

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 930831 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentsökan - Patent application **930831**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07F 7/30
C07D487/22
C07F 19/00**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.02.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.02.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.08.1993**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

27.02.1992 CH 600/92

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Novartis AG, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Capraro, Hans Georg, Rheinfelden, SVEITSI, (CH)

2 • Baumann, Marcus, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kelaattikompleksit ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Kelatkomplex och förfarande för deras framställning

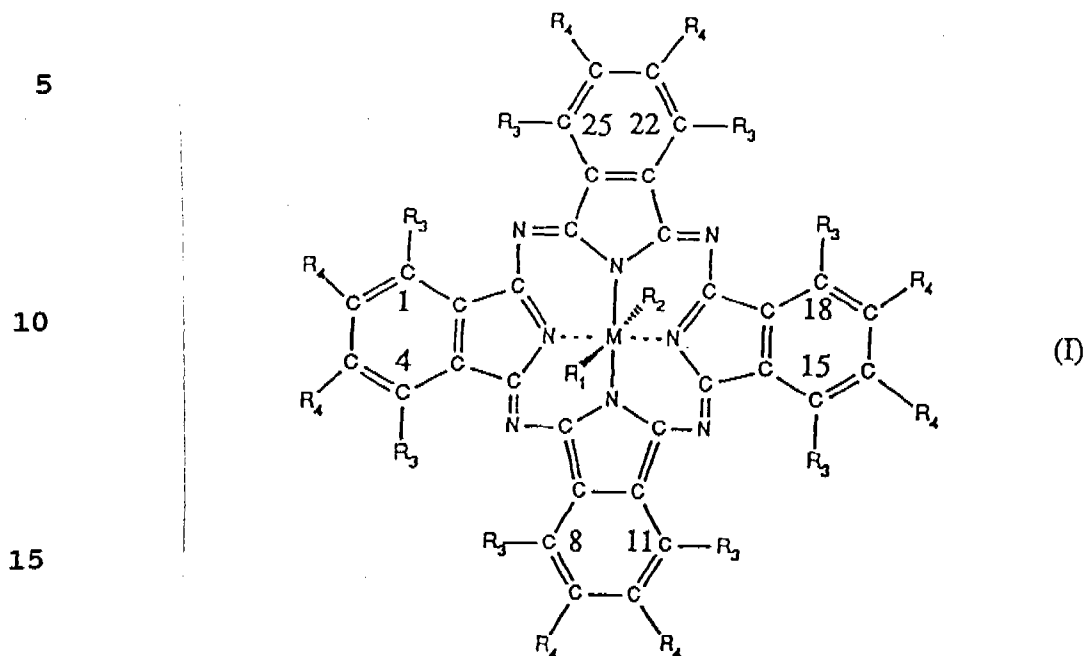
Menetelmä kelaattikompleksien valmistamiseksi

Keksintö koskee menetelmää farmaseuttisesti käyttökel-
5 poisten kelaattikompleksien valmistamiseksi, jotka muo-
dostuvat ftalosyaniiniyhdisteistä kompleksinmuodostajana
ja jaksollisen järjestelmän 3. ja 4. pääryhmän alkuainei-
den, joiden järjestysluku on 31:stä 51:een, sekä alumiini-
10 nin tai ruteniumin tietyistä orgaanisista johdannaisista
keskus-atomina.

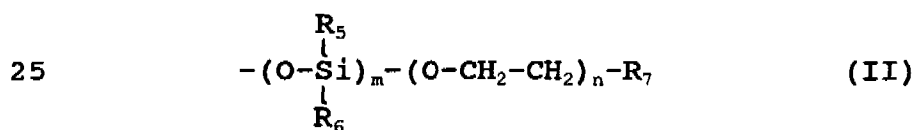
Muutamia ftalosyaniinikomplekseja jo tunnetaan. Lisäksi
sinkkiftalosyaniinin käyttö fotodynaamisessa kemoterapi-
assa kasvaimien hoitamiseksi on kuvattu (J.D.Spikes, Pho-
15 tochem.Photobiol.43, 691 (1986). Sinkkiftalosyaniinia
esimerkiksi annostettiin intraperitoneaalisesti vesipi-
toisina suspensioina hiirille tai rotille ja koe-eläimis-
sä etukäteen aikaansaatua karsinoomaa säteilytettiin
läpätunkevalla valolla, mieluummin tiiviiksi kimpuksi
20 keskitetyllä näkyvällä valolla (LASER).

Fotodynaamisessa kemoterapiassa on kompleksin viipymisel-
lä elimistössä ratkaiseva merkitys, koska potilaat ovat
hoidon aikana aivan yleisesti hyvin herkkiä valolle ja
25 erityisesti auringonsäteilyä täytyy välttää. Tähän perus-
tuen on myös tarvetta löytää yhdisteet, jotka rikastuvat
kasvaimeen mahdollisimman selektiivisesti ja esiintyvät
elimistön terveissä osissa ainoastaan mahdollisimman
vähäisissä konsentraatioissa. Ihmisen terapeuttiseen hoi-
30 toon liittyvässä käytössä on myös annostustapa merkittä-
vä. Intraperitoneaalinen annostus on yleensä ongelmalli-
nen johtuen vatsaontelon pistoon liittyvistä kivuista ja
lääkäarin taitoon kohdistuvista korkeista vaatimuksista.
Näin ollen on tarve uusista komplekseista, jotka tarjoa-
35 vat etuja annostustavan, kasvaimiin kohdistuvan selek-
tiivisyyden ja/tai elimistössä viipymisen suhteen ver-
rattuna tunnettuihin komplekseihin.

Keksintö koskee erityisesti menetelmää kaavan I mukaisten kelaattikompleksien valmistamiseksi



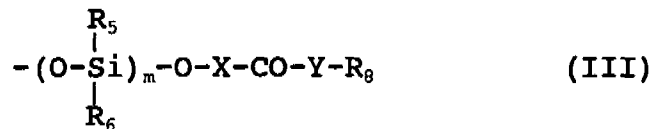
jossa kaavassa M tarkoittaa jaksollisen järjestelmän 3. tai 4. pääryhmän alkuainetta, jonka järjestysluku on 31:stä 50:neen, alumiinia tai ruteniumia, R_1 tarkoittaa kaavan II mukaista tähdettä



jossa m on 0 tai 1, n on kokonaisluku 0 - 200, R_5 ja R_6 tarkoittavat toisistaan riippumatta kulloinkin alempialkyyliä tai mahdollisesti substituotua fenyyliä ja R_7 tarkoittaa korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkyylitioa, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkanoyylioksia, 4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksia, kolestan-3-yylioksia, kolesteryylioksia, substituomatonta tai kolestan-3-yylioksilla tai kolesteryylioksilla substituotua, alifaattista hydrokarbyylioksia, jossa on alifaattisessa osassa korkeintaan 24 C-atomia,

tai kun m on 1 ja n on 0, se tarkoittaa 6-24 hiiliatomia sisältävää alifaattista hydrokarbyyliä tai substituoimatonta tai substituoitua fenyyliä, tai R_1 tarkoittaa kaavan III mukaista tähdettä

5



- 10 jossa X tarkoittaa kaksiarvoista, alifaattista, korkeintaan 23 C-atomia sisältävää hiilivetytähdettä, Y tarkoittaa happea tai ryhmää $-NH$, R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, alifaattista, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää hydrokarbyyliä tai substituoimatonta tai kolesteryylioksilla
- 15 substituoitua, alifaattista hydrokarbyyliä, jossa on korkeintaan 24 C-atomia alifaattisessa osassa, ja R_5 , R_6 ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, R_2 tarkoittaa samaa kuin R_1 kun M on 4. pääryhmän alkuaine tai R_2 puuttuu kun M on 3. pääryhmän alkuaine tai rutenium, R_3 tarkoittaa vetyä,
- 20 alempialkyyliä, alempialkyyliä, substituoimatonta tai alempialkoksilla substituoitua, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia, trialempialkyylisilyyliä tai halogeenia ja R_4 tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkyyliä, substituoimatonta tai alempialkoksilla substituoitua, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia,
- 25 trialempialkyylisilyyliä tai halogeenia ja R_4 tarkoittaa vetyä, alempi-alkyyliä, alempialkyyliä, substituoimatonta tai alempialkoksilla substituoitua, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia, trialempialkyylisilyyliä tai halogeenia, lukuun ottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa M on tina, R_1 ja R_2 ovat kumpikin tähde $-OSi(C_6H_{13})_3$ ja R_3 ja R_4 ovat kumpikin tert-butyyli.
- 30
- 35 Jaksollisen järjestelmän 3. tai 4. pääryhmän alkuaine, jonka järjestysluku on 31:stä 50:een, on gallium, indium tai sinkki, sekä mieluummin germanium.

Kaavan II mukaisessa tähteessä n on mieluummin kokonais-
 luku 0 - 20, pääasiallisesti 0 - 5. Kun n tarkoittaa
 kokonaislukua, joka on suurempi kuin 8 ja korkeintaan
 200, silloin n voi tarkoittaa myös yhdisteseosten kes-
 5 ki-arvoa.

Mahdollisesti substituoitu fenyyli R_5 tai R_6 on mieluummin
 substituoimaton fenyyli tai yhdellä mieluummin ei kuiten-
 kaan useammalla kuin kolmella, tavanomaisella fenyyli-
 10 substituentilla, kuten esim. alempialkyyllillä, alempial-
 koksilla, halogeenilla, trifluorimetyyllillä, alempial-
 koksikarbonyyllillä, alempialkoksikarbonyyliaminolla,
 bentsoyyliaminolla ja/tai dialempialkyyliaminolla, subs-
 tituoitu fenyyli.

15 Alempialkyyli R_5 ja R_6 on mieluummin metyyli tai n -heksyy-
 li.

Korkeintaan 20 C-atomia käsittävä alkyylitio R_7 sisältää
 20 mieluummin 10-18, pääasiallisesti 10-14 C-atomia ja on
 sellainen haarautunut tai erityisesti suoraketjuinen al-
 kyylitio, kuten edullisesti n -dodekyylitio.

Korkeintaan 20 C-atomia sisältävä alkanoyylioksi R_7 on
 25 mieluummin alempialkanoyylioksi, esim. asetoksi.

4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-
 fenoksi R_7 on tetra-O-asetyyli-arbutiinista johdettu täh-
 30 de.

Kolestan-3-yylioksi R_7 on mieluummin 5α -kolestan- 3β -yy-
 lioksi.

6-24 hiiliatomia sisältävä, alifaattinen hydrokarbyyli R_7
 35 on alifaattinen hiilivetytähde, jossa on 6-24, erityises-
 ti 6-20 C-atomia, t.s. tällainen alkynyyli- tai mieluum-
 min alkyyli- tai alkenyyli-tähde. Mieluummin tällainen

- hydrokarbyylitähde sisältää 12-18 C-atomia. Tällainen alkyylitähde on esim. suoraketjuinen, kuten n-dodekyyli, n-tetradekyyli, n-oktadekyyli tai erityisesti n-heksadekyyli, tai haarautunut, kuten 1,1,2-trimetyylipropyli (tert.-heksyyli). Tällainen alkenyyli­tähde sisältää mie-
luimmin 18 C-atomia ja on esim. *cis*- tai *trans*-9-oktade-
kenyyli, -9,12-oktadekadienyyli tai -9,11,13-oktadeka-
trienyyli.
- 10 Substituoimaton tai substituoitu fenyyli R_7 on mieluimmin substituoimaton fenyyli. Substituoitu fenyyli R_7 on eri-
tyisesti yhdellä - mieluimmin ei useammalla kuin kolmella
tavallisella fenyyli­substituentilla, kuten esim. alempi-
alkyyli­llä, alempialkoksilla, halogeenilla, trifluorime-
tyyli­llä, alempialkoksikarbonyyli­llä, aklempialkoksikar-
bonyyliaminolla, bentsoyyliaminolla ja/tai dialempialkyy-
liaminolla, substituoitu fenyyli.
- 20 Korkeintaan 24 C-atomia sisältävä, alifaattinen hydrokar-
byylioksi R_7 on korkeintaan 24, mieluimmin enintään 18 C-
atomia sisältävä, happiatomilla sitoutunut hydrokarbyyli,
t.s. tällainen alkinyylioksi- tai mieluimmin alkoksi- tai
alkenyylioksi­tähde. Mieluimmin tällainen hydrokarbyyliok-
si­tähde sisältää 1-3 tai 12-18 C-atomia. Tällainen alkok-
si­tähde on esim. suoraketjuinen, kuten n-dodekyylioksi,
n-tetradekyylioksi, n-oktadekyylioksi tai erityisesti n-
heksadekyylioksi. Edullinen alkoksi­tähde on myös metoksi.
Tällainen alkenyylioksi­tähde sisältää mieluimmin 18 C-
atomia ja on esim. *trans*- tai *cis*-9-oktadekenyylioksi,
-9,12-oktadekadienyylioksi tai -9,11,13-oktadekatrienyy-
lioksi, mieluimmin se on *cis*-9-oktadekenyylioksi. Koles-
teryylioksilla tai kolestan-3-yylioksilla substituoitu,
alifaattinen hydrokarbyylioksi R_7 on mieluimmin ω -asemas-
sa, t.s. pääteasemassa kolesteryylioksilla tai kolestan-
3-yylioksilla, kuten erityisesti 5 α -kolestan-3 β -yyliok-
silla, substituoitu, alifaattinen hydrokarbyylioksi,
kuten erityisesti tällä tavalla substituoitu, 12-18 C-

atomia sisältävä alkoksi, esim. ω-kolesteryylioksi-n-heksadekyylioksi.

Korkeintaan 24 C-atomia sisältävä, alifaattinen hydrokarbyyli R₈ on alifaattinen hiilivetytähde, jossa on korkeintaan 24 C-atomia, t.s. tällainen alkinyyli- tai mieluimmin alkyyli- tai alkenyylitähde. Mieluimmin tällainen hydrokarbyylitähde sisältää 12-18 C-atomia. Tällainen alkyylitähde on esim. suoraketjuinen, kuten n-dodekyyli, n-tetradekyyli, n-oktadekyyli tai erityisesti n-heksadekyyli, tai haarautunut, kuten 1,1,2-trimetyyllipropyli (tert.-heksyyli). Tällainen alkenyylitähde sisältää mieluummin 18 C-atomia ja on esim. cis- tai trans-9-oktadekenyyli, -9,12-oktadekadienyyli tai -9-11,13-oktadeka-

trienyyli.

Kolesteryylioksilla substituoitu, alifaattinen hydrokarbyyli R_8 on mieluummin ω -asemassa kolesteryylioksilla substituoitu, alifaattinen hydrokarbyyli, esim. ω -kolesteryylioksi-n-heksadekyyli.

Kaksiarvoinen, alifaattinen hiilivetytähde X, joka sisältää korkeintaan 23 C-atomia, on tähde, jossa molemmat vapaat valenssit voivat lähteä yhdestä ja samasta tai eri, mieluimmin pääteasemassa olevista C-atomeista, esim. tällainen on alkinyleeni- tai mieluimmin alkyleeni- tai alkenyleenitähde. Mieluimmin tällaisessa hydrokarbyylitähdeessä on 11-17 C-atomia. Tällainen alkyleenitähde on esim. suoraketjuinen, kuten n-undekyleeni, n-tridekyleeni, n-heptadekyleeni tai erityisesti n-pentadekyleeni. Tällainen alkenyleenitähde sisältää mieluimmin 17-C-atomia ja on esim. *cis*- tai *trans*-9-heptadekenyyli, -9,12-heptadekadienyyli tai -9,11,13-heptadekatrienyyli.

35 Trialempialkyylisilyyli R_3 tai R_4 on esim. trimetyylisilyyli.

Alempialkoksilla substituoitu, korkeintaan 20 C-atomia sisältävä alkoksi R_3 tai R_4 on erityisesti alempialkoksi-alempialkoksi, kuten pääasiallisesti 2-alempialkoksietoksi, esim. 2-metoksietoksi.

5

Edellä esitetyssä ja jäljempänä seuraavassa liitteellä "alempi" varustetut tähteet sisältävät korkeintaan 7, mieluummin korkeintaan 4 C-atomia.

- 10 Kaavan I mukaiset yhdisteet omaavat arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Niitä voidaan käyttää esim. fotodynaamisessa kemoterapiassa. Tämä voidaan todeta esim. seuraavilla koejärjestelyillä:
- 15 Kaavan I mukaiset yhdisteet annostetaan intravenoosisti tai tooppisesti hiirille tai rotille, joilla on siirrotettu tai kemiallisesti indusoidut kasvaimet tai alastonhiirille (Nacktmäuse), joilla on ihmisen kasvainsiirrännäisiä. Esim. BALB/c-hiiret käsitelläänkaavan I mukaisella yhdisteellä 7-10 päivää Meth-A-sarkooman siirron
- 20 jälkeen. 7-10 päivän ajan kaavan I mukaisen yhdisteen yhdellä kertaa tapahtuneen annostuksen jälkeen kasvainta säteilytetään selektiivisesti "Argon-pumped-dye-Laser"-laitteella tai titaani-safiiri-laserilla aallonpituudella, joka on esim. 678 nm, valoannoksen ollessa 50-300, esim. 100-200 joulea/cm². (Kulloinkin vaadittava aallonpituus riippuu spesifisesti valitusta, kaavan I mukaisesta yhdisteestä.) Tässä koejärjestelyssä kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat annoksella, joka on noin 0,01 - 3
- 25 mg/kg, esim. 0,1 - 1,0 mg/kg, hävittäen kasvaimen kokonaan (kasvain kuolee 3-7 päivän jälkeen ja hiiren täydellinen parantuminen tapahtuu noin 21 päivän kuluttua). Näissä olosuhteissa kaavan I mukaiset yhdisteet eivät vaikuta eläimen terveiden osien valoherkkyyteen ei-toivotulla tavalla. Kolme kuukautta kestäneen jälkitarkkailu-
- 30 jakson kuluessa näissä olosuhteissa ei havaita yleistä valoherkistymistä eikä kasvaimen kasvun uudistusmista.
- 35

Fotodynaamisen terapian puitteissa kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös virus-peräisten sairauksien, kuten AIDS:iin liittyvän Kaposi-sarkooman, hoitamiseksi, säilötyn veren virusten (esim. Herpes, AIDS) aktivoimiseksi, ihosairauksien, kuten psoriasiksen tai tavallisen aknen (*Akne Vulgaris*) hoitamiseksi ja valtimonkovetustaudissa. Lisäksi ne ovat käyttökelpoisia diagnostiikassa, esim. kasvaimien toteamiseksi.

10 Edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_7 tarkoittaa kolesteryylioksia, substituoimatonta tai kolesteryylioksilla substituoitua, alifaattista hydrokarbyylioksia, joka sisältää alifaattisessa osassa korkeintaan 24 C-atomia, tai kun m on 1 ja n on 0 se tarkoittaa

15 alifaattista, 6-24 C-atomia sisältävää hydrokarbyyliä tai edellä esitettyä, kaavan III mukaista tähdettä, jossa X tarkoittaa kaksiarvoista, korkeintaan 23 C-atomia sisältävää, alifaattista hiilivetytähdettä, Y tarkoittaa happea tai ryhmää $-NH$, R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, alifaattista, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää hydrokarbyyliä

20 tai substituoimatonta tai kolesteryylioksilla substituoitua, alifaattista hydrokarbyyliä, joka sisältää alifaattisessa osassa korkeintaan 24 C-atomia, ja muut substituentit saavat edellä esitetyt merkitykset.

25 Erityisen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa M tarkoittaa germaniumia, R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa, kaavan II mukaista tähdettä, jossa m on 0 tai 1, n on kokonaisluku 0 - 20, R_5 ja R_6 tarkoittavat toisistaan riippumatta kumpikin alempialkyyliä tai fenyyliä ja R_7 tarkoittaa kolesteryyliä, kolesteryylioksia, 6-24 C-atomia sisältävää alkyyliä, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää alkoksia, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää alkenyylioksia tai korkeintaan ω -kolesteryylioksi-alkoksia, joka sisältää alkoksiosassa korkeintaan 24 C-atomia, tai yhtä ja samaa kaavan III mukaista tähdettä,

30

35 jossa m on 0 tai 1, X tarkoittaa korkeintaan 23 C-atomia

sisältävää alkyleeniä, Y tarkoittaa happea, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä tai alempialkyyliä ja R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, R_3 tarkoittaa vetyä, trialempialkyyilisilyyliä tai substituoimatonta tai alempialkoksilla
 5 substituoitu, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia ja R_4 tarkoittaa vetyä.

Pääasiallisesti edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa M tarkoittaa germaniumia, R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan II mukaista tähdettä,
 10 jossa m on 0 tai 1, n on kokonaisluku 0 - 5, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä tai alempialkyyliä ja R_7 tarkoittaa kolesteryylioksia, korkeintaan 18 C-atomia sisältävää alkoksia, C_{18} -alkenyylioksia, 6-18 C-atomia sisältävää alkyyliä, ω -kolesteryylioksi- C_{12-18} -alkoksia, fenyyliä, kolestan-3-yylioksia, 4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksia, C_{10-14} -alkyyli-
 15 tia tai alempialkanoyylioksia, tai jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan III mukaista tähdettä, jossa m on 1, X tarkoittaa C_{11-17} -alkyleeniä, Y tarkoittaa happea, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä ja R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, R_3 tarkoittaa vetyä tai alempialkoksilla substituoitua alempialkoksia ja R_4 tarkoittaa vetyä.
 20

25 Ensi sijassa edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa M tarkoittaa germaniumia, R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan II mukaista tähdettä, jossa m on 0 tai 1, n on 0, 2, 3 tai 5, R_5 ja R_6 tarkoittavat
 30 kumpikin fenyyliä, metyyliä tai n-heksyyliä ja R_7 tarkoittaa kolesteryylioksia, metoksia, n-heksadekyylioksia, cis-9-oktadekenyylioksia, n-heksyyliä, 1,1,2-trimetyyli-propyyliä, n-oktadekyyliä, ω -kolesteryylioksi-n-heksadekyylioksia, fenyyliä, 5- α -kolestan-3- β -yylioksia, 4-
 35 (2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksia, n-dodekyyliä tai asetoksia, tai jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan III mukaista

tähdettä, jossa m on 1, X tarkoittaa n-pentadekyleeniä, Y tarkoittaa happea, R₅ ja R₆ tarkoittavat kumpikin fenyyliä ja R₈ tarkoittaa kolesteryyliä, R₃ tarkoittaa vetyä tai 2-metoksietoksia ja R₄ tarkoittaa vetyä.

5

Aivan erityisen edullisia ovat esimerkeissä kuvatut, kaavan I mukaiset yhdisteet.

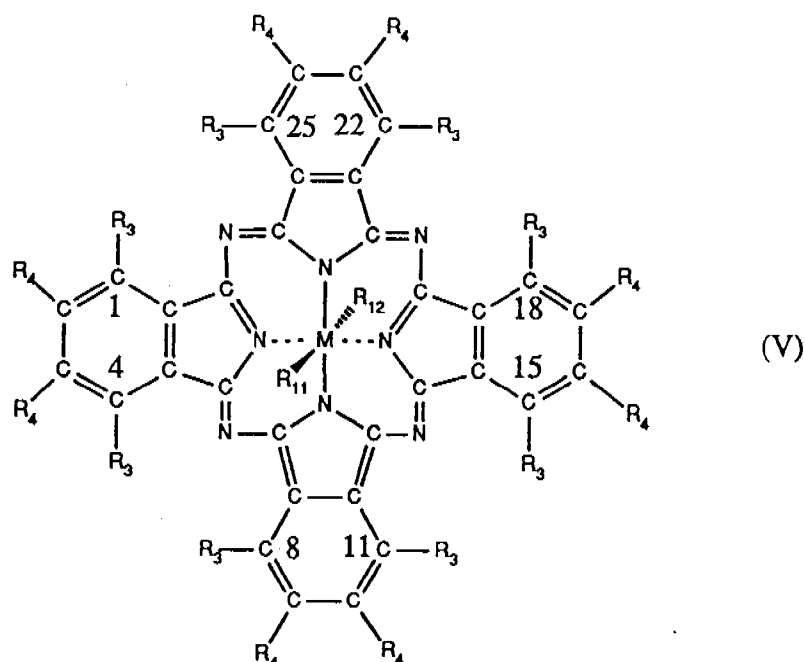
10

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan sinänsä tunnetun menetelmän mukaisesti. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan V mukainen yhdiste

15

20

25



jossa R₁₁ tarkoittaa hydroksia tai halogeenia ja R₁₂ tarkoittaa samaa kuin R₁₁ silloin, kun M on 4. pääryhmän alkuaine, tai R₁₂ puuttuu silloin, kun M on 3. pääryhmän alkuaine tai rutenium, ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa



35

jossa R₁ tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa, jossa OH-ryhmä on aktivoitu.

Halogeeni R_{11} on mieluummin kloori.

Kaavan VI mukaisen yhdisteen reaktiokykyinen johdannainen, jossa on aktivoitu OH-ryhmä, on johdannainen, jossa
 5 terminaalinen OH-ryhmä on reaktiokykyisessä, esteröidyssä muodossa, esim. mineraalihappojen, kuten halogeenivetyhappojen tai rikkihapon, tai sulfonihappojen, kuten p-tolueenisulfonihapon, kanssa saadun esterin muodossa. Edullinen reaktiokykyinen johdannainen on halogenidi, kuten
 10 erityisesti kloridi.

Mieluummin kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_{11} tarkoittaa hydroksia, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen, terminaalisen OH-ryhmän sisältävän yhdisteen kanssa, t.s.
 15 kaavan R_1 -H mukaisen yhdisteen kanssa. Vaihtoehtoisesti voidaan myös kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_{11} tarkoittaa hydroksia, saattaa reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen reaktiokykyisen, aktivoitun OH-ryhmän sisältävän johdannaisen, esim. halogenidin, kanssa.

20 Reaktio suoritetaan useimmissa tapauksissa mieluummin sopivassa, inertissä liuottimessa, esim. aromaattisessa hiilivedyissä, kuten tolueenissa tai bentseenissä, eetterissä, kuten erityisesti sykklisissä eettereissä, kuten
 25 mieluummin dioksaanissa, tai liuotinseoksessa, jolloin voidaan lähteä myös kaavan V mukaisen yhdisteen suspensiosta mainitussa liuottimessa. Reaktiolämpötila riippuu mm. siitä, tarkoittaako R_{11} vetyä tai halogeenia ja onko kaavan VI mukainen yhdiste aktivoitussa muodossa. Tavallisesti reaktiolämpötila on huoneen lämpötilan ja käytetyn liuottimen tai liuotinseoksen kiehumispisteen välillä, jolloin haluttaessa tai tarvittaessa työskennellään myös paineessa ja/tai inerttikaasuatmosfäärissä, esim.
 30 argonatmosfäärissä. Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 tarkoittaa kaavan II mukaista tähdettä, jossa m ja n ovat kumpikin 0 ja R_7 tarkoittaa korkeintaan 6, erityisesti 1-3 C-atomia sisältävää, alifaattista hydrokarbyyliok-

sia, valmistamiseksi voidaan käyttää myös vastaavaa, kaavan R₇-H mukaista alkoholia ei ainoastaan reagenssina vaan samanaikaisesti myös liuottimena.

- 5 Kaavan V ja VI mukaiset lähtöaineet ovat osittain tunnettuja tai ne voidaan valmistaa kuten esimerkeissä esitetään tai analogisesti.

10 Keksintö koskee myös kaavan I mukaisen yhdisteiden käyttöä, mieluummin farmaseuttisten koostumusten muodossa, ihmisen tai eläimen terapeuttiseksi hoitamiseksi, erityisesti kasvainten hoitamiseksi fotodynaamisella kemoterapialla. Keksintö koskee myös menetelmää kasvainten hoitamiseksi lämmينverisillä, ihminen mukaan lukien, fotodynaamisella kemoterapialla, jolloin tällaiselle lämmينveriselle, joka tarvitsee tällaista hoitoa, annetaan mainitussa kemoterapiassa tehokas annos kaavan I mukaista yhdistettä. Aktiiviaineen annostus riippuu mm. sairauden laadusta, esim. kasvaimen koosta, hoidettavan potilaan
15 laajasta ja koosta ja annostustavasta. Esimerkiksi noin 70 kg painavalle lämmينveriselle annetaan mieluummin intravenoosisti päivittäin 1 mg:sta 100 mg:aan kaavan I mukaista yhdistettä.

25 Keksintö koskee lisäksi farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät keksinnön mukaisia yhdisteitä aktiiviaineina, sekä menetelmiä näiden koostumusten valmistamiseksi. Keksintö koskee erityisesti farmaseuttisia koostumuksia, joita käytetään kasvainten fotodynaamisessa kemoterapiassa ja jotka sisältävät mainitussa kemoterapiassa tehokkaan annoksen kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisen kantoaineen kanssa.

35 Keksinnön mukaisina farmaseuttisina koostumuksia kysymyseen tulevat esim. sellaiset, jotka soveltuvat parenteraaliseen, kuten erityisesti intravenoosiin, annostukseen lämmينverisille.

Erityisen edullisia käytettäväksi fotodynaamisessa kemo-
 terapiassa ovat sellaiset koostumukset, jotka rikastuvat
 kasvainkudokseen. Tähän tarkoitukseen erityisen sopivia
 ovat liposomivalmisteet, esim. vastaavat eurooppalaisessa
 5 patenttihakemuksessa, jonka julkaisunumero on 451103,
 kuvatut. Nämä sisältävät aktiivilaikkeen paino-osan lisäksi
 erityisesti 25-100 paino-osaa 1-n-heksadekanoyyli-2-(9-
 cis-oktadekenoyyli)-3-sn-fosfatidyyli-koliinia (POPC), 0-
 75 paino-osaa 1,2-di-(9-cis-oktadekenoyyli)-3-sn-fosfati-
 10 dyyli-S-seriiniä (OOPS) ja 0-500 paino-osaa laktoosia.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edellä esitettyä keksintöä
 sen piiriä kuitenkin millään tavoin rajoittamatta. Läm-
 pötilat on annettu Celsius-asteina. Seuraavissa esimer-
 15 keissä käytetty ftalosyaniini-rengassysteemin C-atomien
 numerointi vastaa kaavassa I esitettyä.

Esimerkki 1:

20 1 g (1,62 mmoolia) dihydroksigermanium-ftalosyaniinia
 (valmistettu Joyner et al.:n mukaan, Inorg.Chem. 1, 236
 [1962]) suspendoidaan 100 ml:aan dioksaania ja lisätään
 1,89 g (3,24 mmoolia) difenyylikolesteryylioksisilanolia.
 Seosta keitetään 48 tuntia palautusjäähdyttäen. 20 tunnin
 25 kuluttua tislataan pois noin 20 ml dioksaania. Reaktiose-
 oksen annetaan jäähtyä ja se haihdutetaan kuiviin. Jään-
 nökseen lisätään 600 ml heksaania, sekoitetaan 15 minuut-
 tia ja imusuodatetaan. Suodatusjännös pestään hyvin
 heksaanilla ja kromatografoidaan alumiinioksidilla (Alox
 30 B), jolloin ajoliuoksena käytetään peräkkäin heksaanin ja
 tetrahydrofuraanin seoksia (9:1 ja 1:1) ja puhdasta tet-
 rahydrofuraania. Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään
 ja kiteytetään uudestaan metyleenikloridi/heksaanista.
 Saadaan bis-(difenyylikolesteryylioksisiloksi)-germanium-
 35 ftalosyaniini sinisinä kiteinä, sul.p. 247-276 °, NMR
 (CDCl₃): δ = 9,50 (m,8H), 8,32 (m,8H), 6,70 (m,4H), 6,28
 (m,8H), 4,90 (m,8H), 4,64 (m,2H), 2,1-0 (useampi m, ko-

lesteriini-H) ppm. UV: 685 nm ($\epsilon=269000$ CH₂Cl₂:ssa).

Lähtöaineena käytetty dihydroksigermanium-ftalosyaniini valmistetaan seuraavalla tavalla:

- 5 Vaihe 1: 100 g:aan (0,78 moolia) ftalodinitriiliä 200 ml:ssa kinoliinia (Fluka puriss.) sulfidoimiskolvissa lisätään huoneen lämpötilassa 40 g (0,168 moolia) germaniumtetrakloridia. Reaktioseos kuumennetaan hitaasti 220 °:n haudelämpötilaan ja sekoitetaan 9 tuntia tässä
- 10 lämpötilassa. Sen jälkeen seos jäähdytetään ja tuote imusuodatetaan. Jäännös pestään dimetyyliformamidilla ja asetonilla. Siniset kiteet siirretään soxhlet-laitteeseen, uutetaan ensin dimetyyliformamidilla yön yli, sen jälkeen 6,5 tuntia ksylolilla ja vielä yön yli asetonilla.
- 15 la. Kuivataan suurtyhjössä 70 °:ssa, jonka jälkeen saadaan dikloorigermanium-ftalosyaniini [R.D.Joyner ja M.E. Kenney, J.Am.Chem.Soc. 82, 5790 (1960)]. Aine on käytännöllisesti katsoen liukenematon kaikkiin liuottimiin.

20

Vaihe 1.2: 27,8 g:aan dikloorigermanium-ftalosyaniinia 2 litran autoklaavissa lisätään 500 ml pyridiiniä ja 500 ml 30%:ista ammoniakkiiliuosta (tekn.) ja kuumennetaan 12 tunnissa 100 °:seen. Tänä aikana saavutetaan 0,6 MPa:n (6 baarin) paine. Jäännös jäähdytetään, jonka jälkeen se imusuodatetaan, lietetään viisi kertaa veteen ja pestään neutraaliksi. Pestään edelleen etanolilla (2x), asetonilla ja dietyylieetterillä (kummallakin 1x), jonka jälkeen saatu jauhe kuivataan suurtyhjössä 70 °:ssa yön yli. Saadaan dihydroksigermanium-ftalosyaniini [R.D.Joyner ja M.E.Kenney, J.Am.Chem.Soc. 82, 5790 (1960)] sinisenä, mikrokiteisenä jauheena. Tämä aine on käytännöllisesti katsoen liukenematon kaikkiin liuottimiin.

- 35 Reagenssina käytetty difenyylikolesteryylioksisilanoli valmistetaan seuraavalla tavalla:

Vaihe 1.3:

Menetelmämuunnos a: (Mitsunobu-olosuhteet; Reviewartikkel
in *Synthesis* 1981, 1; *J.Org.Chem.* 56, 670 [1991]):

- 5 Liuosta, jossa on 5 g (23,1 mmoolia) difenyylisilanolia,
4,47 g (11,55 mmoolia) kolesteriiniä, 6,12 g (23,1 mmoolia)
trifenyylifosfiinia ja 4,7 ml (23,1 mmoolia) atsodi-
karboksyylihappodi-isopropyyliesteriä 100 ml:ssa abs.tet-
rahydrofuraania, sekoitetaan 3,5 päivää 50 °:ssa. Reak-
tioseos haihdutetaan suurin piirtein ja jäännös kromato-
10 grafoidaan useita kertoja piihappogeelillä, jolloin ajo-
liuoksena käytetään heksaanin ja etikkahappoetyyliesterin
seosta (2,5:1). Saadaan difenyylikolesteryylioksisilanoli
värittöminä kiteinä, sul.p. 146-150 °, NMR (CDCl₃): δ =
15 7,68 (m,4H), 7,40 (m,8H), 5,25 (m,1H), 3,78 (m,1H), 2,6-
0,5 (useampi m, kolesteriini-H) ppm.

Menetelmämuunnos b: (*J.Chem.Soc.Comm.* 1987, 325):

- 20 Liuokseen, jossa on 4,19 ml (20 mmoolia) difenyylidikloo-
risilaania 100 ml:ssa abs.bentseeniä, lisätään tipoit-
tain 45 minuutissa huoneen lämpötilassa samalla kosteudelta
suojusten (argonpallo) liuos, jossa on 7,97 g kolesteriiniä
ja 1,62 ml pyridiiniä 150 ml:ssa absoluuttista bent-
25 seeniä. Hetken kuluttua muodostuu pyridiinihydrokloridin
sakka. Sen jälkeen kun tiputuslisäys on päättynyt, seos
kuumennetaan noin 60 °:seen ja sekoitetaan edelleen 4-5
tuntia. Kun reaktio on loppunut (ohutkerroskromatogra-
fiatarkistus) siirretään kolvin sisältö etikkahappoetyyli-
30 liesterillä erotussuppiloon ja orgaaninen faasi pestään
vedellä ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella. Liuotti-
men poistamisen jälkeen jäännös kromatografoidaan piihap-
pogeelillä (heksaanin ja tetrahydrofuraanin seos, 2,5:1).
Saadaan difenyylikolesteryylioksisilanoli, joka on ident-
35 tinen vaiheessa 1.1 kuvatun yhdisteen kanssa.

Esimerkki 2:

200 mg (0,181 mmoolia) bis-(difenyylihydroksisiloksi)-
 germanium-ftalosyaniinia (valmistetaan menetelmän mukaan,
 5 jonka ovat esittäneet Joyner et al. julkaisussa J.Inorg.
 Nucl.Chem. 24, 299 [1962]) kuumennetaan argonatmosfääris-
 sä yhdessä 500 mg:n kanssa kolesteriiniä pommiputkessa 65
 tunnin kuluessa 165 °:een. Jäähdytetään, jonka jälkeen
 10 jäännös kromatografoidaan Alox B:llä (ajoliuoksena:
 CH₂Cl₂:n ja heksaanin seos, 1:1) ja kiteytetään uudestaan
 CH₂Cl₂:n ja heksaanin seoksesta. Saadaan bis-(difenyyliko-
 lesteryylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini sinisinä
 kiteinä, joilla on identtiset ominaisuudet esimerkin 1
 mukaisesti saadun aineen kanssa.

15

Lähtöaine saadaan seuraavalla tavalla:

Vaihe 2:1: 0,5 g (0,809 mmoolia) germaniumdihydroksifta-
 losyaniinia ja 0,524 g (2,42 mmoolia) difenyylisilaanidi-
 olia 10 ml:ssa bentseeniä keitetään palautusjäähdyttään 4
 20 tuntia. Reaktioliuos jäähdytetään, jonka jälkeen se suo-
 datetaan hehkutteen päällä ja jäännös (t.s. reagoimaton
 germaniumdihydroksiftalosyaniini) pestään dietyylieette-
 rillä. Liuotin poistetaan, jonka jälkeen jäännös liuote-
 taan CH₂Cl₂/CHCl₃/dioksaani-seokseen ja liuotinseos haih-
 25 dutetaan normaalipaineessa noin 20 ml:aan. Seisotettaessa
 huoneen lämpötilassa kiteytyy bis-(difenyylihydroksisil-
 oksi)-germanium-ftalosyaniini dioksaanikompleksina (Jo-
 yner et al., J.Inorg.Nucl.Chem. 24, 299 [1962]);
 NMR (CDCl₃): δ = mm. 9,50 (m, 8H), 8,36 (m, 8H), 6,69
 30 (m, 4H), 6,33 (m, 8H), 5,04 (m, 8H) ppm.

Esimerkki 3:Menetelmämuunnos a:

35 1,16 g (1,875 mmoolia) germaniumdihydroksi-ftalosyaniinia
 ja 1,65 g vaiheessa 3.1 saatua raakatuotetta, joka sisäl-
 tää difenyyliheksadekyylioksisilanolia, 100 ml:ssa diok-

saania keitetään palautusjäähdyttään 18 tuntia. Liuoksen annetaan jäähtyä ja se suodatetaan hehkutteen päällä. Saadun jäännöksen määrä nousee suurtyhjössä suoritettun kuivauksen jälkeen 662 mg:aan ja se on reagoimatonta

5 lähtöainetta. Suodos haihdutetaan öljymäiseksi jäännökseksi ja kuivataan suurtyhjössä. Tällöin osa aineesta kiteytyy. Lisättäessä pentaania muodostuu toivotun tuotteen hyvin hienojakoinen, mikrokiteinen sakka. Sakka suodatetaan, pestään metanolilla ja kuivataan. Pieni näy-

10 te kiteytetään uudestaan kuumasta tert.-butanolista, saadaan bis-(difenyylieksadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniinin kiteet, sul.p. 87-89 °, NMR (CDCl₃) δ: 9,62 (m,8H), 8,35 (m,8H), 6,68 (m,4H), 6,31 (m,8H), 4,96 (m,8H), 1,5-0 (heksadekyyilisivuketjun jäljellä olevat

15 H:t) ppm.

Lähtöaine menetelmämuunnokseen a saadaan seuraavalla tavalla:

Vaihe 3.1: 1 ml (1,22 g, 4,8 mmoolia) difenyyliekloorisilaania ja 4,8 g polyhünig-emästä (di-isopropyyliaminome-

20 tyyli-polystyreeniä) laitetaan 20 ml:aan tolueenia. Huoneen lämpötilassa 1,167 g (4,8 mmoolia) heksadekanolia liuotettuna 25 ml:aan tolueenia lisätään hitaasti tipoit-

25 tain 50 minuutin kuluessa. Reaktioseosta sekoitetaan 4 tuntia 15 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen imusuodatetaan polymeerinen emäs pois, suodos siirretään erotussuppiloon, laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä ja orgaaninen faasi pestään kyllästetyllä natriumvetykarbonaatti-liuoksella ja suolaliuoksella, kummallakin kaksi

30 kertaa. Kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihduttamalla liuotin saadaan öljymäinen, osaksi kiinteämpi jäännös, joka digeroidaan heksaanilla. Liuotin imusuodatetaan, haihdutetaan ja kuivataan yön yli suurtyhjössä. Raakatuote sisältää

35 mm. toivotun difenyylieksadekyylioksisilanoli-yhdisteen ja se käytetään puhdistamattomana esimerkin 3 menetelmämuunnoksessa a.

Menetelmämuunnos b: 2 g (3,24 mmoolia) dihydroksigerma-
nium-ftalosyaniinia yhdessä 2 ekvivalentin kanssa dife-
nyyliheksadekyylioksisilanolia 210 ml:ssa dioksaania kei-
tetään palautusjäähdyttään 39 tuntia. 24 tunnin kuluttua
5 lisätään 500 mg dihydroksigermanium-ftalosyaniinia. Reak-
tioseoksen annetaan jäähtyä ja jäännös kromatografoidaan
emäksisellä alumiinioksidilla (Alox B), jolloin ajoliuok-
sena käytetään peräkkäin puhdasta heksaania ja heksaanin
ja etikkahappoetyyliesterin seosta (4:1). Tuotteen sisäl-
10 tävät fraktiot yhdistetään ja haihdutetaan. Jäännös ki-
teytetään uudestaan pentaanista -20 °:ssa. Saadaan bis-
(difenyyliheksadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyani-
nin siniset kiteet.

15 Menetelmämuunnoksen b reagenssi difenyyliheksadekyyliok-
sisilanolii valmistetaan Mitsunobu-olosuhteissa vaiheen
1.3, menetelmämuunnoksen a mukaisesti; NMR (CDCl₃): 7,8-
7,0 (2m:t, 10H), 3,83 (t, 2H), 1,8-0,7 (erilaiset m:t,
heksadekyyli-H) ppm.

20

Esimerkki 4:

Esimerkin 1 mukaisesti 2,99 g:sta (6,4 mmoolia) difenyy-
li-*cis*-9-oktadekenyylioksisilanolia ja 2 g:sta (3,2 mmoo-
25 lia) dihydroksigermanium-ftalosyaniinia saadaan bis-(di-
fenyyli-*cis*-9-oktadekenyylioksisiloksi)-germanium-ftalo-
syaniini, UV_{max}: 674 nm metanolissa.

Lähtöaine saadaan seuraavalla tavalla:

30

Vaihe 4.1: Difenyyl-*cis*-9-oktadekenyylioksisilanolii val-
mistetaan Mitsunobu-olosuhteissa 2 g:sta (9,25 mmoolia)
difenyylisilaanidiolia, 2,08 ml:sta (4,62 mmoolia) *cis*-9-
oktadeken-1-olia, 2,45 g:sta (9,25 mmoolia) trifenyyl-
fosfiinia ja 1,88 ml:sta (9,25 mmoolia) atso-dikarboksy-
35 lihappodi-isopropyyliesteriä 40 ml:ssa tetrahydrofuraania
vaiheen 1.3 menetelmämuunnoksen a mukaisesti.

Esimerkki 5:

Esimerkin 1 mukaisesti 110 mg:sta (0,235 mmoolia) difenyylioktadekyylioksisilanolia ja 73 mg:sta (0,117 mmoolia) dihydroksi-germanium-ftalosyaniinia valmistetaan bis-(difenyylioktadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini. Difenylioktadekyylioksisilanolin valmistetaan Mitsunobu-olosuhteissa 2 g:sta (9,25 mmoolia) difenyylisilaanidiolia, 2,5 g:sta (9,25 mmoolia) 1-oktadekanolia, 2,99 g:sta (11,1 mmoolia) trifenyylifosfiinia ja 1,93 ml:sta (11,1 mmoolia) atsodikarboksyylihappodietyyliesteriä 40 ml:ssa bentseeniä vaiheen 1.3 menetelmämuunnoksen mukaisesti.

15 Esimerkki 6: [Ohjeen mukaan, jonka ovat esittäneet Wheeler et al. julkaisussa J.Am.Chem.Soc. 106, 7404 (1984)]

3,3 g (9,5 mmoolia) dimetyylioktadekyylikloorisilaania ja 0,5 g (0,8 mmoolia) dihydroksigermanium-ftalosyaniinia 50 ml:ssa pyridiiniä sekoitetaan 2 tuntia 50 °C:ssa. Liuos jäähdytetään ja imusuodatetaan. Liuotin poistetaan tyhjössä ja jäännökseen lisätään 250 ml heksaania. Saostunut sakka imusuodatetaan ja pestään ensin heksaanilla, sen jälkeen annoksittain 200 ml:lla asetonia ja veden seosta (1:1). Jäännöstä kuivataan yön yli suurtyhjössä, sen jälkeen uutetaan soxhlet-laitteessa tolueenilla, liuotin poistetaan ja jäännös kuivataan, jonka jälkeen saadaan bis-(dimetyylioktadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, NMR (pyridiini-d₅) δ: 9,8-9,9 (m, 8H), 8,3-8,5 (m, 8H):
 25 aromaattiset H:t, 0,75-1,46 (erilaiset m:t), 0,45
 30 (m), -0,03 (m), -0,88 (m), -1,91 (m), -2,48 (m, 4xCH₃, silyyilisivuketjut) ppm.

Vaihtoehtoisesti bis-(dimetyylioktadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini voidaan valmistaa keittämällä dioksaanissa dihydroksigermanium-ftalosyaniinia ja dimetyylioktadekyylioksisilanolia (kuvattu julkaisussa Helv.Chim.Acta

59, 717 [1976]).

Esimerkki 7:

- 5 Esimerkin 1 mukaisesti 0,755 g:sta (1,22 mmoolia) dihydroksigermanium-ftalosyaniinia ja 1,646 g:sta (2,44 mmoolia) 5-kolesteryylioksi-3-oksapentyylioksi)-difenyylisilanolia 80 ml:ssa dioksaania saadaan bis-[(5-kolesteryylioksi-3-oksapentyylioksi)-difehyylisiloksi]-germanium-ftalosyaniini. Silanoli valmistetaan Mitsunobu-olosuhteissa vaiheen 1.3 menetelmämuunnoksen a mukaisesti 1 g:sta (2,1 mmoolia) 5-kolesteryylioksi-3-oksapentan-1-olia, 0,45 g:sta (2,1 mmoolia) difenyylisilaanidiolia, 0,661 g:sta (2,52 mmoolia) trifenyylifosfiinia ja 0,439 ml:sta (2,52 mmoolia) atsodikarboksyylihappodietyyliesteriä.

- Vaihtoehtoisesti 5-kolesteryylioksi-3-oksapentyylioksi)-difenyylisilanoli voidaan valmistaa myös vaiheen 1.3 menetelmämuunnoksen b mukaisesti 0,441 ml:sta (2,1 mmoolia) difenyylidikloorisilaania, 0,184 ml:sta (1,1 ekv.) pyridiiniä ja 1 g:sta (2,1 mmoolia) 5-kolesteryylioksi-3-oksapentan-1-olia 50 ml:ssa THF:ää.

- 25 Silanolin lähtöaine 5-kolesteryylioksi-3-oksapentan-1-oli saadaan seuraavalla tavalla (vrt. Bull.Soc.Chim.France 1960, 297; J.Chem.Soc. 1962, 178).

- 30 Vaihe 7.1: 50 g (0,129 mmoolia) kolesteriiniä liuotetaan 250 ml:aan pyridiiniä ja jäähdytetään jää/vesihauteella noin 5 °:seen. Argonatmosfäärissä lisätään annoksittain 49 g (0,258 moolia) tosyylidikloridia. Lisäyksen loputtua sekoitetaan edelleen 15 minuuttia samalla jäähdyttäen. Sen jälkeen jäähaude poistetaan ja reaktioseosta sekoitetaan 2 päivää huoneen lämpötilassa. Saatu hienojakoinen suspensio kaadetaan 1,2 l:aan jäävettä ja sekoitetaan 30 minuutin ajan. Sakka imusuodatetaan, suodatusjäännös pestään hyvin vedellä ja kuivataan suurtyhjössä 40 °:ssa.

Aine, joka sisältää vielä paljon pyridiinihydrokloridia, liuotetaan CH_2Cl_2 :teen ja orgaaninen faasi pestään 2 kertaa vedellä, 1 kerran 1 N suolahapolla ja vielä kerran vedellä. Kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan pyöröhaihduttimessa, jonka jälkeen jäännös kiteytetään uudestaan CH_2Cl_2 /heksaani-seoksesta. Saadaan kolesteryylitosylaatti, sul.p. 130-131 °.

Vaihe 7.2: 20 g (36,98 mmoolia) kolesteryylitosylaattia ja 133 ml (44,38 mmoolia) dietyleeniglykolia 275 ml:ssa dioksaania (Fluka puriss.) keitetään palautusjäähdyttään 2 3/4 tuntia. Jäähtynyt liuos haihdutetaan suurin piirtein, jäännös otetaan talteen veteen ja uutetaan 3 kertaa dietyylieetterillä. Orgaaninen faasi pestään 2 kertaa vedellä ja kerran suolaliuoksella. Kuivataan Na_2SO_4 :llä ja liuotin poistetaan, jonka jälkeen jäännös kromatografoidaan pihappogeelillä eluointiaineena heksaani-etikkahappoetyyliesteri (2,5:1). Saadaan 5-kolesteryylioksi-3-oksapentan-1-oli vahamaisena tuotteena.

20

Esimerkki 8:

Esimerkin 1 mukaisesti 40 mg:sta (0,064 mmoolia) dihydroksigermanium-ftalosyaniinia ja 50 mg:sta (0,132 mmoolia) difenyyli-(3,6,9,12,15-pentaoksaheksadek-1-yylioksi)-silanolia 8 ml:ssa dioksaania saadaan bis-[difenyyli-(3,6,9,12,15-pentaoksaheksadek-1-yylioksi)-siloksi]-germanium-ftalosyaniini, $\text{UV}_{\text{maks.}} = 676 \text{ nm}$ (CH_2Cl_2).

Lähtöaine saadaan seuraavalla tavalla:

Vaihe 8.1: 19,02 g (0,166 moolia) trietyleeniglykolimonometyylieetteriä ja 21 ml (20,54 g, 0,26 moolia) pyridiiniä 110 ml:ssa bentseeniä kuumennetaan palautuslämpötilaan ja lisätään tipoittain 19 ml (31 g, 0,26 moolia) tionyylikloridia. Keitetään edelleen 20 tuntia palautusjäähdyttään. Reaktioliuos jäähdytetään, jonka jälkeen siihen lisätään samalla sekoittaen seos, jossa on 5 ml

konsentroitua suolahappoa ja 20 ml vettä. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään useita kertoja vedellä ja suolaliuoksella. Liuotin tislataan pois suurin piirtein Vigreux-kolonnilla, jäännös puhdistetaan piihappogeeelillä eluointiaineena heksaani-etikkahappoetyyliesteri (4:1).
 5 Tuotteen sisältävät fraktiot yhdistetään ja jäännös tislataan. Saadaan 3,6,9-trioksaidekyylikloridi (J.Am.Chem.-Soc. 89, 7017 (1967), kieh.p. 76 °/0,2 kPa (2 mbar), NMR (CDCl₃): 3,8-3,5 (,12H), 3,37 (s,3H).

10

Vaihe 8.2: 10 ml:aan dietyleeniglykolia lisätään argonatmosfäärissä 630 mg (27,4 mmoolia) natriumia ja kuumennetaan 1 tunnissa 100 °:seen. Tässä lämpötilassa lisätään ruiskulla tipoittain 5 g (27,4 mmoolia) 3,6,9-trioksaidekyylikloridia. Reaktioseosta sekoitetaan yön yli 100 °:ssa. Reaktioliuos jäähdytetään, jonka jälkeen se otetaan talteen CH₂Cl₂:teen, pestään vedellä ja suolaliuoksella ja kuivataan Na₂SO₄:llä. Liuotin poistetaan, jonka jälkeen saadaan 3,6,9,12,15-pentaoksaheksadekanoli öljynä (Liebig's Ann.Chem. 1980, 858), NMR (CDCl₃): 3,8-3,5 (m,20H),
 15 3,75 (s,3H).

20

Vaihe 8.3: Mitsunobu-olosuhteissa vaiheen 1.3 menetelmämuunnoksen a mukaisesti 2 g:sta (7,83 mmoolia) 3,6,9,12,-
 25 15-pentaoksaheksadekanolia, 3,39 g:sta (21,63 mmoolia) difenyylisilaanidiolia, 4,11 g:sta (15,66 mmoolia) tri-fenyylifosfiinia ja 3,2 ml:sta (3,17 g, 15,7 mmoolia) atsodikarboksyylihappodi-isopropyyliesteriä 70 ml:ssa tetrahydrofuraania saadaan difenyyli-(3,6,9,12,15-penta-
 30 oksaheksadek-1-yylioksi)-silanoli, NMR (CDCl₃): 7,1-7,8 (m:t, fenyyli-H), 3,4-3,7 (m,OCH₂-CH₂), 3,35 (s,3H,OCH₃).

30

Vaihtoehtoisesti voidaan sama yhdiste saada vaiheen 3.1 mukaisesti difenyylikloorisilaanista ja 3,6,9,12,15-pentaoksaheksadekanolista pyridiinin läsnäollessa.
 35

Esimerkki 9:

Esimerkin 1 mukaisesti dihydroksigermanium-ftalosyaniini-
 nista ja difenyyli-(ω -kolesteryylioksikarbonyyli-n-penta-
 5 dek-1-yylioksi)-silanolista saadaan bis-[difenyyli-(ω -ko-
 lesteryylioksikarbonyyli-n-pentadek-1-yylioksi)-siloksi]-
 germanium-ftalosyaniini. Käytetty silanoli valmistetaan
 Mitsunobu-olosuhteissa vaiheen 1a mukaisesti. Silanolin
 lähtöaineen kolesteryyli-1-hydroksipalmitaatin valmistus
 10 tapahtuu siten, että käytetään tetrahydropyranyylieette-
 ri-suojaryhmää, joka lopuksi lohkaistaan pois kirjalli-
 suudesta tunnetuilla analogiaohjeilla (Lipids, 14, 816
 [1979], Synthetic Commun. 16, 1423 [1986]).

15 Esimerkki 10:

Tässä selityksessä kuvattujen menetelmien mukaisesti
 saadaan seuraavat yhdisteet:
 di-(ω -kolesteryylioksi-n-heksadekyylioksi)-germanium-
 20 ftalosyaniini,
 bis-[(ω -kolesteryylioksi-n-heksadekyylioksi)-difenyyli-
 siloksi]-germanium-ftalosyaniini,
 bis-[(8-kolesteryylioksi-3,6-dioksaoktyylioksi)-difenyy-
 lisiloksi]-germanium-ftalosyaniini ja
 25 di-(8-kolesteryylioksi-3,6-dioksaoktyylioksi)-germanium-
 ftalosyaniini.

Esimerkki 11:

30 Seosta, jossa on 242 mg (0,2 mmoolia) 1,4,8,11,15,18,22,-
 25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalo-
 syaniinia, 350 mg (0,6 mmoolia) difenyylikolesteryyliok-
 sisilanolia (katso vaihe 1.3), 3 ml pyridiiniä ja 30 ml
 abs.tolueenia, kuumennetaan tunti palautusjäähdyttäen.
 35 Lopuksi haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan dietyy-
 lieetteriin ja pestään 4 kertaa vedellä. Liuotin haihdu-
 tetaan, jonka jälkeen jäännös kromatografoidaan 60 g:lla

emäksistä alumiinioksidia (Alox B) eluointiaineena CHCl_3 . Kerätyistä eluaatista poistetaan liuotin ja jäännös kiteytetään dietyylieetteristä. Saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(difenylikolesteryylioksi-
 5 siloksi)-germanium-ftalosyaniini, sul.p. 117-118 °,
 $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl_3): 750 nm.

Lähtöaine saadaan seuraavalla tavalla:

Vaihe 11.1: Seosta, jossa on 32 g (0,2 moolia) 2,3-disyano-
 10 nohydrokinonia, 104 g (0,24 moolia) 4-(2-metoksietyyli)-
 tolueenisulfonaattia, 126 g K_2CO_3 :a ja 600 ml dimetyyli-
 formamidia, sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 2 tuntia 85 °:
 ssa. Sen jälkeen haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, jäännök-
 seen lisätään 400 ml jäävettä ja 400 ml CHCl_3 :a ja suoda-
 15 tetaan. Suodatusjäännös pestään hyvin CHCl_3 :lla. Suodatus-
 jäännös kuivataan, jonka jälkeen saadaan 3,6-bis-(2-me-
 toksietoksi)-ftalodinitriili (analoginen julkaisun J.
 Chem.Soc.Perk.Trans. 1988, 2453-2458 kanssa), sul.p. 152-
 154 °.

20

Vaihe 11.2: Liuokseen, jossa on 1,1 g (0,16 moolia) li-
 tiumia 120 ml:ssa etyleeniglykolimonometyyliieetteriä, li-
 sätään 4,4 g (0,016 moolia) 3,6-bis-(2-metoksietoksi)-
 ftalodinitriiliä (analoginen julkaisun J.Chem.Soc.Perk.
 25 Trans. 1988, 2453-2458 kanssa) ja kuumennetaan 2,5 tuntia
 palautusjäähdyttäen. Jäähdytetään, jonka jälkeen lisätään
 tipoittain samalla jäällä jäähdyttäen 80 ml etikkahappoa.
 Sekoitetaan tunti huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kui-
 viin tyhjöissä, jäännös liuotetaan metyleenikloridiini ja
 30 pestään yksinormaalisella suolahapolla ja natriumkloridi-
 liuoksella. Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen jäännös
 kromatografoidaan kaksi kertaa alumiinioksidilla, ensin
 eluointiaineena tetrahydrofuraanin ja kloroformin seos
 (1:1) ja toisella kertaa eluointiaineena tetrahydrofuraa-
 35 ni. Saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietok-
 si)-ftalosyaniini, sul.p. 156 °, $\text{UV}_{\text{maks.}}$ = 760 nm (CHCl_3).

Vaihe 11.3: Seosta, jossa on 1,1 g (1 mmooli) 1,4,8,11-, 15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-ftalosyaniinia, 3,7 g (10 mmoolia) tetrakloorigermanium-dimetyyliformamidi-kompleksia (valmistettu 7,3 g:sta (0,1 moolia) dimetyyliformamidia, 2,1 g:sta (0,01 moolia) germanium-tetrakloridia 50 ml:ssa dietyylieetteriä) ja 60 ml dimetyyliformamidia, sekoitetaan 22 tuntia, keittäen palautusjäähdyttämällä typpi-atmosfäärissä. Jäähdytetään ja seisotetaan 24 tuntia huoneen lämpötilassa, jonka jälkeen saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dikloorigermanium-ftalosyaniini mustina, metallisesti hohtavina kiteinä, sul.p. 272 °, $UV_{maks.} = 781 \text{ nm}$ (CHCl_3).

Vaihe 11.4: 1,6 g (1,3 mmoolia) 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dikloorigermanium-ftalosyaniinia ravistellaan 150 ml:n kanssa kloroformia ja 100 ml:n kanssa 1 N NaOH:ta 3 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Lopuksi vesifaasi pestään 1 kerta 50 ml:lla kyllästettyä NaCl-liuosta. Liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalosyaniini, sul.p. 214-216 °, $\lambda_{maks.} (\text{CHCl}_3): 762 \text{ nm}$.

Esimerkki 12

25

Seosta, jossa on 121 mg (0,1 mmoolia) 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalosyaniinia (katso vaihe 11.4), 319 mg (1 mmooli) klooritriheksyyilisilaania, 500 mg trietyyliamiinia ja 20 ml β -pikoliinia, kuumennetaan palautusjäähdyttämällä 4 tuntia. Sen jälkeen haihdutetaan tyhjöissä kuiviin, jäännös liuotetaan dietyylieetteriin ja pestään 5 kertaa kyllästetyllä NaCl-liuoksella. Kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin haihdutetaan, jonka jälkeen kuivataan suurtyhjöissä 80 °:ssa 12 tuntia. Tällä tavalla saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(tri-n-heksyyilsiloksi)-germanium-ftalosyaniini, $\lambda_{maks.} (\text{CHCl}_3): 756 \text{ nm}$.

Esimerkki 13:

Esimerkin 12 mukaisesti 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-
 5 metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalosyaniinista (kat-
 so vaihe 11.4) ja tert.-heksyylidimetyylikloorisilaanista
 saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-
 bis-(tert.-heksyylidimetyylisiloksi)-germanium-ftalosya-
 niini, $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl_3): 750 nm.

10

Esimerkki 14

Seosta, jossa on 121 mg (0,1 mmoolia) 1,4,8,11,15,18,22,
 25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalo-
 15 syaniinia (katso vaihe 11.4), 2 mmoolia trifenyylisilano-
 lia, 3 ml pyridiiniä ja 25 ml abs.tolueenia, kuumennetaan
 palautusjäähdyttäen tunti. Sen jälkeen haihdutetaan tyh-
 jössä kuiviin, jäännös liuotetaan dietyylieetteriin ja
 pestään 4 kertaa vedellä. Liuotin haihdutetaan, jonka
 20 jälkeen saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksi-
 etoksi)-bis-(trifenyylisiloksi)-germanium-ftalosyaniini,
 sul.p. 149-151 °, $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl_3): 759 nm.

Esimerkki 15

25

2,5 g vaiheessa 15.1 saatua raakatuotetta ja 1,32 g di-
 hydroksigermanium-ftalosyaniinia kuumennetaan 100 ml:ssa
 dioksaania palautusjäähdyttäen 50 tuntia. Jäähdytynyt liuos
 imusuodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännök-
 30 seen lisätään heksaania. Haluttu germaniumyhdiste saostuu
 mikrokiteisenä jauheena. Se imusuodatetaan, pestään hyvin
 heksaanilla ja kuivataan. Yhdisteen edelleenpuhdistami-
 seksi se kiteytetään uudestaan CH_2Cl_2 /heksaanista, jonka
 jälkeen saadaan bis-(difenyylisiloksi)-[5 α -kolestan-3 β -yylioksi]-
 35 siloksi)-germanium-ftalosyaniini, sul.p. 279-280 °, UV =
 678 nm (CH_2Cl_2); NMR (CDCl_3): δ = mm. 9,54 (m) ja 8,34 (m,
 jokainen 8H, ftalosyaniini), 6,7 (m), 6,28 (m) ja 4,9 (m,

kaikkiaan 20 H:ta, fenyyli).

Vaihe 15.1: Liuokseen, jossa on 1 ml (4,9 mmoolia) difenyylikloorisilaania ja 4,9 g di-isopropyyliaminometyyli-
 5 polystyreeniä 20 ml:ssa tolueenia, lisätään tipoittain huoneen lämpötilassa 1 tunnin kuluessa liuos, jossa on 2 g (4,9 mmoolia) 5 α -kolestan-3 β -olia 25 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta sekoitetaan edelleen 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Muodostunut sakka suodatetaan, suodos laimennetaan etikkahappoetyyliesterillä, pestään 2 kertaa kyl-
 10 lästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella ja kaksi kertaa kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja kuivataan Na₂SO₄:llä. Liuotin poistetaan, jäännökseen lisätään heksaania. Muodostunut sakka imusuodatetaan, suodos haihdu-
 15 tetaan ja kuivataan suurtyhjössä yön yli. Saatu raakatuote käytetään edelleen puhdistamattomana; NMR (CDCl₃): mm. m kohdissa 7,68, 7,36 ja 3,85.

Esimerkki 16:

20

108 mg (0,175 mmoolia) dihydroksigermanium-ftalosyaniinia ja 154 mg (2 ekvivalenttia) tetra-asetyyliarbutiinia [valmistetaan julkaisun Arch.Pharm. 250, 547 (1912) mukaisesti] 25 ml:ssa tolueenia kuumennetaan 50 tuntia p-
 25 lautusjäähdyttäen. Jäähdytynyt liuos suodatetaan, liuos haihduutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudestaan CH₂Cl₂-heksaanista, jonka jälkeen saadaan bis-[4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksi]-germanium-ftalosyaniini; sul.p. 250-252 °, UV = 677 nm
 30 (CHCl₃); NMR (CDCl₃): δ = mm. 9,75 (m) ja 8,55 (m, jokainen 8 H, ftalosyaniini); 5,39 (d) ja 2,67 (d, jokainen 4 H, fenyyli), 2,12 (s), 2,08 (2xs) ja 1,98 (s, kaikkiaan 24 H:ta, OAc).

35 Esimerkki 17

Seosta, jossa on 121 mg (0,1 mmoolia) 1,4,8,11,15,18,22,-

25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalosyaniinia, 202 mg (1 mmoolia) n-1-dodekaanitiolia, 3 ml pyridiiniä ja 25 ml absoluuttista tolueenia, kuumennetaan palautusjäähdyttään tunti. Sen jälkeen haihdutetaan tyh-
 5 jössä kuiviin ja jäännös kuivataan suurtyhjössä 75 °:ssa 1,5 tuntia. Tällä tavalla saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(n-1-dodekyyliitio)-germanium-ftalosyaniini, $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl_3): 776 nm.

10 Esimerkki 18:

Esimerkin 17 mukaisesti 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalosyaniinista ja 1-heksadekanolista saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-
 15 metoksietoksi)-bis-(n-heksadek-1-yylioksi)-germanium-ftalosyaniini; $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl_3): 761 nm.

Esimerkki 19

20 Seosta, jossa on 121 mg (0,1 mmoolia) 1,4,8,11,15,18,22,-25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dihydroksigermanium-ftalosyaniinia, 148 mg (1 mmoolia) dietyleeniglykolimonoase-
 taattia, 3 ml pyridiiniä ja 25 ml absoluuttista tolueenia, kuumennetaan palautusjäähdyttään 30 minuuttia. Sen
 25 jälkeen haihdutetaan tyhjössä kuiviin ja jäännös kuivataan suurtyhjössä 75 °:ssa ja kiteytetään petrolieetteristä. Tällä tavalla saadaan 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(2-(2-asetoksietoksi)-etoksi)-
 germanium-ftalosyaniini, sul.p. 121-122 °, $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl_3):
 30 763 nm.

Esimerkki 20

200 mg 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-
 35 dihydroksigermanium-ftalosyaniinia 10 ml:ssa metanolia keitetään 2 minuuttia, suodatetaan, jäähdytetään hitaasti ja saostuneet kiteet suodatetaan. Saadaan 1,4,8,11,15,-

18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dimetoksigermanium-ftalosyaniini, sul.p. 127-130 °, $\lambda_{\text{maks.}}$ (CHCl₃): 761 nm.

Esimerkki 21 Liposomivalmiste

5

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa, julkaisunumero 451103, kuvatulla tavalla saadaan liposomivalmiste, joka sisältää yhden paino-osan kaavan I mukaista yhdistettä, 90 paino-osaa 1-n-heksadekanoyyli-2-(9-cis-oktadekenoyyli)-3-sn-fosfatidyylikoliinia (POPC), 10 paino-osaa 1,2-di-(9-cis-oktadekenoyyli)-3-sn-fosfatidyyli-S-seriiniä (OOPS) ja 200 paino-osaa laktoosia.

10

Esimerkki 22 Liposomivalmiste

15

Eurooppalaisessa patenttihakemuksessa, julkaisunumero 451103, kuvatulla tavalla saadaan liposomivalmiste, joka sisältää yhden paino-osan kaavan I mukaista yhdistettä, 70 paino-osaa 1-n-heksadekanoyyli-2-(9-cis-oktadekenoyyli)-3-sn-fosfatidyylikoliinia (POPC), 30 paino-osaa 1,2-di-(9-cis-oktadekenoyyli)-3-sn-fosfatidyyli-S-seriiniä (OOPS) ja 200 paino-osaa laktoosia.

20

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I mukaisen farmaseuttisesti käyttökelpoisen yhdisteen valmistamiseksi

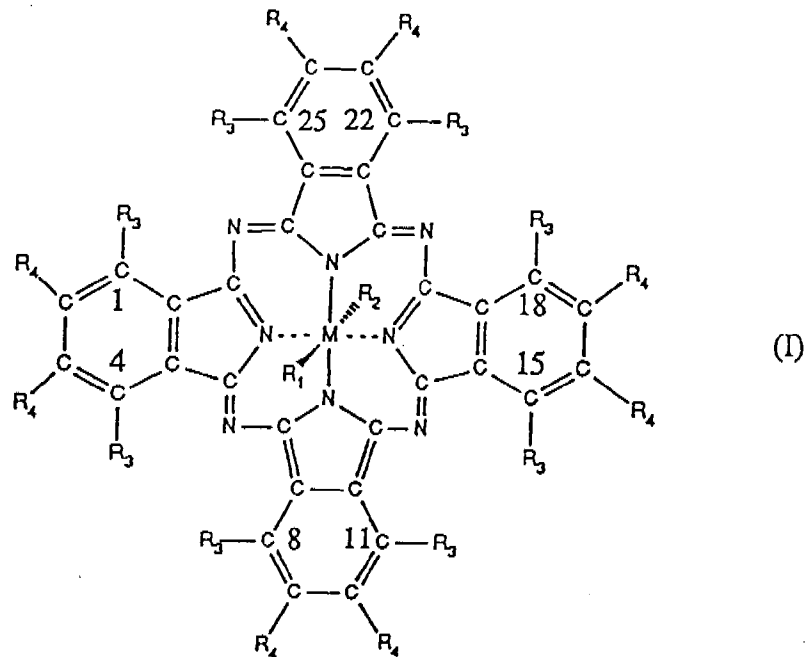
5

10

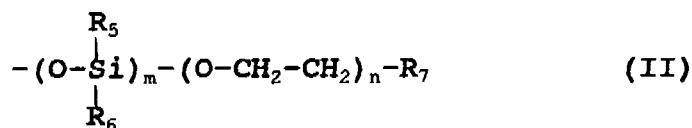
15

20

25

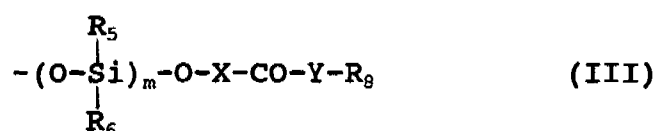


jossa kaavassa M tarkoittaa jaksollisen järjestelmän 3. tai 4. pääryhmän alkuaainetta, jonka järjestysluku on 31:stä 50:een, alumiinia tai ruteniumia, R₁ tarkoittaa kaavan II mukaista tähdettä

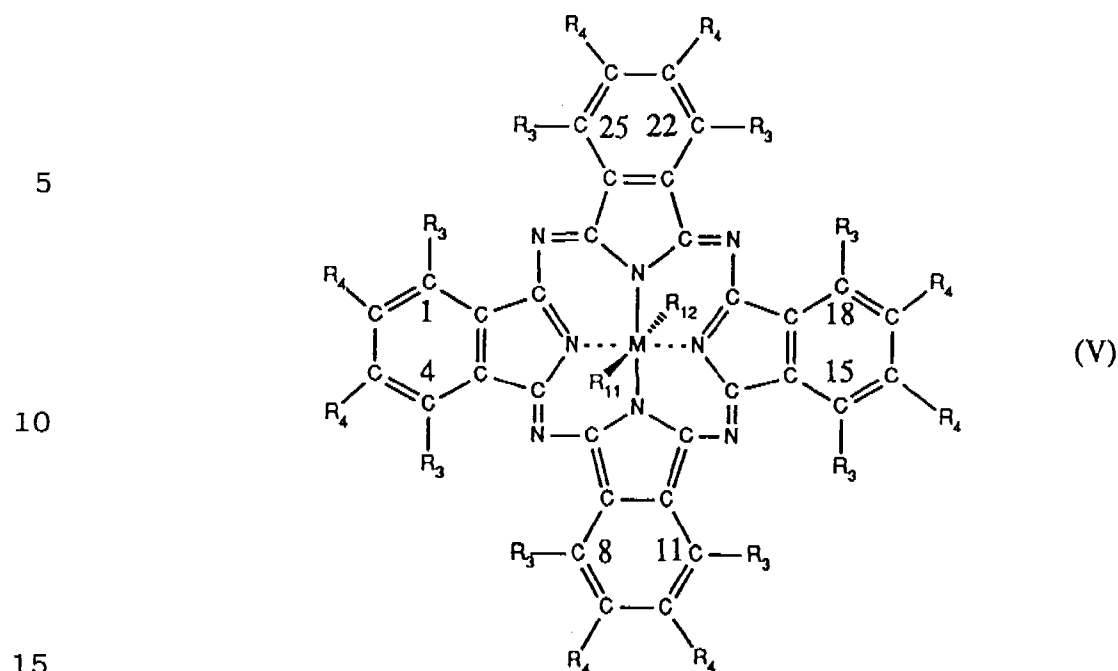


30 jossa m on 0 tai 1, n on kokonaisluku 0 - 200, R₅ ja R₆ tarkoittavat toisistaan riippumatta kumpikin alempialkyyliä tai mahdollisesti substituotua fenyyliä ja R₇ tarkoittaa korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkyyliä, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkanoyyliä, 4-
 35 (2,3,4,6-tetra-O-asetyyli-β-D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksia, kolestan-3-yyliä, kolesteryyliä, substituomatonta tai kolestan-3-yyliä tai kolesteryy-

lioksilla substituotua, alifaattista hydrokarbyylioksia, jossa on alifaattisessa osassa korkeintaan 24 C-atomia, tai kun m on 1 ja n on 0, se tarkoittaa 6-24 hiiliatomia käsittävää alifaattista hydrokarbyyliä tai substituomatonta tai substituotua fenyyliä, tai R₁ tarkoittaa kaavan III mukaista tähdettä



jossa X tarkoittaa kaksiarvoista, alifaattista, korkeintaan 23 C-atomia käsittävää hiilivetytähdettä, Y tarkoittaa happea tai ryhmää -NH, R₉ tarkoittaa kolesteryyliä, alifaattista, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää hydrokarbyyliä tai substituomatonta tai kolesteryylioksilla substituotua, alifaattista hydrokarbyyliä, jossa on korkeintaan 24 C-atomia alifaattisessa osassa, ja R₅, R₆ ja m tarkoittavat samaa kuin edellä, R₂ tarkoittaa samaa kuin R₁ silloin, kun M on 4. pääryhmän alkuaine, tai R₂ puuttuu silloin, kun M on 3. pääryhmän alkuaine tai rutenium, R₃ tarkoittaa vetyä, alempialkyyliä, alempialkyyliä, substituomatonta tai alempialkoksilla substituotua, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia, trialempialkyylisilyyliä tai halogeenia ja R₄ tarkoittaa vetyä, alempi-alkyyliä, alempialkyyliä, substituomatonta tai alempialkoksilla substituotua, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia, trialempialkyylisilyyliä tai halogeenia, lukuun ottamatta kaavan I mukaista yhdistettä, jossa M on tina, R₁ ja R₂ ovat kumpikin tähde -OSi(C₆H₁₃)₃ ja R₃ ja R₄ ovat kumpikin tert-butyyli, tunnettu siitä, että kaavan V mukainen yhdiste



jossa R_{11} tarkoittaa hydroksia tai halogeenia ja R_{12} tarkoittaa samaa kuin R_{11} silloin, kun M on 4. pääryhmän alkuaine, tai R_{12} puuttuu silloin, kun M on 3. pääryhmän alkuaine tai rutenium, ja muut symbolit tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa



25 jossa R_1 tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen reaktiokkyisen johdannaisen kanssa, jossa OH-ryhmä on aktivoitu.

30 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavan V mukainen yhdiste, jossa R_{11} tarkoittaa hydroksia, saatetaan reagoimaan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, jossa terminaalinen hydroksiryhmä voi olla korvattu kloorilla.

35 3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lähdetään kaavan V mukaisesta yhdisteestä, jossa R_7 tarkoittaa kolesteryylioksia, substitu-

- oimatonta tai kolesteryylioksilla substituotua, alifaattista hydrokarbyylioksia, jossa on korkeintaan 24 C-atomia alifaattisessa osassa, tai kun m on 1 ja n on 0, se tarkoittaa 6-24 C-atomia sisältävää, alifaattista hydrokarbyyliä, tai kaavan III mukaista tähdettä, jossa X tarkoittaa kaksiarvoista, alifaattista, korkeintaan 23 C-atomia sisältävää hiilivetytähdettä, Y tarkoittaa happea tai ryhmää $-NH-$, R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää, alifaattista hydrokarbyyliä tai substituomatonta tai kolesteryylioksilla substituotua, alifaattista hydrokarbyyliä, jossa on korkeintaan 24 C-atomia alifaattisessa osassa, ja muut substituentit tarkoittavat samaa kuin edellä.
4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään kaavojen V ja VI mukaisia lähtöaineita, joissa M tarkoittaa germaniumia, R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa, kaavan II mukaista tähdettä, jossa m on 0 tai 1, n on kokonaisluku 0 - 20, R_5 ja R_6 tarkoittavat toisistaan riippumatta kumpikin alempialkyyliä tai fenyyliä ja R_7 tarkoittaa kolesteryyliä, kolesteryylioksia, 6-24 C-atomia sisältävää alkyylia, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää alkoksia, korkeintaan 24 C-atomia sisältävää alkenyylioksia tai ω -kolesteryyliok-sialkoksia, joka sisältää korkeintaan 24 C-atomia alkoksiosassa, tai ne tarkoittavat yhtä ja samaa, kaavan III mukaista tähdettä, jossa m on 0 tai 1, X tarkoittaa korkeintaan 23 C-atomia sisältävää alkyleeniä, Y tarkoittaa happea, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä tai alempialkyyliä ja R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, R_3 tarkoittaa vetyä, trialempialkyyilisilyyliä tai substituomatonta tai alempialkoksilla substituotua, korkeintaan 20 C-atomia sisältävää alkoksia ja R_4 tarkoittaa vetyä.
5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään kaavojen V ja VI mukaisia lähtöaineita, joissa M tarkoittaa germaniumia, R_1 ja R_2

tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan II mukaista tähdettä, jossa m on 0 tai 1, n on 0, 2, 3 tai 5, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä, metyyliä tai n -heksyyliä ja R_7 tarkoittaa kolesteryylioksia, metoksia, n -heksadekyylioksia, *cis*-9-oktadekenyylioksia, n -heksyyliä, 1,1,2-trimetyylipropyyliä, n -oktadekyyliä, ω -kolesteryylioksi- n -heksadekyylioksia, fenyyliä, 5- α -kolestan-3- β -yylioksia, 4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksia, n -dodekyylitioa tai asetoksia, tai jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan III mukaista tähdettä, jossa m on 1, X tarkoittaa n -pentadekyleeniä, Y tarkoittaa happea, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä ja R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, R_3 tarkoittaa vetyä tai 2-metoksietoksia ja R_4 tarkoittaa vetyä.

6. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että käytetään kaavojen V ja VI mukaisia lähtöaineita, joissa M tarkoittaa germaniumia, R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan II mukaista tähdettä, jossa m on 0 tai 1, n on 0, 2, 3 tai 5, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä, metyyliä tai n -heksyyliä ja R_7 tarkoittaa kolesteryylioksia, metoksia, n -heksadekyylioksia, *cis*-9-oktadekenyylioksia, n -heksyyliä, 1,1,2-trimetyylipropyyliä, n -oktadekyyliä, ω -kolesteryylioksi- n -heksadekyylioksia, fenyyliä, 5- α -kolestan-3- β -yylioksia, 4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyyli- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksia, n -dodekyylitioa tai asetoksia, tai jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat kumpikin yhtä ja samaa kaavan III mukaista tähdettä, jossa m on 1, X tarkoittaa n -pentadekyleeniä, Y tarkoittaa happea, R_5 ja R_6 tarkoittavat kumpikin fenyyliä ja R_8 tarkoittaa kolesteryyliä, R_3 tarkoittaa vetyä tai 2-metoksietoksia ja R_4 tarkoittaa vetyä.

7. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavojen V ja VI mukaiset lähtöaineet valitaan niin, että saadaan bis-(difenyylikolesteryylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini.

8. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että kaavojen V ja VI mukaiset lähtöaineet valitaan niin, että saadaan kaavan I mukainen yhdiste, joka on bis-(difenyylimheksadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, bis-(difenyylimheksadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, bis-(difenyylimheksadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, bis-(dimetyylimheksadekyylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, bis-[(5-kolesteryylioksi-3-oksapentyylioksi)-difenyylisiloksi]-germanium-ftalosyaniini, bis-[difenyylim-(3,6,9,12,15-pentaoksaheksadek-1-yylioksi)-siloksi]-germanium-ftalosyaniini, bis-[difenyylim-(ω -kolesteryylioksisikarbonyylim-pentadek-1-yylioksi)-siloksi]-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(difenyylimkolesteryylioksisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(trin-heksyyliisilyylioksi)-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(tert.-heksyylidimetyylisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(trifenyyliisiloksi)-germanium-ftalosyaniini, bis-(difenyylim-[5 α -kolestan-3 β -yylioksi]-siloksi)-germanium-ftalosyaniini, bis-[4-(2,3,4,6-tetra-O-asetyylim- β -D-glukopyranos-1-yylioksi)-fenoksi]-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(n-1-dodekyyli-tio)-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(n-heksadek-1-yylioksi)-germanium-ftalosyaniini, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-bis-(2-(2-asetoksietoksi)-etoksi)-germanium-ftalosyaniini tai 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoksietoksi)-dimetoksi-germanium-ftalosyaniini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt användbar förening med formeln I

5

10

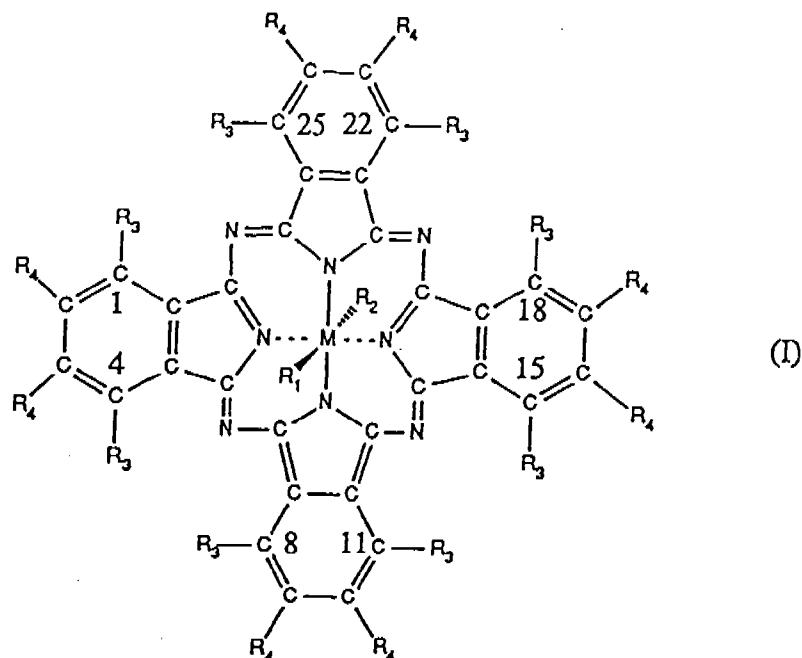
15

20

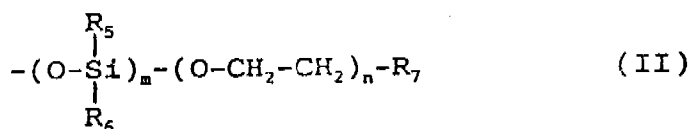
25

30

35



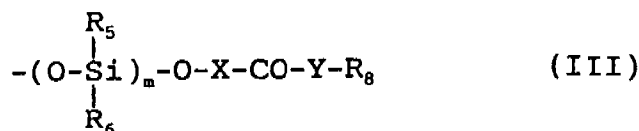
i vilken formel M betecknar ett grundämne från den 3. eller 4. huvudgruppen i det periodiska systemet med ett ordningstal av från 31 till 50, aluminium eller rutenium, R_1 betecknar en rest med formeln II



i vilken m är 0 eller 1, n är ett heltal 0 - 200, R_5 och R_6 betecknar oberoende av varandra vardera lägre alkyl eller eventuellt substituerad fenyl och R_7 betecknar alkyltio med högst 20 C-atomer, alkanoyloxi med högst 20 C-atomer, 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranos-1-yloxi)-fenoxi, kolestan-3-yloxi, kolesteryloxi, osubstituerad eller med kolestan-3-yloxi eller kolesteryloxi substituerad alifatisk hydrokarbyloxi, med högst 24 C-atomer i den alifatiska delen, eller då m är 1 och n är 0,

den betecknar alifatisk hydrokarbyl med 6-24 C-atomer eller
osubstituerad eller substituerad fenyl, eller R_1 betecknar
en rest med formeln III

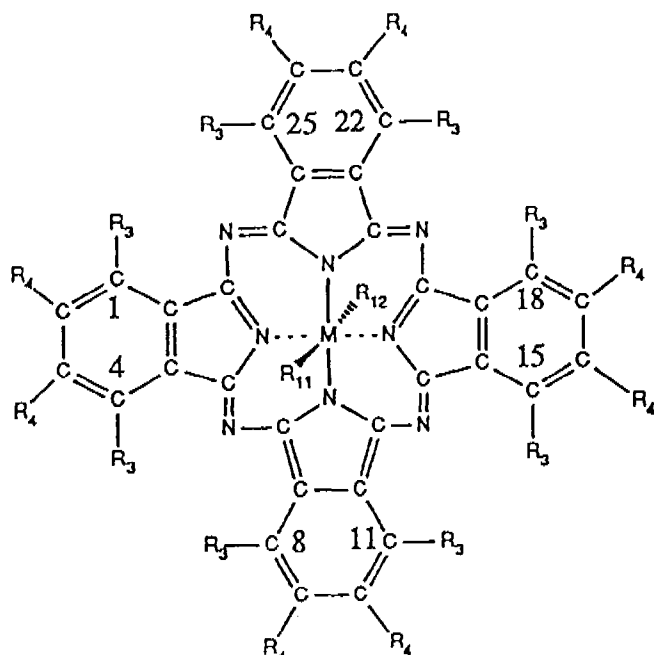
5



i vilken X betecknar en tvåvärd, alifatisk kolväterest med
högst 23 C-atomer, Y betecknar syre eller gruppen $-\text{NH}$, R_8
betecknar kolesteryl, alifatisk hydrokarbyl med högst 24 C-
atomer eller osubstituerad eller med kolesteroloxi substi-
tuerad alifatisk hydrokarbyl med högst 24 C-atomer i den
alifatiska delen, och R_5 , R_6 och m betecknar detsamma som
ovan, R_2 betecknar detsamma som R_1 när M är ett grundämne
från den 4. huvudgruppen, eller R_2 saknas, då M är ett
grundämne ur den 3. huvudgruppen, eller rutenium, R_3 be-
tecknar väte, lägre alkyl, lägre alkyltio, osubstituerad
eller med lägre alkoxi substituerad alkoxi med högst 20 C-
atomer, trilägrealkylsilyl eller halogen och R_4 betecknar
väte, lägre alkyl, lägre alkyltio, osubstituerad eller
lägre alkoxi-substituerad alkoxi med högst 20 C-atomer,
trilägrealkylsilyl eller halogen, med undantag av förenin-
gen med formeln I i vilken M är tenn, R_1 och R_2 är vardera
resten $-\text{OSi}(\text{C}_6\text{H}_{13})_3$ och R_3 och R_4 är vardera tert-butyl,
kännetecknat därav, att en förening med formeln V

30

35



(V)

i vilken R_{11} betecknar hydroxi eller halogen och R_{12} betecknar detsamma som R_{11} då M är ett grundämne ur 4. huvudgruppen, eller R_{12} saknas då M är ett grundämne ur 3. huvudgruppen eller rutenium, och de övriga symbolerna
 5 betecknar detsamma som ovan, omsättes med en förening med formeln VI



10 i vilken R_1 betecknar detsamma som ovan, eller med ett reaktionsdugligt derivat därav, i vilken OH-gruppen är aktiverad.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
 15 att en förening med formeln V, i vilken R_{11} betecknar hydroxi, omsättes med en förening med formeln VI i vilken den terminala hydroxigruppen kan vara ersatt med klor.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat**
 20 därav, att man utgår från en förening med formeln V, i vilken R_7 betecknar kolesteryloxi, osubstituerad eller med kolesteryloxi substituerad alifatisk hydrokarbyloxi med högst 24 C-atomer i den alifatiska delen, eller, då m är 1 och n är 0, den betecknar alifatisk hydrokarbyl med 6-24 C-
 25 atomer, eller en rest med formeln III, i vilken X betecknar en tvåvärd, alifatisk kolväterest med högst 23 C-atomer, Y betecknar syre eller gruppen $-NH^-$, R_8 betecknar kolesteryl, alifatisk hydrokarbyl med högst 24 C-atomer eller osubstituerad eller med kolesteryloxi substituerad
 30 alifatisk hydrokarbyl med högst 24 C-atomer i den alifatiska delen, och de övriga substituenterna betecknar detsamma som ovan.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat**
 35 därav, att man använder utgångsämnen med formlerna V och VI, i vilka M betecknar germanium, R_1 och R_2 betecknar vardera en och densamma rest med formeln II, i vilken m är 0 eller 1, n är ett heltal 0 - 20, R_5 och R_6 betecknar oberoende av varandra vardera lägre alkyl eller fenyl och

R₇ betecknar kolesteryl, kolesteryloxi, alkyl med 6-24 C-atomer, alkoxi med högst 24 C-atomer, alkenyloxi med högst 24 C-atomer eller ω-kolesteryloxialkoxi, som innehåller högst 24 C-atomer i alkoxidelen, eller de betecknar en och densamma resten med formeln III, i vilken m är 0 eller 1, X betecknar alkylen med högst 23 C-atomer, Y betecknar syre, R₅ och R₆ betecknar vardera fenyl eller lägre alkyl och R₈ betecknar kolesteryl, R₃ betecknar väte, trilägrealkylsilyl, eller osubstituerad eller lägre alkoxi substituerad alkoxi med högst 20 C-atomer och R₄ betecknar väte.

5. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat** därav, att man använder utgångsämnena med formlerna V och VI, i vilka M betecknar germanium, R₁ och R₂ betecknar vardera en och densamma rest med formeln II, i vilken m är 0 eller 1, n är 0, 2, 3 eller 5, R₅ och R₆ betecknar vardera fenyl, metyl eller n-hexyl och R₇ betecknar kolesteryloxi, metoxi, n-hexadekyloxi, cis-9-oktadekenyloxi, n-hexyl, 1,1,2-trimetylpropyl, n-oktadekyl, ω-kolesteryloxi-n-hexadekyloxi, fenyl, 5-α-kolestan-3-β-yloxi, 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glukopyranos-1-yloxi)-fenoxi, n-dodekyltio eller acetoxi, eller i vilka R₁ och R₂ betecknar vardera en och densamma rest med formeln III, i vilken m är 1, X betecknar n-pentadekylen, Y betecknar syre, R₅ och R₆ betecknar vardera fenyl och R₈ betecknar kolesteryl, R₃ betecknar väte eller 2-metoxietoxi och R₄ betecknar väte.

6. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat** därav, att man använder utgångsämnena med formlerna V och VI, i vilka M betecknar germanium, R₁ och R₂ betecknar vardera en och densamma rest med formeln II, i vilken m är 0 eller 1, n är 0, 2, 3 eller 5, R₅ och R₆ betecknar vardera fenyl, metyl eller n-hexyl och R₇ betecknar kolesteryloxi, metoxi, n-hexadekyloxi, cis-9-oktadekenyloxi, n-hexyl, 1,1,2-trimetylpropyl, N-oktadekyl, ω-kolesteryloxi-n-hexadekyloxi, fenyl, 5-α-kolestan-3-β-

yloxi, 4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glukopyranos-1-yloxi)-
fenoxi, n-dodekyltio eller acetoxi, eller i vilka R_1 och
 R_2 betecknar vardera en och densamma rest med formeln III,
i vilken m är 1, X betecknar n-pentadekylen, Y betecknar
5 syre, R_5 och R_6 betecknar vardera fenyl och R_8 betecknar
kolesteryl, R_3 betecknar väte eller 2-metoxietoxi och R_4
betecknar väte.

7. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat**
10 därav, att utgångsämnen med formlerna V och VI väljs så
att man erhåller bis-(difenyلكolesteryloxisiloxi)-
germanium-ftalocyanin.

8. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, **kännetecknat**
15 därav, att utgångsämnen med formlerna V och VI väljs så
att man erhåller en förening med formeln I vilken är bis-
(difenyلhexadekyloxisiloxi)-germanium-ftalocyanin, bis-
(difenyل-cis-9-oktadekenyloxisiloxi)-germanium-ftalocyanin,
bis-(difenyل-oktadekyloxisiloxi)-germanium-ftalocyanin,
20 bis-(dimetyl-oktadekylsiloxi)-germanium-ftalocyanin, bis-
[(5-kolesteryloxi-3-oxapentyloxi)-difenyلسiloxi)-germanium-
ftalocyanin, bis-[(difenyل-(3,6,9,12,15-pentaoxaheksadek-1-
yloxi)-siloxi)-germanium-ftalocyanin, bis-[difenyل-(ω -
kolesteryloxikarbonyl-n-pentadek-1-yloxi)-siloxi)-germa-
nium-ftalocyanin, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-
25 metoxietoxi)-bis-(difenyلكolesteryloxisiloxi)-germanium-
ftalocyanin, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoxietoxi)-
bis-(tri-n-hexylsilyloxi)-germanium-ftalocyanin, 1,4,8,11,-
15,18,22,25-oktakis-(2-metoxietoxi)-bis-(tert.-hexyldi-
30 metylsiloxi)-germanium-ftalocyanin, 1,4,8,11,15,18,22,25-
oktakis-(2-metoxietoxi)-bis-(trifenyلسiloxi)-germanium-
ftalocyanin, bis-(difenyل-[5 α -kolestan-3 β -yloxi]-siloxi)-
germanium-ftalocyanin, bis-[4-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-
glukopyranos-1-yloxi)-fenoxi]-germanium-ftalocyanin,
35 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoxietoxi)-bis-(n-1-
dodekyltio)-germanium-ftalocyanin, 1,4,8,11,15,18,22,25-
oktakis-(2-metoxietoxi)-bis-(n-hexadek-1-yloxi)-germanium-
ftalocyanin, 1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoxietoxi)-

bis-(2-(2-acetoxietoxi)-etoxi)-germanium-ftalocyanin eller
1,4,8,11,15,18,22,25-oktakis-(2-metoxietoxi)-dimetoxi)-
germanium-ftalocyanin.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

Patentti- ja innovaatiolinja

TUTKIMUSRAPORTTI

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
930831	C07F 7/30
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US
C07F 7/ -
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
EPO Viitejulkaisut
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
	WO - A1 - 92/01753 (C09B 47/04)	
	Chemical Abstracts, vol. 112 (1990), 108644 h : JP Kokai 01-141795	
☐ jatkuu kääntöpuolella		
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
2.9.2001	N. S.	