



HU000228850B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 850**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 01265**(22) A bejelentés napja: **2002. 07. 10.**(40) A közzététel napja: **2004. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2013. 06. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 51/00** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/GB 02/03168(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 03006070

(30) Elsőbbségi adatok: 0116815.2 2001. 07. 10. GB	(73) Jogosult(ak): GE HEALTHCARE LIMITED, Little Chalfont, Buckinghamshire (GB)
(72) Feltaláló(k): Archer, Colin Mill, Amersham, Buskinghamshire (GB) Wadsworth, Harry John, Amersham, Buckinghamshire (GB) Engell, Torgrim, Oslo (NO)	(74) Képviselő: Karácsonyi Béla, ADVOPATENT Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest

(54) **Javított kelátképző konjugátumok**

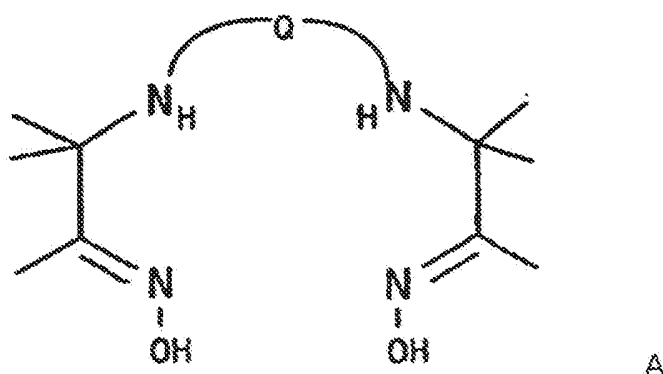
(57) Kivonat

A találmány tárgyát biológiai célzó molekulákhoz kapcsolt, javított kelátképző konjugátumok képezik, amelyek alkalmasak arra, hogy radioaktív fémekkel fémkomplexekeket adjanak. A radioaktív fémekkel, különösen a ^{99m}Tc izotóppal alkotott komplexek radioaktív gyógyászati termékként használhatók fel.

Javított kelátképző konjugátumok

A találmány tárgyát biológiai célzó molekulákhoz kapcsolt, javított kelátképző konjugátumok képezik, amelyek alkalmasak arra, hogy radioaktív fémekkel fémkomplexeket adjanak. A radioaktív fémekkel, különösen a ^{99m}Tc izotóppal alkotott komplexek radioaktív gyógyászati terméként használhatók fel.

A kelátképző szerek ismert csoportját alkotják az (A) általános képletű diamine-dioximok



ahol $Q = -(\text{CH}_2)_3-$ azaz propilén-amin-oxim vagy PnAO,

$Q = -(\text{CH}_2)_4-$ azaz butilén-amin-oxim vagy BnAO,

$Q = -(\text{CH}_2)_5-$ azaz pentilén-amin-oxim vagy PentAO.

Az (A) általános képletű vegyületekről kimutatták, hogy komplexet képeznek a ^{99m}Tc radioaktív izotóppal.

A PentAO ligandumot először S. Jurisson és munkatársai ismertették [Inorg. Chem., 26, 3576-82 (1987)], rámutatva arra, hogy a hosszú élettartamú ^{99}Tc radioaktív fémmel alkotott fémkomplexe semleges kémhatású, és $\text{Tc(V)}\text{-dioxo}$ (azaz TcO_2^+)

magrészt tartalmaz. J-M Lo és munkatársai írták le a PentAO szintézisét és a ^{99m}Tc izotóppal történő komplexképzést [Appl. Rad. Inst., 44, 1139-46 (1993)].

5 Az 5, 688,487 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti biológiai célzó molekulaként nitro-imidazolhoz kapcsolt, 2-5 szénatomos alkilénhidat tartalmazó diamin-dioxim kelátképző konjugátumokat a hipoxia láthatóvá tétele céljára. Az anterioritás szerint a nitro-imidazol C1 (oxim-metil) helyzetben kapcsolódik a kelátképző szerhez.

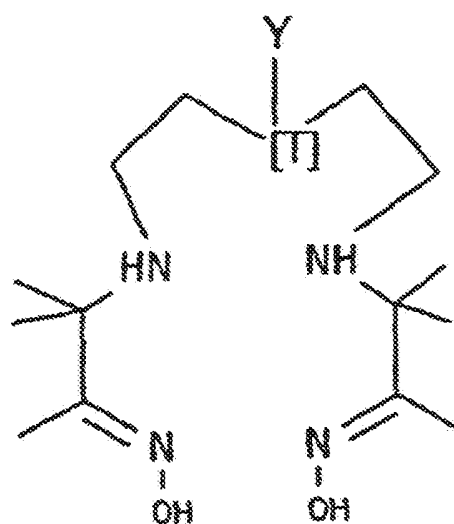
10 A WO 95/04552 számon publikált PCT-leírás a nitro-imidazolhoz kapcsolt BnAO és PentAO kelátképző konjugátumokat tárgyalja. A példa C1 (oxim-metil) helyzetben való kapcsolódást mutat be.

15 A WO 95/19187 számon publikált PCT leírás 3-50 aminosavból álló, lineáris vagy gyűrűs, szintetikus peptidokhoz annak láncvégi karboxilcsoportjánál kapcsolódó, radioaktív gyógyászati terméként használható, kelátképző szereket ismertet. Alkalmas kelátképző szerekként diamin-dioximokat (például PnAO, BnAO és PentAO) írnak le.

20 A WO 99/60018 számon publikált PCT-leírás peptidokhoz kapcsolt, diamin-dioxim ligandumokat tartalmazó kelátképző konjugátumokat ismerteti vérrög láthatóvá tételére. Előnyös kelátképző szer a leírás szerint olyan diamin-dioxim, ahol $Q = -(\text{CH}_2)_2\text{NR}(\text{CH}_2)_2-$.

25 A WO 99/60018 számon publikált PCT-leírás szerinti, (I) általános képletű, peptiddel összekapcsolt diamin-dioxim kelátképző vegyületeknek

3



I

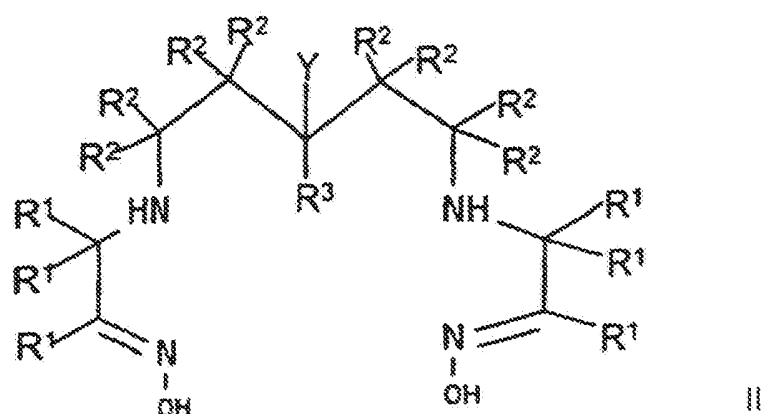
- ahol T = N és Y = $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-[\text{peptid}]$, azonban jelentős hátrányaik vannak. Például a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ izotóppal történő kelátképzéskor ez az aza-diamin-dioxim többféle technécium-vegyületet képez, amelyek kromatográfiával szétválaszthatók és kimutathatók. Környezeti hőmérsékleten a radioaktív izotóppal jelzett eredeti termékek (tulajdonképpen közbenső termékek) idővel (2-3 óra alatt) stabil terméké alakulnak át. A közbenső terméknek ez az átalakulása terméké elősegíthető magasabb pH ($\text{pH} = >8$) és melegítés alkalmazásával. Ezek a feltételek nem tekinthetők ideálisnak a kórházban alkalmazott radioaktív gyógyászati készítmények esetén, ezért kívánatos olyan kelátképző szer, amelynél kevesebb közbenső termék képződik és/vagy gyorsabb a közbenső termék átalakulása terméké.
- 15 Nyilvánvalóan kevésbé előnyös az, hogy melegítés és viszonylag magas pH-érték szükséges a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ot tartalmazó vegyület megfelelő radiokémiai tisztaságának eléréséhez, mivel a hevítés során károsodhat a vegyülethez kapcsolt biológiai célzó

molekula vagy peptid. Az (I) általános képletű aza-diamin-di-oxim kelátképző szerekkel kapcsolatos további nehézség az, hogy viszonylag bázikus az áthidaló helyzetben lévő tercier amin nitrogénatomja. Ez azt jelenti, hogy amikor vizes oldatban
5 képződik a megfelelő ^{99m}Tc komplex, akkor a tercier amin – legalább is részben – protonálódik, és így a vegyület elektromos töltéssel rendelkezik. Ez a töltés korlátozhatja a biológiai célzó csoportot tartalmazó, radioaktív izotóppal jelzett vegyület alkalmazását, mivel a töltés megnehezítheti a vegyület áthala-
10 dását a sejtmembránokon.

A találmány alternatív kelátképző rendszert biztosít (az (I) általános képletben $T = C$), amely kiküszöböli a fenti nehézségeket, és olyan, biológiai célzó molekulákkal összekapcsolt konjugátumokat szolgáltat, amelyek a radioaktív izotóppal való
15 jelöléskor jó radiokémiai tisztasággal képződnek szobahőmérsékleten, vizes közegben, közel semleges pH-értéken. A radioaktív fémkomplexek kedvező stabilitásúak. Az ismert tioltartalmú, N_2S_2 és N_3S bifunkciós kelátképző szerek hátránya az, hogy a tiolok érzékenyek a levegő behatására, gyorsan oxidálódnak a megfelelő diszulfidokká semleges és bázikus körülmények között. Ezért a felhasználásig közömbös atmoszférá-
20 ban vagy védőmátrixban kell tartani őket. Alternatív megoldásként védőcsoporttal gátolhatjuk a bomlásukat, például tioacetáttá vagy tetrahidropiránil-hemitioketállá alakítva őket, ebben az esetben azonban a felhasználás előtt el kell távolítanunk a
25 védőcsoportokat savval vagy bázissal és melegítéssel. Ezek a jellemzők kevésbé teszik vonzóvá az ismert kelátképző szere-

ket, összehasonlítva a találmány szerinti kelátképző szerekkel, amelyek alkalmasak sokféle biológiai célzó molekula megkötésére és radioaktív izotóppal való jelölésére.

A találmány tárgya elsősorban egy olyan kelátképző konjugátum, amely diamin-dioxim ligandumot és biológiailag célzó csoportot tartalmaz. A „kelátképző konjugátum” kifejezés olyan vegyületre vonatkozik, amelyben egy fémmel kelátot képező szer kovalens kötással kapcsolódik egy biológiai célzó csoporthoz. A találmány szerinti kelátképző konjugátum a (II) általános képlettel jellemezhető



ahol

R^1 , R^2 és R^3 jelentése, egymástól függetlenül, egy R csoport,

Y jelentése egy $-(A)_n-X-Z$ általános képletű csoport, ahol

X jelentése egy $-NR^4$, $-CO_2$, $-N(C=S)$, $-N(C=O)$, $-S$ - vagy $-O$ - képletű csoport,

Z jelentése biológiai célzó csoport,

R^4 jelentése egy R csoport,

$-(A)_n$ jelentése egy összekapcsoló csoport, ahol minden

egy A jelentése, egymástól függetlenül, $-CR_2$, $-CR=CR$,

- $-C\equiv C-$, $-NRCO-$, $-CONR-$, $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CR_2OCR_2-$,
 $-CR_2SCR_2-$, $-CR_2NRCR_2-$ képletű csoport, 4-8 szénatomos
cikloheteroalkilén-csoport, 4-8 szénatomos cikloalkilén-
csoport, 5-12 szénatomos arilén-csoport, 3-12 szénatomos
5 heteroarilén-csoport vagy egy polialkilén-glikol-, politejsav-
vagy poliglikolsav-csoport,
n értéke 0 és 10 közötti egész szám,
minden egyes R csoport jelentése, egymástól függetlenül, hid-
rogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénato-
10 mos alkil-aril-csoport, 2-10 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-
10 szénatomos hidroxí-alkil-csoport, 1-10 szénatomos fluor-
alkil-csoport, vagy két vagy több R csoport, a szomszédos
atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos,
heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez.
15 A „biológiai célzó csoport” kifejezésen 3-100 monomerből
álló peptideket vagy peptid analógokat értünk, amelyek lehet-
nek lineáris peptidek, gyűrűs peptidek vagy ezek kombinációi;
monoklonális antitestek vagy ezek töredékei; vagy enzim
szubsztrátumok vagy inhibitorok; receptorhoz kötődő szinteti-
20 kus vegyületek; oligonukleotidok vagy oligo-DNS- vagy oligo-
RNS-töredékek. A biológiai célzó csoport szintetikus vagy
természetes eredetű lehet, előnyösen szintetikus. Az előnyös
biológiai célzó csoportok 3-20 monomer egységből álló pepti-
dek, amelyek szintetikus vagy természetes eredetűek lehet-
25 nek, előnyösen azonban szintetikus eredetűek. A „gyűrűs pep-
tid” kifejezés 5-15 aminosavból álló szekvenciára vonatkozik,
amelyben a két láncvégi aminosav kovalens kötéssel kapcsó-

lódik egymáshoz, amely kötés lehet peptid- vagy di-szulfidkötés vagy szintetikus nem-peptidkötés, például tioéter-, foszfordiészter-, disziloxán- vagy uretánkötés.

5 Aminosavon L- vagy D-aminosavat, aminosav-analógot vagy aminosavat utánzó vegyületet értünk. A felsoroltak előfordulhatnak a természetben vagy teljesen szintetikus eredetűek lehetnek, és optikailag tiszták, azaz egyes enantiomerek és így királisak, vagy enantiomerek elegyei lehetnek. A találmány szerinti aminosavak előnyösen optikailag tiszták. Aminosavat
10 utánzó vegyületen a természetben előforduló aminosavak olyan szintetikus analógjait értjük, amelyek izoszterek azaz olyan a szerkezetük, hogy utánózzák a természetes vegyület tér- és elektronszerkezetét. Az ilyen izoszterek a szakember számára ismertek, és magukba foglalják a depszipeptideket, a
15 retro-inverzo peptideket, a tioamidokat, cikloalkánokat és az 1,5-diszubsztituált-tetrazolokat, azonban nem korlátozódnak a felsoroltakra [lásd M. Goodman, Biopolymers, 24, 137 (1985)].

A találmány szerint felhasználható célszerű peptidek az alábbiak:

- 20 - szomatosztatin, okreotid és analógjaik,
- az ST receptorhoz kötődő peptidek, ahol az ST az E. coli és más mikroorganizmusok által termelt hőstabil toxinra vonatkozik,
- laminintöredékek, például YIGSR, PDSGR, IKVAV, LRE
25 és KCQAGTFALRGDPQG,
- N-formil-peptidek a leukociták felhalmozódási helyeinek megcélzásához,

- vérlemezke faktor 4 (PF4) és töredékei,
- RGD-tartalmú peptidek,
- az α_2 -antiplazmin, fibronectin vagy beta-kazein, fibrinogen

vagy trombospondin peptidtöredékei. Az α_2 -antiplazmin, fibro-
 nektin, beta-kazein, fibrinogen és trombospondin aminosav-
 szekvenciái a következő szakirodalmi helyeken találhatók meg:
 α_2 -antiplazmin elővegyülete [M. Tone és munkatársai, J. Bio-
 chem., 102, 1033 (1987)]; beta-kazein [L. Hansson és munka-
 társai, Gene, 139, 193 (1994)]; fibronectin [A. Gutman és mun-
 katársai, FEBS Lett., 207, 145 (1996)]; trombospondin-1 elő-
 vegyület [V. Dixit és munkatársai, Proc. Natl. Acad. Sci. USA,
83, 5449 (1986)]; R.F. Doolittle, Ann. Rev. Biochem., 53, 195
 (1984)].

A találmány szerinti peptidek előnyösen az alábbiak lánc-
 végi nitrogénatomjától számított aminosav-szekvenciát tartal-
 mazzák:

(i) α_2 -antiplazmin,

azaz $\text{NH}_2\text{-Asn-Gln-Glu-Gln-Val-Ser-Pro-Leu-Thr-Leu-Thr-Leu-}$
 Leu-Lys-OH vagy ennek olyan variánsai, ahol egy vagy több

aminosavat kicseréltünk, hozzáadtunk vagy eltávolítottunk,
 például:

$\text{NH}_2\text{-Asn-Gln-Glu-Gln-Val-Ser-Pro-Leu-Thr-Leu-Thr-Leu-Leu-}$
 Lys-Gly-OH ,

$\text{NH}_2\text{-Asn-Gln-Glu-Ala-Val-Ser-Pro-Leu-Thr-Leu-Thr-Leu-Leu-}$
 Lys-Gly-OH ,

$\text{NH}_2\text{-Asn-Gln-Glu-Gln-Val-Gly-OH}$; vagy

(ii) kazein

azaz Ac-Leu-Gly-Pro-Gly-Gln-Ser-Lys-Val-Ile-Gly.

A találmány szerinti szintetikus peptideket a szokásos szilárd fázisú szintézissel állíthatjuk elő, amint azt a következő kiadványban leírták: P. Lloyd-Williams, F. Albericio és E.

5 Gírald: Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, CRC Press, 1997.

A találmány szerint használható célszerű monoklonális antitestek vagy ezek töredékei a következők: a B-sejtek felületén expresszáldó CD-20 antigén antitestjei; antileukocita vagy
10 antigranulocita antitestek; antimiozin antitestek vagy a karcinó-
embrionikus antigén (CEA) antitestjei.

A célszerű enzim szubsztátumok vagy inhibitorok közé tartoznak a glukóz és glukóz analógok, mint a fluor-dezoxiglukóz; zsírsavak vagy elasztáz inhibitorok.

15 A receptorokhoz kötődő, célszerű, szintetikus vegyületek közé tartoznak a következők: ösztradiol, ösztrogén, progesztin, progeszteron és egyéb szteroid hormonok; ligandumok a dopamin D-1 vagy D-2 receptor számára vagy dopamin transzporter például tropánok; és ligandumok a szerotonin receptor
20 számára.

A "fluor-alkil" kifejezésen olyan alkilcsoportot értünk, amely legalább egy fluoratomot tartalmaz szubsztituensként, azaz a kifejezés a monofluor-alkil-csoporttól (például $-\text{CH}_2\text{F}$) kezdve a perfluor-alkil-csoportig (például $-\text{CF}_3$) átfogja a fluorozott alkil-
25 csoportokat.

A találmány szerinti diámin-dioxim kelátképző szerekben R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom. Az is előnyös, ha legalább

egy R^2 szubsztituens jelentése hidrogénatom, még előnyösebb, ha valamennyi R^2 szubsztituens jelentése hidrogénatom. Az egyes R^1 szubsztituensek jelentése előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-3

5 szénatomos hidroxi-alkil-csoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport. Még előnyösebb, ha R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport. Különösen előnyösen valamennyi R^1 szubsztituens jelentése metilcsoport.

Előnyösek azok a (II) általános képletű kelátképző konjugátumokk, ahol két vagy több R szubsztituens a szomszédos atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos, heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez, és ezek a gyűrűk 3-6-tagúak, különösen 5- vagy 6-tagúak. Különösen előnyösen ezek telített karbociklusos gyűrűk. Előnyösek azok a

10 karbociklusos gyűrűk, ahol ugyanahhoz a szénatomhoz vagy két szomszédos szénatomhoz kapcsolódó két R^1 szubsztituens képez a szénatommal/atomokkal 3-6-tagú, különösen 5- vagy 6-tagú telített gyűrűket.

Az $-(A)_n$ általános képletű összekapcsoló csoport szerepe az, hogy bizonyos távolságot biztosítson a fém komplexbe vitele után a viszonylag terjedelmes radioaktív fémkomplex és a biológiai célzó csoport aktív helye között úgy, hogy ne károsodjon a receptorhoz való kötődés. Ez rugalmasság és/vagy merevség létrehozásával biztosítható. Rugalmasságot például

20 egyszerű alkiláncok szolgáltatnak, amikor is a terjedelmes csoport az aktív helytől távol helyezkedhet el. Merevséget cikloalkil-vagy arilcsoport szolgáltat, amely az aktív helytől

25

elfelé irányítja a fémkomplexet. Az összekapcsoló csoport megválasztásával módosíthatjuk a végső radioaktív fémkomplex biológiai eloszlását. Így ha az összekapcsoló például étercsoportokat tartalmaz, minimálisra csökken a vérplazmában lévő fehérjéhez való kötődés. Az előnyös $-(A)_n$ általános képletű összekapcsoló csoportok egymáshoz kapcsolódó atomokból álló lánc 2-10 atomból, célszerűen 2-5 atomból, különösen előnyösen 2 vagy 3 atomból áll. A minimálisan 2 atomból álló láncsal rendelkező összekapcsoló csoport előnye az, hogy jól elválasztja a kelátképző szert a biológiai célzó csoporttól, és ezért minimális mértékű az esetleges kölcsönhatás. További előny, hogy az X és Z csoportok kelátgyűrűjének lehetséges mérete olyan nagy (legalább 8 tagból áll 2 atomos lánc esetén), hogy nem valószínű, hogy hatékonyan versenghet a kelátképző szerrel a radioaktív fém koordinálásáért. Ilyen módon mind a biológiai célzó csoport biológiai célzó jellemzőit, mind a diamín-dioxim kelátképző szer fémkomplexxképző képességét fenn tudjuk tartani az ilyen típusú kelátképző konjugátumoknál.

A peptidtől eltérő összekapcsoló csoportok, így az alkilencsoportok vagy arilencsoportok előnye, hogy nem lépnek fel jelentős, hidrogénkötést létrehozó kölcsönhatások a biológiai célzó csoporttal, és ezért az összekapcsoló nem csavarodik rá a biológiai célzó csoportra. Előnyös alkilencsoport a $-(CH_2)_n$ általános képletű csoport, ahol n értéke 2-5. Előnyös arilencsoport a (VI) általános képletű csoport



VI

ahol a és b jelentése, egymástól függetlenül, 0, 1 vagy 2.

Ezért Y jelentése előnyösen egy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{X}-\text{Z}$ általános képletű csoport, még előnyösebben egy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^4-\text{Z}$ általános képletű csoport, különösen előnyösen egy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Z}$ általános képletű csoport. A fenti csoportoknak az a további előnyük, hogy az $\text{R}^3\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ képletű köz-
 5 benső termékből, előnyösen a $\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ képletű köz-
 benső termékből származnak, amelyek – szimmetrikusak lé-
 10 vén – lényegesen könnyebben szintetizálhatók. Az eltérő hosz-
 szúságú láncokat tartalmazó triaminok szintézise során ugya-
 nis különbséget kell tennünk a különféle aminosok között (például
 védőcsoportok alkalmazásával).

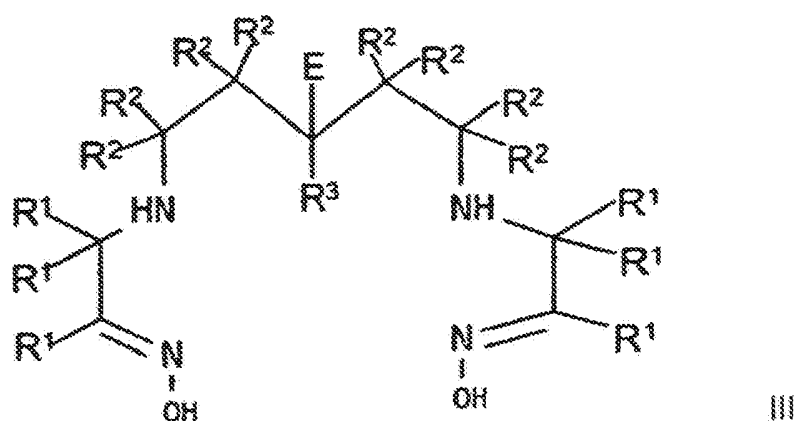
A képletekben X funkciós csoportot képvisel, amely lehető-
 15 vé teszi a kelátképző szer egyszerű hozzákapcsolását a Z bio-
 lógiai célzó csoporthoz. Tekintettel arra, hogy a legtöbb peptid-
 nél és fehérjénél reakcióképes karboxil- vagy aminosok csoportok
 állnak rendelkezésre a származékok képzéséhez, abban az
 esetben, ha Z jelentése peptid vagy fehérje, X jelentése elő-
 20 nyösen egy $-\text{NR}^4-$ vagy $-\text{CO}_2-$ képletű csoport, mivel ezek
 egyszerű összekapcsolást biztosítanak amidkötéseken keresz-
 tül. A ciszteint tartalmazó peptidekben és fehérjékben szabad
 tiolsok csoportok lehetnek jelen, ezért amikor Z jelentése ciszteint
 tartalmazó peptid vagy fehérje, akkor X jelentése előnyösen

egy tiollal reagáló csoport, például maleínsav-imid- vagy akrilamid-csoport, mivel ezek könnyen tesznek lehetővé összekapcsolódást tioéter kötésekén keresztül.

A találmány szerinti előnyös diamin-dioxim kelátképző
szerek szimmetrikusak, azaz a $-CY(R^3)-$ általános képletű csoport két $-CR^2_2R^2_2NHCR^1_2C(=N-OH)R^1$ általános képletű szubsztituensét úgy választjuk meg, hogy azonosak legyenek. Ez azzal az előnnyel jár, hogy a kelátképző szer nem tartalmaz királis centrumot. Királis centrum jelenléte esetén ugyanis diasztereomer radioaktív fémkomplexek képződhetnek, ami az
illető izomerek tisztítását teheti szükségessé.

A (II) általános képletű kelátképző konjugátumokat adott esetben savval alkotott só alakjában alkalmazhatjuk, azaz amikor akár a diamin-dioxim ligandum, akár az Y csoport egy vagy több aminját biológiailag összeférhető sav protonálja. Ilyen sókat vagy közvetlenül nyerhetünk, például nagyteljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével, mobil fázisként ilyen savakat (például ecetsavat vagy trifluor-ecetsavat) használva, vagy biológiailag összeférhető savat
adva a kelátképző vegyület oldatához. A só forma hasznos lehet a tisztítás elősegítésére (például kicsapás vagy átkristályosítás útján), vagy megkönnyítheti a vizes közegben való oldódást (amelyet követően a pH értékét könnyen beállíthatjuk, ha erre szükség van).

A találmány szerinti kelátképző konjugátumokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (III) általános képletű bifunkciós kelátot



ahol E jelentése egy $-(A)_n-J$ általános képletű csoport, ahol J jelentése a Z-vel való összekapcsolódásra alkalmas funkciós csoport, A, n, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti,

5 reagáltatunk a biológiai célzó molekulával.

A „Z-vel való összekapcsolódásra alkalmas funkciós csoport” kifejezésen olyan funkciós csoportot értünk, amely reakcióba lép Z egyik megfelelő funkciós csoportjával (ez általában amino-, karboxil- vagy tiolcsoport), és ezáltal kémiai kötés jön

10 létre a diamin-dioxim kelátképző szer és Z között. Az összekapcsolásra alkalmas előnyös funkciós csoportok a következők: $-NR^5R^6$, $-CO_2M$, $-NCS$, $-NCO$, $-SM^1$, $-OM^1$, maleimid vagy akril-amid, ahol R^5 és R^6 jelentése, egymástól függetlenül, R csoport vagy P^G ; M jelentése hidrogénatom, egy kation, P^G

15 vagy egy aktív észter; M^1 jelentése hidrogénatom vagy P^G ; és P^G jelentése védőcsoport. A kation célszerűen egy pozitív töltésű ellenion, például valamely fémion, ammóniumion (NH_4^+) vagy kvaterner ammóniumion vagy foszfóniumion. A kation előnyösen egy biológiailag összeférhető kation. A „biológiailag

20 összeférhető kation”, „aktív észter” és „védőcsoport” kifejezé-

seket a leírás egy későbbi részében értelmezzük. Ha a funkciós csoport jelentése egy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, akkor R^5 és R^6 közül legalább az egyik, előnyösen azonban mindkettő jelentése hidrogénatom.

- 5 A „védőcsoport” kifejezés olyan csoportra vonatkozik, amely gátolja vagy elnyomja a nem kívánt kémiai reakciókat, azonban eléggé reakcióképes ahhoz, hogy a szóbanforgó funkciós csoportról viszonylag enyhe körülmények között lehasítható, és így a lehasítás során nem módosul a molekula többi része.
- 10 A védőcsoport eltávolítása után a szóbanforgó funkciós csoport felhasználható arra, hogy a (III) általános képletű bifunkciós kelátképző szert összekapcsoljuk a biológiai célzó molekulával. A védőcsoportok a szakember számára ismertek, és célszerűen a következők közül választjuk ki őket abban az
- 15 esetben, amikor J jelentése egy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport: Boc (tercier-butiloxi-karbonil-csoport), Fmoc (fluorenil-metoxi-karbonil-csoport), trifluor-acetil-csoport, allyloxi-karbonil-csoport, Dde [1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciklohexilidén)-etil-csoport] vagy Npys (3-nitro-2-piridin-szulfenil-csoport. Ha J
- 20 jelentése egy $-CO_2P^G$ általános képletű csoport, akkor a célszerű védőcsoportok: metil-észter, terciér-butil-észter, benzil-észter. Abban az esetben, ha J jelentése egy $-OP^G$ általános képletű csoport, célszerű védőcsoportok: acetyl-csoport, benzoyl-csoport, trityl-csoport (Trt) vagy tetrabutyl-dimetil-szilil-csoport.
- 25 Amikor J jelentése egy $-SP^G$ általános képletű csoport, célszerű védőcsoport a trityl-csoport és a 4-metoxi-benzil-csoport. További védőcsoportok alkalmazása megtalálható a kö-

vetkező kiadványban: "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodor W. Greene és Peter G.M. Wuts (John Wiley & Sons, 1991).

5 A „biológiailag összeférhető kation” kifejezésen az ionizált, negatív töltésű csoporttal sőt képező, pozitív töltésű elleniont értünk, amely egyúttal nem-toxikus, és ezért alkalmas az em-
lős szervezetbe, különösen az emberi szervezetbe való bea-
dásra. Célszerű, biológiailag összeférhető kationok például a
következők: alkálifémek (így nátrium vagy kálium), alkáli föld-
10 fémek (így kalcium vagy magnézium) ionjai és az ammónium-
ion. Előnyös biológiailag összeférhető kation a nátriumion
(Na^+).

Az „aktív észter” kifejezésen a karbonsav olyan észterszár-
mazékát értjük, amely a kialakítása alapján jobb távozó cso-
15 port, és ezért könnyebben reagál a biológiai célzó molekulán
jelenlevő nukleofil csoportokkal, például az aminos csoportokkal.
Célszerű aktív észterek például a következők: N-hidroxi-szuk-
cin-imid (NHS), pentafluor-fenol, pentafluor-tiofenol, para-nitro-
fenol és hidroxí-benzotriazol.

20 Funkciós csoportként aminos csoportot tartalmazó, (III) álta-
lános képletű kelátképző szereket (azaz ahol J jelentése egy
— NR^5R^6 általános képletű csoport) tehát amidkötésekkel kap-
csolhatjuk össze a biológiai célzó molekula karboxilcsoportjá-
hoz. Ezt az összekapcsolást elvégezhetjük közvetlenül (példá-
25 ul szilárd fázisú peptidszintézis alkalmazásával), vagy alkal-
mas aktiválószer, például BOP [benzotriazol-1-il-oxi-trisz-
(dimetil-amino)-foszfónium] vagy DCCl (N,N'-díciklohexil-

karbodiimid jelenlétében. Az összekapcsolást megfelelő köz-
 benső termékekkel is kivitelezhetjük, amint az a szakirodalom-
 ból ismert, például a biológiai célzó molekula karboxilcsoport-
 jának aktivált észterével. Úgy is eljárhatunk, hogy a bifunkciós
 5 kelátképző szer aminos csoportját először izotiocianát (-NCS)
 vagy izocianát (-NCO) csoporttá alakítjuk, és ezt kapcsoljuk a
 biológiai célzó molekula aminos csoportjához, amikor is tiokar-
 bamid- illetve karbamidkötés jön létre. Alternatív módon a bi-
 funkciós kelátképző szer aminos csoportját dikarbonsavval rea-
 10 gáltathatjuk, és így láncvégi karboxilcsoportot alakítunk ki egy
 összekötő csoporton keresztül. Hasonló módon használhatunk
 egy karboxil funkciós csoportot tartalmazó bifunkciós kelátkép-
 ző szert (ahol J jelentése egy $-CO_2M$ általános képletű cso-
 port) arra, hogy közvetlenül összekapcsoljuk amidkötésen ke-
 15 resztül az aminos csoportot tartalmazó biológiai célzó moleku-
 lával. A bifunkciós kelátképző szer olyan csoportot is hordoz-
 hat, amely a biológiai célzó molekula tiolcsoportjaival tud rea-
 gálni, stabil tioéterkötéseket képezve. Az ilyen csoportra pél-
 dák a következők: maleinsav-imidek (amelyek maleinsav-an-
 20 hidrid és a megfelelő amin reakciójával, majd ecetsav-anhid-
 riddel történő melegítéssel állíthatók elő) és akril-amidok (ame-
 lyek akrilil-klorid és az amin reakciójával nyerhetők).

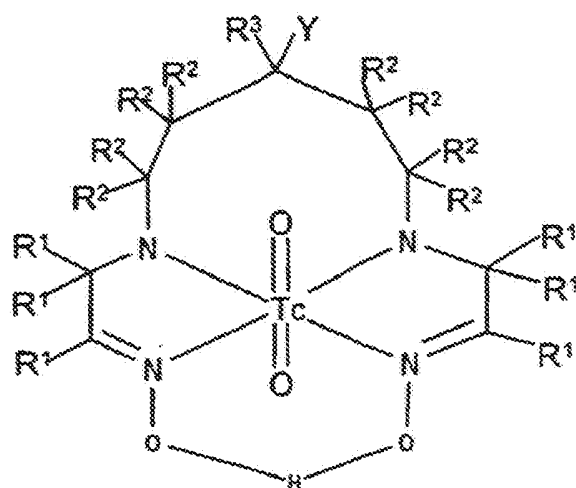
A fentebb leírt kelátképző vegyületek radioaktív fémekkel
 alkotott komplexei is a találmány tárgyát képezik. Az alkalmas
 25 radioaktív fémek lehetnek pozitronkibocsájtók, mint a ^{64}Cu , ^{48}V ,
 ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{94m}Tc vagy ^{68}Ga , vagy γ -sugárzást kibocsájtók, mint
 a ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{113m}In vagy ^{67}Ga . Diagnosztikus képalkotáshoz

előnyös radioaktív fémek a γ -sugárzást kibocsájtók, különösen a ^{99m}Tc . Egyes radioaktív elemek fémkomplexei hasznosak lehetnek radioaktív gyógyászati termékeként különféle betegségek, például a rák radioterápiájához vagy trombózis vagy szűkület kezeléséhez. Az ilyen radioterápiás alkalmazásokhoz hasznos radioaktív izotópok a következők: ^{90}Y , ^{89}Sr , ^{67}Cu , ^{103}Pd , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{166}Er , ^{153}Sm és ^{198}Au . Igen fontos, hogy a Z biológiai célzó csoport olyan módon kapcsolódjon a kelátképző szerhez, hogy a kémiai kötést ne bontsa fel a vérben könnyen lejátszódó metabolizmus, ami azt eredményezné, hogy a fémkomplex lehasad mielőtt a radioaktív izotóppal jelzett biológiai célzó molekula elérné a célként megjelölt helyet a szervezetben. Ezért előnyösen kovalens kötéssel kapcsolódnak a biológiai célzó molekulák a találmány szerinti fémkomplexekhez, azaz olyan kötésekkel, amelyek nem hasadnak fel könnyen a metabolizmus folyamán (ilyenek például az észterkötések).

A találmány szerinti előnyös radioaktív fémkomplexek szimmetrikusak, azaz a $-\text{CY}(\text{R}^3)-$ általános képletű csoporthoz kapcsolódó két $-\text{CR}^2_2\text{R}^2_2\text{NHCR}^1_2\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}^1$ szubsztituens azonos. Ennek az az előnye, hogy a radioaktív fémkomplex nem tartalmaz királis centrumot, mivel az ilyen centrumok diasztereomer radioaktív fémkomplexekeket hozhatnak létre, és ekkor szükség lenne esetleg az egyes izomerek tisztítására. Az is előnyös, ha a kelátképző vegyület radioaktív fémkomplexe elektromosan semleges.

Úgy véljük, hogy a találmány szerinti kelátképző szer ^{99m}Tc komplexe semleges, $\text{Tc}(\text{V})$ -dioxo-komplex, amely a (VII) általá-

nos képlettel jellemezhető



VII

ahol R^1 , R^2 , R^3 és Y jelentése a fenti.

- A találmány szerinti ^{99m}Tc -diamin-dioxim-komplexeknél R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom. Az is előnyös, ha legalább egy R^2 csoport jelentése hidrogénatom, különösen előnyösen valamennyi R^2 csoport jelentése hidrogénatom. Minden egyes R^1 csoport jelentése előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-3 szénatomos hidroxil-alkil-csoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport, különösen előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport. Különösen előnyösen valamennyi R^1 csoport jelentése metilcsoport. A (VI) általános képletű ^{99m}Tc -komplex előnyös Y csoportjai azok, amelyeket a kelátképző vegyülettel kapcsolatban fentebb leírtunk.

Előnyösek azok a találmány szerinti radioaktív fémkomplexek, amelyeknél két vagy több R csoport, azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos vagy heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez, ahol ezek a

gyűrűk 3-6-tagúak, különösen 5- vagy 6-tagúak. Különösen előnyösek a telített karbociklusos gyűrűk. Előnyösek azok a karbociklusos gyűrűk, amelyeknél az ugyanahhoz a szénatomhoz vagy szomszédos szénatomokhoz kapcsolódó két R^1 csoport képez a szénatommal/atomokkal együtt 3-6-tagú, különösen 5- vagy 6-tagú telített gyűrűket.

A találmány szerinti radioaktív fémkomplexeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő oxidációs állapotban lévő radioaktív fém oldatát a kelátképző vegyülettel reagáltatjuk alkalmas pH-értéken. Az oldat előnyösen olyan ligandumot tartalmazhat, amely gyenge komplexet képez a fémme (ilyen például a glukonát vagy a citrát), azaz a radioaktív fémkomplexet ligandumcserével vagy kelát-átalakítással állítjuk elő. Az ilyen reakciókörülmények alkalmasak a nem kívánt mellékreakciók, például a fémion hidrolízisének elnyomására. Abban az esetben, ha a radioaktív fémion ^{99m}Tc , a szokásos kiindulási anyag nátrium-pertechnetát, amely ^{99}Mo generátorból származik. A ^{99m}Tc -pertechnetátban a technécium a Tc(VII) oxidációs állapotban van jelen, amely viszonylag kevésbé reakcióképes. A Tc(I) és Tc(V) közötti alacsonyabb oxidációs állapotú technécium komplexeinek elkészítése ezért rendszerint alkalmas, gyógyászatilag elfogadható redukálószer, így nátrium-ditionit, nátrium-biszulfit, aszkorbinsav, formamidin-szulfinsav, ón(II)-ion, Fe(II) vagy Cu(I) hozzáadását igényli a komplexképződés elősegítésére. A gyógyászatilag elfogadható redukálószer előnyösen valamely ón(II)-só, különösen előnyösen ón(II)-klorid, ón(II)-fluorid vagy ón(II)-tartarát.

Szintén a találmány tárgyát képezik olyan radioaktív gyógyászati készítmények, amelyek embernek való beadásra alkalmas steril alakban tartalmazzák a kelátképző vegyület fenti radioaktív fémkomplexeit. Az ilyen radioaktív gyógyászati készítményeket olyan lezárással ellátott (például perem segítségével rögzített válaszfalas lezárást tartalmazó) tartályba töltjük, amelyen keresztül egy vagy több dózist szívhatunk ki injekciós tűvel, miközben a tartályban visszamaradó készítmény steril marad. Ezek a tartályok egy vagy több beteg kezeléséhez elegendő dózist tartalmazhatnak. A több dózist magábafoglaló tartályok előnyösen egyetlen ampullából állnak (a térfogatuk például $10-30\text{ cm}^3$), amelyből az egyes betegeknek beadandó dózist klinikai minőségű injekciós fecskendővel szívjuk ki eltérő időpontokban a készítmény felhasználhatósági ideje alatt, a klinikai helyzetnek megfelelően. Embernek beadandó egyetlen dózissal előzetesen megtöltött fecskendő használata esetén az alkalmazott fecskendő célszerűen egyszer használatos vagy más, klinikai használatra megfelelő fecskendő. Az előzetesen megtöltött fecskendő adott esetben védőburkokkal van ellátva annak érdekében, hogy a használója védve legyen a radioaktív dózistól. A radioaktív gyógyászati készítményekhez használatos fecskendő-védőburkok a szakember számára ismertek, és előnyösen ólmot vagy volfrámot tartalmaznak.

A diagnosztikai képalkotáshoz használt radioaktív gyógyászati készítmény célszerű ^{99m}Tc radioaktivitástartalma $180-1500\text{ MBq}$, az in vivo vizsgálandó helytől, a felvételtől, valamint a cél/háttér aránytól függően. Ha a szívet ^{99m}Tc izotópot tartal-

mazó radioaktív gyógyászati készítmény alkalmazásával vizsgáljuk, mintegy 1110 MBq (30 mCi) használható sztrepsz esetén, és körülbelül 350 MBq (10 mCi) nyugalmi állapot esetén.

- Ugyancsak a találmány tárgyát képezik a ^{99m}Tc izotópot tartalmazó radioaktív gyógyászati készítmények előállítására szolgáló, nem-radioaktív reagenskészletek. Az ilyen reagenskészletek olyan összeállításúak, hogy steril radioaktív gyógyászati termékeket szolgáltatassanak, amelyek embernek történő beadásra alkalmasak, például a véráramba közvetlenül befecskendezhetők. Előnyösen a készletben lévő reagens liofilizált, és egy ^{99m}Tc radioaktív izotópot termelő készülékből nyert steril ^{99m}Tc -pertechnetát (TcO_4^-) hozzáadásával kapjuk az oldatot, amely minden további kezelés nélkül beadható a betegnek. A célszerű reagenskészlet tartályt (például válaszfalas lezárású ampullát) tartalmaz, amelyben a (II) általános képletű kelátképző vegyület van jelen szabad bázis vagy savval képezett só alakjában, gyógyászatilag elfogadható redukálószer, például nátrium-ditionit, nátrium-biszulfit, aszkorbin-sav, formamidin-szulfinsav, ón(II)-ion, Fe(II) vagy Cu(I) mellett.
- A gyógyászatilag elfogadható redukálószer előnyösen egy ón(II)-só, mint ón(II)-klorid vagy ón(II)-tartarát. Alternatív megoldásként a reagenskészlet fémkomplexet tartalmaz, amelyben a radioaktív fém hozzáadásakor fémcseré játszódik le, és a kívánt termék képződik.

- A nem-radioaktív reagenskészletek adott esetben további alkotórészeket is tartalmazhatnak, például gyenge kelátképző szert, a radiolízis következményeitől védő szert, mikrobaille-

nes tartósítószer, pH-beállító szer vagy töltőanyagot.

A gyenge kelátképző szer olyan vegyület, amely gyorsan reakcióba lép és gyenge komplexet képez a technéciummal, és ebből a gyenge komplexből kiszorítja a diamin-dioxim. Ez 5 minimálisra csökkenti annak a kockázatát, hogy redukált hidrolizált technécium képződjön a pertechnetát gyors redukciója folytán, amely versenyben áll a technéciumkomplex képződésével. Alkalmas gyenge kelátképző szer valamely gyenge szerves sav, például 3-7 közötti pKa értékű szerves sav biológiai 10 lógiailag összeférhető kationnal alkotott sója. Célszerű gyenge szerves savak a következők: ecetsav, citromsav, borkősav, glukonsav, glukheptonsav, benzoésav, fenolok vagy foszfonsavak. Ezért a célszerű sók az acetátok, citrátok, tartarátok, glukonátok, glukheptonátok, benzoátok, fenolátok vagy foszfonátok. 15 Előnyös sók a tartarátok, glukonátok, glukheptonátok, benzoátok vagy foszfonátok, még előnyösebbek a foszfonátok, és különösen előnyösek a difoszfonátok. Előnyös gyenge kelátképző szer az MDP azaz metilén-difoszonsav valamely biológiai 20 lógiailag összeférhető kationnal alkotott sója.

A radiolízis következményeitől védő szeren olyan vegyületet értünk, amely a víz radiolízise folytán képződő, rendkívül reakcióképes szabad gyökök, például az oxigéntartalmú szabad 25 gyökök befogásával gátolja a bomlási reakciókat, így a redox folyamatokat. A találmány szerint erre a célra aszkorbinsavat, para-amino-benzoésavat (azaz 4-amino-benzoésavat) vagy 2,5-dihidroxí-benzoésavat vagy ezeknek a fentebb leírt, biológiai 30 lógiailag összeférhető kationnal alkotott sóit használjuk.

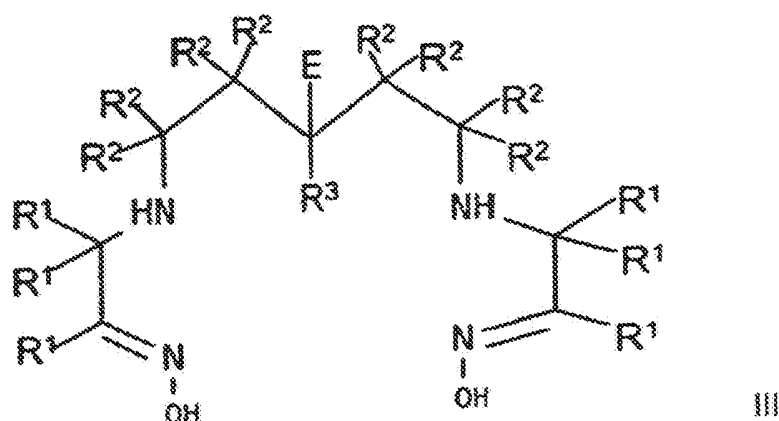
Mikrobaellenes tartósítószeren olyan szert értünk, amely gátolja a káros mikroorganizmusok, így a baktériumok, élesztők vagy penészgombák növekedését. A mikrobaellenes tartósítószer bizonyos fokú baktericid tulajdonságokkal is rendelkezhet a dózistól függően. A találmány szerinti mikrobaellenes tartósítószer(ek) fő feladata az, hogy gátolja az ilyen mikroorganizmusok növekedését az összeállítás utáni radioaktív gyógyászati készítményben, azaz magában a radioaktív diagnosztikai termékben. A mikrobaellenes tartósítószer azonban adott esetben arra is felhasználhatjuk, hogy gátoljuk a találmány szerinti nem radioaktív reagenskészlet egy vagy több alkotórészében a káros mikroorganizmusok növekedését. Célszerű mikrobaellenes tartósítószer a következők: parabének, azaz metil-, etil-, propil- vagy butil-parabén vagy keverékeik; benzil-alkohol; fenol; krezol; cetrimid és tiomerzál. Előnyös mikrobaellenes tartósítószer a parabének.

A pH-beállító szeren olyan vegyületet vagy vegyületkeveréket értünk, amely gondoskodik arról, hogy a végső radioaktív gyógyászati készítmény pH-értéke az embernek vagy emlősnek való beadáshoz elfogadható határértékek között (mintegy 4,0-10,5) legyen. Célszerű pH-beállító szer a következők: gyógyászatilag elfogadható pufferek, mint tricin, foszfát vagy trisz [azaz trisz(hidroxi-metil)-amino-metán], és gyógyászatilag elfogadható bázisok, mint nátrium-karbonát, nátrium-hidrogénkarbonát vagy keverékeik. Abban az esetben, ha a (II) általános képletű kelátképző vegyületet savval alkotott sója alakjában alkalmazzuk, a pH-beállító szer adott esetben különálló

ampullában vagy tartályban helyezkedhet el úgy, hogy a reagenskészlet használója több lépésből álló művelet részeként állíthatja be a pH-értéket.

5 Töltőanyag olyan gyógyászatilag elfogadható terjedelmesítő szert értünk, amely megkönnyítheti az anyag kezelését a gyártás és a liofilizálás során. A célszerű töltőanyagok közé tartoznak a szervesetlen sók, mint a nátrium-klorid, és a vízben oldódó cukrok, mint a szacharóz, maltóz vagy trehalóz.

Szintén a találmány tárgyát képezik a (III) általános képletű



10

bifunkciós diamin-dioxim kelátképző szerek, amelyekből előál-
líthatók a kelátképző szer és a biológiai célzó molekula össze-
kapcsolásával a kelátképző konjugátumok. A (III) általános
képlet-ben minden egyes R^1 , R^2 és R^3 jelentése, egymástól
15 függetlenül, egy R csoport; E jelentése egy $-(A)_n-J$ általános
képletű csoport, ahol J jelentése a Z-vel való összekapcsoló-
dásra alkalmas funkciós csoport, $-(A)_n$ jelentése egy össze-
kapcsoló csoport, ahol minden egyes A jelentése, egymástól
függetlenül, $-CR_2-$, $-CR=CR-$, $-C\equiv C-$, $-NRCO-$, $-CONR-$,
20 $-SO_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-CR_2OCR_2-$, $-CR_2SCR_2-$, $-CR_2NRCR_2-$

képletű csoport, 4-8 szénatomos cikloheteroalkilén-csoport, 4-8 szénatomos cikloalkilén-csoport, 5-12 szénatomos arilén-csoport, 3-12 szénatomos heteroarilén-csoport vagy egy polialkilén-glikol-, politejsav- vagy poliglikolsav-csoport; n értéke 0 és 10 közötti egész szám; minden egyes R csoport jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkil-aril-csoport, 2-10 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-10 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1-10 szénatomos fluor-alkil-csoport, vagy két vagy több R csoport, a szomszédos atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos, heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez.

A „konjugálódásra alkalmas funkciós csoport” kifejezésen olyan funkciós csoportot értünk, amely reakcióba lép Z egyik megfelelő funkciós csoportjával (ez általában amino-, karboxil- vagy tiolcsoport), és ezáltal kémiai kötés jön létre a diamin-dioxim kelátképző szer és Z között. A konjugálódásra alkalmas előnyös funkciós csoportok a következők: $-NR^5R^6$, $-CO_2M$, $-NCS$, $-NCO$, $-SM^1$, $-OM^1$, maleimid vagy akril-amid, ahol R^5 és R^6 jelentése, egymástól függetlenül, R csoport vagy P^G ; M jelentése hidrogénatom, egy kation, P^G vagy egy aktív észter; M^1 jelentése hidrogénatom vagy P^G ; és P^G jelentése védőcsoport. A kation célszerűen egy pozitív töltésű ellenion, például valamely fémion, ammóniumion (NH_4^+) vagy kvaterner ammóniumion vagy foszfóniumion. A kation előnyösen egy biológiailag összeférhető kation. A „biológiailag összeférhető kation”, „aktív észter” és „védőcsoport” kifejezéseket fentebb

már értelmeztük. Ha a funkciós csoport jelentése egy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport, akkor R^5 és R^6 közül legalább az egyik, előnyösen azonban mindkettő jelentése hidrogénatom.

A találmány szerinti (III) általános képletű bifunkciós kelátképző szereknél R^3 jelentése előnyösen hidrogénatom. Az is előnyös, ha legalább egy R^2 csoport jelentése hidrogénatom. Még előnyösebb, ha valamennyi R^2 csoport jelentése hidrogénatom. Minden egyes R^1 szubsztituens jelentése előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-3 szénatomos hidroxí-alkil-csoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport, különösen előnyösen 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport. A legelőnyösebb az, ha valamennyi R^1 csoport jelentése metilcsoport.

Előnyösek azok a bifunkciós kelátképző vegyületek, ahol két vagy több R szubsztituens a szomszédos atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos, heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez, és ezek a gyűrűk 3-6-tagúak, különösen 5- vagy 6-tagúak. Különösen előnyösen ezek telített karbociklusos gyűrűk. Előnyösek azok a karbociklusos gyűrűk, ahol ugyanahhoz a szénatomhoz vagy két szomszédos szénatomhoz kapcsolódó két R^1 szubsztituens képez a szénatommal/atomokkal 3-6-tagú, különösen 5- vagy 6-tagú telített gyűrűket.

A (III) általános képletű kelátképző konjugátumokat adott esetben savval alkotott só alakjában alkalmazhatjuk, azaz amikor akár a diamin-dioxim ligandum, akár az Y csoport egy vagy több aminját biológiailag összeférhető sav protonálja.

Ilyen sókat vagy közvetlenül nyerhetünk, például nagyteljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC) segítségével, mobil fázisként ilyen savakat (például ecetsavat vagy trifluorecetsavat) használva, vagy biológiailag összeférhető savat adva a
 5 kelátképző szer oldatához. A só forma hasznos lehet a tisztítás elősegítésére (például kicsapás vagy átkristályosítás útján), vagy megkönnyítheti a vizes közegben való oldódást (amelyet követően a pH értékét könnyen beállíthatjuk, ha erre szükség van).

10 A bifunkciós kelátképző szernél az előnyös $-(A)_n$ általános képletű összekapcsoló csoportok egymáshoz kapcsolódó atomokból álló lánc 2-10 atomból, célszerűen 2-5 atomból, különösen előnyösen 2 vagy 3 atomból áll. A minimálisan 2 atomból álló láncsal rendelkező összekapcsoló csoport előnye az,
 15 hogy a biológiai célzó molekulával való összekapcsolás után jól elválasztja a kelátképző szert a biológiai célzó csoporttól, és ezért minimális mértékű az esetleges kölcsönhatás. További előny, hogy az X és Z csoportok kelátgyűrűjének lehetséges mérete olyan nagy (legalább 8 tagból áll 2 atomos lánc esetén), hogy nem valószínű, hogy hatékonyan versenghet a ke-
 20 látképző szerrel a radioaktív fém koordinálásáért.

A peptidtől eltérő összekapcsoló csoportok, így az alkilencsoportok vagy arilencsoportok előnye, hogy nem lépnek fel jelentős, hidrogénkötést létrehozó kölcsönhatások a biológiai
 25 célzó csoporttal, és ezért az összekapcsoló nem csavarodik rá a biológiai célzó csoportra. Előnyös alkilencsoport a $-(CH_2)_n$ ál-

általános képletű csoport, ahol n értéke 2-5. Előnyös arilén-csoport a (VI) általános képletű csoport.

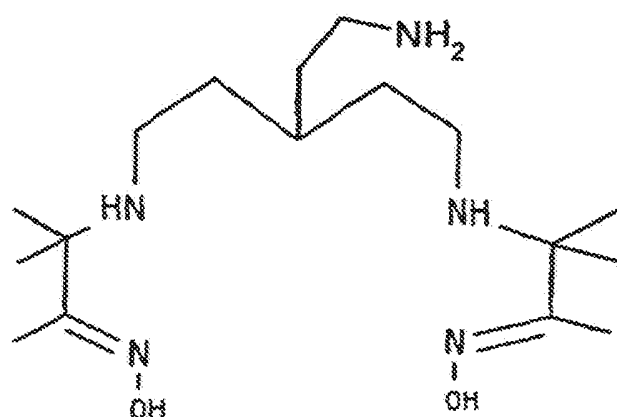


VI

A (III) általános képletben E jelentése előnyösen tehát egy
 5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{J}$ általános képletű, még előnyösebben egy
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^5$ általános képletű vagy $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COOH}$ képletű
 csoport vagy ennek aktív észterei, különösen előnyösen egy
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ képletű csoport. A sav vegyes anhidriddé is ala-
 kítható például klór-hangyasav-izobutil-észterrel és bázissal
 10 reagáltatva. A vegyes anhidrid nukleofil vegyületekkel, például
 aminokkal is reakcióba lép. Az $\text{E} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ csoportnak
 az a további előnye, hogy az $\text{R}^3\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ képletű köz-
 benső termékből, előnyösen a $\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ képletű köz-
 benső termékből származik, amely – szimmetrikus lévén –
 15 lényegesen könnyebben szintetizálható. Az eltérő hosszúságú
 láncokat tartalmazó triaminok szintézise során ugyanis külön-
 séget kell tennünk a különféle aminok között (például védőcso-
 portok alkalmazásával).

A találmány szerinti előnyös (III) általános képletű bifunkci-
 20 ós diamín-dioxim kelátképző szerek szimmetrikusak, azaz a
 $-\text{CY}(\text{R}^3)-$ képletű csoporthoz két egymással egyező
 $-\text{C}(\text{R}^2)_2(\text{R}^2)_2\text{NHCR}^1_2\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}^1$ általános képletű szubsztí-
 tuens kapcsolódik. Ennek az az előnye, hogy a kelátképző
 szer nem tartalmaz királis centrumot. Királis centrum jelenléte

esetén ugyanis diasztereomer radioaktív fémkomplexek képződhetnek, ami az illető izomerek tisztítását teheti szükségessé. Különösen előnyös bifunkciós diamin-dioxim kelátképző szer a (VIII) képletű vegyület



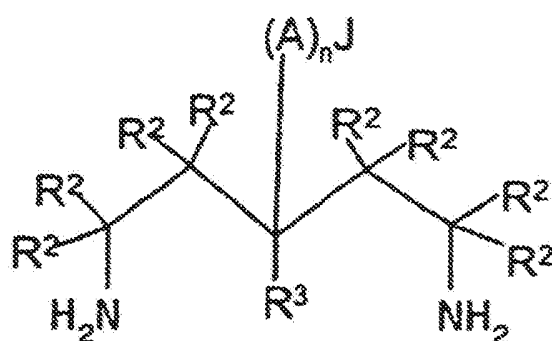
5

VIII

A fenti vegyület savval képezett sói is a találmány körébe tartoznak.

A találmány szerinti bifunkciós diamin-dioxim kelátképző szereket célszerűen előállíthatjuk egy (IV) általános képletű vegyületből

10



IV

ahol A, J, R^2 , R^3 és n jelentése a fenti, alkilezéssel, alkilező szerként

(i) a megfelelő, $Cl-C(R^1)_2-CH(NO)R^1$ általános képletű klór-

nitrozó-származékot, vagy

(ii) egy $\text{Cl-C(R}^1)_2\text{-C(=NOH)R}^1$ általános képletű alfa-klór-oximot, vagy

(iii) egy $\text{Br-C(R}^1)_2\text{-C(=O)R}^1$ általános képletű alfa-bróm-ketont
5 használva, majd a diamin-diketon terméket hidroxil-aminnal
diamin-dioximmá alakítva.

Az (i) reakcióutat S. Jurisson és munkatársai írták le [Inorg.
Chem., 26, 3576-82 (1987)]. Klór-nitrozo vegyületeket úgy állít-
hatunk elő, hogy a megfelelő alként nitrozil-kloriddal (NOCl) re-
10 agáltatjuk a 3. példában leírtak szerint. A klór-nitrozo vegyüle-
tek szintézisének további részleteit a következő publikációk
tartalmazzák: Ramalingam, K. És munkatársai, Synth.
Commun., 25(5), 743-52 (1995); Glaser és munkatársai, J.
Org. Chem., 61(3), 1047-48 (1996); Clapp, Leallyn B. és mun-
15 katársai, J. Org. Chem., 36(8), 1169-70 (1971); Saito, Giulichi
és munkatársai, Shizen Kagaku, 47, 41-9 (1995) és Schulz,
Manfred, Z. Chem., 21(11), 404-5 (1981).

A (iii) reakcióutat Nowotnik és munkatársai írták le nagy vo-
nalakban [Tetrahedron, 50(29), 8617-8632 (1994)]. Az alfa-
20 klór-oximokat a megfelelő alfa-klór-keton vagy -aldehid oxím-
má alakításával állíthatjuk elő, ezek a kiindulási vegyületek a
kereskedelemből beszerezhetők. Az alfa-bróm-ketonok szintén
beszerezhetők a kereskedelemből.

Abban az esetben, amikor J jelentése -NH_2 csoport, a (IV)
25 általános képletű triamint adott esetben először védőcsoporttal
látjuk el annak érdekében, hogy a J szubsztituens helyén je-
lenlevő primer aminocsoport védve legyen. Ezután előállítjuk a

diamin-dioximot a fenti (i), (ii) vagy (iii) reakcióút szerint, majd eltávolítjuk a védőcsoportot. Az alkalmas védőcsoportok a szakember számára ismertek, mint a fentebb leírt BOC (azaz tercier-butoxi-karbonil-csoport) vagy Fmoc.

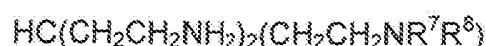
- 5 A (IV) általános képletű vegyületeket célszerűen a $\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc})_3$ képletű vegyületből állítjuk elő egy vagy több acetátésztert primer alkohollá hidrolizálva, majd távozó csoporttá, például metán-szulfonát-észterre alakítva metán-szulfonil-klorid és piridin alkalmazásával. Ennek a távozó csoportnak a helyére alkalmas nukleofil csoportot vihetünk be, amelyet ezután a kívánt funkciós csoporttá alakíthatunk. Karbonsav ($\text{J} = -\text{CO}_2\text{H}$) előállításához cianid aniont használunk. A cianid savas hidrolízisével kapjuk a kívánt karbonsavat. Amin előállításához nukleofil vegyületként egy azidot használunk, és a kapott alkil-azid hidrogénezésével nyerjük az amint. Tiol ($\text{J} = -\text{SH}$) előállításához a távozó csoportot tioecetsav anionnal cseréljük ki, és a képződő tioacetát savas hidrolízisével kapjuk a tiolt.
- 10
- 15

- 20 Szintén a találmány tárgyát képezi egy (V) általános képletű vegyület



- ahol R^7 és R^8 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy egy P^G általános képletű csoport, vagy R^7 és R^8 együttesen képez egy P^G általános képletű csoportot, P^G jelentése a fenti definíció szerinti védőcsoport, vagy sója. Az (V) általános képletű vegyületek hasznos elővegyületek egy sor találmány
- 25

szerinti bifunkciós kelátképző szer előállításához. Előnyös (V) általános képletű vegyület a



5 általános képletű vegyület, azaz egy egyetlen védőcsoporttal ellátott triamin, amint azt fentebb leírtuk. Célszerűen az összes R^7 és R^8 csoport jelentése hidrogénatom, azaz a találmány szerinti előnyös vegyület a $\text{HC}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$ képletű vegyület vagy ennek sával alkotott sója.

10 Az 1. ábrán az (1) – (6) képletű vegyület kémiai szerkezetét mutatjuk be.

A 2. ábrán az (5) képletű vegyület teljes szerkezeti képlete látható.

15 A 3. ábra az 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán 1. példában részletezett, azidon keresztül végzett szintézisének reakcióvázlatát mutatja be.

A 4. ábra az 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán 2. példában részletezett alternatív szintézisének reakcióvázlatát mutatja be.

A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük. Az 1. példában az 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán (amely új vegyület) szintézisét írjuk le. A 2. példában az 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán egy alternatív szintézisét ismertetjük, amelynél elkerüljük a veszélyes azid közbenső termékek használatát. A 3. példában különféle klór-nitrozo-alkán elővegyületek szintézisét írjuk le. A 4. példában egy találmány szerinti, 25 aminosocsoporttal helyettesített bifunkciós diamín-dioxim (az (1) képletű vegyület) szintézisét mutatjuk be. Az 5. példában az (1) képletű vegyület benzamiddal összekapcsolt termékének (a

(2) képletű vegyület) szintézisét mutatjuk be. A 6. példában azt szemléltetjük, hogy milyen módon vihető be a vegyületbe olyan összekapcsoló csoport, amely a bifunkciós kelátképző szer láncvégi aminocsoportját hatékonyan alakítja át láncvégi karboxilcsoporttá. A 7. példában egy vérrögöt célzó peptid szilárd fázisú szintézisét ismertetjük. A 8. példában az (5) képletű vegyület, azaz egy célzó peptidhez kapcsolt (1) képletű vegyület szintézisét mutatjuk be. A 9. példában a (7) és (8) képletű vegyületek szintézisét írjuk le. Ezek a vegyületek gyűrűs szerkezetű, diamin-dioxim analógok.

A 10. példában összehasonlítjuk a (2) képletű vegyület ^{99m}Tc radioaktív izotóppal való jelzését a technika állásához tartozó aza analóg kelátképző szer (amely a (3) képletű vegyület) megjelölésével, és bemutatjuk, hogy a találmány szerinti kelátképző szerek lényegesen hatékonyabb és gyorsabb izotópos jelzést tesznek lehetővé enyhébb körülmények között, azaz szobahőmérsékleten és kevésbé lúgos pH-értéken. A technika állásához tartozó kelátképző szer izotópos jelzéséhez ugyanis pH=10 érték és legalább 120 perc szükséges szobahőmérsékleten 80 %-ot meghaladó radiokémiai tisztaság eléréséhez, míg a (2) képletű vegyület radioaktív izotópos jelzése 15 percen belül lejátszódik 95 % feletti radiokémiai tisztasággal. A 11. példában azt mutatjuk be, hogy az (5) képletű vegyület ^{99m}Tc izotóppal történő jelzése nagy radiokémiai tisztaságú készítményt biztosít. A 12. példában bemutatjuk, hogy a ^{99m}Tc izotóppal jelzett (5) képletű vegyületből hasonló mértékű a vérrög általi in vitro felvétel, mint a technika állásához tar-

tozó, ^{99m}Tc izotóppal jelzett (6) képletű vegyületből, és ennek következtében a peptid biológiai célzó tulajdonságai akkor is megmaradnak, amikor az a találmány szerinti diamin-dioxim kelátképző szerekhez kapcsolódik. A 13. példában a (9) képletű vegyület enyhe körülmények között kivitelezett ^{99m}Tc izotópos jelzését mutatjuk be, ahol a (9) képletű vegyület az (1) képletű vegyület és egy, viszonylag érzékeny diszulfidkötéseket tartalmazó gyűrűs peptid összekapcsolási terméke.

1. példa: 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán szintézise

- 10 1(a) lépés: 3-(metoxi-karbonil-metilén)-glutársav-dimetil-észter
167 g (0,5 mol) karbometoxi-metilén-trifenil-foszfóránt 600 ml toluolban 87 g (0,5 mol) 3-oxo-glutársav-dimetil-észterrel kezeltünk, és a reakcióelegyet 120 °C hőmérsékletű olajfürdőn 100 °C-on tartottuk 36 órán át nitrogén atmoszférában. A reakcióelegyet ezután vákuumban betöményítettük, és az olajos maradékot 40/60 petroléter és dietil-éter 1:1 arányú elegyének 600 ml mennyiségével trituráltuk. Trifenil-foszfín-oxid vált ki, amelyről a felülúszó folyadékot dekantáltuk/szűrtük. A vákuumban végzett bepárlás utáni maradékot Kugelrohr-feltét alkalmazásával desztilláltuk nagy vákuumban (hevítési hőmérséklet 180-200 °C 26,6 Pa nyomáson). Ilyen módon 89,08 g (53 %) 3-(metoxi-karbonil-metilén)-glutársav-dimetil-észtert kaptunk.
- 15 NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 3,31 (2H, s, CH_2), 3,7 (9H, s, $3\times\text{OCH}_3$), 3,87 (2H, s, CH_2), 5,79 (1H, s, $=\text{CH}$) ppm.
- 20 NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 36,56 (CH_3), 48,7 ($2\times\text{CH}_3$), 52,09 és 52,5 ($2\times\text{CH}_2$), 122,3 és 146,16 ($\text{C}=\text{CH}$), 165,9, 170,0 és 170,5 ($3\times\text{COO}$) ppm.

1(b) lépés: 3-(metoxi-karbonil-metilén)-glutársav-dimetil-észter hidrogénezése

89 g (267 mmol) 3-(metoxi-karbonil-metilén)-glutársav-dimetil-észtert 200 ml metanolban 30 órán át rázattunk 9 g 10
5 %-os palládium/szén katalizátorral (amely 50 % vizet tartalmazott) 3,5 bar nyomású hidrogéngáz atmoszférában. Az oldatot szilikagélen keresztül szűrtük, és vákuumban betöményítettük. 84,9 g (94 %) 3-(metoxi-karbonil-metil)-glutársav-dimetil-észtert kaptunk olaj alakjában.

10 NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 2,48 (6H, d, $J=8$ Hz, $3\times\text{CH}_2$), 2,78 (1H, hextett, $J=8$ Hz, CH), 3,7 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$).

NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 28,6 (CH), 37,50 ($3\times\text{CH}_3$), 51,6 ($3\times\text{CH}_2$), 172,28 ($3\times\text{COO}$).

1(c) lépés: a trimetil-észter redukciója és észterezése
15 triacetáttá

Háromnyakú, 2 literes gömblombikban 400 ml tetrahidrofuranban szuszpendált 20 g (588 mmol) lítium-alumínium-hidridet nitrogén atmoszférában óvatosan 200 ml tetrahidrofuranban oldott 40 g (212 mmol) trisz(metoxi-karbonil-metil)-metánnal
20 nal kezeltünk 1 órán át. Erősen exoterm reakció játszódott le, ennek hatására az oldószer intenzíven forrt a visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet olajfürdő segítségével 90°C -on forraltuk visszafolyató hűtő alatt 3 napon át. A reakciót leállítottuk oly módon, hogy óvatosan ecetsavat csepegtettünk a reakció-
25 elegyhez a hidrogénfejlődés megszűnéséig (100 ml ecetsavat használtunk fel). Az elegyhez keverés közben óvatosan 500 ml ecetsav-anhidridet adtunk hozzá olyan ütemben, hogy enyhe

- reflux alakuljon ki. A lombikot desztillációra állítottuk át, kever-
tük, majd az olajfürdőt 90 °C-ra melegítve kidesztilláltuk a tetra-
hidrofuránt. További 300 ml ecetsav-anhidridet adtunk a mara-
dékhoz, a lombikot visszaállítottuk visszafolyatásra, és keverés
5 közben olajfürdön melegítettük 140 °C-on 5 órán át. Hagytuk,
hogy a reakcióelegy lehűljön, és szűrtük. Az alumínium-oxid
csapadékot etil-acetáttal mostuk, és az egyesített szűrleteket
forgó bepárlón betöményítettük 50 °C hőmérsékletű vízfürdön,
vákuumban (666 Pa). A visszamaradó olajat felvettük 500 ml
10 etil-acetátban, és telített vizes kálium-karbonát-oldattal mostuk.
Az etil-acetátos oldatot elválasztottuk, nátrium-szulfáton szárí-
tottuk, és vákuumban bepárooltuk. Az olajat nagy vákuumban
desztilláltuk Kugelrohr-feltét alkalmazásával, ilyen módon 45,3
g (95,9 %) trisz(2-acetoxi-etil)-metánt kaptunk olaj alakjában.
15 Fp.: 220 °C 13,3 Pa nyomáson.
NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 1,66 (7H, m, $3\times\text{CH}_2$, CH), 2,08 (1H,
s, $3\times\text{CH}_3$), 4,1 (6H, t, $3\times\text{CH}_2\text{O}$).
NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 20,9 (CH_3), 29,34 (CH), 32,17
(CH_2), 62,15 (CH_2O), 171 (CO).
20 1(d). lépés: az acetátcsoportok eltávolítása a triacetátból
45,3 g (165 mM) trisz(2-acetoxi-etil)-metán, 200 ml metanol
és 100 ml tömény ammónium-hidroxid (sűrűség: 0,88) elegyét
2 napig melegítettük olajfürdő segítségével 80 °C-on. A reak-
cióelegyet további 50 ml ammónium-hidroxiddal kezeltük, és
25 24 órán át melegítettük olajfürdön 80 °C-on. Ismét 50 ml am-
mónium-hidroxidot adtunk hozzá, és a reakcióelegyet további
24 órán át melegítettük olajfürdön 80 °C-on. Az elegyet ezután

- vákuumban betöményítettük, eltávolítva az összes oldószert. A visszamaradó olajat felvettük 150 ml tömény ammónium-hidroxidban, és 24 órán át 80 °C-on melegítettük. Az elegyet vákuumban betöményítettük, ilyen módon eltávolítva az összes oldószert. A visszamaradó olajat Kugelrohr-feltét alkalmazásával desztilláltuk. Először az acetamid desztillált, fp.: 170-180 °C/26,6 Pa. Az acetamidot tartalmazó lombikokat tisztára mostuk, és a desztillálást folytattuk. 22,53 g (92 %) trisz(2-hidroxi-etil)-metánt kaptunk, amely 220 °C-on desztillált 26,6 Pa nyomáson.
- NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 1,45 (6H, q, $3\times\text{CH}_2$), 2,2 (1H, kvintett, CH), 3,7 (6H, t, $3\times\text{CH}_2\text{OH}$), 5,5 (3H, széles s, $3\times\text{OH}$).
NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 22,13 (CH), 33,95 ($3\times\text{CH}_2$), 57,8 ($3\times\text{CH}_2\text{OH}$).
- 15 1(e). lépés: a triol átalakítása trisz(metán-szulfonát)-tá
10 g (0,0676 mol) trisz(2-hidroxi-etil)-metán 50 ml diklór-metánnal készült, jéggel hűtött oldatához keverés közben és nitrogén atmoszférában lassan hozzácsepegtettük 40 g (0,349 mol) metán-szulfonil-klorid 50 ml diklór-metánnal készült oldatát olyan ütemben, hogy a hőmérséklet nem emelkedett 15 °C fölé. 50 ml diklór-metánban feloldottunk 21,4 g (0,27 mol, 4 ekvivalens) piridint, és az oldatot hozzácsepegtettük a reakcióelegyhez olyan ütemben, hogy a hőmérséklet a lejátszódó exoterm reakció ellenére se emelkedjen 15 °C fölé. A reakcióelegyet 24 órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd hozzáadtunk 80 ml 5N sósav-oldatot, és a fázisokat szétválasztottuk. A vizes fázist további 50 ml diklór-metánnal extraháltuk, a szer-

ves fázisokat egyesítettük, nátrium-szulfáton szárítottuk, szűr-
tük, és vákuumban betöményítettük. Trisz[2-(metil-szulfonil-
oxi)-etil]-metánt kaptunk, amelyet a metán-szulfonil-klorid fe-
leslege szennyezett. Az elméleti termelés 25,8 g.

- 5 NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 4,3 (6H, t, $2\times\text{CH}_2$), 3,0 (9H, s, $3\times\text{CH}_3$), 2 (1H, hextett, CH), 1,85 (6H, q, $3\times\text{CH}_2$).

1(f). lépés: 1,1,1-trisz(2-azido-etil)-metán előállítása

- 25,8 g (67 mmol) elméleti mennyiségű trisz[2-(metil-szulfo-
nil-oxi)-etil]-metán (az 1(e). lépésből származott, a metil-szulfo-
nil-klorid feleslegétől szennyezett) 250 ml vízmentes N,N-di-
10 metil-formamiddal készült oldatához keverés közben és nitro-
gén atmoszférában részletekben 15 perc alatt hozzáadtunk
30,7 g (0,47 mol) nátrium-azidot. Exoterm reakciót figyeltünk
meg, és a reakcióelegyet jeges fürdővel hűtöttük. 30 perc eltel-
15 tével a reakcióelegyet olajfürdón 50°C -on tartottuk 24 órán át.
A reakcióelegy színe barna lett. Hagytuk, hogy az elegy lehül-
jön, 200 ml híg kálium-karbonát-oldattal kezeltük, és három-
szor extraháltuk 40/60 petroléter és dietil-éter 10:1 arányú
elegyének 3 x 150 ml mennyiségével. A szerves extraktumokat
20 2 x 150 ml vízzel mostuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, és
szűrtük. 200 ml etanolt adtunk a petroléteres oldathoz, hogy
oldatban tartsuk a triazidot, majd a terfogatot vákuumban 200
ml-re (azonban ennél nem kevesebbre) csökkentettük. A mara-
dékhoz ismét hozzáadtunk 200 ml etanolt, és az oldatot váku-
25 umban ismét betöményítettük a petroléter utolsó nyomainak az
eltávolítására. Nem kevesebb, mint 200 ml etanolos oldat ma-
radt vissza. A triazid etanolos oldatát közvetlenül felhasználtuk

az 1(g) lépéshez.

Figyelem: ne távolítsuk el az oldószer teljes mennyiségét, mivel az azid robbanásveszélyes, és mindig híg oldatban kell tartanunk.

- 5 Az oldat 0,2 ml-nél kevesebb alikvot részét vákuumban bepároltuk az etanol eltávolítására, és NMR vizsgálatot végeztünk a kapott kis mintával:

NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 3,35 (6H, t, $3\times\text{CH}_2$), 1,8 (1H, szeptett, CH), 1,6 (6H, q, $3\times\text{CH}_2$).

- 10 1(g). lépés: 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán előállítása

200 ml etanolban jelenlevő 15,06 g (0,0676 mol) trisz(2-azido-etil)-metánhoz (100 %-os termelést tételezve fel az előző reakciónál) 2 g 10 %-os palládium/szén katalizátort (amely 50 % vizet tartalmazott) adtunk, és 12 órán át hidrogéneztük. A reakcióedényt 2 óránként evakuáltuk a reakció folyamán képződő nitrogén eltávolítására, és ismét megtöltöttük hidrogénnel. Mintát vettünk az NMR-analízis céljára, hogy megállapítsuk a triazid teljes mennyiségének átalakulását a triaminná.

Figyelem: a redukálatlan azid felrobbanhat a desztillálásnál.

- 20 A reakcióelegyet celit rétegen szűrtük át a katalizátor eltávolítására, és a szűrletet vákuumban betöményítettük. Olaj alakjában maradt vissza a trisz(2-amino-etil)-amin. Ezt vákuumdesztillálással tovább tisztítottuk Kugelrohr-feltét alkalmazásával. 8,1 g szintelen olajat kaptunk, fp.: 180-200 °C/53 Pa.

- 25 A triolra számított össztermelés 82,7 %.

NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 2,72 (6H, t, $3\times\text{CH}_2\text{N}$), 1,41 (H, szeptett, CH), 1,39 (6H, q, $3\times\text{CH}_2$).

NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 39,8 (CH_2NH_2), 38,2 (CH_2), 31,0 (CH).

2. példa: 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán alternatív előállítása

2(a). lépés: trimetil-észter amidálása p-metoxi-benzil-aminnal

- 5 A fenti 1(b). lépés szerint előállított, 2 g (8,4 mmol) trisz-(metoxi-karbonil-metil)-metánt 25 g (178,6 mmol) p-metoxi-benzil-aminban oldottunk. A készüléket desztillálásra állítottuk át, és az oldatot 24 órán át melegítettük 120 °C-on nitrogén áramban. A reakció előrehaladását a szedőben összegyűjtött
- 10 metanol mennyisége alapján figyeltük. A reakcióelegyet lehűtöttük környezeti hőmérsékletre, 30 ml etil-acetátot adtunk hozzá, és a kivált triamid terméket 30 percig kevertük. A triamidot szűréssel elkülönítettük, a szűrőpogácsát többször átmostuk
- 15 elegendő mennyiségű etil-acetáttal a p-metoxi-benzil-amin feleslegének eltávolítására. Szárítás után 4,6 g (100 %) fehér port kaptunk. Az igen oldhatatlan terméket közvetlenül felhasználtuk a következő lépésben, további tisztítás vagy azonosítás nélkül.

2(b). lépés: 1,1,1-trisz[2-(p-metoxi-benzil-amino)-etil]-metán

- 20 előállítása

- 1000 ml térfogatú, háromnyakú gömblombikba bemértünk 3,5 g (244,3 mmol) boránt tartalmazó 250 ml 1M borán-oldatot, majd jeges vizes hűtés közben óvatosan hozzáadtunk 10 g (17,89 mmol) triamidot, amelyet a 2(a). lépésben állítottunk
- 25 elő. A hozzáadás befejezése után a jeges vizes hűtést megszüntettük, a reakcióelegyet lassan 60 °C-ra melegítettük, és 20 órán át kevertük ezen a hőmérsékleten. Ezután 1 ml mintát

vettünk az elegyből, 0,5 ml 5N sósavval kevertük össze, és 30 percig állni hagytuk. A mintához 0,5 ml 50 %-os nátrium-hidroxid-oldatot adtunk, majd 2 ml vizet, és az oldatot addig kevertük, amíg a fehér csapadék teljesen nem oldódott. Az oldatot ezután 5 ml éterrel extraháltuk, és bepároltuk. A maradékot acetonitrilben oldottuk 1 mg/ml koncentrációt állítva be, és tömegspektrométerrel analizáltuk. Ha mono- és diamid látható a tömegspektrumban ($M+H/z = 520$ és 534), akkor a reakció még nem játszódott le teljes mértékben. A reakció befejezésére további 100 ml tetrahidrofurános 1M borán-oldatot adunk a reakcióelegyhez, és további 6 órán át keverjük 60°C -on, majd egy újabb mintával elvégezzük a fenti vizsgálatot. Addig folytatjuk a tetrahidrofurános 1M borán-oldat további hozzáadását, amíg a kiindulási anyag teljes egészében triaminná nem alakul.

Ezután a reakcióelegyet lehűtöttük környezeti hőmérsékletre, és lassan hozzáadtunk 5N sósavat, ügyelve arra, hogy erőteljes habképződés lép fel. Addig folytattuk a sósav adagolását, amíg további gázfejlődést már nem figyeltünk meg. A reakcióelegyet 30 percig kevertük, majd bepároltuk. A szűrőpogácsát vizes nátrium-hidroxid-oldatban (20-40 %; 1:2 tömeg/térfogat) szuszpendáltuk, és 30 percig kevertük. Az elegyet vízzel (3 térfogatrész) hígítottuk, és 2x150 ml dietil-éterrel extraháltuk (figyelem: ne használjunk halogénezett oldószereket). Az egyesített szerves fázisokat 200 ml vízzel, 150 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáton szárítottuk. Bepárlás után a termelés 7,6 g (84 %) olaj.

NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 1,45 (6H, m, $3\times\text{CH}_2$), 1,54 (1H, szeptett, CH), 2,60 (6H, t, $3\times\text{CH}_2\text{N}$), 3,68 (6H, s, ArCH_2), 3,78 (9H, s, $3\times\text{CH}_3\text{O}$), 6,94 (6H, d, $6\times\text{Ar}$), 7,20 (6H, d, $6\times\text{Ar}$).

NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 32,17 (CH), 34,44 (CH_2), 47,00 (CH_2), 53,56 (ArCH_2), 55,25 (CH_3O), 113,78 (Ar), 129,29 (Ar), 132,61 (Ar), 158,60 (Ar).

2(c). lépés: 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán előállítása

20,0 g (0,036 mol) 1,1,1-trisz[2-(p-metoxi-benzil-amino)-etil]-metánt 100 ml metanolban oldottuk, és 5,0 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -t adtunk hozzá. Az elegyet 5 órán át kevertük és hidrogénezttük autoklávban $100\text{ }^\circ\text{C}$ -on és 3 bar nyomáson. 10 illetve 15 óra elteltével további 5-5 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -ot adtunk hozzá. A reakcióelegyet szűrtük, a szűrőt metanollal mostuk, az egyesített szerves fázist vákuumban (1×10^{-2} , $110\text{ }^\circ\text{C}$) bepároltuk. 2,60 g (50 %) 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metánt kaptunk, amely azonos az 1. példában leírt termékkel.

3. példa: 3-klór-3-metil-2-nitrozo-bután előállítása

147 ml (1,4 mol) 2-metil-but-2-én és 156 ml (1,16 mol) izoamil-nitrit elegyét $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük metanolból és száraz jégből álló fürdővel, erőteljesen kevertük felső levegőkeverővel, és hozzácsepegtettünk 140 ml (1,68 mol) tömény sósavat olyan ütemben, hogy a hőmérséklet $-20\text{ }^\circ\text{C}$ alatt maradjon. Az adagolás körülbelül 1 órán át tartott, mivel jelentős mennyiségű hő fejlődött, és vigyáznunk kellett a túlmelegedés elkerülésére. Az adagolás végén létrejövő szuszpenzió viszkozitásának csökkentésére 100 ml etanolt adtunk az elegyhez, és további 2 órán át kevertük -20 és $-10\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten a reak-

- ció teljessé tételére. A csapadékot vákuumban szűrtük, 4x30 ml hideg (-20 °C) etanollal és 100 ml jéghideg vízzel mostuk, és vákuumban szárítottuk. Fehér, szilárd anyag alakjában kaptuk a 3-klór-3-metil-2-nitrozo-butánt. Az etanolos szűrletet és a
- 5 mosófolyadékokat egyesítettük, 200 ml vízzel hígítottuk, lehűtöttük, és 1 órán át állni hagytuk -10 °C-on, amikor további 3-klór-3-metil-2-nitrozo-izobután kristályosodott ki. A csapadékot szűrőssel elkülönítettük, minimális mennyiségű vízzel mostuk, és vákuumban szárítottuk. Összesen 115 g (0,85 mol, 73 %) 3-
- 10 klór-3-metil-2-nitrozo-izobutánt kaptunk, amely az NMR alapján >98 %-os tisztaságú.
- NMR ¹H (CDCl₃) δ-értékek: izomerek elegyeként (1. izomer, 90 %) 1,5 (2H, d, CH₃), 1,65 (4H, d, 2xCH₃), 5,85 q és 5,95 q együttesen 1H. (2. izomer, 10 %) 1,76 (6H, s, 2xCH₃), 2,07
- 15 (3H, CH₃).
- 1-Klór-1-(1-nitrozo-etil)-ciklopentánt hasonló módon állítottunk elő etilidén-ciklopentánból (termelés 55 %) [J. Org. Chem., 36(8), 1169-70)].
- 1-Klór-1-(1-nitrozo-etil)-ciklohexánt hasonló módon állítottunk elő etilidén-ciklohexánból (termelés 63 %) [J. Org. Chem.,
- 20 36(8), 1169-70)].
- δ_H (CDCl₃; 270 MHz), 1,52 (3H, d, J_{HH} 7 Hz, CH₃), 1,48-2,20 (10H, m, CH₂ x 5), 5,96 (1H, q, J_{HH} 7 Hz, CH).
- 1-Klór-1-metil-2-nitrozo-ciklohexánt hasonló módon állítottunk elő 1-metil-1-ciklohexénből (termelés 57 %) [Ind. J. Chem. Sect. B, 16B(10), 917-920 (1978), Z. Chem.m 21(11), 404-4 (1981), J. Pract. Chem., 320(3), 433-51 (1978)].
- 25

δ_H (CDCl₃; 270 MHz), 1,41-2,28 (11H, m, CH₃, CH₂x4), 5,72-5,79 (1H, m, CH).

4. példa: bisz[N-(1,1-dimetil-2-N-hidroxi-imin-propil)-2-amino-etil]-(2-amino-etil)-metán [(1) képletű vegyület] szintézise

- 5 4,047 g (27,9 mmol) trisz(2-amino-etil)-metán 30 ml vízmentes etanollal készült oldatához 7,7 g (55,8 mmol, 2 ekvivalens) vízmentes kálium-karbonátot adtunk szobahőmérsékleten, erőteljes keverés közben, nitrogén atmoszférában. 7,56 g (55,8 mmol, 2 ekvivalens) 3-klór-3-metil-2-nitrozo-butánt 100 ml vízmentes etanolban oldottunk, és ebből az oldatból 75 ml mennyiséget lassan hozzácsepegtettünk a reakcióelegyhez. A reakció lefolyását szilícium-dioxid rétegen végzett vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal követtük (a lemezeket diklór-metán, metanol és tömény ammónium-hidroxid 100:30:5 arányú elegyében futtattuk, a kifejlesztés ninhidrinnel történő permetezéssel és melegítéssel történt). A mono-, di- és trialkilezett termékek ebben a sorrendben növekvő R_F-értékkel jelentek meg. Az analitikai HPLC vizsgálathoz RPR fordított fázisú oszlopot használtunk, a 3 %-os vizes ammónium-hidroxid-oldatban 7,5 %-ról 75 %-ra növelve az acetonitril koncentrációját.
- 10
- 15
- 20

- A reakcióelegyet vákuumban betöményítettük az etanol eltávolítására, és a maradékot 110 ml vízben szuszpendáltuk. A vizes szuszpenziót 100 ml éterrel extraháltuk, eltávolítva ezáltal a trialkilezett vegyület egy részét és a lipofil szennyező anyagokat. A monoalkilezett, és a kívánt dialkilezett termék a vizes fázisban maradt. A vizes oldathoz 4,3 g (55,8 mmol, 2 ekvivalens) ammónium-acetátot adtunk pufferként a jó kroma-
- 25

tografálás érdekében. A vizes oldatot egy éjszakán át 4 °C-on tároltuk, majd automatizált preparatív HPLC kromatográfiával tisztítottuk.

Termelés: 2,2 g (6,4 mmol, 23 %).

- 5 Tömegspektrometria: pozitív ion 10 V feszültség. Talált érték: 344, számított M+H=344.

NMR ¹H (CDCl₃) δ-értékek: 1,24 (6H, s, 2xCH₃), 1,3 (6H, s, 2xCH₃), 1,25-1,75 (7H, m, 3xCH₂, CH), (3H, s, 2xCH₂), 2,58 (4H, m, CH₂N), 2,88 (2H, t, CH₂N₂), 5,0 (6H, s, NH₂, 2xNH, 2xOH).

- 10 NMR ¹H ((CD₃)₂SO) δ-értékek: 1,1 (4xCH), 1,29 (3xCH₂), 2,1 (4H, t, 2xCH₂).

NMR ¹³C ((CD₃)₂SO) δ-értékek: 9,0 (4xCH₃), 25,8 (2xCH₃), 31,0 (2xCH₂), 34,6 (CH₂), 56,8 (2xCH₂N), 160,3 (C=N).

- 15 HPLC körülmények: áramlási sebesség 25 mm átmérőjű PRP oszlopon: 8 ml/perc.

A = 3 % tömény ammónium-hidroxidot (sűrűség: 0,88) tartalmazó víz.

B = acetonitril

- | | | |
|----|-----|------|
| 20 | Idő | % B |
| | 0 | 7,5 |
| | 15 | 75,0 |
| | 20 | 75,0 |
| | 22 | 7,5 |
| 25 | 30 | 7,5 |

Üzemeltetésenként 3 ml vizes oldatot vittünk fel az oszlopra, összegyűjtés a 12,5.-13,5. percben.

5. példa: a (2) képletű vegyület, amely benzamiddal összekapcsolt (1) képletű vegyület, előállítása

- 0,5 g (1,45 mmol) (1) képletű vegyület, 50 ml vízmentes acetonitril és 150 mg (1,45 mmol) trietil-amin elegyét nitrogén atmoszférában jeges fürdővel 0 °C-ra hűtöttük. Az elegyhez keverés közben 330 mg (1,45 mmol) benzoészav-anhidridet adunk, hagyjuk, hogy szobahőmérsékletre melegedjen, és egy éjszakán át kevertük. Az acetonitrilt vákuumban eltávolítottuk, a maradékot 50 ml diklór-metánban oldottuk, 2x50 ml vizes kálium-karbonát-oldattal mostuk, a szerves fázist elválasztottuk, és nátrium-szulfáton szárítottuk. A vizes kálium-karbonát-oldatot 2x50 ml diklór-metánnal extraháltuk, nátrium-szulfáton szárítottuk, és az egyesített diklór-metános oldatokat vákuumban betöményítettük. A visszamaradó gumiszerű anyag analitikai HPLC vizsgálata azt mutatta, hogy a termék nem volt a kívánt tisztaságú. Ezért az anyagot automatizált preparatív HPLC kromatográfiának vettük alá, amely után a (2) képletű vegyület egyetlen foltot adott mind a vékonyréteg-kromatográfiás, mind az analitikai HPLC vizsgálatnál.
- HPLC körülmények: áramlási sebesség 150 mm x 25 mm méretű PRP oszlopon: 8 ml/perc. Az üzemeltetésenként felvitt minta térfogata 2 ml volt (30 % etanol tartalmazó vizes oldat). A = 3 % tömény ammónium-hidroxidot (sűrűség: 0,88) tartalmazó víz.

25 B = acetonitril

Idő	% B
0	7,5

15	75,0
20	75,0
22	7,5
30	7,5

- 5 A kívánt termék elúciója a 15,25.-16,5. percben történt. A termék oldatát vákuumban bepárolva 304 mg (0,68 mmol, 47 %) szintelen, üveges habot kaptunk, op.: 55 °C.
- NMR ^1H (CDCl_3) δ -értékek: 1,26 (12H, s, 4xCH₃), 1,43 (2H, m, CH₂), 1,57 (4H, m, CH₂), 1,75 (1H, m, CH), 1,823 (6H, s, 2xCH₃), 2,58 (4H, m, 2xCH₂N), 3,56 (2H, m, CH₂NHCO), 6,95 (1H, m, NHCO), 7,42 (3H, m, 3xArH), 7,79 (2H, d, ArH).
- 10 NMR ^{13}C (CDCl_3) δ -értékek: 10,09; 25,7; 26,1; 28,5; 32,8; 33,3; 37,93; 57,57; 127,0; 128,4; 131,4; 158,98; 168,15.
- M/S C₂₄H₄₁N₅O₃ M+H = 448, talált érték: 448.
- 15 Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat: futtatószer diklór-metán, metanol és tömény ammónium-hidroxid 100:30:5 arányú elegye, előhívás ninhidrinnel, R_f = 0,8.
6. példa: bisz[(1,1-dimetil-2-N-hidroxi-imin-propil)-2-amino-etil]-[2-(glutaril-amid)-etil]-metán [(4) képletű vegyület, amely az (1)
- 20 képletű vegyület glutaril-amid-származéka] szintézise
- 0,5 g (1,45 mmol) (1) képletű vegyület, 50 ml vízmentes acetonitril és 150 mg (1,45 mmol) trietil-amin elegyét nitrogén atmoszférában 0 °C-ra hűtöttük jeges fürdő segítségével. Az elegyhez keverés közben 165 mg (1,45 mmol) glutársav-anhidridet adtunk, hagytuk, hogy szobahőmérsékletre melegedjen,
- 25 és egy éjszakán át kevertük. Az éjszaka folyamán képződő csapadékot szűrtük, vákuumban szárítottuk. 267 mg (0,583

mol, 40 %) mennyiségű szennyezett mintát kaptunk a cím szerinti vegyületből. A szűrletet vákuumban betöményítettük, a kapott színtelen, üvegszerű anyagot a csapadékkal együtt 5 % tömény ammónium-hidroxidot tartalmazó 50 ml vízben oldottuk, és automatizált preparatív HPLC kromatográfiával tisztítottuk.

HPLC körülmények: áramlási sebesség 150 mm x 25 mm méretű PRP oszlopon: 8 ml/perc. Az üzemeltetésenként felvitt minta térfogata 2 ml volt.

10 A = 3 % tömény ammónium-hidroxidot (sűrűség: 0,88) tartalmazó víz.

B = acetonitril

	Idő	% B
	0	7,5
15	15	75,0
	20	75,0
	22	7,5
	31	7,5

20 A kívánt termék elúciója a 15,25.-16,5. percben történt. A termék oldatát vákuumban bepárolva 304 mg (0,68 mmol, 47 %) színtelen, üveges habot kaptunk, op.: 54,8 °C. A termék egyetlen foltot adott mind a vékonyréteg-kromatográfiás, mind az analitikai HPLC vizsgálatnál.

25 NMR ¹H (HDMSO) δ-értékek: 0,7 (12H, s, 4xCH₃), 0,85 (4H, m, 2xCH₂), 1,0 (1H, m, CH), 1,3 (6H, s, 2xCH₃), 1,3 (4H, m, 2xCH₂), 1,6 (2H, m, CH₂), 1,75 (6H, m, 3xCH₂), 2,6 (2H, m, 2xOH), 3,2 (2H, t, NH), 7,3 (1H, t, NH).

NMR ^{13}C (CD_3SO) δ -értékek: 8,97; 20,51; 20,91; 25,09; 25,60; 31,06; 33,41; 33,86; 56,89; 66,99; 160,07; 171,234; 174,35; 174,56.

M/S $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_5$ M+H = 457, talált érték: 457,6.

5

7. példa: az Ac-NQEQVSP(3-I)YTLLKG védett peptid szintézise

10 Az Ac-Asn(Trt)-Gln(Trt)-Glu(OtBu)-Gln(Trt)-Val-Ser(tBu)-Pro-Tyr(3I)-Thr(tBu)-Leu-Leu-Lys(Boc)-Gly-OH képletű védett peptidet 2-klór-tritil-csoporttal ellátott szilárd fázisú gyantán állítottuk össze oly módon, hogy először a gyantához kapcsoltuk az Fmoc-Gly csoportot, majd mindig eltávolítottuk a védőcsoportot és hozzákapcsoltuk a következő védett aminosavat. Az eljáráshoz a DCCI és HOBT összekapcsoló reagenseket használtuk. A láncvégi aszparagint acetileztük, majd a peptidet 0,5

15 %-os trifluor-ecetsavval hasítottuk le a gyantáról, és további tisztítás nélkül használtuk fel.

8. példa: az (5) képletű vegyület (amely peptiddel összekapcsolt (1) képletű vegyület) szintézise

20 A 7. példa szerint előállított, Ac-NQEQVSP(3-I)YTLLKG védett peptidet lehasítottuk a szilárd fázisú gyantáról, és hozzákapcsoltuk az oldatban lévő (1) képletű vegyülethez, kapcsolószerként benzotriazol-1-il-oxi-trisz-pirrolidino-foszfónium-hexafluor-foszfátot és 1-hidroxi-benzotriazolt használva. A védőcsoportot K reagensben (82,5 % trifluor-ecetsav, 5 % fenol,

25 5 % víz, 5 % tioanizol, 2,5 % etán-ditiol) eltávolítva kaptuk az (5) képletű vegyületet. A nyers terméket először fordított fázisú

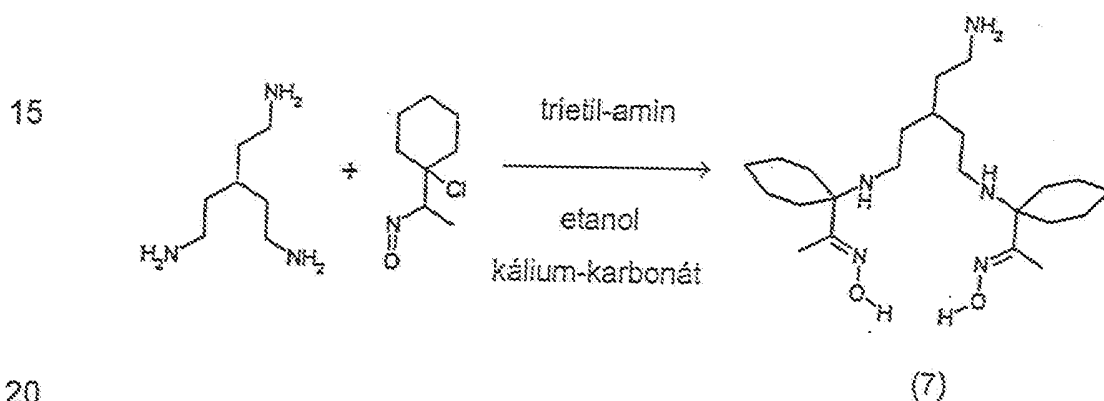
HPLC-vel tisztítottuk trifluor-ecetsav alkalmazásával, majd egy második tisztítást és sócserét végeztünk ecetsav alkalmazásával. Liofilizálás, 0,22 µm pórusméretű szűrőn történő szűrés és végső liofilizálás után kaptuk az (5) képletű vegyületet.

- 5 Összehasonlítás céljára hasonló módon állítottuk elő a (6) képletű vegyületet, amelynél a technika állásából ismert azadiazamin-dioxim kelátképző szerrel kapcsoltuk össze ugyanezt a peptidet (Ac-NQEQVSP(3-I)YTLLKG).

9. példa: 1-{1-[3-(2-amino-etil)-5-[1-(1-hidroxi-imino-etil)-ciklohexil-amino]-pentil-amino]-ciklohexil}-etanon-dioxim [(7)

10 képletű vegyület] előállítása

1. reakcióvázlat



0,96 g (6,6 mmol) 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán 7,5 ml vízmentes etanollal készült oldatához szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában, erőteljes keverés közben hozzáadtunk 1,8 g (13 mmol) vízmentes kálium-karbonátot és 1,33 g (13 mmol) trietil-amint. Az elegyhez 1 óra alatt hozzácsepegtettük 2,3 g (13 mmol) 1-klór-1-(1-nitrozo-etil)-ciklohexán 30 ml diklór-me-

25

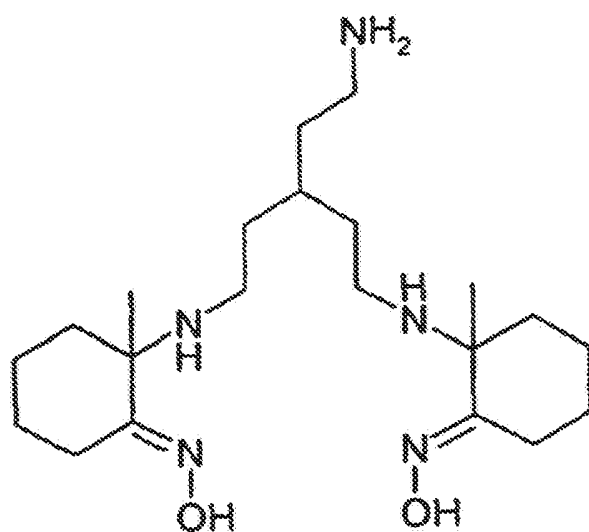
tánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 18 órán át kevertük szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A maradékhoz 30 ml vizet és 25 ml étert adtunk, és a vizes fázist elválasztottuk a szerves fázistól.

5 HPLC:

Izokratikus: 90 % B (MeOH) 10 % (NH₃ 3 %). Éteres extraktum: a HPLC két fő sávot mutatott. Első sáv: dioxim, második sáv: trioxim. 0,55 g, 20 % dioxim, FAB m/z 424 (M+H), HRMS: talált érték: 424,3642, számított érték: 424,3652 (C₂₃H₄₅N₅O₂).

10 NMR: δ_H (CDCl₃, 270 MHz), 1,34-1,72 (33H, m, CH, CH₂x13, CH₃x2), 2,18-2,33 (4H, m, NCH₂x2), 2,56-2,69 (2H, m, NCH₂).

Hasonló módon állítottuk elő a (8) képletű vegyületet



8

15 amelynek kémiai neve 1-[1-[3-(2-amino-etil)-5-[1-(1-hidroxi-imino-etil)-ciklohexil-amino]-pentil-amino]-ciklohexil]-etanondioxim. FAB m/z 396 (M+H), HRMS: talált érték: 396,3322, számított érték: 396,3339 (C₂₁H₄₂N₅O₃).

10. példa: a (2) képletű vegyület és a megfelelő aza-analóg, a

technika állásához tartozó (3) képletű vegyület radioaktív ^{99m}Tc izotóppal való jelölésének összehasonlítása

Fagyasztva szárított készítményt állítottunk elő, amely nitrogén gáz (USP/NF) alatt lezárt 10 ml-es üvegampullában helyezkedett el, és a következőket tartalmazta:

23 μg (2) képletű vegyület (az (1) képletű vegyület benzamid-származéka, lásd a 3. példát),

36 μg ón(II)-klorid-dihidrát,

90 μg medronát-trinátrium,

4,0 mg nátrium-acetát.

^{99m}Tc -generátorból származó ^{99m}Tc -pertechnetát fiziológiás sóoldatában oldottuk a fenti készítményt szobahőmérsékleten, majd HPLC és ITLC (azonnali vékonyréteg-kromatográfia) segítségével vizsgáltuk a radiokémiai tisztaságot. A kapott eredményeket összehasonlítottuk a (3) képletű vegyületével, és az 1. és 2. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

Radiokémiai tisztasági eredmények (%) ITLC alapján

	(3) képletű vegyület (ismert)	(3) képletű vegyület (ismert)	(2) képletű vegyület
Az oldatba- vitel után el- telt idő, perc	pH=9	pH=10	pH=9
15	13,2	37,0	96,5
	12,8	36,4	
30	28,4	55,3	96,3
	24,3	53,4	
60	47,8	69,5	97,0
	44,4	71,0	
120	77,4	85,0	
	71,1	82,7	

2. táblázat

Radiokémiai tisztasági eredmények (%) a (2) képletű vegyületre vonatkozólag ITLC és HPLC alapján

(2) képletű vegyület	
Az oldatbavétel után eltelt idő, perc	PH=9
15 ITLC	95 (5% RHT)
15 HPLC	97,7

5

RHT = redukált hidrolizált technécium.

11. példa: az (5) képletű vegyület, amely egy peptiddel összekapcsolt (1) képletű vegyület, jelzése ^{99m}Tc izotóppal

10 Fagyasztva szárított készítményt állítottunk elő, amely nitrogén gáz alatt lezárt 10 ml-es üvegampullában helyezkedett el, és a következőket tartalmazta:

- 50 μg PABA (para-amino-benzoésav),
- 30 μg SnCl_2 ,
- 90 μg MDP (metilén-difoszfonsav),
- 15 1,32 mg NaHCO_3 ,
- 98 μg Na_2CO_3 ,
- 4 mg NaOAc .

20 Az ampullát kivettük a fagyasztóból, amelyben tároltuk, 15 percig szobahőmérsékleten hagytuk, majd oldatot készítettünk belőle szobahőmérsékleten 100 μl olyan oldat hozzáadásával, amely az (5) képletű vegyületet tartalmazta (2 mg 2 ml vízben) és ^{99m}Tc -pertechnetát fiziológiás sóoldatának X ml mennyi-

ségét tartalmazta. Az (5) képletű vegyület az Ac-Asn-Gln-Glu-Gln-Val-Ser-Pro-(I-Tyr)-Thr-Leu-Leu-Lys-Gly-[(1) képletű vegyület] szerkezetű, peptiddel összekapcsolt kelátképző szer. A ^{99m}Tc -pertechnetát Amertec II ^{99m}Tc -generátortól származott, és az oldatának radioaktív koncentrációja 0,5 GBq/ml volt. Az aktivitást ionkamra alkalmazásával mértük meg. A radiokémiai tisztaságot ITLC és HPLC alapján határoztuk meg. A kapott eredményeket a 3. táblázat tartalmazza X különféle értékei esetén.

3. táblázat

Radiokémiai tisztasági eredmények (%) az (5) képletű vegyületre vonatkozólag ITLC és HPLC alapján

Készít- mény	Oldat- térfogat X (ml)	Aktivitás (GBq)	Oldás után el- telt idő (perc)	Radio- kémiai tisztaság (%) (HPLC)	Radio- kémiai tisztaság (%) (ITLC)
1	2	1,04	15		99,4
			255	86,8	99,2
2	2	1	15	83,0	99,3
			60	85,2	
3	5	2,47	15	86,5	99,3
			150	87,6	
4	2	1,02	15		99,1
			140	86,6	

12. példa: a ^{99m}Tc izotóppal jelzett (5) képletű vegyület vérrög általi in vitro felvétele, összehasonlítva a ^{99m}Tc izotóppal jelzett (6) képletű ismert vegyület vérrög általi in vitro felvételével

A ^{99m}Tc radioaktív izotóppal való jelzést a 10. példában le-
 5 írtak szerint vételeztük ki. A $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékletű tárolóból vér-
 plazmát (vizsgálatonként 5 ml) és trombint (100 egység/ml)
 vettünk ki, és hagytuk, hogy felmelegedjenek szobahőmérsék-
 letre. Felhasználás előtt a vérplazmát megvizsgáltuk, hogy
 nem figyelhető-e meg vérrögek képződés vagy károsodás.

10 A ^{99m}Tc izotóppal jelzett (5) képletű vegyület vagy a ^{99m}Tc
 izotóppal jelzett (6) képletű vegyület 10 μl mennyiségét adtuk
 ampullába bemért 5 ml vérplazmához (amely patkánytól, nyúl-
 tól, kutyától vagy embertől származott). Ezzel párhuzamosan
 egy másik, 5 ml vérplazmát tartalmazó ampullához ^{99m}Tc izo-
 15 tóppal jelzett DTPA 10 μl mennyiségét adtuk, ez szolgált nega-
 tív kontrollként. Az inkubáláshoz vérrögek képző keverékeket
 készítettünk oly módon, hogy 800 μl kalcium-trisz puffert és 40
 μl szarvasmarhatrombin-oldatot mérünk be négy ampullába
 (kalciumban és trombinban gazdag vérrögek képző puffer). Vér-
 20 rögöt nem képző inkubáláshoz a háttérkötődést vizsgáló ke-
 verékeket úgy állítottuk elő, hogy trisz puffert tartalmazó fizi-
 ológiás sóoldat 800 μl mennyiségét 40 μl AnalaR vízhez adtuk
 (kalciumban és trombinban hiányos, vérröget nem képző
 puffer).

25 A vizsgálandó anyaggal (^{99m}Tc izotóppal jelzett (5) képletű
 vegyület vagy ^{99m}Tc izotóppal jelzett (6) képletű vegyület) vagy
 a radioaktív izotóppal jelzett negatív kontrollal (^{99m}Tc -DTPA)

kezelt 400 µl emberi vérplazmát hozzáadtuk mind a kalciumban és trombinban gazdag, mind a kalciumban és trombinban hiányos inkubáló keverékekhez. Minden esetben 4 párhuzamos vizsgálatot végeztünk. A vérrögképződés megkönnyítésére egy-egy defibrináló botot tettünk az egyes ampullákba. Az ampullákat 1 órán át inkubáltuk környezeti hőmérsékleten. A reakciót oly módon állítottuk le, hogy 1 ml 0,4M EDTA (etiléndiamin-tetraecetsav) oldatot adtunk minden egyes P7 ampullához.

Mindegyik párhuzamos kísérletnél meghatároztuk a teljes jelenlevő radioaktivitást. Ehhez 400-400 µl térfogatú mintákat mértünk be a vizsgálandó anyaggal vagy a negatív kontrollal kezelt vérplazmákból (standard vérplazmák) egy-egy szcintillációs üvegampullába. Ezeknek a radioaktivitását nátrium-jodid szcintigráfiával határoztuk meg. Minden egyes P7 ampulla tartalmát egy-egy nitrocellulóz szűrőre dekantáltuk, a szűréshez vákuumot használva. A szűrők BSA-t [bisz(trimetil-szilil)-acetamid] tartalmaztak. Az egyes P7 ampullákat 2 ml TBST-oldattal öblítettük át. Eután minden egyes szűrőt átöblítettünk 4x5 ml mosófolyadékkal, amely TBST-oldatból állt. A vérrögöket 1 órán át szárítottuk vákuumszívás mellett. A szűrőpapírokat egy-egy szcintillációs ampullába helyeztük, és meghatároztuk a jelenlevő radioaktivitást.

A vizsgálandó anyagnak a nitrocellulóz szűrőhöz való nonspecifikus kötődését úgy vettük számításba, hogy levontuk a vérrögképző keverékben jelenlevő teljes radioaktivitást a vérrögöt nem képző keverékben jelenlevő teljes radioaktivitásból. A

vérrög (specifikus és nem-specifikus) radioaktivitás-felvételét mint a vérplazmában lévő vizsgálandó anyag százalékos felvételét fejeztük ki, elosztva a vérrögben jelenlevő radioaktivitást a standard vérplazmákban jelenlevő átlagos radioaktivitással, majd az eredményt 100-zal szoroztuk:

% felvétel = $\frac{\text{\% felvétel a vérrögbe a szűrőn} - \text{\% felvétel a szűrőn}}{\text{a háttér értékét korrekcióba vettük}} \times 100$

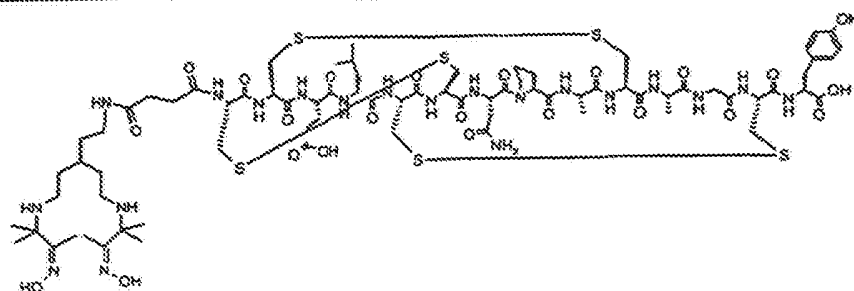
A vérröghöz való specifikus kötődés százalékos értékét úgy határoztuk meg, mint azt a radioaktivitás-felvételt, amely egyedül a XIIIa faktor által létrehozott, a fibrin és a vizsgálandó anyag közötti izopeptid kovalens kötések következménye volt. A specifikus kötődés kiszámításához a vérrög által a vizsgálandó anyagból felvett és a háttérrel (nitrocellulóz szűrő) korrigált radioaktivitásból levontuk a vérrög által a negatív kontrollból ($^{99m}\text{Tc-DTPA}$) felvett és a háttérrel (nitrocellulóz szűrő) korrigált radioaktivitást (a negatív kontrollnál nem jelentkező kémiai affinitás a XIIIa faktor iránt):

a vizsgálandó anyag specifikus kötődése a vérröghöz = $\frac{\text{\% felvétel a vizsgálandó anyagból (a vérrögben)} - \text{\% felvétel DTPA-ból (a vérrögben)}}{\text{\% felvétel a vizsgálandó anyagból (a vérrögben)}}$

Az in vitro hatékonyságra gyakorolt hatások

In vitro vizsgálat során összehasonlítottuk a vérplazmában képződő vérrög radioaktivitás-felvételét a ^{99m}Tc izotóppal jelzett (5) képletű vegyület és a ^{99m}Tc izotóppal jelzett (6) képletű vegyület alkalmazása esetén. Nem volt szignifikáns különbség ($p > 0,05$) a vizsgált két molekula hatékonyságában ($30,66 \pm 5,01$ szemben a $29,69 \pm 6,33$ értékkel) ezen a koagulációs modellen.

13. példa: a (9) képletű vegyület jelzése ^{99m}Tc izotóppal



9

A (9) képletű vegyület a bemutatott gyűrűs peptiddel össze-
 5 kapcsolt (1) képletű vegyület, azaz
 [(1) képletű vegyület]-Cys-Cys-Glu-Leu-Cys-Cys-Asn-Pro-Ala-
 Cys-Ala-Cys-Tyr-OH.

A (9) képletű vegyületet a 7. és 8. példában leírthoz hason-
 ló módon állítottuk elő, és ^{99m}Tc izotóppal jelöltük oldatban (1.
 10 készítmény) vagy fagyasztva szárított reagenskészlet felhasználásával a 10. példa szerint (2. készítmény).

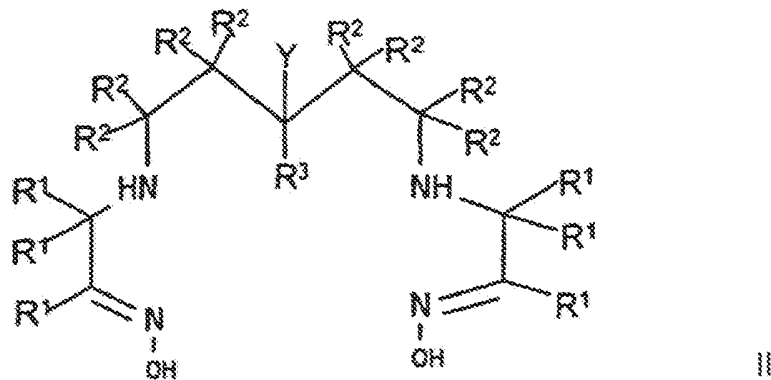
Az 1. készítmény előállításához 100 μg (9) képletű vegyü-
 letet oldottunk 1 ml pH=8,5 értékű borát pufferoldatban. Az
 oldatot P6 ampullába töltöttük és lezártuk. Szobahőmérsék-
 15 leten hozzáadtunk 1 ml fiziológiás sóoldatot, amely ^{99m}Tc -
 pertechnetátot tartalmazott (1,0 GBq/ml, Amertec II generátor
 segítségével előállítva), továbbá 0,1 ml ón(II)-klorid-oldatot (10
 mg SnCl_2 -t oldottunk 100 ml fiziológiás sóoldatban, amelyet
 előzetesen nitrogén gázzal átöblítettünk). Az aktivitást ionkam-
 20 ra segítségével mértük meg. A radiokémiai tisztaságot ITLC és
 HPLC alapján határoztuk meg.

Az 1. készítmény radiokémiai tisztasága 96 % volt ITLC

alapján, a 2. készítmény radiokémiai tisztasága 82 % volt
HPLC alapján.

Szabadalmi igénypontok:

1. Egy (II) általános képletű kelátképző konjugátum

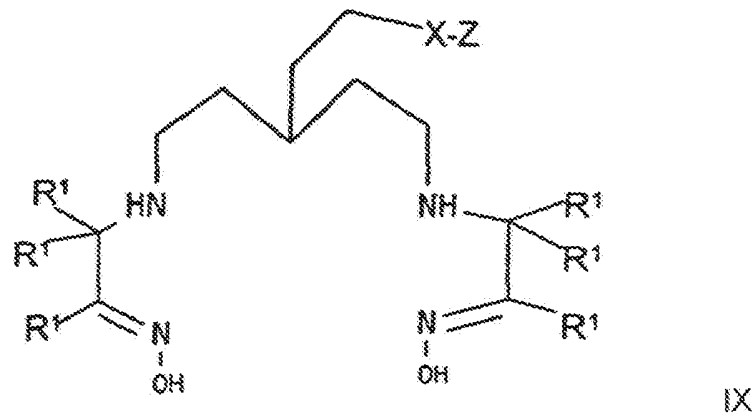


ahol

- 5 R^1 , R^2 és R^3 jelentése, egymástól függetlenül, egy R csoport,
Y jelentése egy $-(A)_n-X-Z$ általános képletű csoport, ahol
X jelentése egy $-NR^4$, $-CO_2$ -, $-N(C=S)$ -, $-N(C=O)$ -, $-S$ - vagy
 $-O$ - képletű csoport,
Z jelentése biológiai célzó csoport, éspedig 3-100 monomer
10 egységből álló peptidek vagy peptidanalógok, amelyek
lineáris peptidek vagy gyűrűs peptidek vagy kombinációik
lehetnek; monoklonális antitestek vagy töredékeik; vagy
enzimszubsztrátumok vagy inhibitorok; receptorhoz
kötődő szintetikus vegyületek; oligonukleotidok vagy oligo
15 DNS- vagy oligo RNS-töredék;
 R^4 jelentése, egymástól függetlenül, egy R csoport,
 $-(A)_n$ jelentése egy összekapcsoló csoport, ahol minden
egyes A jelentése, egymástól függetlenül, $-CR_2$ -, $-CR=CR$ -,
 $-C\equiv C$ -, $-NRCO$ -, $-CONR$ -, $-SO_2NR$ -, $-NRSO_2$ -, $-CR_2OCR_2$ -,
20 $-CR_2SCR_2$ -, $-CR_2NRCR_2$ - képletű csoport, 4-8 szénatomos

- cikloheteroalkilén-csoport, 4-8 szénatomos cikloalkilén-csoport, 5-12 szénatomos arilén-csoport, 3-12 szénatomos heteroarilén-csoport vagy egy polialkilén-glikol-, politejsav- vagy poliglikolsav-csoport,
- 5 n értéke 0 és 10 közötti egész szám,
- minden egyes R csoport jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkil-aril-csoport, 2-10 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-10 szénatomos hidroxi-alkil-csoport, 1-10 szénatomos fluor-alkil-csoport, vagy két vagy több R csoport, a szomszédos atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos, heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez.
- 10 2. Az 1. igénypont szerinti kelátképző konjugátum, ahol R^3 jelentése hidrogénatom.
- 15 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti kelátképző konjugátum, ahol minden egyes R^2 jelentése hidrogénatom.
4. Az 1.-3. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum, ahol X jelentése egy $-NR^4-$ vagy $-CO_2-$ képletű csoport.
5. Az 1.-4. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum,
- 20 ahol $-(A)_n-$ 2-10 egymáshoz kapcsolódó atomból álló láncot foglal magába.
6. Az 1.-5. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum, ahol Y jelentése $-CH_2CH_2-X-Z$ általános képletű csoport.
7. Az 1.-6. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum,
- 25 ahol R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-3 szénatomos hidroxi-alkil-csoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport.

8. Az 1.-7. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum, amelyet a (IX) általános képlet



- 5 jellemez, ahol minden egyes R^1 jelentése, egymástól függetlenül, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport.
9. A 8. igénypont szerinti kelátképző konjugátum, ahol valamennyi R^1 jelentése metilcsoport.
- 10 10. Az 1.-9. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum, ahol Z jelentése 3-20 monomer egységből álló peptid.
11. Az 1.-10. igénypontok szerinti kelátképző konjugátum radioaktív fémmel alkotott komplexe.
12. A 11. igénypont szerinti radioaktív fémkomplex, azzal jellemezve, hogy elektromosan semleges.
- 15 12. A 11. igénypont szerinti radioaktív fémkomplex, azzal jellemezve, hogy a radioaktív fém ^{99m}Tc .
14. Radioaktív gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a 11.-13. igénypontok szerinti radioaktív fémkomplext tartalmazza embernek történő beadásra alkalmas alakban.
- 20

15. A 14. igénypont szerinti radioaktív gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a radioaktív fém ^{99m}Tc .

16. Reagenskészlet a 15. igénypont szerinti, ^{99m}Tc izotóppal jelzett radioaktív gyógyászati készítmény előállítására, azzal

5 jellemezve, hogy

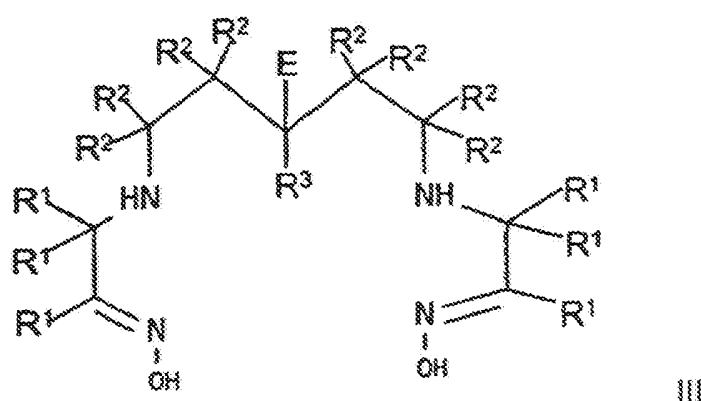
(i) egy 1.-10. igénypontok szerinti kelátképző konjugátumot,

(ii) biológiailag összeférhető redukálószer

tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti reagenskészlet, azzal jellemezve, hogy a biológiailag összeférhető redukálószer ón(II)-vegyület.

18. Egy (III) általános képletű vegyület



ahol

15 minden egyes R^1 , R^2 és R^3 jelentése, egymástól függetlenül, egy R csoport;

E jelentése egy $-(A)_n$ -J általános képletű csoport, ahol

J jelentése a Z-vel való konjugálódásra alkalmas funkciós csoport,

20 $-(A)_n$ - jelentése egy összekapcsoló csoport, ahol minden

- egyes A jelentése, egymástól függetlenül, $-\text{CR}_2-$, $-\text{CR}=\text{CR}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CONR}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$, $-\text{NRSO}_2-$, $-\text{CR}_2\text{OCR}_2-$, $-\text{CR}_2\text{SCR}_2-$, $-\text{CR}_2\text{NRCR}_2-$ képletű csoport, 4-8 szénatomos cikloheteroalkilén-csoport, 4-8 szénatomos cikloalkilén-csoport,
- 5 5-12 szénatomos arilén-csoport, 3-12 szénatomos heteroarilén-csoport vagy egy polialkilén-glikol-, politejsav- vagy poliglikolsav-csoport,
- n értéke 0 és 10 közötti egész szám;
- minden egyes R csoport jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-10 szénatomos alkil-aril-csoport, 2-10 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-10 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, 1-10 szénatomos fluoralkil-csoport, vagy két vagy több R csoport, a szomszédos atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, karbociklusos, heterociklusos, telített vagy telítetlen gyűrűt képez.
- 10 19. A 18. igénypont szerinti vegyület, ahol J jelentése egy $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CO}_2\text{M}$, $-\text{NCS}$, $-\text{NCO}$, $-\text{SM}^1$, $-\text{OM}^1$ képletű csoport, maleimid- vagy akrilamid-csoport, ahol
- R^5 és R^6 jelentése, egymástól függetlenül, R csoport vagy
- 20 P^G általános képletű csoport,
- M jelentése hidrogénatom, egy kation, P^G általános képletű csoport vagy aktív észter,
- M^1 jelentése hidrogénatom vagy P^G általános képletű csoport, és
- 25 P^G jelentése védőcsoport.
20. A 18. vagy 19. igénypont szerinti vegyület, ahol R^3 jelentése hidrogénatom.

21. A 18.-20. igénypontok szerinti vegyület, ahol minden egyes R^2 jelentése hidrogénatom.

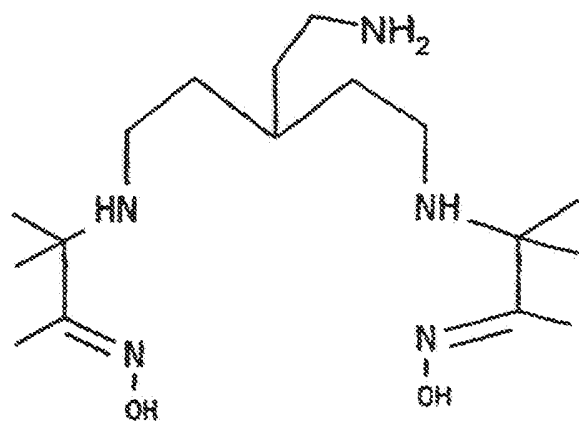
22. A 18.-21. igénypontok szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport, 2-4 szénatomos alkoxi-alkil-csoport, 1-3 szénatomos hidroxi-alkil-csoport vagy 1-3 szénatomos fluor-alkil-csoport.

23. A 18.-22. igénypontok szerinti vegyület, ahol $-(A)_n$ 2-10 egymáshoz kapcsolódó atomból álló láncot foglal magába.

24. A 18.-23. igénypontok szerinti vegyület, ahol E jelentése $-CH_2CH_2-J$ általános képletű csoport.

25. A 24. igénypont szerinti vegyület, ahol J jelentése $-NHR^5$ általános képletű csoport, ahol R^5 jelentése hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport.

26. A (VIII) képletű vegyület



VIII

27. Egy $HC(CH_2CH_2NR^7R^8)_3$ általános képletű vegyület vagy sója, ahol

R^7 és R^8 jelentése, egymástól függetlenül, hidrogénatom vagy P^G általános képletű csoport, vagy

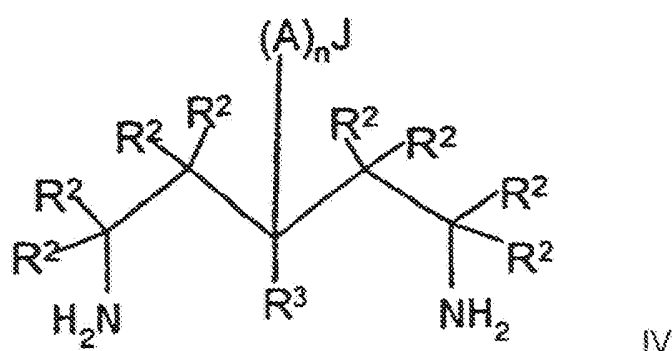
R^7 és R^8 együttesen egy P^G általános képletű csoportot képez,

ahol P^G jelentése védőcsoport,

28. A $HC(CH_2CH_2NH_2)_3$ képletű vegyület.

29. Eljárás a 18. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (IV) általános képletű vegyületet

5



alkilezünk

- (i) egy $Cl-C(R^1)_2-CH(NO)R^1$ általános képletű klór-nitrozó-származékkal, vagy
- 10 (ii) egy $Cl-C(R^1)_2-C(=NOH)R^1$ általános képletű alfa-klór-oxímmal, vagy
- (iii) egy $Br-C(R^1)_2-C(=O)R^1$ általános képletű alfa-bróm-ketonnal, majd a diamin-diketon terméket hidroxil-ammal diamin-dioxímmá alakítjuk,
- 15 a képletekben A, J, R^1 , R^2 , R^3 és n jelentése a 18. igénypontban megadott.

30. Eljárás a 26. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy a $HC(CH_2CH_2NH_2)_3$ képletű vegyületet alkilezzük

- 20 (i) a $Cl-C(CH_3)_2-CH(NO)CH_3$ képletű klór-nitrozó-származékkal, vagy

(ii) a $\text{Cl-C(CH}_3)_2\text{-C(=NOH)CH}_3$ képletű alfa-klór-oxímmal,
vagy

(iii) a $\text{Br-C(CH}_3)_2\text{-C(=O)CH}_3$ képletű alfa-bróm-ketonnal, majd
a diamin-diketon terméket hidroxil-aminnal diamin-dioxim-
má alakítjuk.

5

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMAI ÉS VÉDJEGYIRODA
1255 Budapest, Pf.: 80.
9. o.
[Handwritten signature]

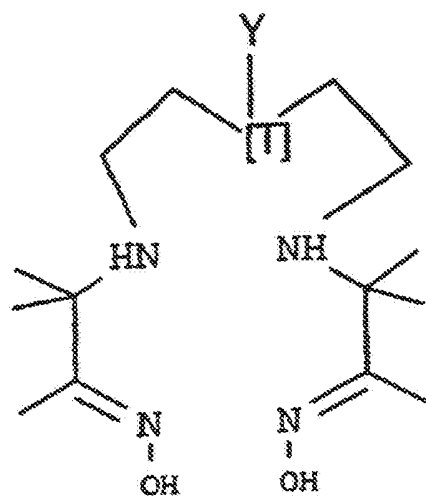
MEGADÁS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ VÁLTOZAT

Po40426T



1/4

1. ábra: az (1) – (6) vegyület kémiai szerkezete



Vegyület	T	Y
1	CH	-CH ₂ CH ₂ NH ₂
2	CH	-CH ₂ CH ₂ NH(CO)C ₆ H ₅
3	N	-CH ₂ CH ₂ NH(CO)C ₆ H ₅
4	CH	-CH ₂ CH ₂ NH(CO)(CH ₂) ₃ CO ₂ H
5	CH	-GKLLT(3-D)YPSVQEQN-Ac
6	N	-GKLLT(3-D)YPSVQEQN-Ac

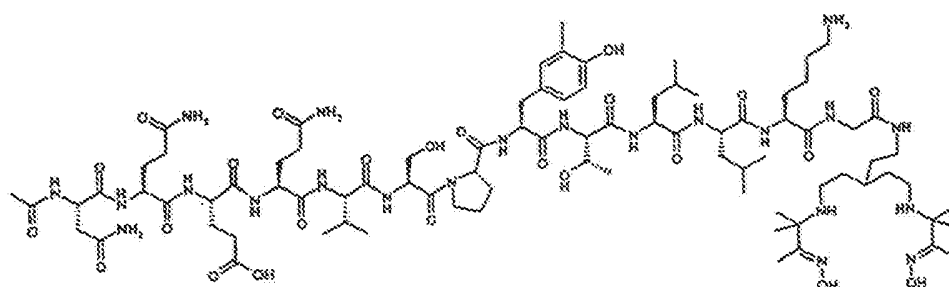
ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA
1255 Budapest, Pf.: 80.

9.

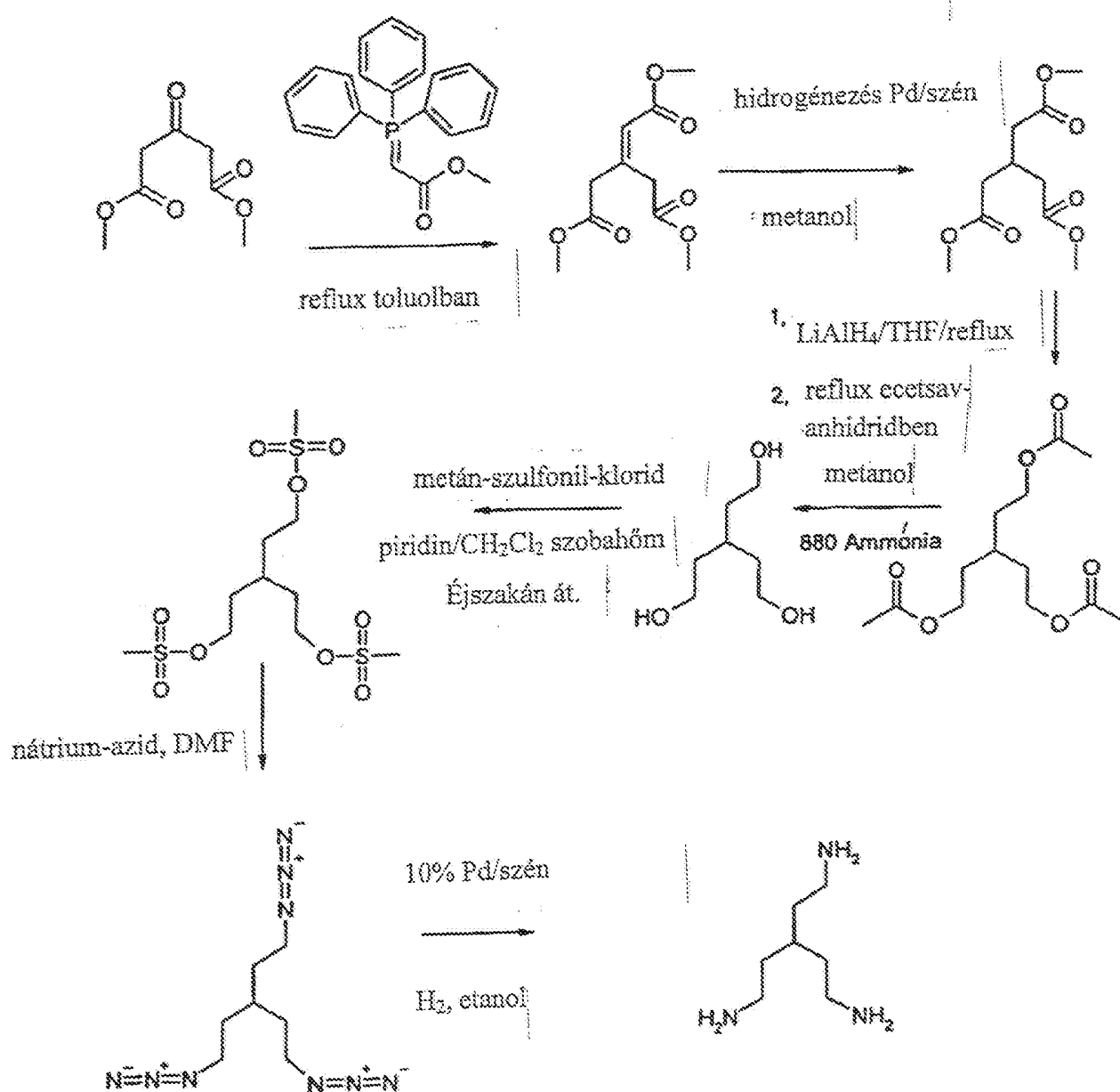
2. ábra: az (5) vegyület kémiai szerkezete

Az összekapcsolt peptid és kelátképző szer:

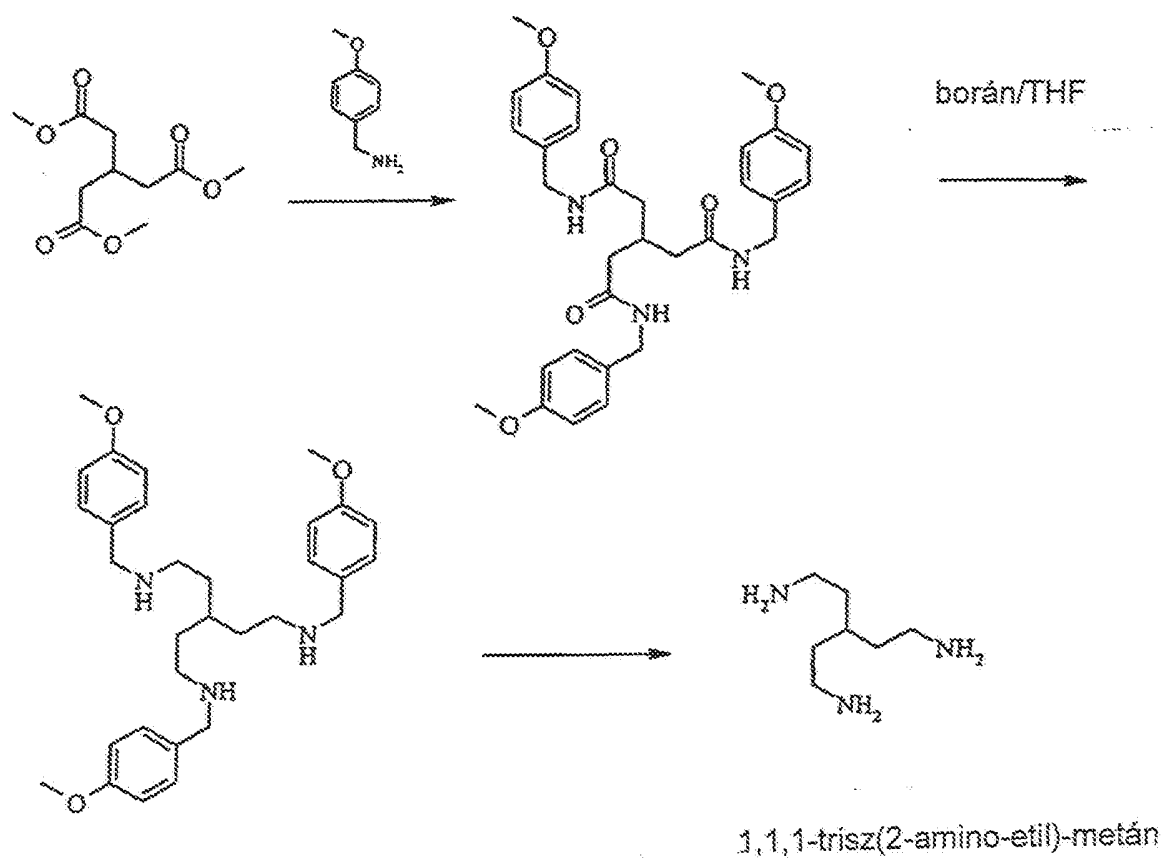
Ac-Asn-Gln-Glu-Gln-Val-Ser-Pro-(l-Tyr)-Thr-Leu-Leu-Lys-Gly-[(1) képletű vegyület].



3. ábra: 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán előállítása azidon keresztül



4. ábra: 1,1,1-trisz(2-amino-etil)-metán alternatív szintézise



ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGYIRODA
1255 Budapest, Pf.: 80.

9.