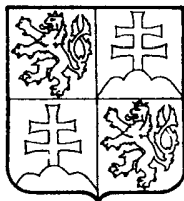


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.06.90

(32) 30.06.89

(31) 89/392200

(33) DE

(40) 12.11.91

(21) 03174-90.Q

(13) A3

5(51) A 61 K 49/00

(71) SCHERING AKTIENGESellschaft, Berlín, WB

(72) Schmitt-Willich Herbert dr., Berlín, WB  
Platzek Johannes dr., Berlín, WB  
Gries Heinz dr., Berlín, WB  
Schuhmann Gabriele dr., Berlín, WB  
Vogler Hubert dr., Berlín, WB  
Weinmann Hanns-Joachim dr., Berlín, WB

(54) Deriváty komplexů DTPA, farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny, jejich použití a způsob jejich výroby

(57) Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I kde  $Z^1$  a  $Z^2$  jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek  $-(CH_2)_m-(C_6H_4)_q-(O)_k-(CH_2)_n-(C_6H_4)_l-(O)_r-R$  kde  $m$  a  $n$  jsou čísla 0 až 20,  $k, l, q$  a  $r$  čísla 0 a 1 a  $R$  je atom vodíku,  $C_1-C_6$ -alkylový zbytek, popřípadě substituovaný  $OR^1$  nebo skupina  $CH_2COOR^1$  s  $R^1$  ve významu atomu vodíku,  $C_1-C_6$ -alkylového zbytku nebo benzylové skupiny,  $X$  je atom vodíku a/nebo ekvivalent kovového iontu prvku s atomovými čísly 21-29, 42, 44 nebo 57-83, s tím, že nejméně dva ze substituentů  $X$  znamenají ekvivalent kovového iontu, že jeden ze substituentů  $Z^1$  a  $Z^2$  je atom vodíku a druhý není atom vodíku, že v případě, kdy  $n$  a  $l$  znamenají číslo 0,  $k$  a  $r$  neznamenaají současně číslo 1, že  $Z^1$  nebo  $Z^2$  neznamenaají  $-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-COOCH_2-C_6H_5$  nebo  $-CH_2-C_6H_4-O-(CH_2)_5-COOCH_2C_6H_5$  a že  $-(O)_r-R$  není  $-OH$ , jakož i jejich solí s anorganickými a/nebo organickými bázemi, aminokyselinami nebo amidy aminokyselin.

Vynález se týká nových komplexů a solí komplexů, prostředků obsahujících tyto sloučeniny, jejich použití v diagnostice a terapii, jakož i způsobu výroby těchto sloučenin a prostředků.

O kovových komplexech jako kontrastních prostředcích pro radiologii se uvažovalo již počátkem 50tých let. Tehdy používané sloučeniny byly ale do té míry toxické, že jejich použití u lidí nepřicházelo v úvahu. Proto bylo zcela překvapující, že se prokázalo, že určité soli komplexů jsou dostatečně snesitelné, takže bylo možné uvažovat o rutinním použití těchto solí komplexů u lidí pro diagnostické účely. Jako první zástupce této třídy látek se dobře osvědčil pro tomografii s jaderným spinem dimegluminová sůl Gd DTPA / gadolinium-III-komplex diethylentriaminpentaoctové kyseliny/. Tato byla registrována pod názvem Magnevist<sup>®</sup> celosvětově jako první NMR-diagnostikum.

Magnevist<sup>(R)</sup> se zejména dobře hodí pro diagnosu patologických oblastí / například zánětů, nádorů , infarktů atd. / . Po intravenózní injekci se tato sloučenina rozdělí extracelulárně a eliminuje se glomerulární sekrecí přes ledviny. Průnik intaktní buněčnou membránou a extrarenální vylučování nejsou prakticky pozorovány.

Zejména pro pacienty s omezenou funkcí ledvin , u nichž se Magnevist<sup>(R)</sup> jen velmi pomalu vylučuje a zčásti se může z organismu odstranit jen pomocí dialyzačního přístroje by byly žádoucí kontrastní prostředky, které vykazují alespoň jen částečné extrarenální vylučování.

Jsou tedy zapotřebí NMR-kontrastní prostředky, které vykazují jiné farmakokinetické chování než Magnevist<sup>(R)</sup>.

Základní úlohou vynálezu tedy je dát k dispozici takovéto sloučeniny a prostředky, jakož i najít způsob jejich výroby! Tato úloha je splněna předloženým vynálezem.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují požadovanou vlastnost : jak vylučování ledvinami, tak i exkreci spolu se stolicí.

S překvapením se ukázalo, že eliminace žlučí není ale jedinou extrarenální cestou vylučování: Při NMR-vyšetřováních na krysách se po intravenózní dávce sloučenin podle vynálezu neočekávaně pozorovalo i zesílení kontrastu žaludečně-střevního traktu. Ledviny jakož i implantované nádory jsou rovněž kontrastnější.

Vylučování / sekrece / žaludkem má tu přednost, že se umožní ohraničení abdominálních struktur / např. pankreatu / gastrointestinálního traktu za současného zesílení kontrastu patologických procesů / tumorů, zá-  
nětů/. Kromě toho se může dosáhnout znázornění renálního systému, jater a žlučníku a žlučových. Vedle zlepšeného znázornění vředu a karcinomů žaludku se může také přezkoušet sekrece žaludečních šťáv pomocí zobrazujícího způsobu.

Pomocí toho, že jsou dány k dispozici sloučeniny podle vynálezu se může pomoci pacientům trpícím insuficiencí ledvin tak i pacientům s gastrointestinálním onemocněním / minimálně 10 % obyvatelstva západních průmyslových zemí/. Nejčastější pacienti, jakož i velký počet pacientů, u kterých je podezření na takovátoto onemocnění, se musí podrobit diagnostickým prohlídkám. V současné době jsou pro tento účel běžné dvě vhodné metody: endoskopie a diagnostika pomocí rentgenova záření za použití baryových kontrastních prostředků.

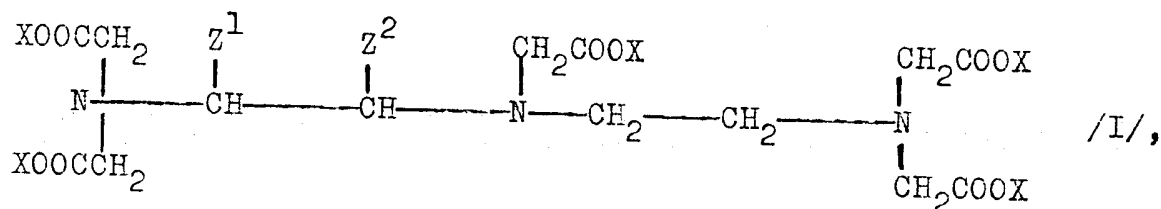
Tato vyšetření vykazují různé nedostatky: jsou zatíženy rizikem ozáření, jsou traumatizující, spojeny s nepříjemnostmi, příležitostně dokonce riziky pro pacienta a mohou proto vyvolat fyziologický stres. Nejčastěji se musí provádět opakovaně, jejich provádění je relativně nákladné, vyžadují aktivní spolupráci s pacienty /například zaujmutí určitého držení těla/ a jsou často nepoužitelné u věčných a rizikových pacientů.

Úloha dát k dispozici nové diagnostické metody pro rozpoznání a lokalizaci gastrointestinálních onemocnění, které tyto nedostatky nemají, se proto rovněž řeší sloučeninami komplexů a prostředky podle vynálezu.

I bez specifických opatření dovolí jejich farmakokinetika zlepšit diagnózu četných onemocnění. Komplexy se z největší části vylučují opět nezměněny a rychle, takže především v případě použití relativně toxických kovových iontů nejsou pozorovány ani při vysokých dávkách žádné škodlivé účinky.

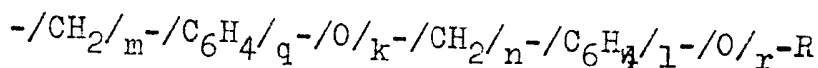
Praktické použití nových komplexů je také usnadněno jejich příznivou chemickou stabilitou.

Vynález se tedy týká použití nej méně jedné fyziologicky snesitelné sloučeniny obecného vzorce I



kde

$\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  znamenají *nezávisle na sobě* <sup>atom vodíku nebo</sup> zbytek



kde

znamenají m a n číslo 0 až 20

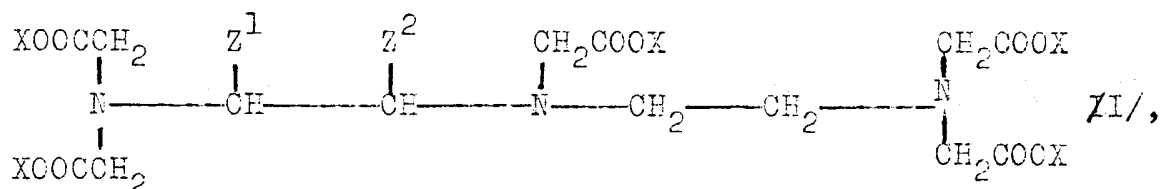
k, l, q a r čísla 0 a 1 a

R atom vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylový zbytek popřípadě substituovaný  $\text{OR}^1$ , nebo skupinu  $\text{CH}_2\text{COOR}^1$  s  $\text{R}^1$  ve významu atomu vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylového zbytku nebo benzylovou skupinu,

X je atom vodíku a/nebo ekvivalent iontu kovu prvku s atomovým číslem 21 - 29, 42, 44 nebo 57 - 83, s tím, že minimálně dva ze substituentů X znamenají ekvivalent iontu kovu, že jeden ze substituentů  $\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  je atom vodíku a druhý *není atom vodíku* a že - když n a l znamenají číslo 0, neznamenají současně k a r číslo 1,

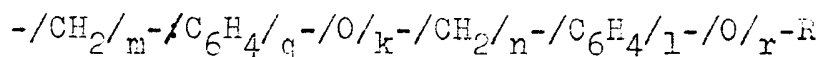
jakož i jejich soli s anorganickými a/nebo organickými bázemi, aminokyselinami nebo amidy aminokyselin pro výrobu prostředků pro NMR diagnostiku žaludečně-střevního traktu.

Sloučeniny podle vynálezu jsou charakterizovány  
obecným vzorcem I



kde znamenají

$\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  nezávisle na sobě atom vodíku nebo  
zbytek



kde znamenají

$m$  a  $n$  čísla 0 až 20

$k, l, q$  a  $r$  čísla 0 a 1 a

$\text{R}$  atom vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylový zbytek substituovaný po-  
případě  $\text{OR}^1$  nebo skupinu  $\text{CH}_2\text{COOR}^1$  s  $\text{R}^1$  ve významu  
atomu vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylového zbytku nebo benzylo-  
vou skupinu,

$\text{X}$  je atom vodíku a/nebo ekvivalent kovového iontu s  
atomovým číslem 21-29, 42, 44 nebo 57 až 83, s tím, že  
minimálně dva substituenty  $\text{X}$  znamenají ekvivalent  
iontu kovu, že jeden ze substituentů  $\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  znamená  
atom vodíku a druhý neznámá atom vodíku, že v pří-  
padě kdy  $m$  a  $l$  znamenají číslo 0,  $k$  a  $r$  neznámají  
současně číslo 1, že  $\text{Z}^1$  nebo  $\text{Z}^2$  nejsou skupiny

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  nebo  $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-/\text{CH}_2/5-$   
 $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  a že  $-\text{O}/r$  nebo  $-\text{OH}$ , jakož i jejich sole  
s anorganickými a/nebo organickými bázemi, aminoky-

selinami nebo amidy aminosyelin.

Jestliže je prostředek podle vynálezu určen pro použití v NMR-diagnostice, musí být centrální iont soli komplexu paramagnetický. To jsou zejména dvojmocné a trojmocné ionty prvků atomových čísel 21-29, 42, 44 a 58-70. Vhodné ionty jsou například trojmocné ionty chromu, dvojmocné ionty manganu, dvojmocné ionty železa, dvojmocné ionty kobaltu, dvojmocné ionty niklu, dvoj - mocné ionty mědi, trojmocné ionty praseodymu, trojmocné ionty ~~ytar~~neodymu, trojmocné ionty samaria, a trojmocné ionty yterbia. S ohledem na jejich velmi silný magnetický moment jsou zejména výhodné trojmocný iont gadolinia, trojmocný iont terbia, trojmocný iont dysprosia, trojmocný iont holmia, trojmocný iont erbia a trojmocný iont železa.

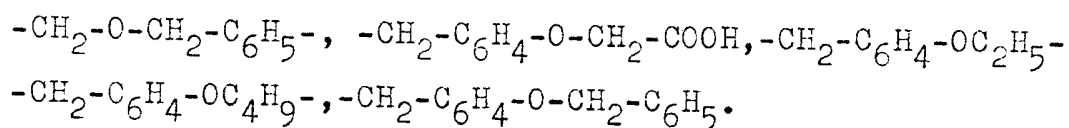
Jestliže je prostředek podle vynálezu určen pro rtg diagnostiku, pak se musí centrální iont odvodit od prvku s vyšším atomovým číslem, aby se dosáhla dostatečující absorpce rtg paprsků. Bylo zjištěno, že se pro tento účel hodí diagnostické prostředky, které obsahují fyziologicky snesitelnou sůl komplexu s centrálním iontem prvků atomových čísel 21-29, 42, 44, 57-83; to jsou například trojmocný iont lanthanu a shora uvedené ionty řady lanthanidů.

Výhodná čísla pro  $m$  a  $n$  jsou 0 až 5.

Jako substituenty alkylů  $R$  a  $R^1$  přichází v úvahu uhlovodíky s lineárním nebo rozvětveným řetězcem až se 6, s výhodou až 4 atomy uhlíku,,které jsou v případě  $R$  popřípadě substituovány jednou nebo více, s výhodou 1 až 3 hydroxyskupinami nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkoxyskupinami,výhodně  $C_1$ - $C_4$ -alkoxyskupinami.

Jako popřípadě substituované alkylové skupiny se uvádí například methylová skupiny, hydroxymethylová skupina, ethylová skupina, 2-hydroxyethylová skupina, 2-hydroxy-1-/hydroxymethyl/-ethylová skupina, 1-/hydroxymethyl/-ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, 2- a 3- hydroxypropylová skupina, 2,3-dihydroxypropylová skupina, n-, sek.- a terc. butylová skupina, 2-, 3- a 4-hydroxybutylová skupina, 2- a 3-hydroxyisobutylová skupina, pentylová skupina, 2-, 3- a 4-hydroxy-2-methylbutylová skupina, 2,3,4-trihydroxybutylová skupina, 1,2,4-trihydroxybutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexylová skupina jakož i v případě hydroxyalkylových skupin- jejich  $C_1$ - $C_6$ -alkylové deriváty, s výhodou deriváty  $C_1$ - $C_4$ -alkylů.

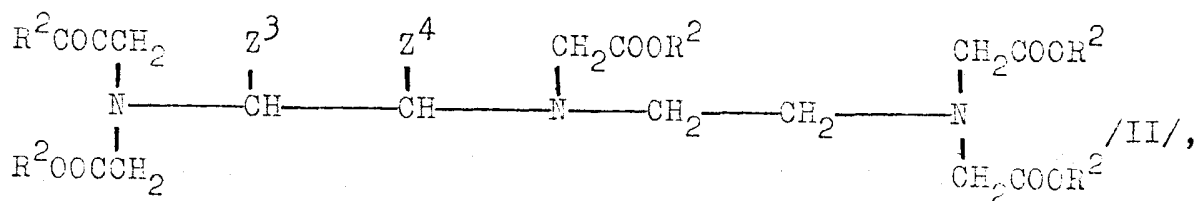
Výhodné substituenty  $Z^1$  popřípadě  $Z^2$  <sup>skoučenin podle vynálezu</sup> jsou  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ -  
 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ -,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ -,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ -,



Dodatečně lze jako výhodný substituent  $Z^1$  popřípadě  $Z^2$  pro použití jako prostředek pro NMR-diagnostiku žaludečně-střevního traktu jmenovat zbytek  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ .

Jestliže nejsou všechny kyselé atomy vodíku substituovány centrálním iontem může být jeden, více nebo všechny zbývající atomy vodíku nahrazeny kationty anorganických nebo organických bází nebo aminokyselin. Vhodné anorganické kationty jsou například iont lithia, kalia, vápníku, hořčíku a zejména sodíku. Vhodné kationty organických bází jsou mimo jiné ty, které se odvozují od primárních, sekundárních nebo terciárních aminů, jako například ethanolamin, diethanolamin, morfolin, glukamin, N,N-dimethylglukamin, a zejména N-methylglukamin. Vhodné kationty aminokyselin jsou například kationty lysinu, argininu a ornithinu. Vhodné kationty/aminokyselinamidů jsou například kationty lysinmethyramidu, glycinethyramidu, serinmethyramidu.

Způsob výroby sloučenin komplexů podle vynálezu obecného vzorce I, se provádí tak, že se sloučeniny obecného vzorce II



kde znamená

$\text{R}^2$  skupinu chránící kyselinu

$Z^3$  a  $Z^4$  znamená atom vodíku nebo zbytek  
-/ $\text{CH}_2$ /<sub>m</sub>-/ $\text{C}_6\text{H}_4$ /<sub>q</sub>-OH s tím, že  
jeden ze substituentů  $Z^3$  a  $Z^4$   
je atom vodíku a druhý uvedený  
zbytek,

převedou o sobě známým způsobem ve sloučeninu se zbytkem uvedeným pro  $Z^1$  a  $Z^2$ , skupiny  $R^2$  chránící kyselinu se odštěpí, takto získané kyseliny komplexotvorné látky obecného vzorce I s X ve významu vodíku /obecný vzorec I / se nechají zreagovat s minimálně jedním oxidem kovu nebo kovovou solí prvku s atomovým číslem 21-29, 42,44, nebo 57 - 83 a nekonec - jestliže je to požadováno - že přítomné kyselé atomy vodíku substituují kationy anorganických a/nebo organických bází, aminokyselin nebo amidů aminokyselin.

Jako skupiny  $R^2$  chránící kyseliny přichází v úvahu nízké alkylové skupiny, arylové skupiny nebo aralkylové skupiny, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, n-butylová skupina, t-butylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, difenylmethylová skupina, trifenylmethylová skupina, bis-/p-nitrofenyl/-methylová skupina, jakož i trialkylsilylové skupiny.

Odštěpení skupin  $R^2$  chránících skupin se provádí způsoby, které jsou odborníkovi známe/například E.Wünsch,

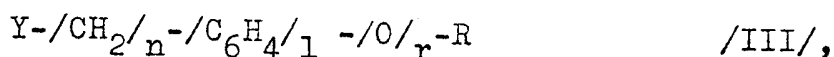
Methoden der org. Chemie / Houben -Weyl /, sv. XV/1 , 4.vydání , 1974 , str. 315 ff /, například hydrolýzou, hydrogenolýzou nebo alkalickým zmýdelněním esterů alkáliemi ve vodně- alkoholickém roztoku, při teplotách 0 až 50 °C. Pro odštěpení t-butylesteru , obzvláště vhodného pro předložené reakce, se používají anorganické nebo organické kyseliny: esterová sloučenina, rozpustěná ve vhodném, bezvodém organickém rozpouštědle , s výhodou ale práškováná suchá látka, se doplní buď roztokem halogenovodíku v ledové kyselině octové, tri - fluoroctovou kyselinou nebo i bortrifluordiethyletherátem v ledové kyselině octové a odštěpí se při teplotách -10 °C až 60 °C , s výhodou při teplotě místnosti.

Sloučeniny obecného vzorce II, sloužící jako edukty pro výrobu komplexotvorných sloučenin podle vynálezu, jsou známy /DOS 3 710 730 a tam citovaná literatura / nebo se mohou syntetizovat analogicky podle tam popsaných výrobních předpisů.

Pro reakci známých alifatických nebo aromatických hydroxysloučenin na odpovídající ~~alkyl~~ arylalkylethery popřípadě dialkaletbery je k dispozici řada metod , které jsou odborníkovi známy z literatury / například J. March.Advanced Organic Chemistry , third edition 1985, str. 342 ff/.

Pro tento účel se sloučeniny obecného vzorce II , kde R<sup>2</sup> znamená skupinu chránící kyseliny, odolnou vůči

alkáliím , rozpustí v polárním aprotickém rozpouštědle, jako například tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo dimethylsulfoxidu a doplní se bází , jako například natriumhydridem, natriumhydroxidem nebo uhličitany alkalických kovů nebo uhličitany alkalických zemin , při teplotách mezi - 30 °C až teplotou varu právě použitého rozpouštědla, s výhodou ale mezi 0 °C až 60 °C . K tomu se přidá sloučenina obecného vzorce III



přičemž Y znamená

nukleofug, jako například Cl,  
Br, J,  $CH_3-C_6H_4SO_3$  nebo  
 $CF_3SO_3$

a ostatní symboly mají stejný význam jako v obecném vzorci I.

Reakční doby činí podle sterické zábrany zúčastněných zbytků 30 minut až 8 hodin.

Alternativně ke shora popsaným reakčním podmínkám se mohou jak arylalkylethery tak i dialkylethery výhodně vyrábět velmi výhodně postupnou katalýzou fází /Starks and Liotta, Phase Transfer Catalysis, Academic Press, N.Y. 1978, str. 128-138.

Pro tento účel se reakce provádí ve dvoufázové směsi

sestavající z vodné báze, s výhodou 30% louhu sodného a organickém aprotickém rozpouštědle nemísitelném s vodou. Jako katalyzátory pro transfer fází přichází v úvahu sloučeniny, které jsou odborníkovi známe, s výhodou ale tetralkylamoniová sůl nebo tetraalkylfosfoniová sůl.

Jestliže je přáním vyrobit sloučeniny obecného vzorce I s  $k, n, l$  a  $r = 0$  a  $R$ , které znamená atom vodíku, pak je možné, vycházejí od odpovídajících nesubstituovaných aminokyselin /například fenylalaninu/, provádět syntézu analogicky metodám známým z literatury.

Jestliže se má syntetizovat řada analogických sloučenin, doporučuje se vyrobit deriváty fenolu popsané v DOS 3 710 730 a redukční odstranění funkčních fenolických skupin způsoby, které jsou odborníkovi známe z literatury. Při tom lze především jmenovat redukci aryldiethylfosfátů titanem, která se <sup>velmi</sup> dá/výhodně provádět i v přítomnosti skupin esterů /S.C. Welch et al., J.Org. Chem., 43, 4797 -99 /1978/ a tam popsané literatury/. Při tom se nejdříve z fenolického eduktu vytvoří reakcí s diethylesterchloridem kyseliny fosforečné v 70 až 100% výtěžku odpovídající aryldiethylfosfát, s výhodou za použití natriumhydridu jako báze v polárním aprotickém rozpouštědle. Potom se redukuje s čerstvě vyrobeným kovovým titanem. S výhodou se pro výrobu vyso-

ce aktivního titanu redukuje chlorid titaniť hořčíkem nebo draslíkem v bezvodém tetrahydrofuranu pod inertním plynem.

K takovéto směsi se přidá shora popsany diethylfosfát a zahřívá se 2 až 24 hodin , s výhodou 6 až 16 hodin pod zpětným tokem. Po ukončení reakce se popřípadě provede chromatografické zpracování. Použitelná je rovněž odpovídajících aryltriflatů redukce/katalyzovaná paládiem podle S. Cacchi et al. Tetr. Lett. 27, 5541-44 /1986/.

Tako získané sloučeniny obecného vzorce I's X ve významu atomu vodíku představují komplexotvorné látky. Mohou se izolovat a čistit nebo bez izolace převést na komplexy kovů obecného vzorce I s minimálně dvěma substituenty X ve významu ekvivalentu iontu kovu.

Kovové komplexy podle vynálezu se vyrábí tak, jak to bylo zveřejněno v patentu DE 3 401 052, tím, že se oxid kovu nebo sůl kovu / například nitrát, acetát , karbonát, chlorid nebo sulfát/ prvku s atomovým číslem 21-29, 42, 44, 58 - 70 rozpustí ve vodě a/nebo nízkém alkoholu / jako methanolu, ethanolu nebo isopropanolu/ nebo se v nich suspenduje a nechá se zreagovat s roztokem nebo suspensí ekvivalentního množství komplexotvorné kyseliny obecného vzorce I's X ve významu atomu vodíku, s výhodou při teplotách mezi 40 až 100 °C a nakonec - jestliže je to žádáno - se přítomné kyselé atomy vodí-

ku skupin kyseliny substituují kationty anorganických a/nebo organických bází, aminokyselin nebo amidů aminokyselin.

Neutralizace se při tom provádí pomocí anorganických bází /například hydroxidů, uhličitánů, nebo hydrogenuhličitánů/ například odvozených od sodíku, draslíku, lithia, hořčíku, nebo vápníku a/nebo organických bází, jako mezi jiným primárních, sekundárních nebo terciárních aminů, jako například ethanolaminu, morfolinu, glukaminu, N-methylglukaminu a N,N-dimethylglukaminu, jakož i bazických aminokyselin, jako například lysinu, argininu a ornithinu.

Pro výrobu neutrálních komplexotvorných sloučenin lze například ke kyselým solím komplexu ve vodném roztoku nebo suspensi přidat tolik požadovaných bází, že se dosáhne bodu neutralizace. Získaný roztok se potom může zahustit ve vakuu do sucha. Často je výhodné, když se vytvořené neutrální sole nechají vysrážet přidávkou rozpouštědel mísitelných s vodou, jako například nízkých alkoholů /metanolu, ethanolu, isopropanolu a jiných/, nízkých ketonů/ acetonu a jiných/, polárních etherů /tetrahydrofuranu, dioxanu, 1,2-dimethoxyethanu a jiných/ a tak získat snadno se izolující a dobře se čistící krystaly. Jako obzvláště výhodné se ukázalo, že je vhodné požadovanou bázi přidat k reakční směsi

již během tvorby komplexu a tím uspořít jeden krok způsobu.

Jestliže kyselé komplexotvorné sloučeniny obsahují více volných kyselých skupin, tak je často výhodné vyrobti neutrální směsné sole, které obsahují jak anorganické, tak i organické kationty.

To se může provést například tím, že se se komplexotvorná kyselina nechá zreagovat ve vodné suspensi nebo roztoku s oxidem nebo solí prvku poskytujícího centrální iont a polovinou množství organické báze nutného pro neutralizaci, vytvořený komplex se izoluje, popřípadě čistí a potom pro dokonalé zneutralizování doplní potřebným množstvím anorganické báze. Sled přidavku bází může být i obrácený.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se vyrábí rovněž osobě známým způsobem, tím, že se komplexotvorné sloučeniny podle vynálezu - popřípadě za přidavku přísad obvyklých v galenice - suspenduje nebo rozpustí ve vodném prostředí a potom se suspense nebo roztok popřípadě sterilizuje. Vhodnými přísadami jsou například fyziologicky nezávadné puíry / jako například tromethamin / , malé přísady komplexotvorných látek / jako například diethylenetriaminpentaoctová kyselina / nebo v případě, že je to zapotřebí, elektrolyty / jako například natriumchlorid / nebo v případě, že je to za-

potřebí antioxidanty jako například kyselinu askorbovou.

Jestliže jsou pro enterální použití nebo jiné účely požadovány suspence nebo roztoky prostředků podle vynálezu ve vodě nebo fyziologickém roztoku kuchyňské soli, smísí se tyto s jenou nebo více pomocnými látkami obvyklými v galenice /například methylcelulózou, laktózou, manitem/ a/nebo tensidem nebo tensidy, například lecitinem, Tween<sup>(R)</sup>, Myrj<sup>(R)</sup> a/nebo aromatickou látkou nebo aromatickými látkami pro úpravu chuti /například etherickými oleji/.

Principiálně je také možné farmaceutické prostředky podle vynálezu vyrobit i bez izolace komplexotvorné soli. Ve všech případech se musí věnovat obzvláštní péče a při výrobě chelátů postupovat tak, aby sole nebo roztoky solí podle vynálezu byly prakticky prosté toxicky působících kovových iontů netvořících komplexy.

To se může zaručit například pomocí kontrolních titrací, během procesu výroby, používajících barevné indikátory, jako například xylenovou oranž. Vynález se proto týká také způsobu výroby komplexotvorných sloučenin a jejich solí. Jako poslední bezpečnostní krok zůstává čištění izolované soli komplexu.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se apliku-

jí v dávce 1  $\mu\text{mol/kg}$  až 5  $\text{mmolů/kg}$  , s výhodou 10  $\mu\text{mol}$  až 0,5  $\text{mmolu /kg}$  soli komplexu podle vynálezu . Při intravenózní injekci se používají vodné formulace s koncentrací 50  $\mu\text{molů/l}$  až 2  $\text{moly/l}$  , s výhodou 100  $\text{mmolů/l}$  až 1  $\text{mol/l}$ . Rektální jakož i orální použití pracuje s výhodou s roztoky o koncentraci 0,1  $\text{mmolu/ l}$  až 100  $\text{mmolů/l}$  . Aplikované objemy se pohybují podle diagnostického účelu mezi 5 ml až 2 l.

Prostředky podle vynálezu splňují různé předpoklady co se týká způsobilosti jako kontrastní prostředky. Tak se vynikajícím způsobem hodí pro zlepšení síly výpovědi obrazu získaného pomocí tomografu s jaderným spinem po enterální nebo parenterální aplikaci a to pomocí zvýšení intenzity jeho signálu. Dále vykazují vysokou účinnost , která je nutná k tomu, aby se tělo mohlo zatěžovat co možná nejmenším množstvím cizích látek, jsou dobře snášena, což je nezbytné pro udržení neinvazivního charakteru vyšetřování.

Dobrá rozpustnost ve vodě a nízká osmolalita prostředků podle vynálezu dovoluje vyrobit vysoce koncentrované roztoky a tím udržet objemovou zátěž oběhu v obhájitelných mezích a vyrovnat zředění pomocí tělesné tekutiny. Dále prostředky podle vynálezu nevykazují vysokou stabilitu pouze in vitro, nýbrž vykazují překvapující stabilitu i in vivo , takže uvolnění nebo výměna

iontů - samo o sobě jedovatých - nevázaných kovalentně v komplexech ,během doby ve které se nové kontrastní prostředky opět úplně vyloučí, se děje co nejpomaleji.

Prostředky podle vynálezu se  $\rho$  mohou používat i pro terapii ozařováním. Tak se komplexy gadolinia na základě velkého záchytného průřezu výborně hodí pro záchytnou neutronovou terapii. Jestliže je prostředek podle vynálezu určen k použití při variantě ozařování navržené R.L. Millsem et al. /Nature vol. 336 /1988/ str. 787/ , tak se musí centrální iont odvozovat od Mössbauerova izotopu jako například  $^{57}\text{Fe}$  nebo  $^{151}\text{Eu}$ .

Při aplikaci prostředku podle vynálezu se tyto mohou podávat i společně s vhodným nosičem jako například sérem nebo fyziologickým roztokem kuchyňské soli. Dávkování je při tom závislé na druhu celulární-poruchy a vlastnostech kovového komplexu ,který se má použít.

#### Příklad 1

a/ di-terc. butyldiester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc. -butoxykarbonylmethyl/-4-/4- methoxybenzyl/-undekánové dikyseliny

1,56 g / 2 mmoly/ di-terc.-butyldiesteru 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-hydroxybenzyl/-undekandikyseliny /příklad 9f DOS 3 710 730/ se v tetrahydrofuranu při 0 °C doplní 66 mg

/ 2,2 mmoly/ 80% natriumhydridu. K tomu se přidá 0,31 g /2,2 mmoly/ jodmethanu a 30 minut se míchá, Potom se roztok doplní vodou, tetrahydrofuran se oddestiluje a vodná emulze se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se promyje vodou, usuší se nad síranem sodným a zahustí.

Výtěžek : 1,55 g /97,6 %/

Vypoč.: C 63,53 H 9,01 N 5,29

Nalez.: C 63,37 H 8,96 N 5,32

b/ 3,6,9 - triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina

1,27 g /1,6 mmolu/ terc. butylesteru popsaného v příkladu la/ se rozpustí ve 25 ml trifluoroctové kyseliny a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se roztok doplní diethyletherem, sražení se od-saje, promyje etherem a usuší ve vakuu při 40 °C nad fosforpentoxidem. Surový produkt se rozpustí ve vodě a rozmíchá se aktivním uhlím. Uhlí se odfiltruje a lyofilizuje se třikrát pro odstranění zbytků trifluor-octové kyseliny.

Výtěžek : 0,62 g /75,4 %/

Vypoč.: C 51,46 H 6,09 N 8,18

Nalez.: C 51,27 H 6,02 N 8,11

c/ komplex gadolinia 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyseliny

513 mg / 1 mmol/ komplexotvorné kyseliny popsané v příkladu lb/ se rozpustí asi ve 30 ml vody a při 80 °C se doplní 181 mg /0,5 mmolem/  $Gd_2O_3$ . Po 30 minutách se téměř čirý roztok zfiltruje a filtrát se suší vymrazováním.

Výtěžek : 649 mg /97,2 %/ ,vztaženo na bezvodou látku

Vypoč.: C 39,57 H 4,23 N 6,29 Gd 23,55

Nalez,: C 39,47 H 4,29 N 6,21 Gd 23,19

Di-natriová sůl komplexu gadolinia

Komplex získaný způsobem popsaným vpředu /500 mg, 0,75 mmolů/se rozpustí v desetinásobném množství vody a pomocí mikrobyrety se doplní 1,5 ml 1 N louhu sddného. Po sušení vymrazováním se získá 533 mg bílých krystalů.

$T_1$  - relaxivita /l/mmol-sec/ činí

ve vodě  $4,54 \pm 0,13$

v plasmě  $6,89 \pm 0,17$

Di-N-methyl-D-glukaminová sůl komplexu gadolinia

3,34 g / 5 mmolů/ komplexu gadolinia se doplná ve 40 ml vody po částech za míchání 1,96 g / 10 mmoly/ N-methyl-D-glukaminu. Po úplném rozpuštění se báze suší vymrazováním.

Zbyde 5,55 g bezbarvé krystalické sloučeniny.

Obsah  $H_2O$  / stanovení podle Karl-Fischera/: 4,73 %

d/ komplex europa 3,6,9-triaza-3,6,9-tris// karboxy-methyl/-4-/4-methoxybenzyl/- undekandikyseliny

5,13 g / 10 mmolů / komplexotvorné kyseliny po - psané v příkladu lb/ se rozpustí asi ve 30 ml vody a při 80 °C 1,76 g / 5 mmoly/  $Eu_2O_3$  . Po 30 minutách se téměř čirý roztok zfiltruje a filtrát se suší vymra - zováním.

Výtěžek : 6,62 g

Analýza / vztaženo na bezvodou látku/

vypoč. : C 39,89 H 4,26 N 6,34 Eu 22,94

nalez.: C 39,71 H 4,38 N 6,17 Eu 22,58

Di-natriová sůl komplexu europa

Komplex vyrobený jak je vpředu popsáno / 497 mg, 0,75 mmolu/ se rozpustí v desetinásobném množství vody a pomocí mikrobyrety se doplní 1,5 ml 1N louhu sodného. Po sušení vymrazováním se získá 540 mg bílých krysta - lů.

Di-N-methyl-D-glukaminová sůl komplexu europa

3,31 g / 5 mmolů / komplexu europa se ve 40 ml vody za míchání po částech doplní 1,96 g / 10 mmoly/ N-methyl-D-glukaminu. Po úplném rozpouštění se báze usuší vymrazová-

ním. Zbyde 5,63 g bezbarvé krystalické sloučeniny.

e/ železitý komplex 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyseliny

5,13 g / 10 mmolů / komplexotvorné kyseliny popsané v příkladu lb se rozpustí asi ve 30 ml vody a při 80 °C se doplní 798 mg / 5 mmoly/  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ . Po 30 minutách se téměř čirý roztok zfiltruje a filtrát se suší vymrazováním.

Výtěžek: 5,66 g

Analýza / vztaheno na bezvodou látku /:

vypoč.: C 46,66 H 4,98 N 7,42 Fe 9,86

nalez.: C 46,71 H 5,03 N 7,38 Fe 9,81

Di-natriová sůl železitého komplexu

Komplex získaný tak jak bylo vpředu popsáno /425 mg, 0,75 mmolu/ se rozpustí v desetinásobném množství vody a pomocí mikrobyrety se doplní 1,5 ml 1N louhu sodného. Po sušení vymrazováním se získá 460 mg bílých krystalů.

Di-N-methyl-D-glukaminová sůl železitého komplexu

2,83 g / 5 mmolů / železitého komplexu se ve 40 ml vody doplní 1,96 g / 10 mmoly/ N-methyl-D-glukaminu za míchání a po částech. Po úplném rozpuštění báze se tato suší vymrazováním. Zbyde 4,83 g bezbarvé krystalické sloučeniny.

Analogickým způsobem se získá s oxidem vizmutitým  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  komplex vizmutu jako dinatriová sůl popřípadě jako di-N-methyl-D-glukaminová sůl.

Příklad 2

a/ di terc-butylester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc. butoxykarbonylmethyl/-5-/4-methoxybenzyl/-undekandikyseliny

3,9 g / 5 mmolů / di-terc.-butylesteru 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc.- butoxykarbonylmethyl/-5-/4-hydroxybenzyl/-undekandikyseliny / příklad 17d DOS 3 710 730/ se nechá zreagovat podle předpisu uvedeného v příkladu 1a/ na 3,61 g / 91 % teor./ titulní sloučeniny.

Vypoč. C 63,53 H 9,01 N 5,29

Nalez.: C 63,59 H 9,07 N 5,27

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-5-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina

3,18 g / 4 mmoly/ terc. butylesteru popsaného v příkladu 2a/ se zpracuje podle předpisu uvedeného v příkladu 1b/ s kyselinou trifluoroctovou a dále zpracuje. Získá se 1,62 g / 79 % teor./ bezbarvého lyofilizátu.

Vypoč.: C 51,46 H 6,09 N 8,18

Nalez.: C 51,34 H 6,14 N 8,11

c/ komplex gadolinia 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-5-/4-methoxybenzyl/-undekandikyseliny

1,03 g / 2 mmoly / komplexotvorné kyseliny popsané v příkladu 2b/ se zpracují na komplex podle předpisu uvedeného v příkladu 1c/. Získá se 1,32 g / 99 % teor./ bezbarvého lyofilizátu.

Vypoč. : C 39,57 H 4,23 N 6,29 Gd 23,55

Nalez.: C 39,51 H 4,19 N 6,25 Gd 23,61

$T_1$ -relaxivita / 1/mmol.sec/ činí

ve vodě  $4,17 \pm 0,14$

v plasmě  $6,61 \pm 0,18$

### Příklad 3

di-terc.-butylester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris -/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4- $\square$ 4 - /4-methoxybenzyloxy/-benzyl/-undekandikyselina

1,56 g / 2 mmoly/ di-terc- butylesteru 3,6,9-triaza -3,6,9-tris/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-hydroxybenzyl/-undekandikyseliny / příklad 9f DOS 3 710 730/  
doplňuje

se : v tetrahydrofuranu při 0 °C se

66 mg / 2,2 mmoly/ 60% natriumhydridu, K tomu se přidá-

0,3 ml / 2,2 mmoly / 4- methoxybenzylchloridu a míchá se přes noc-Potom se roztok doplní vodou, tetrahydro -

furan se oddestluje a vodná emulze se extrahuje di-  
ethyletherem. Organická fáze se promyje vodou, usuší  
nad síranem sodným a zahustí. Získaný bezbarvý olej  
se chromatografuje na silikagelu /ether/hexan 1 : 1/.

Výtěžek: 1,17 g / 65 % teor./ bezbarvého oleje

Vypoč. : C 65,38 H 8,62 N 4,67

Nalez.: C 65,29 H 6,65 N 4,59

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-  
[4-/4-methoxybenzyloxy/-benzyl]undekandikyselina

1,80 g / 2 mmoly/ terc. butylesteru popsaného  
v příkladu 3a se zpracují podle analogického předpi-  
su jaký je uveden v příkladu 1b/ s trifluoroctovou  
kyselinou a nechají se zreagovat na 905 mg /73 %  
teor./ bezbarvého, vločkovitého lyofilizátu.

Vypoč.: C 56,21 H 6,02 N 6,78

Nalez.: C 56,10 H 5,98 N 6,82

c/ komplex gadolinia 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-  
/karboxymethyl/-4-[4-/4-methoxybenzyloxy/-benzyl]  
undekandikyselina

620 mg /1mmol/ komplexotvorné kyseliny popsané  
na komplex  
v příkladu 3b/ se zpracuje/analogicky jako v příkla-  
du 1c/ a dále zpracuje. Získá se 758 mg / 98 % teor./

Vypoč. C 45,01 H 4,43 N 5,43 Gd 20,32

Nalez. C 44,93 H 4,49 N 5,37 Gd 20,18

$T_1$ -relaxivita / 1/nmol.sec./ činí

ve vodě  $4,23 \pm 0,16$

v plasmě  $6,99 \pm 0,13$

#### Příklad 4

diethylfosfát di-terc.-butylesteru 3,6,9-triaza-  
3,6,9-tris-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-hydroxy-  
benzyl/-undekandikyselina

11,2 g / 14,36 mmolů/ fenolu popsaného v DOS  
3 710 730 / příklad 9f/ se rozpustí ve 100 ml absolut-  
ního tetrahydrofuranu /THF/. K tomu se přidá 380 mg  
/15,8 mmolů/ natriumhydridu / vyrobeného z 50 % NaH  
v parafinovém oleji trojnásobným promytím s 10 ml THF/.  
Po 30 minutách se při teplotě místnosti přidá 2,60 g  
/15,0 mmolů/ diethylesterchloridu kyseliny fosforeč-  
né a míchá se 24 hodin při teplotě místnosti.

Roztok se zředí 500 ml etheru a třikrát se pro-  
myje 300 ml 10% louhu sodného. Po usušení organické fá-  
ze nad síranem hořečnatým se ve vakuu zahustí a zby-  
tek se přečistí Flash-chromatografií / eluční šínidlo/  
ether/hexan = 1 : 1 /.

Výtěžek: 11,97 g / 91 % teorie/ světležlutého oleje

Vypoč. : C 59,00 H 8,58 N 4,59 P 3,38

Nalez. / C 58,88 H 8,63 N 4,63 P 3,30

b/ di terc.-butylester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-  
/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-benzyl-undekandikyse -  
lina

Směs sestávající z 1,33 g / 8,62 mmolů/ bezvodé-  
ho chloridu titanitého a 1,02 g / 26,09 mmolů/ jemně  
rozřezaného draslíku ve 20 ml tetrahydrofuranu se za-  
hřívá v atmosféře argonu 1 hodinu pod zpětným tokem.

K této směsi se během 15 minut přikape 11,5 g  
/12,55 mmolů / sloučeniny popsané v příkladu 4a/ v  
50 ml tetrahydrofuranu. Potom se zahřívá 8 hodin pod  
zpětným tokem. Ochladí se v ledové lázni, opatrně se  
přidá 20 ml methanolu, pak 100 ml vody a extrahuje se  
třikrát 200 ml etheru. Organické fáze se usuší nad sí-  
ranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chro-  
matografuje na silikagelu / eluční činidlo : hexan/  
ether = 2:1 / Získá se 8,9 g / 93 % teorie/ titulní  
sloučeniny jako bezbarvý olej, který když se nechá stát  
krystaluje.

Vypoč.: C 64,46 H 9,10 N 5,50

Nalez.: C 64,54 H 9,15 N 5,41

c/ 3,6,9-3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-  
4-benzylundekandikyselina

7,64 g /10 mmolů / terc. butylesteru popsaného  
v příkladu 4b/ se nechá zreagovat analogicky jako po-  
dle předpisu uvedeného v příkladu 1b/ na 4,01 g /83 %  
teorie/ titulní sloučeniny.

Vypoč. C 52,17 H 6,05 N 8,69

nalez.: C 52,23 H 5,99 N 8,73

d/ komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-  
/karboxymethyl/-4-benzylundekandikyselina

2,42 g / 5 mmolů / komplexotvorné kyseliny popsa-  
né v příkladu 4c/ se nechají zreagovat podle analogické-  
ho předpisu uvedeného v příkladu 1c/ na 3,14 g / 98,5 %  
teorie / titulní sloučeniny. Získá se komplex gadolinia  
jako bezbarvý, vločkovitý lyofilizát.

Vypoč.: C 39,55 H 4,11 N 6,59 Gd 24,66

Nalez.: C 39,47 H 4,19 N 6,52 Gd 24,88

$T_1$ -relaxivita /l/mmol.sec/ činí :

ve vodě  $4,54 \pm 0,13$

v plasmě  $6,89 \pm 0,17$

komplex yterbia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/kar-  
boxymethyl/-4-benzylundekandikyselina

Analogicky jako při výrobě komplexu gadolinia

se získá odpovídající komplex yterbia, když se místo  $Gd_2O_3$  použije  $Yb_2O_3$ .

Příklad 5

a/ di-terc.-butylester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-  
/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-benzyloxymethylundekan-  
dikyselina

K dobře promíchané suspensi sestávající ze 14,1 g  
/20 mmolů / di-terc.-butylđiesteru 4-hydroxymethyl-3,  
6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-un-  
dekandikyseliny a 0,3 g tetrabutylamoniumhydrogensul-  
fátu ve 200 ml dichlormethanu / 200 ml 30% louhu sod-  
ného se během 30 minut při teplotě místnosti přikape  
7,2 ml / 60 mmolů / benzylbromidu a potom se míchá 8  
hodin.

K této suspensi se přidá 400 ml vody, organická  
fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje po  
150 ml dichlormethanu. Po usušení spojených organic-  
kých fází nad síranem hořečnatým se chromatografuje  
na silikagelu / ether/hexan = 1:1 /. Získá se 13,0 g  
/82 % teorie/ titulní sloučeniny jako bezbarvý olej.

Vypoč.: C 63,53 H 9,01 N 5,29

Nalez.: C 63,42 H 9,07 N 5,21

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-benzyloxymethylundekandikyselina

7,94 g / 10 mmolů / terc. butylesteru popsaného v příkladu 5a/ se nechají zreagovat podle analogického předpisu jaký byl uveden v příkladu 1B/ na 4,06 g / 79 % teorie/ titulní sloučeniny.

Vypoč.: C 51,46 H 6,09 N 8,18

Nalez.: C 51,51 H 6,06 N 8,12

c/ komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-benzyloxymethylundekandikyselina

2,57 g / 5 mmolů / komplexotvorné kyseliny popsané v příkladu 5b/ se nechá zreagovat analogicky podle předpisu uvedeného v příkladu 1c/ na 3,30 g / 98,9 % teorie / titulní sloučeniny. Získá se bezbarvá, vločkovitá pevná látka.

Vypoč. : C 39,57 H 4,23 N 6,29 Gd 23,55

Nalez.: C 39,51 H 4,26 N 6,35 Gd 23,27

$T_1$ -relaxivita /l/mmol.sec/ činí

ve vodě  $4,39 \pm 0,12$

v plasmě  $6,31 \pm 0,15$

#### Příklad 6

bis-/terc.-butylester/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-karboxymethoxybenzyl/-undekandikyselina

23,40 g / 30 mmolů / di-terc.-butylesteru 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-karboxymethoxybenzyl/-undekandikyselina /příklad 9f DOS 3 710 730/ se doplní v tetrahydrofuranu při 0 °C 2,7 g / 90 mmolů / 80% natriumhydridu. K tomu se přikape 6,25 g / 45 mmolů / kyseliny bromoctové v tetrahydrofuranu, 1 hodinu se míchá při 0 °C a přes noc se pak míchá ještě při teplotě místnosti.

Potom se roztok dolní vodou, tetrahydrofuran se oddestiluje a vodná fáze se extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se usuší nad síranem sodným a zahustí.

Zbytek se chromatografuje na silikagelu směsí elučního činidla dioxan/methanol/triethylamin /15 : 4 : 1 /; spojené frakce se zahustí a rozdělí se mezi ethylester kyseliny octové a 1 N kyselinu citronovou. Získá se 21,8 g /87 % teorie/ jako bezbarvý olej.

Vypoč.: C 61,63 N 3,54 N 5,01

nalez.: C 61,62 H 8,62 N 4,95

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-/4-karboxymethoxybenzyl/-undekandikyselina

21,0 g / 25 mmolů / terc.-butylesteru popsaného v příkladu 1 b/ se nechá zreagovat na 11,0 g / 73,9 % teor./ titulní sloučeniny.

Vypoč.: C 49,55 H 5,60 N 7,54

Nalez.: C 49,31 H 5,51 N 7,47

c/ komplex gadolinia 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-/karboxymethoxybenzyl/-undekandikyselina

5,57 g / 10 mmolů / komplexotvorné kyseliny popsané v příkladu 6b/ se nechá zreagovat podle analogického předpisu uvedeného v příkladu 16/ na 7,01 g /98,5 % teorie/ titulní sloučeniny

Vypoč.: C 38,81 H 3,96 N 5,90 Gd 22,09

Nalez.: C 38,75 H 3,89 N 5,97 Gd 21,93

$T_1$ -relaxivita /l/mmol.sec/ činí

ve vodě  $5,00 \pm 0,01$

v plasmě  $7,10 \pm 0,08$

#### Příklad 7

Výroba roztoku sodné sole komplexu trojmocného gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-benzylloxymethylundekandikyseliny

6,69 g / 10 mmolů / komplexu gadolinia získaného podle příkladu 5c/ se rozpustí v 70 ml vody pro injekce /p.i./ a po kapkách se doplní 1 N louhem sodným, až do dosažení pH 7,2. Po přidavku 0,02 g tromethaminu se doplní vodou p.i. na 100 ml, roztok se naplní do lahviček

a tepelně sterilizuje.

Příklad 8

a/ di-terc.-butyldiester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-  
/terc.- butoxykarbonylmethyl/-4-/4-ethoxybenzyl/-unde-  
kandikyselina

5,85 g /7,5 mmolů / <sup>di-terc.-butyldiesteru</sup> /3,6,9-triaza-3,6,9-tris/terc.-  
butoxykarbonylmethyl/-4-/4-hydroxybenzyl/-undekandiky-  
selina /příklad 9f DOS 3 710 730/ se ve 100 ml tetra-  
hydrofuranu doplní při 0 °C 0,30 g / 10 mmoly/ 80%  
natriumhydridu. K tomu se přidá 1,56 g / 10 mmolů/ jod-  
ethanu a míchá se 3 hodiny. Potom se roztok doplní vo-  
dou, tetrahydrofuran se oddestiluje a vodná emulze se  
extrahuje diethyletherem. Surový produkt získaný po usu-  
šení nad síranem sodným a zahuštěním rozpouštědla, se  
chromatografuje na silikagelu / systém : hexan/ether/  
/triethylamin 70:30:5/.

Výtěžek : 4,0 g / 66 %/.

Analýza / vztaženo na bezvodou látku /:

vypoč.: C 63,91 H 9,11 N 5,20

Nalez.: C 63,67 H 9,05 N 5,28

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-  
ethoxybenzyl/-undekandikyselina

3,64 g / 4,5 mmolů / terc. butylesteru popsaného v příkladu 8a/ se rozpustí ve 25 ml kyseliny tri-fluorooctové, míchá se jednu hodinu při teplotě místnosti a zpracuje se analogicky jako v příkladu 1b/.

Výtěžek : 1,2 g / 50,6 % /

Analýza / vztaženo na bezvodou látku /:

vypoč.: C 52,36 H 6,31 N 7,97

Nalez.: C 52,21 H 6,39 N 7,84

#### Příklad 9

di-terc. butyldiester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc. butoxykarbonylmethyl/-4-/4-butoxybenzyl/-undekandikyselina

5,85 g /7,5 mmolů / di-terc-butyldiesteru 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/terc-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-hydroxybenzyl/-undekandikyseliny /příklad 9f DOS 3 710 730/ se nechají zreagovat analogicky jako v příkladu 8a s 1,84 g / 10 mmoly/ 1-jodethanu a zpracuje se dále způsobem popsaným v tomto příkladu.

Výtěžek : 4,1 g /65,4 %/

Analýza / vztaženo na bezvodou látku/:

vypoč.: C 64,64 H 9,28 N 5,03

Nalez.: C 64,82 H 9,37 N 4,96

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/4-/4-butoxybenzyl/-undekandikyselina

3,34 g / 4 mmoly/ terc.-butylesteru popsaného v příkladu 9a se rozpustí ve 20 ml kyseliny trifluor-  
octové, míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti a zpra-  
cuje se dále analogicky jako v příkladu 1b.

Výtěžek: 1,36 g / 61,0 % /

Vypoč.: C 54,04 H 6,71 N 7,57

Nalez.: C 53,38 H 6,63 N 7,41

c/ dinatriová sůl komplexu gadolinia s 3,6,9-  
triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-butoxybenzyl/-  
undekandikyselina

556 mg / 1 mmol/ komplexotvorné kyseliny popsa-  
né v předu uvedeném příkladu se doplní 40 ml vody a  
při 80 °C se zpracuje na komplex se 181 mg /0,5 mmol-  
em/  $Gd_2O_3$ . Potom se neutralizuje 2 ml 1 N NaOH, pro-  
míchá s aktivním uhlím, zfiltruje a filtrát se suší  
vymrazováním.

Výtěžek : 711 mg /94,3%/

Analýza / vztaženo na bezvodou látku/:

Vypoč.: C 39,83 H 4,28 Gd 20,86 N 5,58 Na 6,10

Nalez.: C 39,61 H 4,35 Gd 20,51 N 5,49 Na 6,17

$T_1$ -relaxivita /l/mmol.sec/ činí

ve vodě  $5,80 \pm 0,26$

v plasmě  $14,20 \pm 0,98$

Analogickým způsobem se získá s oxidem europitým  $\text{Eu}_2\text{O}_3$  odpovídající komplex europa.

Vypoč.: C 40,11 H 4,31 Eu 20,30 N 5,61 Na 6,14

Nalez.: C 39,97, H 4,39 Eu 20,02 N 5,72 Na 6,25

Analogickým způsobem se získá s oxidem železitým  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  odpovídající komplex železa

Vypoč.: C 46,03 H 4,94 Fe 8,56 N 6,44 Na 7,05

Nalez.: C 45,88 H 5,03 Fe 8,30 N 6,50 Na 7,11

#### Příklad 10

di-terc-butyldiester 3,6,9-triaza-3,6,9-tris -  
/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-benzyloxybenzyl/-un-  
dekandikyselina

5,85 g / 7,5 mmolů / 3,6,9-triaza-3,6,9-tris -  
/terc.-butoxykarbonylmethyl/-4-/4-hydroxybenzyl/-un-  
dekandikyselina /příklad 9f DOS 3 710 730/ se nechá  
zreagovat abalogicky jako v příkladu 8a s 1,71 g /10  
mmoly/ benzylbromidu a způsobem popsáným v tomto pří-  
kladu se zpracuje.

Výtěžek : 4,9 g /75,1 % /

Analýzy / vztaženo na bezvodou látku /

Vypoč.: C 66,25 H 8,69 N 4,83

Nalez.: C 66,14 H 8,77 N 4,83

b/ 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-benzyloxybenzyl/-undekandikyselina

3,48 g /4 mmoly/ terc. butylesteru popsaného v příkladu 10a se rozpustí ve 20 ml kyseliny trifluor-octové, míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti a zpracuje se analogicky jako v příkladu 1b.

Výtěžek : 1,33 g /56,5 % /

Analýza / vztaženo na bezvodou látku /:

Vypoč.: C 57,04 H 5,98 N 7,13

Nalez.: C 56,89 H 6,03 N 7,21

c/ dinatriová sůl komplexu gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-benzoyloxybenzyl/-undekandikyselina

590 mg / 1 mmol/ komplexotvorné kyseliny popsané v předu uvedeném příkladu se doplní 40 ml vody a 1 ml 1 N NaOH a při 80 °C se zpracuje s 181 mg /0,5 mmolu/  $Gd_2O_3$  na komplex. Potom se ještě neutralizuje 1 ml 1 N NaOH, promíchá s aktivním uhlím, zfiltruje a filtrát se suší vymrazováním.

Výtěžek : 703 mg/89,2 % /

Analýza / vztaženo na bezvodou látku /:

Vypoč.: C 42,69 H 3,84 Gd 19,96 N 5,33 Na 5,84

Nalez.: C 42,83 H 3,91 Gd 19,57 N 5,26 Na 5,99

$T_1$ -relaxivita / l/mmol.sec./ činí :

ve vodě :  $5,81 \pm 0,11$

v plasmě :  $16,35 \pm 1,01$

Analogickým způsobem se získá s oxidem europiumitým  $\text{Eu}_2\text{O}_3$ , odpovídající komplex europa

Vypoč. C 42,98 H 3,86 Eu 19,42 N 5,37 Na 5,88

Nalez.: C 43,10 H 3,91 Eu 19,13 N 5,27 Na 5,99

Analogickým způsobem se získá s oxidem železitým  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , odpovídající komplex železa:

Vypoč.: C 48,99 H 4,41 Fe 8,14 N 6,12 Na 6,70

Nalez.: C 48,73 H 4,57 Fe 8,29 N 6,03 Na 6,85

#### Příklady pro NMR diagnostiku in vivo

Pomocí tomografu s jaderným spinem firmy General Electric ,který byl speciálně vyvinut pro pokusný výzkum na zvířatech, byly provedeny snímky v různých dobách po aplikaci dinatriové soli komplexu gadolinia z příkladu 1c/ u krys.

Pomocí tomografu s jaderným spinem /CST 2 T/ byly provedeny snímky se spinovým echem při 2 teslech /doba TR 400 ms a doba TE 20 ms/. Tloušťka vrstvy této

T<sub>1</sub>-hmotnostní sekvence snímku činila 3 mm, matrice snímku byly 128 x 128.

Kontrastní prostředek byl aplikován intravenózně do ocasní žíly samčí oholené krysy /Lew/mol/, hmotnosti 190 g, v dávce 0,06 mmolu/kg. Zvíře mělo Brown-Pearceův nádor ve stehnu a bylo pro prohlídku narkotizováno i.m. dávkou Ketavet/Rompunu.

V koronárním slepém snímku /baseline / jsou viditelné různé tmavé struktury v břiše. Diferenciace mezi průsvitem střeva a žaludkem nebyla možná.

Jednu minutu po aplikaci je již viditelné v močovém měchýři první zvětšení. Velký vzrůst kontrastu v žaludku je zřetelný po 45 minutách po injekci. 60 minut p.i. lze pozorovat dobré znázornění nádoru /ve výšce referenční trubice/ močového měchýře a žaludku. Kromě toho je zřejmé odlišení střeva. Tím je umožněna diferenciace střevních kliček, tuku jakož i lymfatických uzlin /lymphomen/. Nápadný je i kontrast ledvinných pánviček, tyto jsou ještě lépe znázorněny po 65 minutách po injekci v poněkud jiné vrstvě. 180 minut p.i. je zvětšení kontrastu zřetelně viditelné i na axiálním snímku v oblasti jater. Tím se podaří diferenciovat žaludek, játra, dvanácterník a pankreas.

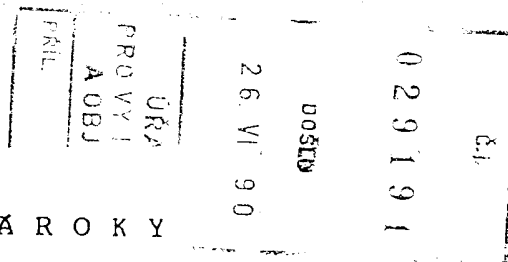
## Příklad 2

U pokusných zvířat se jednalo o samičí krysy kmene Lew/Mol s hmotností 160 až 180 g. Před zobrazením byla zvířata narkotizována /Rompun<sup>R</sup>/ + Ketavet<sup>R</sup>/ a pro aplikaci kontrastního prostředku byl do ocasní žíly zaveden kate<sup>tr</sup>. Zobrazení se provádělo v MRI-experimentálním přístroji firmy General Electric / intenzita pole 2 tesly/. Nejdříve byly snímky vytvořeny bez kontrastního prostředku s T<sub>1</sub>-hmotnostní sekvencí spinového echa /TR = 400 msec, TE = 20msec, axiální rovina řezu, tloušťka vrstvy 3mm/. Játra se ukazují nyní při normální intenzitě signálu; žaludek má tendenci jevit se tmavší než játra. V případě zvířete 1 vykazuje žaludek zčásti skutečně velké intenzity signálu. Toto lze přičítat zbytku potravy, který je v žaludku obsažen v relativně velké koncentraci /zvířata nedostala 6 hodin před prohlídkou žádnou potravu/. Zvíře<sup>ti</sup> 3 byl 3 týdny před pokusem implantován osteogenní sarkom; tento je na slepém snímku isodentní a neohraničitelný. Dávkování kontrastního prostředku se provádělo pomocí kate<sup>tr</sup> zavedeného do ocasní žíly, v dávce 0,1 mmolu Gd/kg / koncentrace roztoků 0,05 mmolu Gd/ml v 0,9% NaCl/ pro všechny tři látky.

U všech 3 látek je možné zaznamenat po 90 minutách popřípadě 60 minutách p.i. zřetelné zvětšení<sup>kontrastu</sup> jater, kte-

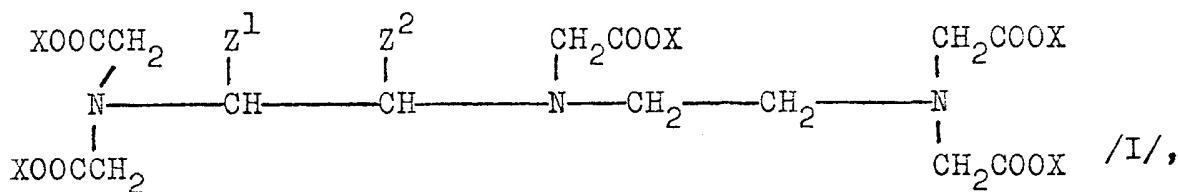
ré lze přičítat snímku přes hepatocyty a v tuto dobu je nebylo možné po aplikaci až dosud jediného na trhu se vyskytujícího kontrastního prostředku pro tomografii s jaderným spinem, Magnevistu<sup>R/</sup>, pozorovat. V případě zvířete 3 se nyní kromě toho pozná zřetelně tumor, který kontrastní prostředek nepřijme, ~~po~~ případě ho přijme jen ve velmi nízkém podílu.

Dále se u všech látek ukazuje - nejmarkantněji u příkladu 10c/, nejméně u příkladu 8c/ - velké zvětšení kontrastu žaludku . Toto nabízí dále dodatečné diagnostické možnosti s ohledem na lepší ohraničení jater a žaludku.



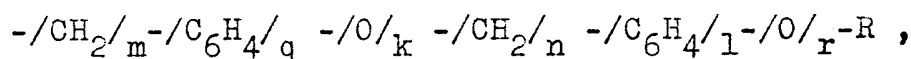
# P A T E N T O V E   N Ā R O K Y

## 1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde

$\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  znamená *nezávisle na sobě* <sup>atom vodíku nebo</sup> zbytek



kde znamenají

$\text{m}$  a  $\text{n}$  čísla 0 až 20,

$\text{k}$ ,  $\text{l}$ ,  $\text{q}$  a  $\text{r}$  čísla od 0 až 1 a

$\text{R}$  atom vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylový zbytek substituuovaný popřípadě  $\text{OR}^1$  nebo skupina  $\text{CH}_2\text{COOR}^1$  s  $\text{R}^1$  ve významu atomu vodíku  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylového zbytku nebo benzylovou skupinu,

X znamená atom vodíku a/nebo ekvivalent kovového iontu prvku s atomovým číslem 21-29, 42, 44 nebo 57-83, s tím, že nejméně dva ze substituentů X znamenají ekvivalent iontu kovu, přičemž jeden ze substituentů  $Z^1$  a  $Z^2$  je atom vodíku a druhý neznámá atom vodíku a v případě kdy n a l znamenají číslo 0, neznámá k a r současně číslo 1 a  $Z^1$  nebo  $Z^2$  neznámají  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  nebo  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-/\text{CH}_2/5-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  a  $-\text{O}/_r-\text{R}$  není  $-\text{OH}$ ,

jakož i jejich sole s anorganickými a/nebo organickými báze, aminokyselinami nebo amidy aminokyselin.

2. Sloučeniny podle bodu 1, vyznačující se tím, že  $Z^1$  znamená atom vodíku a  $Z^2$  zbytek  $-\text{CH}_2/_m-\text{C}_6\text{H}_4/_q-\text{O}/_k-\text{CH}_2/_n-\text{C}_6\text{H}_4/_l-\text{O}/_r-\text{R}$ .

3. Sloučeniny podle bodu 1, vyznačující se tím, že  $Z^2$  znamená atom vodíku a  $Z^1$  zbytek  $-\text{CH}_2/_m-\text{C}_6\text{H}_4/_q-\text{O}/_k-\text{CH}_2/_n-\text{C}_6\text{H}_4/_l-\text{O}/_r-\text{R}$ .

4. Sloučeniny podle bodu 1, vyznačující se tím, že  $Z^1$  popřípadě  $Z^2$  znamenají zbytky

$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ .

5. Komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-

tris/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina;

komplex europa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina;

komplex trojmočného železa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina;

komplex vizmutu s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina;

komplex gadolinia<sup>s</sup> 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-5-/4-methoxybenzyl/-undekandikyselina;

komplex gadolinia<sup>s</sup>/3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-methoxybenzyloxy/-benzyl/-undekandikyselina;

komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-benzylundekandikyselina;

komplex yterbia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-benzylundekandikyselina ;

komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-benzylloxymethylundekandikyselina;

komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9, -tris/karboxymethyl/-4-/4-karboxymethoxybenzyl/-undekandikyselina;

komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-ethoxybenzyl/- undekandikyselina ;

komplex europa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-4-/4-ethoxybenzyl/-undekandikyselina;

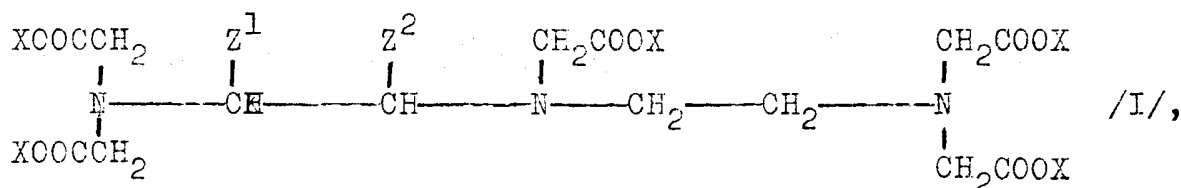
komplex železa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-  
4-/4-ethoxybenzyl/-undekandikyselina;  
komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxyme-  
thyl/-4-/4-butoxybenzyl/-undekandikyselina;  
komplex europa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-  
4-/4-butoxybenzyl/-undekandikyselina;  
komplex železa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymet -  
hyl/-4-/4-butoxybenzyl/-undekandikyselina;;  
komplex gadolinia s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxyme-  
thyl/-4-/4-benzyloxybenzyl/-undekandikyselina;  
komplex europa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymethyl/-  
4-/4-benzyloxybenzyl/-undekandikyselina ;  
komplex železa s 3,6,9-triaza-3,6,9-tris/karboxymet -  
hyl/-4-/4-benzyloxybenzyl/-undekandikyselina;

6. Farmaceutický prostředek obsahující nejméně jednu fyziologicky snesitelnou sloučeninu podle bodu 1 až 5 ,popřípadě s přísadami obvyklými v galenice.

7. Použití nejméně jedné fyziologicky nezávadné sloučeniny podle bodů pro výrobu prostředků pro NMR-diagnostiku ,rentgenovou diagnostiku a léčbu ozařo -  
váním.

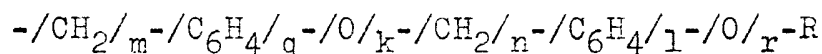
8. Použití nejméně jedné fyziologicky snesitelné sloučeniny podle bodů 1 až 5 pro výrobu prostředků pro NMR-diagnostiku : re -  
nálního a hepatobiliárního systému.

9. Použití minimálně jedné fyziologicky snesitelné sloučeniny obecného vzorce I



kde znamenají

$\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek



kde znamenají

m a n čísla 0 - 20

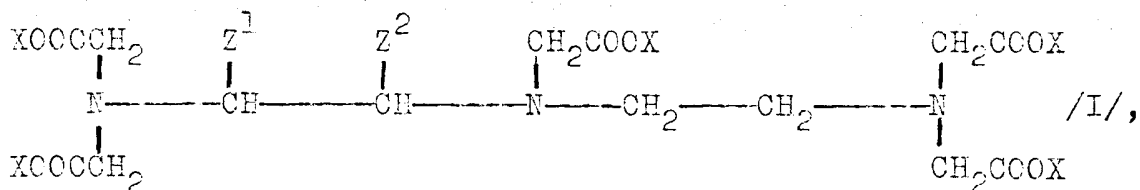
k, l, q a r čísla 0 a 1 a

R atom vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylový zbytek popřípadě substituovaný  $\text{OR}^1$  nebo skupinou  $\text{CH}_2\text{COOR}^1$  a  $\text{R}^1$  ve významu atomu vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylového zbytku nebo benzylovou skupinu,

X atom vodíku a/nebo ekvivalent kovového iontu prvku s atomovými čísly 21-29, 42, 44 nebo 57-83, s tím, že minimálně dva ze substituentů X znamenají ekvivalent kovového iontu, jeden ze substituentů  $\text{Z}^1$  a  $\text{Z}^2$  znamená atom vodíku a druhý neznámá atom vodíku a v případě kdy n a l znamenají číslo 0, k a r neznámá současně číslo 1, jakož i jejich solí a anorganickými a/nebo organickými bázemi, aminokyse-

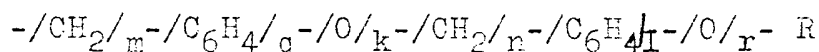
nami nebo anidy aminokyselin pro výrobu prostředků pro NMR-diagnostiku žaludečně-střevního traktu.

#### 10. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I



kde znamenají

$Z^1$  a  $Z^2$  nezávisle na sobě atom vodíku nebo zbytek



kde znamenají

m an n číslo 0 až 20

k, l, q a r čísla 0 a 1 a

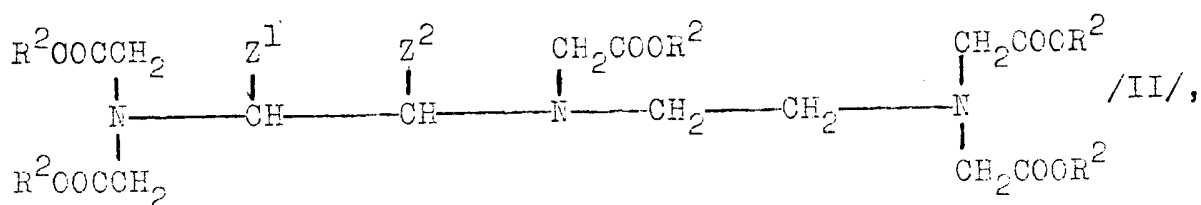
R atom vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylový zbytek popřípadě substituovaný  $\text{OR}^1$  nebo skupinou  $\text{CH}_2\text{COOR}^1$  s  $\text{R}^1$  ve významu atomu vodíku,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkylového zbytku nebo benzylovou skupinu,

X atom vodíku a/nebo ekvivalent kovového iontu prvku s atomovým číslem 21-29, 42, 44 nebo 57 - 83, s tím, že nejméně dva ze substituentů X znamenají ekvivalent kovového iontu, jeden ze substituentů  $Z^1$  a  $Z^2$  znamená atom vodíku a druhý neznámá atom vodíku, že v případě kdy m a l znamenají číslo 0, k a r ne-

znamená současně číslo 1, že  $Z^1$  nebo  $Z^2$  neznamenají  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  nebo  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-/\text{CH}_2/5-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  a že  $-\text{O}/\text{r}-\text{R}$  není  $-\text{OH}$ , jakož i jejich soli s anorganickými a/nebo organickými bázemi, aminokyselinami nebo aridy aminokyselin,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce

II



kde

$\text{R}^2$  je skupina ochránící kyseliny

$Z^3$  a  $Z^4$  znamenají atom vodíku nebo zbytek

$-\text{CH}_2/\text{m}-/\text{C}_6\text{H}_4/\text{q}-\text{OH}$  s tím, že jeden ze substituentů  $Z^3$  a  $Z^4$  znamená atom vodíku a druhý uvedený zbytek,

se nechají známým způsobem převést na sloučeninu se zbytkem uvedeným pro  $Z^1$  a  $Z^2$ , skupina  $\text{R}^2$  ochránící kyselinu se odštěpí, takto získané komplexotvorné kyseliny obecného vzorce I s  $\text{X}$  ve významu atomu vodíku se nechají zreagovat s minimálně jedním kovovým oxidem nebo kovovou solí prvku s atomovým číslem 21-29, 42, 44 nebo 57-83 a nakonec v případě, že je to žádáno se přítomné kyseliny

lé atomy vodíku substituují kationy anorganických a/ nebo organických bází, aminokyselin nebo amidů aminokyselin.

11. Způsob výroby farmaceutických prostředků podle bodu 6, vyznačující se tím, že se ve vodě, fyziologickém roztoku kuchyňské sole nebo roztoku proteinu rozpustěná nebo suspendovaná komplexní sloučenina, popřípadě s přísadami obvyklými v galenice, převede na formu vhodnou pro enterální nebo parenterální aplikaci.

JUDr. Miloš VŠETČKA  
Advokátní poradna č. 10  
115 04 PRAHA 1, Žitná 25