

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

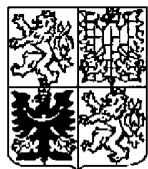
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1981-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 11. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.12.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19549286**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/05315**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/23245**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K	49/00
A 61 K	49/04
C 08 G	73/00
C 08 F	271/00

(71) Přihlášovatel:

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, Berlin,
DE;

(72) Původce:

Schmitt-Willich Heribert, Berlin, DE;
Platzek Johannes, Berlin, DE;
Radüchel Bernd, Berlin, DE;
Weinmann Hanns-Joachim, Berlin, DE;
Ebert Wolfgang, Berlin, DE;
Misselwitz Bernd, Berlin, DE;
Mühler Andreas, Berlin, DE;
Frenzel Thomas, Berlin, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Komplexy kaskádových polymerů, způsob
jejich výroby a farmaceutický prostředek
tyto látky obsahující**

(57) Anotace:

Řešení se týká komplexů kaskádových polymerů, obsahujících a/ komplexotvorné ligandy obecného vzorce I A-{X-[Y-/Z/W-K_w/z/y]_x}_a/I/, ve kterém A značí dusík obsahující kaskádové jádro basální multiplicity a, X a Y značí nezávisle na sobě přímou vazbu nebo kaskádovou reprodukční multiplicity x, popřípadě y, Z a W značí nezávisle na sobě kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity Z, popřípadě W, K značí zbytek komplexotvorné látky, a značí číslo 2 až 12 a x, y, z a w značí nezávisle na sobě číslo 1 až 4, s tím omezením, že alespoň dvě reprodukční jednotky jsou různé a že pro produkt platí multiplicity 16d_a.x.y.z.w d₆₄ a že alespoň jedna kaskádová reprodukční jednotka X, Y, Z a W značí 1, 4, 7, 10-tetraazacyklodekanovou

nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku, b/ alespoň 16 iontů prvků pořadových čísel 20 až 29, 39, 42, 44 nebo 57 až 83, c/ popřípadě kationty anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin nebo amidů aminokyselin a d/ popřípadě acylované terminální aminokyseliny. Uvedené látky jsou cennými sloučeninami pro diagnostiku a terapii.

CZ 1981-98 A3

22.05.98

JUDr. Milada VŠETEČKA

advokát

190 00 PRAHA 2, MASOVA 2

**Komplexy kaskádových polymerů, způsob jejich výroby
a farmaceutický prostředek tyto látky obsahující**

Oblast techniky

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

Dosavadní stav techniky

Občas klinicky používané kontrastní prostředky pro moderní zobrazující postupy, totiž jadernou spinovou tomografii (MRI) a počítačovou tomografii (CT) [Magnevist^R, Pro Hance^R, Ultravist^R a Omniscan^R] se rozptylují v celém extracelulárním prostoru těla (intravasální prostor a interstitium). Tento prostor rozptýlení zahrnuje asi 20 % objemu těla.

Extracelulární MRI-kontrastní prostředky byly klinicky nejprve s úspěchem použity při diagnostice cerebrálních a spinálních procesech onemocnění, neboť se zde vyskytuje zcela zvláštní situace se zřetelem na regionální prostor rozptýlení. V mozku a v míše nemohou mimobuněčné látky opustit ve zdravé tkáni na základě bariery krev-mozek nitrocévní prostor. Při chorobných procesech, rušících tuto bariéru krev-mozek (například maligní tumory, záněty, myelopatická onemocnění a podobně), vznikají uvnitř mozku potom oblasti se zvýšenou propustností (permeabilitou) cév

pro tyto mimobuněčné kontrastní látky (Schmiedl a kol., MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media, Magn. Reson. Med. 22: 288, 1991). Využitím tohoto porušení permeability cév může být ve vysokém kontrastu rozeznána nemocná tkáň oproti tkáni zdravé.

Kromě mozku a míchy neplatí ovšem takováto bariéra permeability pro výše uvedené kontrastní látky (Canty a kol., First-pass entry of nonionic agent into the myocardial extravascular space. Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84: 2071, 1991). Tím není obohacení kontrastního činidla již závislé na permeabilitě cév, ale pouze na velikosti mimobuněčného prostoru odpovídajících tkání. Ohraničení cév vzhledem k intertinálnímu prostoru není při použití těchto kontrastních látek možné.

Obzvláště pro zobrazení cév by mělo obzvláštní význam, aby se kontrastní látka rozptýlila výlučně do prostoru cév. Takovýto "blood-pool-agent" by měl umožňovat pomocí buněčné tomografie ohraničit dobře prokrvenou tkáň od tkáně špatně prokrvené a tím diagnostikovat ischemii. Také tkáň náchylná k infarktu by se měla vymezit na základě své anemie od ostatní zdravé nebo ischemické tkáně, když se použije vasální kontrastní látka. Toto je obzvláště důležité, když jde například o to, rozlišit srdeční infarkt od ischemie.

Dosud se musí většina pacientů, u kterých je podezření na kardiovaskulární onemocnění (tato onemocnění jsou častou příčinou úmrtí v západních průmyslových zemích), podrobit náročnému diagnostickému vyšetření. V angioterapii jsou v současné době využívána rentgenová diagnostika za pomoci jod

obsahujících kontrastních látek. Tato vyšetření jsou spojena s různými nevýhodami, například s rizikem zatížení zářením, jakož i s nepříjemnostmi a zatížením, která především vznikají tím, že jod obsahující kontrastní látky ve srovnání s NMR-kontrastními látkami musí být použity v podstatně vyšší koncentraci.

Existuje tedy potřeba na NMR-kontrastní látky, které mohou označovat cévní prostor (blood-pool-agent). Tyto sloučeniny se musí vyznačovat dobrou snášenlivostí a vysokou účinností (vysoký stupeň signální intensity při MRI).

Náběh k vyřešení alespoň části tohoto problému použitím komplexotvorných činidel, která jsou vázána na makromolekuly nebo biomolekuly, byl dosud úspěšný pouze velmi omezeně.

Tak není například počet paramagnetických center v komplexech, které jsou popsány v Evropských patentových přihláškách č. 0 088 695 a 0 150 844, dostatečný pro přijatelnou tvorbu obrazu.

Zvyšuje-li se počet potřebných kovových iontů vícenásobným zavedením komplexotvorných jednotek do makromolekulární biomolekuly, tak je to spojeno s netolerovatelným ovlivněním afinity a/nebo specifity této biomolekuly (J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)).

Makromolekuly mohou být obecně vhodné jako kontrastní látky pro angiografii. Albumin-GdDTPA (Radiology 1987; 162: 205) například však vykazuje 24 hodin po intravenózní aplikaci krysám obohacení ve tkáni jater, které činí asi 30 % dávky. Kromě toho je za 24 hodin eliminováno pouze

20 % dávky.

Makromolekulární polylysin-GdDTPA (Evropská patentová přihláška 0 233 619) se ukázal rovněž schopný jako "blood-pool-agent" (preferující krev před tkání). Tato sloučenina se skládá podle podmínek přípravy ze směsi molekul různé velikosti. Při vylučovacích pokusech na krysách, ohlo být ukázáno, že tyto makromolekuly jsou vylučovány filtrací ledvinami nezměněné. Dle podmínek syntesy může polylysin-GdDTPA ale také obsahovat takové molekuly, které jsou tak velké, že při glomerulární filtraci kapilárami ledvin projít nemohou a tak v těle zůstávají.

Také byly popsány makromolekulární kontrastní látky na bázi uhlovodíků, například dextranu (EP-A-0 326 226). Nevýhoda těchto sloučenin spočívá v tom, že tyto obsahují pouze asi 5 % signál zesilujících paramagnetických kationtů.

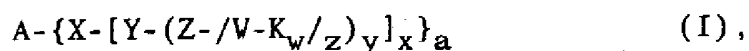
V Evropské patentové přihlášce č. 0 430 863 popsané polymery představují již krok na cestě k blood-pool-agents, protože již nevykazují charakteristickou heterogenitu ve vztahu k velikosti a hmotnosti molekul. Zůstává však stále otevřený požadavek na budoucí úplnou vylučitelnost, snášenlivost a/nebo účinnost.

Vyvstává tedy úkol, připravit pro použití nové diagnostické prostředky, obzvláště pro rozeznání a lokalisaci onemocnění cév, které by neměly uváděné nedostatky. Tento úkol je řešen předloženým vynálezem.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že komplexy, které sestávají z dusík obsahujících kaskádových polymerů, opatřených komplexotvornými ligandy, alespoň 16 iontů prvku s pořadovým číslem 20 až 29, 30, 42, 44 nebo 57 až 83, jakož i popřípadě kationtů anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin nebo amidů aminokyselin a popřípadě obsahují acylované aminoskupiny, jsou překvapivě výborně vhodné pro NMR- a rentgenová diagnostika, bez toho, že by vykazovaly výše uvedené nevýhody.

Předmětem předloženého vynálezu jsou komplexy kaskádových polymerů obecného vzorce I



ve kterém

A značí dusík obsahující kaskádové jádro basální multiplicity a ,

X a Y značí nezávisle na sobě přímou vazbu nebo kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity x , popřípadě y ,

Z a V značí nezávisle na sobě kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity z , popřípadě w ,

K značí zbytek komplexotvorné látky,

a značí číslo 2 až 12 a

x, y, z a w značí nezávisle na sobě číslo 1 až 4,

22.05.98

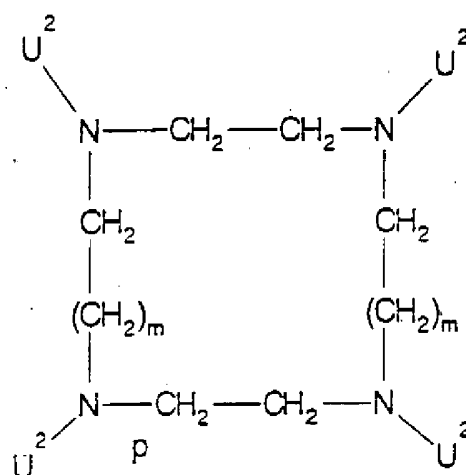
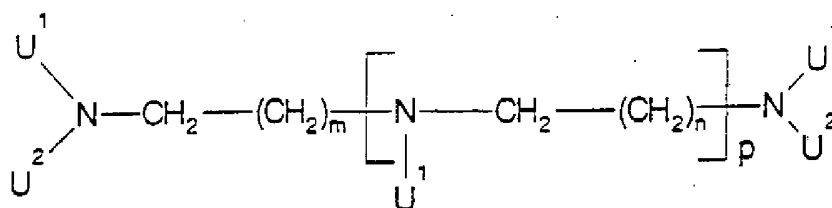
s tím omezením, že alespoň dvě reprodukční jednotky jsou různé a že pro produkt platí multiplicity

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64$$

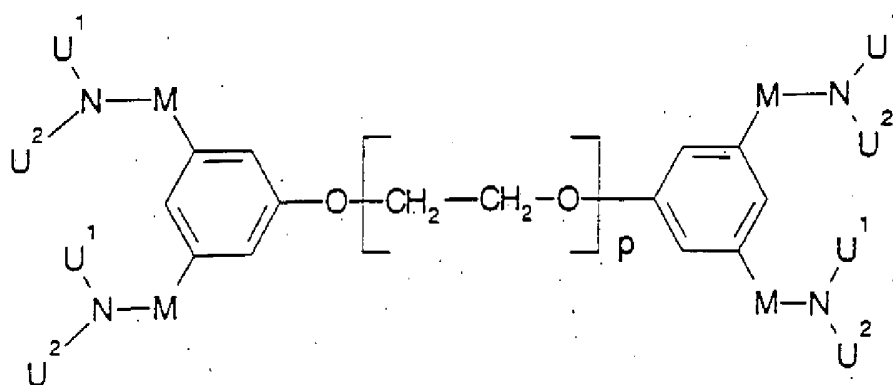
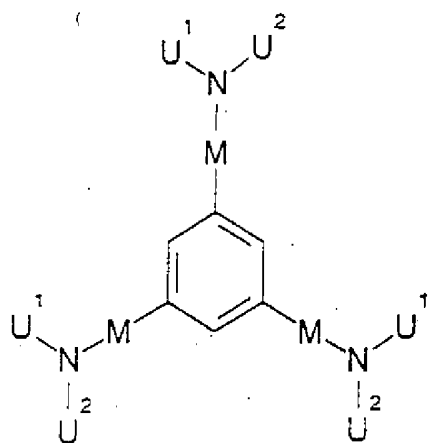
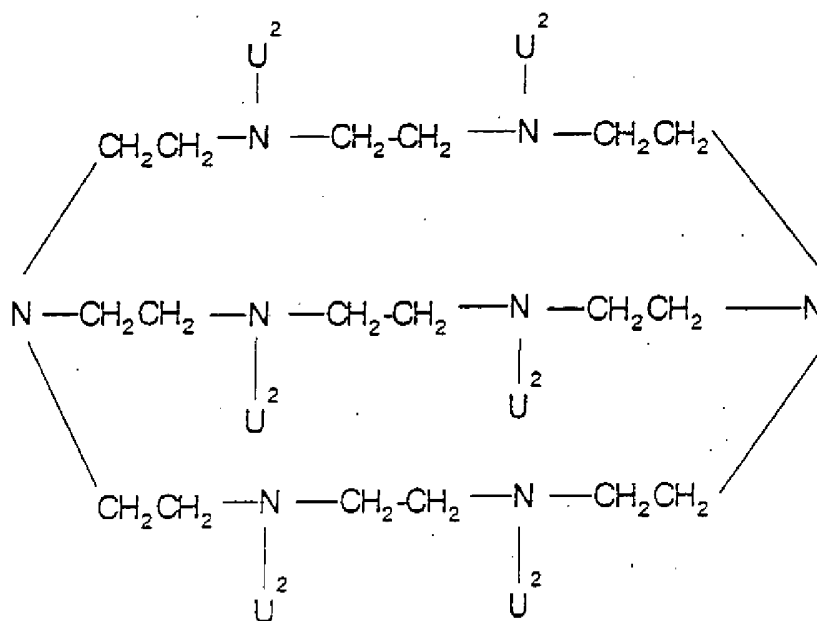
a že alespoň jedna kaskádová reprodukční jednotka X, Y, Z a W značí 1,4,7,10-tetraazacyklododekanovou nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku.

Jako kaskádová jádra A jsou vhodné :

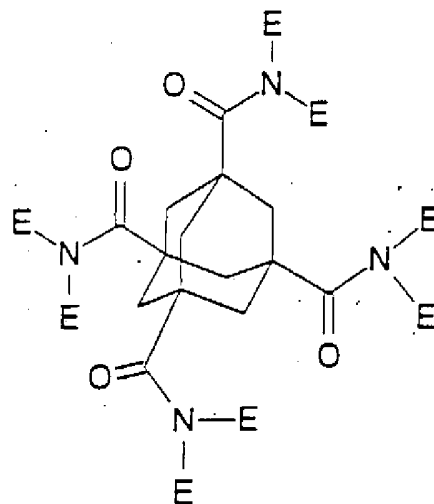
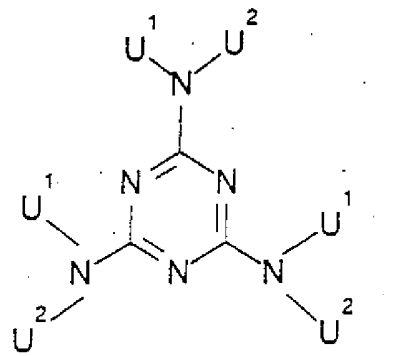
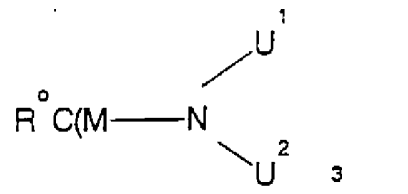
dusíkový atom,



22.05.98



22.05.93



ve kterých

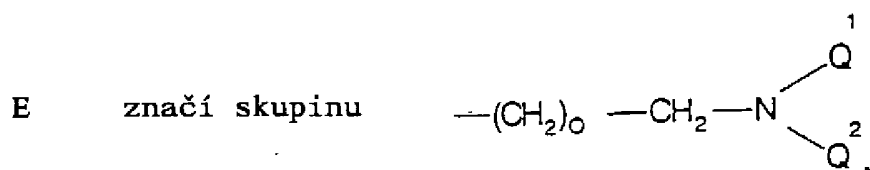
m a n značí čísla 1 až 10 ,

p značí číslo 0 až 10 ,

U^1 značí Q^1 nebo E ,

U^2 značí Q^2 nebo E , přičemž

22.05.98



příčemž

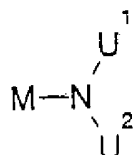
o značí číslo 1 až 6 ,

Q^1 značí vodíkový atom nebo Q^2 a

Q^2 značí přímou vazbu,

M značí alkylenový řetězec s 1 až 10 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušen 1 až 3 kyslíkovými atomy a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 2 oxoskupinami a

R^0 značí rozvětvený nebo nerozvětvený alkylový zbytek s 1 až 10 uhlíkovými atomy, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu karboxylové kyseliny nebo skupinu



příčemž počet Q^2 odpovídá basální multiplicitě a .

Nejjednodušší případ kaskádového jádra představuje dusíkový atom, jehož tři vazby (basální multiplicita = 3) jsou v prvním "vnitřním kroku" (generace 1) obsazeny třemi reprodukčními jednotkami X, popřípadě Y (když X značí přímou vazbu) , popřípadě Z (když X a Y značí přímou

vazbu) ; jinak formulováno : tři vodíkové atomy odpovídajícího kaskádového startéru amoniaku $A(H)_a = NH_3$ jsou substituované třemi reprodukčními jednotkami X , popřípadě Y , popřípadě Z . V kaskádovém jádře obsažený počet Q^2 dává při tom opět basální multiplicitu a .

Reprodukční jednotky X , Y , Z a W obsahují skupiny $-NQ^1Q^2$, přičemž Q^1 značí vodíkový atom nebo Q^2 a Q^2 značí přímou vazbu. V reprodukční jednotce (například X) obsažený počet Q^2 odpovídá reprodukční multiplicitě této jednotky (například x v případě X). Produkt všech multiplicit $a.x.y.z.w$ udává počet v kaskádovém polymeru vázaných komplexotvorných zbytků K . Polymery podle předloženého vynálezu obsahují nejméně 16 a nejvýše 64 zbytků K v molekule, které mohou vázat jeden až maximálně tři (v případě dvojmocných iontů), výhodně jeden iont, prvku výše uvedených pořadových čísel.

Poslední generace, to znamená na komplexotvorné zbytky K vázaná reprodukční jednotka W je připojena na K přes NH -skupiny ($-NQ^1Q^2$ s Q^1 ve významu vodíkového atomu a $Q^2 =$ přímá vazba) , zatímco předcházející reprodukční jednotky mohou být navzájem spojené jak přes skupiny $m-NHQ^2$ (například acylačními reakcemi) , tak také přes skupiny $-NQ^2Q^2$ (například alkylačními reakcemi).

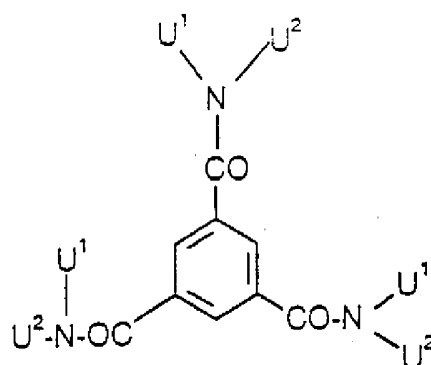
Komplexy kaskádových polymerů podle předloženého vynálezu mají maximálně 10 generací (to znamená, že může být přítomna více než pouze jedna reprodukční jednotka X , Y a Z v molekule) , výhodně však 2 až 4 generace, přičemž alespoň dvě z reprodukčních jednotek v molekule jsou různé.

22.05.93

Jako výhodná kaskádová jádra A je možno uvést taková, která spadají pod výše uvedené obecné vzorce, když

- m značí čísla 1 až 3 , obzvláště číslo 1 ,
- n značí čísla 1 až 3 , obzvláště číslo 1 ,
- p značí čísla 0 až 3 , obzvláště čísla 1 a 3 ,
- o značí čísla 1 až 2 , obzvláště číslo 1 ,
- M značí skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CO}-$ a
- R^0 značí skupinu $-\text{CH}_2\text{NU}^1\text{U}^2$, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{NO}_2$.

Výhodná jsou dále kaskádová jádra A , která spadají podmdruhý až čtvrtý z uvedených osmi obecných vzorců, obzvláště obecného vzorce



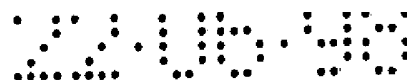
ve kterém U^1 a U^2 značí skupinu E , kde o značí čísla 1 nebo 2 .

Jako další výhodné kaskádové startéry A(H)_a je možno například uvést :

(v závorce je uvedena basální multiplicita a , udaná pro případ následující monosubstituce, popřípadě disubstituce, sloužící pro stavbu následujících generací)

tris(aminoethyl)amin

(a=6, popř. 3);



tris(aminopropyl)amin	(a=6, popř. 3) ;
diethylentriamin	(a=5, popř. 3) ;
triethylentriamin	(a=6, popř. 4) ;
tetraethylenpentamin	(a=7, popř. 5) ;
1,3,5-tris(aminomethyl)benzen	(a=6, popř. 3) ;
triamid kyseliny trimesinové	(a=6, popř. 3) ;
1,4,7-triazacyklononan	(a=3) ;
1,4,7,10-tetraazacyklododekan	(a=4) ;
1,4,7,10,13-pentaazacyklopentadekan	(a=5) ;
1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan	(a=4) ;
1,4,7,10,13,16-hexaazacyklooktadekan	(a=6) ;
1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-deaazacyklo- triakontan	(a=10) ;
tetrakis(aminomethyl)methan	(a=8, popř. 4) ;
1,1,1-tris(aminomethyl)ethan	(a=6, popř. 3) ;
tris(aminopropyl)-nitromethan	(a=6, popř. 3) ;
2,4,6-triamino-1,3,5-triazin	(a=6, popř. 3) ;
amid kyseliny 1,3,5,7-adamantantetra- karboxylové	(a=8, popř. 4) ;
amid kyseliny 1,3',5,5'-difenylether- tetrakarboxylové	(a=8, popř. 4) ;
amid kyseliny 1,2-bis[fenoxyethan]- -3',3'',5',5''-tetrakarboxylové	(a=8, popř. 4) ;
1,4,7,10,13,16,21,24-oktaazabicyklo- [8,8,8]hexakosan	(a=6) .

Je třeba poukázat na to, že definice jako kaskádové jádro A a tím dělení kaskádového jádra a první reprodukční jednotky je čistě formální a tím může být zvolené nezávisle na skutečné syntetické stavbě požadovaných komplexů kaskádových polymerů. Tak se může považovat například v příkladě 4 použitý tris(aminoethyl)amin jak samotný jako kaskádové jádro A (viz jako první pro A uvedený obecný vzorec, kde

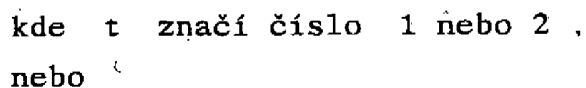
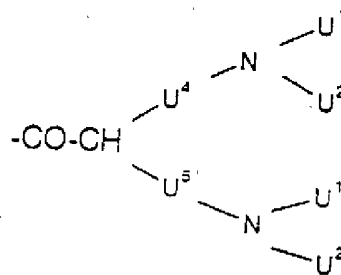
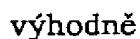
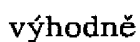
3.

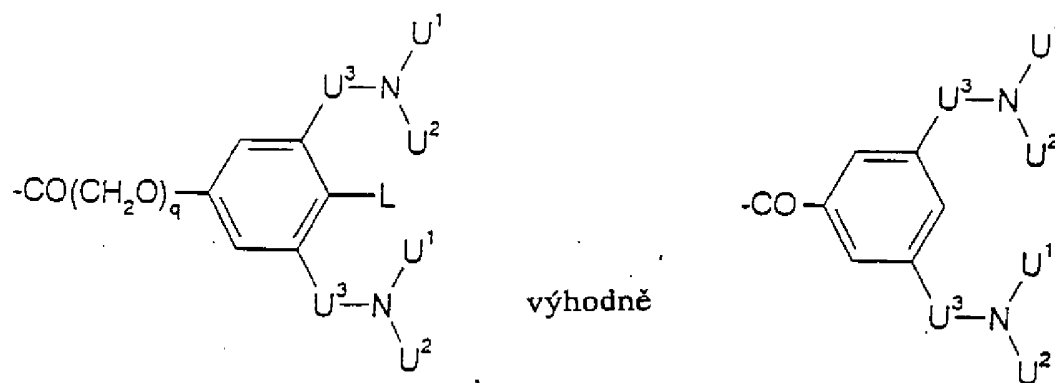


•

1

•





příčemž

U^1 značí Q^1 nebo E ,

U^2 značí Q^2 nebo E , příčemž

E značí skupinu $-(CH_2)_o - CH_2 - N \begin{matrix} \nearrow Q^1 \\ \searrow Q^2 \end{matrix}$,
příčemž

o . značí číslo 1 až 6 , výhodně 1 až 2 ,

Q^1 značí vodíkový atom nebo Q^2 a

Q^2 značí přímou vazbu,

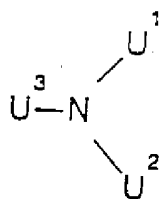
U^3 značí řetězec $-NHCO-(CH_2)_o-$ nebo alkylenový řetězec s 1 až 20 uhlíkovými atomy, výhodně s 1 až 10 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušen 1 až 10 , výhodně 1 až 2 atomy kyslíku a/nebo jednou až dvěma

skupinami $-N(CO)_q-R^2$, jedním až dvěma fenylenovými a/nebo jedním až dvěma fenylenoxylovými zbytky a/nebo je popřípadě substituovaný jednou až dvěma oxokupinami, thiooxoskupinami, karboxyskupinami, alkylkarboxyskupinami s 1 až 5 uhlíkovými atomy v alkoxyly, alkoxykupinami s 1 až 5 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinami nebo alkylovými skupinami s 1 až 5 uhlíkovými atomy, přičemž

q značí číslo 0 nebo 1 a

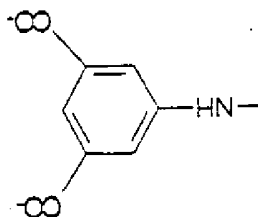
R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná 1 až 2 hydroxyskupinami nebo jednou karboxylovou skupinou,

L značí vodíkový atom nebo skupinu



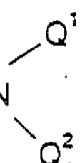
V značí methinovou skupinu $\equiv CH$, když současně U^4 značí přímou vazbu nebo skupinu M a U^5 má význam skupiny U^3 , nebo

V značí skupinu



když současně U^4 a U^5 jsou identické a značí přímou vazbu nebo skupinu M ,

$U^{5'}$ značí skupinu M a

U^6 značí skupinu $-(CO-)_i(CH_2)_o-N$ 

nebo přímou vazbu,

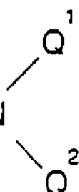
s tím, že alespoň jedna z jednotek kaskádového polymeru značí výše uvedenou 1,4,7,10-tetraazacyklododekanovou nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku. Výhodná je přitom 1,4,7,10-tetraazacyklododekanová reprodukční jednotka.

Výhodné kaskádové reprodukční jednotky X, Y, Z a W jsou takové, u kterých ve výše uvedených obecných vzorcích značí zbytek U^3 skupiny

$-CO-$, $-COCH_2OCH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CONHC_6H_4-$,
 $-NHCOCH_2-$, $-COCH_2CH_2CO-$, $-COCH_2-CH_2CH_2CO-$,
 $-COCH_2CH_2CH_2CH_2CO-$, $-CONHCH_2CH_2NHCOCH_2CH_2CO-$ a
 $-CO-CH_2CH_2NHCOCH_2CH_2CO-$,

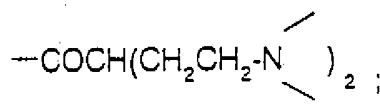
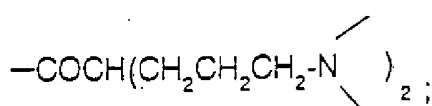
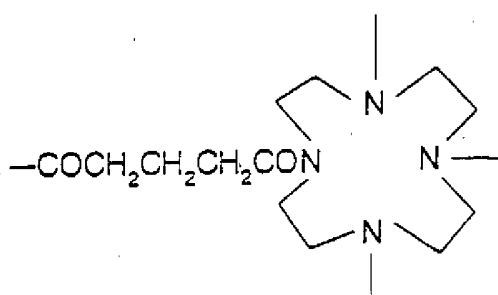
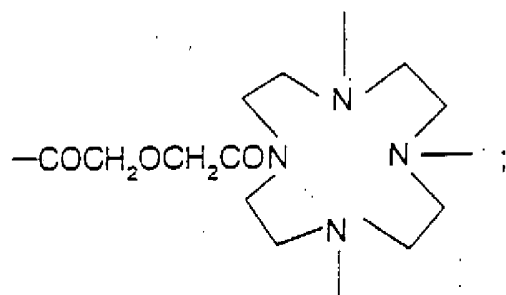
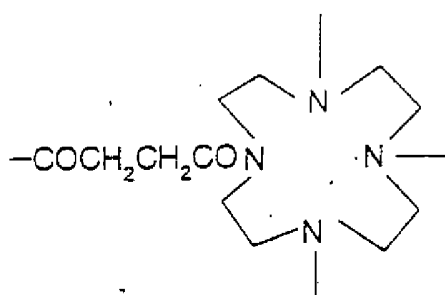
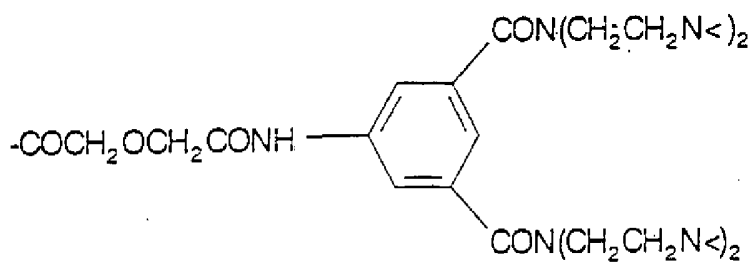
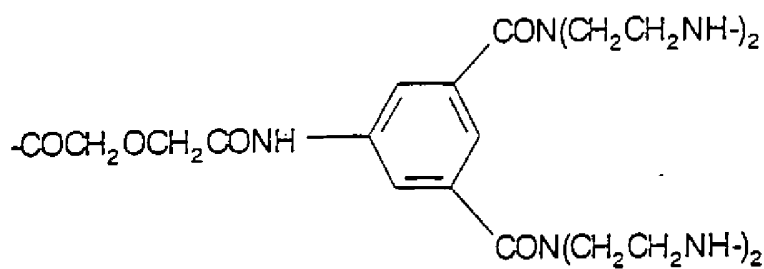
zbytek U^4 přímou vazbu nebo skupinu $-CH_2CO-$,

zbytek U^5 přímou vazbu nebo skupiny $-(CH_2)_4-$, $-CH_2CO-$,
 $-CH(COOH)-$, $CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2C_6H_4-$, $CH_2-C_6H_4OCH_2CH_2-$ a

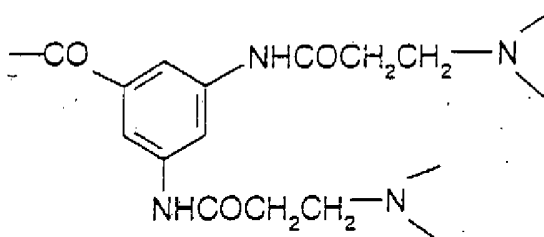
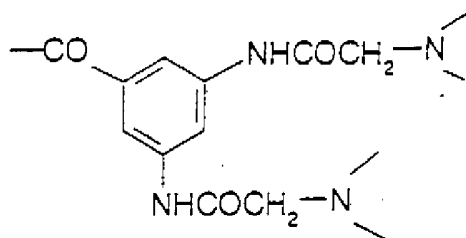
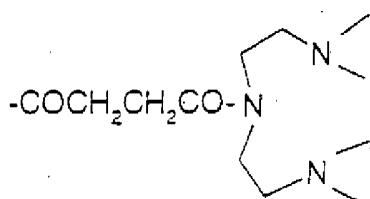
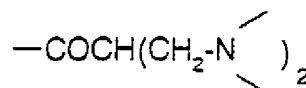
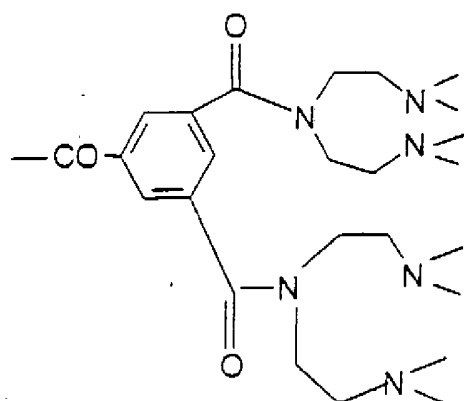
zbytek E skupinu $-CH_2-CH_2-N$ 

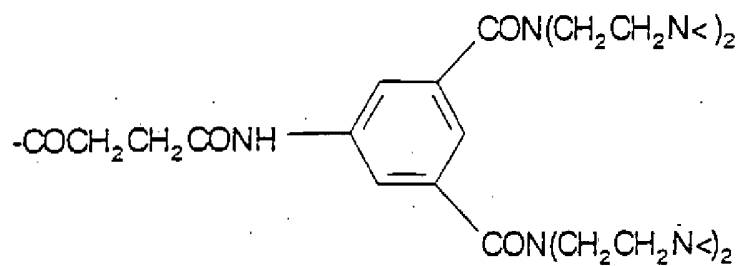
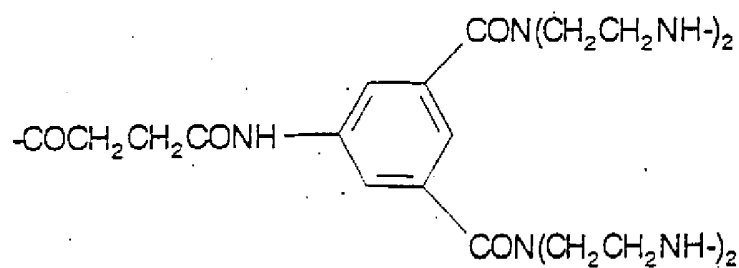
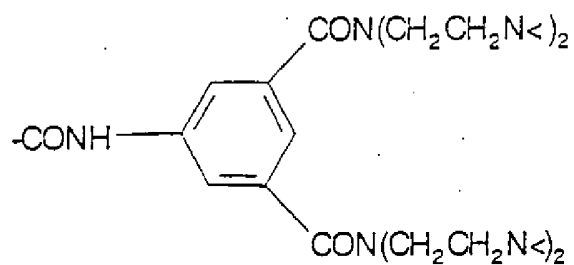
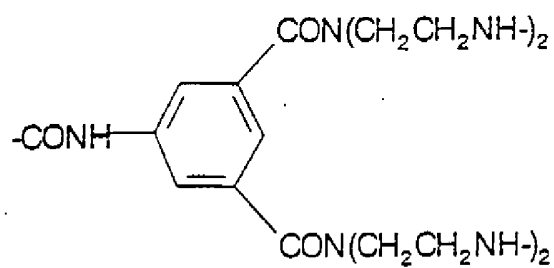
Jako příklady uvedených kaskádových produkčních jednotek X, Y, Z a W je možno uvést :

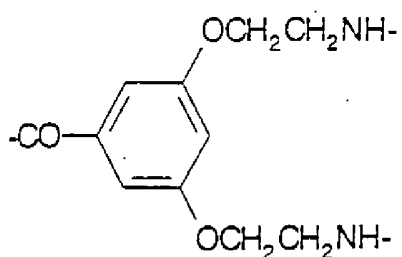
- CH₂CH₂NH-; -CH₂CH₂N<; -COCH(NH-)(CH₂)₄NH-;
- COCH(N<)(CH₂)₄N<; -COCH₂OCH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂;
- COCH₂OCH₂CON(CH₂CH₂N<)₂; -COCH₂N(CH₂CH₂NH-)₂;
- COCH₂N(CH₂CH₂N<)₂; -COCH₂NH-; -COCH₂N<;
- COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂; -COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂;
- COCH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂]₂;
- COCH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂]₂;
- COCH₂CH₂CO-NH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂]₂;
- COCH₂CH₂CO-NH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂]₂;
- CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂]₂;
- CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂]₂; -COCH(NH-)CH(COOH)NH-;
- COCH(N<)CH(COOH)N<;



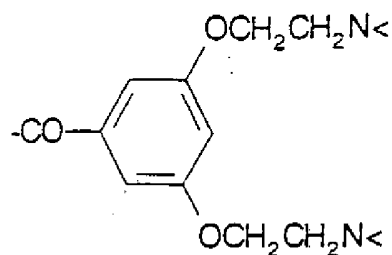
22.05.98



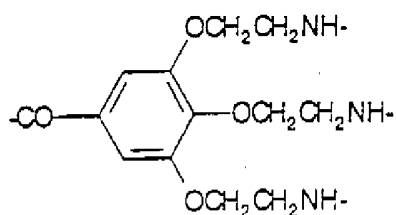




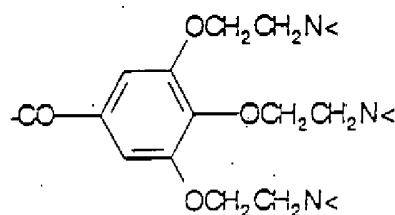
;



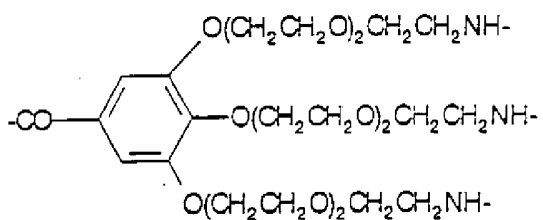
;



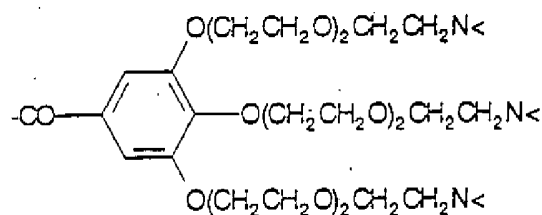
;



;



;



;

Komplexotvorné zbytky K jsou popsány obecnými vzorci
IA, IB a IC :

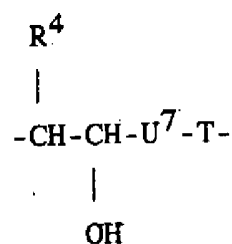
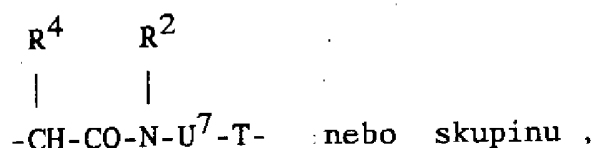
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1 \text{ OOC-R}^2 \text{ HC} \quad \quad \quad \text{R}^3 \\
 \quad \quad \quad \diagdown \quad \quad \quad \diagup \\
 \quad \quad \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2 \\
 \quad \quad \quad | \quad \quad \quad | \\
 \quad \quad \quad \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \quad \quad \diagdown \\
 \text{CHR}^2 - \text{CO OR}^1 \quad \quad \quad \text{CHR}^2 - \text{CO OR}^1
 \end{array}
 \quad (IA),$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{OOC}-\text{H}_2\text{C} \\
 | \\
 \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N} \\
 | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{R}^1\text{OOC}-\text{H}_2\text{C} \qquad \text{CH}-\text{CO}-\alpha \qquad \text{CH}_2-\text{COOR}^1 \\
 | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{R}^5 \qquad \qquad \qquad \text{CH}_2-\text{COOR}^1
 \end{array}
 \quad (\text{IB}),$$
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1\text{OOC-H}_2\text{C} \\
 | \\
 \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N} \\
 | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{CH}_2\text{-COOR}^1 \qquad \qquad \text{CH}_2\text{-COOR}^1 \qquad \qquad \text{CH}_2\text{-COOR}^1 \\
 | \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{CH}_2\text{-COOR}^1 \qquad \qquad \text{CH}_2\text{-COOR}^1 \qquad \qquad \text{CH}_2\text{-COOR}^1
 \end{array}
 \quad (IC),$$

ve kterých

R^1 značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo ekvivalent kovového iontu pořadového čísla 20 až 29, 39, 42 až 44 nebo 57 až 83 ,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná 1 až 2 hydroxyskupinami nebo jednou karboxyskupinou,

R^3 značí skupinu



příčemž

R^4 značí vodíkový atom, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylenový řetězec s 1 až 30 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušovaný 1 až 10 atomy kyslíku, jednou fenylenovou skupinou nebo jednou fenyleneoxyskupinou a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami nebo jednou fenylovou skupinou,

R^5 značí vodíkový atom nebo R^4 ,

U⁷ značí přímou, rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující 1 až 5 iminoskupin, 1 až 3 fenylenové skupiny, 1 až 3 fenylenoxyskupiny, 1 až 3 fenyleneiminoskupiny, 1 až 5 amidoskupin, 1 až 2 hydrazidové skupiny, 1 až 5 karbonylových skupin, 1 až 5 ethylenoxyskupin, jednu močovinou skupinu, jednu thiomčovinou skupinu, 1 až 2 karboxyalkyliminoskupiny, 1 až 2 esterové skupiny, 1 až 10 kyslíkových atomů, 1 až 5 atomů síry a 1 až 5 dusíkových atomů a/nebo popřípadě substituovanou 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 2 merkaptoskupinami, 1 až 5 oxoskupinami, 1 až 5 thioxoskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami, 1 až 5 karboxyalkylovými skupinami, 1 až 5 esterovými skupinami a/nebo 1 až 3 aminoskupinami, přičemž popřípadě obsažené fenylenové skupiny mohou být substituované 1 až 2 karboxyskupinami, 1 až 2 sulfonovými skupinami nebo 1 až 2 hydroxyskupinami,

T značí skupinu $-CO-\alpha$, $-NHCO-\alpha$ nebo $-NHCS-\alpha$ a

α značí vazebné místo na terminálním dusíkovém atomu poslední generace, reprodukční jednotky W.

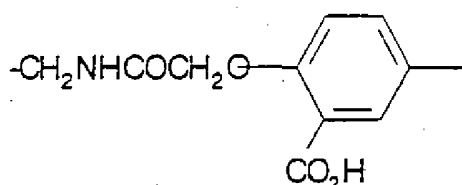
Výhodné jsou komplexotvorné zbytky K obecného vzorce IA.

Jako výhodné komplexotvorné zbytky K je možno uvést dále takové, u kterých ve výše uvedeném vzorci IA značí

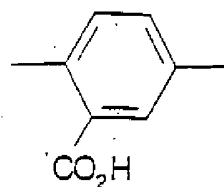
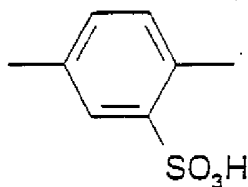
U₇ alkylenový řetězec s 1 až 20 uhlíkovými atomy, výhodně s 1 až 12 uhlíkovými atomy, obsahující skupiny -CH₂-, -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂O-, -NHCOCH₂OC₆H₄-, -N(CH₂CO₂H)-, -NHCOCH₂C₆H₄-, -NHCSNHC₆H₄-, -CH₂OC₆H₄-, CH-CH₂O-, a/nebo je substituován skupinami -COOH, -CH₂COOH.

Jako příklady pro U⁷ je možno uvést následující skupiny :

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C₆H₄-, -C₆H₁₀-, CH₂C₆H₅-,
 -CH₂NHCOCH₂CH(CH₂CO₂H)-C₆H₄-,
 -CH₂NHCOCH₂OCH₂-,
 -CH₂NHCOCH₂C₆H₄-,



-CH₂NHCSNH-C₆H₄-CH(CH₂COOH)CH₂-,
 -CH₂OC₆H₄-N(CH₂COOH)CH₂-,
 -CH₂NHCOCH₂O(CH₂CH₂O)₄-C₆H₄-,
 -CH₂O-C₆H₄-,
 -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-,



Obzvláště výhodně značí U⁷ skupinu -CH₂- .

Jako příklady pro R^4 je možno uvést následující skupiny :

$-CH_3$, $-C_6H_5$, $-CH_2COOH$, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2O-(CH_2CH_2-O-)CH_3$
a $-CH_2OH$,

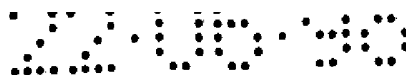
přičemž výhodný je vodíkový atom a methylová skupina.

T značí výhodně skupinu $-CO-\alpha$.

Když je prostředek podle předloženého vynálezu určen pro použití v NMR-diagnostice, tak musí být centrální iont komplexní soli paramagnetický. toto jsou obzvláště dvojmocné a trojmocné ionty prvků pořadových čísel 21 až 29, 42, 44 a 58 až 70 . Vhodné ionty jsou například chromité, železnaté, kobaltnaté, nikelnaté, měďnaté, praseodymité, samarinité a yterbité. Kvůli svému velmi silnému magnetickému momentu jsou obzvláště výhodné ionty gadolinité, terbité, dysprosité, holmité, erbité, manganaté a železité.

Když je prostředek podle předloženého vynálezu určen pro použití v rentgenové diagnostice, tak musí být centrální iont odvozen od prvků vyšších pořadových čísel, aby se dosáhlo dostatečné absorpce rentgenových paprsků. Bylo zjištěno, že k tomuto účelu jsou vhodné diagnostické prostředky, které obsahují fyziologicky přijatelnou komplexní sůl s centrálním iontem z prvků pořadových čísel 21 až 29, 39, 42, 44 a 57 až 83 ; toto je například iont lanthanitý a výše uvedené ionty řady lanthanidů.

Komplexy kaskádových polymerů podle předloženého vynálezu obsahují alespoň 16 iontů výše uvedeného pořadového čísla.



Zbytkové kyselé vodíkové atomy, to znamená takové, které nebyly substituované centrálním iontem, mohou být zcela nebo částečně nahrazeny kationty anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin nebo amidů aminokyselin.

Vhodné anorganické kationty jsou například ionty lithné, draselné, vápenaté, hořečnaté a obzvláště sodné. Vhodné kationty organických basí jsou mimo jiné kationty primárních, sekundárních nebo terciárních aminů, jako je například ethanolamin, diethanolamin, morfolin, glukamin, N,N-dimethylglukamin a obzvláště N-methylglukamin. Vhodné kationty aminokyselin jsou například kationty lysinu, argininu a ornithinu, jakož i amidů jinak kyselých nebo neutrálních aminokyselin.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, které mají molekulovou hmotnost 10 000 až 80 000 D, výhodně 15 000 až 40 000 D, mají již zmiňované požadované vlastnosti. Obsahují pro svoje použití potřebný velký počet kovových iontů, stabilně vázaných v komplexu.

Obohacují se v oblastech se zvýšenou permeabilitou cév, například v tumorech, dovolují vysátí přes perfusi tkání, dávají možnost stanovit objem krve ve tkáních, zkracují selektivně relaxační doby, popřípadě density krve a dovolují obrazově znázornit permeabilitu krevního řečiště. Takovéto fyziologické informace se nedají získat použitím extracelulárních kontrastních látek, jako je například Gd-DTPA [Magnevist^R]. Z těchto hledisek vyplývají také oblasti použití při moderních obraz poskytujících postupech jaderné spinové monografie a počítačové tomografie: specifická diagnosa maligních tumorů, brzká kontrola terapie při cytostatické, antiflogistické nebo dilatativní terapii,



brzké rozeznání minimálně perfundovaných oblastí (například v myokardu), angio-grafie při cévních onemocněních a rozpoznání a diagnosa (sterilních nebo infekčních) zánětů.

Jako další výhody ve srovnání s extracelulárními kontrastními látkami, jako je například Gd-DTPA [Magnevist^R] je třeba vyzdvihnout vyšší efektivitu jako kontrastního prostředku pro jadernou spinovou tomografii (vyšší relaxivita), což vede k podstatné redukci diagnosticky potřebné dávky. Současně se mohou kontrastní činidla podle předloženého vynálezu formulovat jako roztoky isoosmolárně ke krvi a snižovat tím osmotické zatížení těla, což se odráží ve snížené toxicitě substance (vyšší práh toxicity). Nepatrné dávky a vyšší práh toxicity vedou k významnému zvýšení bezpečnosti použití kontrastních činidel při moderních obraz poskytujících metodách.

Ve srovnání s makromolekulárními kontrastními činidly na bási uhlohydrátů, například dextranu (EP 0 326 226), které nesou, jak již bylo uvažováno, zpravidla pouze asi 5 % signál zesilujícího paramagnetického kationtu, mají komplexy polymerů podle předloženého vynálezu obsah zpravidla asi 20 % paramagnetického kationtu. Tím způsobují makromolekuly podle předloženého vynálezu pro molekulu podstatně vyšší zesílení signálu, což současně vede k tomu, že dávka, která je potřebná pro jadernou spinovou tomografii je ve srovnání s dávkou makromolekulárního kontrastního činidla na bási uhlohydrátů podstatně nižší.

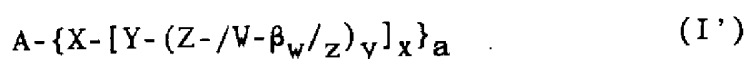
Pomocí komplexů polymerů podle předloženého vynálezu je umožněno konstruovat a vyrobit makromolekuly tak, aby měly jednotně definovanou molekulovou hmotnost. Je tím

překvapivě možné řídit velikost makromolekul tak, aby tyto byly dostatečně veliké, že mohou opouštět vasální prostor pouze pomalu, ale aby byly současně dostatečně malé, aby mohly ještě prostupovat kapilárami ledvin, které mají velikost 300 až 800 Å.

Ve srovnání s jinými polymerními sloučeninami podle stavu techniky se vyznačují komplexy kaskádových polymerů podle předloženého vynálezu zlepšenou schopností vylučování, vyšší účinností, větší stabilitou a/nebo lepší přijatelností.

Další výhoda předloženého vynálezu spočívá v tom, že nyní byly dány k dispozici komplexy s ligandy hydrofilními nebo lipofilními, makrocyclickými nebo s otevřeným řetězcem, nízkomolekulární nebo vysokomolekulárními. Tím je dána možnost řídit snášenlivost a farmakokinetiku těchto komplexů polymerů chemickou substitucí.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby komplexů kaskádových polymerů, jehož podstata spočívá v tom, že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce I'



ve kterém

A značí dusík obsahující kaskádové jádro basální multiplicity a ,

X a Y značí nezávisle na sobě přímou vazbu nebo kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity x , popřípadě y ,

Z a W značí nezávisle na sobě kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity z , popřípadě w ,

a značí číslo 2 až 12,

x, y, z a w značí nezávisle na sobě číslo 1 až 4 a

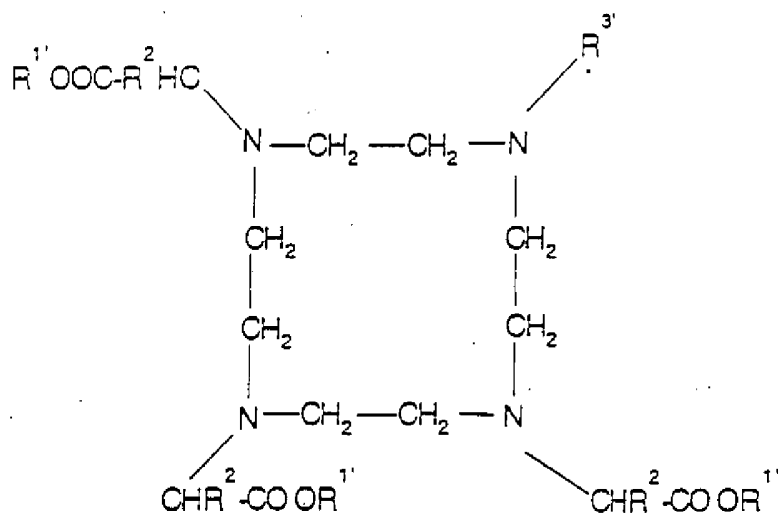
β značí vazebné místo terminálních NH-skupin poslední generace reprodukční jednotky W,

s tím omezením, že alespoň dvě reprodukční jednotky jsou různé a že pro produkt platí multiplicity

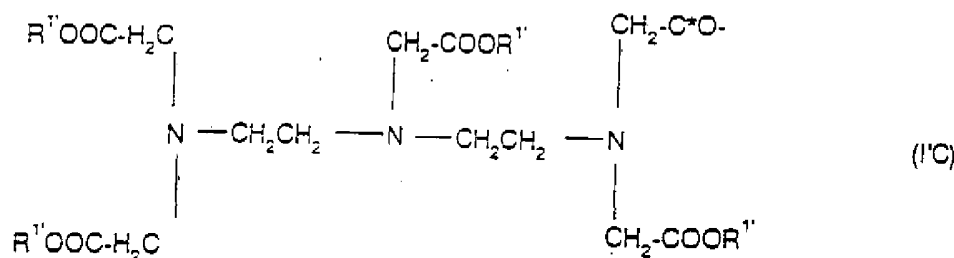
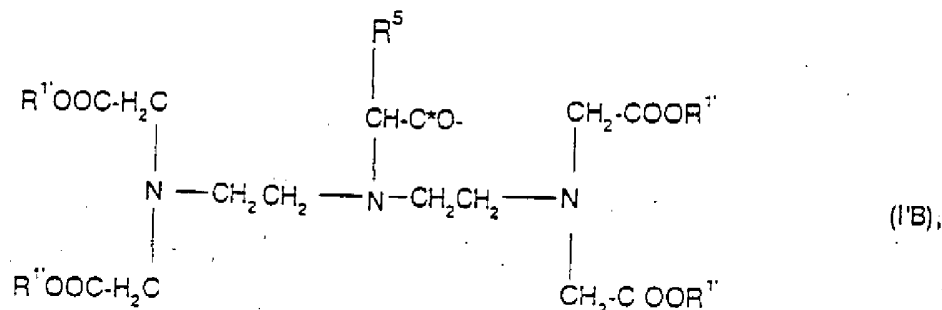
$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64,$$

a že alespoň jedna z kaskádových reprodukčních jednotek X, Y, Z a W značí 1,4,7,10-tetraazacyklododekanovou nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku,

s komplexem nebo komplexotvornou látkou K' obecného vzorce I'A, I'B nebo I'C



(I'A)

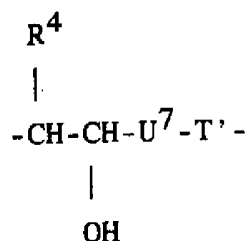
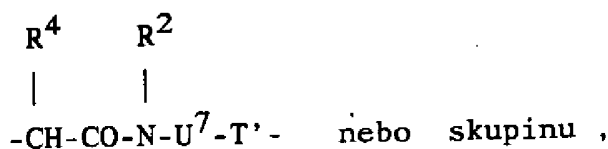


přičemž

$\text{R}^{1'}$ značí nezávisle na sobě vodíkový atom, ekvivalent iontu kovu pořadového čísla 20 až 29, 39, 42 až 44 nebo 57 až 83, nebo ochrannou skupinu kyseliny,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma hydroxyskupinami nebo jednou karboxyskupinou,

$\text{R}^{3'}$ značí skupinu

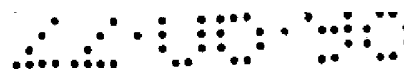


příčemž

R^4 značí vodíkový atom, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylenový řetězec s 1 až 30 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušený 1 až 10 atomy kyslíku, jednou fenylenovou skupinou nebo jednou fenyleneoxyskupinou a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami nebo jednou fenyllovou skupinou,

R^5 značí vodíkový atom nebo R^4 ,

U^7 značí přímou, rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující 1 až 5 iminoskupin, 1 až 3 fenyleneové skupiny, 1 až 3 fenyleneoxyskupiny, 1 až 3 fenyleneiminoskupiny, 1 až 5 amidoskupin, 1 až 2 hydrazidové skupiny, 1 až 5 karbonylových skupin, 1 až 5 ethyleneoxyskupin, jednu močovinovou skupinu, jednu thiomčovinovou skupinu, 1 až 2 karboxyalkyliminoskupiny, 1 až 2 esterové sku-



piny, 1 až 10 kyslíkových atomů, 1 až 5 atomů síry a 1 až 5 dusíkových atomů a/nebo popřípadě substituovanou 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 2 merkaptoskupinami, 1 až 5 oxoskupinami, 1 až 5 thioxoskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami, 1 až 5 karboxyalkylovými skupinami, 1 až 5 esterovými skupinami a/nebo 1 až 3 aminoskupinami, přičemž popřípadě obsažené fenylenové skupiny mohou být substituované 1 až 2 karboxyskupinami, 1 až 2 sulfonovými skupinami nebo 1 až 2 hydroxyskupinami.

T' značí skupinu $-C^*O-$, $-COOH$, $-N=C=O$ nebo $-N=C=S$ a

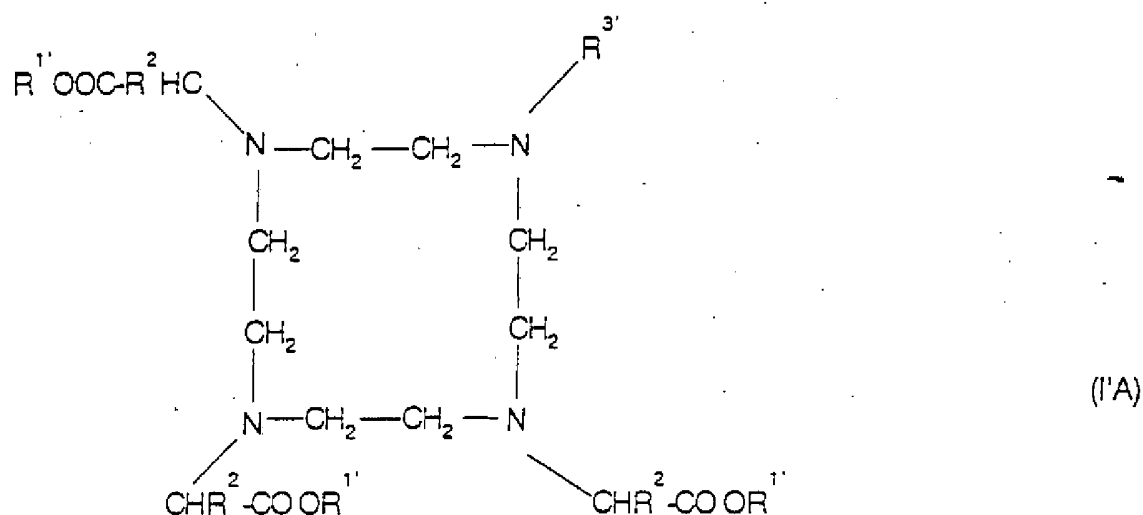
C^*O značí aktivovanou karboxylovou skupinu,

s tím omezením, že pokud K' značí komplex, alespoň dva (u dvojmocných kovů), popřípadě tři (u trojmocných kovů) ze substituentů R^1 značí ekvivalent kovového iontu výše uvedených prvků a že se zde vyskytují podle potřeby další karboxylové skupiny ve formě svých solí s anorganickými a/nebo organickými basemi, aminokyselinami nebo amidy aminokyselin,

popřípadě přítomné ochranné skupiny se odštěpí, takto získané kaskádové polymery - pokud K' značí komplexotvornou látku - se o sobě známým způsobem nechají reagovat s alespoň jedním oxidem kovu nebo solí kovu prvku pořadového čísla 20 až 29, 39, 42, 44 nebo 57 až 83 a popřípadě se potom v takto získaných komplexech kaskádových polymerů ještě přítomné kyselé vodíkové atomy zcela nebo částečně substituují kationty anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin

nebo amidů aminokyselin a popřípadě se ještě přítomné terminální aminoskupiny podle potřeby - před nebo po komplexaci kovem - acylují.

Předmětem předloženého vynálezu jsou dále nové sloučeniny obecného vzorce I'A

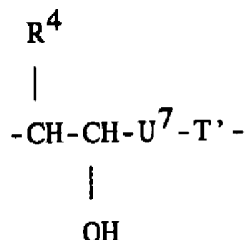
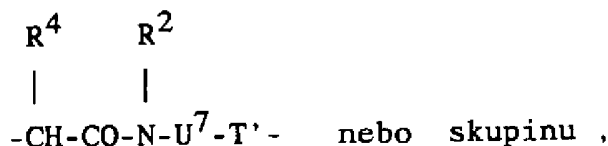
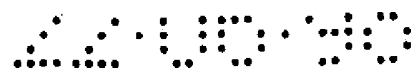


ve kterém

R^1 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, ekvivalent iontu kovu pořadového čísla 20 až 29, 39, 42 až 44 nebo 57 až 83, nebo ochrannou skupinu kyseliny,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma hydroxyskupinami nebo jednou karboxyskupinou,

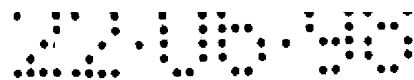
R^3 značí skupinu



příčemž

R^4 značí vodíkový atom, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylenový řetězec s 1 až 30 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušený 1 až 10 atomy kyslíku, jednou fenylenovou skupinou nebo jednou fenyleneoxyskupinou a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami nebo jednou fenylovou skupinou,

U^7 značí přímou, rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující 1 až 5 iminoskupin, 1 až 3 fenyleneové skupiny, 1 až 3 fenyleneoxyskupiny, 1 až 3 fenyleneiminoskupiny, 1 až 5 amidoskupin, 1 až 2 hydrazidové skupiny, 1 až 5 karbonylových skupin, 1 až 5 ethyleneoxyskupin, jednu močovinou skupinu, jednu thiomčovinou skupinu, 1 až 2 karboxyalkyliminoskupiny, 1 až 2 esterové skupiny, 1 až 10 kyslíkových atomů, 1 až 5 atomů síry a 1 až 5 dusíkových atomů a/nebo popřípadě substituovanou 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až



2 merkaptoskupinami, 1 až 5 oxoskupinami, 1 až 5 thioxoskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami, 1 až 5 karboxyalkylovými skupinami, 1 až 5 esterovými skupinami a/nebo 1 až 3 aminoskupinami, přičemž popřípadě obsažené fenylenové skupiny mohou být substituované 1 až 2 karboxyskupinami, 1 až 2 sulfonovými skupinami nebo 1 až 2 hydroxyskupinami,

T' značí skupinu $-C^*O-$, $-COOH$, $-N=C=O$ nebo $-N=C=S$ a

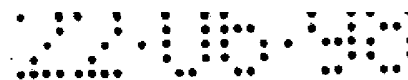
C^*O značí aktivovanou karboxylovou skupinu.

Uvedené sloučeniny slouží jako cenné meziprodukty pro výrobu komplexů kaskádových polymerů obecného vzorce I.

Jako příklady aktivovaných karbonylových skupin C^*O v komplexech, popřípadě komplexotvorných látkách K' je možno uvést anhydrid, p-nitrofenylester, imidester kyseliny hydroxyjantarové, pentafluorfenylester a chlorid kyseliny.

Addice nebo acylace, prováděné pro zavedení komplexotvorných jednotek, se provádějí se substráty, které obsahují potřebný substituent K (eventuelně vázaný na odštěpitelnou skupinu), nebo je z nich požadovaný substituent reakcí generován.

Jako příklady addičních reakcí je možno uvést reakce isokyanátů a isothiokyanátů, přičemž reakce isokyanátů se provádí výhodně v aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamid, dimethylsulfoxid a methylenchlorid, při teplotě v rozmezí $0^\circ C$ až $100^\circ C$, výhodně $0^\circ C$ až $50^\circ C$, popřípadě za přídavku organické



base, jako je například triethylamin, pyridin, lutidin, N-ethyldiisopropylamin a N-methylmorfolin. Reakce s isothiokyanáty se provádí zpravidla v rozpouštědlech, jako je například voda nebo nižší alkoholy, jako je methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol nebo jejich směsi, dimethylformamid nebo směsi dimethylformamidu a vody, při teplotě v rozmezí 0°C až 100°C , výhodně 0°C až 50°C , popřípadě za přídavku organické nebo anorganické base, jako je například triethylamin, pyridin, lutidin, N-ethyldiisopropylamin, N-methylmorfolin nebo hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako je například hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid vápenatý, nebo uhličitany uvedených kovů, jako je uhličitán hořečnatý.

Jako příklady acylačních reakcí je možno uvést reakci volných karboxylových kyselin pomocí pro odborníky známých metod (například J. P. Greenstein, M. Vinitz, Chemistry of the Amino Acids, John Wiley & Sons, N. Y. (1961), str. 943-945). Jako výhodné se však ukázalo převést skupiny karboxylových kyselin před acylační reakcí do aktivované formy, jako je například anhydrid, aktivní ester nebo chlorid kyseliny (například E. Gross, J. Meienhofer, The Peptides, Academic Press, N. Y. (1979), Vol. 1, str. 65-314 N. F. Albertson, Org. React. 12, 157 (1962)).

V případě reakce s aktivním esterem je možno poukázat na literaturu, známou pro odborníky (například Houben Veyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, díl E 5 (1985), 633). Může se provádět za podmínek, uvedených výše pro reakci s anhydridy. Mohou se ale také použít aprotická rozpouštědla, jako je například methylenchlorid a chloroform.

V případě reakcí s chloridy kyselin se používají pouze aprotická rozpouštědla, jako je například methylenchlorid, chloroform, toluen nebo tetrahydrofuran při teplotě v rozmezí -20°C až 50°C , výhodně 0°C až 30°C . Dále je možno poukázat na pro odborníky známou literaturu (například Houben-Veyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1974), díl 15/2, str. 355-364).

Pokud R^1 značí ochrannou skupinu kyseliný, přicházejí v úvahu nižší alkylové, arylové a aralkylové skupiny, například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, difenylmethylová skupina, trifenylmethylová skupina a dále bis-(p-nitrofenyl)-methylová skupina a trialkylsilylové skupiny.

Popřípadě požadované odštěpení ochranných skupin se provádí metodami pro odborníky známými, například hydrolysou, hydrogenolysou nebo alkalickým zmýdelněním esterů alkáliemi ve vodno alkoholickém roztoku při teplotě v rozmezí 0 °C až 50 °C , nebo v případě terc.-butylesteru pomocí kyseliny trifluoroctové.

Popřípadě neúplně ligandy nebo komplexy acylované terminální aminoskupiny mohou být, pokud je to požadováno, převedeny na amidy nebo poloamidy. Například je možno uvést reakci s acetanhydridem, anhydridem kyseliny jantarové nebo anhydridem kyseliny diglykolové.

Zavedení požadovaných kovových iontů se provádí například způsobem popsaným v DE-OS 34 01 052 tak, že se oxid nebo sůl (například dusičnan, octan, uhličitán, chlorid



nebo síran) prvku pořadového čísla 20 až 29, 42, 44 nebo 57 až 83 rozpustí ve vodě a/nebo nižším alkoholu (jako je methylalkohol, ethylalkohol nebo isopropylalkohol) a nechá se reagovat s roztokem nebo suspensí ekvivalentního množství komplexotvorného ligandu a potom, pokud je to požadováno, se přítomné kyselé vodíkové atomy nebo kyselinové skupiny substituují kationty anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin nebo amidů aminokyselin.

Zavedení požadovaných kovových iontů se může provádět jak na stupni komplexotvorné látky I'A nebo I'B, to znamená před kopulací na kaskádové polymery, tak také po kopulaci nemetalisovaných ligandů I'A, I'B nebo I'C.

Neutralisace se při tom provádí pomocí anorganických basí, například hydroxidů, uhličitánů nebo hydrogenuhlíčanů, například sodíku, draslíku, lithia, hořčíku nebo vápníku a/nebo organických basí, jako mimo jiné primárních sekundárních a terciárních aminů, jako je například ethanolamin, morfolin, glukamin, N-methylglukamin a N,N-dimethylglukamin, jakož i basických aminokyselin, jako je například lysin, arginin a ornithin, nebo amidů původně neutrálních nebo kyselých aminokyselin, jako je například kyselina hippurová nebo glycinacetamid.

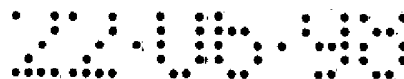
Pro výrobu neutrálních komplexních sloučenin se může například ke kyselým komplexním solím ve vodném roztoku nebo suspensi přidávat tolik požadované base, až se dosáhne bodu neutrality. Získaný roztok se může potom za vakua zahustit do sucha. Často je výhodné, když se vytvořené neutrální soli vysráží přidávkem s vodou mísitelných rozpouštědel, jako jsou například nižší alkoholy (methylalkohol, ethylalkohol, isopropylalkohol a podobně), nižší ketony

(aceton a podobně) nebo polární ethery (tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan a podobně), čímž se získají lehce, izolovatelné a dobře čistitelné krystalisáty. Jako obzvláště výhodné se ukázalo přidávání požadovaných basí, k reakční směsi již během tvorby komplexů, čímž se ušetří jeden reakční krok výrobných etap. Obvyklých kaskádových reakcí $A(H)_n$. Zavedení protiontové ionty X a Y . Když obsahují kyselé komplexní sloučeniny více volných kyselých skupin, tak je často účelné vyrobit neutrální směsné soli, které obsahují jak anorganické, tak také organické kationty jako protionty.

Toto se může například provést tak, že se komplexotvorné ligandy ve vodné suspensi nebo roztoku nechají reagovat s oxidem nebo solí prvku, poskytujícího centrální iont a s polovinou množství organické base, potřebné pro neutralisaci, vytvořená komplexní sůl se izoluje, podle potřeby se čistí a potom se pro úplnou neutralisaci smísí s potřebným množstvím anorganické base. Pořadí přídavků basí může být také opačné.

Čištění takto získaného komplexu kaskádového polymeru se provádí po případném nastavení hodnoty pH přídavkem kyseliny nebo base na 6 až 8, výhodně 7, výhodně ultrafiltrací membránou vhodné velikosti pórů (například Amicon^R XM30, Amicon^R YM10, Amicon^R YM3) nebo gelovou filtrací na vhodných Sephadex^R-gelech.

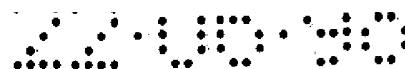
V případě neutrálních komplexních sloučenin je často výhodné vést polymerní komplexy přes aniontoměnič, například IRA 67 (OH-forma) a popřípadě dodatečně přes kationtoměnič, například IRC 50 (H⁺-forma) pro oddělení ionických komponent.



Výroba terminální aminoskupiny nesoucích kaskádových polymerů, potřebných pro kopulaci na komplexotvorné látky K' (popřípadě také odpovídající kovy obsahující komplexy) vychází všeobecně z komerčně dostupných, popřípadě podle literárních údajů vyrobitelných dusík obsahujících kaskádových startérů $A(H)_a$. Zavedení generačních iontů X , Y , Z a W se provádí pomocí metod známých z literatury (například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. ed.; John Wiley & Sons, (1985), 364-381) acylačními, popřípadě alkylačními reakcemi s chráněnými aminy, majícími požadovanou strukturu, které obsahují pro vazbu na kaskádové jádro schopné funkční skupiny, jako například karboxylové kyseliny, isokyanáty, isothiokyanáty nebo aktivované karboxylové kyseliny (jako anhydridy, aktivní estery, chloridy kyselin), popřípadě halogenidy (jako například chloridy, bromidy, jodidy), aziridin, mesylát, tosylát nebo jiné, pro odborníky známé odštěpitelné skupiny.

Bylo zde již zdůrazněno, že rozlišování mezi kaskádovým jádrem A a reprodukčními jednotkami je čistě formální. Ze syntetického hlediska může být výhodné, že se nepoužije formální kaskádový startér $A(H)_a$, ale dusíkové atomy, patřící podle definice ke kaskádovým jádrům, se zavedou teprve s první generací. Tak je například pro syntesu sloučeniny, popsané v příkladě 1b), výhodnější nealkylovat formální kaskádové jádro triamid kyseliny trimesinové s například benzyloxykarbonylaziridinem (šestkrát), ale nechat reagovat trichlorid kyseliny trimesinové s bis[2-(benzyloxykarbonylamino)-ethyl]-aminem (třikrát).

Stejným způsobem může být při zabudování nutně přítomných 1,4,7,10-tetraazacyklododekanových ("cyklen")



nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanových ("cyklam") jednotek výhodné, nebudovat kaskádový polymer formálně z nádoby do nádoby.

Tak je například možné v předřazeném reakčním kroku reprodukcí jednotku, následující na cyklenovou schale, vázat na tři dusíkové atomy cyklu. Potom je možno tak po funkcionalisaci čtvrtého cyklenového dusíku obě reprodukční jednotky současně navázat na rostoucí kaskádu.

Jako ochranné skupiny aminoskupin je možno uvést pro odborníky běžné benzyloxykarbonylovou skupinu, terc.-butoxykarbonylovou skupinu, trifluoracetylovou skupinu, fluorenymethoxykarbonylovou skupinu, benzylovou skupinu a formylovou skupinu (th. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic syntheses, 2. Ed. John Wiley & Sons (1991), str. 309-385). Po odštěpení těchto ochranných skupin, které se rovněž provádí pomocí metod známých z literatury, může se zavést do molekuly následující požadovaná generace. Vedle této ze dvou reakčních stupňů (alkylace, popřípadě acylace a odštěpení ochranných skupin) sestávající výstavby jedné generace je také možné rovněž ve dvou reakčních stupních současně zavedení dvou, například $X-[Y]_x$, nebo více generací, například $X-[Y-(Z)_y]_x$. Výstavba těchto vícegeneračních jednotek se provádí alkylací, popřípadě acylací nechráněných aminů se strukturou požadovaných reprodukčních jednotek ("reprodukční amin") se druhým reprodukčním aminem, jehož aminové skupiny jsou přítomné ve chráněné formě.

Sloučeniny obecného vzorce $A(H)_a$, potřebné jako kaskádový startér, jsou komerčně dostupné, nebo je možno je vyrobit podle metod známých z literatury nebo analogicky

(například Houben-Veyl, Methoden der Org. Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957), díl 11/1; M. Micheloni a kol., Inorg. Chem. (1985), 24, 3702 ; T. J. Atkins a kol., Org. Synth., Vol. 58 (1978), 86-98 ; The Chemistry of Heterocyclic Compounds : J. S. Bradshaw a kol., Aza-Crown-Macrocycles, John Wiley & Sons, N. Y. (1993)). Jako příklady je možno uvést :

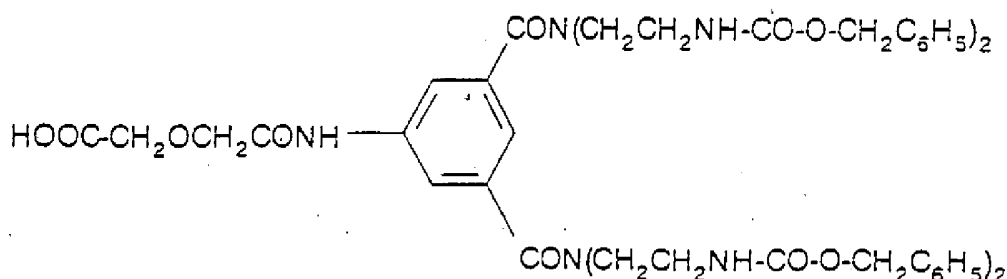
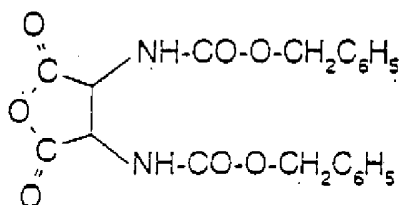
Tris(aminoethyl)amin [např. Fluka Chemie AG, Schweiz; Aldrich-Chemie, Deutschland];
 Tris(aminopropyl)amin [např. C. Voerner a kol., Angew. Chem. Int. Ed Engl. (1993), 32, 1306];
 Diethylentriamin [např. fluka; Aldrich];
 Triethylentetramin [např. Fluka; Aldrich];
 Tetraethylenpentamin [např. Fluka; Aldrich];
 1,3,5-Tris(aminomethyl)benzen [např. T.M. Farrett a kol., J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 2965];
 amid kyseliny trimesinové [např. H. Kurihara; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04077481; CA 117, 162453];
 1,4,7-Triazacyklonan [např. Fluka; Aldrich];
 1,4,7,10,13-Pentaazacyklopentadekan [např. K.W. Aston, Eur. Pat Appl. 0 524 161, CA 120, 44580];
 1,4,8,11-Tetraazacyklotetradekan [např. Fluka; Aldrich];
 1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-Dekaazacyklotriakontan [např. A. Andres a kol., J. Chem. Soc Dalton Trans. (1993), 3507];
 1,1,1-Tris(aminomethyl)ethan [např. R.J. Geue a kol, Aus. J. Chem. (1983), 36, 927];
 Tris(aminopropyl)-nitromethan [např. G.R. Newkome a kol., angew. Chem. 103, 1205 (1991) analogicky s R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, N.Y. (1989), 419-420];
 amid kyseliny 1,3,5,7-Adamantantetrakarboxylové [např. Stetter a kol., Tetr. Lett. 1967, 1841];

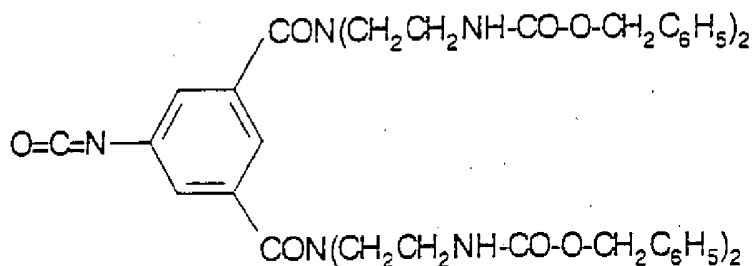
amid kyseliny 1,2-Bis[Phenoxyethan]-3',3'',5',5''-
-tetrakarboxylové [např. J.P. Collman a kol.; J.Am. Chem.
Soc.(1988), 110, 3477-86 analogicky z předpisu pro příklad
1b)];
1,4,7,10,13,16,21,24-Oktaazabicyklo[8.8.8.]hexakosan [např.
P.H. Smith a kol., J. Org. Chem. (1993), 58 7939].

Výroba reprodukčních aminů, obsahujících výše uvedené
funkční skupiny, potřebných pro výstavbu generací, se provádí
podle předpisů, popsaných v experimentální části, popří-
padě podle metod, popsaných v literatuře, nebo analogicky.

Například je možno uvést :

Nalfa, Nepsilon-Di-CO-O-CH₂C₆H₅-Lysin-p-nitrofenylester
HOOC-CH₂OCH₂CO-N(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂;
HOOC-CH₂N(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂
HOOC-CH₂CH₂CO-N(CH₂CH₂NH-COCF₃)₂ [vyrobena podle předpisu
pro příklad a)] tak, že se namísto z bis(benzyloxykarbo-
nylaminomethyl)aminu vychází z bis(trifluoracetylamo-
ethyl)aminu] ;
HOOC-CH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂]₂
O=C=N-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂]₂ ;



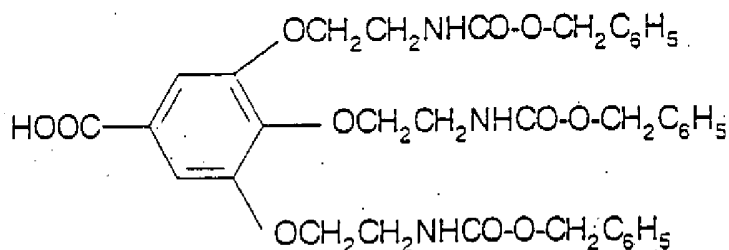


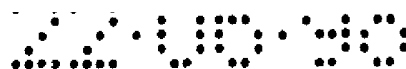
N-benzyloxykarbonyl-aziridin

Vyrobeno podle M. Zinic
a kol., J.Chem.Soc. Perkin
Trans. 1, 21-26 (1993)

N-benzyloxykarbonyl-glycin

dostupný například u firmy
Bachem California ;



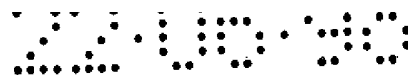


vyrobena podle C. J. Cavallita a kol., J. Amer. Chem. Soc. 1943, 65, 2140, tak, že se namísto z benzylchloridu vychází z N-CO-O-CH₂C₆H₅-(2-bromethyl)aminu [A. R. Jacobson a kol., J. Med. Chem. (1991), 34, 2816] .

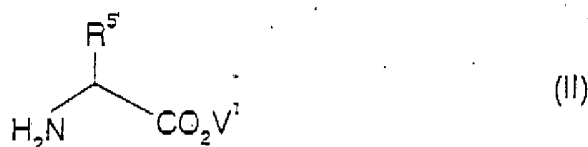
Výroba komplexů a komplexotvorných látek obecného vzorce I'A a I'B se provádí podle předpisů, popsanych v experimentální části, popřípadě podle metod známých z literatury (například EP 0 512 661 , 0 430 863 , 0 255 471 a 0 565 930) nebo analogicky.

Výroba sloučenin obecného vzorce I'A může probíhat tak, že jako předstupeň funkční skupiny T' slouží skupina T'', buď ve významu chráněné kyselé funkce, která se může nezávisle na ochranných kyselinových skupinách R^{1'} převést pomocí výše uvedených způsobů na volnou kyselinovou funkci, nebo ve významu chráněné aminové funkce, která se může deblokovat pomocí z literatury známých způsobů [Th. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd. edition, John Wiley & Sons (1991), str. 309-385] a potom se může převést na kyanáty, popřípadě isokyanáty [Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl), E 4, str. 742-749, 837-843, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1983)]. Takovéto sloučeniny jsou vyrobiteľné například analogicky, jako je popsáno v předpisech v experimentální části, monoalkylací cyklenů s vhodným amidem α-halogenkarboxylové kyseliny [v aprotických rozpouštědlech, jako je například chloroform].

Výroba sloučenin obecného vzorce I'B může probíhat



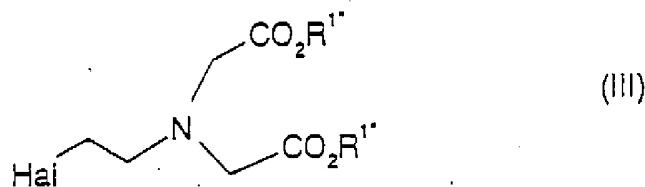
například tak, že jako předstupen aktivované karboxylové skupiny C^*O slouží chráněná kyselinová funkce, která se může nezávisle na ochranných kyselinových skupinách R^1 převést pomocí výše uvedených způsobů na volnou kyselinovou funkci a podle rovněž výše popsáných z literatury známých způsobů aktivovat. Takovéto sloučeniny jsou vyrobitelné například analogicky, jako je popsáno v předpisech v experimentální části, nebo například tak, že se derivát aminokyselina obecného vzorce II



ve kterém mají R^5 nebo R^5 výše uvedený význam, přičemž popřípadě v R^5 obsažené hydroxylové nebo karboxylové skupiny se mohou vyskytovat v chráněné formě a

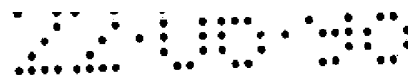
V^1 značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinu, trimethylsilylovou skupinu, triisopropylsilylovou skupinu, 2,2,2-trifluorethoxyskupinu nebo 2,2,2-trichlorethoxyskupinu, přičemž V^1 je různé od $R^{1''}$,

nechá reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce III



ve kterém

$R^{1''}$ značí ochrannou skupinu a



Hal značí atom halogenu, jako je chlor, brom nebo jod

(viz také M. A. Williams, H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)).

Výhodné deriváty aminokyselin jsou estery přírodně se vyskytujících α -aminokyselin.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se provádí výhodně pufrovanou alkylační reakcí, přičemž jako pufr slouží vodný fodsátový pufrový roztok. Reakce se provádí při hodnotách pH 7 až 9, výhodně 8. Koncentrace pufru může být v rozmezí 0,1 až 2,5 M, výhodně se však používá 2 M roztok fosfátového pufru. Teplota při alkylaci může být v rozmezí 0 až 50 °C, výhodně teplota místnosti.

Reakce se provádí v polárních rozpouštědlech, jako je například acetonitril, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo 1,2-dimethoxyethan. Výhodně se používá acetonitril.

Výroba farmaceutických prostředků podle předloženého vynálezu se provádí rovněž pomocí o sobě známých způsobů tak, že se komplexní sloučeniny podle předloženého vynálezu, popřípadě za přídavku v galenice obvyklých přísad, suspendují nebo rozpustí ve vodném mediu a potom se popřípadě suspenze nebo roztok sterilisuje. Jako vhodné přísady je možno uvést například fyziologicky neškodné pufry (například tromethamin), přísady komplexotvorných látek nebo slabých komplexů (například kyselina diethylenaminpentaoctová nebo korespondující komplexy Ca-kaskádových polymerů), nebo pokud je zapotřebí elektrolyty, například chlorid sodný,

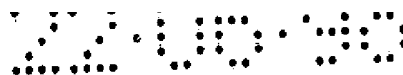
nebo pokud je zapotřebí antioxidanty, například kyselina askorbová.

Když jsou pro enterální aplikaci nebo jiné účely požadovány suspence nebo roztoky prostředků podle předloženého vynálezu ve vodě nebo fyziologickém solném roztoku, smísí se s jednou nebo několika v galenice obvyklými pomocnými látkami (například methylcelulosou, laktosou nebo mannitem) a/nebo tensidy (například lecitinem, Tweenem^R nebo Myrjem^R) a/nebo aromatickými látkami pro korekci chuti (například etherickými oleji).

Principiálně je také možné vyrobit farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu také bez isolace komplexní soli. V každém případě pozorně vzít zřetel na to, aby se tvorba chelátu prováděla tak, aby byly soli podle předloženého vynálezu a roztoky solí prakticky prosté nekomplexovaných toxicky působících kovových iontů.

Toto je možno zajistit například pomocí barevných indikátorů, jako je xylenolorange, kontrolní titrací během procesu výroby. Předmětem opředloženého vynálezu je tedy také způsob výroby komplexních sloučenin a jejich solí. Jako poslední zabezpečení zůstává čištění izolované komplexní soli.

Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu obsahují výhodně 1 μmol až 1 mol/l komplexní soli a dávkují se zpravidla v množství 0,0001 až 5 mmol/kg . Jsou určeny pro enterální a parenterální aplikaci. Komplexní sloučeniny podle předloženého vynálezu přicházejí v úvahu pro použití



1. pro NMR-diagnostiku a rentgenovou diagnostiku ve formě svých komplexů s ionty prvků s pořadovými čísly 21 až 29, 39, 42, 44 a 57 až 83 ;
2. pro radiodiagnostiku a radioterapii ve formě svých komplexů s radioisotopy prvků pořadových čísel 27, 29, 31, 32, 37 až 39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 a 77 .

Prostředky podle předloženého vynálezu splňují nej-
různější předpoklady pro vhodnost jako kontrastní činidla
pro jadernou spinovou tomografii. Tak jsou výborně vhodné k
tomu, aby po orální nebo parenterální aplikaci zvýšením
intensity signálu výrazně zlepšovaly obraz, získaný pomocí
jaderné spinové tomografie. Dále vykazují vysokou účinnost,
která je potřebná k tomu, aby se tělo zatěžovalo pokud možno
nepatrnými množstvími cizích látek a také dobrou přijatel-
nost, která je nutná k tomu, aby se zachoval neinvazivní
charakter zkoušek.

Dobrá rozpustnost ve vodě a nepatrná osmolalita pro-
středků podle předloženého vynálezu dovoluje výrobu vysoce
koncentrovaných roztoků a tím udržení objemového zatížení
oběhu v přijatelných hranicích a vyrovnaní zředění tělními
tekutinami. To znamená, že NMR-diagnostika musí být
stonásobně až tisícinásobně lépe rozpustná ve vodě než pro
NMR-spektroskopii. Dále vykazují prostředky podle předlo-
ženého vynálezu nejen vysokou stabilitu in vitro, ale také
překvapivě vysokou stabilitu in vivo, takže uvolnění nebo
výměna iontů - samých o sobě jedovatých - které nejsou
v komplexech kovalentně vázané, v průběhu doby, v nových
kontrastních činidlech úplně opět vylučovaných, probíhá
zcela pomalu.

Všeobecně se prostředky podle předloženého vynálezu dávají pro použití jako NMR-diagnostika v množství 0,0001 až 5 mmol/kg, výhodně 0,005 až 0,5 mmol/kg. Detaily použití jsou například diskutovány v publikaci H.-J. Weinmann a kol.. Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984).

Obzvláště nízké dávky (pod 1 mg/kg tělesné hmotnosti) organospecifických NMR-diagnostik jsou použitelná například pro důkaz tumorů a srdečního infarktu.

Dále mohou být komplexní sloučeniny podle předloženého vynálezu výhodně použity jako susceptibilitní reagenty a jako shift-reagenty pro in-vivo-NMR-spektroskopii.

Prostředky podle předloženého vynálezu jsou na základě svých radioaktivních vlastností a dobré stability v nich obsažených komplexních sloučenin vhodné jako radiodiagnostika. Detaily o jejich použití a dávkování jsou popsány například v publikaci "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida.

Další obraz poskytující metodou s radioisotopy je pozitronová emisní tomografie, která využívá pozitrony emitující isotopy, jako je například ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co a ^{68}Ga (Heiss, W. D., Phelps, M. E; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1983).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou překvapivě vhodné také pro diferenciaci maligních a benigních tumorů v oblastech bez bariéry krev-mozek.

Vyznačují se také tím, že jsou z těla úplně elimino-



vány a tím jsou tedy dobře přijatelné.

Vzhledem k tomu, že se látky podle předloženého vynálezu obohacují v maligních tumorech (žádná difuze do zdravé tkáně, ale vysoká prostupnost cévami tumoru), mohou také podporovat ozařovací terapii maligních tumorů. Toto se odlišuje od odpovídající diagnostiky pouze množstvím a druhem použitého isotopu. Cílem je při tom rozrušení buněk tumoru na energii bohatým krátkovlnným zářením s pokud možno nepatrným dosahem. K tomu se využívá vzájemného působení kovů, obsažených v komplexech (například železa nebo gadolinia) s ionisujícím zářením (například rentgenovými paprsky) nebo s neutronovým zářením. Tímto efektem se signifikantně zvýší lokální dávka ozáření na místě, kde se nachází kovový komplex (například v tumoru). Aby se dosáhlo stejné dávky záření v maligní tkáni, může se při použití takovýchto kovových komplexů zatížení zdravé tkáně zářením podstatně zredukovat a tím snížit zatěžující vedlejší účinky pro pacienty. Konjugáty kovových komplexů podle předloženého vynálezu jsou tedy vhodné také jako radiosensibilisující látky při ozařovací terapii maligních tumorů (například využitím Mössbauerova efektu při neutronové terapii). Vhodné β -emitující ionty jsou například ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga a ^{90}Y . Vhodné α -emitující ionty s nepatrnými poločasy rozpadu jsou například ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi a ^{214}Bi , přičemž výhodný je ^{212}Bi . Vhodný fotony a elektrony emitující iont je ^{158}Gd , který se může získat ze ^{157}Gd bombardováním neutrony.

Když je prostředek podle předloženého vynálezu určen pro použití ve variantě ozařovací terapie, navržené R. L. Millsem a kol. (Nature Vol. 336, (1988), str. 787), tak musí být centrální iont odvozen od Mössbauerova isotopu, jako

je například ^{57}Fe nebo ^{151}Eu (70) a P. Stern, J. Reicher "Einführung in die Radiopharmazie", C. Thieme, Stuttgart, New York (aplikaci in vivo terapeutických prostředků podle předloženého vynálezu, mohou se tyto aplikovat společně s vhodným nosičem, jako je například sérum nebo fyziologický roztok chloridu sodného společně s lymfickým proteinem jako je například lidský sérový albumin) a dávkování je přitom závislé na druhu celulární poruchy, na používaném kovovém iontu a na druhu obraz poskytující metody.

Následující příklady provedení vynálezu podle předloženého vynálezu se aplikují parenterálně, výhradně intravenosně.

Detaily použití radioterapeutik jsou diskutovány například v publikaci R. V. Kozaka a kol., TIBETIC, Oktober 1986, 262.

Prostředky podle předloženého vynálezu jsou výborně vhodné jako rentgenová kontrastní činidla, přičemž obzvláště je třeba vyzdvihnout to, že se s nimi nedají poznat v biochemicko farmakologických zkouškách žádné příznaky reakcí podobných anafylaxii, známých z použití jod obsahujících kontrastních činidel. Obzvláště cenné jsou kvůli dobrým absorpčním vlastnostem v oblastech vysokých napětí pro digitální substrakční techniky.

Všeobecně se prostředky podle předloženého vynálezu dávkuje pro použití jako rentgenová kontrastní činidla analogicky jako například u meglumin-diatrizoátu v množství 0,1 až 5 mmol/kg, výhodně 0,25 až 1 mmol/kg.

Detaily použití rentgenových kontrastních činidel jsou diskutovány například v publikaci Barke, Röntgenkontrast-

mittel, G. Thieme, Leipzig (1970) a P. Thurn, E. Bächeler "Einführung in die Röntgendiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977).

Vcelku se podařilo syntetisovat nové komplexotvorné látky, kovové komplexy a kovové komplexní soli, které otevírají nové možnosti v diagnostické a terapeutické medicíně.

Následující příklady provedení slouží k bližšímu objasnění předmětu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

a) 1,4,7-tris-(N,N'-dibenzoyloxykarbonyl-lysyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

49,07 g (95,9 mmol) di-Z-lysin-N-hydroxysukcinimid-esteru a 5 g (29 mmol) cyklu (1,4,7,10-tetraazacyklododekan) se rozpustí ve směsi 200 ml toluenu a 100 ml dioxanu, přidá se 9,7 g (95,9 mmol) triethylaminu a reakční směs se zahřívá po dobu 12 hodin na teplotu 70 °C . Potom se odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 600 ml dichlormethanu a extrahuje se třikrát vždy 200 ml 5% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáze se vysuší pomocí síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetát/ethylalkohol = 15 : 1 .

Výtěžek : 29,61 g (75 % teorie) bezbarvé pevné látky.



Elementární analyza :

vypočteno:	C 65,28	H 6,81	N 10,29
zjištěno :	C 65,41	H 6,97	N 10,10 .

b) 1-(karboxymethoxyacetyl-4,7,10-tris-(N,N'-dibenzyloxy-karbonyl-lysyl)-1,4,7,10-tetraazacyklodekan

Ke 28 g (20,56 mmol) v názvu příkladu 1a) uvedené sloučeniny (rozpuštěných ve 200 ml tetrahydrofuranu) se přidá 3,58 g (30,86 mmol) anhydridu kyseliny diglykolové a 6,24 g (61,72 mmol) triethylaminu. Reakční směs se zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 50 °C . Roztok se potom ve vakuu odpaří, získaný zbytek se vyjme do 300 ml dichlormethanu a dvakrát se extrahuje vždy 150 ml 5% vodné kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se vysuší pomocí síranu hořečnatého, ve vakuu se odpaří do sucha a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu = 20 : 1 .

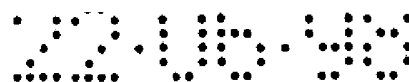
Výtěžek : 27,65 g (91 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 63,40	H 6,55	N 9,48
zjištěno :	C 63,21	H 6,70	N 9,27 .

c) 1-[5-(nitrofenoxy)-3-oxaglutaryl]-4,7,10-tris-(N,N'-dibenzyloxykarbonyl-lysyl)-1,4,7,10-tetraazacyklodekan

14,78 g (10 mmol) karboxylové kyseliny, popsané v příkladě 1b), rozpuštěných ve 150 ml dichlormethanu, se přidá nejprve 1,53 g (11 mmol) 4-nitrofenolu a potom při teplotě 0 °C 2,27 g (11 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, dicyklohexylmočovina se odsaje, filtrát se zahustí a přesráží



se z isopropylalkoholu. Od olejovitého produktu se odde-
kantuje matečný roztok, olejovitá látka se vyjme do dichlor-
methanu a ve vakuu se zahustí. Získá se takto 15,4 g
(96,3 % teorie) pěnovitě ztuhlé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 63,11	H 6,24	N 9,64
zjištěno :	C 62,98	H 6,31	N 9,80 .

d) Bis-[2-(benzyloxykarbonylamino)-ethyl]-amin

51,5 g (500 mmol) diethylentriaminu a 139 ml (1
mol) triethylaminu se rozpustí v dichlormethanu a při
teplotě -20°C se smísí se 161 g benzylylkyanformiátu (Flu-
ka) v dichlormethanu, načež se reakční směs míchá přes noc
při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs odpaří,
získaný zbytek se vyjme do diethyletheru, organická fáze se
promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se
pomocí bezvodého síranu sodného. Filtrát se smísí s hexa-
nem, sraženina se odfiltruje a usuší.

Výtěžek : 163,4 g (88 % teorie) .

Elementární analyza :

vypočteno:	C 64,67	H 6,78	N 11,31
zjištěno :	C 64,58	H 6,83	N 11,28 .

e) Triamid kyseliny N,N,N',N',N'',N''-hexakis-[2-(benzyl-
oxykarbonylamino)-ethyl]-trimesinové

13,27 g (50 mmol) trichloridu kyseliny trimesinové
(Aldrich) a 34,7 ml (250 mmol) triethylaminu se rozpus-
tí v dimethylformamidu a při teplotě 0°C se smísí se
65,0 g (175 mmol) aminu, popsaného v příkladě 1d , načež

se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se potom ve vakuu odpaří a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylesteru kyseliny octové.

Výtěžek : 39,4 g (62 % teorie) .

Elementární analyza :

vypočteno:	C 65,24	H 5,95	N 9,92
zjištěno :	C 65,54	H 5,95	N 9,87

f) Plně chráněný benzyloxykarbonyl-36merní polyamin, vystavený z jádra triamidu kyseliny N,N,N',N',N'',N''-hexakis-[2-aminoethyl]-trimesinové a šesti v příkladě 1b) popsaných na aminové skupině chráněných hexaamin-mono-karboxylových kyselin

1,27 g (1 mmol) v příkladu 1e) popsaného hexa-benzyloxykarbonylaminu se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 60 minutách se pomocí diethyletheru dokončí počínající srážení, vzniklý hexaamin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se nechá dále reagovat.

Výtěžek : 0,95 g (kvantitativní).

Potom se hexaamin-hydrobromid rozpustí ve 150 ml dimethylformamidu a smísí se s 15,99 g (10 mmol) v příkladu 1c) popsaného 4-nitrofenyl aktivního esteru a 4,05 g (40 mmol) triethylaminu, reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se ve vakuu odpaří. Získaný zbytek se vyjme do ethylacetátu a postupně se promyje vodou, zředěným hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí

bezvodého síranu sodného, filtrát se zahustí do sucha a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 18 : 2 .

Výtěžek : 6,55 g (71 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analýsa :

vypočteno: C 63,68 H 6,59 N 10,48

zjištěno : C 63,83 H 6,70 N 10,29

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 9246 ($M+Na^+$).

g) 1-(benzyloxykarbonylmethyl)-4,7,10-tris-(terc.-butoxykarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan (jako natriumbromidový komplex

20 g (38,87 mmol) 1,4,7-tris-(terc.-butoxykarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (D03A-tris-terc.-butylester, vyrobený podle EP 0 299 795, příklad 22a) se rozpustí ve 100 ml acetonitrilu, přidá se 11,4 g (50 mmol) benzylesteru kyseliny bromoctové a 10,6 g (100 mmol) uhličitanu sodného a reakční směs se míchá po dobu 12 hodin při teplotě 60 °C . Soli se odfiltrují, filtrát se ve vakuu odpaří do sucha a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methylalkoholu 20 : 1 .

Výtěžek : 21,72 g (73 % teorie) bezbarvého amorfního prášku.

Elementární analýsa :

vypočteno: C 54,90 H 7,63 N 7,32 Na 3,00 Br 10,44

zjištěno : C 54,80 H 7,72 N 7,21 Na 2,89 Br 10,27.

h) 1-(karboxymethyl)-4,7,10-tris-(terc.-butoxykarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan (jako natriumbromi-

dový komplex

20 g (26,12 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 1g, se rozpustí ve 300 ml isopropylalkoholu a přidají se 3 g palladiového katalysátoru (10% Pd/C). Hydrogenuje se přes noc při teplotě místnosti, načež se katalysátor odfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Výtěžek : 17,47 g (99 % teorie) bezbarvého amorfního prášku.

Elementární analýza :

vypočteno: C 49,78 H 7,76 N 8,29 Na 4,44 Br 11,83
zjištěno : C 49,59 H 7,59 N 8,17 Na 4,40 Br 11,70.

i) 1-(4-karboxy-2-oxo-3-azabutyl)-4,7,10-tris-(terc.-butoxykarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

K 10 g (14,80 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 1h) ve 100 ml dimethylformamidu se přidá 1,73 g (15 mmol) N-hydroxysukcinimidu a ochladí se na teplotu 0 °C. Potom se přidá 4,13 g (20 mmol) dicyklohexylkarbo-diimidu a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a potom po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se opět ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 5,1 g (50 mmol) triethylaminu a 2,25 g (30 mmol) glycinu. Míchá se přes noc při teplotě místnosti, načež se odfiltruje vysrážená močovina a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Získaný zbytek se vyjme do vody a dvakrát se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methylalkoholu 15 : 1. Výtěžek : 8,20 g (88 % teorie) bezbarvé pevné látky.



Elementární analyza :

vypočteno:	C 57,21	H 8,80	N 11,12
zjištěno :	C 57,10	H 8,91	N 11,03 .

k) 36-merní N-(5-DO3A-yl-4-oxo-3-azapentanoyl)-kaskádový polyamid na basi 36-merního polyamidu, popsaného v příkladě 1f)

[DO3A = 1,4,7-tris-(karboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyklododekan]

1,84 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylamidu, popsaného v příkladě 1f) , se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem; vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije pro dále popsanou reakci.
Výtěžek : 1,5 g (kvantitativní).

14,7 g (20 mmol) karboxylové kyseliny, popsané v příkladě 1i) , 3,0 g (20 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 6,4 g (20 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborátu (TBTU; Peboc Limited UK) se rozpustí v dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Roztok se potom smísí s 10,3 ml (60 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu a s 1,5 g (0,2 mmol) výše popsaného 36-merního amin-hydrobromidu a reakční směs se míchá po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluoroctové, míchá se přes noc při teplotě místnosti, ve vakuu se odpaří a získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Substance se odsaje, promyje se diethyletherem, ve vakuu se usuší a nakonec se

rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí 2 N hydroxi-
du sodného na 7 $\frac{1}{2}$ a roztok se čistí přes ultrafiltrační mem-
bránu Amicon^R YM3 (cut off: 3000, Da) a retentát se konečně
přefiltruje a lyofilisuje.

Výtěžek: 3,61 g (72% teorie) vložkovité práškovité látky
obsah vody (Karl-Fischer): 8,9 % (14 dnůh. krysa) :

1,09 ± 0,17 g dávky.

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 44,86 % H 5,87 % N 15,34 % Na 10,92 %

zjištěno: C 45,09 % H 5,80 % N 15,44 % Na 10,51 %

ny: 0,16 ± 0,1 g dávky.

1) 36-merní Gd-komplex ligandu, popsaného v předchozím
příkladě d

2,5 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny,
popsané v příkladě 1k) se ve vodě okyslí 5 ml ledové ky-
seliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadoli-
tého a nechá se reagovat po dobu 12 hodin při teplotě
80 °C. Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se
ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým
přídavkem kationtoměníče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměníče
IRA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom
se kationtoměníč odfiltruje a roztok se lyofilisuje.
Výtěžek: 1,96 g (70 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovi-
té látky.

Obsah H₂O (Karl-Fischer): 7,4 %

Stanovení Gd (AAS): 19,9 %

Hmotové spektrum MALDI-TOF: molpeak při 25905 Da (vypočteno
25911 Da).

zb

Elementární analyza:

vypočteno: C 39,35 H 5,15 Gd 21,85 N 13,46

zjištěno: C 39,08 H 5,29 Gd 21,03 N 13,68



T_1 -relaxivita (H_2O) : $18 \pm 0,2$ (1/mmol.sek)
(plasma) : $21,5 \pm 0,5$ (1/mmol.sek).

Retence celým tělem po intravenosním podání (0,1 mmol gadolinia/kg tělesné hmotnosti; po 14 dnech; krysa) :
 $1,09 \pm 0,17$ % dávky.

Odpovídající komplex europa vykazuje následující hodnoty :
Králík : $0,23 \pm 0,12$ % dávky
myš : $0,46 \pm 0,1$ % dávky

P ř í k l a d 2

a) Benzylester 2-brompropionylglycinu

Ke 100 g (296,4 mmol) glycidylbenzylesteru soli kyseliny p-toluensulfonové a 33,0 g (326,1 mmol) triethylaminu ve 400 ml methylenchloridu přikape při teplotě $0^\circ C$ 55,9 g (326,1 mmol) chloridu kyseliny 2-brompropionové. Teplota reakční směsi se nenechá přestoupit $5^\circ C$. Po ukončení přidavku se reakční směs nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě $0^\circ C$ a po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá 500 ml ledové vody a hodnota pH vodné fáze se pomocí vodné 10% kyseliny chlorovodíkové nastaví na 2. Organická fáze se oddělí a vždy jednou se promyje 300 ml 5% vodného roztoku uhličitanu sodného a 400 ml vody, načež se organická fáze vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se překrystalisuje z diisopropylesteru.
Výtěžek : 68,51 g (75 % teorie) bezbarvé krystalické látky



Elementární analýsa

vypočteno: C 46,76 H 7,19 N 4,54 Br 25,92

zjištěno : C 46,91 H 7,28 N 4,45 Br 25,81.

b) 1-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-
1,4,7,10-tetraazacyklododekan

K 55,8 g (324,4 mmol) 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, rozpuštěným v 600 ml chloroformu, se přidá 50 g (162,2 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 2a) a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se přidá 500 ml vody, organická fáze se oddělí a promyje se dvakrát 400 ml vody. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi chloroform, methyllalkohol, vodný 25% amoniak 10 : 5 : 1 .

Výtěžek : 40,0 g (63 % teorie, vztaženo na sloučeninu 2a))
lehce nažloutlé vazké olejovité látky.

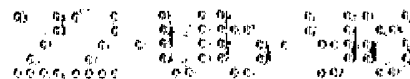
Elementární analýsa :

vypočteno: C 61,36 H 8,50 N 17,89

zjištěno : C 61,54 H 8,68 N 17,68 .

c) 1-[4-(benzyloxykarbonyl)-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-
4,7,10-tris-(terc.-butoxykarbonyl-methyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan (natriumbromidový komplex)

Ke 20 g (51,08 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 2b) a 17,91 g (169 mmol) uhličitanu sodného ve 300 ml acetonitrilu se přidá 33 g (169 mmol) terc.-butylesteru kyseliny bromoctové a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 60 °C . Potom se ochladí na



teplotu, 0 °C, odfiltrují se vysrážené soli a filtrát se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu.
 15g: 1 Produkt obsahující frakce se odpaří a získaný zbytek se překrystalizuje z diisopropyletheru. Těžiště: 34,62 g (81 % teorie) bezbarvé krystalické práškovité látky. Pou odpaří do sucha. Získaný zbytek se překrystalizuje z ethylacetátu.
 Elementární analýza :

vypočteno: C 54,54, H 7,59, N 8,37, Na 2,74, Br 9,56
 zjištěno : C 54,70, H 7,65, N 8,24, Na 2,60, Br 9,37.

d) 1-(4-karboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-
 -4,7,10-tris-(terc.-butoxykarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan (natriumbromidový komplex)

30 g (35,85 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 2c, se rozpustí v 500 ml isopropylalkoholu a přidá se 3 g palladiového katalysátoru (10% Pd/C). Směs se hydrogenuje přes noc při teplotě místnosti. Potom se katalysátor odfiltruje, filtrát se ve vakuu odpaří do sucha a překrystalizuje se z acetonu.
 Výtěžek: 22,75 g (85 % teorie) bezbarvé krystalické práškovité látky.

Elementární analýza :

vypočteno: C 49,86, H 7,69, N 9,38, Na 3,07, Br 10,71
 zjištěno : C 49,75, H 7,81, N 9,25, Na 2,94, Br 10,58.

e) 1-[4-(4-nitrofenoxycarbonyl)-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl]-
 -4,7,10-tris-(terc.-butoxykarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan (natriumbromidový komplex)

37,3 g (50 mmol) v předchozím příkladě 2d) popsané karboxylové kyseliny se v 500 ml dichlormethanu smísí se 7,6 g (55 mmol) 4-nitrofenolu a ochladí se na teplotu 0 °C. Po přidavku 10,8 g (52,5 mmol) dicyklohexylkarbo-diimidu se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se za opětného zchlazení odsaje vysrážená dicyklohexylmočovina a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Získaný zbytek se překrystalisuje z ethylesteru kyseliny octové.

Výtěžek : 40,3 g (92,9 % teorie) lehce nažloutlé práškovité látky.

Elementární analyza :

vypočteno: C 51,21 H 6,68 N 9,68 Na 2,65 Br 9,21
zjištěno : C 51,06 H 7,07 N 9,82 Na 2,40 Br 8,77.

f) 36-merní N-(5-D03A-yl-4-oxo-3-azahexanoyl)-kaskádový polyamid na basi 36-merního polyaminu, popsaného v příkladě 1f)

1,84 g (0,2 mmol) v příkladu 1f) popsaného 36-merního benzyloxykarbonylaminu se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí s 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí pomocí diethyletheru, vzniklý 36-merní amin-hydrochlorid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se nechá dále reagovat.
Výtěžek : 1,5 g (kvantitativní).

1,5 g výše popsaného 36-merního amin-hydrochloridu ve 100 ml dimethylformamidu se smísí se 17,4 g (20 mmol) v příkladu 2e) popsaného p-nitrofenyl-aktivního esteru. Během jedné hodiny se potom přikape roztok 5,05 g (50 mmol)

triethylaminu ve 20 ml dimethylformamidu tak pomalu, aby se zpočátku vznikající sraženina opět mohla dostat do roztoku. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 45 °C, potom se roztok ve vakuu zahustí, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluoroctové a přes noc se míchá při teplotě místnosti. Potom se ve vakuu odpaří, získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem, sraženina se odsaje a ve vakuu se usuší. Kyselý surový produkt se konečně rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí zředěného hydroxidu sodného na 7 a ultrafiltruje se přes membránu AMICON^{RYM}-3. Získaný retentát se lkyofilisuje.

Výtěžek : 4,0 g (78 % teorie)

obsah vody (Karl-Fischer) : 9,3 %

Elementární analýza (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 45,74 H 6,05 N 15,01 Na 10,68

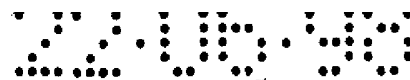
zjištěno : C 45,84 H 5,93 N 15,22 Na 10,20.

- 1) 36-merní Gd-komplex ligandů, popsaného v předchozím příkladě

2,5 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny, popsané v příkladě 2f) se ve vodě okyselí 5 ml ledové kyseliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadolinového a nechá se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C. Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým přídatkem kationtoměniče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměniče IRA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom se iontoměnič odfiltruje a roztok se lyofilisuje.

Výtěžek : 2,14 g (74 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovité látky

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 8,7 %



Stanovení Gd (AAS) : 19,4 %

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 26426 Da (vypočteno 26416 Da).

Elementární analyza :

vypočteno:	C 40,24	H 5,32	Gd 21,43	N 13,20
zjištěno :	C 39,97	H 5,50	Gd 21,19	N 13,32

T_1 -relaxivita (H_2O) : $17,5 \pm 0,1$ (l/mmol.sek)
(plasma) : $18,2 \pm 0,2$ (l/mmol.sek).

Retence celým tělem po intravenosním podání (0,1 mmol gadolinia/kg tělesné hmotnosti; po 14 dnech; krysa) : $1,74 \pm 0,22$ % dávky.

Odpovídající komplex europa vykazuje následující hodnoty :

Králík : $0,32 \pm 0,16$ % dávky

myš : $1,0 \pm 0,1$ % dávky .

P ř í k l a d 3

a) 1,4,7-tris-(N-benzyloxykarbonylglycyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

29,37 g (95,9 mmol) Z-glycin-N-hydroxysukcinimid-esteru a 5 g (29 mmol) cyklu (1,4,7,10-tetraazacyklododekan) se rozpustí ve směsi 100 ml toluenu a 50 ml dioxanu, načež se přidá 9,7 g (95,9 mmol) triethylaminu a reakční směs se zahřívá po dobu 12 hodin na teplotu $70^\circ C$. Potom se odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 400 ml dichlormethanu a třikrát se extrahuje vždy 200 ml 5% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve va-

kuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu 15 : 1 .

Výtěžek : 17,52 g (81 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 61,20	H 6,35	N 13,15
zjištěno :	C 61,07	H 6,45	N 13,01

b) 1-(karboxymethyloxyacetyl)-4,7,10-tris-(N-benzyloxykarbonylglycyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

K 17 g (22,79 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 3a) , rozpuštěných ve 100 ml tetrahydrofuranu, se přidá 3,97 g (34,19 mmol) anhydridu kyseliny diglykolové a 6,92 g (68,38 mmol) triethylaminu. Reakční směs se zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 50 °C , načež se roztok ve vakuu odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 250 ml dichlormethanu a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml 5% vodné kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého, ve vakuu se odpaří do sucha a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 20 : 1 .

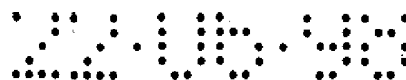
Výtěžek : 17,48 g (89 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 58,53	H 5,96	N 11,38
zjištěno :	C 58,37	H 5,81	N 11,45

c) Bis-[2-(N_{alfa}N_{epsilon}-dibenzyloxykarbonyl-lysylamino)-ethyl]-amin

1,03 g (10 mmol) diethylentriaminu se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu, smísí se se 2,02 g (2,77 ml, 20



mmol) trimethylaminu a 11,25 g (21 mmol) N,N'-dibenzyl-oxykarbonyl-lysin-p-nitrofenylesteru (O. W. Lever a kol., J. Heterocyclic Chem., 23, 901 - 903 (1986)) a reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Vzniklá hustá suspence se doplní diethyletherem do 250 ml, míchá se přes noc při teplotě místnosti, voluminální sraženina se odsaje, promyje se 100 ml směsí tetrahydrofuranu a diethyletheru (1 : 1) a potom ještě jednou diethyletherem. Po sušení ve vakuu při teplotě 40 °C se získá 8,7 g (97,1 % teorie) bezbarvého práškovitého produktu.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 64,34	H 6,86	N 10,94
zjištěno :	C 64,20	H 6,97	N 10,81

d) Triamid kyseliny N,N,N',N',N'',N''-hexakis-[2-(N_{alfa},N_{epsilon}-dibenzyl-oxykarbonyl-lysylamino)-ethyl]-trimesinové

1,43 g (1,6 mmol) bis-[2-(N_{alfa},N_{epsilon}-dibenzyl-oxykarbonyl-lysylamino)-ethyl]-aminu ve 20 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C smísí s 1,39 ml (1,01 g, 10 mmol) triethylaminu a 0,11 g (0,4 mmol) trichloridu kyseliny trimesinové (Aldrich) a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin v ledové lázni a potom přes noc při teplotě místnosti. Potom se směs ve vakuu zahustí, získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, promyje se zředěným hydroxidem sodným, 1 M kyselinou chlorovodíkovou a polokoncentrovaným roztokem chloridu sodného a vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného. Po přidavku aktivního uhlí se směs přefiltruje přes teflonový membránový filtr, filtrát se zahustí (1,5 g), získaný zbytek se znovu rozpustí v asi 5 ml ethylesteru kyseliny octové a chromatografuje se na

silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methylalkoholu
18 : 2 .

Výtěžek : 0,9 g (79,1 % teorie) bezbarvé práškovité látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 64,61	H 6,48	N 10,34
zjištěno :	C 64,45	H 6,60	N 10,28 .

e) Plně chráněný benzyloxykarbonyl-36-merní polyamin, vysta-
věný z jádra triamidu kyseliny N,N,N',N',N'',N''-hexa-
kís-[2-(lysylamino)-ethyl]-trimesinové a dvanácti v pří-
kladě 3b) popsaných na aminové skupině chráněných
triamin-monokarboxylových kyselin

2,84 g (1 mmol) v příkladu 3d) popsaného 12-merní-
ho benzyloxykarbonylaminu se rozpustí v ledové kyselině
octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové
kyselině octové. Po 3 hodinách se pomocí diethyletheru
dokončí počínající srážení, 12-merní amin-hydrobromid se
promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího
čištění se použije v dále uvedené reakci.

Výtěžek : 2,2 g (kvantitativní).

17,2 g (20 mmol) cyklen-karboxylové kyseliny, popsa-
né v příkladě 3b) , 3,0 g (20 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu
a 6,4 g (20 mmol) tetrafluorborátu 2-(1H-benzotriazol-1-
-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronia (TBTU; Peboc Limited, UK)
se rozpustí v dimethylformamidu a reakční směs se míchá po
dobu 15 minut. Roztok se potom smísí s 10,3 ml (60 mmol)
N-ethyl-diisopropylaminu a 2,2 g (1 mmol) výše popsaného
12-merního amin-hydrobromidu a reakční směs se míchá přes
noc při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs ve
vakuu odpaří a získaný zbytek se chromatografuje na silika-

gelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu

17 : 3 .

Výtěžek : 9,6 g (85,4 % teorie) bezbarvé práškovité látky.

Elementární analyza :

vypočteno: C 59,31 H 6,20 N 12,94

zjištěno : C 59,20 H 6,03 N 13,19

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 11384 (M+Na⁺).

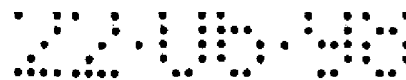
f) 36-merní N-(5-DO3A-yl-4-oxo-3-azapentanoyl)-kaskádový polyamid na basi 36-merního polyaminu, popsaného v příkladě 3e)

[DO3A = 1,4,7-tris-(karboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyklododekan]

2,27 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylaminu, popsaného v příkladě 3e) , se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem, vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije pro dále popsanou reakci.

Výtěžek : 1,9 g (kvantitativní).

14,7 g (20 mmol) karboxylové kyseliny, popsané v příkladě 1i) , 3,0 g (20 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 6,4 g (20 mmol) 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborátu (TBTU; Pebo Limited UK) se rozpustí v dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Roztok se potom smísí s 10,3 ml (60 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu a s 1,9 g (0,2 mmol) výše popsaného 36-merního amin-hydrobromidu a reakční směs se



míchá po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluorooctové, míchá se přes noc při teplotě místnosti, ve vakuu se odpaří a získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Substance se odsaje, promyje se diethyletherem, ve vakuu se usuší a nakonec se rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí 2 N hydroxidu sodného na 7 a roztok se čistí přes ultrafiltrační membránu Amicon^R YM3 (cut off : 3000 Da) . Retentát se konečně přefiltruje a lyofilisuje.

Výtěžek : 3,93 g (75 % teorie) vločkovité práškovité látky obsah vody (Karl-Fischer) : 5,0 % .

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 44,48 H 5,75 N 16,05 Na 9,98

zjištěno : C 44,77 H 5,91 N 15,96 Na 9,50.

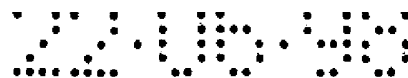
g) 36-merní Gd-komplex ligandu, popsaného v předchozím příkladě 3f)

2,6 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny, popsané v příkladě 3f) , se ve vodě okyselí 5 ml ledové kyseliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadolinového a nechá se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C . Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým přídatkem kationtoměniče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměniče 1RA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom se iontoměnič odfiltruje a roztok se lyofilisuje.

Výtěžek : 2,22 g (72 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovité látky

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 8,9 %

Stanovení Gd (AAS) : 18,5 %



Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 28058 Da (vypočteno 28049 Da).

Elementární analýza (vztaženo na bezvodou substanci) :

vypočteno: C 39,44 H 5,10 Gd 20,18 N 14,23

zjištěno : C 39,56 H 5,26 Gd 19,88 N 14,09 .

P ř í k l a d 4

- a) 36-merní N-(5-D03A-yl-4-oxo-3-azahexanoyl)-kaskádový polyamid na basi 36-merního polyaminu, popsáno v příkladě 3e)

2,27 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylamínu, popsáno v příkladě 3e) , se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem, vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije pro dále popsanou reakci.
Výtěžek : 1,9 g (kvantitativní).

17,4 g (20 mmol) p-nitrofenyl-aktivního esteru, popsáno v příkladě 2e) , se smísí s 1,9 g výše popsáno 36-merního amin-hydrobromidu a v průběhu jedné hodiny se přikape roztok 5,05 g (50 mmol) triethylaminu ve 20 ml dimethylformamidu tak pomalu, aby se zpočátku vznikající sraženina opět dostala do roztoku, načež se reakční směs míchá přes noc při teplotě 45 °C . Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluoroctové, míchá se přes noc při teplotě místnosti, ve vakuu se odpaří a získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Substance se odsaje, promyje se



diethyletherem, ve vakuu se usuší a nakonec se rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí zředěného hydroxidu sodného na 7 a roztok se čistí přes ultrafiltrační membránu Amicon^R YM3. Retentát se konečně lyofilisuje.

Výtěžek : 4,0 g (72,9 % teorie)

obsah vody (Karl-Fischer) : 7,5 % .

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 45,30 H 5,92 N 15,73 Na 9,78

zjištěno : C 45,56 H 6,10 N 15,65 Na 9,47.

g) 36-merní Gd-komplex ligandu, popsaného v předchozím příkladě 4a)

2,74 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny, popsané v příkladě 4a) , se ve vodě okyselí 5 ml ledové kyseliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadolitého a nechá se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C . Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým přidavkem kationtoměniče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměniče 1RA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom se iontoměnič odfiltruje a roztok se lyofilisuje.

Výtěžek : 2,46 g (77,8 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovité látky

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 9,7 %

Stanovení Gd (AAS) : 18,1 %

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 28563 Da (vypočteno 28554 Da).

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci) :

vypočteno: C 40,26 H 5,26 Gd 19,83 N 13,98

zjištěno : C 40,01 H 5,40 Gd 19,68 N 14,11 .

K 56 g (125,14 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 5a), ve 300 ml dichlormethanu se přidá 14,4 g (125,14 mmol) N-hydroxysukcinimidu. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 28,4 g (137,66 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu, načež se míchá po dobu 6 hodin při teplotě místnosti. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Získaný zbytek se překrystalizuje ze směsi diethyletheru a 2-propylalkoholu.



Výtěžek : 62,01 g (91 % teorie) bezbarvé krystalické látky.

Elementární analýsa :

vypočteno: C 57,35 H 5,92 N 10,29

zjištěno : C 57,24 H 5,99 N 10,12.

c) 1,4,7-tris-{7-benzyloxykarbonylamino-5-[2-(benzyloxykarbonylamino)-ethyl]-4-oxo-5-azaheptanoyl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

52,22 g (95,9 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 5b) a 5 g (29 mmol) cyklenu (1,4,7,10-tetraazacyklododekan) se rozpustí ve směsi 200 ml toluenu a 100 ml dioxanu, přidá se 9,7 g (95,9 mmol) triethylaminu a reakční směs se zahřívá po dobu 12 hodin na teplotu 70 °C . Potom se odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 600 ml dichlormethanu a extrahuje se třikrát vždy 300 ml 5% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu 15 : 1 .

Výtěžek : 28,95 g (69 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analýsa :

vypočteno: C 61,44 H 7,04 N 11,62

zjištěno : C 61,57 H 6,91 N 11,69.

d) 1,4,7-tris-{7-benzyloxykarbonylamino-5-[2-(benzyloxykarbonylamino)-ethyl]-4-oxo-5-azaheptanoyl}-10-hydroxysukcinyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

Ke 28 g (19,35 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu



příkladu 5c) , rozpuštěným v tetrahydrofuranu, se přidá 2,90 g (29 mmol) anhydridu kyseliny jantarové a 5,87 g (58 mmol) triethylaminu. Reakční směs se zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 50 °C , ve vakuu se odpaří do sucha, získaný zbytek se se vyjme do 200 ml dichlormethanu a dvakrát se extrahuje vždy 100 ml 5% vodné kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 20 : 1 .
Výtěžek : 26,94 g (90 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 60,57	H 6,84	N 10,87
zjištěno :	C 60,41	H 6,95	N 10,75.

e) 1,4,7,10,13,16-hexakis-[N-benzyloxykarbonyl-β-alanyl]-
1,4,7,10,16,16-hexaazaoktadekan

516 mg (2 mmol) 1,4,7,10,13,16-hexaazacyklooktadekanu (hexacyklen; Fluka) se pomocí toluenu azeotropicky odvodní. K ochlazenému roztoku hexacyklenu v toluenu se při teplotě místnosti přidá roztok 3,35 g (15 mmol) benzyloxykarbonyl-β-alaninu (Sigma) v tetrahydrofuranu, jakož i 5,71 g (15 mmol) 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolinu (EED; Fluka) a reakční směs se míchá přes noc. Po ukončení reakce se produkt vysráží přidávkem hexanu a sraženina se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu, hexanu a isopropylalkoholu 20 : 10 : 1.
Výtěžek : 2,06 g (69 % teorie) .



Elementární analyza :

vypočteno:	C 62,89	H 6,50	N 11,28
zjištěno :	C 62,74	H 6,32	N 11,50.

f) Plně chráněný benzyloxykarbonyl-36-merní polyamin, vystavený z jádra 1,4,7,10,13,16-hexakis-(β -alanyl)-1,4,7,10,13,16-hexaazacyklooktadekanu a šesti v příkladě 5d) popsaných na aminové skupině chráněných hexaamin-monokarboxylových kyselin

1,49 g (1 mmol) v příkladu 5e) popsaného hexabenzyloxykarbonylaminu se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 60 minutách se pomocí diethyletheru dokončí počínající srážení, vzniklý hexamin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije v dále uvedené reakci.
Výtěžek : 1,2 g (kvantitativní).

7,0 g (7,5 mmol) hexaamin-monokarboxylové kyseliny, 1,2 g (7,5 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 2,4 g (7,5 mmol) tetrafluorborátu 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronia (TBTU; Peboc Limited, UK) se rozpustí v dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Roztok se potom smísí s 5,16 ml (60 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu a 1,2 g (1 mmol) výše popsaného hexaamin-hydrobromidu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 17 : 3.
Výtěžek : 8,5 g (85,4 % teorie) bezbarvé práškovité látky.



Elementární analýsa :

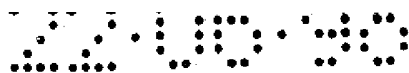
vypočteno:	C 61,83	H 6,59	N 12,15
zjištěno :	C 61,59	H 6,71	N 12,02

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 10397 ($M+Na^+$).

g) 36-merní N-(5-DO3A-yl-4-oxo-3-azahexanoyl)-kaskádový polyamid na basi polyaminu, popsaného v příkladě 5e)

2,07 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylamínu, popsaného v příkladě 5f) , se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem, vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije pro dále popsanou reakci.
Výtěžek : 1,7 g (kvantitativní).

1,7 g výše popsaného 36-merního amin-hydrobromidu ve 100 ml dimethylformamidu se smísí se 17,4 g (20 mmol) p-nitrofenyl-aktivovaného esteru, popsaného v příkladě 2e), a v průběhu jedné hodiny se přikape roztok 5,05 g (50 mmol) triethylaminu ve 20 ml dimethylformamidu tak pomalu, aby se na počátku vznikající sraženina dostala zpět do roztoku. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 45 °C, načež se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluorooctové, míchá se přes noc při teplotě místnosti, ve vakuu se odpaří a získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Substance se odsaje, promyje se diethyletherem, ve vakuu se usuší a nakonec se rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí zředěného hydroxidu sodného na 7 a roztok se čistí přes ultrafiltrační membránu Amicon^R YM3 . Retentát se konečně



přefiltruje a lyofilisuje.

Výtěžek : 4,4 g (83 % teorie)

obsah vody (Karl-Fischer) : 7,8 % .

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 45,80 H 6,08 N 15,51 Na 10,18

zjištěno : C 45,88 H 6,23 N 15,66 Na 9,70.

h) 36-merní Gd-komplex ligandu, popsaného v předchozím
příkladě 5g)

2,65 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny, popsané v příkladě 5g) , se ve vodě okyselí 5 ml ledové kyseliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadolitého a nechá se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C . Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým přídatkem kationtoměniče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměniče 1RA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom se iontoměnič odfiltruje a roztok se lyofilisuje.

Výtěžek : 2,41 g (81 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovité látky

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 7,5 %

Stanovení Gd (AAS) : 18,7 %

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 27580 Da (vypočteno 27566 Da).

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci) :

vypočteno: C 40,52 H 5,37 Gd 20,54 N 13,72

zjištěno : C 40,30 H 5,50 Gd 20,11 N 13,56 .

P ř í k l a d 6

36-merní Gd-DTPA-monoamid na basi v příkladě 5f) popsaného
36-merního polyaminu

1,04 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylaminu, popsaného v příkladě 5f) , se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 3 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem, vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem a ve vakuu se usuší. Získaný zbytek se rozpustí ve vodě a hodnota pH se nastaví pomocí zředěného hydroxidu sodného na 9,5 . Do tohoto roztoku se přidá v pevné formě 4,35 g (10,8 mmol) kyseliny N³-(2,6-dioxo-morfolinoethyl)-N⁶-(ethoxykarbonylmethyl)-3,6-diazadioktanové (příklad 13a) EP 0 331 616) , přičemž se hodnota pH udržuje dalším přidavkem hydroxidu sodného konstantní na 9,5. Po ukončení přidavku se pro zmýdelnění ethylesteru DTPA upraví hodnota pH 5 N hydroxidem sodným na 13 a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se hodnota pH upraví přidavkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové na 5 , přidá se 1,96 g (5,4 mmol) oxidu gadolitého, směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 80 °C , po ochlazení se hodnota pH upraví na 7 a roztok se čistí přes ultrafiltrační membránu Amicon^R YM3 . Retentát se konečně přefiltruje na membráně a lyofilisuje.

Výtěžek : 2,58 g (92,4 % teorie)

obsah vody (Karl-Fischer) : 9,0 % .

stanovení gadolinia (AAS) : 20,3 %

Elementární analýsa (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 35,46 H 4,26 N 10,92 Na 3,26 Gd 22,29

zjištěno : C 35,18 H 4,44 N 10,83 Na 3,59 Gd 21,75.

filtruje a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Získá se bílý prášek 7a, který se rozpouští v dichlormethanu a 2-propanolalkoholu.

(a) Kyselina 5-benzyloxyamino-2-[3-(benzyloxykarbonylamino)-propyl]-valerová látka.

sloučenina Ke 10 g (57,39 mmol) 4-karboxy-1,7-diaminoheptanu (vyrobena podle A.C. Reisserta, Chem. Ber. 26, 2137 (1893); 27, 979 (1894) ve 150 ml vody se přikape při teplotě 0 °C současně 24,48 g (143,5 mmol) benzylesteru kyseliny chlormravenčí a 15 N vodný hydroxid sodný k dosažení hodnoty pH 10. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se dvakrát extrahuje vždy 150 ml ethylesteru kyseliny octové. Vodná fáze se opatrně okyslí 4 N vodnou kyselinou chlorovodíkovou (pH 2) a třikrát se extrahuje vždy 200 ml ethylesteru kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Výtěžek : 24,13 g (95 % teorie) sklovité pevné látky.

Elementární analýza :
vypočteno : C 59,05, H 6,53, N 9,39
zjištěno : C 59,19, H 6,71, N 9,18

(b) N-hydroxysukcinimidester kyseliny 5-benzyloxykarbonyl-1-amino-[3-(benzyloxykarbonylamino)-propyl]-valerové

Ke 24 g (54,24 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 7a), rozpuštěných ve 100 ml dichlormethanu, se přidá 6,24 g (54,24 mmol) N-hydroxysukcinimidu, ochladí se na teplotu 0 °C a přidá se 12,31 g (59,66 mmol) di-cyklohexylkarbodiimidu. Potom se reakční směs míchá po dobu 6 hodin při teplotě místnosti, vysrážená pevná látka se

22.10.98

odfiltruje a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Získaný zbytek se překrystalisuje ze směsi diethyletheru a 2-propylalkoholu.

Výtěžek : 27,51 g (94 % teorie) krystalické, bezbarvé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 62,33	H 6,16	N 7,79
zjištěno :	C 62,17	H 6,03	N 7,85 .

c) 1,4,7-tris-{5-benzyloxykarbonylamino-2-[3-(benzyloxykarbonylamino)-propyl]-valeryl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

27 g (50,04 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 7b) a 2,61 (15,16 mmol) cyklenu (1,4,7,10-tetraazacyklododekan) se rozpustí ve směsi 100 ml toluenu a 50 ml dioxanu, přidá se 3,07 g (30,32 mmol) triethylaminu a reakční směs se zahřívá po dobu 12 hodin na teplotu 70 °C . Potom se odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 300 ml dichlormethanu a extrahuje se třikrát vždy 150 ml 5% vodného roztoku uhličitanu draselného. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu 15 : 1 .

Výtěžek : 13,81 g (63 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 66,46	H 7,26	N 9,69
zjištěno :	C 66,28	H 7,39	N 9,51 .

- d) 1-(karboxy-methoxyacetyl)-4,7,10-tris-{5-benzyloxykarbonylamino-2-[3-(benzyloxykarbonylamino)-propyl]-valeryl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

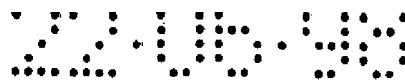
Ke 13 g (9 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 7c) v 80 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,57 g (13,5 mmol) anhydridu kyseliny diglykolové a 2,73 g (27 mmol) triethylaminu, načež se reakční směs zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 50 °C. Roztok se potom ve vakuu odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 150 ml dichlormethanu a dvakrát se extrahuje cždy 100 ml 5% vodné kyseliny chlo-rovodíkové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 20 : 1. Výtěžek : 12,5 g (89 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analýsa :

vypočteno:	C 64,60	H 6,97	N 8,97
zjištěno :	C 64,41	H 6,85	N 8,90 .

- e) Plně chráněný benzyloxykarbonyl-36-merní polyamin, vystavěný z jádra triamidu kyseliny N,N,N',N',N'',N''-hexakis-(2-aminoethyl)-trimesinové a šesti v příkladě 7d) popsaných na aminové skupině chráněných hexaamin-mono-karboxylových kyselin

1,27 g (1 mmol) v příkladu 1e) popsaného hexa-benzyloxykarbonylaminu se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 60 minutách se pomocí diethyletheru dokončí počinající srážení, vzniklý hexamin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se



použije v dále uvedené reakci.

Výtěžek : 0,95 g (kvantitativní).

11,7 g (7,5 mmol) cyklen-karboxylové kyseliny, popsané v příkladě 7d) , 1,20 g (7,5 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 2,4 g (7,5 mmol) tetrafluorborátu 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronia (TBTU; Peboc Limited, UK) se rozpustí v dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Roztok se potom smísí s 5,16 ml (60 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu a 0,95 g (1 mmol) výše popsaného hexamin-hydrobromidu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 17 : 3 .

Výtěžek : 7,40 g (76 % teorie) bezbarvé práškovité látky.

Elementární analýza :

vypočteno:	C 64,82	H 6,99	N 9,93
zjištěno :	C 64,58	H 7,11	N 10,04

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 9751 ($M+Na^+$).

f) 36-merní N-(5-DO3A-yl-4-oxo-3-azahexanoyl)-kaskádový polyamid na bázi 36-merního polyaminu, popsaného v příkladě 7e)

1,95 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylaminu, popsaného v příkladě 7e) , se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem, vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího

čištění se použije pro dále popsanou reakci.

Výtěžek : 1,6 g (kvantitativní).

1,6 g (0,2 mmol) výše popsaného 36-merního amin-hydrobromidu ve 100 ml dimethylformamidu se smísí se 17,4 g (20 mmol) v příkladě 2e) popsaného p-nitrofenyl-aktivního esteru. V průběhu jedné hodiny se potom přikape roztok 5,05 g (50 mmol) triethylaminu ve 20 ml dimethylformamidu tak pomalu, že zpočátku se tvořící sraženina se opět převede do roztoku a reakční směs se míchá přes noc při teplotě 45 °C. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluor-octové, míchá se přes noc při teplotě místnosti, ve vakuu se odpaří a získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Sraženina se odsaje, ve vakuu se usuší a nakonec se rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí zředěného hydroxidu sodného na 7 a roztok se čistí přes ultrafiltrační membránu Amicon^R YM3. Retentát se konečně přefiltruje a lyofilizuje.

Výtěžek : 3,9 g (76 % teorie)

obsah vody (Karl-Fischer) : 8,0 % .

Elementární analýsa (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 46,59 H 6,23 N 14,69 Na 10,46

zjištěno : C 46,82 H 6,47 N 14,55 Na 10,19.

g) 36-merní Gd-komplex ligandu, popsaného v předchozím příkladě

2,58 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny, popsané v příkladě 7f) , se ve vodě okyselí 5 ml ledové kyseliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadolitého a nechá se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě

80 °C . Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým přidavkem kationtoměniče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměniče 1RA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom se iontoměnič odfiltruje a roztok se lyofilisuje.
 Výtěžek : 2,08 g (72 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovité látky

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 7,0 %

Stanovení Gd (AAS) : 19,3 %

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 26915 Da (vypočteno 26921 Da).

Elementární analyza (vztaženo na bezvodou substanci) :

vypočteno:	C 41,09	H 5,49	Gd 21,03	N 12,96
zjištěno :	C 41,20	H 5,60	Gd 20,66	N 13,19 .

P ř í k l a d 8

a) Kyselina 3,5-bis-[4-(benzyloxykarbonyl)-2-oxo-1,4-diazabutyl]-benzoová

Ke 30 g (197,17 mmol) kyseliny 3,5-diaminobenzoové v 600 ml dichlormethanu se přidá 123,8 g (404,2 mmol) N-Z-glycin-N-hydroxysukcinimidesteru, při teplotě 0 °C se přikape během 5 minut 60,7 g (800 mmol) triethylaminu, rozpuštěných ve 100 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se třikrát extrahuje vždy 500 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého, ve vakuu se odpaří do sucha a získaný zbytek se překrystalisuje z acetonu.

Výtěžek : 97,87 g (95 % teorie) bezbarvé krystalické látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 59,77	H 5,02	N 10,72
zjištěno :	C 59,65	H 5,17	N 10,59 .

b) N-hydroxysukcinimidester kyseliny 3,5-bis-[4-(benzyloxykarbonyl-2-oxo-1,4-diazabutyl)]-benzoové

K 60 g (114,8 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 8a) , rozpuštěných ve 300 ml dichlormethanu, se přidá 13,21 g (114,8 mmol) N-hydroxysukcinimidu, načež se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se 20,06 g (126,3 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu. Reakční směs se míchá po dobu 6 hodin při teplotě místnosti, odfiltruje se vysrážená pevná látka a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Získaný zbytek se překrystalisuje ze směsi diethyletheru a 2-propylalkoholu.

Výtěžek : 65,44 g (92 % teorie) bezbarvé krystalické látky.

Elementární analyza :

vypočteno:	C 58,16	H 4,72	N 11,30
zjištěno :	C 58,31	H 4,90	N 11,15 .

c) 1,4,7-tris-{3,5-bis-[4-benzyloxykarbonyl-2-oxo-1,4-diazabutyl]-benzoyl}-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

60 g (96,84 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 8b) a 5,05 g (29,34 mmol) cyklenu (1,4,7,10-tetraazacyklododekan) se rozpustí ve směsi 200 ml toluenu a 100 ml dioxanu, přidá se 5,94 g (58,68 mmol) triethylaminu a reakční směs se zahřívá po dobu 12 hodin na teplotu 70 °C . Potom se odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 600 ml dichlormethanu a extrahuje se třikrát vždy 300 ml 5% vodného roztoku uhličitanu draselného.

Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu 15 : 1 .

Výtěžek : 13,65 g (64 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analýza :

vypočteno: C 61,27 H 5,50 N 13,29

zjištěno : C 61,15 H 5,61 N 13,10 .

d) 1-(karboxy-methoxyacetyl)-4,7,10-tris-{3,5-bis-[4benzyloxykarbonyl-2-oxo-1,4-diazabutyl]-benzoyl}-
-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

Ke 30 g (17,8 mmol) sloučeniny, uvedené v názvu příkladu 8c) ve 150 ml tetrahydrofuranu se přidá 3,1 g (26,7 mmol) anhydridu kyseliny diglykolové a 5,4 g (53,4 mmol) triethylaminu, načež se reakční směs zahřívá po dobu 6 hodin na teplotu 50 °C . Roztok se potom ve vakuu odpaří do sucha, získaný zbytek se vyjme do 250 ml dichlormethanu a dvakrát se extrahuje vždy 150 ml 5% vodné kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří do sucha. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 20 : 1 .

Výtěžek : 29,83 g (93 % teorie) bezbarvé pevné látky.

Elementární analýza :

vypočteno: C 59,99 H 5,37 N 12,44

zjištěno : C 59,81 H 5,45 N 12,29 .

e) Plně chráněný benzyloxykarbonyl-36-měrní polyamin, vystavený z jádra triamidu kyseliny N,N,N',N',N'',N''-hexa-

kis-(2-aminoethyl)-trimesinové a šesti v příkladě 8d) popsaných na aminové skupině chráněných hexaamin-mono-karboxylových kyselin

1,27 g (1 mmol) v příkladu 1e) popsaného hexa-benzyloxykarbonylaminu se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 60 minutách se pomocí diethyletheru dokončí počínající srážení, vzniklý hexamin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije v dále uvedené reakci.

Výtěžek : 0,95 g (kvantitativní).

13,5 g (7,5 mmol) cyklen-karboxylové kyseliny, popsané v příkladě 8d) , 1,20 g (7,5 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu a 2,4 g (7,5 mmol) tetrafluorborátu 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronia (TBTU; Pebo Limited, UK) se rozpustí v dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu 15 minut. Roztok se potom smísí s 5,16 ml (30 mmol) N-ethyl-diisopropylaminu a 0,95 g (1 mmol) výše popsaného hexamin-hydrobromidu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu 8 : 1 .

Výtěžek : 8,75 g (81 % teorie) bezbarvé práškovité látky.

Elementární analýza :

vypočteno:	C 64,34	H 5,62	N 13,61
zjištěno :	C 64,22	H 5,86	N 13,51

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 10832 ($M+Na^+$).

f) 36-merní N-(5-D03A-yl-4-oxo-3-azahexanoyl)-kaskádový polyamid na bázi 36-merního polyaminu, popsaneho v příkladě 8e).

2,16 g (0,2 mmol) 36-merního benzyloxykarbonylaminu, popsaneho v příkladě 8e), se rozpustí v ledové kyselině octové a za míchání se smísí se 33% bromovodíkem v ledové kyselině octové. Po 5 hodinách se počínající srážení dokončí diethyletherem, vzniklý 36-merní amin-hydrobromid se promyje diethyletherem, ve vakuu se usuší a bez dalšího čištění se použije pro dále popsanou reakci.
Výtěžek : 1,8 g (kvantitativní).

1,8 g výše popsaneho 36-merního amin-hydrobromidu ve 100 ml dimethylformamidu se smísí se 17,4 g (20 mmol), v příkladě 2e) popsaneho p-nitrofenyl-aktivního esteru. V průběhu jedné hodiny se potom přikape roztok 5,05 g (50 mmol) triethylaminu ve 20 ml dimethylformamidu tak pomalu, že zpočátku se tvořící sraženina se opět převede do roztoku a reakční směs se míchá přes noc při teplotě 45 °C. Po ukončení reakce se směs ve vakuu odpaří, získaný zbytek se při teplotě 0 °C rozpustí v kyselině trifluorooctové, míchá se přes noc při teplotě místnosti, ve vakuu se odpaří a získaný zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Sraženina se odsaje, ve vakuu se usuší a nakonec se rozpustí ve vodě, hodnota pH se nastaví pomocí zředěného hydroxidu sodného na 7 a roztok se čistí přes ultrafiltrační membránu Amicon^R YM3. Retentát se konečně lyofilisuje.
Výtěžek : 4,6 g (84 % teorie)
obsah vody (Karl-Fischer) : 9,5 %.

Elementární analýsa (vztaženo na bezvodou substanci):

vypočteno: C 47,18 H 5,66 N 16,08 Na 10,00

zjištěno : C 47,31 H 5,52 N 16,30 Na 9,57.

g) 36-merní Gd-komplex ligandu, popsaného v předchozím
příkladě

2,74 g (0,1 mmol) sodné soli komplexotvorné kyseliny, popsané v příkladě 8f) , se ve vodě okyselí 5 ml ledové kyseliny octové, smísí se se 725 mg (2 mmol) oxidu gadolitého a nechá se reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 80 °C . Po ochlazení se roztok přefiltruje, filtrát se ultrafiltruje přes YM3 (AMICON^R) a retentát se střídavým přídatkem kationtoměniče IR 120 (H⁺-forma) a aniontoměniče 1RA 410 (OH⁻-forma) nastaví na minimální vodivost. Potom se iontoměnič odfiltruje a roztok se lyofilisuje.

Výtěžek : 2,27 g (74 % teorie) bezbarvé vločkovité práškovité látky

Obsah H₂O (Karl-Fischer) : 8,6 %

Stanovení Gd (AAS) : 18,2 %

Hmotové spektrum MALDI-TOF : molpeak při 27992 Da (vypočteno 28001 Da).

Elementární analýsa (vztaženo na bezvodou substanci) :

vypočteno: C 41,82 H 5,02 Gd 20,22 N 14,26

zjištěno : C 41,99 H 4,96 Gd 19,87 N 14,40 .

P ř í k l a d A

Srovnání in-vivo s extracelulárním kontrastním činidlem

V následujícím pokusu se ukazuje vhodnost sloučeniny,

popsané v příkladě 11) , jako blood-pool-agens .

Jako pokusná zvířata slouží 3 samčí krysy (Schering-SPF) o hmotnosti 200 až 250 g . Zvímům se aplikuje 0,2 ml (25 mmol/l) intravenosně roztok následujícího kontrastního činidla : směs vždy 1 dílu sloučeniny z příkladu 11) , v následujícím označováno jako sloučenina 1 a dysprosiového komplexu kyseliny 3,6,9-triaza-3,6,9-tris-(karboxymethyl)-undekandikarboxylové, v následujícím označováno jako sloučenina 2 . Přes katetr v Arteria carotis communis se odebírají vzorky krve v následujících časových bodech : 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 a 120 minut p.i.. V získaných vzorcích krve se měří paralelně koncentrace gadolinia (Gd) a dysprosia (Dy) pomocí atomové emisní spektrometrie (ICP-AES) . V krevním řečišti zůstávající podíl injikovaného kontrastního činidla sloučeniny 1 (Gd) a sloučeniny 2 (Dy, srovnávací látka) může být srovnáván různým značením u stejných zvířat. Z koncentrace v krvi se může pomocí speciálního software (Topfit-Programm) vypočítat a- a b-poločas, objem rozptýlení, jakož i totální clearance. Tím poskytují tato data údaje o setrvání setrvání sloučenin v intravasálním prostoru, poměrech rozptýlení v organismu a eliminaci.

Výsledky : Především v časnějším časovém období se dosáhne podstatně vyšší koncentrace sloučeniny 1 v krvi ve srovnání s extracelulárním kontrastním činidlem (sloučenina 2) (viz obr. 1) .

Na obr. 1 je znázorněna závislost koncentrace Gd (sloučenina 1) a Dy (sloučenina 2) v krvi na čase u krysy (n=3) .

Podstatně vyšší koncentrace sloučeniny 1 v krvi v časnějším časovém období (ve srovnání se sloučeninou 2) poukazuje na podstatně menší objem rozptýlení (viz také V_d ss), to znamená, že se sloučenina 1 nerozptyluje jako sloučenina 2 v intravasálním prostoru (cévy) a v extracelulárním prostoru, ale z větší části pouze v intravasálním prostoru. V dalším průběhu však hladina v krvi však rychle klesá a eliminační- nebo β -poločas sloučeniny 1 je podstatně kratší než u jiných blood-pool-agents. Totální krevní clearance sloučeniny 1 je pouze poněkud menší ve srovnání se sloučeninou 2, z čehož se dá usoudit na podobně dobrou eliminaci ledvinami.

Tím splňuje sloučenina, popsaná v příkladě 11), požadavky na blood-pool-agents : efficientní eliminace z krve (přes ledviny), ale v podstatně menším objemu rozptýlení než u extracelulárního kontrastního činidla.

Výsledky pokusu jsou uvedeny v následující tabulce :

T a b u l k a

	slouč. 1 (Gd)	slouč. 2(Dy)	jedn.
α -t _{1/2}	3,0±0,6	1,5±0,5	min
β -t _{1/2}	36,5±18,2	19,2±2,5	min
V_d ss	0,18±0,07	0,41±0,04	l/kg
total clearance	13,6±1,5	16,8±0,9	ml/min.kg

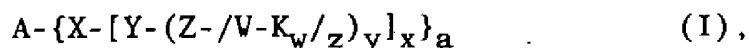
22.05.98

Ing. Zdeněk Větečka
advokát
120 00 PRAHA 2, Kozlovská 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Komplexy kaskádových polymerů, obsahující

a) komplexotvorné ligandy obecného vzorce I



ve kterém

A značí dusík obsahující kaskádové jádro basální multiplicity a,

X a Y značí nezávisle na sobě přímou vazbu nebo kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity x, popřípadě y,

Z a W značí nezávisle na sobě kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity z, popřípadě w,

K značí zbytek komplexotvorné látky,

a značí číslo 2 až 12 a

x, y, z a w značí nezávisle na sobě číslo 1 až 4,

s tím omezením, že alespoň dvě reprodukční jednotky jsou různé a že pro produkt platí multiplicity

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64$$

a že alespoň jedna kaskádová reprodukční jednotka X, Y, Z a W značí 1,4,7,10-tetraazacyklododekanovou nebo 1,4,8,11-te-

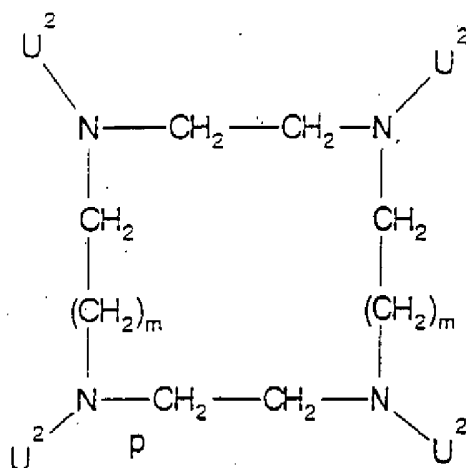
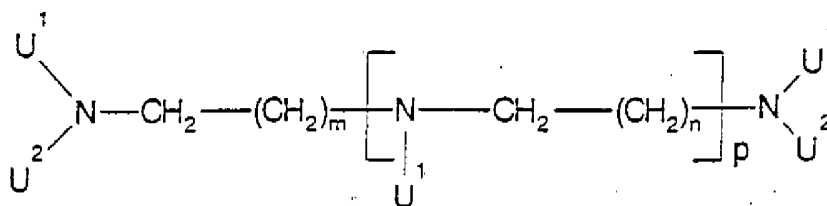
22.05.93

traazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku,

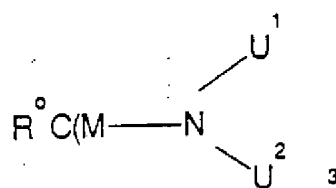
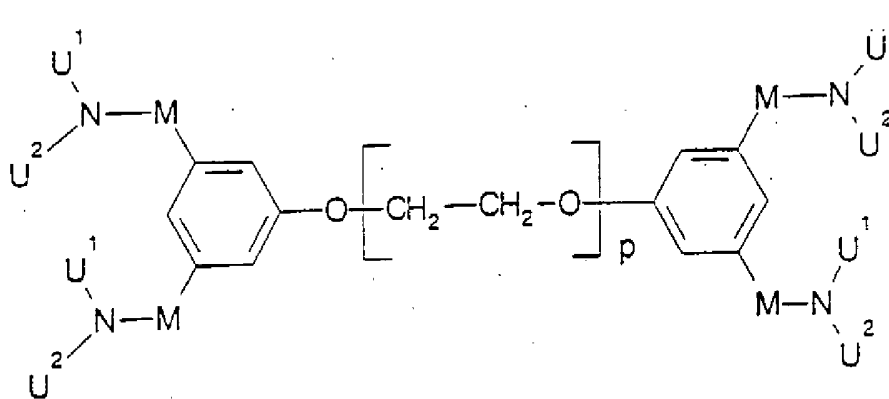
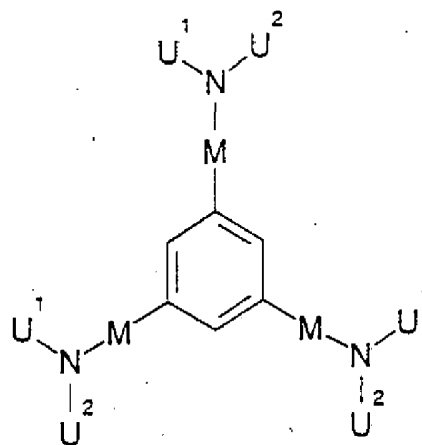
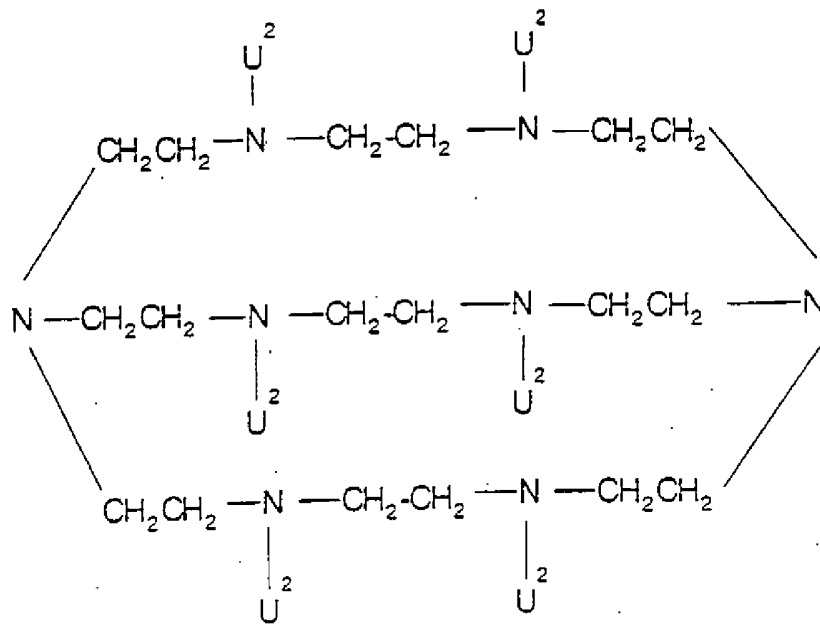
- b) alespoň 16 iontů prvků pořadových čísel 20 až 29, 39, 42, 44 nebo 57 až 83,
- c) popřípadě kationty anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin nebo amidů aminokyselin a
- d) popřípadě acylované terminální aminoskupiny.

2. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 1 , ve kterých v obecném vzorci I

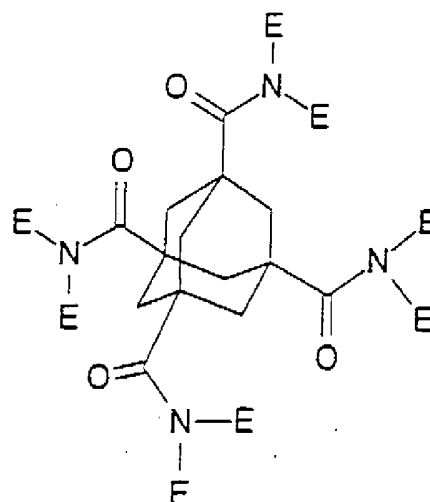
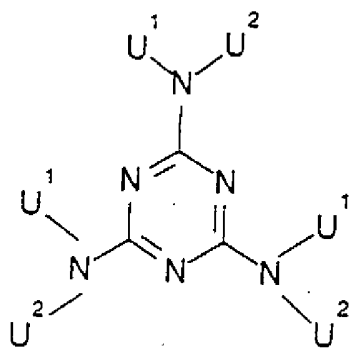
A značí dusíkový atom,



22.05.98



22.05.98



ve kterých

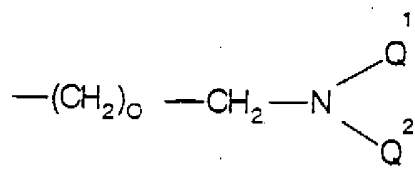
m a n značí čísla 1 až 10 ,

p w značí číslo 0 až 10 ,

U¹ značí Q¹ nebo E ,

U² značí Q² nebo E , přičemž

E značí skupinu



přičemž

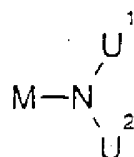
o značí číslo 1 až 6 ,

Q¹ značí vodíkový atom nebo Q² a

Q² značí přímou vazbu,

M značí alkylenový řetězec s 1 až 10 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušen 1 až 3 kyslíkovými atomy a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 2 oxoskupinami a

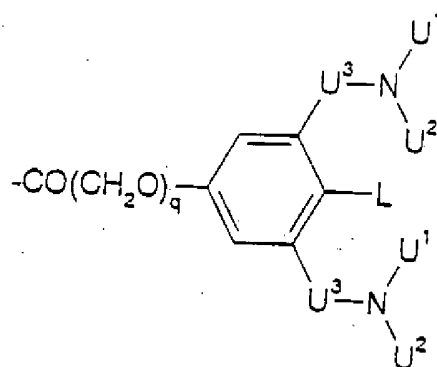
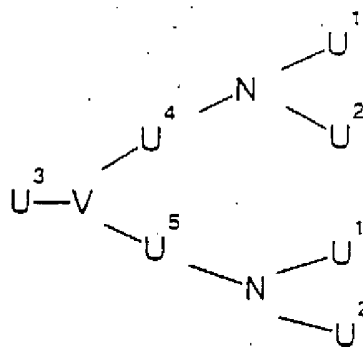
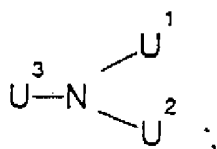
R⁰ značí rozvětvený nebo nerozvětvený alkylový zbytek s 1 až 10 uhlíkovými atomy, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu karboxylové kyseliny nebo skupinu

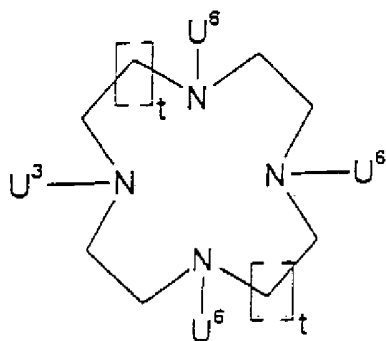


příčemž počet Q² odpovídá basální multiplicitě a .

3. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 1 , ve kterých v obecném vzorci I jsou kaskádové reprodukční jednotky X, Y, Z a W nezávisle na sobě určené vzorci

E ,





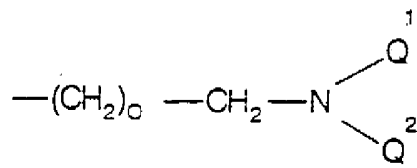
kde t značí číslo 1 nebo 2 ,
nebo

příčemž

U^1 značí Q^1 nebo E ,

U^2 značí Q^2 nebo E , příčemž

E značí skupinu



příčemž

o značí číslo 1 až 6 , výhodně 1 až 2 ,

Q^1 značí vodíkový atom nebo Q^2 a

Q^2 značí přímou vazbu,

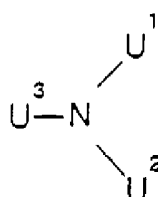
U^3 značí řetězec $-NHCO-(CH_2)_o-$ nebo alkylenový řetězec s 1 až 20 uhlíkovými atomy, výhodně s 1 až 10 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušen 1 až 10 , výhodně 1 až 2 atomy kyslíku a/nebo jednou až dvěma

skupinami $-N(CO)_q-R^2$, jedním až dvěma fenylenovými a/nebo jedním až dvěma fenylenoxylovými zbytky a/nebo je popřípadě substituovaný jednou až dvěma oxoxkupinami, thiooxoskupinami, karboxyskupinami, alkylkarboxyskupinami s 1 až 5 uhlíkovými atomy v alkoxyli, alkoxyskupinami s 1 až 5 uhlíkovými atomy, hydroxyskupinami nebo alkylovými skupinami s 1 až 5 uhlíkovými atomy, přičemž

q značí číslo 0 nebo 1 a

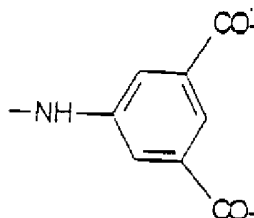
R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná 1 až 2 hydroxyskupinami nebo jednou karboxylovou skupinou,

L značí vodíkový atom nebo skupinu



V značí methinovou skupinu $\equiv CH$, když současně U^4 značí přímou vazbu nebo skupinu M a U^5 má význam skupiny U^3 , nebo

V značí skupinu

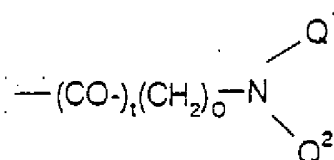


když současně U^4 a U^5 jsou identické a značí přímou vazbu nebo skupinu M ,

$U^{5'}$ značí skupinu M a

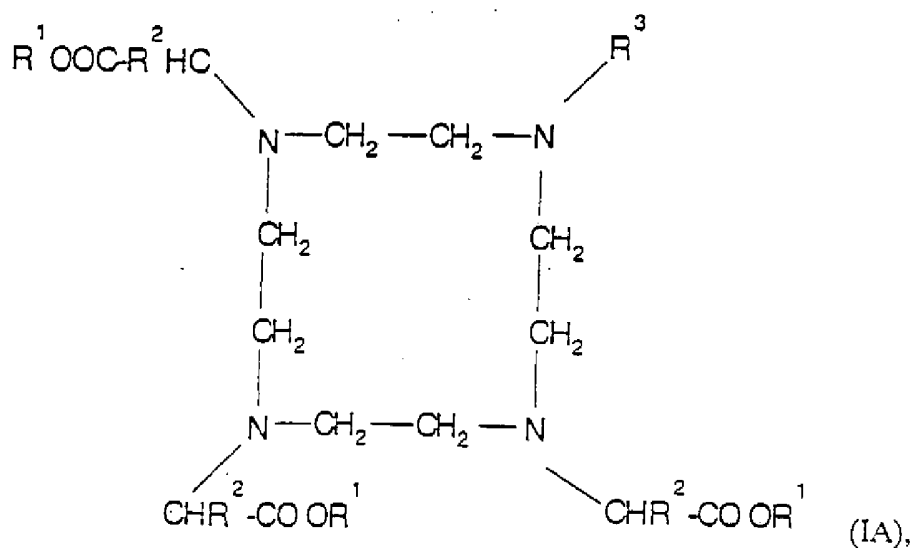
U^6 značí skupinu

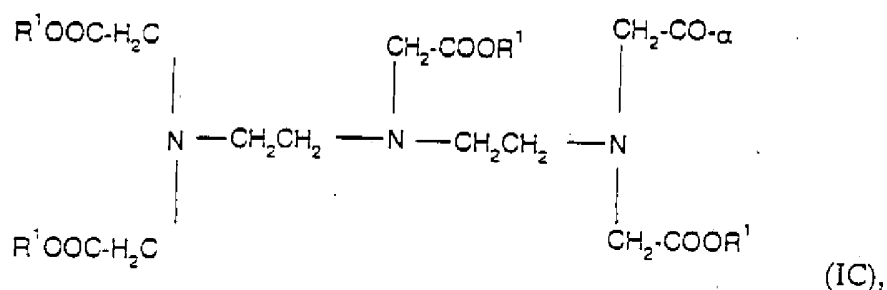
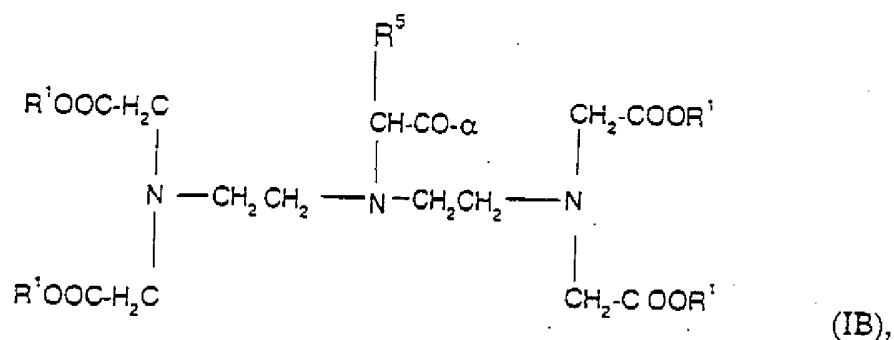
nebo přímou vazbu,



s tím, že alespoň jedna z jednotek kaskádového polymeru značí výše uvedenou 1,4,7,10-tetraazacyklododekanovou nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku. Výhodná je přitom 1,4,7,10-tetraazacyklododekanová reprodukční jednotka.

4. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 1, ve kterých v obecném vzorci I jsou komplexotvorné zbytky K , vázané na terminální dusíkové atomy poslední generace reprodukční jednotky W , popsané obecnými vzorci IA, IB a IC



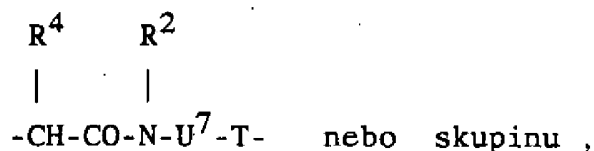


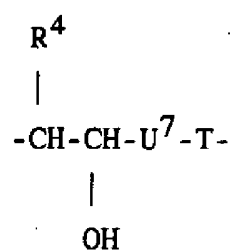
ve kterých

R^1 značí nezávisle na sobě vodíkový atom nebo ekvivalent kovového iontu pořadového čísla 20 až 29, 39, 42 až 44 nebo 57 až 83 ,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná 1 až 2 hydroxyskupinami nebo jednou karboxyskupinou,

R^3 značí skupinu





příčemž

R^4 značí vodíkový atom, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylenový řetězec s 1 až 30 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušený 1 až 10 atomy kyslíku, jednou fenylenovou skupinou nebo jednou fenylenoxyskupinou a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami nebo jednou fenylovou skupinou,

R^5 značí vodíkový atom nebo R^4 ,

U^7 značí přímou, rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující 1 až 5 iminoskupin, 1 až 3 fenyleneové skupiny, 1 až 3 fenylenoxyskupiny, 1 až 3 fenyleniminoskupiny, 1 až 5 amidoskupin, 1 až 2 hydrazidové skupiny, 1 až 5 karbonylových skupin, 1 až 5 ethylenoxyskupin, jednu močovinou skupinu, jednu thiomčovinou skupinu, 1 až 2 karboxyalkyliminoskupiny, 1 až 2 esterové skupiny, 1 až 10 kyslíkových atomů, 1 až 5 atomů síry a 1 až 5 dusíkových atomů a/nebo popřípadě substituovanou 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 2 merkaptoskupinami, 1 až 5 oxoskupinami, 1 až 5 thioxoskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami, 1 až

5 karboxyalkylovými skupinami, 1 až 5 esterovými skupinami a/nebo 1 až 3 aminoskupinami, přičemž popřípadě obsažené fenylenové skupiny mohou být substituované 1 až 2 karboxyskupinami, 1 až 2 sulfonovými skupinami nebo 1 až 2 hydroxyskupinami,

T značí skupinu $-\text{CO}-\alpha$, $-\text{NHCO}-\alpha$ nebo $-\text{NHCS}-\alpha$ a

α značí vazebné místo na terminálním dusíkovém atomu poslední generace, reprodukční jednotky W.

5. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 4, ve kterých v obecném vzorci I značí U^7 alkylenový řetězec s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{NHCSNHC}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$, $\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$, a/nebo je substituován skupinami $-\text{COOH}$ a $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

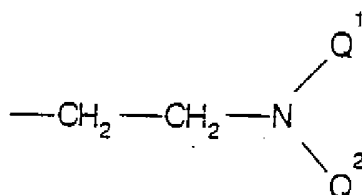
6. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 4, ve kterých v obecném vzorci I značí U^7 skupiny

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{C}_6\text{H}_{10}-$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$.

7. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 3, ve kterých v obecném vzorci I značí zbytek U^3 , obsažený v kaskádových reprodukčních jednotkách X, Y, Z a W, skupiny $-\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONHC}_6\text{H}_4-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$,

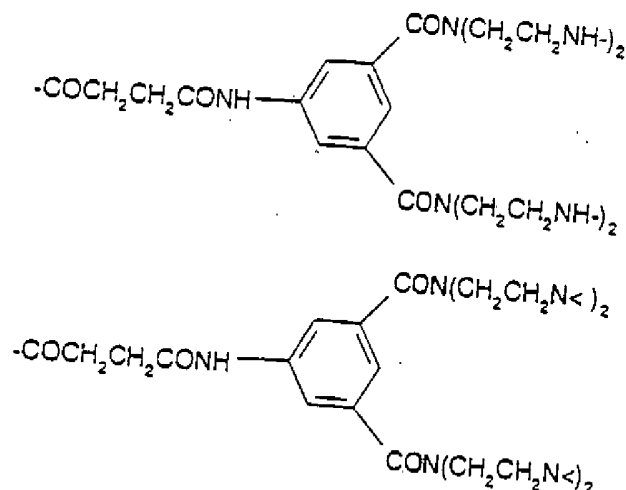
-COCH₂CH₂CH₂CH₂CO-, -CONHCH₂CH₂NHCOCH₂CH₂CO- a
 -CO-CH₂CH₂NHCOCH₂CH₂CO-,
 zbytek U⁴ přímou vazbu nebo skupinu -CH₂CO-,
 zbytek U⁵ přímou vazbu, skupinu -(CH₂)₄-, -CH₂CO-,
 -CH(COOH)-, -CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂C₆H₄- nebo
 -CH₂-C₆H₄OCH₂CH₂- a

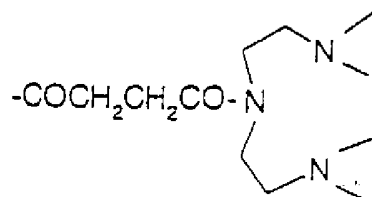
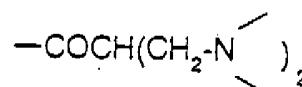
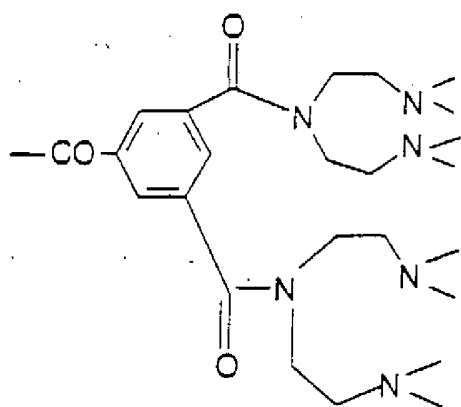
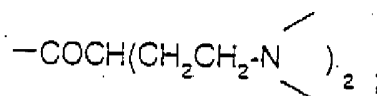
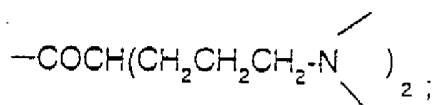
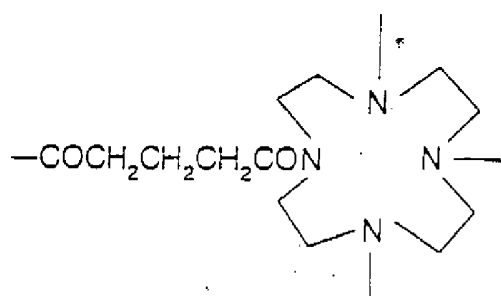
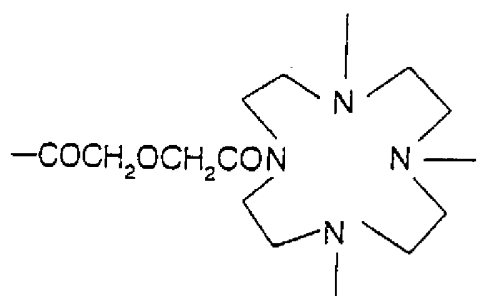
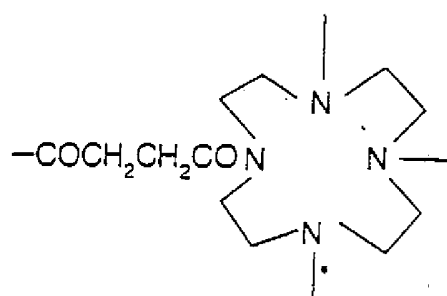
E značí skupinu

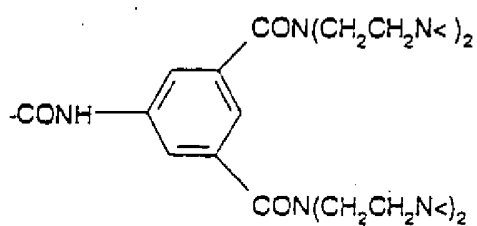
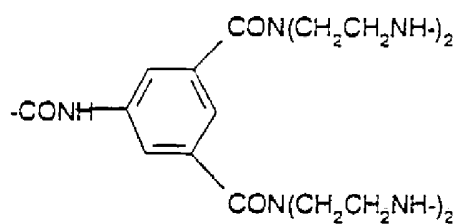
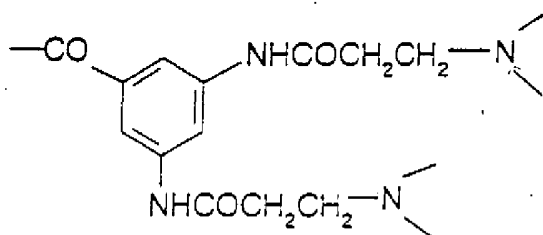
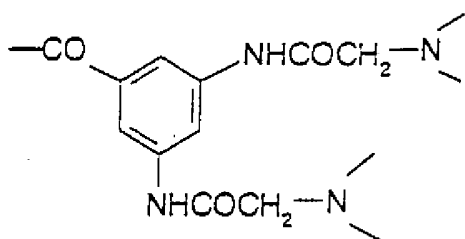


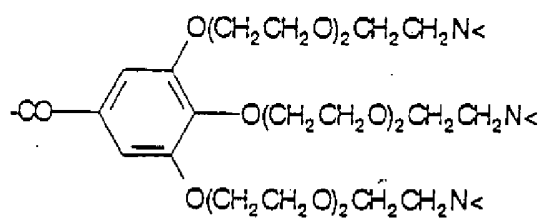
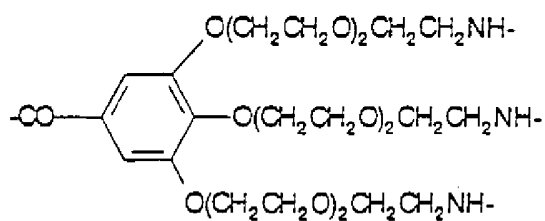
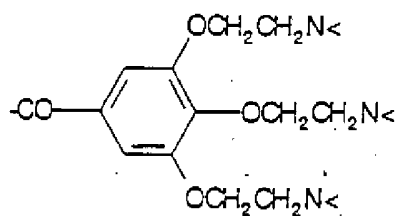
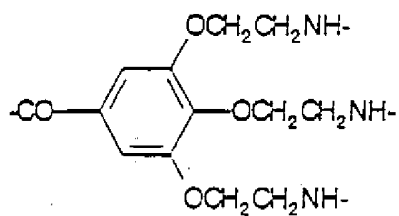
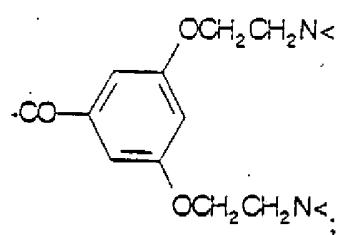
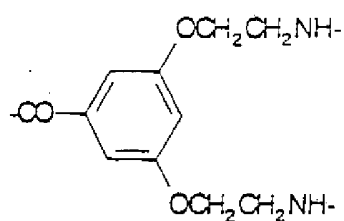
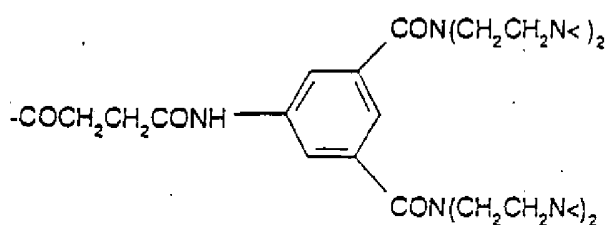
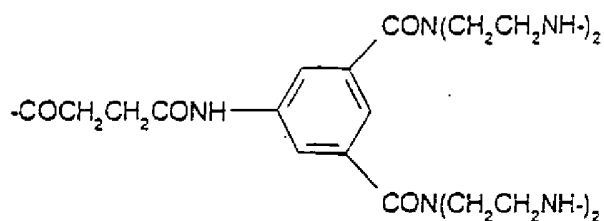
8. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 3, ve kterých v obecném vzorci I značí kaskádové reprodukční jednotky X, Y, Z a W, skupiny

-CH₂CH₂NH-; -CH₂CH₂N<; -COCH(NH-)(CH₂)₄NH-;
 -COCH(N<)(CH₂)₄N<; -COCH₂OCH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂;
 -COCH₂OCH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂; -COCH₂N(CH₂CH₂NH-) ₂;
 -COCH₂N(CH₂CH₂N<) ₂; -COCH₂NH-; -COCH₂N<;
 -COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂; -COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂;
 -COCH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂] ₂;
 -COCH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂] ₂;
 -COCH₂CH₂CO-NH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂] ₂;
 -COCH₂CH₂CO-NH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂] ₂;
 -CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂] ₂;
 -CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂] ₂; -COCH(NH-)CH(COOH)NH-;
 -COCH(N<)CH(COOH)N<;











9. Komplexy kaskádových polymerů podle nároku 2 , ve kterých v obecném vzorci I značí

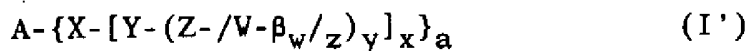
- m značí čísla 1 až 3 ,
- n značí čísla 1 až 3 ,
- p značí čísla 0 až 3 ,
- o značí čísla 1 ,
- M značí skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CO}-$ a
- R^0 značí skupinu $-\text{CH}_2\text{NU}^1\text{U}^2$, $-\text{CH}_3$ nebo $-\text{NO}_2$.

10. Farmaceutický prostředek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden komplex kaskádového polymeru podle nároku 1 , popřípadě s přísadami, obvyklými v galenice.

11. Použití alespoň jednoho polymerního komplexu podle nároku 1 pro výrobu NMR-diagnostik nebo rentgenových diagnostik.

12. Použití komplexů kaskádových polymerů podle nároku 1 pro diferenciaci benigních a maligních tumorů v oblastech těla bez bariery krev-mozek .

13. Způsob výroby komplexů kaskádových polymerů podle některého z nároků 1 až 9 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce I'





ve kterém

A značí dusík obsahující kaskádové jádro basální multiplicity a ,

X a Y značí nezávisle na sobě přímou vazbu nebo kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity x , popřípadě y ,

Z a W značí nezávisle na sobě kaskádovou reprodukční jednotku reprodukční multiplicity z , popřípadě w ,

a značí číslo 2 až 12,

x, y, z a w značí nezávisle na sobě číslo 1 až 4 a

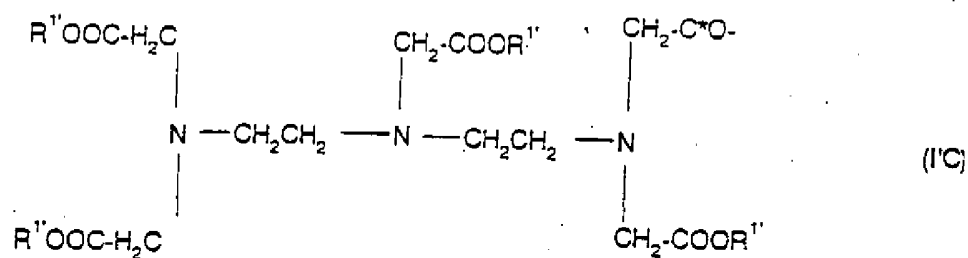
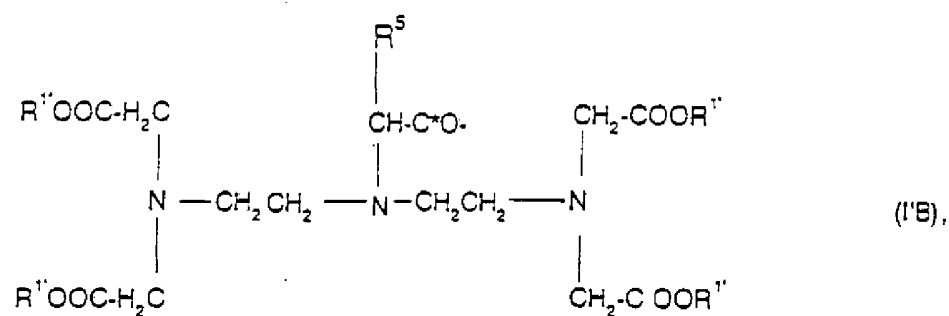
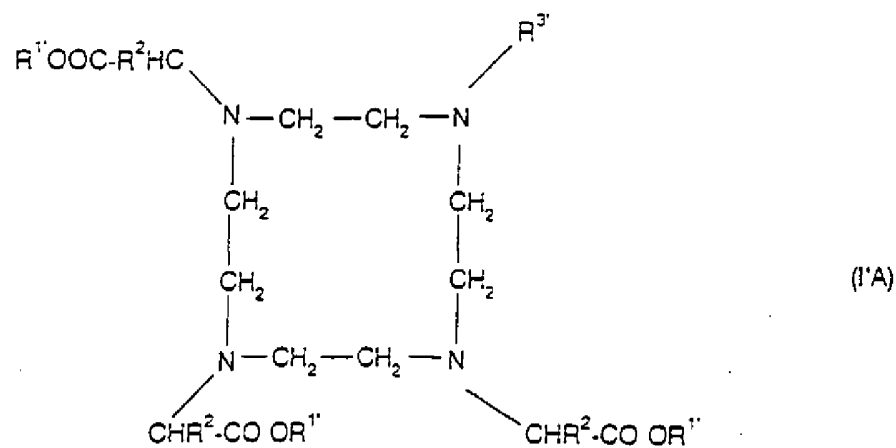
β značí vazebné místo terminálních NH-skupin poslední generace reprodukční jednotky W,

s tím omezením, že alespoň dvě reprodukční jednotky jsou různé a že pro produkt platí multiplicity

$$16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64,$$

a že alespoň jedna z kaskádových reprodukčních jednotek X, Y, Z a W značí 1,4,7,10-tetraazacyklododekanovou nebo 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanovou reprodukční jednotku,

s komplexem nebo komplexotvornou látkou K' obecného vzorce $I'A$, $I'B$ nebo $I'C$



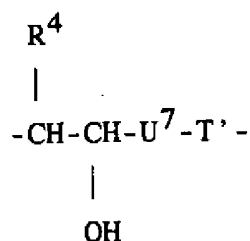
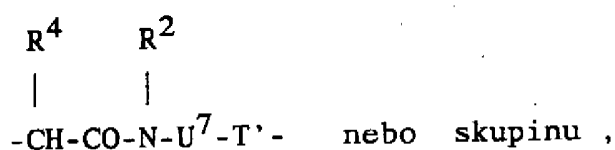
přičemž

R^1 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, ekvivalent

iontu kovu pořadového čísla 20 až 29, 39, 42 až 44 nebo 57 až 83, nebo ochrannou skupinu kyseliny,

R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma hydroxyskupinami nebo jednou karboxyskupinou,

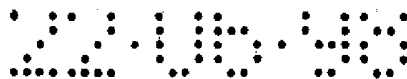
$R^{3'}$ značí skupinu



příčemž

R^4 značí vodíkový atom, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylenový řetězec s 1 až 30 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušený 1 až 10 atomy kyslíku, jednou fenylenovou skupinou nebo jednou fenyleneoxyskupinou a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami nebo jednou fenylovou skupinou,

R^5 značí vodíkový atom nebo R^4 ,



U⁷ značí přímou, rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující 1 až 5 iminoskupin, 1 až 3 fenyleneové skupiny, 1 až 3 fenyleneoxyskupiny, 1 až 3 fenyleneiminoskupiny, 1 až 5 amidoskupin, 1 až 2 hydrazidové skupiny, 1 až 5 karbonylových skupin, 1 až 5 ethyleneoxyskupin, jednu močovinou skupinu, jednu thiomčovinou skupinu, 1 až 2 karboxyalkyliminoskupiny, 1 až 2 esterové skupiny, 1 až 10 kyslíkových atomů, 1 až 5 atomů síry a 1 až 5 dusíkových atomů a/nebo popřípadě substituovanou 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 2 merkaptoskupinami, 1 až 5 oxoskupinami, 1 až 5 thioxoskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami, 1 až 5 karboxyalkylovými skupinami, 1 až 5 esterovými skupinami a/nebo 1 až 3 aminoskupinami, přičemž popřípadě obsažené fenyleneové skupiny mohou být substituované 1 až 2 karboxyskupinami, 1 až 2 sulfonovými skupinami nebo 1 až 2 hydroxyskupinami,

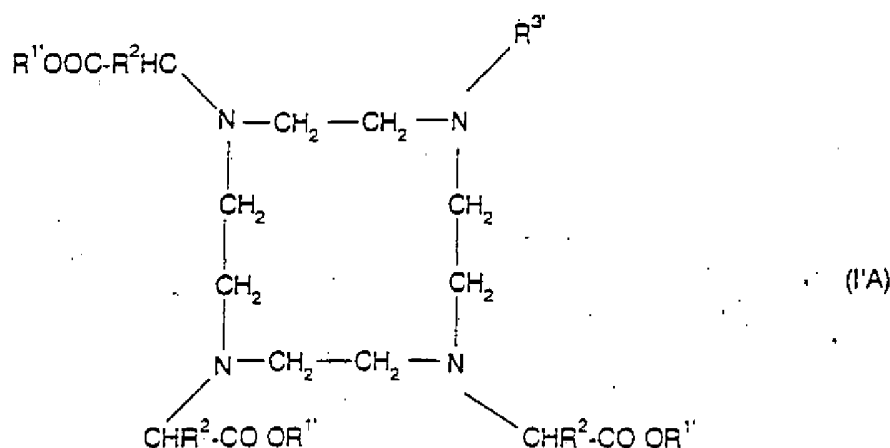
T' značí skupinu $-C^*O-$, $-COOH$, $-N=C=O$ nebo $-N=C=S$ a

C*O značí aktivovanou karboxylovou skupinu,

s tím omezením, že pokud K' značí komplex, alespoň dva (u dvojmocných kovů), popřípadě tři (u trojmocných kovů) ze substituentů R¹ značí ekvivalent kovového iontu výše uvedených prvků a že se zde vyskytují podle potřeby další karboxylové skupiny ve formě svých solí s anorganickými a/nebo organickými basemi, aminokyselinami nebo amidy aminokyselin,

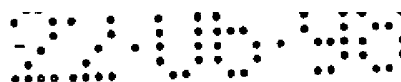
popřípadě přítomné ochranné skupiny se odštěpí, takto získané kaskádové polymery - pokud K' značí komplexotvornou látku - se o sobě známým způsobem nechají reagovat s alespoň jedním oxidem kovu nebo solí kovu prvku pořadového čísla 20 až 29, 39, 42, 44 nebo 57 až 83 a popřípadě se potom v takto získaných komplexech kaskádových polymerů ještě přítomné kyselé vodíkové atomy zcela nebo částečně substituují kationty anorganických a/nebo organických basí, aminokyselin nebo amidů aminokyselin a popřípadě se ještě přítomné terminální aminoskupiny podle potřeby - před nebo po komplexaci kovem - acylují.

14. Sloučenny obecného vzorce I'A



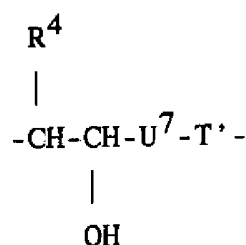
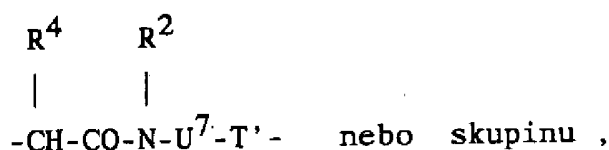
ve kterém

R^1 značí nezávisle na sobě vodíkový atom, ekvivalent iontu kovu pořadového čísla 20 až 29, 39, 42 až 44 nebo 57 až 83, nebo ochrannou skupinu kyseliny,



R^2 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma hydroxyskupinami nebo jednou karboxyskupinou,

$R^{3'}$ značí skupinu



příčemž

R^4 značí vodíkový atom, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený alkylenový řetězec s 1 až 30 uhlíkovými atomy, který je popřípadě přerušovaný 1 až 10 atomy kyslíku, jednou fenylenovou skupinou nebo jednou fenyleneoxyskupinou a/nebo je popřípadě substituovaný 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami nebo jednou fenyllovou skupinou,

U^7 značí přímou, rozvětvenou, nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu s 1 až 20 uhlíkovými atomy, obsahující 1 až 5 iminoskupin, 1 až 3 fenyleneové skupiny, 1 až 3 fenyleneoxyskupiny,

1 až 3 fenyleneiminoskupiny, 1 až 5 amidoskupin, 1 až 2 hydrazidové skupiny, 1 až 5 karbonylových skupin, 1 až 5 ethylenoxyskupin, jednu močovinou skupinu, jednu thiomčovinou skupinu, 1 až 2 karboxyalkyliminoskupiny, 1 až 2 esterové skupiny, 1 až 10 kyslíkových atomů, 1 až 5 atomů síry a 1 až 5 dusíkových atomů a/nebo popřípadě substituovanou 1 až 5 hydroxyskupinami, 1 až 2 merkaptoskupinami, 1 až 5 oxoskupinami, 1 až 5 thioxoskupinami, 1 až 3 karboxyskupinami, 1 až 5 karboxyalkylovými skupinami, 1 až 5 esterovými skupinami a/nebo 1 až 3 aminoskupinami, přičemž popřípadě obsažené fenyleneové skupiny mohou být substituované 1 až 2 karboxyskupinami, 1 až 2 sulfonovými skupinami nebo 1 až 2 hydroxyskupinami,

T' značí skupinu $-C^*O-$, $-COOH$, $-N=C=O$ nebo $-N=C=S$ a

C^*O značí aktivovanou karboxylovou skupinu.

15. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle nároku 10, vyznačující se tím, že se komplex kaskádového polymeru, rozpuštěný nebo suspendovaný ve vodě nebo ve fyziologickém roztoku, převede za případného přídavku v galenice obvyklých přísad na formu, vhodnou pro enterální nebo parenterální aplikaci.

OBR 1

