a következő példák segítségével világítjuk meg közelebbről, amelyek kizárólag a találmány bemutatására szolgálnak.

pH-Stabilitás, általános eljárás

$^{153}\text{SmCl}_3$ törzsoldatot készítünk oly módon, hogy 2 mikroliter 3×10^{-4} mol/l-es 0,1 mol/l sósavval készült $^{153}\text{SmCl}_3$ oldatot 2 ml 3×10^{-4} mol/l-es SmCl_3 vivőoldathoz adunk. A megfelelő ligandum-oldatokat ezután ionmentes vízzel elkészítjük. Az 1:1 ligandum/fém komplexeket úgy állítjuk elő, hogy a ligandumok 100-500 mikroliter ionmentes vízzel készült oldatát 2 ml $^{153}\text{SmCl}_3$ törzsoldattal alaposan össze-keverjük, így savas (pH = 2) oldatot kapunk. Az oldat pH-ját ezután 0,1 mol/l NaOH oldattal 7,0-re emeljük. A komplexben levő fém százalékat úgy határozzuk meg, hogy a komplexoldat egy mintáját SephadexTM G-50 oszlopon engedjük át, majd 85%-os nátrium-klorid és ammónium-hidroxid 4:1 térfogatarányú elegyével eluálunk, és 2 x 3 ml-es frakciókat gyűjtünk. Az egyesített eluátumok readioaktivitását ezután a gyantán maradt aktivitással hasonlítjuk össze (a komplexben nem levő fém a gyantán marad). A pH-stabilitás jellemzésére a komplexoldat egy részletének pH-ját 1 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldattal vagy 1 mol/l-es hidrogén-klorid-oldattal állítjuk be, és a komplex formájában levő fém százalékos mennyiségét az előzőekben leírt ioncserélős módszerrel határozzuk meg.

Kiindulási anyagok

A) példa2,6-Bisz(klór-metil)-piridin előállítása

100 ml tionil-kloridhoz jeges fürdőben való hűtés közben 24 g (0,17 mol) 2,6-bisz(hidroxi-metil)-piridint adunk. 30 perc eltelte után a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és azután 1,5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Szobahőmérsékletre való hűtést követően a kivált szilárd anyagot kiszűrjük, benzollal mossuk és vákuumban szárítjuk. A szilárd anyagot ezután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, szűrjük, majd szárítjuk. Ily módon 23,1 g (71,5%) cím szerinti terméket kapunk szürkés-fehér kristályos szilárd anyagként, amely 74,5-75,5°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4,88 (s, 4H); 7,25-7,95 (m, 3H).

B) példa3,6,9-Trisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15--tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién előállítás

6,9 g (11,4 mmol) 1,4,7-trisz(p-toluolszulfonil)-dietilén-triamin-dinátrium-só 92 ml dimetil-formamiddal készült oldatát keverés közben 100°C-on, nitrogén alatt visszafolyatás közben forraljuk, és 45 perc alatt 2 g (11,4 mmol), az A) példában előállított 2,6-bisz(klór-metil)-piridin 37 ml dimetil-formamiddal készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 40°C-on 12 órán át keverjük, majd 50-75 ml vizet adunk hozzá. Ennek hatására a nátrium-klorid azonnal feloldódik, és a cím szerinti vegyület csapadék formájában

kiválik. A kapott zagyot ezután szűrjük, és a szilárd anyagot vízzel mossuk, majd vákuumban szárítjuk. A cím szerinti vegyületet világos cserszínű por formájában kapjuk. A hozam 6,5 g (86%), op. 168-170°C (bomlik).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2,40 (s, 3H); 2,44 (s, 6H); 2,75 (m, 4H); 3,30 (m, 4H); 4,28 (s, 4H); 7,27 (d, 2H); 7,34 (d, 4H); 7,43 (d, 2H); 7,65 (d, 4H); 7,75 (t, 1H); és
 $^{13}\text{C-NMR}$: δ 21,48; 47,29; 50,37; 54,86; 124,19; 127,00; 127,11; 129,73; 135,04; 135,74; 138,95; 143,42; 143,73; 155,15.

C) példa

3,6,9,15-Tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién előállítás

48%-os hidrogén-bromid és jégecet 64:35 térfogatarányban való elegyítésével ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot készítünk. 112 ml ilyen oldathoz 5,5 g (8,2 mmol) B) példában előállított 3,6,9-trisz(p-toluolszulfonil)-3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-triént adunk, és a reakcióelegyet 72 órán át állandó keverés és visszafolyatás közben enyhén forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük és az eredeti térfogatának megközelítőleg 1/10-ére bepároljuk. A visszamaradó oldathoz élénk keverés közben 15-20 ml dietil-étert adunk. Szürkés-fehér szilárd anyag képződik, amelyet szűrünk, dietil-éterrel mosunk és vákuumban szárítunk. A száraz tetrahidrobromid-sót ezután 10 ml vízben oldjuk. Az oldat pH-ját 50 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk, és az oldatot 4 órán át kloroformmal folyamatosan extraháljuk.

Vízmentes nátrium-szulfáton való szárítás után a kloroformot lepároljuk, így világos-cserszínű olaj marad vissza, amely szobahőmérsékleten való állás közben fokozatosan kikristályosodik. Ily módon 1,2 g (71%) cím szerinti vegyületet kapunk, amely 86-88°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 2,21 (m, 4H); 2,59 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 3,85 (s, 4H); 6,89 (d, 2H); 7,44 (t, 1H); és
 $^{13}\text{C-NMR}$: δ 48,73; 49,01; 53,63; 119,67; 136,29; 159,54.

Végtermékek

1. példa

3,6,9,15-Tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triën-3,6,9-trimetilën-foszfonsav (PCTMP) előállítása

2,06 g (10 mmol) C) példában előállított 3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-triën, 11,3 g (138 mmol) foszforsav és 15 g (152 mmol) tömény sósav elegyét 103°C-on állandó keverés és visszafolyatás közben enyhén forraljuk, és 12,2 g (150 mmol, 15 ml) 37%-os vizes formaldehid oldatot csepegtetünk hozzá 2 ml/perc sebességgel. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet visszafolyatás közben 16 órán át keverjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és bepároljuk. A sűrű, viszkózus olajat anioncserélő adszorbensen folyadékkromatográfiás eljárással (0-30% hanyagasav, 3 ml/perc, retenciós idő 32 perc) tisztítjuk. Az egyesített frakciókat fagyasztva szárítjuk, így 4,8 g (99%) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyagként, amely 275-280°C-on olvad.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$: δ 2.83 (m, 6H); 3,46 (m, 10H); 7,28 (d, 2H); 7,78 (t, 1H); és

^{13}C -NMR: δ 53,61; 53,81; 55,27; 57,93; 62,20; 125,48;

143,08; 152,31 ; és

^{31}P -NMR: δ 8,12 (2P); 19,81 (1P).

2. példa

^{153}Sm -3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-
-trién-3,6,9-trimetilén-foszfonsav komplex (^{153}Sm -PCTMP)
előállítása

Az 1. példa szerint előállított 3,8 mg ligandumból 0,517 ml ionmentes vízzel oldatot készítünk (pH = 2). Az 1:1 ligandum/fém komplexet úgy készítjük, hogy 40 mikroliter ligandum-oldatot 2 ml vizes $\text{SmCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ oldattal (3×10^{-4} mol/l 0,1 mol/l N HCl-ban) elegyítünk, amely $^{153}\text{SmCl}_3$ tracert tartalmaz. Alapos keverés után a komplexben levő fém %-os mennyiségét úgy határozzuk meg, hogy a komplexet SephadexTM oszlopon engedjük keresztül, majd 0,85%-os nátrium-klorid és ammónium-hidroxid 4:1 térfogatarányú elegyével eluáljuk, és 2 x 3 ml-es frakciót gyűjtünk. Az egyesített eluátumban levő radioaktivitás mennyiségét ezután az oszlopon maradékkal hasonlítjuk össze. Ily módon a komplexképzés mértéke 98%-osnak adódik. Ezen oszlopon átengedett oldat egy mintáját a pH-val kapcsolatos vizsgálatokhoz használjuk. A pH-stabilitást az előzőekben az "Általános eljárás" cím alatt ismertetettek szerint határozzuk meg.

3. példa

^{166}Ho -3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-
-trién-3,6,9-trimetilén-foszfonsav komplex (^{166}Ho -PCTM)
előállítása

A 2. példa szerinti eljárást ismételjük meg, de

$^{153}\text{SmCl}_3$ helyett $^{166}\text{HoCl}_3$ -t használunk, így a cím szerinti vegyületet kapjuk.

4. példa

^{90}Y -3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trién-3,6,9-trimetilén-foszfonsav komplex (^{90}Y -PCTM) előállítása

A 2. példa szerinti eljárást ismételjük meg, de $^{153}\text{SmCl}_3$ helyett $^{90}\text{YCl}_3$ -t használunk, így a cím szerinti terméket kapjuk.

Bioeloszlás

Általános eljárás

Sprague Dawley patkányokat öt napon át hagyunk aklimatizálódni, majd a farokvénán keresztül 100 mikroliter komplexoldatot injektálunk az állatokba. Az injektálás időpontjában a patkányok testtömege 150-200 g. 30 perc elteltével a patkányokat lefejezéssel megöljük és felboncoljuk. Az egyes szövetekben a radioaktivitás mértékét egy többcsatornás analizátorhoz kapcsolt nátrium-jodidos szcintillációs számlálóval határozzuk meg. Az egyes szövetekben vagy szervekben a %-os dózis meghatározására a beütések számát a 100 mikroliter standard beütésszámához hasonlítjuk.

A vérben levő %-os dózist annak alapján becsüljük, hogy feltételezzük, a vér a testtömeg 7%-át adja. A csont %-os dózistartalmának megállapításához a combcsont %-os dózistartalmának 25-szörösét vesszük. Az izomra vonatkozó %-os dózistartalom becslését arra alapítjuk, hogy az izom a testtömeg 43%-ának felel meg.

I. példa

A 2. példa szerinti komplex (^{153}Sm -PCTMP) injektált dózisának néhány szövetben mutatott %-át az I. táblázatban foglaljuk össze. A számokat 5 patkány esetében meghatározott adatok átlagaiként kaptuk.

I. táblázat

^{153}Sm -PCTMP injektált dózisának %-a néhány szövetben

Szövet	Átlag
Csont	60
Máj	2,80
Vese	0,38
Lép	0,16
Izom	0,40
Vér	0,29

II. példa

A ^{166}Ho 1. példa szerinti ligandummal (PCTMP-vel) a 3. példában előállított komplexének injektálása után a dózis néhány szövetben mutatott %-át a II. táblázatban adjuk meg. A számokat 3 patkány esetében meghatározott adatok átlagaként kaptuk.

II. táblázat

^{166}Ho -PCTMP injektált dózisának %-a néhány szövetben

Szövet	Átlag
Csont	43
Máj	3,55
Vese	0,33
Lép	a háttérzaj alatti
Izom	0,34
Vér	0,12

III. példa

Az ^{90}Y 1. példa szerinti ligandummal (PCTMP-vel) a 4. példában előállított komplexének injektálása után a dózis néhány szövetben mutatott %-át a III. táblázatban adjuk meg. A számokat 3 patkány esetében meghatározott adatok átlagaként kaptuk.

III. táblázat

^{166}Ho -PCTMP injektált dózisának %-a néhány szövetben

Szövet	Átlag
Csont	29
Máj	0,21
Vese	0,36
Lép	a háttérzaj alatti
Izom	0,42
Vér	0,18

A csont/vér arány (%dózis/g) 140, a csont/máj arány 76 és a csont/izom arány 400.

IV. példa

A ^{153}Sm 1. példa szerinti ligandummal (PCTMP) alkotott komplexe 5:1 ligandum/fém arány esetében 60%-os lokalizációt mutatott a csontban. Ez az eredmény arra utal, hogy a csökkentett töltésű kelát speciálisan a csontba képes szállítani.

A találmány további megvalósítási módjai a szakember számára e leírás alapján és az ismertett találmány gyakorlati alkalmazásakor nyilvánvalóak lesznek. A leírás és a példák csak bemutatásra szolgálnak, a találmány valódi körét és szellemét a következő igénypontok határozzák meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Komplex, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav ligandum, a képletben
- R jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben
- X és Y egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy karboxilcsoport;
- n értéke 1, 2 vagy 3;
- azzal megkötéssel, hogy ha n értéke 2, akkor X és Y összesen két vagy több hidrogénatom; és ha n értéke 3, akkor X és Y összesen három vagy több hidrogénatom;
- T jelentése hidrogénatom, 1-18 szénatomos alkilcsoport, karboxilcsoport, hidroxilcsoport vagy szulfocsoport, (b), (c) vagy (d) általános képletű csoport, a képletekben
- R^1 jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy -O-(1-5 szénatomos)alkil-csoport;
- R^4 jelentése hidrogénatom, nitrocsoport, aminocsoport, izotio-cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemikarbazidocsoport, maleimidocsoport, bróm-acetamido-csoport vagy karboxil-csoport;
- R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; azzal a megkötéssel, hogy amikor R^2 hidroxilcsoport, az R^2 csoportot tartalmazó R-ben X és Y hidrogénatom;

azzal a megkötéssel, hogy legalább egy T jelentése egy $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy ha egy T jelentése (b) általános képletű csoport, akkor abban az R-ben egy X vagy Y lehet karboxilcsoport és minden más X és Y abban az R-ben hidrogénatom;

A jelentése CH, N, C-Br vagy C-Cl képletű vagy $C-OR^3$, $C-OR^8$, $N^+-R^5X^-$ vagy (e) általános képletű csoport; ezekben

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy legalább egy R^4 csoporttal helyettesített benzilcsoport, ahol R^4 jelentése a fenti;

R^5 jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy legalább egy R^4 csoporttal helyettesített benzilcsoport, ahol R^4 jelentése a fenti;

R^8 jelentése 1-16 szénatomos alkil-amino-csoport;

X^- jelentése Cl^- , Br^- , I^- vagy $H_3CCO_2^-$ képletű csoport;

Q és Z jelentése egymástól függetlenül CH, N, $N^+-R^5X^-$, $C-CH_2-OR^3$ vagy $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport; amelyekben

R^3 és R^5 jelentése a fenti; R^6 jelentése -

O-(1-3 szénatomos alkil), hidroxil- vagy NHR^7 általános képletű csoport; ebben

R^7 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy egy biológiailag aktív anyag;

X^- jelentése a fenti;

vagy gyógyászatilag elfogadható sói;

azzal a megkötéssel, hogy:

- a) ha Q, A vagy Z egyike N vagy $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, akkor a másik kettő jelentése CH csoport;
- b) ha A jelentése C-Br vagy C-Cl képletű vagy $C-OR^3$ vagy $-C-OR^8$ általános képletű csoport, akkor Q és Z jelentése egyaránt CH csoport;
- c) R^4 , R^7 és R^8 összege, ha jelen vannak, nem lehet 1-nél nagyobb; és
- d) Q és Z közül csak az egyik jelenthet $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoportot, és ha Q és Z egyike $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, akkor A jelentése CH csoport - és ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ fémion komplexe.

2. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a fémion ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{142}Pr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{47}Sc , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ ion.

3. 2. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a fémion ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{166}Ho , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ ion.

4. 3. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a féion ^{153}Sm , ^{177}Lu vagy ^{166}Ho ion.

5. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy legalább két R csoportban a T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, és a harmadik R csoportban T jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport vagy 1-18 szénatomos alkil-csoport; A, Q és Z jelentése CH csoport; n értéke 1 és X és Y egymástól függetlenül

hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

6. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy benne három R csoportban a T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport; X és Y jelentése hidrogénatom, és a vegyület neve 3,6,9,15-tetraaza-biciklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trién-3,6,9-trimetilén-foszfonsav.

7. 6. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a fémion ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{115m}In ion.

8. 5. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy benne két R csoportban a T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, és a harmadik R csoportban T jelentése karboxilcsoport és n értéke 1.

9. 5. igénypont szerinti komplex, amelyben két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, és a harmadik R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport és n értéke 1.

10. 5. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, és a harmadik R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport és n értéke 1.

11. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy az R csoportban legalább egy T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, és a másik

két R csoport-ban T jelentése karboxilcsoport vagy $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport és X és Y jelentése hidrogénatom; A, Q és Z jelentése CH csoport; és n és R^1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

12. 11. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy egy R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport és a másik két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos)alkil-csoport és n értéke 1.

13. 11. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy egy R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport és a másik két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése (1-5 szénatomos alkil)-csoport és n értéke 1.

14. 11. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy egy R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport és a másik két R csoportban T jelentése karboxilcsoport, és n értéke 1.

15. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport; n értéke 1, X és Y jelentése hidrogénatom; és A, Q és Z jelentése CH csoport.

16. 15. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos alkil)-

-csoport és n értéke 1.

17. 15. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport és n értéke 1.

18. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy X és Y jelentése hidrogénatom.

19. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy n értéke 1.

20. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy A, Q és Z jelentése CH csoport.

21. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy Q, A és Z jelentése CH csoport; és a három R csoportban X, Y és n jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és az egyik T jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, ebben R^2 és R^4 jelentése az 1. igénypontban meghatározott, és a másik két T jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

22. 21. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy n értéke 1.

23. 22. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy egy olyan T helyettesítőt tartalmaz az R csoportban, amelyben R^4 jelen van, továbbá az R csoportban X és Y egyike karboxilcsoport.

24. 23. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy a két R csoportban, amelyben R^4 nincs jelen, a megmaradó X és Y jelentése hidrogénatom.

25. 24. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy az R^4 -et nem tartalmazó két R csoportban mindkét T

jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ezekben R^1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott és azonos.

26. 24. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy az R^4 -et nem tartalmazó két R csoportban az egyik T jelentése karboxilcsoport, a másik T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

27. 1. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy X és Y jelentése hidrogénatom; T jelentése karboxilcsoport vagy $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy $-O-(1-5$ szénatomos alkil)-csoport.

28. 27. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy Q és Z jelentése CH csoport.

29. 28. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy A jelentése $C-OR^3$, $CO-R^8$ vagy (e) általános képletű csoport, ezekben R^3 , R^4 és R^8 jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

30. 27. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy A jelentése CH csoport, Q és Z egyike CH csoport és a másik $-C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, ebben R^6 jelentése az 1. igény-pontban meghatározott.

31. 28. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy R^6 jelentése NHR^7 általános képletű csoport, ebben R^7 biológiailag aktív anyag.

32. 19. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy A, Q és Z jelentése $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, ebben R^5 és X^- jelentése a 31. igénypontban meghatározott; az egyik R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű

csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy -O-(1-5 széntatomos alkil)-csoport; és a másik két R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport, -O-(1-5 széntatomos alkil)-csoport vagy karboxilcsoport; és minden X és Y jelentése hidrogénatom.

33. 32. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy mindhárom R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport.

34. 32. igénypont szerinti komplex, azzal jellemezve, hogy mind a három R csoportban T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport.

35. Konjugátum, azzal jellemezve, hogy egy (I) általános képletű biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav, a képletben

R jelentése (a) általános képletű csoport, amelyben

X és Y egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy karboxilcsoport;

n értéke 1, 2 vagy 3;

azzal megkötéssel, hogy ha n értéke 2, akkor X és Y összesen két vagy több hidrogénatom; és ha n értéke 3, akkor X és Y összesen három vagy több hidrogénatom;

T jelentése hidrogénatom, 1-18 szénatomos alkilcsoport, karboxilcsoport, hidroxilcsoport vagy szulfocsoport, (b),

(c) vagy (d) általános képletű csoport, a képletekben

R^1 jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos al-

kilcsoport vagy -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport;
 R^4 jelentése hidrogénatom, nitrocsoport, aminocsoport, izotio-cianátocsoport, szemikarbazidocsoport, tioszemikarbazidocsoport, maleimidocsoport, bróm-acetamido-csoport vagy karboxil-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport; azzal a megkötéssel, hogy amikor R^2 hidroxilcsoport, az R^2 csoportot tartalmazó R-ben X és Y hidrogénatom;

azzal a megkötéssel, hogy legalább egy T jelentése egy $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, és azzal a további megkötéssel, hogy ha egy T jelentése (b) általános képletű csoport, akkor abban az R-ben egy X vagy Y lehet karboxilcsoport és minden más X és Y abban az R-ben hidrogénatom;

A jelentése CH, N, C-Br vagy C-Cl képletű vagy $C-OR^3$, $C-OR^8$, $N^+-R^5X^-$ vagy (e) általános képletű csoport; ezekben

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-5 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy legalább egy R^4 csoporttal helyettesített benzilcsoport, ahol R^4 jelentése a fenti;

R^5 jelentése 1-16 szénatomos alkilcsoport, benzilcsoport vagy legalább egy R^4 csoporttal helyettesített benzilcsoport, ahol R^4 jelentése a fenti;

R^8 jelentése 1-16 szénatomos alkil-amino-csoport;

X^- jelentése Cl^- , Br^- , I^- vagy $H_3CCO_2^-$ képletű csoport;

X^- jelentése Cl^- , Br^- , I^- vagy $H_3CCO_2^-$ képletű csoport;
 Q és Z jelentése egymástól függetlenül CH , N , $N^+-R^5X^-$,
 $C-CH_2-OR^3$ vagy $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport;
 amelyekben
 R^3 és R^5 jelentése a fenti; R^6 jelentése -
 $O-(1-3 \text{ szénatomos alkil}), \text{hidroxil- vagy}$
 NHR^7 általános képletű csoport; ebben
 R^7 jelentése 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy egy
 biológiailag aktív anyag;
 X^- jelentése a fenti;
 vagy gyógyászati lag elfogadható sói;
 azzal a megkötéssel, hogy:

- ha Q , A vagy Z egyike N vagy $N^+-R^5X^-$ általános képletű csoport, akkor a másik kettő jelentése CH csoport;
- ha A jelentése $C-Br$ vagy $C-Cl$ képletű vagy $C-OR^3$ vagy $-C-OR^8$ általános képletű csoport, akkor Q és Z jelentése egyaránt CH csoport;
- R^4 , R^7 és R^8 összege, ha jelen vannak, nem lehet 1-nél nagyobb; és
- Q és Z közül csak az egyik jelenthet $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoportot, és ha Q és Z egyike $C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, akkor A jelentése CH csoport - és

^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc ,
 ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , ^{99m}Tc , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{111}In ,
 ^{113m}In vagy ^{115m}In fémion komplexe, valamint gyógyászati lag
 elfogadható sóira vonatkozik.

36. 35. Az előző igénypont szerinti konjugátum, azzal
 jellemezve, hogy a fémion ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La ,

^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{142}Pr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ ion.

37. A 35. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy a biológiailag aktív anyag dextrán, polipeptid, valamely receptorral szemben specifikus affinitású molekula, antitest vagy antitest fragmentum, vagy valamely monoklonális antitest vagy annak fragmentuma.

38. A 37. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy az antitest vagy antitest fragmentum a B72.3.

39. A 36. vagy 37. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy a fémion ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{166}Ho , ^{90}Y , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ ion.

40. A 39. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy a fémion ^{153}Sm , ^{177}Lu vagy ^{166}Ho ion.

41. A 35. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy X és Y jelentése hidrogénatom.

42. A 35. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy n értéke 1.

43. A 35. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy A, Q és Z jelentése CH csoport.

44. A 35. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy Q, A és Z jelentése CH csoport; és a három R csoportban X, Y és n jelentése a 35. igénypontban meghatározott, és az egyik T jelentése (b) vagy (c) általános képletű csoport, ebben R^2 és R^4 jelentése a 35. igénypontban meghatározott, és a másik két T jelentése a 35. igénypontban meghatározott.

45. A 44. igénypont szerinti konjugátum, azzal

jellemezve, hogy n értéke 1.

46. A 44. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy egy olyan T helyettesítőt tartalmaz az R csoportban, amelyben R^4 jelen van, továbbá az R csoportban X és Y egyike karboxilcsoport.

47. A 46. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy a két R csoportban, amelyben R^4 nincs jelen, a megmaradó X és Y jelentése hidrogénatom.

48. A 47. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy az R^4 -et nem tartalmazó két R csoportban mindkét T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ezekben R^1 jelentése a 35. igénypontban meghatározott és azonos.

49. A 47. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy az R^4 -et nem tartalmazó két R csoportban az egyik T jelentése karboxilcsoport, a másik T jelentése $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése az 34. igénypontban meghatározott.

50. A 42. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy X és Y jelentése hidrogénatom; T jelentése karboxilcsoport vagy $P(O)R^1OH$ általános képletű csoport, ebben R^1 jelentése hidroxilcsoport, 1-5 szénatomos alkilcsoport vagy -O-(1-5 szénatomos alkil)-csoport.

50. A 42. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy Q és Z jelentése CH csoport.

52. Az 50. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy A jelentése $C-OR^3$, $C-OR^8$ vagy (e) általános képletű csoport, ezekben R^3 , R^4 és R^8 jelentése az 1. igénypontban meghatározott.

53. Az 50. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy A jelentése CH csoport, Q és Z egyike CH csoport és a másik $-C-C(O)-R^6$ általános képletű csoport, ebben R^6 jelentése a 35. igénypontban meghatározott.

54. Az 53. igénypont szerinti konjugátum, azzal jellemezve, hogy R^6 jelentése NHR^7 általános képletű csoport, ebben R^7 biológiailag aktív anyag.

55. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy 1-34. igénypontok bármelyike szerinti komplexet gyógyászatiilag elfogadható hordozóval együtt tartalmaz.

56. Az 55. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy egy 6. igénypont szerinti komplexet gyógyászatiilag elfogadható hordozóval együtt tartalmaz.

57. Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy 35-54. igénypontok bármelyike szerinti konjugátumot gyógyászatiilag elfogadható hordozóval együtt tartalmaz.

58. Eljárás állatokban beteg állapotok diagnosztizálására, azzal jellemezve, hogy egy ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{97}Ru fémet tartalmazó 55. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

59. Eljárás állatokban beteg állapotok diagnosztizálására, azzal jellemezve, hogy egy ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{97}Ru fémiot tartalmazó 56. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

60. Eljárás állatokban beteg állapotok diagnosztizálására, azzal jellemezve, hogy egy ^{99m}Tc , ^{68}Ga , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{97}Ru fémiot tartalmazó 57. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

61. Eljárás állatokban beteg állapotok diagnosztizálására vagy kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{166}Ho , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ fémiont tartalmazó 55. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

62. Eljárás állatokban beteg állapotok diagnosztizálására vagy kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{166}Ho , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh , vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ fémiont tartalmazó 56. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

63. Eljárás állatokban beteg állapotok diagnosztizálására vagy kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{140}La , ^{166}Ho , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{105}Rh vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ fémiont tartalmazó mennyiségét az állatnak beadjuk.

64. Eljárás állatokban beteg állapotok kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ^{149}Pm , ^{142}Pr , ^{90}Y vagy ^{175}Yb fémiont tartalmazó 55. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

65. Eljárás állatokban beteg állapotok kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ^{149}Pm , ^{142}Pr , ^{90}Y vagy ^{175}Yb fémiont tartalmazó 56. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

66. Eljárás állatokban beteg állapotok kezelésére, azzal jellemezve, hogy egy ^{149}Pm , ^{142}Pr , ^{90}Y vagy ^{175}Yb fémiont tartalmazó 57. igénypont szerinti készítmény hatásos mennyiségét az állatnak beadjuk.

67. Az 1-34. igénypontok bármelyike szerinti komplex gyógyászati szerként való alkalmazásra.

68. A 35-54. igénypontok bármelyike szerinti konjugátum gyógyászati szerként való alkalmazásra.

69. Kit gyógyászati szerként való alkalmazásra, azzal jellemezve, hogy egyik összetevője egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű ligandum.

70. Eljárás az 1-34. igénypontok bármelyike szerinti komplex előállítására, azzal jellemezve, hogy egy 1. igénypont szerinti biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav vegyületet ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{142}Pr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{105}Rh , ^{97}Ru , ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ vagy $^{115\text{m}}\text{In}$ fémionnal vizes körülmények között, 5 és 7 közötti pH-érték mellett reagáltatunk.

71. A 70. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a biciklo-poliaza-makrociklo-foszfonsav vegyület 3,6,9,15-tetraazabiciklo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trién-3,6,9-trimetilén-foszfonsav.

A meghatalmazott:

Handwritten signature

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.

Handwritten signature: Popovici

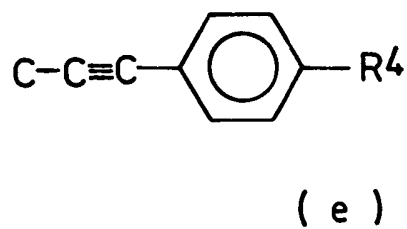
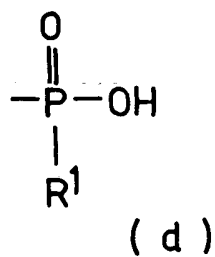
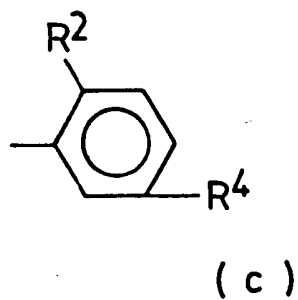
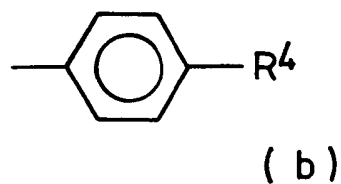
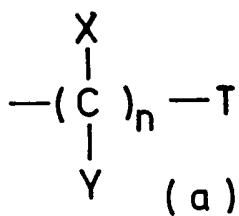
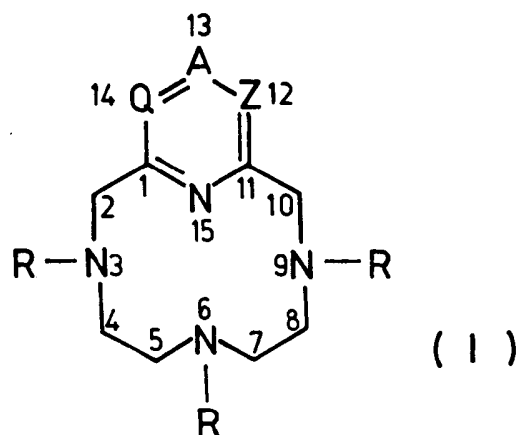
23.10/93

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

11.4.31.

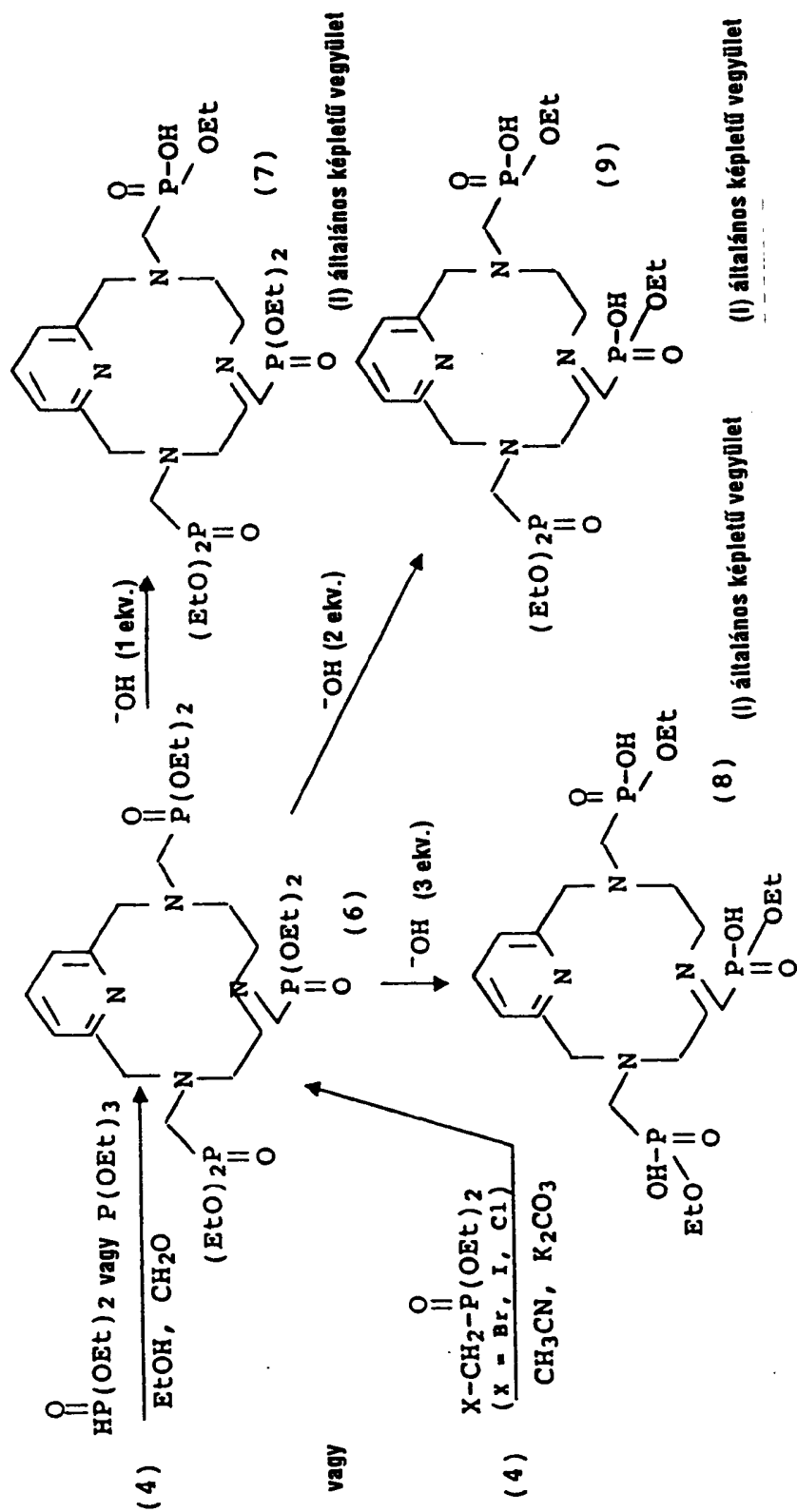
66002

34/1

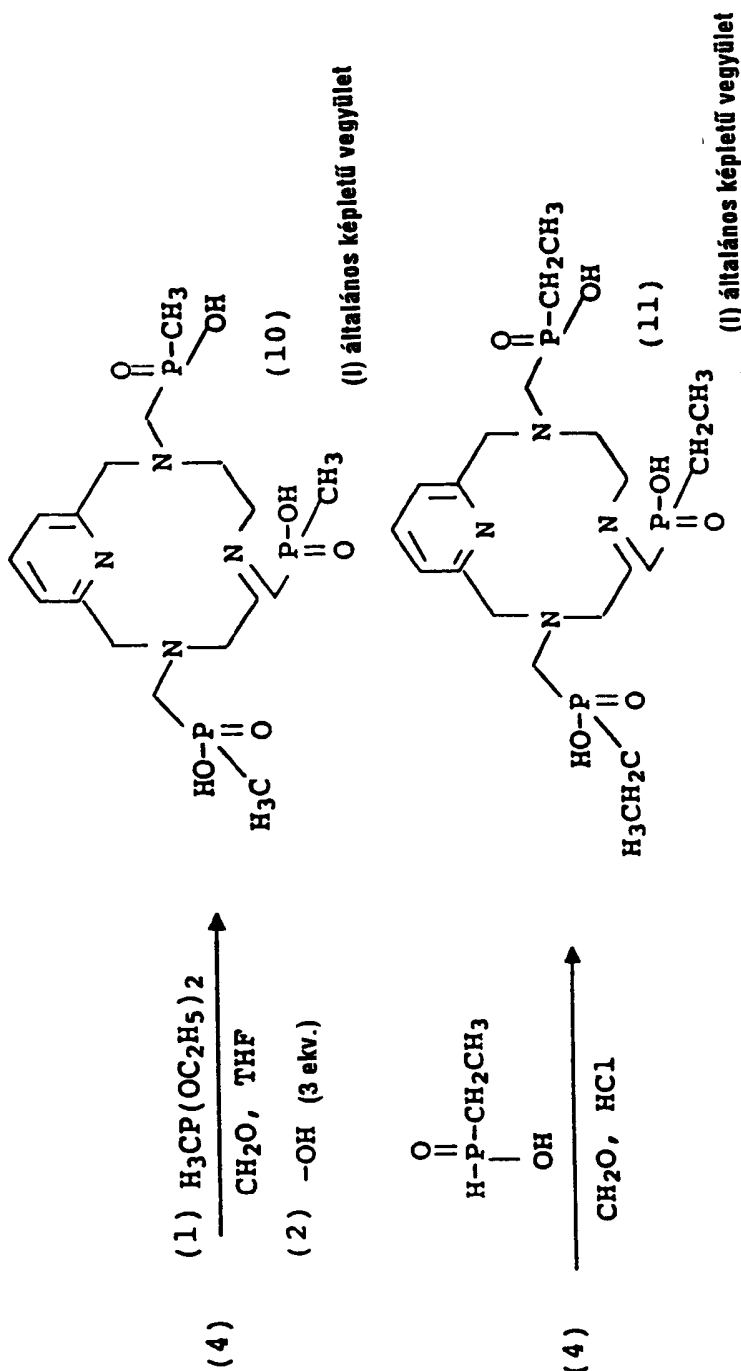


(1) általános képletű vegyület

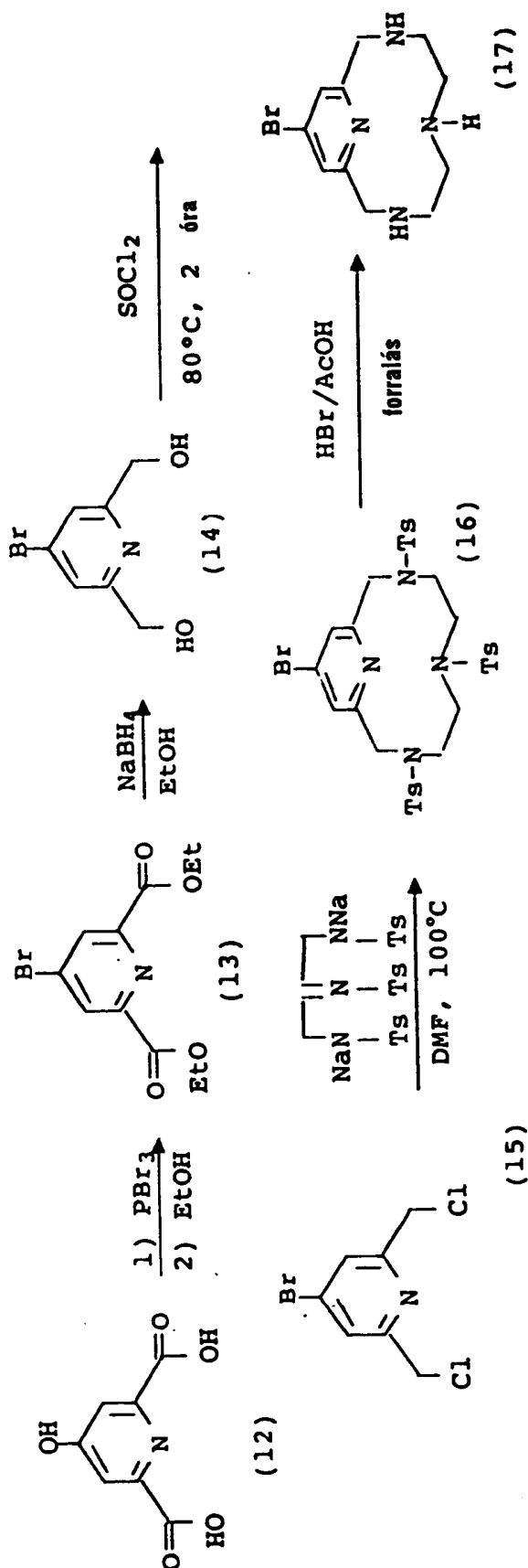
2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

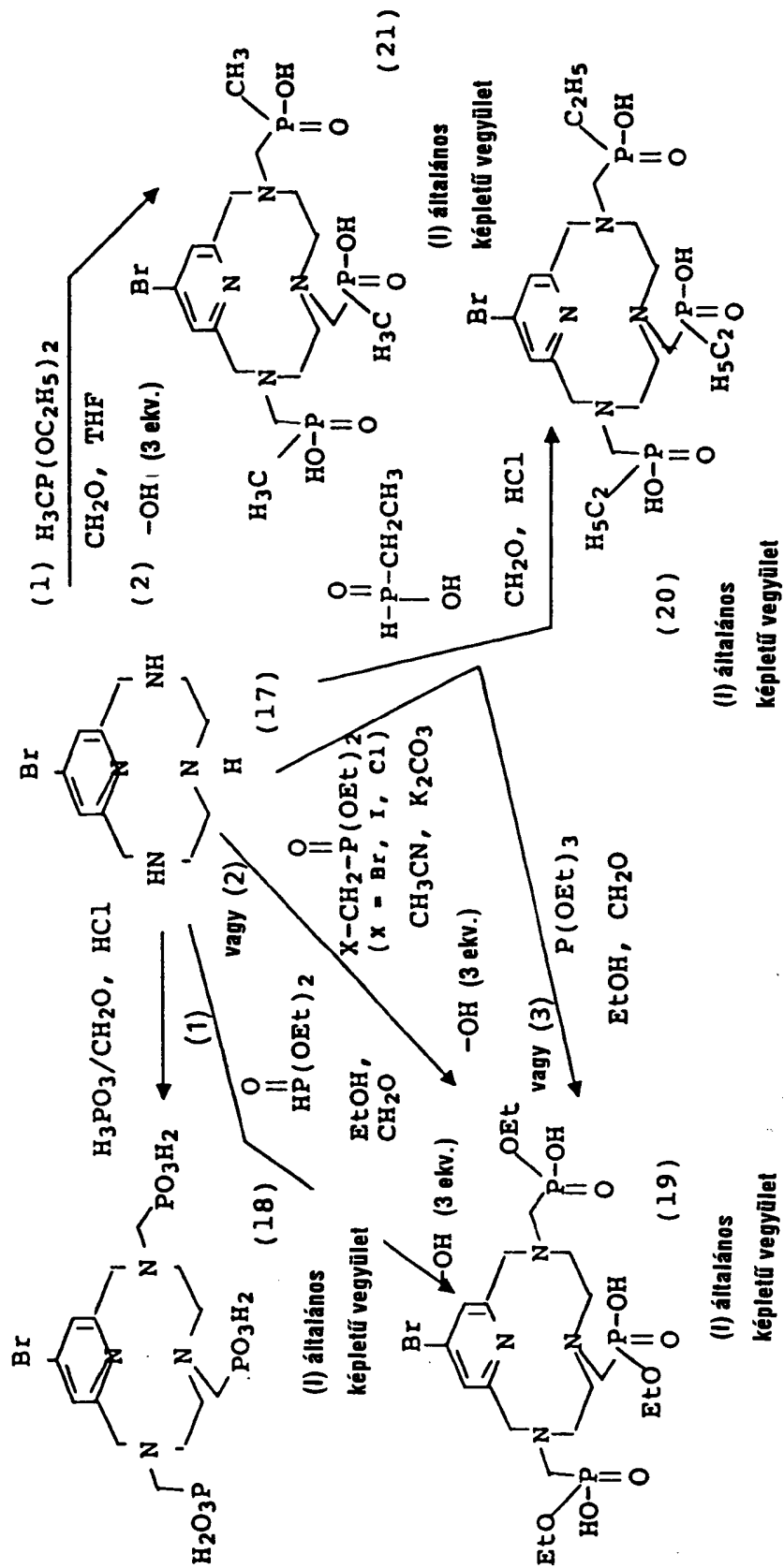


4. reakcióvázlat

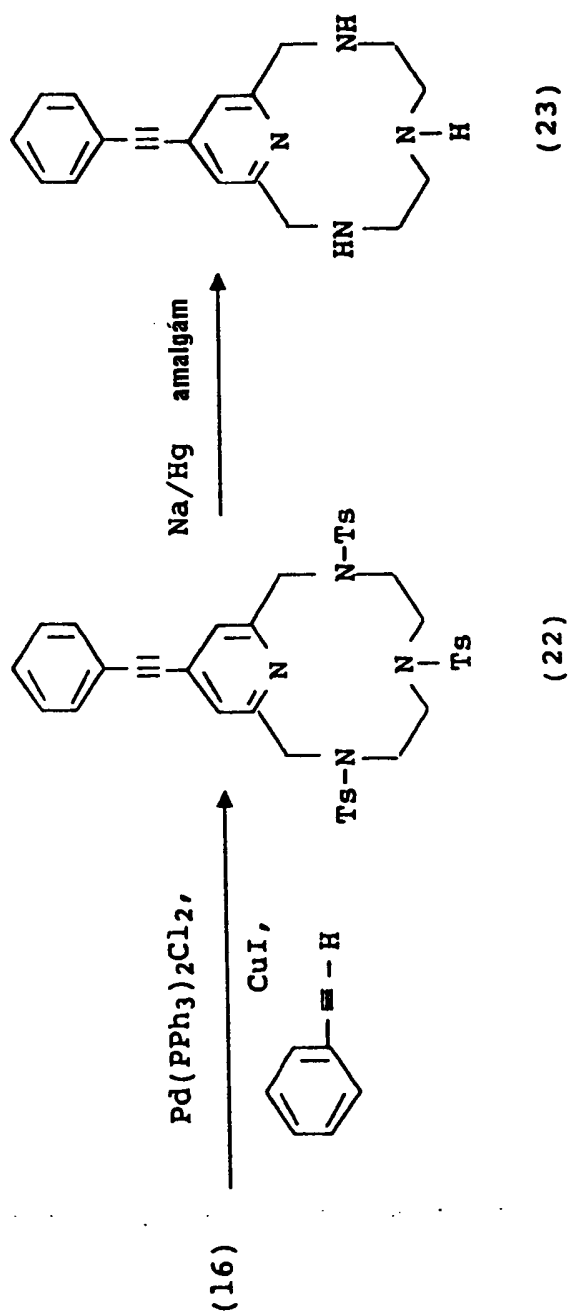


34/5

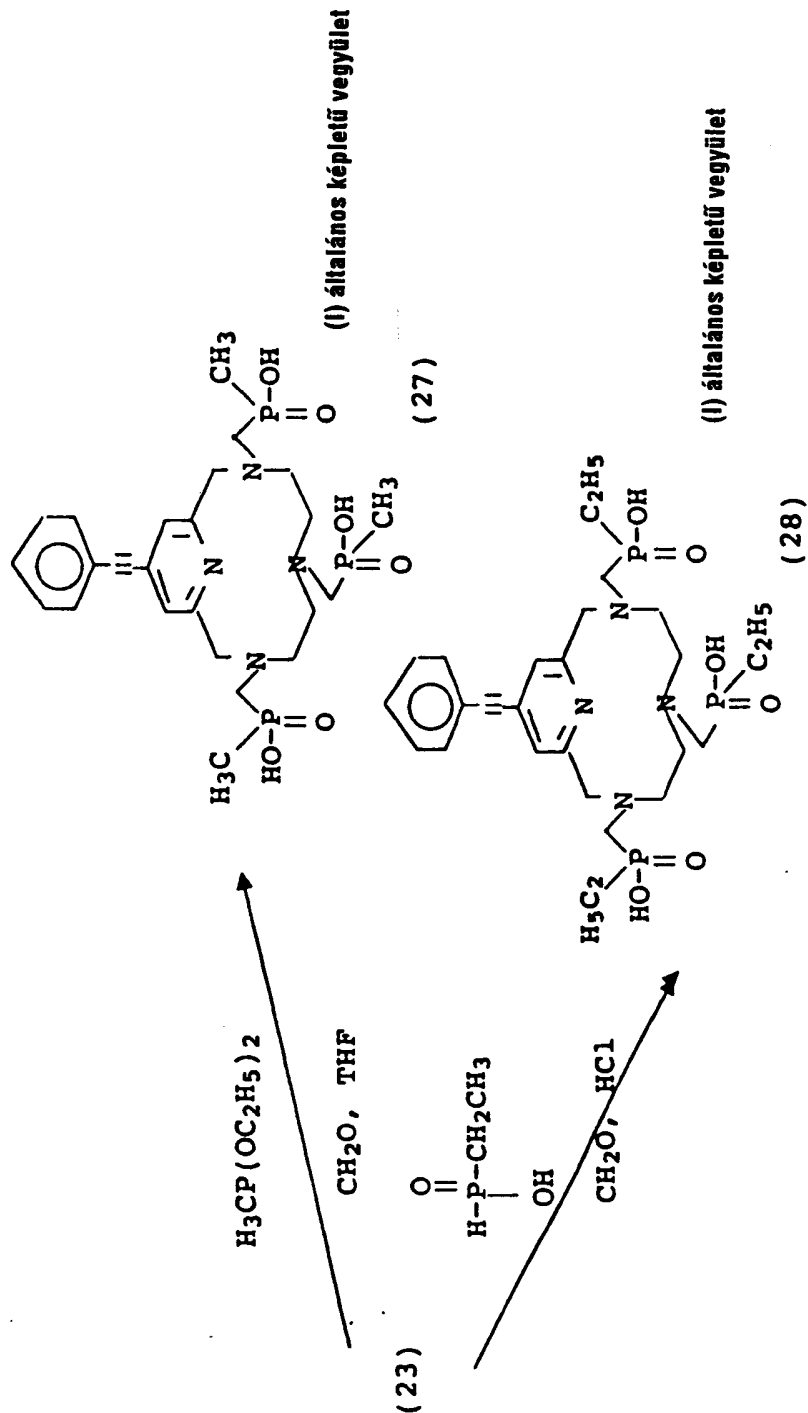
4. reakcióvázlat (folytatás)



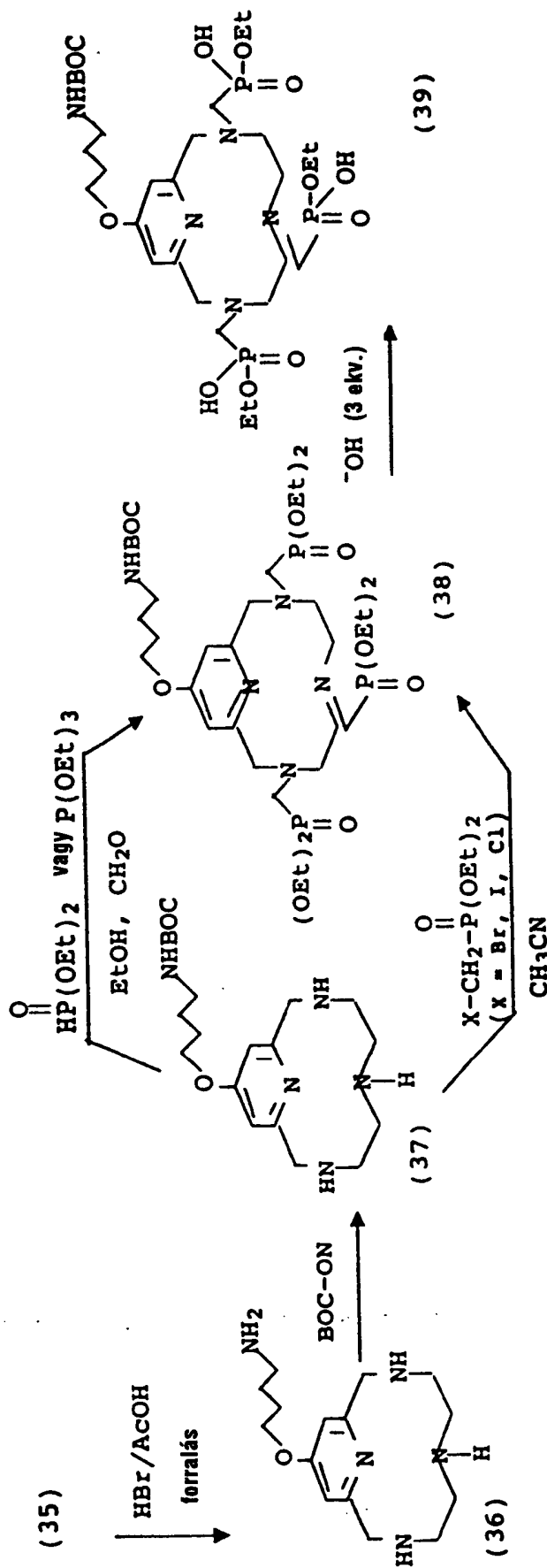
5. reakcióvázlat



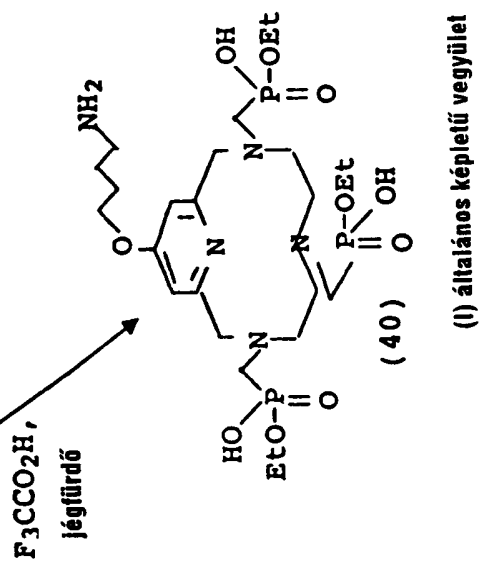
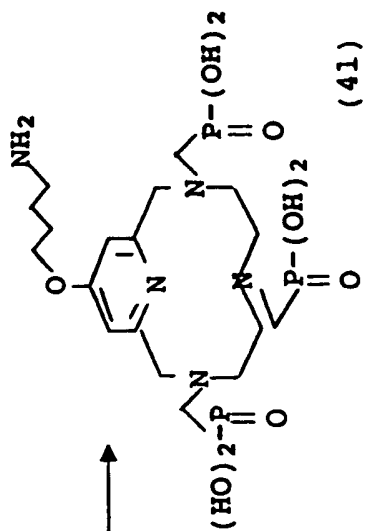
5. reakcióvázlat (folytatás)



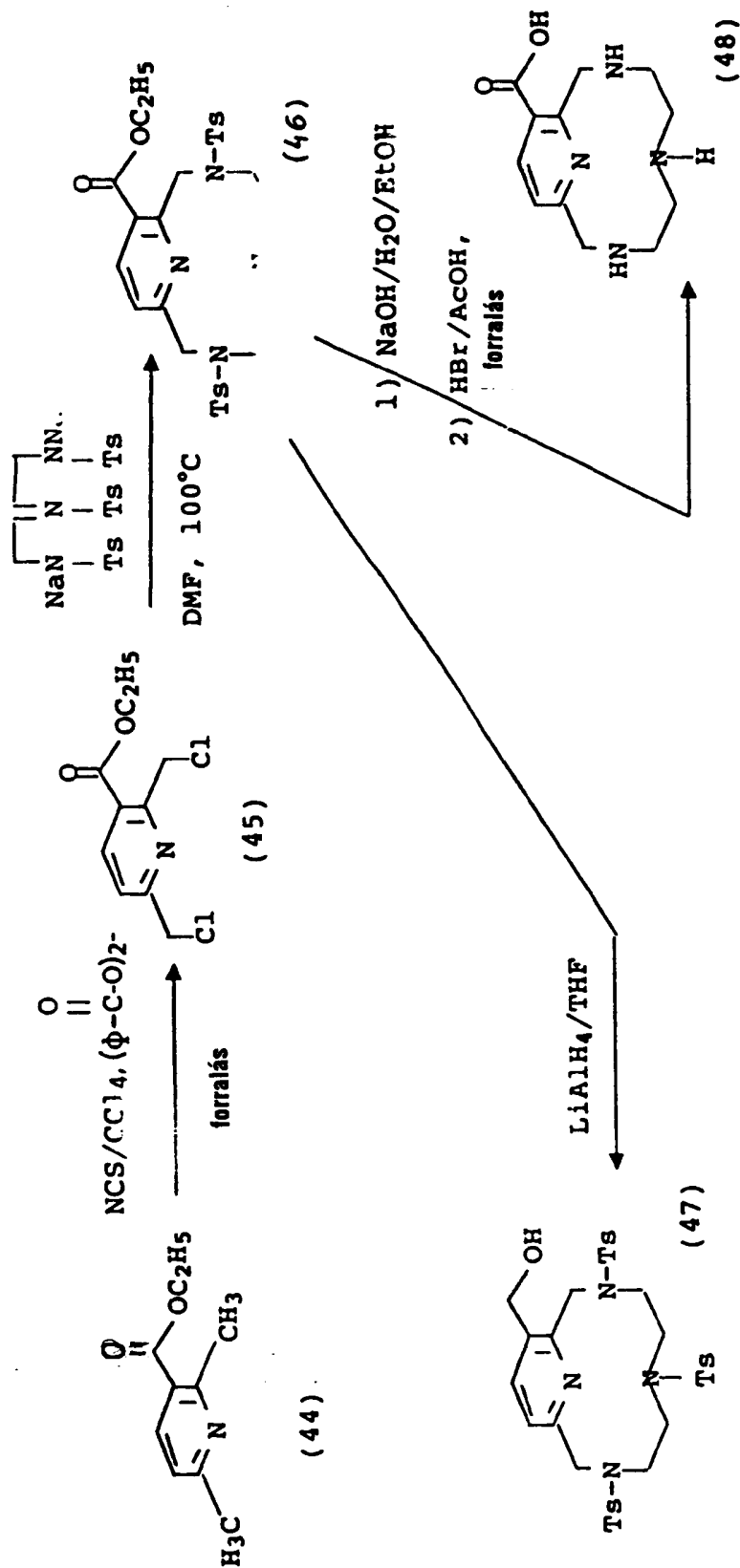
6. reakcióvázlat (folytatás)



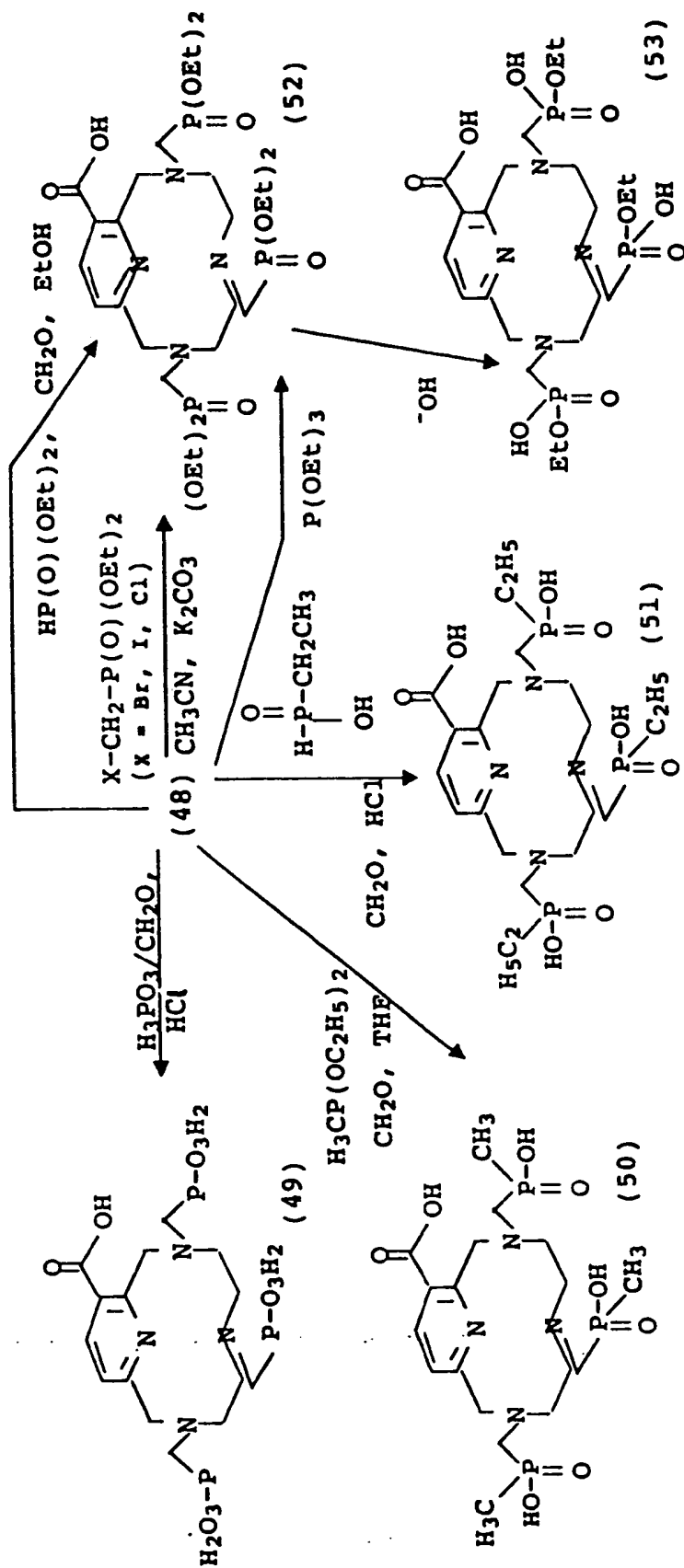
6. reakcióvázlat (folytatás)



7. reakcióvázlat



7. reakcióvázlat (folytatás)

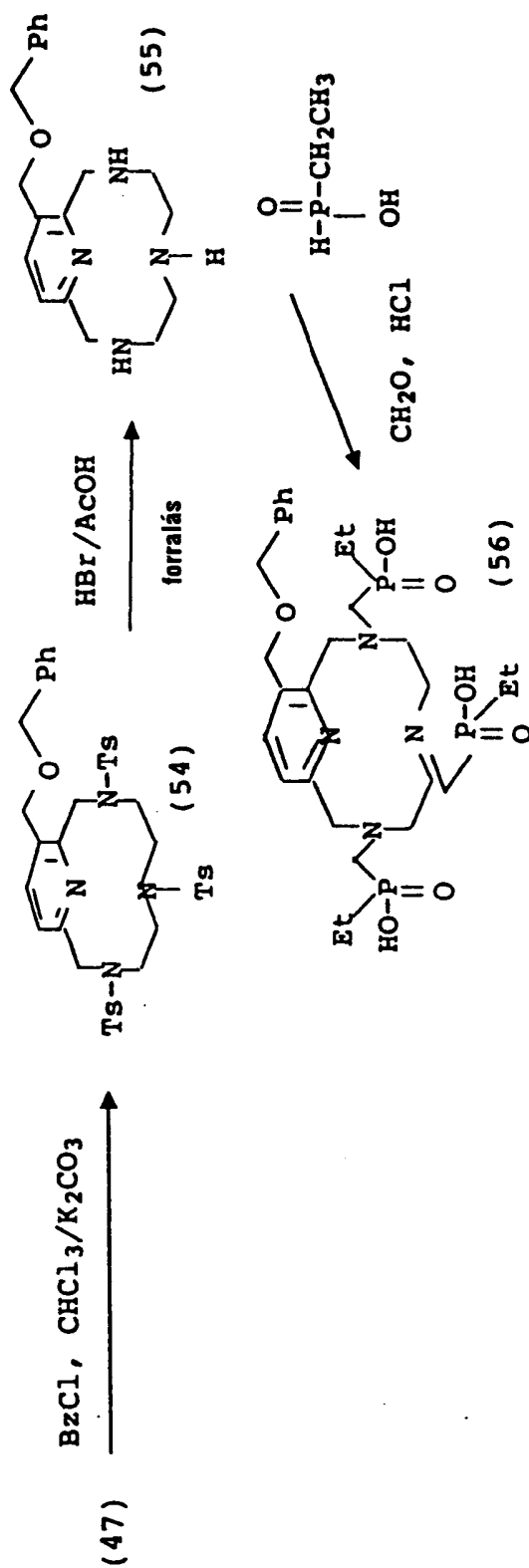


(I) általános képletű vegyület

(I) általános képletű vegyület

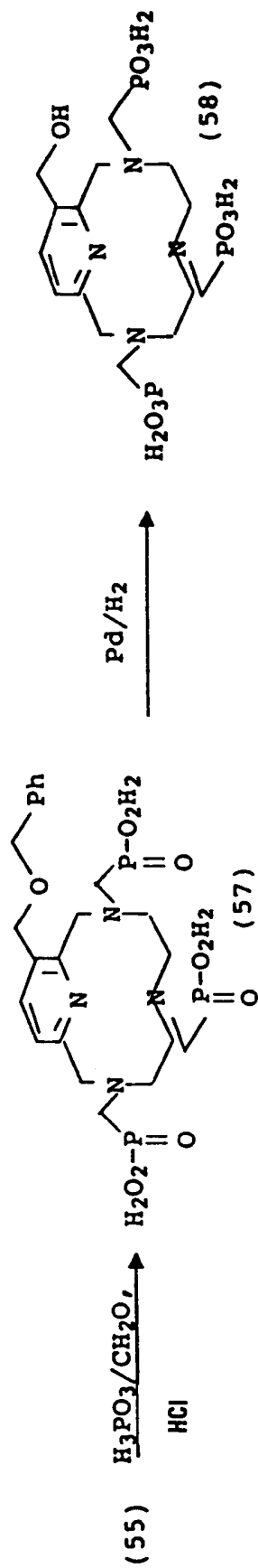
(I) általános képletű vegyület

8. reakcióvázlat



(I) általános képletű vegyület

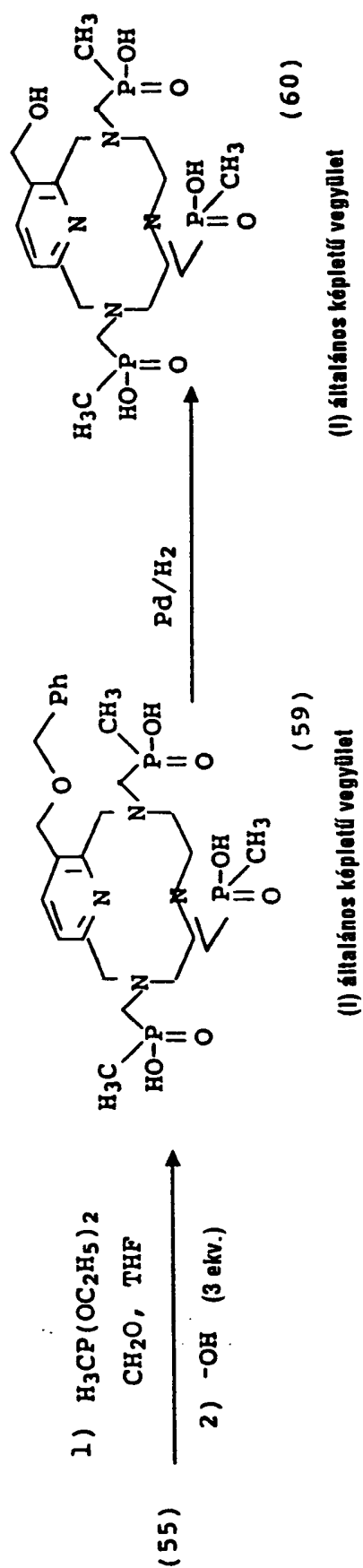
8. reakcióvázlat (folytatás)



(I) általános képletű vegyület

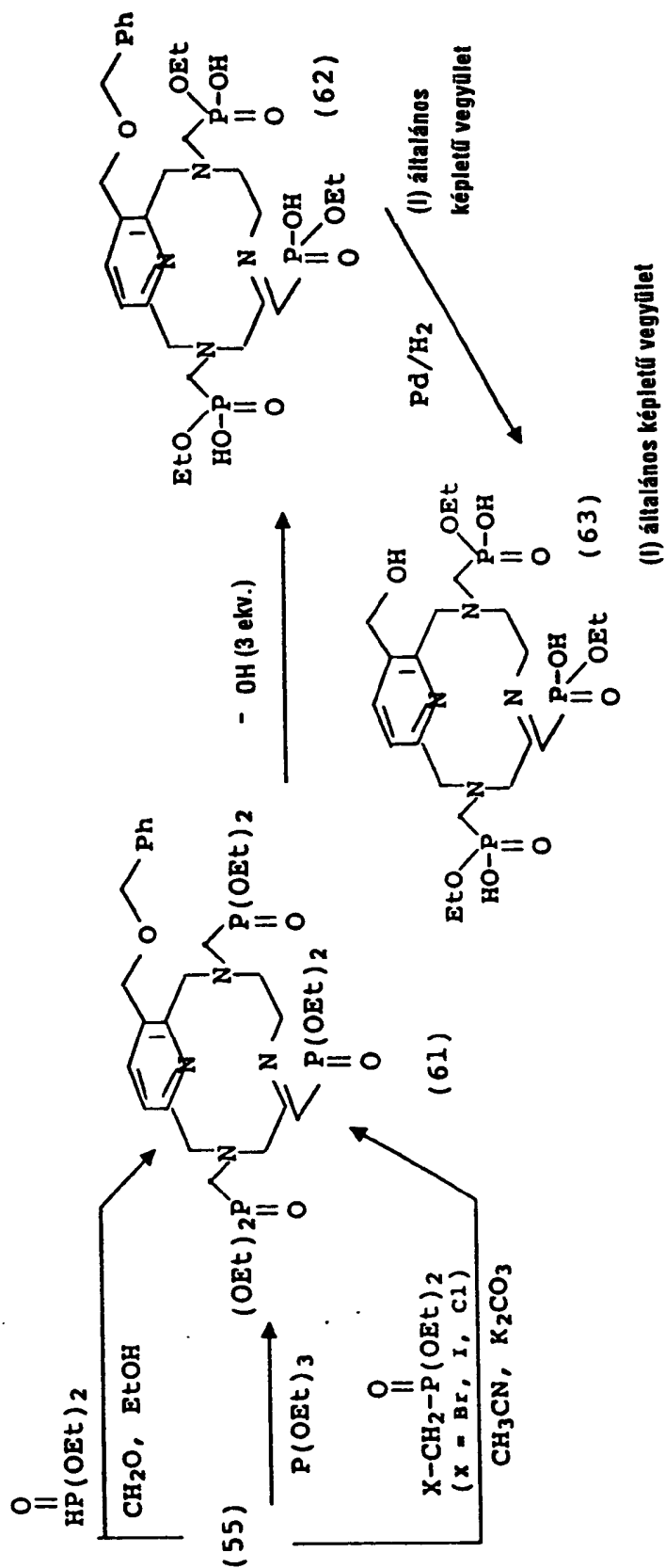
(I) általános képletű vegyület

8. reakcióvázlat (folytatás)

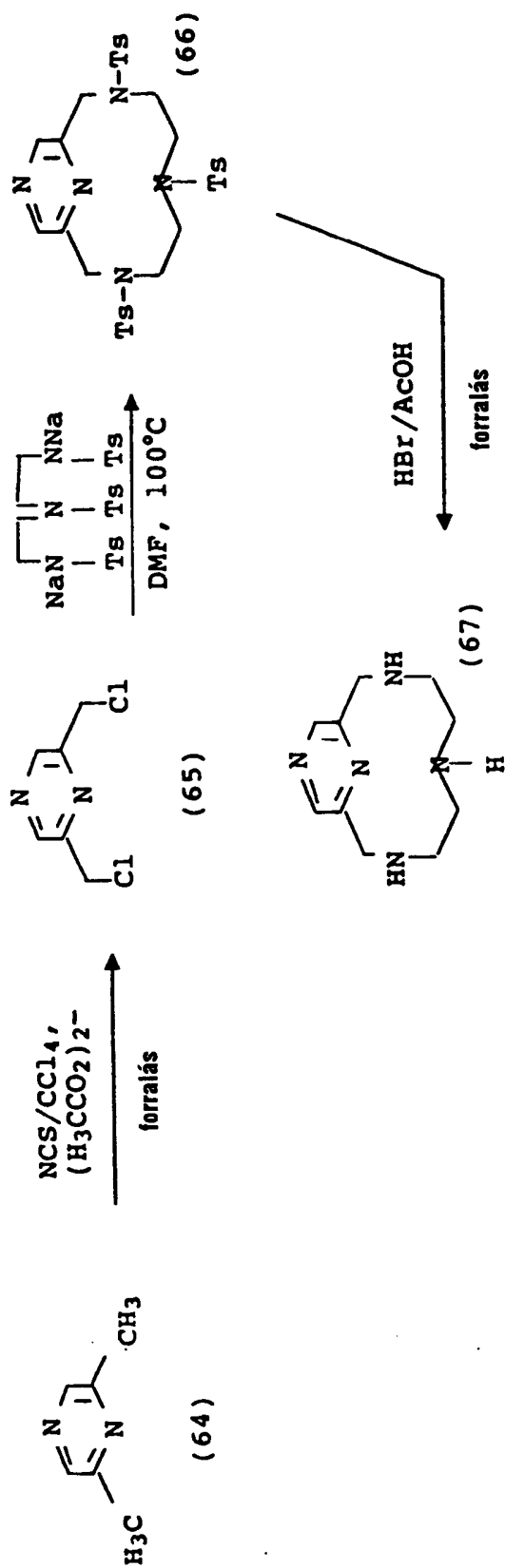


34/18

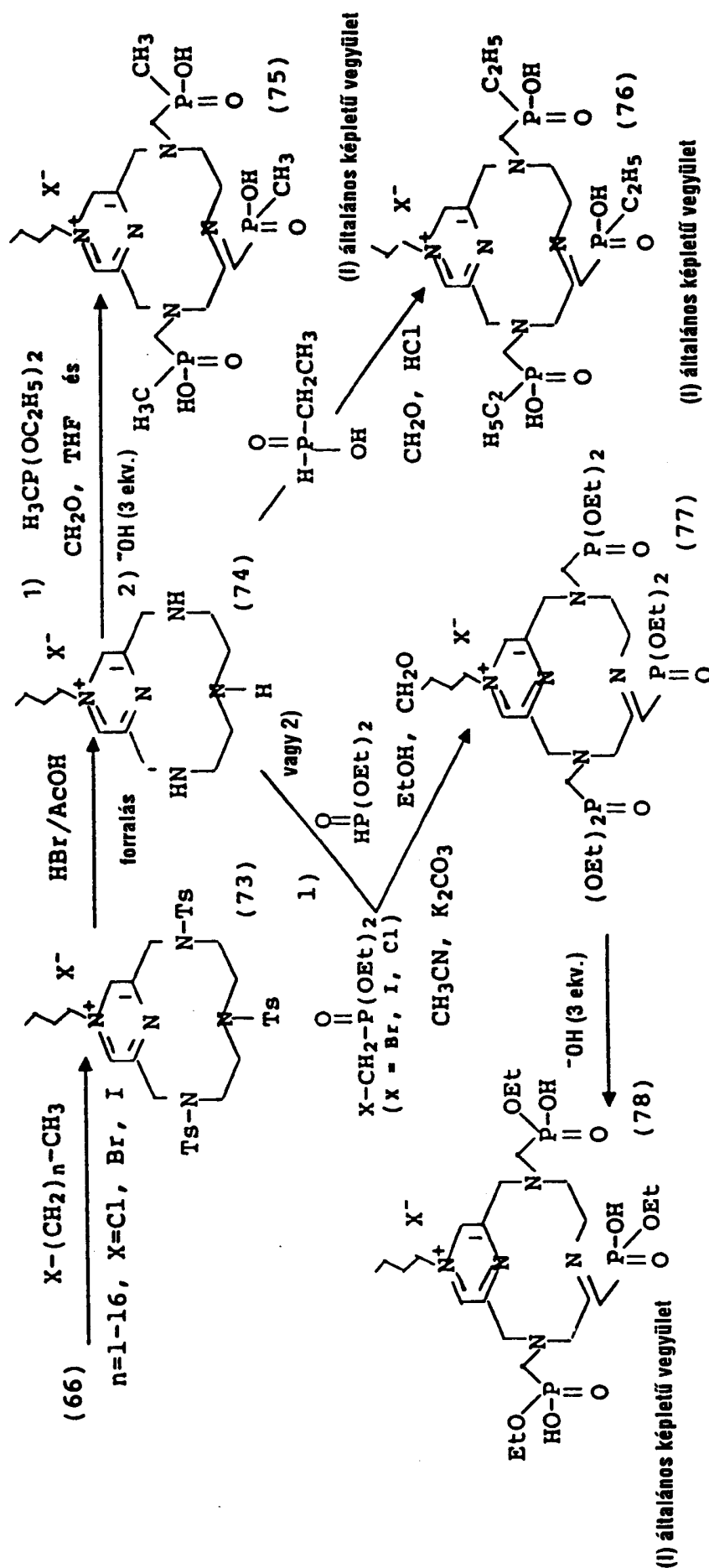
8. reakcióvázlat (folytatás)



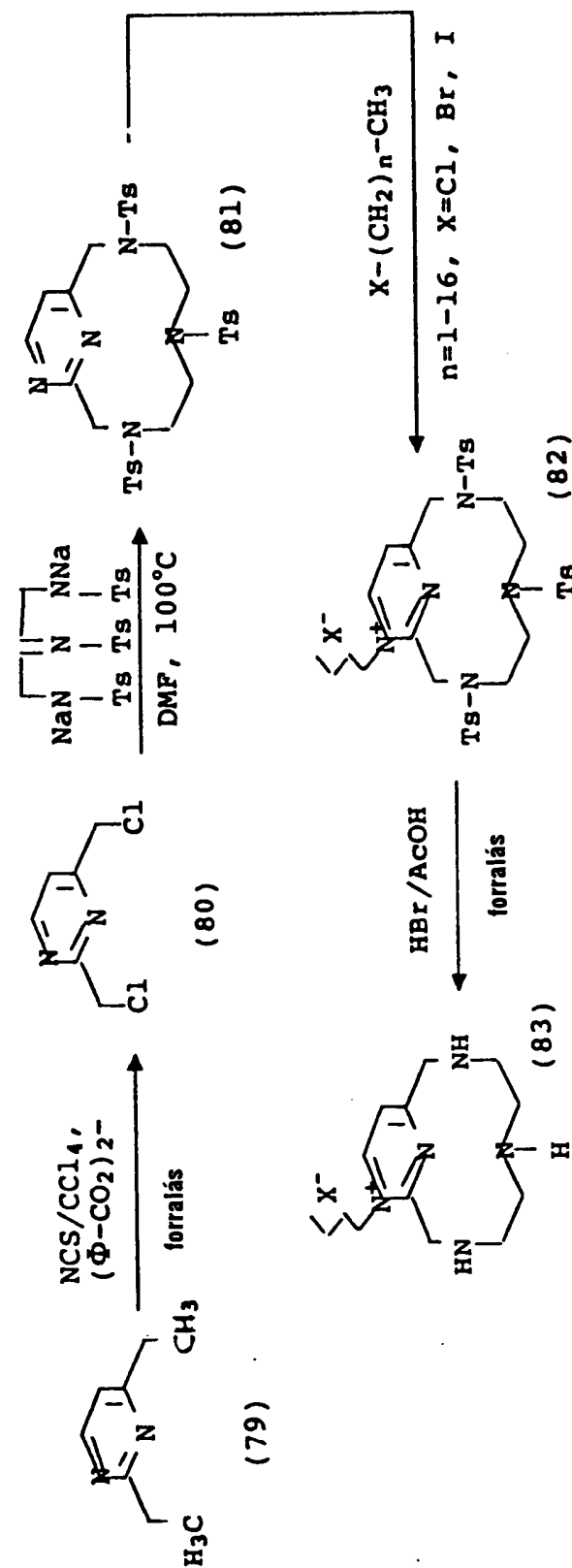
9. reakcióvázlat



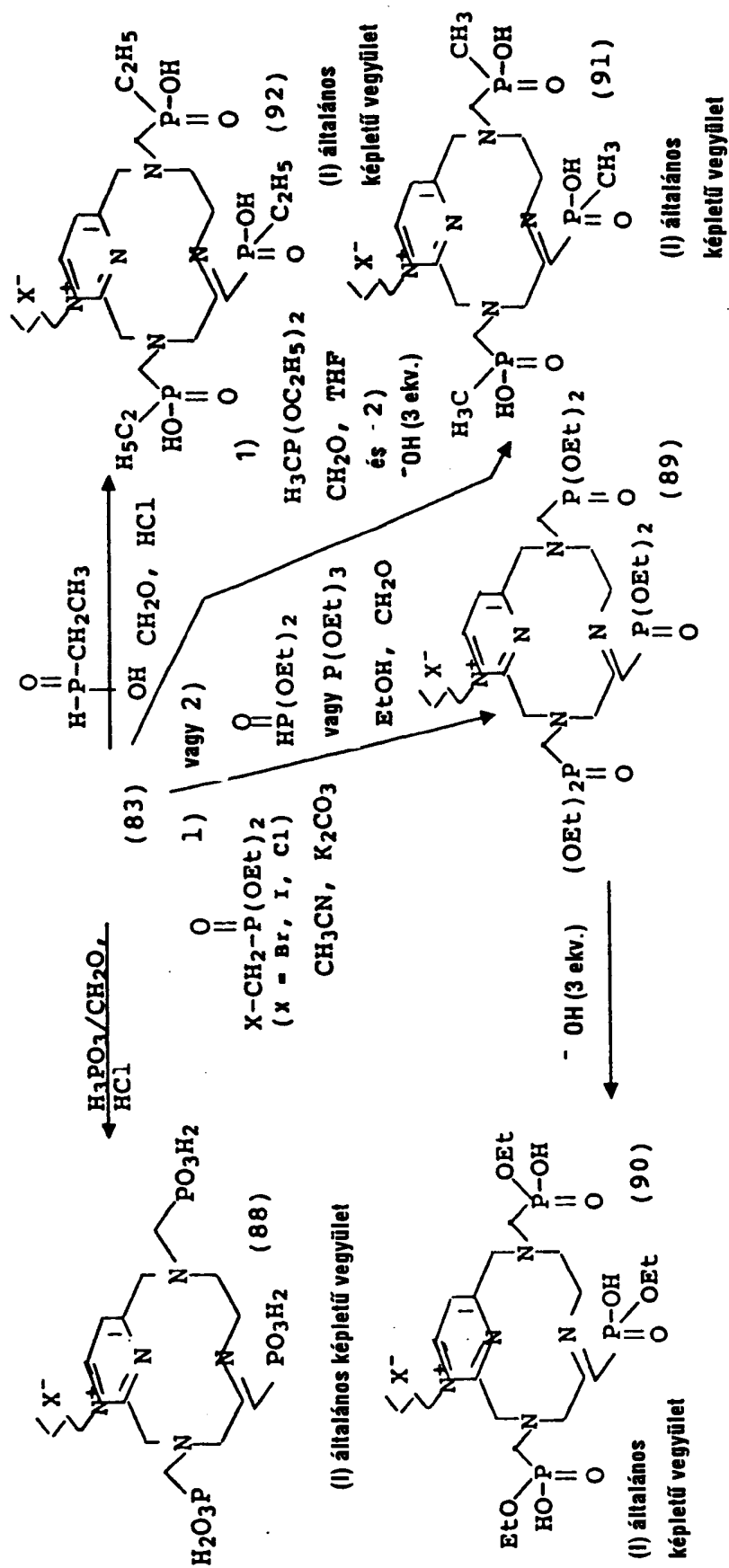
9. reakcióvázlat (folytatás)



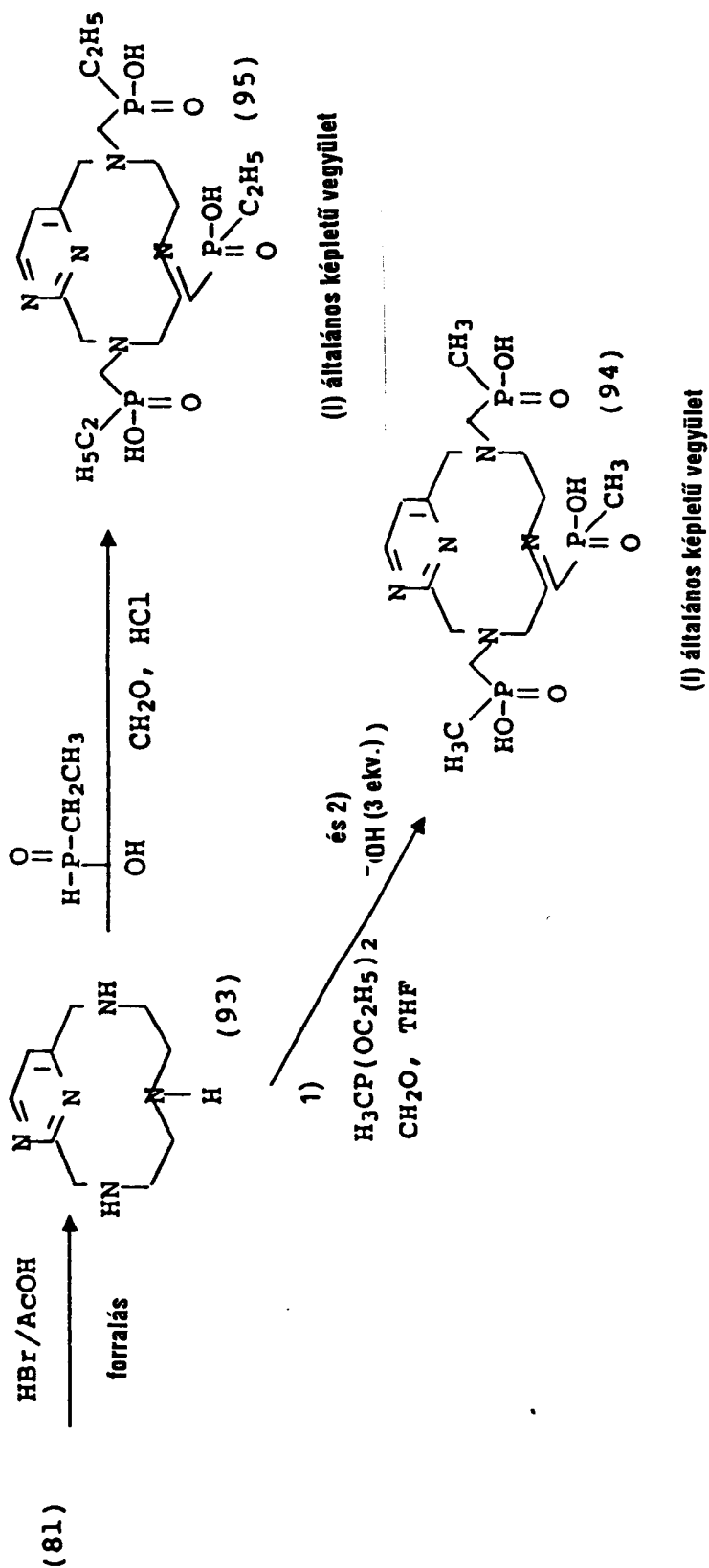
10. reakcióvázlat



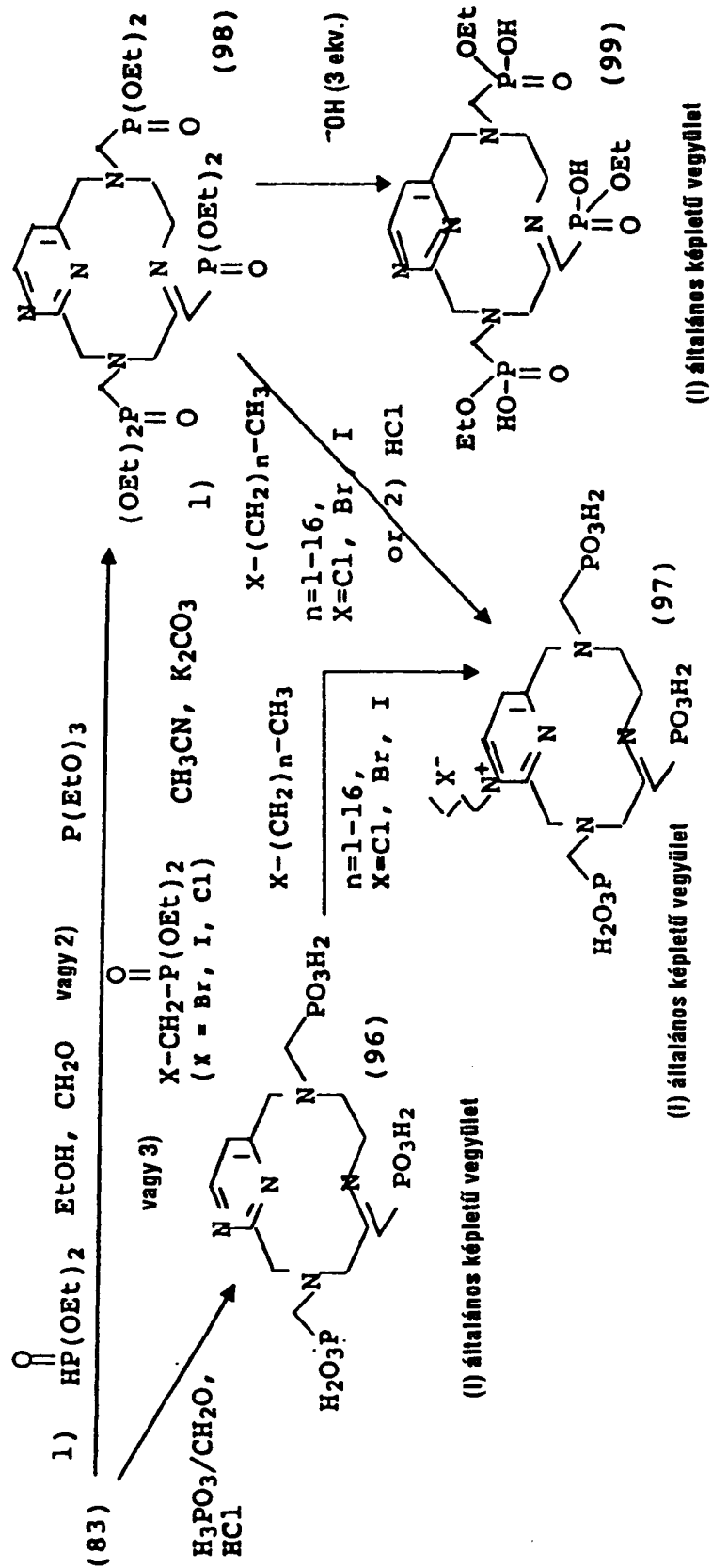
10. reakcióvázlat (folytatás)



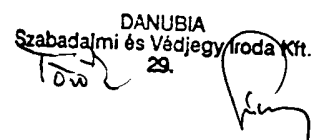
11. reakcióvázlat



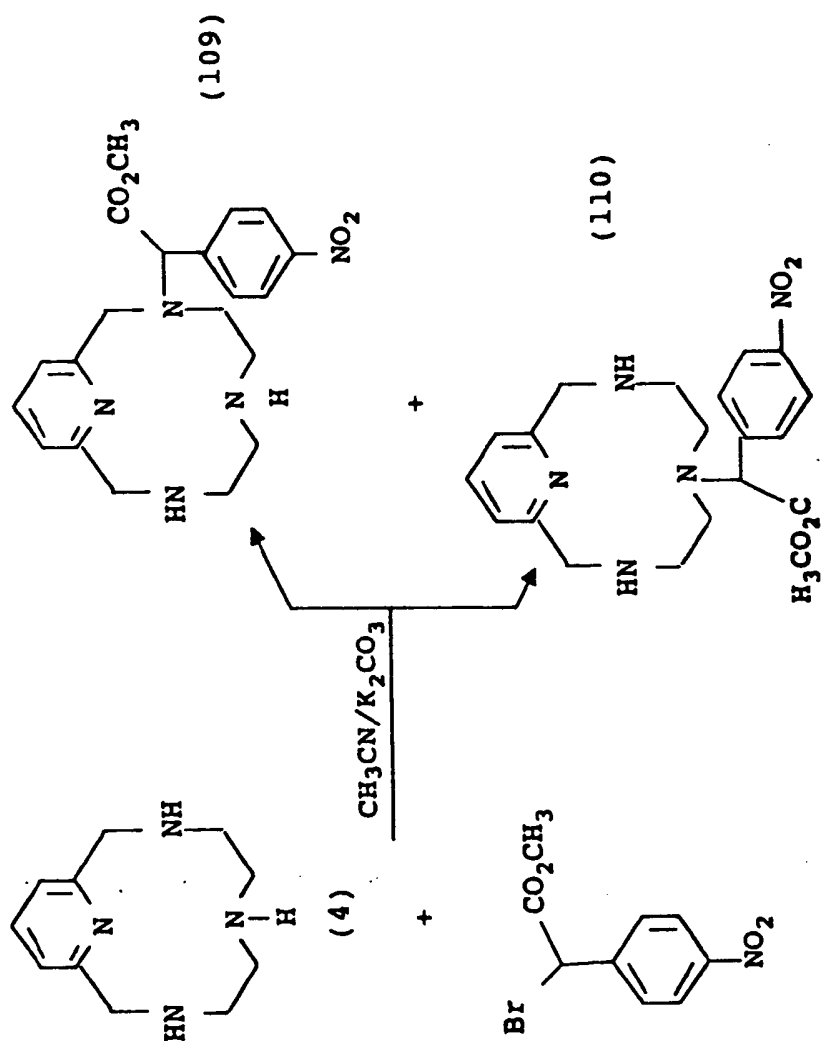
11. reakcióvázlat (folytatás)



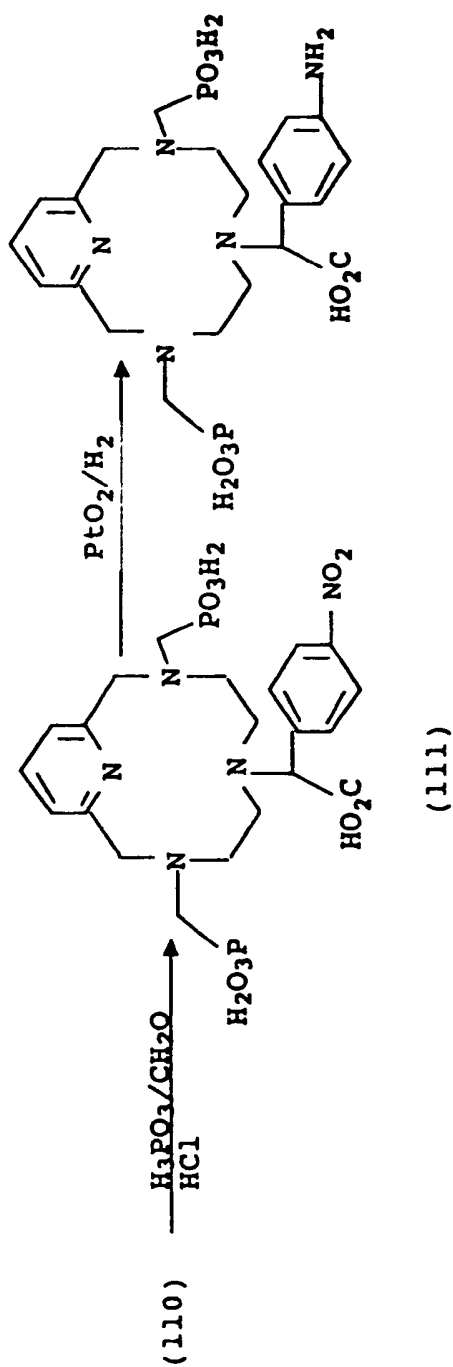
12. reakcióvázlat



15. reakcióvázlat

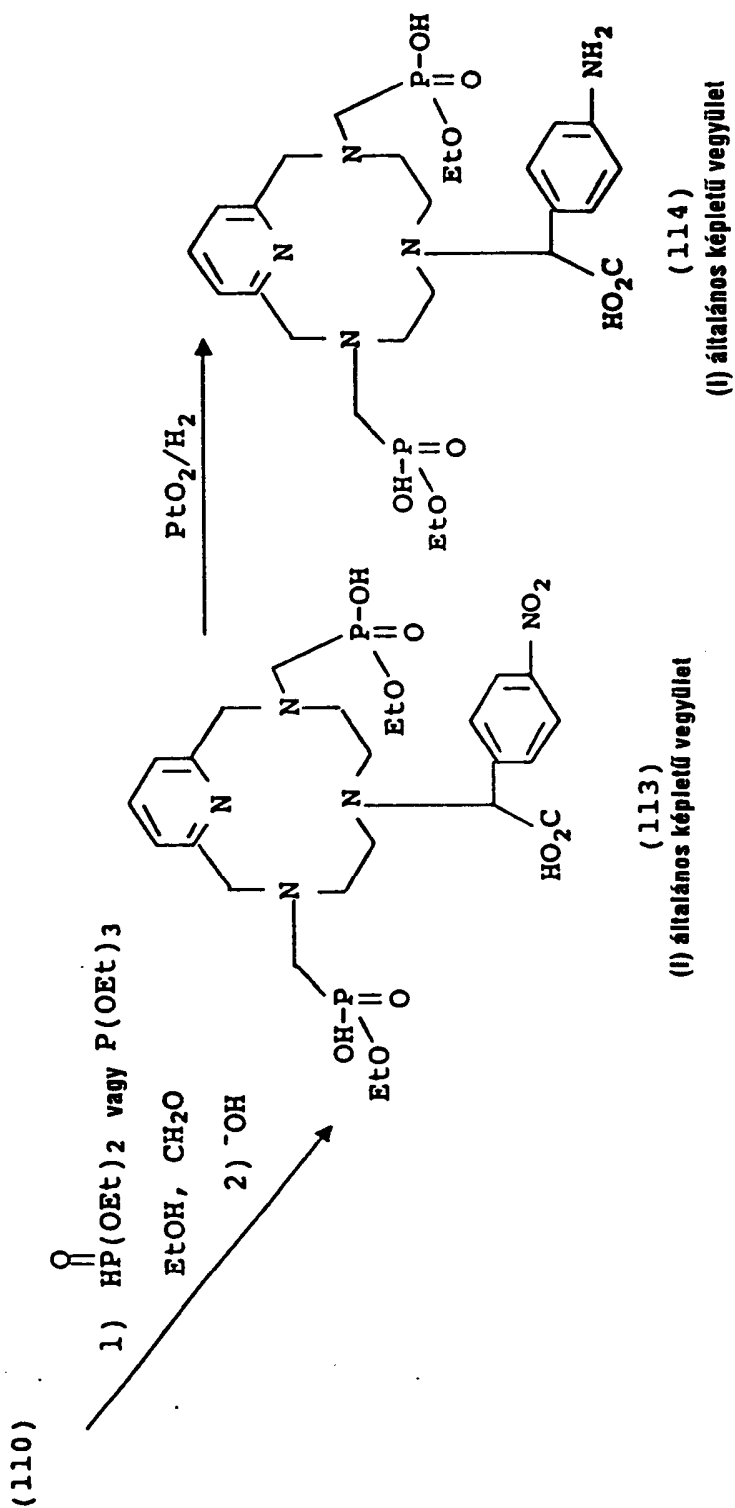


15. reakcióvázlat (folytatás)

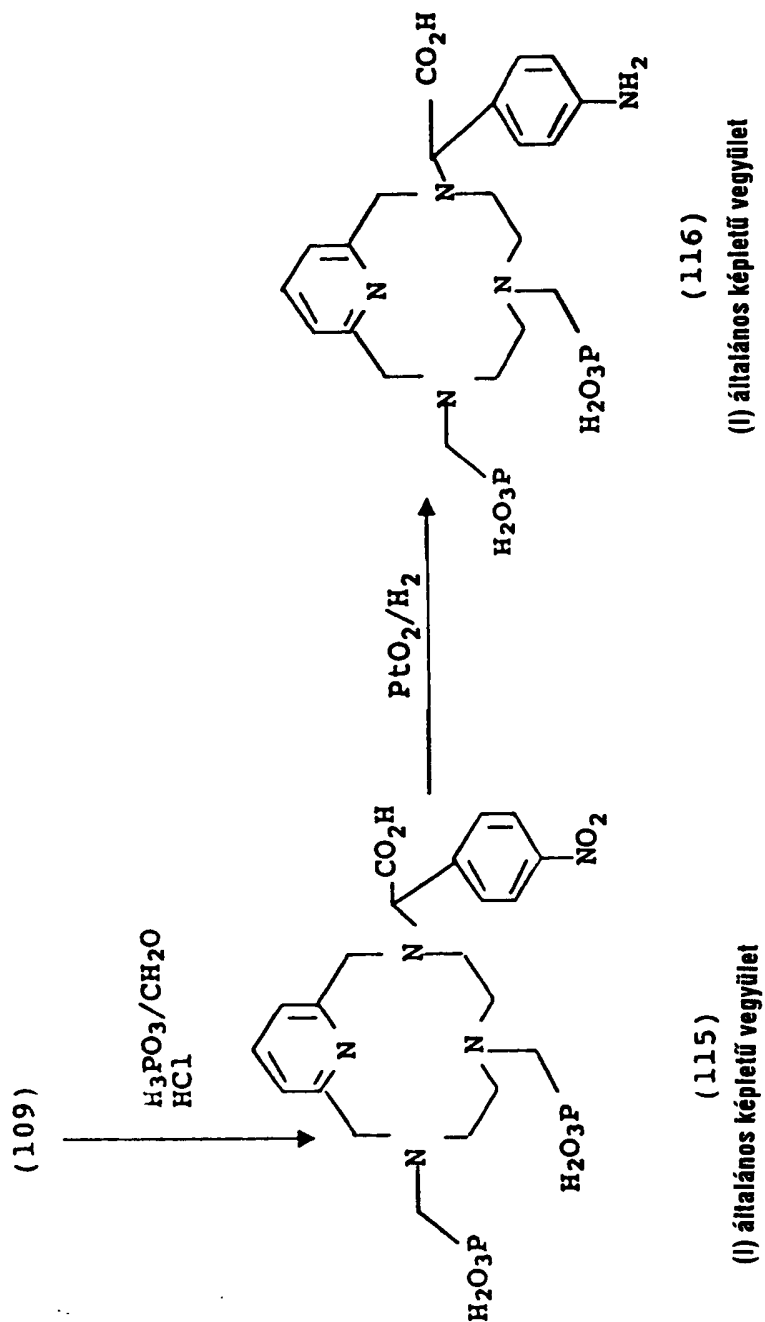


(112)
(I) általános képletű vegyület

15. reakcióvázlat (folytatás)



16. reakcióvázlat



16. reakcióvázlat (folytatás)

