

370/97

77532

63.385/ZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

Dimer DTPA-származékok és fémkomplexeik, az ezeket a komplexeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, alkalmazásuk a diagnosztikában és a terápiában, valamint eljárás a komplexek és a gyógyszerkészítmények előállítására

Schering Aktiengesellschaft, BERLIN, DE

A bejelentés napja: 1995. 08. 08.

Elsőbbsége: 1994. 08. 08. (P 44 28 874.3) DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/PCT/EP95/03142

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/05167

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, amelyek (A) és (B) részegységekből állnak, ahol az (A) és (B) részegységek az R^1 és $R^{1'}$, R^2 és $R^{2'}$, R^{15} és $R^{15'}$, R^1 és $R^{2'}$, $R^{1'}$ és R^2 , $R^{1'}$ és R^{15} , R^1 és $R^{15'}$, R^2 és $R^{15'}$, $R^{2'}$ és R^{15} szubsztituens párok valamelyikén keresztül egymással össze vannak kapcsolva, ahol a mindenkori összekapcsoló szubsztituens pár egy heterociklusos csoportot, egy feniléncsoportot, egy 0-30 szénatomos alkilénecsoporthoz vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelent, amelyek adott esetben 1-4 hidrox-, 1-6 szénatomos alkox-, karboxi- vagy merkaptocsoportokkal lehetnek helyettesítve és/vagy

1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, szulfinil- és/vagy szulfonyilcsoporttal vannak megszakítva,
és a kapcsoláshoz nem szükséges R^1 , $R^{1'}$, R^{15} és $R^{15'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot vagy egy adott esetben 1-4 hidroxil- vagy merkaptocsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,
és a kapcsoláshoz nem szükséges R^2 és $R^{2'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot, egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot, egy $-(CH_2)_nOH$ vagy $-(CH_2)_nSH$ csoportot jelentenek, amelyekben n értéke 1 vagy 2,
és az R^3 és $R^{3'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot, egy $COOY$ - csoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén-csoportot vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelentenek, amelyek adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxilcsoporttal vannak helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén- vagy nitrogén- és/vagy kénatommal vannak megszakítva, vagy egy $CONR^5R^6$ csoportot jelentenek, ahol R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxilcsoporttal van helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva, vagy a nitrogénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek, amely adott esetben egy oxigénatomot, egy további acilezett nitrogénatomot vagy egy szulfonyilcsoportot tartalmaz és/vagy 1-3 hidroxilcsoporttal van helyettesítve,
és az R^4 és $R^{4'}$ szubsztituensek hidrogénatomot és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,

és az R^7 - R^{14} és $R^{7'}$ - $R^{14'}$ szubsztituensek egy hidrogénatomot, egy fenilcsoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén- vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelentenek, mely adott esetben 1-4 hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy merkaptocsoporttal helyettesített és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva,

és az R^7 és R^8 , $R^{7'}$ és $R^{8'}$ vagy R^9 és R^{10} , és $R^{9'}$ és $R^{10'}$ szubsztituensek együtt egy tri- vagy tetrametiléncsoportot képeznek, és Y jelentése hidrogénatom és/vagy egy 21-32, 37-39, 42-51 vagy 57-83 rendszámú elem egy fématom egyenértéknyi mennyisége, és X és X' egy -OY vagy -CONR⁵R⁶ képletű csoportot jelent, ahol Y, R⁵ és R⁶ jelentése a megadott, valamint szervetlen és/vagy szerves bázisokkal vagy aminosavakkal képzett sóik.

100. és 101. (A) (3)
Gruca

370/97
A 15

63.385/ZE

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



A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Dimer DTPA-származékok és fémkomplexeik, az ezeket a komplexeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, alkalmazásuk a diagnosztikában és a terápiában, valamint eljárás a komplexek és a gyógyszerkészítmények előállítására

Schering Aktiengesellschaft, BERLIN, DE

Feltalálók: KRAUSE Werner,	BERLIN, DE
MAIER Franz-Karl,	BERLIN, DE
BAUER Michael,	BERLIN, DE
PRESS Wolf-Rüdiger,	BERLIN, DE
SCHUHMANN-GIAMPIERI Gabriele,	BERLIN, DE
PLATZEK Johannes,	BERLIN, DE
SCHMITT-WILLICH Heribert,	BERLIN, DE

A bejelentés napja: 1995. 08. 08.

Elsőbbsége: 1994. 08. 08. (P 44 28 874.3) DE

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/03142

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/05167

A találmány tárgya új dimer DTPA-származékok és fémkomplexeik, az ezeket a komplexeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, alkalmazásuk a diagnosztikában és a terápiában, valamint eljárás a komplexek és a gyógyszerkészítmények előállítására.

A kontrasztanyagok nélkülözhetetlen segédanyagok a modern diagnosztikában. Kontrasztanyagok alkalmazása nélkül számos megbetegedés nem lenne diagnosztizálható. A kontrasztanyagokat a diagnosztika minden területén, mint például a röntgen-, radio- vagy ultrahangdiagnosztikában vagy a mágneses rezonancia tomográfiában alkalmazzák.

Az előnyben részesített módszer megválasztása egyebek között a diagnosztikai problémától is függ, azonban meghatározó a gyógyító számára rendelkezésre álló berendezések milyensége is. Így például a magspintomográfia műszaki igényessége és az azzal összefüggő magas költségigénye miatt, még nem került alkalmazásra olyan széles körben, mint más módszerek, például a röntgendiagnosztikai eljárások.

Az alkalmas kontrasztanyag megválasztása szintén változik a mindenkori problémától függően. Így egy kontrasztanyag megfelelőségét egy bizonyos feladatra, nem utolsósorban a szervezetben való feldúsulási, eloszlási viselkedése alapján határozzák meg.

Bár jelentős haladás tapasztalható mind műszertехnikai területen, mind pedig a kontrasztanyagok területén, még nem állnak rendelkezésre minden problémát kielégítően megoldó módszerek.

Így a különböző képalkotó eljárások esetében nem minden indikációnál áll rendelkezésre a megfelelő kontrasztanyag. Ez különösen igaz a kompјuter tomográfiára.

A 4,647,447 számú USA-beli szabadalmi leírásban (Gries és munkatársai) amino-polikarbonsavakkal képzett paramágneses fémkomplexekeket javasolnak NMR-diagnosztikai kontrasztanyagként, amelyek közül különösen bevált a dietilén-triamin-pentaecetsav (Gd-DTPA), mint Magnevist nevű diagnosztikum [H.P. Niendorf és munkatársai, Advances in MRI Contrast (1993); 2: 12-19]. Azt is javasolták már, hogy ezt az egymagvú fémkomplext röntgenkontrasztanyagként is lehet alkalmazni [C. Zwicker és munkatársai, Fortschr. Röntgenstr. 158, 3 (1993), 255-259] különösen olyan betegek esetében, akik a szokásosan alkalmazott jódtartalmú kontrasztanyagokkal szemben túl érzékenyek [Y. Kinno és munkatársai, A.J.R. (1993); 160: 1293-1294]. Tekintettel a nagyobb tömeggyengítési koefficiensre, például lanthanidák esetében, jóddal összehasonlítva, valamint egy lanthanida atom kisebb abszorpciójára, egy trijód-aromás vegyülettel összehasonlítva az olyan ligandumok szintézise, amelyek molekulánként egy fématomnál többet is meg tudnak kötni stabilan, nagy érdeklődésre tarthat számot. Az eddigi fáradozások ezirányban még nem hoztak kielégítő eredményeket. Így a WO 91/05762 [D. Love és munkatársai] nemzetközi szabadalmi leírásban ismertetett vegyületek komplex sóoldatok alakjában nem kielégítő hő- és tárolási stabilitást mutatnak. Ezeknek a komplexeknek a vízzoldhatósága is kívánnivalókat hagy maga után. Ugyanez érvényes a WO 88/07521 [J. Deutsch és munkatársai] nemzetközi szabadalmi leírásban ajánlott vegyületekre, amelyek elviselhetősége még nem kielégítő.

A Journal of General Chemistry USSR, 60. kötet, 2. szám, 1990, 309-313, közleményben a {[(2-hidroxi-trimetilén)-dinitrilo]-tetrakis(etilén-dinitrilo)}-oktaecetsav különböző fémekkel

képzett komplexei stabilitási állandójának meghatározását írják le. Ebben a közleményben nem utalnak arra, hogy ezekkel a mi (I) általános képletű vegyületeink definícióján kívül eső vegyületekkel a találmány célkitűzéséül szolgáló feladatot meg lehetne oldani.

Azt találtuk, hogy a találmányunk szerinti, szerkezetükben újszerű ligandumok olyan fémkomplexeket képeznek, amelyek nemcsak vízzoldhatósággal, hanem ezenfelül meglepően nagy elviselhetőséggel rendelkeznek, és ezáltal megfelelnek egy röntgenkontrasztanyaggal különösen egy bolusz injekciókhoz alkalmas röntgen kontrasztanyaggal kapcsolatos előfeltételeknek. Kiválóan alkalmasak azonban az NMR-diagnosztikára és radiodiagnosztikára és radioterápiára is, mint kontrasztanyagok. A találmányunk szerinti új vegyületeket az (I) általános képlettel - amely az (A) és (B) részképletekből áll - jellemezhetjük, ahol az (A) és (B) részegységek az R^1 és $R^{1'}$, R^2 és $R^{2'}$, R^{15} és $R^{15'}$, R^1 és $R^{2'}$, $R^{1'}$ és R^2 , $R^{1'}$ és R^{15} , R^1 és $R^{15'}$, R^2 és $R^{15'}$, $R^{2'}$ és R^{15} szubsztituens párok valamelyikén keresztül egymással össze vannak kapcsolva, ahol a mindenkori összekapcsoló szubsztituens pár egy heterociklusos csoportot, egy fenilén-csoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén-csoportot vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelent, amelyek adott esetben 1-4 hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, karboxil- vagy merkaptocsoportokkal lehetnek helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, szulfinil- és/vagy szulfonilcsoporttal vannak megszakítva, és a kapcsoláshoz nem szükséges R^1 , $R^{1'}$, R^{15} és $R^{15'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot vagy egy adott

esetben 1-4 hidroxil- vagy merkaptocsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,
és a kapcsoláshoz nem szükséges R^2 és $R^{2'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot, egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot, egy $-(CH_2)_nOH$ vagy $-(CH_2)_nSH$ csoportot jelentenek, amelyekben n értéke 1 vagy 2,
és az R^3 és $R^{3'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot, egy COOY- csoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén-csoportot vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelentenek, amelyek adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxilcsoporttal vannak helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén- vagy nitrogén- és/vagy kénatommal vannak megszakítva, vagy egy $CONR^5R^6$ csoportot jelentenek, ahol R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxilcsoporttal van helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva, vagy a nitrogénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek, amely adott esetben egy oxigénatomot, egy további acilezett nitrogénatomot vagy egy szulfonilcsoportot tartalmaz és/vagy 1-3 hidroxilcsoporttal van helyettesítve,
és az R^4 és $R^{4'}$ szubsztituensek hidrogénatomot és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,
és az R^7-R^{14} és $R^{7'}-R^{14'}$ szubsztituensek egy hidrogénatomot, egy fenilcsoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén- vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelentenek, mely adott esetben 1-4 hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil- vagy merkaptocsoporttal helyettesített és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva,

és az R^7 és R^8 , $R^{7'}$ és $R^{8'}$ vagy R^9 és R^{10} , és $R^{9'}$ és $R^{10'}$ szubsztituensek együtt egy tri- vagy tetrametiléncsoportot képeznek, és Y jelentése hidrogénatom és/vagy egy 21-32, 37-39, 42-51 vagy 57-83 rendszámú elem egy fématom egyenértéknyi mennyisége, és X és X' egy -OY vagy -CONR⁵R⁶ képletű csoportot jelent, ahol Y, R⁵ és R⁶ jelentése a megadott.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek szervetlen és/vagy szerves bázisokkal vagy aminosavakkal képzett sóira is.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek az (A) és (B) részegységekből állnak, és amelyeknek képletében Y jelentése hidrogénatom, komplexképzők, és ha legalább két Y szubsztituens egy fémion egyenértéket jelent, akkor fémkomplexekeket tudnak képezni.

0 szénatomos alkilénláncon közvetlen kötést értünk.

A megadott rendszámú elemekbe beleértjük (az elérni kívánt alkalmazási céltól függően) azok radioaktív izotópjait is.

Ha találmány szerinti szerek az NMR-diagnosztikában kerülnek alkalmazásra, akkor a komplex só fémionjának paramágnesesnek kell lennie. Ezek különösen a 21-29, 42, 44 és 58-70 rendszámú elemek két- vagy háromértékű ionjai. Alkalmazható ionok például a króm(III)-, vas(II)-, kobalt(II)-, nikkel(II)-, réz(II)-, praeodímium(III)-, neodímium(III)-, samárium(III)- és itterbium(III)-ionok. Erős mágneses momentumuk miatt különösen előnyösek a gadolínium(III)-, terbium(III)-, disprózium(III)-, holmium(III)-, erbium(III)-, vas(III)- és mangán(II)-ionok.

A találmány szerinti szerek nukleáris gyógyításban való alkalmazására a fémionnak radioaktívnak kell lennie. Alkalmazhatók

például a réz, kobalt, gallium, germánium, ittrium, stroncium, technécium, indium, itterbium, gadolínium, szamárium, iridium, rénium és bizmut elemek radioizotópjai; előnyös a technécium, gallium, indium és rénium.

Ha a találmány szerinti szereket a röntgendiagnosztikában kívánjuk alkalmazni, akkor a fémion előnyösen egy nagyobb rendszámú elemből származik, hogy a röntgensugár megfelelő abszorpcióját elérjük. Azt találtuk, hogy erre a célra alkalmasak az olyan diagnosztikai szerek, amelyek a 25 és 26, valamint 57-83 rendszámú elemek fémionjainak fiziológiailag elfogadható komplexsói.

Előnyösek a mangán(II)-, vas(II)-, vas(III)-, prazeodímium(III)-, neodímium(III)-, szamárium(III)-, gadolínium(III)-, itterbium(III)- vagy bizmut(III)-ionok, különösen a diszprozium(III)-ionok.

Az (A) és (B) részegységek kapcsolódása mindig az R^1 és $R^{1'}$, R^2 és $R^{2'}$, R^{15} és $R^{15'}$, R^1 és $R^{2'}$, $R^{1'}$ és R^2 , $R^{1'}$ és R^{15} , R^1 és $R^{15'}$, R^2 és $R^{15'}$, $R^{2'}$ és R^{15} szubsztituens párok egyikén keresztül történik.

A kapcsolódás előnyösen az R^1 és $R^{1'}$, R^2 és $R^{2'}$ és R^1 és $R^{2'}$ szubsztituens párokon keresztül történik.

Ezek a híd tagok 0-30 szénatomos alkilén- vagy 7-30 szénatomos aralkilén láncokból állnak, amelyek 1-4 hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karboxi- vagy merkaptocsoporttal lehetnek helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, vagy szulfinil- vagy szulfonilcsoporttal lehetnek megszakítva.

Az R^2 és $R^{2'}$ szubsztituens párra a közvetlen kötés a metilén-, dimetilén- vagy trimetiléncsoport, a benzil-metilén- vagy benzil-éter-csoport jelentés előnyös.

A kapcsolódáshoz nem szükséges R^1 , $R^{1'}$, R^{15} , $R^{15'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatomokat és/vagy adott esetben 1-4 hidroxil- vagy merkaptocsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoportokat jelenthetnek; az R^2 és $R^{2'}$ szubsztituensek $-(CH_2)_nOH$ vagy $-(CH_2)_nSH$ csoportot is jelenthetnek, ahol n értéke 1 vagy 2.

Az R^3 és $R^{3'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatomokat, egy $COOY$ -csoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén- vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelenthetnek, amelyek adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal vannak helyettesítve és 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal vannak megszakítva vagy egy $CONR^5R^6$ -csoportot jelentenek, ahol R^5 és R^6 jelentése azonos vagy különböző és egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent, amely adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal van helyettesítve, és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva, vagy a nitrogénatommal együtt közösen egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek, amely adott esetben egy oxigénatomot, egy további acilezett nitrogénatomot vagy egy szulfonilcsoportot tartalmaz, és/vagy 1-3 hidroxicssoporttal van helyettesítve. Ilyen például a 3,4-dihidroxipirroldin vagy az (S,S-dioxo)-tiomorfolin.

Az előnyös $R^3/R^{3'}$ szubsztituensek a karboxil- és karboxamidcsoportok.

Az R^4 és $R^{4'}$ szubsztituensek hidrogénatomot és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek, mimellett előnyös jelentésük hidrogénatom és metilcsoportok.

Az R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , $R^{4'}$, $R^{8'}$, $R^{9'}$, $R^{10'}$, $R^{11'}$, $R^{12'}$, $R^{13'}$ és $R^{14'}$ szubsztituensek jelentése hidrogénatom, fenilcsoport vagy egy 0-30 szénatomos alkilén- vagy aralkilén lánc, amely adott esetben 1-4 hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy merkaptocsoporttal helyettesített, és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal van megszakítva.

Az R^7 és R^8 , $R^{7'}$ és $R^{8'}$, R^9 és R^{10} és $R^{9'}$ és $R^{10'}$ szubsztituensek ezen kívül együtt egy tri- vagy tetrametiléncsoportot képezhetnek.

Az R^7 - R^{14} és $R^{7'}$ - $R^{14'}$ szubsztituensek előnyösen hidrogénatomok, metil-, etil- és/vagy hidrox-metil-csoportok.

Az X és X' szubsztituensek jelenthetnek egy $-OY$ vagy egy $-CONR^5R^6$ csoportot (ahol R^5/R^6 jelentése a megadott).

Y jelentése hidrogénatom vagy egy 21-32, 37-39, 42-51 vagy 57-83 rendszámú elem egy fémion egyenértéke.

A találmány szerinti fémkomplexekeket úgy állítjuk elő amit azt a DE-OS 34 01 052 számú szabadalmi leírásban ismertetik, aminek során a 21-32, 37-39, 42-51, 57-83 rendszámú elemek fém-oxidját vagy egy fémsóját (például a nitrátot, acetátot, karbonátot, kloridot vagy szulfátot) vízben és/vagy egy poláros szerves oldószerben, mint például dimetil-formamidban és/vagy metanolban, etanolban vagy izopropanolban oldjuk vagy szuszpendáljuk és az oldattal vagy a szuszpenzióval reagáltatjuk az (I) általános képletű komplexképző sav — Y jelentése hidrogénatom — egyenértéknyi mennyiségét és ezután kívánt esetben a jelenlevő

azid hidrogénatomokat szervetlen és/vagy szerves bázisok vagy aminosavak kationjaival szubsztituáljuk.

Ennek során a semlegesítést például nátrium, kálium, kalcium vagy cink szervetlen bázisainak (például hidroxidok, karbonátok vagy hidrogén-karbonátok) segítségével és/vagy szerves bázisokkal, mint egyebek között primer, szekunder vagy tercier aminosavakkal, mint például etanol-amin, morfolin, glukamin, N-metil- és N,N-dimetil-glukamin, valamint bázisos aminosavakkal, mint például lizin, arginin vagy ornitin végezzük.

Semleges komplex vegyületek előállítására például a savanyú komplex sókat a kívánt bázis olyan mennyiségű vizes oldathoz vagy szuszpenzióhoz adhatjuk, ami a semlegesítési pont eléréséhez szükséges. A kapott oldatot azután vákuumban szárazra párolhatjuk. Gyakran előnyös a képződött semleges sókat vízzel elegyedő oldószerek, mint például rövidszénláncú alkoholok (metanol, etanol, izopropanol és más hasonló), rövidszénláncú ketonok (aceton és más hasonló), poláros éterek (tetrahidrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxi-etán és más hasonló) hozzáadásával kicsapni, és így könnyen elkülöníthető és jól tisztítható kristályos anyagot készíteni. Különösen előnyösnek bizonyult a kívánt bázist már a komplexképzés során hozzáadni a reakciókeverékhez, és ezáltal egy eljárási lépést megtakarítani.

Ha a savanyú komplex vegyületek több szabad azidcsoportot tartalmaznak, akkor gyakran célszerű semleges keverék sókat előállítani, amelyek ellenionokként szervetlen vagy szerves kationokat tartalmaznak.

Ezt végrehajthatjuk például úgy, hogy a komplexképző savat vizes szuszpenzióban vagy oldatban reagáltatjuk a központi ion

szolgáltató elem oxidjával vagy sójával és egy szerves bázis a semlegesítéshez szükséges mennyiségének felével, a képződött komplex sóit elkülönítjük, kívánt esetben tisztítjuk, majd a teljes semlegesítéshez szükséges mennyiségű szervetlen bázissal elegyítjük. A bázisadagolás sorrendje fordított is lehet.

Radioizotópokat tartalmazó komplex vegyületek esetében azok előállítása elvégezhető a "Radiotracers for Medical Applications", Volume 1, CRC-Press, Boca-Raton, Florida, közleményben leírt eljárásokkal.

Azok a találmány szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése hidrogénatom, sokféle módon előállíthatók. A különböző eljárások szakember számára elvileg ismeretesek.

Így például az (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy, hogy egy (II) általános képletű diamino-dikarbonsav, ahol a képletben

$R^2R^{2'}$ jelentése közvetlen kötés vagy egy 1-30 szénatomos alkilén- vagy 7-30 szénatomos aralkiléncsoport, mely adott esetben hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy merkaptocsoportokkal helyettesített és/vagy heteroatomokkal megszakított, és

Z jelentése egy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, amelyben R^5 és R^6 jelentése a fenti, vagy egy $-OG$ általános képletű funkcionális csoport, ahol G jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, mint például egy t-butil- vagy benzilcsoport, mimellett az adott esetben jelenlevő hidroxicsoportokat acetálok alakjában védjük, mindkét primer aminocsoportját (III) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, ahol

Nf jelentése egy nukleofugcsoport, mint például klorid-, bromid- vagy jodidatom, és

Z' és Z'' jelentése egymástól függetlenül a Z jelentéseire megadott csoportok valamelyike,

és a védőcsoportok lehasítása után egy (IV) általános képletű polikarbonsavat kapunk, ahol

$R^2R^{2'}$ jelentése 0-30 szénatomos alkilénecsoporthoz vagy 7-30 szénatomos aralkilén lánchoz, mely adott esetben 1-4 hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil-, karboxil- vagy merkaptocsoporttal helyettesített és/vagy oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatomokkal vagy egy szulfinil- vagy szulfonilcsoporttal megszakított, és

R^3 és $R^{3'}$ jelentése a fenti, és

a (IV) általános képletű vegyületeket ezután kívánt esetben egy szervetlen és/vagy szerves bázis vagy egy aminosav sójává alakítjuk.

Kívánt esetben a karboxicsoporthoz egy része, azok aktiválása és egy (V) általános képletű aminnal való reagáltatása után — ahol R^5 és R^6 jelentése a fenti — amidcsoportokká alakítható át.

Ha az előállítást egy (II) általános képletű kéntartalmú diamino-dikarbonsavból például cisztationinból vagy lantioninból kiindulva végezzük, akkor a tio-éter-csoportokat kívánt esetben megfelelő oxidálószerrel, úgymint hidrogén-peroxiddal vagy persavakkal, előnyösen az adott esetben jelenlevő védőcsoportok lehasítása előtt a megfelelő szulfinil- vagy szulfonil vegyületekké alakíthatjuk át, önmagában ismert módon.

(IV) általános képletű vegyületeket úgy is előállíthatunk, hogy egy (VI) általános képletű dikarbonsavat, ahol

$R^2R^{2'}$ és G jelentése a fenti, és
Nf' jelentése egy nukleofugcsoport, mint például egy klorid-,
bromid-, jodidion, O-mezilát-, O-tozilát- vagy O-triflát-
-csoport,

bisz-(2-ftálimido-etil)-aminnal (VII) általános képletű tetra-
ftálimido vegyületté alakítunk, ahol

$R^2R^{2'}$ jelentése a fenti, és
NPht jelentése egy ftálimidocsoport,

az átalakítást önmagában ismert módon végezve.

Ezeknek a védőcsoportoknak a lehasítása után egy (VIII)
általános képletű dipiperazino-származékot kapunk, ahol

$R^2R^{2'}$ jelentése a fenti,

amelyből egy (IX) általános képletű reagenssel, ahol

Nf jelentése klorid-, bromid- vagy jodidion, és

G' jelentése megegyezik G jelentésével, a hidrogénatom kivéte-
lével,

a védőcsoportok lehasítása után egy (X) általános képletű vegyü-
letet kapunk, ahol

$R^2R^{2'}$ jelentése a fenti.

A kapott hexakarbonsavat ezután egymást követően egy laktám-
hasításnak és egy N-alkilezésnek vetjük alá, egy (X) általános
képletű reagenssel, ahol

Nf jelentése a fenti,

minek során olyan (IV) általános képletű vegyületet kapunk,

amelynek képletében $R^2R^{2'}$ jelentése a fenti, és R^3 és $R^{3'}$ jelen-
tése karboxilcsoport.

Egy másik előállítási eljárás lényege az, hogy egy vagy több
hidroxil- vagy merkaptocsoportot hordozó, adott esetben észter

formában jelenlevő aminosavat, mint például L-tirozin-benzil-észtert, egy (III) általános képletű vegyülettel alkilezve egy (XII) általános képletű vegyületté alakítunk, ahol R^3 , Z' és Z'' jelentése a fenti, és ezután O-alkilezéssel egy bifunkciós alkilezőszerrel, mint például 1,8-dijód-oktánnal, két molakula (XII) általános képletű vegyületet éterszerűen összekapcsolunk, és ezután az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk.

Egy másik eljárásnál egy (XIII) általános képletű diaminból indulunk ki, ahol

G' jelentése egy fent megadott hidroxicsoportok védelmére szolgáló csoport, és

U jelentése egy közvetlen kötés vagy egy 1-30 szénatomos alkilén- vagy 7-30 szénatomos aralkilén lánc, mely adott esetben 1-4 hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy merkaptocsoporttal helyettesített, és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal megszakított.

Ezt a vegyületet egy (III) általános képletű elektrofilrel alkilezzük. Ezután az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat szokásos módon lehasítjuk.

Egy másik eljárásnál egy (II) általános képletű vegyületből kiindulva, ahol

$R^2R^{2'}$ és Z jelentése a fenti,

egy (XIV) általános képletű vegyülettel alkilezve, ahol

R^{13} jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

V jelentése R^{11} , $R^{11'}$, R^{12} vagy $R^{12'}$ csoport, és

Nf jelentése a fenti,

egy tetraoxazolin-származékot kapunk. A (XIV) általános képletű vegyületet például egy (XV) általános képletű szerinol-származékból állíthatjuk elő, ahol

V jelentése a fenti.

A tetraoxazolin-származékból hidrolízissel egy (XVI) általános képletű hexamint állítunk elő, ahol

$R^2R^{2'}$ jelentése közvetlen kötés vagy 1-30 szénatomos alkilén-csoport vagy 7-30 szénatomos aralkiléncsoport, mely adott esetben hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi- vagy merkaptocsoportokkal helyettesített, és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal megszakított, és

$R^3, R^{3'}, R^7, R^{7'}, R^{10}, R^{10'}, R^{11}, R^{11'}, R^{12}, R^{12'}$ jelentése a fenti.

A (XVI) általános képletű hexamint ezután egy halogén-ecetsavval alkilezzük, mely adott esetben védett formában például t-butil-észtere alakjában van jelen. A jelenlevő védőcsoportokat ezután önmagában ismert módon lehasítjuk.

Egy másik eljárás szerint egy (II) általános képletű diaminból indulunk ki, és az aminocsoportoknak egy aromás aldehiddel, mint például benzaldehiddel való reagáltatásával, és ezt követő redukcióval például nátrium-ciano-bór-hidriddel egy N,N'-védett diamint kapunk, amely olyan típusú, mint ami például egy α, α' -dihalogén-dikarbonsav például benzil-aminnal végzett reagáltatásával is nyerhető. Az N,N'-dialkilezés után egy (III) általános képletű vegyülettel és az aromás védőcsoportok hidrogeno-

litikus lehasítása után egy (XVII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol

$R^2R^{2'}$, Z, Z' és Z'' jelentése a fenti.

A (XVII) általános képletű vegyületet egy megfelelő ligandummal reagáltatva a találmány szerinti komplexképzővé alakítjuk. A ligandum egy C-szubsztituált β -amino-alkoholból nyerhető, amelyet először egy halogén-ecetsavval a szokásos módon N-alkilezünk, és amelynek hidroxicsoportját önmagában ismert módon például egy bromiddá alakítjuk át.

Egy másik eljárásnál egy szubsztituált DTPA-ból (dietilén-triamin-pentaecetsav) indulunk ki, melynek (XVIII) általános képletében

Z és n jelentése a fenti.

Az ilyen vegyületek előállíthatók például a szakember számára ismert módon az EP-A 0 230 893 számú szabadalmi leírás 4b) példájában leírt benzil-éterek egyikének hidrogenolitikus hasításával. A hidroxilcsoport átalakítása után egy Nf nukleofug-csoporttá (mint például egy bromidion, mezilát- vagy tozilát-csoport) egy alkilező reagenst kapunk, amelyet egy (XII) általános képletű fenollal vagy egy (XVIII) általános képletű alkohollal reagáltatunk. Az adott esetben jelenlevő védőcsoportok lehasítása után a találmány szerinti (I) általános képletű komplexképzőket kapjuk, amelyeknek képletében Y jelentése hidrogén-atom.

További (I) általános képletű vegyületeket úgy állítunk elő, hogy egy (II), (XIII) vagy (XVII) általános képletű diaminovegyületet egy adott esetben R^7 , R^8 , R^{13} illetve R^9 , R^{10} , R^{14} csoportokkal helyettesített nitroeténnel reagáltatunk a Michael-



-addíció körülményei között, a nitrocsoportokat például szamárium-dijodiddal redukáljuk [M.A. Sturgess és munkatársai, Tetrahedron Lett. 34 (1993); 4743-4746] és az előállított aminocsoportokat szokásos módon egy (IX) általános képletű reagenssel alkilezzük és ezt követően az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk.

Tiolcsoportokat tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a fent leírt eljárással állíthatunk elő, amelynek során az első lépésekben kapott tiolcsoportokat általában védett formában tartjuk és az utolsó reakciólépések valamelyikében szabadítjuk fel (vesd össze T.W. Green és P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons Inc., New York).

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállítása szintén önmagában ismert módon végezhető, amelynek során a találmány szerinti komplex vegyületeket — adott esetben a galenusi technikában szokásos adalékanyagok hozzáadásával — vizes közegben szuszpendáljuk vagy oldjuk és ezután a szuszpenziót vagy oldatot adott esetben sterilizáljuk. A megfelelő adalékanyagok például a fiziológiailag közömbös pufferek (mint például tromethamin), kis mennyiségű komplexképző (mint például DTPA vagy olyan találmány szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyben Y jelentése hidrogénatom) és/vagy ezek kalcium-, magnézium- vagy cinksója vagy kívánt esetben elektrolitja (mint például nátrium-klorid), valamint antioxidánsok (mint például aszkorbinsav).

Ha enterális beadásra vagy más célokra a találmány szerinti szereknek vízzel vagy fiziológiás sóoldattal készített szuszpenzióját vagy oldatát akarjuk előállítani, akkor ezeket a szereket egy vagy több, a galenusi technikaiban szokásos segédanyaggal ke-



verjük össze, például metil-cellulózzal, laktózzal, mannittal és/vagy egy vagy több tenziddel is például lecitinnel, Tween^R-nel, Myrj^R-jel, és/vagy egy vagy több aromaanyagot is adunk hozzá az íz javítására (például éteres olajokat).

Elvileg az is lehetséges, hogy a találmány szerinti gyógyszerkészítményeket a komplex sók elkülönítése nélkül is előállítsuk. Minden esetben különös gondot kell arra fordítani, hogy a kelátképzést úgy hajtsuk végre, hogy a találmány szerinti sók és sóoldatok gyakorlatilag mentesek legyenek a komplexbe nem vitt mérgező hatású fémionoktól.

Ezt például színes indikátorok, úgy mint xilenolnarancs segítségével végzett kontroll titrálással biztosíthatjuk az előállítási eljárás során. Találmányunk tárgyát képezi ezért az eljárás komplex vegyületek és sóik előállítására is. Egy végső biztonsági intézkedés lehet az elkülönített komplex só tisztítása.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előnyösen 1 μmol -5 mol/l komplex sót tartalmaznak és általában 0,001-20 mmol/kg adagban adjuk be őket. Alkalmasak enterális és parenterális beadásra.

A találmány szerinti komplex vegyületeket a következő területeken alkalmazzuk:

1. a röntgen- és NMR-diagnosztikában a 21-29, 42, 44 vagy 57-83 rendszámú elemek ionjaival képzett komplexeik alakjában;
2. A radiodiagnosztikában és radioterápiában a 27, 29, 31, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75, 77 és 83 rendszámú elemek radioizotópjaival képzett komplexeik formájában;
3. a neutronbefogásos terápiában.

A találmány szerinti készítmények különösen kitűnőek, mint röntgen kontrasztanyagok, amivel kapcsolatban ki kell emelni, hogy alkalmazásukkal a jódtartalmú kontrasztanyagoknál ismert anafilaxiás típusú reakciók fellépése a biokémiai-farmakológiai vizsgálatokban teljes elkerülhető. A találmány szerinti anyagok megfelelnek annak a sokrétű elvárásnak, amit a modern diagnosztikában alkalmazandó kontrasztanyagokkal szemben támasztanak. A vegyületek és a belőlük előállított szerek következő tulajdonságaikkal tűnnek ki.

- A röntgensugarakkal szembeni nagy abszorpciós koeficiens,
- jó elviselhetőség, ami szükséges ahhoz, hogy a vizsgálatok nem invazív jellegét fenn lehessen tartani,
- nagy hatékonyság, ami szükséges, hogy a testet a lehető legkisebb mennyiségű idegen anyaggal terheljük meg,
- jó vízzoldhatóság (ez lehetővé teszi nagy koncentrációjú oldatok előállítását, amint az különösen a röntgen kontrasztanyagként való alkalmazáshoz szükséges, miáltal a keringés térfogati terhelése elviselhető határok között tartható),
- kis viszkozitás,
- kis ozmolalitás,
- kedvező kiválasztódási kinetika.

Az adott esetben paramágneses nehézfém komplexek meglepően nagy vízzoldhatósága mellett (amelyet egy a röntgendiagnosztikában szükséges tartományba tudtunk növelni), a találmány szerinti vegyületek a röntgendiagnosztikában azért is igen előnyös hatásúak, mert a találmányunk szerinti komplex vegyületek lehetővé tesznek a szokásos kontrasztanyagok esetében alkalmazhatónál rövidebb hullámhosszú röntgensugárzással végzett vizsgálata-

tokat is, miáltal a betegek sugárterhelése egyértelműen csökken, mivel ismert az, hogy a lágy sugárzást a szövetek sokkal jobban abszorbeálják, mint a keményet [R. Felix, "Das Röntgenbild"; Thieme-Verlag Stuttgart (1980)].

A találmány szerinti kontrasztanyagok kedvező abszorpciós tulajdonságai miatt a kemény röntgensugárzás tartományában ezek a szerek különösen alkalmasak a digitális szubsztrakciós technikához is, amelyekben nagyobb csőfeszültséggel dolgoznak.

A röntgen kontrasztanyagok alkalmazásának részleteit ismertetik például a következő közlemények: Barke, Röntgenkontrastmittel, G. Thieme, Leipzig (1970) és P. Thurn, E. Bücheler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977).

A találmány szerinti szereket általában röntgen kontrasztanyagként való alkalmazásra 0,1-20 mmol/kg testtömeg, előnyösen 0,25-5 mmol/kg testtömeg dózisban adagoljuk.

Amennyiben a találmány szerinti szerek paramágnesesek, akkor megfelelnek a magspintomográfiás kontrasztanyagokkal szemben támasztott sokrétű követelményeknek is. Így kiválóan alkalmasak arra, hogy orális vagy parenterális beadás után a jelintenzitás növelésével a magspintomográf segítségével kapott kép kifejező erejét javítsák. Ezen túlmenően nagy hatékonyságúak, ami szükséges ahhoz, hogy a testet lehetőleg kis mennyiségű idegen anyaggal terheljük, és jó elviselhetőségűek, amire azért van szükség, hogy a vizsgálatok nem invazív jellegét fenntartsuk.

A találmány szerinti szereket NMR-diagnosztikumként való alkalmazásra 0,001-5 mmol/kg, előnyösen 0,005-0,5 mmol/kg mennyiségben adagoljuk. Az alkalmazás részleteit például a következő

közlemény ismerteti: H.J. Weinmann és munkatársai, Am, J. of Roentgenology 142, 619 (1984).

A szervspecifikus NMR-diagnosztikumokból például daganatok vagy szívinfarktus kimutatására különösen alacsony dózisok (1 mg/kg testtömeg alatt) alkalmazhatók.

A találmány szerinti komplex vegyületek továbbá előnyösen alkalmazhatók szuszceptibilitás reagensekként és shift-reagensekként az in vivo NMR-spektroszkópiához.

Amennyiben a találmány szerinti szerek radioaktívak, akkor kedvező tulajdonságaik és a bennük levő komplex vegyületek jó stabilitása alapján radiodiagnosztikumként is alkalmazhatók. Alkalmazásuk és adagolásuk részleteit például a következő közlemény ismerteti "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida.

Egy további képalkotó módszer radioizotópokkal a pozitron-emissziós-tomográfia, amely pozitron kibocsátó izotópokat, mint például ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co és ^{66}Ga alkalmaz [Heiss, W.D., Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1983)].

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók a radioimmuno- vagy besugárzás terápiában is. Ez a megfelelő diagnosztikától csak az alkalmazott izotópok mennyiségében és fajtájában különbözik. Ennek célja a daganatsejtek elpusztítása energiában gazdag rövid hullámhosszú sugárzással lehetőleg kis hatótávolsággal. Alkalmazható β -kibocsátó ionok például a ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga és ^{90}Y . Megfelelően kis felezési idővel rendelkező α -kibocsátó ionok például a ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi ionok, melyek közül a ^{212}Bi előnyös. Egy megfelelő foton- és elektronkibocsá-

tó ion a ^{158}Gd ion, amelyet a ^{157}Gd ionból kaphatunk neutron befogással.

Ha a találmány szerinti szereket a sugárterápia R.L. Mills és munkatársai [Nature Vol. 336, (1988) 787. oldal] által javasolt változatára szánjuk, akkor a központi ionnak egy Mössbauer izotópból, mint például ^{57}Fe vagy ^{151}Eu , kell származnia.

A radioterapeutikumok alkalmazásának részleteit ismertetik például a következő közleményben R. W. Kozak és munkatársai, TIBTEC, 1986. október, 262.

A találmány szerinti elsősorban Eu- és Tb-komplexek fluoreszcenciás tulajdonságai az intravöröshöz közeli képalkotásra is felhasználhatók.

A vizes röntgen- és NMR-kontrasztanyag oldatok alkalmazását enterálisan vagy parenterálisan, így orálisan, rektálisan, intravénán, intraartérián, intravazálisan, intrakután, szubkután (limfografiá), szubaraknoidálisan (mielografiá) végezhetjük, mimellett az intravénás alkalmazás az előnyös.

A találmány szerinti szerek nemcsak in vitro nagy stabilitásúak, hanem in vivo is meglepően nagy stabilitást mutatnak, úgy hogy a komplexben nem kovalensen kötött, önmagukban mérgező ionok felszabadulása vagy kicserélődése az alatt az idő alatt, ami alatt az új kontrasztanyagok teljesen újra kiválasztódnak, nem megy végbe.

Összefoglalva sikerült olyan új komplexképzőket, fémkompleket és fémkomplex sókat előállítanunk, amelyek új lehetőségeket nyitnak a diagnosztikus és terápiás gyógyászatban.

A következő példák a találmányt közelebbről is megvilágítják.

1. példa

N,N,N',N'-tetrakis{-2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetranátrium sójának digadolínium komplexe

a) N,N,N',N'-tetrakis{-2-[N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil]-aminol-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butyl)-észter

10,9 g (32,7 mmol) mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butyl)-észter-dihidrokloridot (Biernat, Rosc. Chem. 43, 421 (1969)) és 51,8 g (147 mmol) N,N-bisz-[(t-butoxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 50 ml acetonitrilben elegyítünk 40 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órát erőteljesen keverjük, aminek során a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldatra cseréljük. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk és a maradékot kavasgélien hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 35,4 g, az elméleti 82,3%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 60,69; H: 9,29; N: 6,24;

talált: C: 60,58; H: 9,44; N: 6,11.

b) N,N,N',N'-tetrakis{-2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol-etil]-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav

26,6 g (19,8 mmol) az 1a) példában leírt dekaésztert feloldunk 150 ml metanolban és elegyítjük 119 ml 2n nátronlúggal. Körülbelül 2 órát forraljuk visszafolytatás közben, a metanolt



vákuumban lepároljuk és további 3 órát 60 °C-on keverjük. Ezután a pH-t tömény sósavval 1-re állítjuk be, vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot izopropanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen olajat kapunk. Kitermelés: 14,0 g, az elméleti 90,3%-a.

Elemanalízis (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 42,86; H: 5,65; N: 10,71;

talált: C: 42,92; H: 5,81; N: 10,57.

c) N,N,N',N'-tetrakisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol-etil]}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetranátrium sójának digadolínium komplexe

10,1 g (12,9 mmol) az 1b) példában leírt dekasavat 100 ml vízben felveszünk, elegyítjük 4,67 g (12,9 mmol) gadolínium-oxid-dal és 3 órát 60 °C-on keverjük. Ezután a pH-t hígított nátronlúggal 7,2-ra állítjuk be, szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 14,7 g, az elméleti 96,7%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 28,47; H: 2,90; Gd: 26,63; N: 7,12; Na: 7,79;

talált: C: 28,64; H: 2,98; Gd: 26,53; N: 7,08; Na: 7,89.

2. példa

N,N,N',N'-tetrakisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol-etil]}-mezo-2,6-diamino-pimelinsav tetranátrium sójának digadolínium komplexe

a) N,N,N',N'-tetrakisz-{2-[N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil-amino]-etil}-mezo-2,6-diamino-pimelinsav-di-(t-butil)-észter

11,3 g (30,1 mmol) mezo-2,3-diamino-pimelinsav-di-(t-butil)-

-észter-dihidrokloridot (Bricas és munkatársai, Bull. Soc. Chim. Fr. (1965) és 47,7 g (135 mmol) N,N-bisz-[(t-butoxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 50 ml acetonitrilben elegyítünk 40 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órát erőteljesen keverjük, aminek során a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldatra cseréljük. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk és a maradékot kvaszgélen hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 33,7 g, az elméleti 80,6%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 61,45; H: 9,44; N: 6,06;

talált: C: 61,54; H: 9,63; N: 5,92.

b) N,N,N',N'-tetrakis-[2-[N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil]-mezo-2,3-diamino-pimelinsav

30,6 g (22,0 mmol) a 2a) példában leírt dekaésztert feloldunk 150 ml metanolban és elegyítjük 132 ml 2n nátronlúggal. Körülbelül 2 órát forraljuk visszafolyatás közben, a metanolt vákuumban lepároljuk és további 3 órát 60 °C-on keverjük. Ezután a pH-t tömény sósavval 1-re állítjuk be, vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot izopropanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen olajat kapunk. Kitermelés: 17,3 g, az elméleti 94,8%-a.

Elemanalízis (sósavmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 45,04; H: 6,10; N: 10,17;

talált: C: 44,95; H: 5,92; N: 10,20.

c) N,N,N',N'-tetrakis{-[2-[N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil]-mezo-2,6-diamino-pimelinsav tetranátrium sójának digadolínium komplexe

15,4 g (18,6 mmol) a 2b) példában leírt dekasavat 100 ml vízben felvesszünk, elegyítjük 4,67 g (12,9 mmol) gadolínium-oxiddal és 3 órát 60 °C-on keverjük. Ezután a pH-t hígított nátronlúggal 7,2-re állítjuk be, szűrjük és a szűrletet fagyaszttva szárítjuk.

Kitermelés: 20,3 g, az elméleti 89,3%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 30,44; H: 3,30; Gd: 25,71; N: 6,87; Na: 7,52;

talált: C: 30,41; H: 3,41; Gd: 25,66; N: 6,93; Na: 7,48.

3. példa

3-{4-[2-[N,N-bisz-[2-/N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino/-etil]]-amino-2-(karboxi-etil)]-fenoxi}-2-{N-{2-[N'-[2-/N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino/-etil]-N'-(karboxi-metil)-amino]-etil}-N-(karboxi-metil)-amino}-propionsav tetranátriumsójának diitterbium komplexe

a) 3-{4-[2-[N,N-bisz-2-/N',N'-bisz-(benzil-oxi-karbonil-metil)-amino/-etil]]-amino-2-(benzil-oxi-karbonil)-etil]]-fenoxi}-2-{N-{2-[N'-[2-/N',N'-bisz-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino/-etil]]-N'-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino]-etil}-N-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino}-propionsav-t-butyl-észter

10,15 g (10,7 mmol) 5a) példa szerint előállított vegyületet feloldunk 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 0 °C-on argonatmoszférában elegyítjük 0,47 g (11,75 mmol) nátrium-hidrid szuszpenzióval (60%-os olajos). Az elegyet 15 percig keverjük,

majd hozzáadunk 9,18 g (10,7 mmol) 7c) példa szerinti tozilátot. Amikor a reakciókeverék elérte a szobahőmérsékletet még 7 órát keverjük. Feldolgozáshoz az elegyet toluolban felvesszük és többször kirázzuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal szemben. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajos maradékot kovasavgélen kromatografáljuk hexán/dietil-éter/trietil-amin 30:80:1 arányú elegyével, a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk.

Kitermelés: 12,8 g, az elméleti 73,1%-a, világossárga olaj.

Elemanalízis (figyelembevéve az oldószertartalmat):

számított: C: 66,81; H: 7,52; N: 5,14;

talált: C: 66,68; H: 7,70; N: 5,21.

b) 3-{4-[2-[N,N-bisz-[2-/N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino/-etil]]-amino-2-(karboxi-etil)]-fenoxi}-2-{N-{2-[N'-[2-/N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino/-etil]-N'-(karboxi-metil)-amino]-etil}-N-(karboxi-metil)-amino}-propionsav

12,5 g (7,6 mmol) 3a) példában leírt dekaészttert feloldunk 110 ml metanolban és elegyítjük 105 ml 2n nátronlúggal. Körülbelül 3,5 órát forraljuk visszafolyatás közben, a metanolt vákuumban lepároljuk és még 4 órát keverjük 60 °C-on. Ezután a pH-t tömény sósavval 1-re állítjuk be, az elegyet vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot etanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen szilárd anyagot kapunk.

Kitermelés: 6,2 g, az elméleti 90%-a.

Elemanalízis (az oldószertartalom figyelembevételével):

számított: C: 47,79; H: 5,79; N: 9,29;

talált: C: 47,87; H: 5,80; N: 9,14.

c) 3-{4-[2-[N,N-bisz-[2-/N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino/-
-etil]]-amino-2-(karboxi-etil)]-fenoxi}-2-{N-[2-[N'-[2-
-/N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino/-etil]-N'-(karboxi-
-metil)-amino]-etil]-N-(karboxi-metil)-amino}-propionsav
tetranátrium sójának diitterbium komplexe

5,9 g (6,5 mmol) 3b) példa szerinti dekasavat felvesszünk 90 ml vízben, elegyítjük 1,28 g (3,25 mmol) itterbium-oxiddal és 8 órát keverjük 65 °C-on. Ezután a pH-t hígított nátronlúggal 7,2-ra állítjuk be, szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Kitermelés: 7,9 g, az elméleti 91,2%-a, színtelen liofilizátum. Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):
számított: C: 32,44; H: 3,18; Yb: 25,97; N: 6,31; Na: 6,90;
talált: C: 32,28; H: 3,40; Yb: 25,78; N: 6,21; Na: 6,73.

4. példa

N,N,N',N'-tetrakis-(2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol]-
-etil)-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N''',N''''-bisz-(2-
-metoxi-etil)-diamid dinátrium sójának digadolínium komplexe
a) Mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N,N'-bisz-(2-metoxi-
-etil)-diamid-diacetát

13,9 g (50,1 mmol) mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-dietil-
-észter-dihidroklorid (Tamura, J. Biochem. Tokyo 27 [1983] 339)
50 ml etanollal készített szuszpenzióját elegyítjük 38,7 g (0,51
mmol) 2-metoxi-etil-aminnal és 12 órát forraljuk visszafolytatás
közben. Ezután teljesen bepároljuk és a maradékot kovasavgélen
diklór-metán/metanol/ecetsav elegyével kromatografáljuk. A ter-
méket tartalmazó frakciók bepárlása után enyhén sárgás olajat
kapunk.

Kitermelés: 17,2 g, az elméleti 88,2%-a.

Elemanalízis:

számított: C: 43,97; H: 7,91; N: 14,96;

talált: C: 44,04; H: 8,01; N: 14,83.

b) N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(benzil-oxi-karbonil)-metil-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N''',N''''-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid

14,2 g (37,1 mmol) 4a) példa szerint előállított vegyületet és 70,2 g 8167 mmol) N,N-bisz-[(benzil-oxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 70 ml acetonitrilben elegyítünk 60 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük 24 órát, mialatt a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldatra cseréljük ki. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 46,6 g, az elméleti 77,3%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számítva: C: 66,73; H: 6,60; N: 6,92;

talált: C: 66,59; H: 6,65; N: 6,87.

c) N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N''',N''''-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid

33,6 g (20,7 mmol) 4b) példa szerinti dekaésztert feloldunk 150 ml metanolban és elegyítjük 104 ml 2n nátronlúggal. Visszafolytatás mellett forraljuk körülbelül 2 órát, a metanolt vákuum-

ban lepároljuk és további 3 órát keverjük 60 °C-on. Ezután a pH-t tömény sósavval 1-re állítjuk be, az elegyet vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot izopropanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen olajat kapunk. Kitermelés: 17,4 g, az elméleti 93,4%-a.

Elemanalízis (sósavmentes anyagra vonatkoztatva):

számítva: C: 45,43; H: 6,50; N: 12,47;

talált: C: 45,35; H: 6,61; N: 12,34.

d) N,N,N',N'-tetrakis-(2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-
-amino]-etil)-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N''',N''''-
-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid dinátrium sójának digadolínium
komplexe

16,8 g (18,7 mmol) 4c) példa szerinti oktasavat felvesszünk 150 ml vízben, elegyítjük 6,78 g (18,7 mmol) gadolínium-oxiddal és 3 órát keverjük 80 °C-on. Ezután a pH-t hígított nátronlúggal 7,2-re állítjuk be, az elegyet szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 22,3 g, az elméleti 95,3%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (az oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számítva: C: 32,64; H: 4,03; N: 8,95; Gd: 25,13; Na: 3,68;

talált: C: 32,65; H: 4,09; N: 9,04; Gd: 25,06; Na: 3,59.

5. példa

1,8-bisz-{4-[2-(N,N-bisz-(2-N',N'-bisz-(karboxi-metil)-
-amino)-2-karboxi-etil]-fenoxi}-oktán tetranátrium sójának
digadolínium komplexe

a) N,N-bisz-{2-[N',N'-bisz-(benzil-oxi-karbonil)-metil-
-amino]-etil}-L-tirozin-benzil-észter

15,5 g 835,0 mmol) L-tirozin-benzil-észter-4-metil-benzol-

szulfonátot és 66,2 g (158 mmol) N,N-bisz-[(benzil-oxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 70 ml acetonitrilben elegyítünk 60 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük 24 órát, mialatt a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldatra cseréljük ki. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélén kromatografáljuk hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 23,4 g, az elméleti 70,3%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 70,79; H: 6,26; N: 4,42;

talált: C: 70,69; H: 6,33; N: 4,51.

b) 1,8-bisz-{4-[2-(N,N-bisz-(2-(N',N'-bisz-(benzil-oxi-karbonil)-metil-amino)-etil)-amino)-2-(benzil-oxi-karbonil)-etill]-fenoxi}-oktán

20,3 g (21,4 mmol) 5a) példa szerint előállított vegyületet feloldunk 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 0 °C-on argonatmoszférában elegyítjük 0,94 g (23,5 mmol) nátrium-hidrid szuszpenzióval (60%-os olajos). Az elegyet 15 percig keverjük, majd hozzáadunk 3,91 g (10,7 mmol) 1,8-dijód-oktánt. Amikor a reakcióelegy elérte a szobahőmérsékletet még 5 óra hosszat keverjük. A feldolgozáshoz az elegyet toluolban felvesszük és többször kirázzuk vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal szemben. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az olajos maradékot kovasavgélén kromatografáljuk hexán/dietil-éter/trietil-amin 30:80:1

arányú elegyével, a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk.

Kitermelés: 15,3 g, az elméleti 71,1%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 71,69; H: 6,62; N: 4,18;

talált: C: 71,53; H: 6,78; N: 4,07.

c) 1,8-bisz-{4-[2-(N,N-bisz-(2-N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil)-amino)-2-karboxi-etil]-fenoxi}-oktán

14,5 g (7,21 mmol) 5b) példa szerinti dekaészttert feloldunk 145 ml metanolban és 1,4 g 10%-os aktív szenes palládium hozzáadása után hidrogénatmoszférában a hidrogénfelvétel befejeződéséig hidrogénezzük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen olajat kapunk.

Kitermelés: 7,95 g, az elméleti 99,4%-a.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számítva: C: 54,15; H: 6,54; N: 7,58;

talált: C: 54,00; H: 6,62; N: 7,47.

d) 1,8-bisz-{4-[2-(N,N-bisz-(2-N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino)-2-karboxi-etil]-fenoxi}-oktán tetranátrium sójának digadolínium komplexe

7,87 g (7,10 mmol) 5c) példa szerinti dekasavat felveszünk 25 ml vízben, elegyítjük 2,57 g (7,10 mmol) gadolínium-oxiddal és 3 órát keverjük 60 °C-on. Ezután a pH-t hígított nátronlúggal 7,2-re állítjuk be, az elegyet szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 10,5 g, az elméleti 98,6%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 39,89; H: 4,15; Gd: 20,89; N: 5,58; Na: 6,11;

talált: C: 39,88; H: 4,23; Gd: 20,78; N: 5,62; Na: 6,18.

6. példa

N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol]-3-[(4-metoxi)-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(karboxi-metil)-aminol-etil]-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetra-nátriumsójának didiszprózium komplexe

a) N,N'-dibenzil-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butil)-észter

11,9 g (35,7 mmol) mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butil)-észter-dihidrokloridot (Biernat, Rosc. Chem. 43, 421 (1969)) és 8,33 g (78,6 mmol) benzaldehidet 50 ml metanolban 3 órát keverünk 24 °C-on, és ezután elegyítjük 3,37 g (53,6 mmol) nátrium-ciano-bór-hidriddel. Szobahőmérsékleten 48 órát keverjük, majd az elegyet féltömény sósav óvatos adagolásával 2 pH-júra állítjuk be, ezt követően tömény, vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítjük és a metanol lehető legnagyobb mértékű lepárlása után ecetsav-etil-észterrel kirázzuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk dietil-éter/hexán/trietil-amin 70:30:1 arányú elegyével; a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk.

Kitermelés: 9,69 g, az elméleti 61,1%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számítva: C: 70,88; H: 8,24; N: 6,36;

talált: C: 70,72; H: 8,33; N: 6,41.

b) N,N'-dibenzil-N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butyl)-észter

9,21 g (20,9 mmol) 6a) példa szerint előállított vegyületet és 10,1 g (52,3 mmol) N,N-bisz-[(benzil-oxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 30 ml acetonitrilben elegyítünk 20 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük 24 órát, mialatt a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldatra cseréljük ki. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 16,2 g, az elméleti 78,9%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 65,96; H: 8,82; N: 5,70;

talált: C: 66,07; H: 8,74; N: 5,77.

c) N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butyl)-észter

15,3 g (15,6 mmol) 6b) példa szerint előállított vegyületet feloldunk 75 ml etanolban és 1,5 g 10%-os aktív szenes palládium hozzáadása után hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten hidrogénezük a hidrogénfelvétel befejeződéséig. Az elegyet szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk, így színtelen olajat kapunk.

Kitermelés: 12,5 g, az elméleti 100%-a.

Elemanalízis:

számított: C: 59,83; H: 9,29; N: 6,98;

talált: C: 59,96; H: 9,15; N: 6,88.

d) 2-[N,N-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil-amino]-3-[(4-metoxi)-fenil]-propanol

18,1 g (100 mmol) 2-amino-3-[(4-metoxi)-fenil]-propanolt (L. Berlinguet, Can. J. Chem. **32**, 31 (1954)) feloldunk 100 ml tetrahidrofuránban és elegyítjük 10 ml vízzel és 20,7 g (150 mmol) kálium-karbonáttal. 42,9 g (220 mmol) bróm-ecetsav-t-butyl-észter hozzácsöpögtetése után 3 napot keverjük 60 °C-on. Lehűlés után szűrjük, vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk dietil-éter/hexán/triethyl-amin 70:20:5 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk és szárítjuk.

Kitermelés: 36,7 g, az elméleti 89,6%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 64,52; H: 8,61; N: 3,42;

talált: C: 64,55; H: 8,50; N: 3,51.

e) 1-bróm-2-[N,N-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil-amino]-3-[(4-metoxi)-fenil]-propán

35,8 g (75,8 mmol) a d) lépésben előállított vegyület és 22,9 g (87,1 mmol) trifenil-foszfín 400 ml diklór-metánnal készített oldatát 0 °C-on részletekben elegyítjük 15,5 g (87,1 mmol) N-bróm-szukcinimiddal és ezt követően szobahőmérsékleten keverjük 1 éjszakán át. Az oldatot bepároljuk és a maradékot eldörzsöljük t-butyl-metil-éterrel. Csapadék képződik, amit elválasztunk és t-butyl-metil-éterrel mossuk. Az egyesített

szűrleteket bepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk hexán/dietil-éter 2:1 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciók bepárlásával szintelen olajat kapunk. Kitermelés: 32,6 g, az elméleti 91,0 %-a.

Elemanalízis:

számított: C: 55,93; H: 7,25; Br: 16,91; N: 2,97;

talált: C: 56,12; H: 7,26; Br: 16,97; N: 2,83.

f) N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil]-amino}-3-[(4-metoxi)-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(t-butoxi-karbonil)-metil-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-di-(t-butyl)-észter

8,34 g (10,4 mmol) 6c) példa szerint előállított és 10,8 g (22,8 mmol) 6e) példa szerint előállított vegyületet 20 ml acetonitrilben elegyítünk 15 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet erőteljesen keverjük szobahőmérsékleten 24 órát, miközben a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldattal cseréljük ki. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk hexán/ecet-sav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 10,8 g, az elméleti 65,6%-a, szintelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 51,56; H: 5,90; N: 8,20;

talált: C: 51,49; H: 6,01; N: 8,33.

g) N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-
-[(4-metoxi)-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-N''',N'''-bisz-
-(karboxi-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyán-
kősav

10,1 g (6,36 mmol) 6f) példa szerint előállított vegyületet feloldunk 20 ml metanolban és keverés közben cseppenként elegyítjük 80 ml féltömény sósavval. Szobahőmérsékleten keverjük 3 óra hosszát, majd vákuumban bepároljuk és szárítjuk.

Kitermelés: 6,53 g, az elméleti 100%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (sósavmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 51,56; H: 5,90; N: 8,20;

talált: C: 51,67; H: 5,95; N: 8,11.

h) N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-[(4-
metoxi)-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(karboxi-
-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetra-
nátriumsójának didiszprózium komplexe

5,95 g (5,80 mmol) 6g) példa szerinti dekasavat felvesszünk 20 ml vízben, elegyítjük 2,17 g (5,80 mmol) diszprózium-oxiddal és 3 órát keverjük 60 °C-on. Ezután a pH-t hígított nátronlúggal 7,2-re állítjuk be, az elegyet szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 7,76 g, az elméleti 93,4%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 36,91; H: 3,52; Dy: 22,70; N: 5,87; Na: 6,42;

talált: C: 37,10; H: 3,55; Dy: 22,59; N: 5,92; Na: 6,38.

7. példa

3,6,9,15,18,21-hexaaza-10,14-bisz-karboxi-3,6,9,15,18,21-hexakis-(karboxi-metil)-12-oxo-trikozán-1,23-disav tetra-nátrium sójának digadolínium komplexe

a) 3-(fenil-metoxi)-2-{N-[2-[N'-[2-N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino-etil]]-N'-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino]-etil}-N-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino}-propionsav

5,13 g (10 mmol) 3-(fenil-metoxi)-2-N-{2'-N'-[2''-N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil]-N'-(karboxi-metil)-amino-etil]-N'-karboxi-metil)-amino-propionsavat (az EP 230 893 számú szabadalmi leírás 4B példája szerinti vegyület) 60 ml t-butyl-acetát-ban szobahőmérsékleten elegyítünk 0,8 ml (9 mmol) 70%-os perklórsavval és az elegyet 3 napig keverjük. A reakció befejeződése után az elegyet jég és víz keverékére öntjük és a savat semlegesítjük. Többször extraháljuk dietil-éterrel, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az étert lepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk.

Kitermelés: 5,4 g, az elméleti 68%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (az oldószertartalom figyelembevételével):

számított: C: 63,53; H: 9,01; N: 5,29;

talált: C: 63,29; H: 9,24; N: 5,24.

b) 3-hidroxi-2-{N-[2-[N'-[2-N'',N''-bisz-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino-etil]]-N'-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino]-etil}-N-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino}-propánsav

4,95 g (6,2 mmol) 7a) példa szerinti benzil-étert feloldunk 30 ml metanolban és 1,4 g 10%-os aktívszenes palládium hozzáadása után hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten hidrogénez-zük a hidrogénfelvétel befejeződéséig. Az elegyet szűrjük és a

szűrletet vákuumban bepárolva színtelen olajat kapunk.

Kitermelés: 4,1 g, az elméleti 94%-a.

Elemanalízis (az oldószertartalom figyelembevételével):

számított: C: 59,72; H: 9,31; N: 5,97;

talált: C: 59,65; H: 9,14; N: 6,11.

c) 3-(4-metil-benzolszulfonil-oxi)-2-{N-[2-[N'-(2-N'',N''-
-bisz-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino-etil]-N'-(t-butoxi-
-karbonil-metil)-amino]-etil]-N-(t-butoxi-karbonil-metil)-
-amino}-propionsav

3,8 g (5,4 mmol) 7b) példa szerinti alkoholt 40 ml diklór-
-metánban és 0,84 ml (6,5 mmol) trietil-aminban 0 °C-on nitrogén-
atmoszférában keverünk és cseppenként elegyítjük 1,13 g (6 mmol)
metánszulfonsav-kloriddal. A reakcióelegy hőmérsékletét 3 óra
alatt hagyjuk szobahőmérsékletre emelkedni és az elegyet telí-
tett nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kirázzuk. A szerves fá-
zist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk.
Kitermelés: 3,5 g, az elméleti 75,5%-a, enyhén sárgás olaj.

Elemanalízis (oldószერmentes anyagra számítva):

számított: C: 58,79; H: 8,34; N: 4,90; S: 3,74;

talált: C: 58,63; H: 8,51; N: 4,73; S: 3,60.

d) 3,6,9,15,18,21-hexaaza-10,14-bisz-(t-butoxi-karbonil)-
-3,6,9,15,18,21-hexakis-(t-butoxi-karbonil-metil)-12-oxo-
-trikozán-1,23-disav-di-(t-butyl)-észter

5,36 g (7,61 mmol) 7b) példa szerint előállított alkohol 20
ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal készített oldatát 0 °C-on
elegyítjük 0,33 g (8,25 mmol) nátrium-hidriddel (60%-os, olajos)
és argonatmoszférában 15 percig keverjük. Ezután hozzáadunk 6,53
g (7,61 mmol) 7c) példa szerint előállított tozilátot és 0,13 g

(0,76 mmol) kálium-jodidot és a reakciókeveréket 1 órát keverjük 0 °C-on és 8 órát szobahőmérsékleten. Feldolgozáshoz a reakciókeveréket felvesszük 100 ml ecetsav-etil-észterben és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal szemben kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és a terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 6,7 g, az elméleti 63,3%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (az oldószer tartalom figyelembevételével):

számított: C: 60,50; H: 9,28; N: 6,05;

talált: C: 60,38; H: 9,33; N: 6,21.

e) 3,6,9,15,18,21-hexaaza-10,14-bisz-karboxi-3,6,9,15,18,21-hexakis-(karboxi-metil)-12-oxo-trikozán-1,23-disav tetra-nátrium sójának digadolínium komplexe

6,65 g (4,8 mmol) 7d) példa szerinti dekaésztet feloldunk 40 ml metanolban és elegyítjük 30 ml 2n nátronlúggal. Az elegyet visszafolyatás közben forraljuk körülbelül 3 órát, a metanolt vákuumban bepároljuk és további 3 órát keverjük 60 °C-on. Ezután a pH-t tömény sósavval 1-re állítjuk be, az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot etanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen, szilárd anyagot kapunk, amit vízben szuszpendálunk és az 1c) példa szerint a gadolínium-oxidot tartalmazó ligandummal komplexszé alakítunk. A komplexképzés befejezése után a pH-értéket 2n nátronlúggal 7,3-ra állítjuk be, és a vizes oldatot liofilizáljuk.

Kitermelés: 5,2 g, az elméleti 88,4%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 29,41; H: 3,13; Gd: 25,67; N: 6,86; Na: 7,51;

talált: C: 29,34; H: 3,41; Gd: 25,59; N: 6,64; Na: 7,24.

8. példa

N,N,N',N'-tetrakis{-[2-[N'-(karboxi-metil)-N'-(N'-metil)-karbamoil-metil]-amino]-etil}-mezo-2,6-diamino-pimelinsav didiszprózium komplexe

a) N,N,N',N'-tetrakis{-[2-(2,6-dioxo-morfolino)-etil]-mezo-2,6-diamino-pimelinsav

8,27 g (10,0 mmol) 1b) példa szerint előállított dekasavat 50 ml ecetsavanhidridben a nedvesség kizárásával 5 órát forralunk visszafolyatás közben. Ezután az elegyet teljesen bepároljuk és a maradékot olajszivattyús vákuumban szárítjuk.

Kitermelés: 75,5 g, az elméleti 100%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 49,34; H: 5,61; N: 11,14;

talált: C: 49,44; H: 5,75; N: 11,06.

b) N,N,N',N'-tetrakis{-[2-[N'-(karboxi-metil)-N'-(N'-metil)-karbamoil-metil]-amino]-etil}-mezo-2,6-diamino-pimelinsav

7,43 g (9,84 mmol) 8a) példa szerint előállított vegyület vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatába 0 °C-on gáz halmazállapotú metil-amint vezetünk az oldat telítődéséig. Ezután az elegyet 2 órát keverjük szobahőmérsékleten, bepároljuk vákuumban és a maradékot olajszivattyús vákuumban szárítjuk.

Kitermelés: 8,65 g, az elméleti 100%-a, sárgás olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 47,83; H: 7,11; N: 15,94;

talált: C: 47,97; H: 7,24; N: 16,10.

c) N,N,N',N'-tetrakis{-[2-[N''-(karboxi-metil)-N''-((N''-metil)-karbamoil-metil)-amino]-etil]-mezo-2,6-diamino-pimelinsav didiszprózium komplexe

8,51 g (9,69 mmol) 8b) példa szerint előállított tetraamidot feloldunk 30 ml vízben és elegyítjük 3,61 g (9,69 mmol) diszprózium-oxiddal. A szuszpenziót addig tartjuk 80 °C-ra melegítve, míg oldattá alakul, majd ezt kevés savas és bázisos ioncserélővel teljesen sómentesítjük, ezután szűrjük és fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 11,24 g, az elméleti 96,9%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 35,09; H: 4,71; N: 11,69; Dy: 27,13;

talált: C: 35,18; H: 4,81; N: 11,78; Dy: 27,04.

9. példa

N,N,N',N'-tetrakis{-[2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-2-(hidroxi-metil)-propil]-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetranátrium sójának digadolínium komplexe

a) 2,4-dimetil-4-(bróm-metil)-2-oxazolin

40,1 g (310 mmol) 2,4-dimetil-4-(hidroxi-metil)-2-oxazolint (J. Nys és J. Libeer, Bull. Soc. Chim. Belg., 65, 377 (1956)) és 85,5 g (326 mmol) trifenil-foszfint 400 ml diklór-metánban 0 °C-on részletekben elegyítünk 58,0 g (326 mmol) N-bróm-szukcinimiddel és ezután 1 éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Az oldatot bepároljuk és a maradékot eldörzsöljük t-butil-metil-éterrel. Csapadék képződik, amit elválasztunk és t-butil-metil-

-éterrel mosunk. Az egyesített szűrleteket normál nyomáson frakcionált desztillációnak vetjük alá, aminek során először az oldószer távozik el és ezután 200 °C-os olajfürdő hőmérsékletnél desztillál át a cím szerinti vegyület.

Kitermelés: 53,2 g, az elméleti 89,3%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 37,52; H: 5,25; Br: 41,60; N: 7,29;

talált: C: 37,49; H: 5,31; Br: 41,50; N: 7,34.

b) N,N,N',N'-tetrakis-[(2,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-metil]-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav

11,6 g (78,3 mmol) mezo-2,3-diamino-borostyánkősavat és 72,2 g (375 mmol) 9a) példa szerint előállított bromidot beadagolunk egy 80 ml tetrahidrofuránból és 40 ml 2n foszfát puffer oldatból (pH=8,0) készített szuszpenzióba, és szobahőmérsékleten élénken keverjük 24 órát, miközben a vizes foszfát puffer fázis pH-értékét 2 és 8 óra után a kiindulási értékre állítjuk be. Ezután a vizes fázis pH-értékét féltömény sósavval 2-re csökkentjük, a szerves fázist elválasztjuk és vákuumban bepároljuk. Az olajos maradékot olajszivattyú vákuumban 50 °C-on szárítjuk és további tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk.

Kitermelés: 47,8 g nyerstermék.

c) N,N,N',N'-tetrakis-[(2-amino-3-hidroxi-2-metil)-propil]-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-hexahidroklorid

47,8 g 9b) példa szerint előállított nyers tetraoxazolin-származékot felvesszünk 150 ml metanolban és elegyítjük 50 ml tömény sósavval. A reakciókeveréket 3 órát forraljuk visszafolyatás közben és ezt követően szárazra pároljuk. A maradékot

tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk.

Kitermelés: 57,4 g nyers termék.

d) N,N,N',N'-tetrakis-[(2-amino-3-hidroxi-2-metil)-propil]-
-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-dibenzil-észter-hexa-p-
-toluolszulfonát

57,4 g 9c) példa szerint előállított nyers hexa-hidroklo-
ridot, 65,6 g (345 mmol) p-toluolszulfonsavat és 84,7 g (783 mmol)
benzil-alkoholt 300 ml 1,2-diklór-etánban 1d-s vízelválasztó al-
kalmazásával visszafolyatás közben forralunk. A képződött csapa-
dékot elválasztjuk, dietil-éterrel mossuk és vákuumban szárítjuk.
A nyersterméket tisztítás nélkül tovább reagáltatjuk.

Kitermelés: 135,4 g.

e) N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(benzil-oxi-karbo-
nil)-metil-amino]-2-(hidroxi-metil)-propil}-mezo-2,3-diami-
no-borostyánkősav-dibenzil-észter

60,0 g (körülbelül 35 mmol) 9d) példa szerint előállított
nyers p-toluolszulfonátot és 79,0 g (345 mmol) bróm-ecetsav-
-benzil-észtert 100 ml tetrahidrofuránban elegyítünk 71,7 g (517
mmol) trietil-aminnal. Az elegyet szobahőmérsékleten 24 órát
keverjük, majd bepároljuk, ecetsav-etil-éterben felvesszük és tö-
mény vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal szemben kirázzuk. A
szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, vákuumban be-
pároljuk és a maradékot kovasavgélen hexán/ecetsav-etil-észter/
/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével kromatografáljuk. A ter-
méket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 27,0 g, 4 lépést tekintve az elméleti 42,1%-a,
színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 68,37; H: 6,50; N: 4,51;

talált: C: 68,41; H: 6,55; N: 4,48.

f) N,N,N',N'-tetrakis{-2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol]-2-(hidroxil-metil)-propil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav

25,8 g (13,8 mmol) 9e) példa szerinti benzil-étert feloldunk 150 ml metanolban és 2,6 g 10%-os aktívszenes palládium hozzáadása után hidrogénatmoszférában, szobahőmérsékleten hidrogénezzük, a hidrogénfelvétel befejeződéséig. Szűrés és a szűrlet vákuumban való bepárlása után színtelen olajat kapunk.

Kitermelés: 13,3 g, az elméleti 100,0%-a.

Elemanalízis:

számított: C: 45,00; H: 6,50; N: 8,75;

talált: C: 45,12; H: 6,61; N: 8,69.

g) N,N,N',N'-tetrakis{-2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-aminol]-2-(hidroxil-metil)-propil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetranátriumsójának digadolínium komplexe

10,5 g (10,9 mmol) 9f) példa szerinti dekasavat felvesszünk 100 ml vízben, elegyítjük 3,96 g (12,9 mmol) gadolínium-oxiddal és 3 órát keverjük 60 °C-on. Ezután pH-ját hígított nátronlúggal 7,2-re állítjuk be, szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Kitermelés: 14,4 g, az elméleti 97,4%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 31,86; H: 3,71; Gd: 23,17; N: 6,19; Na: 6,78;

talált: C: 31,95; H: 3,84; Gd: 23,05; N: 6,22; Na: 6,63.

10. példa

3,6,11,14-tetraaza-3,14-bisz-(karboxi-metil)-6,11-bisz-[2-
-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil]-8,9-dihidroxi-hexa-
dekán-1,16-disav dinátriumsójának digadolínium komplexe

a) 4,5-bisz-{N,N,N',N'-tetrakis-[2-[N'',N''-bisz-(t-
-butoxi-karbonil-metil)-amino]-etil]-amino-metil}-2,2-di-
metil-1,3-dioxolán

8,05 g (50,2 mmol) 4,5-bisz-(amino-metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolánt és 79,3 g (225 mmol) N,N-bisz-[t-butoxi-karbonil-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 90 ml acetonitrilben elegyítünk 70 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten 30 órát keverjük erőteljesen, miközben a vizes foszfát puffer fázist 2, 8 és 24 óra után friss puffer oldatra cseréljük. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 36,9 g, az elméleti 59%-a, színtelen szilárd anyag.

Elemanalízis (az oldószertartalom figyelembevételével):

számított: C: 60,75; H: 9,39; N: 6,75;

talált: C: 60,53; H: 9,55; N: 6,49.

b) 3,6,11,14-tetraaza-3,14-bisz-(karboxi-metil)-6,11-bisz-
-[2-(N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil]-8,9-dihidroxi-
-hexadekán-1,16-disav

12,8 g (10,3 mmol) 10a) példa szerinti oktaésztert feloldunk 80 ml metanolban és szobahőmérsékleten elegyítjük 5,27 g (132 mmol) nátriumhidroxid 8 ml vízzel készített oldatával. A reakció-

keveréket ezután 60 °C-ra melegítjük és 5 napig keverjük. A teljes elszappanosodás után az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot felvesszünk 150 ml vízben. A pH-értéket savas ioncserélővel 1-re állítjuk be és az elegyet 2 órán keresztül keverjük 50 °C-on teljes reagálásig. Szűrés után a világos vizes oldatot bepároljuk és a kapott terméket izopropanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen olajat kapunk.

Kitermelés: 6,8 g, az elméleti 90%-a.

Elemanalízis (az oldószertartalom figyelembevételével):

számított: C: 44,44; H: 6,39; N: 11,11;

talált: C: 44,21; H: 6,50; N: 10,98.

c) 3,6,11,14-tetraaza-3,14-bisz-(karboxi-metil)-6,11-bisz-
-[2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil]-8,9-dihidroxi-hexa-
dekán-1,16-disav dinátriumsójának digadolínium komplexe

5,9 g (7,8 mmol) 10b) példa szerinti dekasavat felvesszünk 100 ml vízben, elegyítjük 1,41 g (3,9 mmol) gadolínium-oxiddal és 5 órát keverjük 55 °C-on. Ezután pH-ját hígított nátronlúggal 7,2-re állítjuk be, szűrjük és a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Kitermelés: 8,2 g, az elméleti 94,8%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószერmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 30,32; H: 3,64; Gd: 28,35; N: 7,58; Na: 4,15;

talált: C: 30,21; H: 3,88; gd: 28,09; N: 7,43; Na: 4,04.

11. példa

a) 1,4-bisz-[1-etoxi-karbonil-2-(2-ftálimido-etil)-4-(N-
-ftaloil)-amino-2-aza-butyl]-benzol

109,52 g (301,4 mmol) bisz-(2-ftálimido-etil)-amint, amelyet E.V. Gramin módszerével állítottunk elő (J. Org. Chem. USSR 23 (1987): 330) 41,0 g (100,5 mmol) 1,4-fenilén-bisz-(α -bróm-ecet-

sav-etil-észter)-t, 41,66 g (301,4 mmol) kalium-karbonátot és egy spatulahegynyi nátrium-jodidot 600 ml dimetil-formamidban 5 órán keresztül 100 °C-ra hevítünk.

Az elegyet vákuumban bepároljuk, 800 ml vízzel felvesszük és 500 ml etil-acetáttal kétszer extraháljuk. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (futtatószer: hexán/aceton 3:1 arányú elegye).

Kitermelés: 36,17 g, az észterre vonatkoztatva az elméleti 37%-a.

Elemanalízis:

számított: C: 66,66; H: 4,97; N: 8,64;

talált: C: 66,59; H: 5,04; N: 8,58.

b) 1,4-bisz-[3-oxo-1-(2-amino-etil)-piperazin-2-il]-benzol

36,0 g (37 mmol) 11a) példa szerinti vegyületet 350 ml metanolban elegyítünk 22,2 ml (370 mmol) 80%-os hidrazin-hidrát oldattal és 8 órát forraljuk visszafolytatás közben. Az elegyet ezután jeges fürdőn 0 °C-ra hűtjük és a kivált csapadékot leszívjuk. A szűrletet szárazra pároljuk és a maradékot kovasavgélen kromatografáljuk (futtatószer: metilén-klorid/metanol/33%-os vizes ammóniaoldat vizes 4:2:1 arányú elegye).

Kitermelés: 10,94 g, az elméleti 82%-a, világossárga olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 59,98; H: 7,83; N: 23,31;

talált: C: 59,93; H: 7,75; N: 23,25.

c) 1,4-bisz-[3-oxo-4-(t-butoxi-karbonil-metil)-1-/2-N,N-bisz-(t-butoxi-karbonil-metil)-amino-etil/-piperazin-2-il]-benzol

10,5 g (29,13 mmol) 11b) példa szerinti vegyületet argonat-

moszférában feloldunk 400 ml tetrahydrofuranban. Hozzáadunk 21,84 g (728,2 mmol) 80%-os nátrium-hidridet és 142,1 g (728,2 mmol) bróm-ecetsav-t-butyl-észtert és 2 napig 60 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután jeges fürdőn lehűtjük és óvatosan vizet adunk hozzá. Ezt követően vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot felvesz-
szük 400 ml vízben. Háromszor 150 ml metilén-kloriddal extrahál-
juk, a szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és vá-
kuumban bepároljuk. A maradékot kovásvágyelen kromatografáljuk
(futtatószer: metilén-klorid/metanol 20:1 arányú elegye).

Kitermelés: 19,49 g, az elméleti 64%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis:

számított: C: 62,05; H: 8,48; N: 8,04;

talált: C: 61,97; H: 8,53; N: 8,00.

d) 1,4-bisz-[3-oxo-4-(karboxi-metil)-1-/2-N,N-bisz-(karboxi-
-metil)-amino-etil/-piperazin-2-il]-benzol

19,5 g (18,65 mmol) 11c) példa szerinti vegyületet feloldunk
150 ml trifluor-ecetsavban és 1 órát keverjük szobahőmérsékleten.
Vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot metanol/aceton elegyéből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 11,77 g, az elméleti 89%-a, krémszínű por.

Elemanalízis:

számított: C: 50,84; H: 5,69; N: 11,86;

talált: C: 50,78; H: 5,73; N: 11,81.

e) 1,4-bisz-[1-karboxi-2-/2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-
-etil/-5,5-bisz-(karboxi-metil)-2,5-diaza-pentil]-benzol

11,5 g (16,23 mmol) 11d) példa szerinti vegyületet felol-
dunk 300 ml 5n nátronlúgban és 12 órát forraljuk visszafolytatás
közben. Ezután hagyjuk 50 °C-ra lehűlni és elegyítjük 244 ml 1n

bróm-ecetsavval tetrahidrofuranban. Ezt követően 24 órát keverjük 50 °C-on. Az oldatot szárazra pároljuk, majd kovasavgélen kromatografáljuk (futtatószer: etanol/tömény vizes ammónia-oldat/víz 4:1:1 arányú elegye).

A fő frakció bepárlása után az ammóniumsót egy savas ioncserélővel töltött oszlopra visszük és az eluátumot fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 8,66 g, az elméleti 62%-a, színtelen amorf por.

Elemanalízis (vízre korrigálva):

számított: C: 47,44; H: 5,62; N: 9,76;

talált: C: 47,40; H: 5,69; N: 9,71.

f) 1,4-bisz-[1-karboxi-2-/2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil/-5,5-bisz-(karboxi-metil)-2,5-diaza-pentil]-benzol tetranátriumsójának gadolínium komplexe

8,5 g (9,87 mmol) 11e) példa szerinti vegyületet és 3,58 g (9,87 mmol) gadolínium-oxidot 80 ml vízben, 30 percig keverünk 80 °C-on. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük és pH-ját 2n nátronlúg adagolásával 7,2-re állítjuk be. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük kevés aktívszénnel, majd szűrjük. A szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 12,41 g, az elméleti 100%-a, színtelen amorf por.

Elemanalízis (vízre korrigálva):

számított: C: 32,48; H: 3,05; N: 6,68; Gd: 25,02; Na: 7,31;

talált: C: 32,43; H: 3,11; N: 6,63; Gd: 24,96; Na: 7,36.

g) 1,4-bisz-[1-karboxi-2-/2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil/-5,5-bisz-(karboxi-metil)-2,5-diaza-pentil]-benzol tetranátriumsójának diitterbium komplexe

8,5 (9,87 mmol) 11e) példa szerinti vegyületet és 3,89 g

(9,87 mmol) itterbium-oxidot 80 ml vízben, 80 °C-on keverünk 4 napig. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és pH-ját 2n nátronlúg hozzáadásával 7,2-re állítjuk be. Az elegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten kevés aktívszénnel és szűrjük. A szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 12,72 g, az elméleti 100%-a, színtelen amorf por.

Elemanalízis (vízre korrigálva):

számított: C: 31,69; H: 2,97; N: 6,52; Yb: 26,85; Na: 7,14;

talált: C: 31,43; H: 3,10; N: 6,48; Yb: 26,71; Na: 6,98.

h) 1,4-bisz-[1-karboxi-2-/2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-
-etil/-5,5-bisz-(karboxi-metil)-2,5-diaza-pentil]-benzol
hexanátriúmsójának dimangán(II)-komplexe

8,5 g (9,87 mmol) 11e) példa szerinti vegyületet és 1,13 g (9,87 mmol) mangán(II)-karbonátot 80 ml vízben, 80 °C-on 2 órát keverünk. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük és pH-ját 2n nátronlúg hozzáadásával 7,2-re állítjuk be. Az elegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten kevés aktívszénnel és szűrjük. A szűrletet fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 10,84 g, az elméleti 100%-a, színtelen amorf por.

Elemanalízis (vízre korrigálva):

számított: C: 37,18; H: 3,49; N: 7,65; Mn: 10,00; Na: 12,56;

talált: C: 37,03; H: 3,58; N: 7,55; Mn: 9,89; Na: 12,40.

12. péla

Nukleáris gyógyításban alkalmazható kontrasztanyag

előállítás

N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-(4-
-metoxi)-fenil-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(kar-
boxi-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav
indium-111-komplexe

1,0 mCi sósavas indium-111-klorid oldat 1,0 ml-ének pH-ját telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal 7,5-re állítjuk be. Hozzáadunk 2,0 mg (2,0 μ mol) 6g) példa szerint előállított dekasavat membránszűrőn szűrjük és a szűrletet lezárt üveg ampullában autoklávozzuk. Az oldat felhasználásra kész.

Analitika:

A késztermék Kieselgel-RP-18-en foszfát puffer oldattal végzett nagyteljesítményű folyadékkromatográfiás vizsgálata egy gamma-sugárzás detektor alkalmazásával azt mutatja, hogy gyakorlatilag az alkalmazott aktivitás 100%-a a komplexben van jelen.

13. példa

N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-
-etil}-2,7-diamino-oktándisav-N''',N'''-bisz-(2-metoxi-
-etil)-diamid dihafnium komplexe

a) 2,7-di(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktándisav-dimetil-
-észter

9,45 g (20 mmol) 2,7-di(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktándisavat (P.M. Fischer és munkatársai TH 50,2277 (1994)) feloldunk 100 ml metanolban és 0 °C-on elegyítjük 14,6 ml (200 mmol) tio-nil-kloriddal, majd 1 éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet szárazra pároljuk és a maradékot ecetsav-etil-észterben

felvesszük. Telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal elegyítjük 0 °C-on és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist háromszor 50 ml ecetsav-etil-észterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat kálium-karbonát felett szárítjuk, szűrjük és besűrítjük.

Kitermelés: 9,2 g, az elméleti 91,9%-a.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 62,39; H: 6,44; N: 5,60; O: 25,57;

talált: C: 62,21; H: 6,60; N: 5,73.

b) 2,7-di(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktándisav-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid

9,05 g (18,1 mmol) 2,7-di(benzil-oxi-karbonil-amino)-oktándisav-dimetil-észter 30 ml etanollal készített oldatát elegyítjük 6,79 g (90,4 mmol) 2-metoxi-etil-aminnal és 14 órát forraljuk visszafolyatás közben. Ezután az elegyet teljesen bepároljuk és a maradékot kovasavgélen diklór-metán/metanol elegyével kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciók bepárlása után enyhén sárgás olajat kapunk.

Kitermelés: 9,1 g, az elméleti 86,7%-a.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 61,42; H: 7,22; N: 9,55; O: 21,82;

talált: C: 61,28; H: 7,42; N: 9,62.

c) 2,7-diamino-oktándisav-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid

8,9 g (15 mmol) 13b) példa szerinti diamidot feloldunk 30 ml metanolban és 0,9 g, 10%-os szénhordozós palládium katalizátor felett normál nyomáson és szobahőmérsékleten hidrogénezzük 2 óra hosszat. A reakció befejeződése után a katalizátort kiszűrjük és a maradékot vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 4,3 g, az elméleti 90%-a, sárgás olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 52,81; H: 9,50; N: 17,59; O: 20,10;

talált: C: 52,68; H: 9,62; N: 17,33.

d) N,N,N',N'-tetrakis-(2-[N'',N''-bisz-(benzil-oxi-karbo-
nil-metil)-amino]-etil)-2,7-diamino-oktándisav-N''',N''''-
-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid

4,2 g (13,2 mmol) 13c) példa szerint előállított vegyületet és 24,9 g (59,4 mmol) N,N-bisz-[(benzil-oxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-amint (M. Williams és H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) 30 ml acetonitrilben elegyítünk 22 ml 2n foszfát puffer oldattal (pH=8,0). Az elegyet szobahőmérsékleten erőteljesen keverjük 20 órát, amelynek során a vizes foszfát puffer fázist 2 és 8 óra után friss puffer oldattal cseréljük ki. Ezután a szerves fázist vákuumban bepároljuk és a maradékot kovasavgélen hexán/ecetsav-etil-észter/trietil-amin 3:1:0,01 arányú elegyével kromatografáljuk. A terméket tartalmazó frakciókat vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 17,6 g, az elméleti 79,5%-a, színtelen olaj.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 67,37; H: 6,86; N: 6,69; O: 19,09;

talált: C: 67,19; H: 6,92; N: 6,74.

e) N,N,N',N'-tetrakis-(2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-
-amino]-etil)-2,7-diamino-oktándisav-N''',N''''-bisz-(2-
-metoxi-etil)-diamid dihafnium komplexe

17,4 g (10,4 mmol) 13d) példa szerinti oktaésztert feloldunk 80 ml metanolban és elegyítjük 62 ml 2n nátronlúggal. Az elegyet másfél órát forraljuk visszafolyatás közben, a metanolt

vákuumban bepároljuk és további 3 órát keverjük 60 °C-on. Ezután a pH-t tömény sósavval 1-re állítjuk be, vákuumban szárazra pároljuk és a maradékot izopropanollal kikeverjük. Szűrés és a szűrlet vákuumban végzett bepárlása után színtelen olajat kapunk, amit 80 ml vízben felveszünk és elegyítünk 5,1 g (20,8 mmol) hafnium-hidroxiddal (előállítására hafnium-oxid-klorid-oktahidrátból D. J. Williams és munkatársai szerint J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2475, 1992). Az elegyet 72 órát forraljuk visszafolyatás közben, ezután a vizes oldatot 3,5 g aktív szénnel elkeverjük és szűrjük. A szűrletet kissé besűrítjük és fagyasztva szárítjuk.

Kitermelés: 12,3 g, az elméleti 90,7%-a, színtelen liofilizátum.

Elemanalízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 35,00; H: 4,48; N: 8,59; O: 24,54; Hf: 27,38;

talált: C: 34,86; H: 4,69; N: 8,37; Hf: 27,11.

14. példa

N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-[4-
-etoxi-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(kar-
boxi-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-
-N''',N''''-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid dinátriumsójának
diitterbium komplexe

Mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N,N'-bisz-(2-metoxi-etil)-
-diamid-diacetátot (4a) példa szerinti vegyület) a 6a) példában
leírtakkal analóg körülmények között mezo-2,3-di(benzil-amino)-
-borostyánkősav-N,N'-bisz-(2-metoxi-etil)-diamiddá alakítunk és
a 6b) példában leírtakkal analóg körülmények között N,N-bisz-[(t-
butoxi-karbonil)-metil]-2-bróm-etil-aminnal dialkilezzük. Az al-
kilezési terméket a 6c) példában leírt körülmények között hidro-
genolitikusan debenzilezzük, majd a 6d), 6e) példákkal analóg

módon előállított 1-bróm-2-[N,N-bisz-[(t-butoxi-karbonil)-metil]-amino]-3-[(4-etoxi)-fenil]-propánnal a 6f) példában megadott körülmények között dialkilezzük. Az így kapott oktaésztert a 6g) és 6h) példákban leírttal analóg körülmények között hidrolizáljuk és itterbium-karbonát alkalmazásával a cím szerinti vegyületté alakítjuk.

Elemanalízis (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C: 40,26; H: 4,55; N: 7,22; O: 22,69; Na: 2,96;

Yb: 22,31;

talált: C: 40,30; H: 4,53; N: 7,09; O: 22,77; Na: 3,12;

Yb: 22,15.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, amelyek (A) és (B) részegységekből állnak

ahol az (A) és (B) részegységek az R^1 és $R^{1'}$, R^2 és $R^{2'}$, R^{15} és $R^{15'}$, R^1 és $R^{2'}$, $R^{1'}$ és R^2 , $R^{1'}$ és R^{15} , R^1 és $R^{15'}$, R^2 és $R^{15'}$, $R^{2'}$ és R^{15} szubsztituens párok valamelyikén keresztül egymással össze vannak kapcsolva,

ahol a mindenkori összekapcsoló szubsztituens pár egy heterociklusos csoportot, egy feniléncsoportot, egy 0-30 szénatomos alkiléncsoportot vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelent, amelyek adott esetben 1-4 hidrox-, 1-6 szénatomos alkoxi-, karboxi- vagy merkaptocsoportokkal lehetnek helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- vagy kénatommal, szulfinil- és/vagy szulfonylcsoporttal vannak megszakítva,

és a kapcsoláshoz nem szükséges R^1 , $R^{1'}$, R^{15} és $R^{15'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot vagy egy adott esetben 1-4 hidrox- vagy merkaptocsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,

és a kapcsoláshoz nem szükséges R^2 és $R^{2'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot, egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot, egy $-(CH_2)_nOH$ vagy $-(CH_2)_nSH$ csoportot jelentenek, amelyekben n értéke 1 vagy 2,

és az R^3 és $R^{3'}$ szubsztituensek egymástól függetlenül egy hidrogénatomot, egy $COOY$ - csoportot, egy 0-30 szénatomos alkiléncsoportot vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelentenek, amelyek adott esetben 1-4 hidrox- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-

csoporttal vannak helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén- vagy nitrogén- és/vagy kénatommal vannak megszakítva, vagy egy CONR^5R^6 csoportot jelentenek, ahol R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkilcsoport, mely adott esetben 1-4 hidroxil- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoporttal van helyettesítve és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva, vagy a nitrogénatommal együtt egy 5- vagy 6-tagú gyűrűt képeznek, amely adott esetben egy oxigénatomot, egy további acilezett nitrogénatomot vagy egy szulfonilcsoportot tartalmaz és/vagy 1-3 hidroxicssoporttal van helyettesítve,

és az R^4 és $\text{R}^{4'}$ szubsztituensek hidrogénatomot és/vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelentenek,

és az R^7 - R^{14} és $\text{R}^{7'}$ - $\text{R}^{14'}$ szubsztituensek egy hidrogénatomot, egy fenilcsoportot, egy 0-30 szénatomos alkilén- vagy egy 7-30 szénatomos aralkilén láncot jelentenek, mely adott esetben 1-4 hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxil- vagy merkaptocsoporttal helyettesített és/vagy 1-6 oxigén-, nitrogén- és/vagy kénatommal van megszakítva,

és az R^7 és R^8 , $\text{R}^{7'}$ és $\text{R}^{8'}$ vagy R^9 és R^{10} , és $\text{R}^{9'}$ és $\text{R}^{10'}$ szubsztituensek együtt egy tri- vagy tetrametiléncsoportot képeznek,

és Y jelentése hidrogénatom és/vagy egy 21-32, 37-39, 42-51 vagy 57-83 rendszámú elem egy fématom egyenértéknyi mennyisége,

és X és X' egy $-\text{OY}$ vagy $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ képletű csoportot jelent, ahol Y, R^5 és R^6 jelentése a megadott,

valamint szervetlen és/vagy szerves bázisokkal vagy aminosavakkal képzett sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az Y helyettesítők közül legalább kettő, legalább egy 21-32, 37-39, 42-51 és 57-83 rendszámú elem fémion egyenértékét jelenti.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az (A) és (B) részegységek összekapcsolódása az R^1 , $R^{1'}$; R^2 , $R^{2'}$; R^{15} , $R^{15'}$; R^1 , $R^{2'}$ vagy $R^{1'}$, R^2 szubsztituenspárokon keresztül történik.

5. Az 1. igénypont szerinti szerinti vegyületek, amelyekben az R^2 , $R^{2'}$ szubsztituenspár egy közvetlen kötést, egy 1-30 szénatomos alkilénláncot, egy 7-30 szénatomos aralkilénláncot, amelyet két oxigénatom szakít meg, vagy egy fenilcsoportot jelent.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az R^1 , $R^{1'}$ szubsztituenspár egy oxigénatommal megszakított 2-30 szénatomos alkilénláncot jelent.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben az R^1 , $R^{2'}$ szubsztituenspár egy oxigénatommal megszakított 7-30 szénatomos aralkilénláncot jelent.

8. Diagnosztikai szerek, amelyek legalább egy 1. igénypont szerinti komplex vegyületet tartalmaznak, adott esetben a gale-

nusi készítmények előállításánál szokásos adalékanyagokkal együtt.

9. Eljárás olyan 1. igénypont szerinti vegyületek előállítására, amelyekben Y jelentése egy 21-32, 37-39, 42-51 vagy 57-83 rendszámú elem egy fémion egyenértékét jelenti, azzal jellemezve, hogy egy olyan 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet, amelyben Y jelentése hidrogénatom, egy megfelelő rendszámú elem fémsójjával vagy fém-oxidjával reagáltatunk.

10. Legalább egy 1. igénypont szerinti fémkomplex alkalmazása NMR- és/vagy röntgendiagnosztikában alkalmazható szerek előállítására.

11. Legalább egy 1. igénypont szerinti fémkomplex alkalmazása radiodiagnosztikában és/vagy radioterápiában alkalmazható szerek előállítására.

12. Az 1. igénypont szerinti fémkomplexek közül a következők:

N,N,N',N'-tetrakis-[2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil]-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetranátriumsójának digadolínium komplexe;

N,N,N',N'-tetrakis-[2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil]-mezo-2,6-diamino-pimelinsav tetranátriumsójának digadolínium komplexe;

3-[4-[2-[N,N-bisz-[2-/N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino/-etil]]-amino-2-(karboxi-etil)]-fenoxi]-2-[N-[2-[N'-[2-/N'',N''-bisz-

- (karboxi-metil)-amino/-etil]-N'-(karboxi-metil)-amino]-etil}-
-N-(karboxi-metil)-amino}-propionsav tetranátriumsójának di-
itterbium komplexe;
- N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil}-
-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N''',N''''-bisz-(2-metoxi-etil)-
-diamid dinátriumsójának digadolínium komplexe;
- 1,8-bisz-{4-[2-(N,N-bisz-(2-N',N'-bisz-(karboxi-metil)-amino)-2-
-karboxi-etil]-fenoxi}-oktán tetranátriumsójának digadolínium
komplexe;
- N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-[(4-metoxi)-
-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N''''-bisz-(karboxi-metil)-
-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetranátriumsójá-
nak didiszprózium komplexe;
- 3,6,9,15,18,21-hexaaza-10,14-bisz-karboxi-3,6,9,15,18,21-hexa-
kisz-(karboxi-metil)-12-oxo-trikozán-1,23-disav tetranátriumsó-
jának digadolínium komplexe;
- N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N''-(karboxi-metil)-N''-(N''-metil)-
-karbamoil-metil)-amino]-etil}-mezo-2,6-diamino-pimelinsav di-
diszprózium komplexe;
- N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-2-
-(hidroxi-metil)-propil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav tetra-
nátriumsójának digadolínium komplexe;
- 3,6,11,14-tetraaza-3,14-bisz-(karboxi-metil)-6,11-bisz-[2-N,N-
-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil]-8,9-dihidroxi-hexadekán-1,16-
-disav dinátriumsójának digadolínium komplexe;
- 1,4-bisz-[1-karboxi-2-/2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil/-5,5-
-bisz-(karboxi-metil)-2,5-diaza-pentil]-benzol tetranátriumsójának
diitterbium komplexe;

1,4-bisz-[1-karboxi-2-/2-N,N-bisz-(karboxi-metil)-amino-etil/-5,5-bisz-(karboxi-metil)-2,5-diaza-pentil]-benzol hexanátriumsójának dimangán(II)-komplexe;

N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-(4-metoxi)-fenil-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav indium-111-komplexe;

N,N,N',N'-tetrakis-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil}-2,7-diamino-oktándisav-N''',N''''-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid dihafnium komplexe;

N,N'-bisz-{2-[N'',N''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-3-[4-etoxi-fenil]-propil}-N,N'-bisz-{2-[N''',N'''-bisz-(karboxi-metil)-amino]-etil}-mezo-2,3-diamino-borostyánkősav-N''',N''''-bisz-(2-metoxi-etil)-diamid dinátriumsójának diitterbium komplexe.

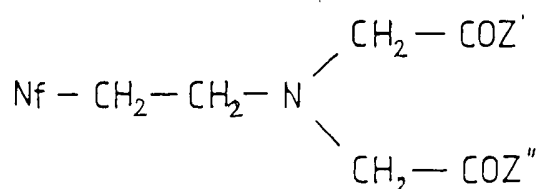
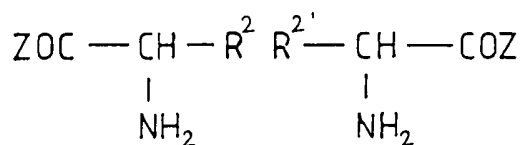
A meghatalmazott

[Handwritten signature]
 Dr. habil. Dr. habil. Dr. habil.
 Dr. habil. Dr. habil. Dr. habil.
 Dr. habil. Dr. habil. Dr. habil.
 Dr. habil. Dr. habil. Dr. habil.

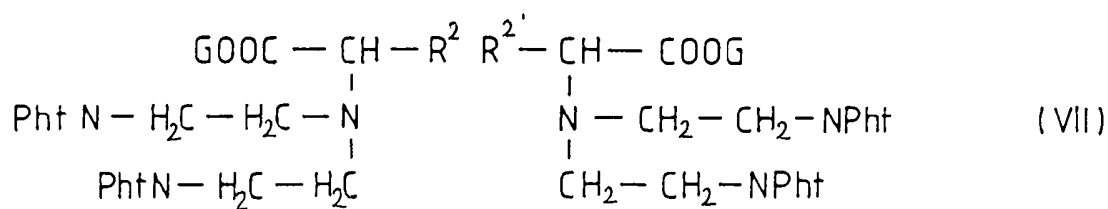
*Emér
Gwaler*

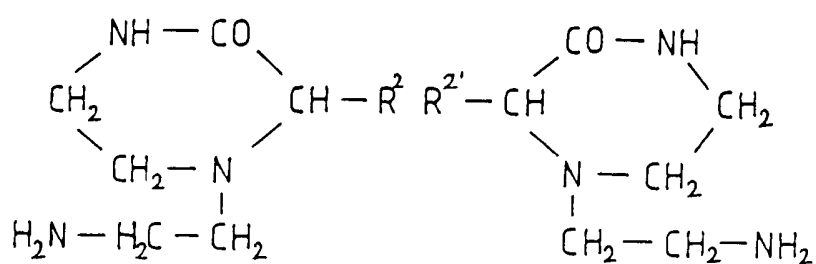
5/

77532

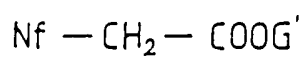


(111)

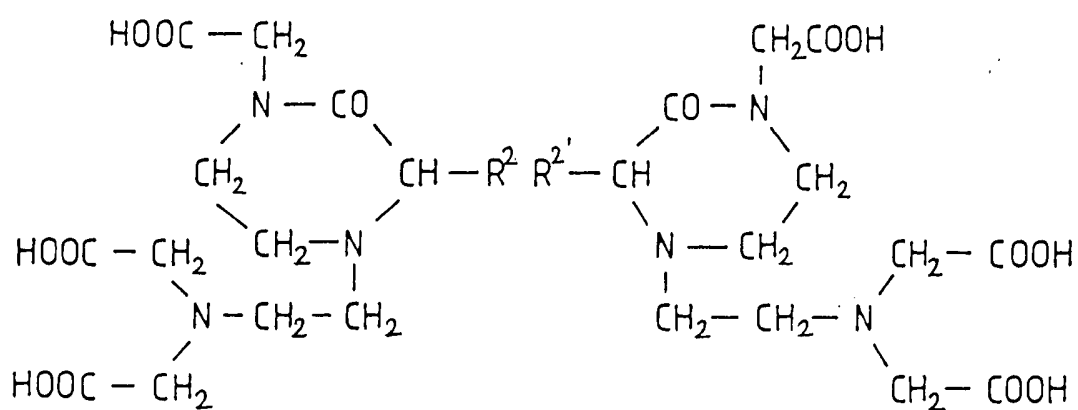




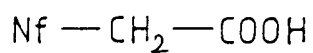
(VIII)



(IX)

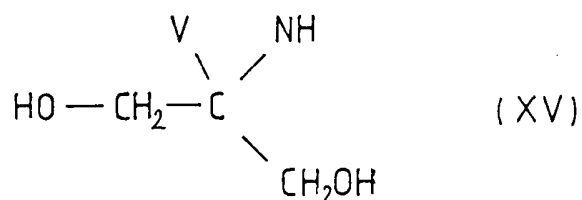
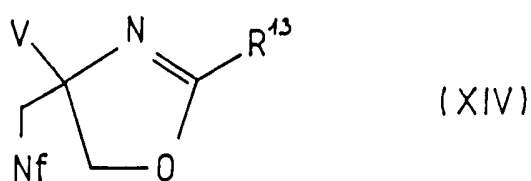
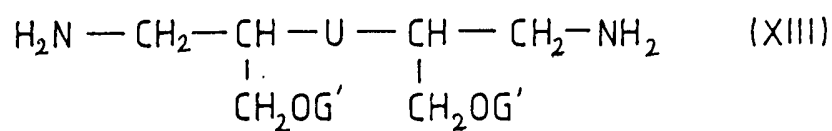
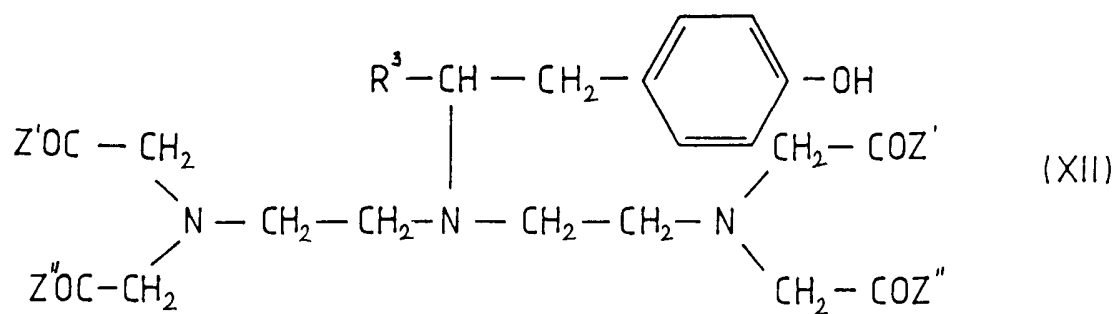


(X)

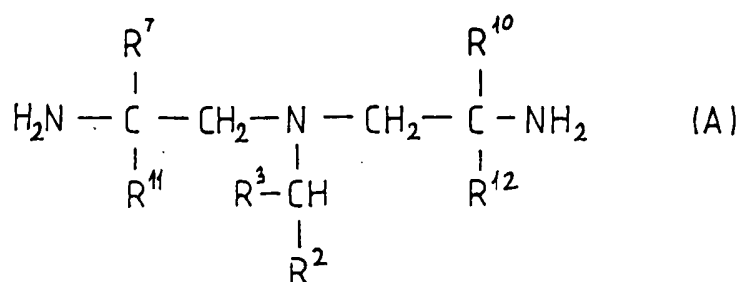


(XI)

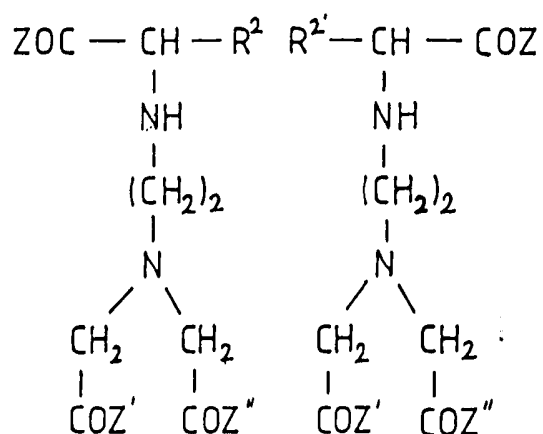
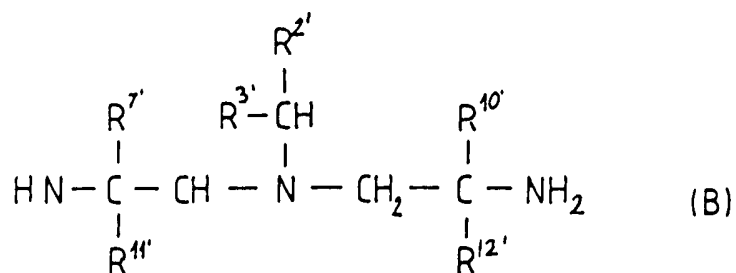
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(XVI)



(XVII)

