

5026/50

3703

52.382/SZB

59370

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

**Kivonat**

**Kelátképzők radioaktív izotópokkal való komplexképzésre, ezek  
fémkomplexei és azok alkalmazása diagnosztikai és terá-  
piás célokra**

**INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GmbH, KLINIK RUDOLF VIRCHOW  
EPRLEIN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG**

**A bejelentés napja: 1990.08.15.**

**Elsőbbsége: 1989.09.11. / P 39 30 674.7 /**

**NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG**

**A találmány /I/ általános képletű vegyületekre vonatkozik;  
e képletben**

**A jelentése funkcionális és/vagy aktivált C csoport, amely ön-  
magukban szelektíven feldusuló vegyületek kapcsolására szol-  
gál, vagy egy, a C csoporton keresztül kapcsolt, önmagában  
szelektíven kapcsolt vegyületet tartalmazhat,**

**B jelentése fémionokat hordozó csoportok koordinatív megkötésé-  
re szolgáló funkciós csoport és**

**B' jelentése megegyezik B-ével.**

As új vegyületek radioaktív fémionok, különösen rémium- és technécium-izotópok komplexbe kötésére szolgálnak; különösen az orvosi diagnosztikában és a terápia területén alkalmazzák a találmány szerinti vegyületeket.

F

I. d'el - ✓

5026/50

3700

52.382/SZE

S.B.G. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 163-3733

59370

A

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

NS205-

COTC 215/00

CO7D 309/12

CO7F 13/00

CO7C 331/00

303/36

AGIK 31/35

CO7C 249/00

233/91

AGIK 31/135

CO7C 211/00

207/335

AGIK 49/02

333/20

**Kelátképzők radioaktív izotópokkal való komplexképzésre,  
ezek fémkomplexei és azok alkalmazása diagnosztikai és te-  
rápiás célokra**

**INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GmbH, KLINIK RUDOLF VIRCHOW  
BERLIN, NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG**

**Feltalálók: dr. NEUMEIER Reinhard, BERLIN**

**dr. KRAMP Wolfgang, BERLIN**

**dr. MÄCKE Helmut R., LÖRRACH**

**NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG**

**A bejelentés napja: 1990.08.15.**

**Elsőbbsége: 1989.09.11. / P 39 30 674.7 /**

**NÉMET SZÖVETSÉGI KÖZTÁRSASÁG**

**A radioaktív fémionokat, többnyire egy komplexképzőhöz kötve,  
régóta alkalmazzák az in vivo diagnosztikában. A klinikai nuk-  
leáris gyógyászatban ezek közül a leggyakrabban alkalmazott**

radionuklid a technécium-99m /Tc-99m/, annak következtében, hogy erre a célra közel ideális tulajdonságokkal rendelkezik / jó sugárabszorpció megfelelő detektáló készülékekben, amilyen a gamma-kamera, az SPECT-berendezések; kis abszorpció az emberi szervezetben és könnyű hozzáférhetőség molibdén/technécium generátor segítségével /. Rövid felezési ideje / 6,02 óra / garantálja, hogy a betegeket csak kis gamma-sugár terhelés éri, sőt a technécium-99 származék nuklid is csak elhanyagolható remisszióval rendelkezik.

A technécium hátránya egyébként az, hogy komplexjeinek kémia-bonyolult és még nem teljesen ismert. A technécium különböző oxidációs fokú alakokban / +7 -től -1-ig / fordulhat elő, amelyek a farmakológiai tulajdonságokat egy komplex töltésének megváltoztatása révén nagymértékben befolyásolni képesek.

Olyan komplexek szintézisére van tehát szükség, amelyek a technéciumot egy meghatározott oxidációs fokozatban kötik meg és gátolják azokat a redox reakciókat, amelyek a gyógyszermolekulák redistribúciójához vezethetnének.

Számos ilyen Tc-99m komplexképző ismert, amelyeket már a klinikumban is alkalmaznak. A sebezhető komplexek esetében gyakran olyan rendszerekről van szó, amelyekben a Tc-99m 2-4 nitrogénatomhoz és 0-2 kénatomhoz kötődik /  $H_2S_2^-$ ,  $H_3S^-$  és propilén-aminoxim komplexek /. Gyakran mégis jelentős hátrányt képvisel ezen Tc-99m komplexek nem kielégítő stabilitása / J.C.Hung et al., J.Nucl.Med. 29, 1568, 1988 /. A klinikai gyakorlatban ezért - röviddel pertechnetat-tal való jelölése után - pl. HMPAO-t kell alkalmazni / hexametil-propilén-aminoxim / annak érdekében, hogy a bomlástermékek aránya, amelyek a diagnosztik-

kai előrejelzés határfokát csökkentik, ne legyen túlságosan magas. Ezeket a kelátokat ill. kelátképzőket nem lehet más, a betegség gócaiban szelektíven feldusuló anyagokhoz kötni. Ezért ezek - ill. az említett komplexek többsége - egy adott szerv vérrel való ellátása és/vagy metabolikus aktivitása függvényében oszlanak el / l. pl. a 194,843 sz. európai szabaddalmi bejelentést /, így pl. infarktus vagy gutaütés után a nekrotikus vagy isémiás helyek szcintigrammal bemutathatók.

A daganatok, idegrendszeri megbetegedések vagy a szív- és keringési betegségek sikeres megállapítása szempontjából azonban ígéretesebbek azok az anyagok, amelyek a beteg szövetek molekuláris elváltozásaira hívják fel a figyelmet oly módon, hogy specifikusan kötődnek ezekhez a beteg szövetekhez ill. bekapcsolódhatnak ezek anyagcseréjébe. A biológiai és biokémiai alap kutatás során szerzett ismeretek alapján lehetségessé válik számos olyan anyag kiválasztása, amelyek a betegség gócaiban szelektíven feldusulnak.

A különböző daganatok magasabb vagy csökkent felületi receptor-koncentrációkat mutatnak pl. a növekedési faktorok vagy a szteroid hormonok felvételéhez / G.W. Sledge: Adv.Cancer Res. 38, 61-75, 1983 /. Idegrendszeri betegségek esetében szintén változás áll be az ingerületátvivő anyag receptorának koncentrációjában az egy meghatározott területen / J.S. Frost, Trends Pharmacol.Sci. 7, 490-496, 1987 /.

A megbetegedett, károsodott vagy daganatsejtté átalakult sejtek ezenkívül gyakran anyagcsere-módosulásokat mutatnak és a daganat belsejében oxigénhiány lép fel.

**Ezeknek a fiziológiai jellegzetességeknek a felhasználása**

az in vivo diagnosztika céljait szolgálhatja, amennyiben pl. hormonok, növekedési faktorok, idegingerületátvivők vagy meghatározott anyagszintertermékek, mint zsírsavak, szacharidok vagy peptidok ill. aminosavak  $Tc-99m$  kelátképzőkhez kapcsolhatók. Más anyagok is, pl. a Misonidazol / egy sugárzás vonatkozásában szensibilizáló vegyület / ill. egyéb, oxigén távollétében gyökké átalakuló vegyületek is alkalmazhatók radioaktív izotópok specifikus feldusítására, ezáltal daganatok vagy isémiás területek képszerű bemutatására. Végül; lehetséges a monoklonális antitestekhez való kapcsolás is, amelyek nagyfokú fajlagosságuk folytán a daganatok diagnosztikájában sokatigérő eszközzé váltak.

A diagnosztikumoknak a véselt elv szerinti előállításához arra van szükség, hogy a megbetegedett szövetekben szelektíven feldusuló anyagokhoz radioaktív fémionok - különösen a  $Tc-99m$  - kelátképzői legyenek kapcsolhatók.

Mivel a réniüm izotópjai /  $Re-188$  és  $Re-186$  / hasonló kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, mint a  $Tc-99m$ , a kelátképzők felhasználhatók ezen izotópok komplexbe vitelére is. Az említett  $Re$ -izotópok beta-sugárzók. Ennek következtében a technécium helyett réniümmel komplexbe vitt, szelektíve feldusuló anyagok a daganatterápiában is alkalmazhatók.

Az eddig ismertté vált próbálkozások - kelátképzőknek szelektíven feldusuló anyagokhoz való kapcsolására - sok esetben nem tekinthetők eredményesnek. Ha a komplexképző funkciók csoportjait használják fel a kelátképző megkötésére egy ilyen molekulán, úgy gyakran a komplex stabilitásának gyengülése következik be, azaz az izotóp diagnosztikai szempontból nem tole-

rálható hányada felszabadul a konjugátumból / M.W. Brechbiel, et al., Inorg.Chem. 25, 2772, 1986 /. Ezért bifunkciós komplexképzőket kell előállítani, azaz olyan komplexképzőket, amelyek mind a kívánt ion koordinatív megkötésére szolgáló funkciós csoportokat, mind egy / további / funkciós csoportot, a szelektíven feldusuló molekula megkötésére, tartalmaznak. Az ilyen bifunkciós ligandumok lehetővé teszik a technécium specifikus, kémiai szempontból definiált kötődését különböző biológiai anyagokhoz abban az esetben is, ha egy u.n. prelabeling-et / előzetes jelölés / végzünk. Mivel ezen módszer szerint először a Tc-99m-mel való jelölést és a komplex elkülönítését hajtjuk végre és csak egy második lépésben kerül sor a komplex és egy szelektíven feldusuló molekula összekapcsolására, a jelzett vegyületeket magas tisztasági fokban kapjuk.

Leírták, hogy egyes kelátképzőket monoklonális antitestekhez / pl. 247,866 és 188,256 sz. európai szabadalmi bejelentés/ ill. zsírsavakhoz / 200,492 sz. európai szabadalmi bejelentés/ kapcsoltak. Kelátképzőként azonban a már említett  $N_2S_2$  rendszereket alkalmazták, amelyek kis stabilitásuk alapján kevésbé megfelelők. A valamivel stabilabb  $N_3S$ -kelátok esetében, monoklonális antitestekhez kapcsolva, nem volt intenzív Tc-99m veszteség megállapítható a konjugátumok vizsgálata során / J.Lister-James: J.Nucl.Med. 30, 793 és 284,071 sz. európai szabadalmi bejelentés /.

Mivel mind a szelektíven feldusuló anyagok tulajdonságai, mind a felhalmozódás mechanizmusa nagyon eltérő, a továbbiakban szükségesnek látszik a kapcsolásra képes komplexképzők változtatása és ezeknek a kapcsolódó partner fiziológiai jel-

lemszível / lipo- és hidrofilia, membrán-permeabilitás ill. impermeabilitás stb. / való összehangolása.

Ezen okokból sürgősen szükség van stabil komplex vegyületekre, amelyek különböző, szelektíve felhalmozódó vegyületekhez kapcsolódnak vagy ilyen kapcsolásra alkalmasak.

A találmány szerinti feladat tehát olyan stabil kelátképzők előállítására, amelyek egy - egy szelektíven felhalmozódó vegyülettel való kapcsolódás célját szolgáló funkciós csoportot vagy valamely, e funkciós csoporton keresztül kapcsolt, szelektíven feldúsuló vegyületet tartalmaznak.

Est a feladatot a találmány szerint az /I/ általános képletű vegyületek, a diagnosztika és tumorterápia céljára megfelelő radioaktív fémionokkal képezett komplexeik, valamint szervetlen vagy szerves savakkal képezett sóik segítségével oldjuk meg; e képletben

$R^1$ ,  $R^2$  és  $R^5$  jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom vagy adott esetben egy hidroxil-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport,

$R^3$  és  $R^4$  jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, amino-/1-6 szénatomos/-alkil-, karboxi-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-metil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-benzil-csoport,

$R^6$  jelentése 1-6 szénatomos alkilén-csoport,

$R^7$  és  $R^8$  jelentése azonos vagy eltérő, mégpedig hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport és

B és B' azonos vagy különböző, mégpedig 1-3 hidroxil-csoporttal helyettesített fenil-, naftil-, 2-merkaptó-fenil-, tienil-, pirrolil- vagy HC/NO//R<sup>x</sup>/- általános képletű nitroso-

-metil-csoport, ahol

$R^X$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport, amely adott esetben  $R^1$ -gyel ill.  $R^2$ -vel egy trimetilén- vagy tetrametilén-csoporton keresztül 5- ill. 6-tagu gyűrűvé alakítható,

és A jelentése egy C funkciós csoport, ahol

C jelentése amino-, hidrazino- vagy hidrasido-, karboxi-, 2-6 szénatomos alkinil-, vagy -alkenil-, hidroxil-, amino-fenil-, oxiranil-, fluorozott fenoxi-karbonil-, formil-, nitril-, fenil-izotiocianáto-csoporttal, halogénatommal vagy adott esetben egy nátrium-szulfát csoporttal helyettesített szukcinimido-karbonil-csoport,

vagy egy - a C funkciós csoport segítségével megkötött -, a károsodások helyén vagy meghatározott szövetekben feldusuló T vegyületet tartalmaz, ahol

T jelentése monoklonális antitest vagy egy vagy több ilyen antitest fragmentumai, hormonok, enzimek, növekedési faktorok, sejtmembrán-receptorok ligandumai, szteroidok, idegingerület-átvivők, lipidek, szacharidok, aminosavak és oligopeptidok, biotin, valamint a sugárzás iránt érzékenyítő anyagok, amelyen pl. a Misonidasol.

A találmány szerint előnyben részesítjük azokat az 1. igénypont szerinti vegyületeket, amelyekben

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$  és  $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy metilén-csoport, valamint azokat az 1. igénypont szerinti vegyületeket, amelyekben az adott esetben A-ban jelenlevő C funkciós csoport jelentése

karboxil-, amino-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, nitril-, tetrahidropiranil-oxi-, nitro-fenil-, oxiranil-, amino-fenil- vagy fenil-izotiocianáto-csoport

és az adott esetben A-ban jelenlevő, szelektíven feldusuló T vegyület jelentése monoklonális antitest, egy vagy több ilyen antitest fragmentuma, biotin vagy Misonidasol.

Meglepő módon számos, szintetizált és Tc-99m-mel jelzett kelát magasabb stabilitást mutat, mint az összehasonlítható  $N_2S_2^-$ ,  $N_3S^-$  és propilén-aminoxim kelát. Így pl. egy találmány szerinti anyag / 12. példa / esetében, amely amino-fenil-csoporton keresztül biotinhoz kapcsolódik, 5 óra elteltével nem állapítható meg bomlástermékek jelenléte, míg az összehasonlítható, ismert HMPAO esetében irodalomból / J.C.Hung et al., J.Nucl.Med. 29, 1568, 1988 / ilyenek kimutathatók. Kompetíciós kísérletekkel is kimutatható, hogy a találmány szerinti Tc-99m kelátok jobb komplexképességek, mint az összehasonlítható  $N_2S_2^-$ ,  $N_3S^-$  vagy propilén-aminoxim-kelátok. A találmány szerinti kelátok tehát egyértelműen jobban megfelelnek diagnosztikai és terápiás célokból, mint az eddig ismert kelátok.

Az 1. igénypont szerinti vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy /II/ általános képletű 1,3-propán-diamint - e képletben

$R^5$ ,  $R^6$  és A jelentése az előbbieken megadott -

egy /III/ ill. /IV/ általános képletű vegyülettel - e képletekben

$R^1 = R^2$ ,

B = B' és

$R^1$ ,  $R^2$ , B és B' jelentése az előbbieken megadott,-

poláris oldószerben, előnyösen etanolban, vagy vízleválasztó alkalmazása mellett apoláris oldószerben előnyösen benzolban 25 - 180°C hőmérsékleten 6 óra - 3 nap közötti időtartamon át reagáltunk.

az imino-csoportot ismert módon, előnyösen nátrium-bórhidriddel poláris oldószerben, előnyösen metanol/víz elegyben 25 - 100°C hőmérsékleten 0,5 - 24 / előnyösen 2 / óra alatt redukáljuk,

vagy ha

egy /II/ általános képletű propán-diamint - e képletben

$R^5$ ,  $R^6$  és A jelentése az előbbieken megadott -

egy /V/ ill. /VI/ általános képletű vegyülettel - e képletekben

B = B',

B és B' jelentése az előbbieken megadott,

a B-ben található hidroxil-, merkapto- és amino-csoportok védett alakban vannak jelen és

X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom,

vagy

helyettesített malonsav-halogenideket, előnyösen /VII/ általános képletű malonsav-kloridot - e képletben

$R^5$  és  $R^6$  jelentése az előbbieken megadott,

X jelentése halogénatom és

az adott esetben B-ben jelenlevő hidroxil-csoportok védő-csoportokkal vannak ellátva -

/VIII/ ill. /IX/ általános képletű aminokkal - e képletekben

$R^1 = R^2$ ,

$R^7 = R^8$ ,

B = B' és

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , B és B' jelentése az előbbieken megadott,

aprotikus oldószerben, előnyösen diklór-metánban, 0 - 180°C hőmérsékleten - előnyösen szobahőmérsékleten - 2 - 24 óráig - előnyösen 4 óráig - át, trietil-amin hozzáadása mellett reagál-

tatunk,

az amid-funkciót ismert módon, előnyösen boránnal THF-ben vagy litium-aluminium-hidriddel, aprotikus oldószerben, előnyösen dietil-éterben, 25-150°C hőmérsékleten 0,5 - 24 órán át / előnyösen 8 óra alatt / a megfelelő amino-csoporttá redukáljuk,

az amino-csoportokat ugyancsak ismert módon alkilezzük és a jelenlevő védőcsoportokat lahsítjuk

és ezeket az előbbi, egyenértékű eljárásokkal kapott vegyületeket adott esetben a C szabad funkciós csoport kialakítása előtt pl. Cu-komplekszé alakítjuk, a jelenlevő amino-csoportok ionos védelme érdekében, végül

az így kapott vegyületeket adott esetben az A-ban jelenlevő C funkciós csoporton keresztül szelektíven felhalmozódó T vegyületekhez kapcsoljuk és

az aromás helyettesítőket, B-t és B'-t kivéve esetben a keresett radioaktív izotóppal komplexbe vesszük, minellett előzetesen a termékben adott esetben előforduló védőionokat az irodalomból ismert módszerekkel eltávolítjuk, és

a technécium - vagy rénius-izotópokkal való komplexképzés és a T-vel való kapcsolat lépésének sorrendjét felcserélhetjük.

Hidroxil-védőcsoportként a következők vehetők figyelembe:

pl. benzil-, 4-metoxi-benzil-, 4-nitro-benzil-, tritil-, difenil-metil-, trimetil-szilil-, dimetil-terc.butil-szilil- és difenil-terc-butil-szilil-csoport. Poliolkok esetében a hidroxil-csoportok pl. acetonnal, acetaldehiddel, ciklohexanonnal vagy benzaldehiddel képzett ketálok alakjában is védhetők.

A hidroxil-csoportok továbbá előfordulhatnak pl. THP-éter, alfa-alkoxi-etil-éter, MEM-éter vagy aromás vagy alifás karbon-

savval - pl. ecetsavval vagy benzooesavval - képezett észter alakjában is előfordulhatnak.

A hidroxil-csoportok védőcsoportjai a szakember számára az irodalomból ismert módszerekkel távolíthatók el, amilyen pl. a hidrogenolízis, redukív hasítás litium/ammónia rendszerben, az éterek és ketálok savas kezelése vagy az észterek lúgos kezelése. / 1. pl.: T.W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley and Sons, 1981 /.

Amino-védőcsoportként pl. a következők jönnek szóba: trifluor-acetil-, terc-butoxi-karbonil-, 2,2,2-triklór-etoxi-karbonil-, benzoxikarbonil- és acetil-csoport. Az amino-védőcsoportok az irodalomból ismert módszerekkel hasíthatók le, pl. lúgos vagy savas hidrolízissel, cinkkel ecetsavban végzett redukív hasítással vagy hidrogenolízissel.

Merkapto-védőcsoportként 1-6 szénatomos alkil-csoportok vagy a benzil-tio-éter vehető figyelembe. A merkapto-védőcsoportok lehasítása tetézés szerint történhet alkáli-alkil-tiolátokkal, alkáli-alkoholátokkal vagy alkálifémekkel, előnyösen nátrium-metil-tioláttal poláris oldószerben, előnyösen HMPT-ben, DMF-ben vagy dimetil-acetamidban vagy nátriummal, ammóniában végzett redukív hasítással.

Aszimmetrikus vegyületekként / E ≠ E' / a kereskedelemben kapható vegyes malonsav-észterek alkalmazhatók, amelyek lehetővé teszik, hogy először a két különböző észter-funkció közül csak az egyiket alakítsuk át, szelektíven, karbonsav-amiddá. Különösen ilyen a metil-, benzil- vagy terc-butyl-észter, amelyek az irodalomból ismert módszerek szerint más karbonsav-észterek / pl. egy etil-észter / mellett szelektíven elszappanosíthatók.

Az így kapott szabad karbonsav-csoportot ismert módon a meg-

fekele karbonsav-kloriddá alakítjuk, majd egy adott esetben helyettesített primer aminnal szekunder karbonsavamiddá alakítjuk át. A fennmaradó észter-funkciót, mint már említettük, a továbbiakban ammóniával primer karbonsavamiddá alakítjuk át, végül a két különböző savamid-csoportot ismert módon a különbözőképpen helyettesített aminná redukáljuk.

A primer amino-csoport, mint már leírtuk, egy /III/ vagy /IV/ általános képletű vegyülettel a megfelelő iminné alakítható át. A fennmaradó szekunder amino-csoport a továbbiakban a reduktív alkilezés körülményei között ismert módon egy /III/ vagy /IV/ általános képletű vegyülettel reagáltatható, mivellett az imine-csoport egyidejűleg amino-csoporttá redukálódik.

A C csoport alkalmas arra, hogy stabil vegyületet képezzen fehérjékkel vagy más, szelektíven felhalmozódó molekulákkal. A C funkciós csoport megfelelő megválasztásával sikerül a kapcsolást kiméletes reakciókörülmények között végrehajtani, amelyek a biológiai funkciót és/vagy a szelektivitást nem befolyásolják.

A kívánt vegyületekhez való kapcsolást ugyancsak ismert módon végezzük / l. pl.: B. Fritzberg et al., J.Nucl.Med. 26, 7, 1987 /, pl. oly módon, hogy a C csoportot a szelektíven felhalmozódó molekula nukleofil csoportjával reagáltatjuk, vagy - ha maga a C csoport nukleofil jellegű - a szelektíven feldusuló molekula aktivált csoportjait használjuk fel a reakcióhoz.

A C csoport jelentése a következő:

- bármely olyan helyettesítő, amely funkciós csoportként működik és lehetővé teszi, enyhe körülmények között / pl. acilezéssel vagy amidálással / az egy szelektíven feldusuló mole-

kuláhos való kapcsolódást, valamint

- olyan aktivált csoport, amely képes reagálni fehérjék, anti-  
testek, hormonok vagy más, biológiailag aktív molekulák nuk-  
leofil csoportjaival; ilyen az amino-, fenil-, szulfhidril-,  
formil- vagy imidazolil-csoport.

Az "aktivált csoport" kifejezés olyan csoportot jelöl, amely  
képes reagálni, konjugátum képződése közben, egy szelektíven  
felhalmozódó molekula vagy a komplex ligandum egy nukleofil he-  
lyettesítőjével még vizes oldatban is, megfelelően rövid idő  
alatt, olyan reakciókörülmények között, amelyek nem eredményez-  
nek denaturálódást ill. a biológiai aktivitás elvesztését. Pél-  
dák erre a következők: imid-észter, alkil-imid-észter, anide-  
-alkil-imid-észter, szukcinimid-észter, acil-szukcinimidek, fe-  
nolészter, helyettesített fenolészter, tetrafluor-fenolészter,  
anhidridek, hidrazidok, alkil-halogenidek és Michael-akcepto-  
rok.

C jelentése előnyösen mono-anhidrid, savklorid, savhidrazid,  
vegyes anhidrid, aktiv észter / pl. fenol- vagy imid-észter /,  
nitrén vagy isotiocia-nát, különösen aminosavak nukleofil cse-  
portjaival való kapcsoláshoz, vagy egy alifás vagy aromás pri-  
mer amin fehérjék szénhidrát-csoportjaira való kapcsoláshoz.

Ha maga a C csoport nukleofil jellegű, reagálhat egy szelek-  
tíven feldusuló molekula aktivált csoportjaival, ideértve a mo-  
lekula u.n. cross-linking reagents-ekkel átalakított csoport-  
jait. Ilyen reagensek a homo-bifunkcionális imid-észter, a homo-  
-bifunkcionális N-hidroxi-szukcinimid-észter / NHS / és a he-  
tero-bifunkcionális "cross linker" / keresztkötések kialakítá-  
sára alkalmas / csoportok, amelyek különböző funkciók csoport-

tekat - így NMS-észtert, piridil-disszulfidot - és aktivált halogéneket, így alfa-keto-halogenideket tartalmaznak. Ezek a cross linker-ek a kereskedelemben beszerezhetők.

Kapcsolási partnerként / T vegyület / pl. különböző biomolekulák alkalmasak. Ezek olyan ligandumok, amelyek specifikus receptorokhoz kötődnek és ily képesek felismerni egy olyan szövetet, amelynek receptor-sűrűsége megváltozott. Ide tartoznak egyebek között a peptid- és szteroid-hormonok, növekedési faktorok és idegingerületátvivők. Szteroidhormon receptor ligandumok segítségével lehetőség nyílt az emlő- és a prosztaták diagnosztika továbbfejlesztésére / S.J. Brandes and J.A. Katzenellenbogen, Nucl. Med. Biol. 15, 53, 1988 /. A különböző daganatsejtek megváltozott receptor-sűrűséget mutatnak a peptidhormonok vagy a növekedési faktorok / amilyen pl. az epidermal growth factor, EGF / vonatkozásában.

A koncentráció-különbségek felhasználhatónak bizonyultak a citosztatikumok daganatsejtekben való szelektív feladására / E. Aboud-Pirak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 3778, 1989/.

A neuroreceptorok pozitron kibocsátó izotópokkal jelzett ligandumai több esetben voltak felhasználhatók az agybetegségek diagnosztizálására / J.J. Forst, Trends in Pharmacol. Sci. 7, 490, 1987 /.

További biomolekulák a sejtek metabolizmusába beépíthető metabolitok, amelyek egy megváltozott anyagcsere-t felismerhetővé tessznek; ide tartoznak pl. a zsírsavak, szacharidok, peptidok és aminosavak. A labilis  $N_2S_2$ -kelátképzőkhöz kapcsolt zsírsavakat írják le a 200,492 sz. európai szabadalmi bejelentésben. Más anyagcsere-termékeket, így egyes szacharidokat / dez-

oxi-glukóz /, laktátot, piruvátot és aminosavakat / leucin, metionán, glicin / a PET-technika segítségével megváltozott anyagcsere-folyamatok képi megjelenítésére használtak fel / R. Weinreich, Swiss Med. 8, 10, 1986 /.

Nembiológiai anyagok - pl. a Misonidazol és származékai - is, amelyek a szövetekben ill. szövetrészekben, ha ezek oxigén-koncentrációja csökkent, irreverzibilisen kötődnek a sejt alkatrészeihez, felhasználhatók a radioaktív izotópok specifikus dúsítására és így tumorer vagy isémiás területek képi megjelenítésére / M.E. Shelton, J.Nucl.Med. 30, 351, 1989 /.

Végül lehetséges a bifunkcionális kelátképzők monoklonális antitestekhez ill. ezek fragmentumaihoz való kapcsolása is. A biotint tartalmazó, találmány szerinti vegyületek lehetővé teszik a radioaktív konjugátumok avidint vagy sztreptavidint tartalmazó anyagokhoz való kötődését. Ez felhasználható az antitest-sztreptavidin konjugátumoknak a tumorban való dúsítására és a radioaktív biotint tartalmazó komponensek csupán később szükségessé váló alkalmazására, ami arra vezet, hogy a beteg kisebb mértékben van kitéve radioaktív sugárzásnak / D.J. Hnatowich et al., J.Nucl.Med. 28, 1294, 1987 /. A konjugátumok Tc-99m-mel ill. rénium-izotópokkal való komplexszé alakítása révén lehetségessé válik egy tumor-diagnosztika és -terápia.

Lényegtelen, hogy egy kelátképző Tc-99m-mel vagy rénium-izotóppal való jelölése a szelektíven felgyűlő molekulához való kapcsolás előtt vagy után történik-e. Annak az előfeltétele, hogy komplexképzés után végezzük a szelektíven felhalmozódó molekulához való kapcsolást, az, hogy a radioaktív komplexnek a felhalmozódó vegyülettel történő reakciója gyorsan, kiméletes körülmények között és gyakorlatilag kvantitatíve menjen

végbe, ezenkívül ne legyen szükség további tisztításra.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény előállítását ismert módon végezzük, mégpedig úgy, hogy a találmány szerinti komplexképzőt egy redukálószer - előnyösen cink/II/-sók, mint klorid vagy tartarát - és adott esetben a galenikumok területén szokásos adalékanyagok hozzáadása után vizes közegben oldjuk, majd sterilre szűrjük. Megfelelő adalékok pl. a fiziológiai szempontból elfogadható pufferek / pl. a trometamin /, kismennyiségű elektrolit / pl. nátrium-klorid /, stabilizátorok / pl. glukonát, foszfátok vagy foszfonátok /.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény oldat vagy liofilizátum alakjában áll rendelkezésre és ezt röviddel a felhasználás előtt adjuk hozzá egy Tc-99m-pertechnetát oldathoz / amelyet a kereskedelemben kapható ion-generátorokról eluálunk /, vagy egy perrenát-oldathoz.

A sugárgyógyászatban való in vivo alkalmazás során a találmány szerinti készítményt  $1 \cdot 10^{-5}$  -  $5 \cdot 10^4$  nmól/testtömeg-kg / előnyösen  $1 \cdot 10^{-3}$  -  $5 \cdot 10^2$  nmól/testtömeg-kg / mennyiségben adagoljuk. Egy átlagos 70 kg-os testtömeg esetében a radioaktivitás mennyisége a diagnosztikai alkalmazás esetén 0,05 - 50 mCi, előnyösen 5 - 30 mCi/dózis. A gyógyászati alkalmazás esetében 5 és 500 mCi, előnyösen 10-350 mCi közötti mennyiségeket viszünk be. Az alkalmazás rendszerint i.v., intraarteriális, peritoneális vagy intratumorális injekció útján történik, a találmány szerinti készítményből 0,1 - 2 ml oldat bevitelével. Az i.v. alkalmazást előnyben részesítjük.

A következő példák a találmány tárgyának közelebbi megvilágítására szolgálnak.

1. példa

2-metil-2-(4-nitro-benzil)-malonsav-dimetil-észter /1/

11,5 g / 0,5 mól / nátriumot nitrogénáramban beadagolunk egy száras, 1000 ml-es, visszafolyató hűtővel, szárító oszloppal és nyomáskiegyenlítővel ellátott csepegtetőtölcsérrel felszerelt háromnyakú lombikba. Majd óvatosan 350 ml metanolt csepegtetünk hozzá és addig kevertetjük, míg a nátrium teljesen fel nem oldódik. A még meleg nátrium-metanolát oldatba nagyon lassan beadagoljuk, csepegtetve, 87 g / 0,5 mól / metil-malonsav-diethyl-észter metanolos oldatát.

As adagolás befejezése után az oldatot még 30 percen át kevertetjük, majd szakasszonan, portölcsér segítségével hozzáadjuk a 4-nitro-benzil-bromidot. Miután a teljes anyagmennyiség feloldódott, a reakcióelegyet először 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük. As oldószert rotációs bepárlóban eltávolítjuk, a maradékhoz vizet adunk és az oldatot többször extraháljuk 250-250 ml etil-acetáttal. As egyesített szerves kivonatokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát fölött szárítjuk. As oldószert ledesztillálása után világossárga kristályok maradnak vissza. Az átkristályosítást dimetilformamid /DMF/-viz elegyből végessük.

O.p.: 94,5 - 95,0°C

Kitermelés: 74%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben:

1,4 ppm / s, 3H, Me /, 3,5 ppm / s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar/  
3,8 ppm / s, 6H, MeOOC /, 7,2 ppm / d, 2H, ArH /,  
8,2 ppm / d, 2H, ArH /

2-metil-2-/4-nitro-benzil/-malonsav-diamid

500 ml-es gömblombikba bemérünk 5,0 g /1/ észtert és 200 ml metanolban feloldjuk. Ebbe a metanolos oldatba telítésig ammóniát vezetünk, majd katalitikus mennyiségű nátriumot adagolunk és a gázfejlődés befejeződése után a lombikot leszárjuk egy luftballonnal ellátott leszivatócsonkkal és legalább 1 héten át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Néhány nap után fehér csapadék válik ki. A teljes mennyiség átalakulása után / vékonyrétegkromatográfiás ellenőrzés / a kivált csapadékot leszivatjuk és a visszamaradt oldatot mélyhűtőben  $-20^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük, majd újra leszivatjuk. Az anyalugót rotációs bepárlóban újra bepároljuk és a kivált csapadékot leszűrjük. Az egyesített kristályos frakciókat acetonitrilből kristályosítjuk át. A fehér kristályos terméket vákuum-exszikkátorban szárítjuk.

O.p.:  $179^{\circ}\text{C}$

Kitermelés: 91%

$^1\text{H-NMR}$  adatok, DMSO/ $\text{TMS}$ -ben, ppm:

1,2 / s, 3H, Me /, 3,3 / s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 7,1 / s  
- széles -, 4H,  $\text{CONH}_2$  /, 7,3 / d, 2H,  $\text{ArH}$  /,  
8,1 / d, 2H,  $\text{ArH}$  /

2-metil-2-/4-nitro-benzil/-1,3-propán-diamin /3/

5,0 g /2/ diamidot a levegő nedvességének kizárása mellett 25 ml absz. tetrahydrofuranban szuszpendálunk egy 250 ml-es kétnyaku lombikban, amelyet visszafolyató hűtővel, szárítócsővel és válaszfalal láttunk el. A lombikot jégfürdőben lehűtjük, majd a válaszfalon keresztül beadagoljuk a THF-es bepárló-oldatot egy 20 ill. 50 ml-es egyirányú fecskendő segítségével.

A szükséges mennyiségű borán oldat hozzáadása után / 80 ml 1M THF-es oldat / az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. 30 perc múlva az elegyet 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Szobahőmérsékletre való lehűlés után a boránfelesleget vízzel / összesen 16 ml víz felhasználásával / óvatosan hidrolizáljuk. A gázfejlődés befejeződése után a reakcióelegyet kvantitatíve átvisszük egy 500 ml-es gömblombikba és az oldószert rotációs bepárlóban óvatosan ledesztilláljuk. Fehér csapadék marad vissza, amelyhez 125 ml 6N HCl-t adunk és az elegyet 3 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk.

A sósavat ezután rotációs bepárlón lassan ledesztilláljuk. A maradékot minimális mennyiségű vízben felvesszük / kb. 50-70 ml-ben /, az oldatot felvisszük egy / erősen bázisos / előkészített ioncserélő oszlopra és a tiszta amint desztillált vízzel eluáljuk. A szabad diamint felfogjuk / pH-ellenőrzés / és az egyesített frakciókat rotációs bepárlón bepároljuk. Maradékként világossárga olaj marad vissza.

O.p.: 270<sup>o</sup> / hidroklorid /

Kitermelés: 80%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,0 ppm / s, 3H, Me /, 2,9 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> /,

3,0 / s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 7,5 / d, 2H, ArH /, 8,2 /

/ d, 2H, ArH /, 8,5 / s - széles -, 4H, NH<sub>2</sub> /

2-metil-2-(4<sup>o</sup>-nitro-benzil)-N,N<sup>o</sup>-propilén-bisz/szalicilidén/-imin/ /4/

5,6 g /3/ diamint 75 ml absz. etanolban oldunk és az oldathoz csepegtetve hozzáadjuk, kevertetés mellett, 5,5 g szalicilaldehyd 75 ml absz. etanollal elkészített oldatát. A kapott

oldat lassan intenzív sárga színűvé válik. Az oldatot még 3 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten; ennek során sárga csapadék válik ki, amelyet  $-20^{\circ}\text{C}$ -ra való lehűtés után szűrünk. Összesen 7,5 g diimint kapunk.

O.p.:  $103^{\circ}\text{C}$

Kitermelés: 77%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,1 / s, 3H, Me /, 3,0 / s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 3,5 / m,

4H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$  /, 6,9 / m, 4H, ArH /, 7,3-7,4 / m,

8H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /, 8,4 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

2-metil-2-(4'-nitro-benzil)-N,N'-propilén-bisz/salicilidén-amin / /5/

2 g /4/ diimint 50 ml etanolban oldunk, az oldathoz kevertetés közben 300 mg nátrium-bórhidridet adunk és az elegyet 2 órán át  $0^{\circ}\text{C}$ -on kevertetjük. Ezután 20 ml vizet adagolunk és az oldatot 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd az oldószert rotációs bepárlóban ledesztilláljuk és a maradékot vízben felvesszük. Az oldat pH-ját telített kálium-karbonát oldattal 11-re állítjuk be és a csapadékot kloroformban felvesszük. Nátrium-szulfát fölért való szárítás és az oldószert ledesztillálása után kristályos maradék marad vissza. Acetonitrilből való átkristályosítással fehér kristályokat kapunk.

O.p.:  $151^{\circ}\text{C}$

Kitermelés: 81%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

0,9 / s, 3H, Me /, 2,5 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  /, 2,8

/ s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 3,9 / m, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{NH}$  /, 6,8

m, 4H, ArH /, 7,0-7,3 / m, 6H, ArH /, 8,2 / d,

2H, ArH /

2-metil-2-/4'-amino-benzil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-amin/ /6/

50 ml-es kétnyaku gömblombikban 25 ml metanolban szuszpen-  
dálunk 20 mg 10%-os Pd/C-t és az elegyet hidrogénnel telítjük.  
218 mg /5/-t / 0,5 mmól / 4 ml metanol és 833  $\mu$ l 6N sósav ele-  
gyében oldunk és az oldatot egy 5 ml-es fecskendő segítségével  
szeptumon keresztül adagoljuk. A hidrogénfelvétel befejeződése  
után a katalizátort eltávolítjuk és az oldószert vákuumban le-  
desztilláljuk. Fehér kristályok maradnak vissza. Az átkristályo-  
sítást metanolból végezzük.

Kitermelés: 73%

$^1\text{H-NMR}$  adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 2,5 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  /, 2,8 / s,  
2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 4,1 / m, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{NH}$  /, 6,8-7,5  
/ m, 12H, ArH /

2-metil-2-/4-izotiocianáto-benzil/-N,N'-propilén-bisz/szali-  
cilidén-amin/ /7/

0,2 ml 85%-os széntetrakloridos tiofoszgen oldatot / 2,23  
mmól / hozzáadunk a /6/ vegyület 4 ml, 3M sósavval elkészített  
0,16 mmélos oldatához. A reakcióelegyet 6 órán át szobahőmér-  
sékleten kevertetjük, majd vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 87%

$^1\text{H-NMR}$  adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 2,8 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  /, 3,0 / s,  
2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 4,1 / m, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{NH}$  /, 6,8-7,4 / m,  
12H, ArH /

2. példa

-----

2-/4-nitro-benzil/-malonsav-diethylésster /8/

21,4 g litium-diisopropil-amidot nitrogénáram alatt hozzáadunk 210 ml vízmentes tetrahidrofuránhoz, szűrőcsővel és nyomáskiegyenlítővel rendelkező csepegtetőtölcsérrel ellátott száras háromnyaku lombikban. Ezután hozzácsepegtetünk - szobahőmérsékleten - 100 ml vízmentes tetrahidrofuránban oldott 58,0 g malonsav-diethylésstert, 40 perc alatt. 30 perc múlva a reakcióelegyet  $-62^{\circ}\text{C}$ -ra lehűtjük és lassan, intenzív kevertetés közben csepegtetve hozzáadunk 39,1 g 4-nitro-benzilbromidot, tetrahidrofuránban oldva. Az elegyet további 1 órán át  $-62^{\circ}\text{C}$ -on kevertetjük, majd a kivált csapadékot hidegen szűrjük. A szűrletet rotációs bepárlón bepároljuk, a maradékot 300 ml etanolban  $65^{\circ}\text{C}$ -on oldjuk és az oldhatatlan maradékot eltávolítjuk. Lehűlés után 34,7 g világossárga kristályos anyagot kapunk.

O.p.:  $57-58^{\circ}\text{C}$

Kitermelés: 65%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,2 / t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  /, 3,3 / d, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 3,6 / t, 1H, CH /, 4,1 / q, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  /, 7,4 / d, 2H, ArH /, 8,1 / d, 2H, ArH /

2-/4-nitro-benzil/-malonsav-diamid /9/

Est a vegyületet a /2/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

O.p.:  $225-228^{\circ}\text{C}$

Kitermelés: 98%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{DMSO}/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

3,1 / d, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 3,4 / t, 1H, CH /, 7,1 / s, 4H,  $\text{NH}_2$  /, 7,4 / d, 2H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /

2-/4-nitro-benzil/-1,3-propán-diamin /10/

Est a vegyületet a /3/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

O.p.: 273-275°C / hidroklorid /

<sup>1</sup>H-NMR adatok D<sub>2</sub>O-ban / ppm /:

1,3 / t. 1H, CH /, 3,1 / d, 4H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> /, 3,2 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 7,5 / d, 2H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /

2-/4'-nitro-benzil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-imin / /11/

Est a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

O.p.: 75°C

Kitermelés: 68%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / m, 1H, CH /, 3,2 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>N=C /, 7,1 / m, 4H, ArH /, 7,3-7,4 / m, 8H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /, 8,4 / m, 2H, CH=N/

2-/4'-nitro-benzil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-amin / /12/

Est a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 90%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,6 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,8 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,9 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,9 / m, 4H, ArH /, 7,1-7,3 / m, 6H, ArH /, 8,1 / d, 2H, ArH /

2-/4' amino-benzil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-amin / /13/

Est a vegyületet a /6/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 84%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,5 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> /, 2,7

/t, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 4,1 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,8-7,5 / m, 12H, ArH /

3. példa

1,7-bisz/2,3-dihidroxi-fenil/-4-/4<sup>o</sup>-nitro-benzil/-2,6-diasa-hepta-1,6-dién /14/

Est a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 76%.

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / m, 1H, CH /, 3,1 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>N=C /, 6,8-7,0 / m, 8H, ArH /, 7,4 / m, 2H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /, 8,4 / s, 2H, CH=N /

1,7-bisz/2,3-dihidroxi-fenil/-4-/4<sup>o</sup>-nitro-benzil/-2,6-diasa-heptán /15/

Est a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 38%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,6 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,9 / m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 4,0 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,5-7,3 / m, 8H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /

1,7-bisz/2,3-dihidroxi-fenil/-4-/4-amino-benzil/-2,6-diasaheptán /16/

250 mg /15/ nitro-vegyületet 30 ml 50%-os metanolban / pH 11 / oldunk és szobahőmérsékleten 25 mg Pd/alumínium-oxid hozzáadásával hidrogénezünk. A katalizátor eltávolítása és bepárlás után 60 mg kristályos szilárd anyag marad vissza.

Kitermelés: 27%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1, 1,5 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> /, 2,7 / t,  
2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 4,1 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,6-7,5 / m,  
12H, ArH /

4. Példa

2-[4°-tetrahydro-2-piranyl-oxi/-butil]-malonsav-dimetilészter  
/17/

7,9 g / 0,3 mól / nátriumot nitrogénáramban beadagolunk egy  
500 ml-es háromnyaku lombikba, amelyet visszafolytató hűtővel,  
száritócsővel és nyomáskiegyenlítővel ellátott csepegtetőül-  
csérrel szereltünk fel. Ezután óvatosan 250 ml vízmentes meta-  
nolt csepegtetünk hozzá és addig kevertetjük, amíg a nátrium  
teljesen feloldódik. A még meleg nátrium-metanolát oldatba na-  
gyon lassan belecsepegtetjük 95,4 g / 0,58 mól / malonsav-die-  
tilészter metanoles oldatát.

As adagolás befejezése után az elegyet még egy óráig át vissza-  
folytató hűtő alatt forraljuk, majd lassan 0,5 mól 1-klór-4-tet-  
rahydro-piranyl-oxi-butánt csepegtetünk hozzá. As adagolás befe-  
jezése után az elegyet egy éjjelen át visszafolytató hűtő alatt  
forraljuk. As oldószert rotációs bepárlóban eltávolítjuk, a ma-  
radékhoz vizet adunk és többször extraháljuk etil-acetáttal. As  
egyesített szerves kivonatokat telített nátrium-klorid oldat-  
tal mossuk és nátrium-szulfát felett száritjuk. As oldószert el-  
távolítása után szintelen olaj marad vissza. Vákuum-desztillá-  
ció után 66,4 g helyettesített malonészter marad vissza.

Fp<sub>1</sub> mm 148°C

Kitermelés: 70%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,6-2 / m, 12H, CH<sub>2</sub> /, 3,5-3,7 / m, 5H, CH+OHP/,

3,7 / s, 6H, COOHe /, 4,6 / t, 1H, OTHP /  
 2-[4'-/tetrahidro-2-piranyl-oxi/-butil]-malonsav-diamid /18/  
 1000 ml-es gömblombikba bemérünk 40 g helyettesített /17/  
 malonésztert és hozzáadunk 700 ml metanolt. Ezt az oldatot le-  
 hűtjük  $-40^{\circ}\text{C}$ -ra és telítésig ammóniagázt vezetünk be, majd ka-  
 talitikus mennyiségű nátriumot adagolunk és ezen a hőmérsékle-  
 ten kevertetjük 4 órán át. Szobahőmérsékletre való felmelegedés  
 után a kivált csapadékot leülepitjük, lesovátjuk az oldatot  
 és  $-20^{\circ}\text{C}$  hőmérsékletű mélyhűtőbe helyessük, majd ismét lesovát-  
 juk. Az egyesített kristály-frakciókat acetonitrilből kristályo-  
 sitjuk át.

Kitermelés: 82%

$^1\text{H-NMR}$  adatok DMSO/ $\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,3-2,1 / s, 12H,  $\text{CH}_2$  /, 3,1-4,0 / m, 5H, CH,  
 OTHP /, 4,5 / t, 1H, OTHP /, 7,2 / s - széles -,  
 4H,  $\text{CONH}_2$  /

2-[4'-/tetrahidro-2-piranyl-oxi/-butil]-1,3-propán-diamin /19/

1000 ml-es, visszafolyatós hűtővel és eszegegtetőüléssel  
 ellátott gömblombikba a nedvesség kizárása mellett 400 ml THF-be  
 6,8 g / 0,18 mól / litium-alumínium-hidridet adagolunk. Ezután  
 lassan hozzáeszegegtetünk 15,5 g / 0,06 mól / /18/ helyettesített  
 malonsav-anidot 100 ml absz. THF-ben oldva és az oldatot 4 órán  
 át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, majd  $0^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük le,  
 óvatosan hozzáadunk 8 ml vizet, 6 ml 20%-os nátrium-hidroxidot  
 és ismét 30 ml vizet. Az oldatot sűrítjük és a visszamaradt esz-  
 padékot kétszer felforraljuk THF-fel. Az egyesített sűrűleteket  
 telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölött  
 szárítjuk, az oldószeret rotációra bepárlva lesovátjuk és a ma-

radéket vákuumban desztilláljuk.

Kitermelés: 70%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,2-1,8 / m, 13H, CH,  $\text{CH}_2$  /, 2,7-3,1 / m, 4H,  
 $\text{CH}_2\text{NH}_2$  /, 3,4-3,6 / m, 4H, OTHP /, 4,5 / t, 1H,  
 OTHP /

4-/4'-tetrahidropiranyl-oxi-butyl/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-imin / /20/

Estas vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 70%.

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,2-1,9 / m, 13H, CH,  $\text{CH}_2$ , OTHP /, 3,2-3,7 / m,  
 SH,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$ , OTHP /, 4,5 / t, 1H, OTHP /, 6,8-  
 -7,1 / m, SH, ArH /, 8,4 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

4-/4'-tetrahidropiranyl-oxi-butyl/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-amin / /21/

Est a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 61%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,2-1,9 / m, 13H, CH,  $\text{CH}_2$ , OTHP /, 2,7 / m, 4H,  
 $\text{CH}_2\text{NH}$  /, 3,4-3,6 / m, 4H, OTHP,  $\text{CH}_2\text{OR}$  /, 4,5 / t,  
 1H, OTHP /, 6,5-7,3 / m, SH, ArH /

5. példa

-----

2-metil-2-(4'-/tetrahidro-2-piranyl-oxi/-butyl)-malonsav-di-  
 metil-észter / 22 /

Est a vegyületet a /17/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 78%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm / :

1,4 / s, 3H, Me /, 1,2-2,0 / m, 12H, CH<sub>2</sub> /, 3,5-  
3,8 / m, 4H, OTHP /, 3,7 / s, 6H, COOMe /, 4,6  
/ t, 1H, OTHP /

2-metil-2-(4'-tetrahidro-2-piranyl-oxi/-butil)-malonsav-diamid  
/23/

Est a vegyületet a /18/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 86%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO-TMS-ben / ppm /:

1,3 / s, 3H, Me /, 1,2-2,0 / m, 12H, CH<sub>2</sub> /, 3,1-  
4,0 / m, 4H, OTHP /, 4,5 / t, 1H, OTHP /, 7,1 / s  
- széles -, 4H, CONH<sub>2</sub> /

2-metil-2-(4'-tetrahidro-2-piranyl-oxi/-butil)-1,3-propán-  
-diamin / 24 /

Est a vegyületet a /19/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 64%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

0,9 / s, 3H, Me /, 1,2-1,9 / m, 12H, CH<sub>2</sub> /, 2,7-  
/ m, 4H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> /, 3,3-3,6 / m, 4H, OTHP /, 4,5  
/ t, 1H, OTHP /

2-metil-2-(4-tetrahidropiranyl-oxi-butyl)-N,N'-propilén-bisz-  
/szalicilidén-imin / /25/

Est a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 77%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 1,2-1,9 / m, 12H, OTHP+CH<sub>2</sub> /,  
3,2-3,7 / m, 8H, OTHP+CH<sub>2</sub>N=C /, 4,5 / t, 1H,

OTHP /, 7,0 / m, 4H, ArH /, 7,3-7,5 / m, 4H, ArH /,  
8,3 / s, 2H, CH=N /

2-metil-2-/4-tetrahidropiramil-oxi-butil/-N,N'-propilén-biss-  
/szalicilidén-amin/ /26/

Est a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 89%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 1,2-1,8 / m, 12H, OTHP+CH<sub>2</sub> /,  
2,8-3,1 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> /, 3,3-3,9 / m, 8H, OTHP  
+ArCH<sub>2</sub>NH /, 4,5 / t, 1H, OTHP /, 7,0 / m, 4H,  
ArH /, 7,3-7,5 / m, 4H, ArH /

Cu-2-metil-2-/4-tetrahidropiramil-oxi-butil/-N,N'-propilén-  
-biss/szalicilidén-amin / /27/

913 mg / 2 mmól / /26/ vegyületet 50 ml metanolban szuszpen-  
dálunk, a szuszpenzióhoz csepegtetéssel hozzáadjuk 400 mg / 2  
mmól / réz-acetát 20 ml metanollal elkészített oldatát és az  
elegyet szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldásért rotációs  
bepárlóban eltávolítjuk és a maradékot vákuumszivattyúval szá-  
ritjuk; olajos maradék marad vissza. Piridin/kloroform elegy-  
ből végzett átkristályosítás után kristályos maradékot kapunk.  
Kitermelés: 76%

Cu-2-metil-2-/4-hidroxi-butil/-N,N'-propilén-biss/szalicilidén-  
-amin/ /28/

0,3 ml cc. kénsavat 5 ml metanolban oldunk és ebbe az oldat-  
ba csepegtetéssel beadagoljuk 877 mg / 1,7 mmól / /27/ vegyület  
5 ml metanollal elkészített oldatát, majd az elegyet 15 órán  
át szobahőmérsékleten kevertetjük. 0°C-ra való lehűtés után  
az elegyet óvatosan semlegesítjük, kevertetés és hűtés közben,

nátrium-karbonát oldattal. Az oldósszer eltávolítása után a maradékot éterrel extraháljuk, telített nátrium-klorid oldattal mossuk és nátrium-szulfát fölért szárítjuk.

Kitermelés: 68%

Cu-2-metil-2-/4-formil-butyl/-N,N'-propilén-bisz/salicilidén-amin/ /29/

3,23 g PCC-t 20 ml vízmentes diklór-metánban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz kevertetés közben egyszerre hozzáadjuk 4,32 g / 10 mmól / /28/ vegyület 20 ml diklór-metánnal elkészített oldatát, majd az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. 50 ml vízmentes éter hozzáadása után az elegyet dekantáljuk, a fekete maradékot 3x50 ml éterrel mossuk és az egyesített éteres oldatokat szilikagélen szűrjük. Az oldósszer eltávolítása után olajos maradékot kapunk.

Kitermelés: 59%

6. példa  
-----

2-butyl-2-<sup>4</sup>-/tetrahydro-2-piranyl-oxi/-butyl<sup>7</sup>-malonsav-dimethyl-észter /30/

Est a vegyületet a /17/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 69%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben:

- 0,9 / t, 3H, Me /, 1,2-2 / m, 18H, CH<sub>2</sub> /, 3,3-
- 3,9 / m, 4H, OTHP /, 3,7 / s, 6H, COOMe/, 4,6
- / t, 1H, OTHP /

2-butyl-2-<sup>4</sup>-tetrahydro-2-piranyl-oxi/-butyl<sup>7</sup>-malonsav-diamid /31/

Est a vegyületet a /18/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 86%

$^1\text{H-NMR}$  adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

0,9 / t, 3H, Me /, 1,3-2,2 / m, 18H,  $\text{CH}_2$  /, 3,1-  
3,9 / m, 4H, OTHP /, 4,5 / t, 1H, OTHP /

2-butyl-2-[4'-/tetrahydro-2-piranyl-oxi/-butyl]-1,3-propán-  
-diamin /32/

Est a vegyületet a /19/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 70%

$^1\text{H-NMR}$  /  $\text{CDCl}_3$ /TMS, ppm /:

0,9 / t, 3H, Me /, 1,2-1,9 / m, 18H,  $\text{CH}_2$  /, 2,5-2,9  
/ m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  /, 3,3-4,1 / m, 4H, OTHP /, 4,6 / t,  
1H, OTHP /

1,7-bisz/2'-pirrolil/-2-butyl-2-[4'-/tetrahydro-2-piranyl-oxi/-  
-butyl]-2,6-diaza-hepta-1,6-dién /33/

Est a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 74%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3$ /TMS-ben / ppm /:

0,9 / t, 3H, Me /, 1,2-1,9 / m, 18H,  $\text{CH}_2$  /, 3,3-  
-4,1 / m, 8H, OTHP+ $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$  /, 4,6 / t, 1H, OTHP /,  
6,2 / m, 2H, ArH /, 6,4 / m, 2H, ArH /, 6,8 / m,  
2H, ArH /, 8,0 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

1,7-bisz/2'-pirrolil/-2-butyl-2-[4'-tetrahydro-2-piranyl-oxi/-  
butyl]-2,6-diaza-heptán /34/

Est a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 71%

$^1\text{H-NMR}$  adatok  $\text{CDCl}_3$ /TMS-ben:

0,9 / t, 3H, Me /, 1,2-1,9 / m, 18H,  $\text{CH}_2$  /, 2,4

/ m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 3,3-4,1 / m, 8H, OTHP+ArCH<sub>2</sub>-  
NH /, 4,6 / t, 1H, OTHP /, 6,1-6,6 / m, 6H, ArH /

**7. példa**  
-----

**2-allil-malonsav-diamid /35/**

Est a vegyületet a /2/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

O.p.: 168,5-169°C

Kitermelés: 94%

<sup>1</sup>H-NMR / DMSO/TMS, ppm /:

2,4 / m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /, 3,0 / t, 1H, CH /, 5,0 / m,  
2H, CH=CH<sub>2</sub> /, 5,7 / m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /, 7,0 / s - szé-  
les -, 2H, CONH<sub>2</sub> /, 7,3 / s - széles -, 2H, CONH<sub>2</sub> /

**2-allil-1,3-propán-diamin /36/**

1,52 g litium-alumínium-hidridet 50 ml vízmentes tetrahidrofuránban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz jéggel való hűtés közben lassan hozzáadjuk 3,12 g /35/ diamid 50 ml vízmentes tetrahidrofuránnal elkészített oldatát. Az elegyet hagyjuk lassan szobahőmérsékletre felmelegedni, majd 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Szobahőmérsékletre való lehűlés után csöpögtetve 10 ml vizet, majd 10 ml 10%-os kálium-hidroxid oldatot és ismét 10 ml vizet adagolunk a reakcióelegyhez. A kivált alumínium-hidroxidot szűrővel eltávolítjuk és kétszer - rövid időre - 50-50 ml tetrahidrofuránnal felforraljuk az elegyet. Az egyesített szűrleteket telített nátrium-klorid oldattal mossuk, nátrium-szulfát fölért szárítjuk és a maradékot az oldésszer ledesztillálása után vákuumban desztilláljuk.

Kitermelés: 65%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben /ppm /:

1,9 / m, 1H, CH /, 2,1 / d, 2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2}$  /, 2,7  
 / d, 4H,  $\text{CH}_2\text{NH}$  /, 5,1 / m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$  /, 5,8  
 / m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  /

2-allil-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-imin / /37/

Est a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 83%

$^1\text{H-NMR}$  /  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm /:

1,5 / m, 1H, CH /, 2,2-2,4 / m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  /, 3,5  
 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$  /, 4,9 / m, 2H,  $\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$  /, 5,6 / m, 1H,  
 $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$  /, 6,8-7,1 / m, 8H, ArH /, 8,4 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

2-/3-bróm-2-hidroxi-propil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-  
 -imin / /38/

3,22 / 10 mmól / /37/ vegyületet 50 ml 6:1 THF:vis elegyben oldunk. Az oldathoz 1,78 g / 10 mmól / NBS-t adunk és szobahőmérsékleten a fény kizárásával 2 napon át kevertetjük. Az elegyet 250 ml vízbe öntjük, többször extraháljuk 50-50 ml etil-acetáttal, szárítjuk, bepároljuk és a maradékot acetonitrilből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 32%

$^1\text{H-NMR}$  adatok /  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  /:

1,5 / m, 3H,  $\text{CH} + \underline{\text{CH}_2\text{CHOH}}$  /, 3,5 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N}=\text{C}$  /, 3,8 / d, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$  /, 4,1 / m, 1H,  $\text{CHOH}$  /, 6,9 / m, 4H, ArH /, 7,3 / m, 4H, ArH /, 8,4 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

2-/2,3-epoxi-propil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-imin/  
 /39/

7,6 g / 18 mmól / /38/ vegyületet 100 ml, metanolban oldunk és ezt az oldatot hozzáadjuk 5,4 g kálium-karbonát 15 ml víssel

elkészített oldatához és az elegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután szűrjük, bepároljuk; a maradékot 30 ml vízzel felvesszük, kloroformmal extraháljuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk.

Kitermelés: 76%

$^1\text{H-NMR}$  adatok /  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm /:

1,5 / m, 3H,  $\underline{\text{CH}}$  +  $\underline{\text{CH}}_2\text{CHOR}$  /, 2,6 / m, 2H, epoxid /, 3,1 / m, 1H, epoxid /, 3,5 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N=C}$  /, 6,9 / m, 4H, ArH /, 7,3 / m, 4H, ArH /, 8,4 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

2-[2-hidroxi-3-/2-nitro-imidazolil/-propil]7-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-imin / /40/

250 mg 2-nitro-imidazol / 2,2 mmól /, 475 mg 1,8-bisz/dimetil-amino/-naftalin és 920 mg / 2,2 mmól / /39/ vegyület elegyet 5 ml DMSO-ban 10 ml-es gömblombikban 24 órán át, kevertetés közben,  $80^\circ\text{C}$ -on tartjuk. Lehűlés után az elegyet 50 ml vízzel hígítjuk, többször extraháljuk etil-acetáttal, majd hig sósavval és vízzel mossuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és bepároljuk. A maradékot metanol/víz elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 28%

$^1\text{H-NMR}$  /  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$  /:

1,4-1,5 / m, 3H,  $\underline{\text{CH}}$  +  $\underline{\text{CH}}_2\text{CHOH}$  /, 2,9 / m, 2H,  $\text{CHOH-CH}_2\text{-NR}_2$  /, 3,5 / m, 4H,  $\text{CH}_2\text{N=C}$  /, 4,0 / m, 1H,  $\underline{\text{CHOH}}$  /, 6,9-7,4 / m, 10H, ArH /, 8,4 / s, 2H,  $\text{CH}=\text{N}$  /

2-[2-hidroxi-3-/2-nitro-imidazolil/-propil]7-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-amin / /41/

Ezt a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 63%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben /:

1,4-1,5 / m, 3H,  $\underline{\text{CH}}+\underline{\text{CH}}_2\text{CHOH}$  /, 2,5 / m, 4H,  
CH<sub>2</sub>NH /, 2,8 / m, 2H,  $\text{CHOH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{NR}_2$  /, 3,9-4,1  
/ m, 5H,  $\underline{\text{CHOH}} + \text{ArCH}_2\text{NH}$  /, 6,9-7,4 / m, 1OH,  
ArH /

8. példa

2-allil-2-metil-malonsav-diethyl-észter /42/

Est a vegyületet az /1/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 76%

Fp: 25 mbar, 106-107°C

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben:

1,3 / t, 6H, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> /, 4 / s, 3H, Me /, 2,6 / d,  
2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 4,2 / q, 4H, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> /, 5,0 / d,  
széles, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 5,1 / d, széles, 1H,  $\text{CH}_2-$   
 $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 5,7 / m, 1H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$  /

2-allil-2-metil-malonsav-diamid /43/

Ezt a vegyületet a /2/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 89%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,3 / s, 3H, Me /, 2,2 / d, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 4,9  
/ széles d, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 5,0 / széles d, 1H,  
 $\text{CH}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 5,8 / m, 1H,  $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}_2$  /

2-allil-2-metil-1,3-propán-diamin /44/

Est a vegyületet a /36/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 62%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben:

1,0 / s, 3H, Me /, 2,2 / d, 2H,  $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$  /, 2,5

/ m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 4,9 / széles d, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /,  
5,0 / széles d, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /, 5,8 / m, 1H,  
CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /

2-allil-2-metil-N,N'-propilén-bisszalicilidén-imin / /45/

Ezt a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 76%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/TMS, ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 2,2 / d, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /,  
3,7 / m, 4H, CH<sub>2</sub>N /, 5,1 / m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /,  
5,8 / m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /, 6,9-7,4 / 8H, ArH /,  
8,4 / s, 2H, CH=N /, 13,5 / s, 2H, ArOH /

2-allil-2-metil-N,N'-propilén-bisszalicilidén-amin / /46/

Ezt a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 73%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/TMS, ppm /:

1,1 / s, 3H, Me /, 2,3 / d, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /,  
2,8 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 4,1 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /,  
5,1 / m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /, 5,8 / m, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> /,  
6,8-7,4 / 8H, ArH /, 13,5 / s, 2H, Ar-OH /

9. példa

1,7-biss/2-hidroxi-naftil/-4-metil-4-/4-nitro-benzil/-2,6-diaza-hepta-1,6-dién /47/

Ezt a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 80%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/ TMS / ppm /:

1,2 / s, 3H, Me /, 3,0 / s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,8 / m, 4H, CH<sub>2</sub>N=C /, 7,0 / d, 2H, ArH /, 7,3-7,4

/ m, 6H, ArH /, 7,6-7,9 / m, 6H, ArH /, 8,3 / d,  
2H, ArH /, 8,9 / s, 2H, CH=N /

1,7-bisz/2-hidroxi-naftil/-4-metil-4-/4-nitro-benzil/-2,6-di-  
aza-heptán /48/

Ezt a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 52%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 2,6 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,9 / s,  
2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 4,0 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,9-7,4 / m,  
8H, ArH /, 7,6-7,9 / m, 6H, ArH /, 8,3 / d, 2H,  
ArH /

1,7-bisz/2-hidroxi-naftil/-4-metil-4-/4-amino-benzil/-2,6-di-  
aza-heptán /49/

Ezt a vegyületet a /6/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 72%

<sup>1</sup>H-NMR adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,1 / s, 3H, Me /, 2,6 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,9 / s,  
2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,9 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,9-7,4 / m,  
8H, ArH /, 7,6-7,9 / m, 6H, ArH /, 8,3 / d, 2H,  
ArH /

10. példa  
-----

1,7-bisz/2'-tienil/-4-/4'-nitro-benzil/-2,6-disza-hepta-1,6-  
-dién /50/

Ezt a vegyületet a/4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 91%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/TMS /, ppm:

1,4 / m, 1H, CH /, 3,2 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,5

/ m, 4H, CH<sub>2</sub>N=C /, 6,9 / m, 4H, ArH /, 7,2-7,4  
 / m, 4H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /, 8,3 / s, 2H,  
 CH=N /

1,7-bisz/2°-tienil/-4-/4°-nitro-benzil/-2,6-diasa-heptán /51/

Est a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 76%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/TMS, ppm /

1,4 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,8  
 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,8 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,7  
 / m, 2H, ArH /, 6,8 / m, 4H, ArH /, 7,4 / m,  
 2H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /

1,7-bisz/2°-tienil/-4-/4°-amino-benzil/-2,6-diasa-heptán /52/

Est a vegyületet a /6/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 88%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / DMSO/TMS, ppm /:

1,2 / m, 1H, CH /, 2,4-2,5 / m, 6H, CH<sub>2</sub>NH+CH<sub>2</sub>-  
 Ar /, 3,8 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,5-6,6 / m, 4H,  
 ArH /, 6,8-6,9 / m, 6H, ArH /

11. példa

-----

2-metil-2-/2-propinil/-malonsav-dimetil-észter /53/

Est a vegyületet az /1/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 66%

<sup>1</sup>H-NMR adatok / CDCl<sub>3</sub>/TMS /, ppm:

1,5 / s, 3H, Me /, 2,0 / t, 1H, CCH /, 2,8  
 / m, 2H, CH<sub>2</sub> /, 3,8 / s, 6H, COOMe /

2-metil-2-/2-propinil/-malonsav-diamid /54/

Est a vegyületet a /2/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 72%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,5 / s, 3H, Me /, 1,9 / m, 1H, CCH /, 2,6 / m,  
2H, CH<sub>2</sub> /

2-metil-2-/2-propinil/-1,3-propán-diamin /55/

Ezt a vegyületet a /36/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 57%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / s, 3H, Me /, 1,9 / m, 1H, CCH /, 2,5 / m,  
6H, CH<sub>2</sub>C+CH<sub>2</sub>N /

2-metil-2-/propinil/-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-imin  
/56/

Ezt a vegyületet a /4/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 77%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / s, 3H, Me /, 2,0 / t, 1H, CCH /, 2,6 / m,  
2H, CH<sub>2</sub> /, 3,7 / m, 4H, CH<sub>2</sub>N /, 6,9-7,4 / m, 3H,  
ArH /, 8,3 / s, 2H, CH=N /

2-metil-2-propinil-N,N'-propilén-bisz/szalicilidén-amin / /57/

Ezt a vegyületet az /5/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 78%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / s, 3H, Me /, 2,0 / t, 1H, CCH /, 2,6-2,8  
/ m, 6H, CH<sub>2</sub>CC+CH<sub>2</sub>NH /, 4,0 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /,  
6,9-7,4 / m, 3H, ArH /

11a. példa

-----

**2-metil-2-(2-propinil)-malonsav /58/**

23,7 g / 127 mmól / /53/ vegyületet 200 ml metanolban oldunk és az oldathoz lassan hozzácsöpögtetjük 28,3 g / 708 mmól / NaOH 50 ml vízzel elkészített oldatát. Az elegyet ezután 2 órán át 50°C hőmérsékletű vízfürdőben tartjuk, az oldéssert rotációs depárlón ledesztilláljuk és a maradékot vízben felvesszük. Az oldatot féltömény sósavval megsavanyítjuk és a szabad karbonsavat kloroformmal extraháljuk, mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 84%

<sup>1</sup>H-NMR adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,4 / s, 3H, Me /, 2,6 / d, 2H, CH<sub>2</sub> /, 2,9 / t, 1H, CCH /

**2-metil-2-(2-propinil)-malonsav-klorid /59/**

3,40 g /58/ vegyület és 8,9 g tionilklorid, valamint 1 csepp DMF keverékét a nedvesség kizárása mellett, kevertetés közben felforraltjuk. A gázfejlődés befejeződése után a tionil-klorid feleslegét szobahőmérsékleten, vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot vákuumban desztilláljuk.

Kitermelés: 91%

Fp: 125°C/14 mm

**N,N'-biss(2-metoxi-benzil)-2-metil-2-propinil-malonsav-diamid /60/**

6,67 g 2-metoxi-benzilaminat és 5,06 g trietil-aminat / 48,6 ill. 50 mmól / 100 ml diklór-metánban szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz évtatosan, a nedvesség kizárásával 4,69 g / 24,3 mmól / /59/ vegyületet adagolunk 100 ml diklór-metánban oldva. Az elegyet még 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, majd előszűrőt adunk hozzá és többször extraháljuk kloroformmal. A szer-

ves fázist ezután 1N HCl-lel, telített kálium-karbonát-oldattal és vízzel mossuk és nátrium-szulfát fölért szűrjük.

Kitermelés: 64%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / s, 3H, Me /, 2,0 / t, 1H, CCH /, 2,8 / d,  
2H, CH<sub>2</sub>CC /, 3,8 / s, 6H, OMe /, 4,4 / d, 4H, CH<sub>2</sub>-  
NH /, 6,9-7,3 / m, 8H, ArH /

N,N'-bisz/2-acetoxi-benzil/-2-metil-2-propinil-1,3-propán-diamin  
/61/

Ezt a vegyületet a /44/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,5 / s, 3H, Me /, 2,0 / t, 1H, CCH /, 2,6-2,8  
/ m, 6H, CH<sub>2</sub>CC+CH<sub>2</sub>NH /, 3,8 / s, 6H, OMe /, 4,2  
/ m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,9-7,3 / m, 8H, ArH /

2-metil-2-propinil-N,N'-propilén-bisz/salicilidén-amin / /57/

338 mg / 1,0 mmól / /61/ vegyületet 15 ml diklór-metánban oldunk, az oldatot nedvesség kizárása mellett nitrogén-atmoszférában 0°C-ra hűtjük le és kevertetés közben fesskendővel hosszószepegtetünk 1,75 g / 7,0 mmól / bér-tribromidot 20 ml diklór-metánban oldva, majd az elegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten kevertetjük. Vissza hidrolizáljuk a terméket, telített nátrium-karbonát oldattal enyhén meglugosítjuk a reakcióelegyet, diklór-metánnal extraháljuk és a szerves kivonatokat telített nátrium-karbonát oldattal mossuk. Az oldószer eltávolítása után szilárd maradékot kapunk.

Kitermelés: 79%

12. példa

-----

6-/4'-nitro-benzil/-3,3,9,9-tetrametil-4,8-diasa-undekán-2,10-dion-dioxin /62/

3,9 g /10/ diamint 90 ml metanolban oldunk és az oldatot 0° C-ra hűtjük le, majd kevertetés közben hozzáadunk 6,5 g 2-klór-2-metil-3-nitroso-butánt. Szobahőmérsékletre való felmelegedés után 2 óráig át kevertetjük, további 2 óráig át visszafolyatás hűtő alatt forraljuk, az oldéssert ledesztilláljuk és a visszamaradó szilárd anyagot vízben oldjuk. Az oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, bepároljuk és a visszamaradó csapadékot etanolból átkristályosítjuk.

O.p.: 197-198°C

Kitermelés: 27%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,3 / s, 12H, MeCNH /, 1,8 / s, 6H, MeC=H /, 2,3 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,8 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 7,4 / d, 2H, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /, 10,8 / s, 2H, HON=C /

6-/4'-amino-benzil/-3,3,9,9-tetrametil-4,8-diasa-undekán-2,10-dion-dioxin /63/

250 mg /62/ nitro-vegyületet 30 ml 50%-os metanolban / pH 11 / oldunk és a vegyületet 25 mg Pd/Alox hozzáadása után, szobahőmérsékleten hidrogénessük. A katalizátor elkülönítése és bepárlás után 60 mg kristályos szilárd anyag marad vissza.

Kitermelés: 26%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok D<sub>2</sub>O-ban / ppm /:

1,2 / s, 12H, MeCNH /, 1,7 / s, 6<sup>H</sup>, MeC=H /, 1,9 / m, 1H, CH /, 2,5 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,4 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 6,5 / d, 2H, ArH /, 6,9 / d, 2H, ArH /

Cu-6-/4'-amino-benzil/-3,3,9,9-tetrametil-4,8-diaza-undekán-  
-2,10-dion-dioxim /64/

Est a vegyületet a /27/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.  
Kitermelés: 45%

Cu-6-/4'-biotin-karbamoil/-benzil-3,3,9,9-tetrametil-4,8-di-  
aza-undekán-2,10-dion-dioxim /65/

439 mg / 1 mmól / /64/ vegyületet 10 ml DMSO-ban oldunk és az oldathoz kevertetés közben hozzáadunk 680 mg NHS-biotint / 2 mmól /, majd az elegyet 3 órán át 50°C-on tartjuk. Szobahőmérsékletre való lehűlés után még 15 órán át kevertetjük. Ezután az oldéssert vákuumban ledesztilláljuk és a maradékot MPLC segítségével tisztítjuk / szilikagél; diklór-metán/etanol/-cc. ammónia 20:20:3 /.

Kitermelés: 75%

6-/biotin-karbamoil/-benzil-3,3,9,9-tetrametil-4,8-diaza-undekán-2,10-dion-dioxim /66/

600 mg /65/ vegyületet 70 ml vízben oldunk, az oldathoz 40°C-on 500 mg kálium-cianidot adunk és még 2 órán át kevertetjük. Ezután kb. 10 ml-re bepároljuk és a maradékot MPLC segítségével tisztítjuk / szilikagél, acetonitril/cc. ammónia 40:3 /.

Kitermelés: 41%

Tc-99m komplex, a /66/ vegyületből előállítva

$1,86 \times 10^{-6}$  mól /66/ vegyületet 1 ml 4:6 EtOH/H<sub>2</sub>O elegyben oldunk és az oldathoz  $5,6 \times 10^{-3}$  mól kálium-tartarátot adunk 1 ml vízben oldva,  $4,8 \times 10^{-8}$  mól ón-kloridot 1 ml vízben oldva és 5 mCi Tc-99m-pertechnetátot, majd az elegyet 10 percen át inkubáljuk. 90% feletti tisztaságban kapjuk a megfelelő technécium-komplezet.

13. példa

6-/4°-izotiocianáto-benzil/-3,3,9,9-tetranetil-4,8-diaza-undekán-2,10-dien-dioxin /67/

Est a vegyületet a /7/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

<sup>1</sup>H-NMR adatok D<sub>2</sub>O-ban / ppm /:

1,2 / s, 12H, MeCHN/, 1,7 / s, 6H, MeC=N /, 1,9 / m, 1H, CH /, 2,6 / m, 4H, CH<sub>2</sub>NH /, 2,4 / d, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 6,7 / d, 2H, ArH /, 7,2 / d, 2H, ArH /

14. példa

2-metil-2-(4-/biotin-karbamoil/-benzil)-N,N'-propilén-bisz/sza-lidilidén-amin/ /68/

5 ml-es gömblombikba szobahőmérsékleten 100 mg /6/ anilín-vegyület-hidrokloridot / 0,194 mmól / /10 ml vízben oldunk, hozzáadjuk 66,3 mg / 0,194 mmól / biotin-NHS 1 ml dimetil-formamid-dal frissen elkészített oldatát, majd kevertetés közben hozzáadunk 80 µl trietil-aminat.

15 óra múlva a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és a maradékot dimetoxi-etánban felvesszük. A tisztítást HPLC oszlop segítségével végessük / M and W, 250 x 4,6 mm, Nucleosil 100 C-18; futtatószer: acetonitril/0,05M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 4,8 50:50 /; áramlási sebesség 1,0 ml/perc; UV detektor, 280 nm.

<sup>1</sup>H-NMR-adatok DMSO-ban / ppm /:

1,1 / s, 3H, Me /, 1,5-1,6 / m, 6H, CH<sub>2</sub> /, 2,5-2,8 / m, 8H, CH<sub>2</sub>S, CH<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>CO /, 2,9 / s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,1 / m, 1H, CHS /, 4,0-4,3 / m, 6H, ArCH<sub>2</sub>NH, biotin-H /, 6,4 / s, 2H, NH /, 6,8-7,8 / m, 12H, ArH /

**A /68/ vegyület Tc-99m komplexe**

25,ug /68/ vegyületet 50,ul pH 9 NaCl oldatban összekeverünk először 10,ul telített én-tartarát oldattal, majd az elegyhez hozzáadunk 1 mCi Tc-99m-pertechnetátot, amely egy Mo99/Tc-99m generátorból származik. Végül a kapott reakcióelegyet 5 percen át szobahőmérsékleten állni hagyjuk.

A reakcióelegy vékonyrétegekromatográfiás vizsgálata arra mutat, hogy a pertechnetát teljesen redukálódott és a redukált technéciumot a ligandok komplex alakjában megkötötték.

**A Tc-99m komplex elemzése HPLC segítségével**

As elemzéshez a Hamilton cég PRP-1 HPLC oszlopait alkalmazzuk / 150x4,1 mm; 5,um polistírol-divinil-benzol kopolimer / Futtatószer: acetonitril/pH 7, 0,01 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> oldat, amely 1% metanolt tartalmaz 50:50 / térf./térf. /. Áramlási sebesség 1,5 ml/perc. A radioaktivitás kimutatását LB 506 C-1 HPLC radioaktivitás monitor / Berthold / segítségével végezzük. A Tc-99m komplex elért radiokémiai tisztasága 92%-nál nagyobb.

**15. példa**

**N,N'-bisz[2-(benzil-tio)-benzoi]7-2-metil-2-(4-nitro-benzil)-1,3-propán-diamin /69/**

49 ml / 49 mmól / 1N NaOH-t és 2,59 g / 11,6 mmól / /3/ vegyületet 100 ml benzolban oldunk és az oldathoz csepegtetve hozzáadunk 6,0 g S-benzil-tio-szalícilsav-kloridot / 22,8 mmól / 100 ml benzol és 60 ml diklór-metán elegyében oldva. A csepegtetést lassan, 1 óra alatt végezzük el. Az oldatot ezután 0°C-ra hűtjük, vízzel hígítjuk és a vizes fázist többször extraháljuk diklór-metánnal, majd nátrium-szulfát fölért szárítjuk. Az oldésszer ledesztillálása után sárga olaj marad vissza.

Kitermelés: 77%

$^1\text{H-NMR}$ -adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 3,0 / s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 3,5 / m,  
4H,  $\text{NHCH}_2$  /, 4,1 / s, 4H,  $\text{SCH}_2\text{Ar}$  /, 6,7 / t, 2H,  
CONH /, 7,1-7,6 / m, 2OH, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH/

N,N'-biss[2-(benszil-tio/-benzil]-2-metil-2-/4-nitro-benszil/-  
-1,3-propán-diamin /70/

2,98 g / 4,6 mmól / /69/ vegyületet 10 ml THF-ben oldunk és az oldatot  $0^\circ\text{C}$ -on 27,6 ml THF-es 1M borán oldattal hígítjuk, amelyet csepegtetve adagolunk. Az elegyet 2 óráig át visszafolyatás hűtő alatt forraljuk, lehűlés után hozzáadunk 10 ml 1:1 HCl-  
/vis elegyet és az oldástert vákuum-lepárlóban ledesztilláljuk. 1N NaOH-dal való semlegesítés után az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, nátrium-szulfát fölött szárítjuk és az oldástert ledesztilláljuk. Világossárga olaj marad vissza.

Kitermelés: 50%

$^1\text{H-NMR}$ -adatok  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,0 / s, 3H, Me /, 2,9 / s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  /, 3,1 / m,  
4H,  $\text{NHCH}_2$  /, 3,3 / m, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{NH}$  /, 4,1 / s, 4H,  
 $\text{SCH}_2\text{Ar}$  /, 7,1-7,6 / m, 2OH, ArH /, 8,2 / d, 2H,  
ArH /

N,N'-biss[2-merkaptó-benszil/-2-metil-2-/4-nitro-benszil/-1,3-  
-propán-diamin /71/

1,24 g / 2,0 mmól / /70/ vegyületet 30 ml cseppfolyós ammóniában oldunk és az oldathoz anyi nátriumot adunk, hogy tartós kék színt érjünk el. 30 perc múlva ammónium-klorid hozzáadásával a nátrium-felesleget elbontjuk. Az ammónia ledesztillálása után a maradékot vízben felvesszük és az oldatot kloroformmal

extraháljuk. Száritás és az oldósszer ledesztillálása után fehér maradékot kapunk.

Kitermelés: 69%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,1 / s, 3H, Me /, 2,9 / s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar /, 3,0 / m,  
4H, NHCH<sub>2</sub> /, 3,3 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /, 6,9-7,4 / m,  
1OH, ArH /, 8,2 / d, 2H, ArH /

### 16. példa

N,N'-bisz(2-benzil-tio-benzil)-2-(4'-fenoxi-butyl)-1,3-propán-diamin /72/

49 ml 1N NaOH / 49 mmól / és 2,34 g / 11,6 mmól / 2-(4'-fenoxi-butyl)-1,3-propán-diamin 100 ml benzollal elkészített oldathoz eszegetve, lassan, 1 óra alatt hozzáadjuk 6,0 g / 22,8 mmól / benzil-tio-szalicilsav-klorid 100 ml benzollal és 60 ml diklór-metánnal elkészített oldatát. Az elegyet ezután 0°C-ra hűtjük le, vízzel hígítjuk és a vizes fázist többször extraháljuk diklór-metánnal, majd nátrium-szulfát fölért száritjuk. Az oldósszer ledesztillálása után sárga olaj marad vissza.

Kitermelés: 68%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,2-1,8 / m, 7H, CH, CH<sub>2</sub> /, 3,5 / m, 4H, NHCH<sub>2</sub> /,  
4,1 / s, 4H, SCH<sub>2</sub>Ar /, 4,3 / t, 2H, CH<sub>2</sub>OAr /, 6,7  
/ t, 2H, CONH /, 7,1-7,8 / m, 23H, ArH /

N,N'-bisz(2-benzil-tio-benzil)-2-(4'-fenoxi-butyl)-1,3-propán-diamin /73/

Ezt a vegyületet a /70/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 58%

$^1\text{H-NMR}$  /  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ , ppm /:

1,2-1,8 / m, 7H,  $\text{CH}_2$  /, 3,3 / m, 4H,  $\text{ArCH}_2\text{NH}$  /, 3,5  
/ m, 4H,  $\text{NHCH}_2$  /, 4,1 / s, 4H,  $\text{SCH}_2\text{Ar}$  /, 4,3 / t, 2H,  
 $\text{CH}_2\text{OAr}$  /, 7,1-7,8 / m, 23H,  $\text{ArH}$  /

$\text{N,N}'$ -bisz/2-benzil-tio-benzil/-2-/4-bróm-butyl/-1,3-propán-  
-diamin /74/

1,29 g / 2 mmól / /73/ vegyületet 80:20 /térf./térf./ jég-  
ecet/48%-os HBr elegyben oldunk és az oldatot argon atmoszfé-  
rában 4 napon át  $95^\circ\text{C}$ -on tartjuk. Az oldószer ledesztillálása  
után szilárd anyag marad vissza.

Kitermelés: 69%

$^1\text{H-NMR}$ -adatok  $\text{DMSO}/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,2-1,8 / m, 7H, CH,  $\text{CH}_2$  /, 3,3 / m, 4H,  $\text{ArCH}_2$ -  
NH /, 3,4-3,6 / m, 6H,  $\text{CH}_2\text{OBr}/\text{NHCH}_2$  /, 4,1 / s,  
4H,  $\text{SCH}_2\text{Ar}$  /, 7,1-7,8 / m, 23H,  $\text{ArH}$  /

$\text{N,N}'$ -bisz/2-benzil-tio-benzil/-4-/75'-amino-metil/-/6'-amino/-  
-hexanoil/7-benzoosav /75/

1,2 g / 50 mmól / nátrium-hidridet 25 ml DMF-ben szuszpen-  
dálunk, a szuszpenzióhoz lassan, csepegtetve hozzáadjuk 8,31 g  
/ 50 mmól / 4-hidroxi-benzoosav-etilészter 25 ml DMF-fel elké-  
szített szuszpenzióját és az elegyet még 30 percen át kevertet-  
jük. Ezután óvatosan, csepegtetve hozzáadjuk 31,6 g /74/ vegyü-  
let 75 ml DMF-fel elkészített oldatát és 6 órán át  $80^\circ\text{C}$ -on  
tartjuk. Szoba-hőmérsékletre való lehűlés után az elegyet je-  
ges vízzel hígítjuk, a lúgos oldatot enyhén megsavanyítjuk, di-  
klór-metánnal többször extraháljuk és szárítás után az oldé-  
szert ledesztilláljuk. Szilárd anyag marad vissza.

Kitermelés: 64%

$^1\text{H-NMR}$ -adatok  $\text{DMSO}/\text{TMS}$ -ben / ppm /:

1,2-1,8 / m, 7H, CH, CH<sub>2</sub> /, 3,3 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>NH /,  
3,5 / m, 4H, NHCH<sub>2</sub> /, 4,1 / s, 4H, SCH<sub>2</sub>Ar /, 4,3  
/ t, 2H, CH<sub>2</sub>OAr /, 7,1-8,2 / m, 22H, ArH /

N,N'-bisz/2-merkaptobenzil/-4-/[75'-amino-metil/-/6'-amino/-he-  
xanoil]-benzoesav /76/

Est a vegyületet a /73/ vegyülethez hasonlóan állítjuk elő.

Kitermelés: 73%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok DMSO/TMS-ben / ppm /:

1,2-1,8 / m, 7H, CH, CH<sub>2</sub> /, 3,3 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>-  
NH /, 3,5 / m, 4H, NHCH<sub>2</sub> /, 4,3 / t, 2H, CH<sub>2</sub>OAr /,  
7,1-8,3 / m, 12H, ArH /

N,N'-bisz/2-merkaptobenzil/-4-/[75'-amino-metil/-/6'-amino/-  
-hexanoil]-benzoesav-2,3,5,6-tetrafluor-fenil-észter /77/

2,47 g / 5 mmól / /76/ karbonsavat és 830 mg 2,3,5,6-tetra-  
fluor-fenolt 20 ml acetonitrilben oldunk, az oldatot 0°C-ra  
hűtjük le, 5 perc alatt hozzáadjuk 1,04 g / 5,5 mmól / 1-/3-  
-dimetil-amino-propil/-3-etil-karbodiimid 20 ml acetonitrillel  
elkészített oldatát és az elegyet 4 órán át 60°C-on tartjuk.  
25 µl ecetsav hozzáadása után egy további órán át kevertetjük,  
majd szűrjük és a maradékot kétszer extraháljuk forró aceto-  
nitrillel. Az egyesített szűrleteket szárazra pároljuk és a ma-  
radékot átkristályosítjuk.

Kitermelés: 55%

<sup>1</sup>H-NMR-adatok CDCl<sub>3</sub>/TMS-ben / ppm /:

1,1-1,9 / m, 7H, CH, CH<sub>2</sub> /, 3,2 / m, 4H, ArCH<sub>2</sub>-  
NH /, 3,5 / m, 4H, NHCH<sub>2</sub> /, 4,1 / t, 2H, CH<sub>2</sub>OAr /,  
7,1-8,3 / m, 13H, ArH /

17. példa

**A /7/ vegyület Tc-99m komplexe**

5,0 mg /6/ vegyületet vízben oldunk, az oldat pH-ját 0,1 M NaOH-dal 11-re állítjuk be, majd 1 ml EtOH-t adunk hozzá és vízzel 10 ml-re töltjük fel. 400,ul ilyen oldathoz 80,ul telített ón-tartarát oldatot és 8  $\mu$ Ci Tc-99m-per technetátot / Mo99- / Tc99m generátorból / adunk és az elegyet 5 percen át állni hagyjuk. Ezután ezt az oldatot 3x2 ml kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist rövid nátrium-szulfát oszlopon szárítjuk, hozzáadunk 50,ul tiofoszfént és az elegyet 5 percen át szobahőmérsékleten inkubáljuk. Ezután 100,ul izopropanolt adunk hozzá, a kloroformot argon atmoszférában ledesztilláljuk és a maradékhoz 900,ul 1%-os vizes PVP oldatot adunk.

**18. példa**

-----

Izotiocianátot tartalmazó kelátképző fehérjékhez való kapcsolása és jelölése

Az izotiocianát-tartalmú Tc-kelátképzők - /7/ vegyület - fehérjékhez való kapcsolását a 17-1A monoklonális antitest F/ab/2 fragmentuma példáján szemléltetjük. Az antitest-fragmentumok helyett bármely más fehérje ill. aminos-csoportot tartalmazó anyag alkalmazható.

A 17-1A monoklonális antitestet az irodalomból ismert módszerek szerint állítjuk elő, oly módon, hogy a megfelelő hibridóma-sejtekből  $10^7$ -t viszünk be egy Balb/c egér hasüregébe és 7-10 nap múlva leszívjuk az ascitess-folyadékot. A tisztítást ugyancsak az irodalomból ismert módszerekkel végesszük, ammónium-szulfáttal való kicsapással és Protein A-Sepharose alkalmazásával végzett affinitáskromatográfiával.



A tisztítást ugyancsak a 17. példa szerint végessük / kicsapás ammónium-szulfáttal és affinitáskromatográfia Protein A-Sepharose felett /.

A tisztított antitestet / 10 mg/ml / pH 3,5-n 2 órára át 25 µg/ml pepszinnel kezeljük, majd FPLC segítségével elkülönítjük. A kelátképzővel való kapcsolás előtt a fragmentumokat 4°C-on 12-24 órára át 0,1 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/0,1 M NaHCO<sub>3</sub>-mal szemben / pH 8,5 / dializáljuk. A fehérje-koncentrációt 10 mg/ml-re állítjuk be. A 16. példával analóg módon előállított Tc-99m komplexet 1:10 / komplex:fehérje / arányban hozzáadjuk a fehérje-oldathoz.

A konjugátum-képzéshez a keveréket 1 órára át 37°C-on inkubáljuk. A szórtelen egerek szerveiben való eloszlás vizsgálatát a 19. példában leírthoz hasonló módon végessük és ennek során hasonló eredményeket kapunk.

20. példa  
-----

Egy fehérjéhez kapcsolt Tc-99m komplex biológiai eloszlása.

A fehérjéhez kötött kelátok biológiai eloszlását egy Tc-99m-mel jelzett konjugátum példáján mutatjuk be, amely a 17-ia monoklonális antitest F/ab/2-fragmentumából és az 1. példa szerint előállított /7/ vegyületből áll. Az antitest, amelyből a fragmentumokat nyerjük, felismer egy antigént, amely a "HT-29" humán karcinóma sejtvonalban fejeződik ki. Egy kontroll sejtvonal, amelyet ugyancsak egy humán karcinómából / MX-1 / állítunk elő, nem fejezi ki ezeket az antigéneket.

Mindkét sejtvonal izolált sejtjeit immundeficiens szórtelen egerekbe, s.e., visszük be. Miután a tumorok mérete 300-800 mg tömeget ér el, az egereknek i.v. 20 µg, 200 µCi aktivitású

kelát konjugátumot / 17. példa / adunk be.

A konjugátumokat előzetesen PD 10 oszlopon / Bio-Rad / végzett gélsűrűssel megszabadítjuk a kismolekulájú komponensektől. A konjugátumok immun-reakcióképességét főlős mennyiségben vett sejt-antigénhez való kötődés segítségével határozzuk meg; ennek értéke 70-80%.

A biológiai eloszlást 24 órával a konjugátum bevitelét követően határozzuk meg az állatok elpusztítása, a szervek kivételére és a radioaktivitásnak a szervekben való mérése segítségével. A talált radioaktivitás-mennyiségeket a következő táblázat mutatja be, amelyből megállapítható, hogy a kelát az anti-gén-positív tumorokban jelentősen felgyűlik.

<u>Szerv</u>	<u>A bevitt dózis %-os mennyisége/ g szövet</u>
lég	0,3
máj	1,2
vesék	2,8
tüdő	0,8
izom	0,1
vér	0,6
MX-1	1,8
HT29	12,1

21. példa

Egy biotin-tartalmu kelát biológiai eloszlása

20,ul, a kereskedelemben kapható, streptavidinhez kapcsolt Sepharose gélt / amely 20,ug streptavidinnak felel meg / be-

visszünk 200 g testtömegű patkányok bal hátsó láb izmába. Kb. 30 perccel ezt követően i.v.  $5 \mu\text{g}$ -a 12. példa szerint előállított,  $200 \mu\text{Ci}$   $\text{Te-99m}$ -mel jelzett vegyületet visszünk be. 4 óra múlva végessük el a radioaktivitás meghatározását a patkányok egyes szerveiben. A 14-szeres radioaktivitás, amelyet a bal hátsó futóizmomban a jobbhoz viszonyítva találunk, a  $\text{Te}$ -komplex egyértelmű specifikus feldusulására mutat a streptavidin-Sephareose-hoz való kötődés következtében. Valamennyi többi szövetben 4 óra után max. a bevitt dózis 1%-ának megfelelő aktivitás mutatható ki grammenként a szervekben.

A bal hátsó futóizmot / a bevitt dózis 1,4%-a/g szövet / követő legnagyobb feldusulás a vesékben figyelhető meg / a bevitt dózis 0,6%-a/g szövet /. A bevittradioaktivitás kb. 93%-a 4 óra múlva a vizeletben mutatható ki.

## 22. példa

A 7. példa szerint előállított  $\text{Te-99m}$  komplex kötődése hipoxiás sejt-aggregátumokhoz

Kimutattuk, hogy a  $\text{Te}$ -jelzett Misonidazol-származék in vitro kötődik a Morris hepatoma 7777 sejtjeihez. Ezek a sejtek assal a tulajdonsággal rendelkeznek, hogy gúmboszerű képződmények ill. nagy, lebegő sejt-aggregátumok alakjában növekszenek és ily módon inkább tumorra, mint egyes sejtekre emlékeztetnek.

Különböző oxigén-koncentrációk mellett történő inkubálásban a sejteket 60 mm-es tenyésztő edényekben szélesztjük és a széket egy légmentesen lezárható,  $37^\circ\text{C}$ -ra felmelegített üveg-edénybe állítjuk. Az edényt alaposan átfuvatjuk - 30 percen át - egy olyan eleggyel, amely  $\text{N}_2$ -ből, 5%  $\text{CO}_2$ -ből és 0% ill. 10%

$O_2$ -ből áll. Ezután egy szilikon-membránon át, injekciós kamrával segítségével  $50 \mu m$  és  $50 \mu Ci$  /  $^{99m}Tc$ -mel jelzett vegyületet /7. példa / adagolunk és az elegyet alaposan átkevertetjük. 1 óra elteltével az edényt felnyitjuk, a sejt-aggregátumokat centrifugálással elválasztjuk a tápközegtől, egyszer mossuk a táptalajjal és 1 további órára át inkubáljuk a táptalajban, a 6. példa szerinti vegyület hozzáadása nélkül, normál atmoszférában, 5%  $CO_2$  hozzáadásával,  $37^\circ C$ -on. Ezután a sejteket elkülönítjük 1/6-s meghatározzuk a fehérje tömegére vonatkoztatott radioaktivitást. Kitűnik, hogy az oxigén nélkül inkubált sejtekben azonos fehérjetömegre vonatkoztatva kb. 2,8-szeres radioaktivitás található. Ez arra mutat, hogy a 7. példa szerinti vegyület a hipoxiás sejtekben feloldul.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás /I/ általános képletű vegyületek, a diagnosztikában és a tumor-terápia területén alkalmazható fémionokkal képezett komplexeik, valamint szervetlen és szerves savakkal alkotott sóik előállítására - e képletben

$R^1$ ,  $R^2$  és  $R^5$  jelentése azonos avagy különböző, mégpedig hidrogénatom vagy adott esetben hidroxil-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport,

$R^3$  és  $R^4$  jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, aminos-/1-6 szénatomos/-alkil-, karboxi-metil-, 1-6 szénatomos alkoxi-karbenil-metil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbenil-benzil-csoport,

$R^6$  jelentése 1-6 szénatomos alkilén-csoport,

$R^7$  és  $R^8$  jelentése azonos vagy különböző, mégpedig hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport és

B és B' azonos vagy eltérő, és jelentése 1-3 hidroxil-csoporttal helyettesített fenil-, naftil-, 2-merkaptó-fenil-, tienil-, pirrolil- vagy  $-HC/NO/-R^+$  általános képletű nitroso-metil-csoport, ahol

$R^+$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-csoport, amely adott esetben  $R^1$ -gyel ill.  $R^2$ -vel trimetilén- vagy tetrametilén-csoporton keresztül 5- vagy 6-tagú gyűrűvé ciklizálható,

és A jelentése egy C funkciós csoport, minellett

C jelentése aminos-, hidrazinos-, hidrazido, karboxi-, 2-6 szénatomos alkinil- vagy alkenil-, hidroxil-, aminos-fenil-, oxiranil-, fluorozott fenoxi-karbenil-, formil-, nitril-,

fenil-isotiocianáto- vagy egy adott esetben egy nátrium-  
-szulfát maradékkal helyettesített szukcinimidokarbonil-  
-csoport vagy halogénatom,

vagy egy - a C funkciós csoport segítségével megkötött -, a kí-  
rosodások helyén vagy meghatározott szövetekben felolduló T ve-  
gyületet tartalmaz, ahol

T jelentése monoklonális antitest vagy ilyenek fragmentumai,  
hormonok, enzimek, növekedési faktorok, sejtszembrán-recep-  
torok ligandumai, szteroidok, idegingerület-átvivők, lipi-  
dek, szacharidok, aminosavak és oligopeptidok, biotin, va-  
lamint a sugárzás iránt érzékenyítő vegyületek, pl. Miso-  
nidazol -,

amint jellemezve, hogy egy /II/ általános képletű 1,3-propán-di-  
amin - a képletben

$R^5$ ,  $R^6$  és A jelentése az előbbieken megadott -

egy /III/ ill. /IV/ általános képletű vegyülettel - a képlet-  
ben



$R^1$ ,  $R^2$ , B és B' jelentése az előbbieken megadott -

reagáltatjuk, poláris oldószerben, előnyösen etanolban, vagy  
vislevélasztó alkalmazása mellett apoláris oldószerben, előnyü-  
sen benzolban, 25-100°C hőmérsékleten, 6 nap - 3 napi időtartá-  
mon át,

az imino-funkciót ismert módon, előnyösen nátrium-borhidriddel  
poláris oldószerben, előnyösen metanol/víz elegyben 25-100°C  
hőmérsékleten 0,5-24 óra - előnyösen 2 óra - alatt redukáljuk,  
vagy

ha /II/ általános képletű propán-diaminokat - e képletben

$R^5$ ,  $R^6$  és A jelentése az előbbieken megadott -

/V/ ill. /VI/ általános képletű vegyületekkel - e képletekben

$B = B'$ ,

B és  $B'$  jelentése az előbbieken megadott,

a B-ben található hidroxil-, merkapto- és aminos-csoportok védett alakban vannak jelen és

X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom -,

vagy helyettesített malonsav-halogenideket, előnyösen malonsav-kloridot, amely a /VII/ általános képlettel írható le - e képletben

$R^5$  és  $R^6$  jelentése az előbbieken megadott,

X jelentése halogénatom és

adott esetben a B csoportban jelenlevő hidroxil-csoportok védett alakban vannak jelen -

/VIII/ ill. /IX/ általános képletű aminokkal - e képletekben

$R^1 = R^2$ ,

$R^7 = R^8$ ,

B =  $B'$  és

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , B és  $B'$  jelentése az előbbieken megadott - aprotikus oldószerben, előnyösen diklór-metánban 0-180°C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten, 2 - 24 óráig át, előnyösen 4 óráig át, trietil-amin hozzáadása mellett, reagáltatunk, az amid-funkciót ismert módon, előnyösen boránnal THF-ben vagy litium-alumínium-hidriddel aprotikus oldószerben, előnyösen dietil-éterben, 25 - 150°C hőmérsékleten, 0,5 - 24 és előnyösen 8 óráig át a megfelelő amid-funkcióvá redukáljuk,

az aminos-csoportokat adott esetben ismert módon alkileszük

és a jelenlevő védőcsoportokat lehasítjuk, és az ezen egyenértékű utakon kapott vegyületeket adott esetben a szabad C funkciós csoport kialakítása előtt a jelenlevő amino-csoportokon védőionokkal látjuk  $\chi$ el és pl. Cu-komplex alakjában védjük, majd az így kapott vegyületeket kívánt esetben az A-ban jelenlevő C funkciós csoportokon keresztül a szelektíven feldusuló T vegyületekhez kapcsoljuk és a B és B' aro-  
 más helyettesítőt adott esetben a konkrétan alkalmazni kívánt radioaktív izotóppal komplexszé alakítjuk, mimellett előzetesen a termékben adott esetben jelenlevő védőionokat az irodalomból ismert módszerekkel eltávolítjuk és a technécium- vagy réniusium-izotópokkal való komplexképzés és a T-hez való kapcsolás lépését felcserélhetjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$  és  $R^8$  jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás olyan /I/ általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A mint C funkciós csoport jelentése karboxil-, amino-, 2-6 szénatomos alkenil-, 2-6 szénatomos alkinil-, nitril-, tetrahidropiránil-oxi-, oxiranil-, amino-fenil- vagy fenil-izotiocianát csoport vagy A egy, a C csoport segítségével megkötött T vegyületet, előnyösen monoklonális antitesteket, ezek fragmentumait, biotint vagy Misonidazol tartalmaz, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan fémkelátok előállítására, amelyek koordinatíven kötött radioaktív Tc, Re, Cu, Co,

Ga, Y és In ionokat, előnyösen Te és Re iont tartalmaznak, azsal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmassuk.

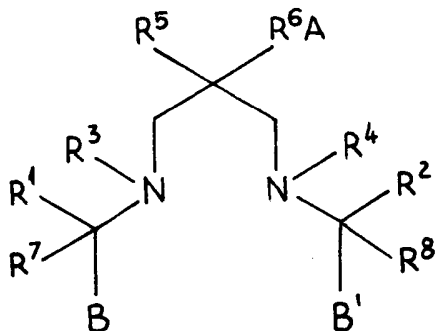
5. A 4. igénypont szerint előállított kelátok alkalmazása az in vivo diagnosztikában és a tumor-terápiában.

6. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azsal jellemezve, hogy legalább egy, az 1. igénypont szerint előállított kelátot adott esetben a galenikumok készítésében szokásos adalékanyagokkal összekeverünk.

*1 lap rajz*

**A meghatalmasott:**

S.B.C. & K.  
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI  
ÉS SZABADALMI IRODA  
1081 BUDAPEST, DÁN SZÍNHÁZ U. 10.  
TELEFON: 469-4233



(I) ✓

