



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1632/89

(51) Int.Cl.6

C 07 F 13/00

(22) Indleveringsdag: 05 apr 1989

C 07 F 9/50

(41) Alm. tilgængelig: 12 okt 1989

C 07 F 9/655

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 21 okt 1996

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 apr 1988 GB 8808414

(73) Patenthaver: *Amersham International plc.; Amersham Place; Little Chalfont; Buckinghamshire HP7 9NA, GB

(72) Opfinder: James Duncan *Kelly; GB, Kwok Wai *Chiu; GB, Ian Andrew *Latham; GB

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Ligander, og kationiske komplekser deraf med technetium-99m

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4374821, 4387087, 4451450, 4481184, 4489054, 4526766

(57) Sammendrag:

1632-89

Bidentate ligander L med to phosphor- eller arsenatomer; Kationiske komplekser af disse ligander med technetium-99m, f.eks. med formlen $[TcO_2L_2]^+$ er nyttige til kropsaftbildning især til afbildning af myocardiet. Liganderne har den almene formel



hvor Q er phosphor eller arsen,

Z er en -CC- eller -CCC- eller -COC-gruppe, og de fire Y-grupper er alle C_1-C_8 mættede carbonhydridgrupper eller fluorcarbonhydridgrupper med 1-3 etheroxygenatomer.

Opfindelsen angår hidtil ukendte kationiske komplekser af technetium-99m (Tc-99m), der er nyttige som kropsafbildende midler, og bifunktionelle ligander, der er nyttige ved fremstilling af sådanne komplekser.

- 5 Radiofarmaceutica kan benyttes som diagnostiske eller terapeutiske midler på grund af de fysiske egenskaber af de deri indeholdte radionuclider. Deres nytte er således ikke baseret på nogen form for farmakologisk virkning. De fleste kliniske anvendte medikamenter af
- 10 denne gruppe er diagnostiske midler, der indeholder et gammastrålende nuclid, der på grund af de fysiske eller metaboliske egenskaber af de dertil koordinerede ligander vil koncentrere sig i et specifikt organ efter intravenøs indsprøjtning. De heraf resulterende billeder
- 15 kan afspejle struktur eller funktion af dette organ. Sådanne billeder opnås ved hjælp af et gamma-kamera, der påviser fordelingen af ioniserende stråling udsendt af de radioaktive molekyler. Den vigtigste isotop, der i øjeblikket benyttes i klinisk diagnostisk nuclear-
- 20 medicin, er det metastabile technetium-99m (halveringstid 6 timer).

Det er fastslået, at neutrale bidentate ligander af den almene type $R_2Q(CH_2)_nQR_2$ (hvor Q kan være phosphor eller arsen og n er 2 eller 3) danner stabile vel-

25 definerede kationiske komplekser med ^{99}Tc og ^{99m}Tc [1]. Adskillige patenter, deriblandt US patent nr. 4.481.184, 4.387.087, 4.489.054, 4.374.821, 4.451.450 og 4.526.776 beskriver forskellige ligandspecier, hvori de koordinerende atomer er phosphor eller arsen med ho-

30 vedsagelig alkyl og/eller arylsubstituenten.

DE 1917884 nævner forbindelsen $(CH_3OCH_2CH_2)_2P-CH_2CH_2-P(CH_2OCH_3)_2$ til anvendelse som en katalysator.

GB patentansøgning nr. 8723438 (EP offentliggørelsesskrift nr. 311352), indleveret 6. oktober 1987 og

35 ikke offentlig tilgængelig på prioritetsdatoen for den herværende ansøgning, angår neutrale bidentale donorli-

gander baseret på phosphor eller arsen og som indeholder etherled; og kationiske komplekser af Tc-99, der omfatter disse ligander. Man fandt, at sådanne komplekser opviste overraskende egenskaber, der gjorde dem til
 5 overlegne kropsafbildende midler, især midler til afbildning af hjertet, i sammenligning med komplekser, der ikke indeholdt etherled.

Det har vist sig, at kationiske komplekser af Tc-99, der omfatter andre ligander end de ovennævnte i
 10 henseende til Patentlovens § 2.2.2 kendte ligander, idet disse andre ligander også omfatter etherled, også i forhold til almindelig kendt teknik opviser overraskende egenskaber, der især gør dem til overlegne midler til afbildning af hjertet.

15 I overensstemmelse hermed er en ligand ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at den har den almene formel

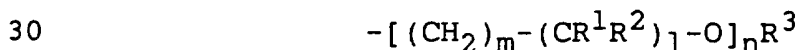


hvor

20 Z betegner en C_{2-3} ligekædet alkylengruppe eller o-phe-nylen, idet disse eventuelt er substitueret med C_1-C_4 alkoxy eller alkoxyalkyl;

Y der er ens eller forskellige, hver betegner mættet carbonhydrid eller mættet fluorcarbonhydrid, der in-
 25 deholder 2-8 carbonatomer og 1-3 etheroxygenatomer, idet de 4 Y-grupper tilsammen indeholder mindst 13 carbonatomer.

Hver Y-gruppe har foretrukket formlen



hvor

l er 0-1; m er 1-3, idet (l+m) er 1-3; og n er 1-3; idet når l er 0, er R^3 $-C_2H_5$, $i-C_3H_7$ eller $-CH_2-CH_xF_{3-x}$, hvor x er 0-2; og når l er 1, er R^1
 35 og/eller R^2 er $-CH_3$ eller H, og R^3 er $-CH_3$ eller $-C_2H_5$.

Et foretrukket eksempel er den ligand, der her-

3

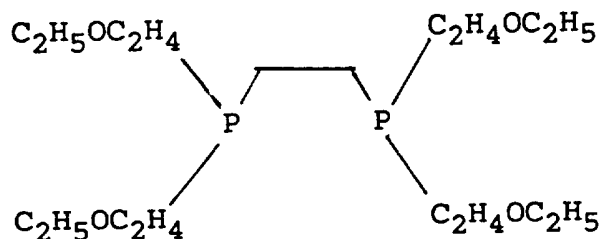
efter vil blive betegnet P53,
hvor

Z er $-\text{C}_2\text{H}_4-$, og

hver Y-gruppe er $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$,

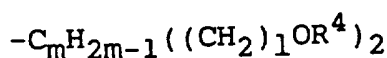
5 idet den således har formen

10



I andre foretrukne grupper af ligander vil:

- hver Y-gruppe omfatte en 5- eller 6-leddet ring
- 15 af C og O atomer, eventuelt med en C_1-C_3 mellemliggende gruppe.
- hver Y-gruppe have formen



20 hvor

m er 1-3, l er 0-1, idet $(l+m)$ er 1-3; og

R^4 er C_1-C_3 -alkyl eller fluoralkyl.

- de to Y-grupper bundet til

hvert P er forskellige og er udvalgt blandt sådanne

25 med formen

hvor m er 1-3, og R^5 er C_1-C_4 alkyl eller fluoralkyl.

Liganderne er foretrukket symmetriske om Z. I alle tilfælde vil de fire grupper, der rager ud fra phosphoratomerne alle indeholde etheroxygenatomer.

- 30 Disse ligander kan alment fremstilles ved fremgangsmåder som beskrevet i den ovenfor nævnte GB patentsøgning nr. 8723438 (EP offentliggørelsesskrift nr. 311352). Ligander af typen Y_2PZPY_2 , hvor alle Y-grupperne er ens, kan fremstilles ved reaktion mellem 1 mol
- 35 af den kendte forbindelse bis(diphosphino)ethan og fire mol af en ether med passende formel, der indeholder en

ethylenisk umættet gruppe. Symmetriske ligander, hvor Y-grupperne er forskellige, kan fremstilles ved reaktion mellem en kendt forbindelse af typen $Y(H)PZP(H)Y$ og en alkylolithiumforbindelse og en følgende reaktion af produktet med en forbindelse af typen YX , hvor X er en fraspaltelig gruppe såsom halogen eller et tosylat.

De kationiske komplekser af Tc-99m kan fremstilles ved kendt teknik. F.eks.:

- Komplekser af typen $[TcO_2L_2]^+A^-$ kan fremstilles ved fremgangsmåder som beskrevet i US patent nr. 4.374.821.
- Komplekser af typen $[TcL_3]^+A^-$ kan fremstilles ved fremgangsmåder som beskrevet i US patent nr. 4.481.184.
- 15 - Komplekser af typen $[TcCl_2L_2]^+$ kan fremstilles ved fremgangsmåder som beskrevet i US patenter nr. 4.387.087 og 4.489.054.

Det er især let at mærke liganderne ved enkelttrinssynteser ved stuetemperatur af Tc99m komplekser. Når kompleksene én gang er dannet, er de stabile i vandige medier på former, der er egnet til indgivelse. Komplekser, der er blevet fremstillet og påvist at besidde særlig gode egenskaber til anvendelse som myocardisk afbildende midler inkluderer sådanne, som man mener har følgende formler (^{99m}Tc afkortes til Tc):

- a) $[TcL_2O_2]^+$, hvor L er liganden P53; og
- b) $[TcCl_2L_2]^+$, hvor L er liganden P53.

Opfindelsen angår endvidere kationiske komplekser af technetium-99m med en ligand ifølge opfindelsen.

Selvom denne opfindelse angår produkter og ikke mekanismer, skal følgende foreslås som en mulig forklaring for mekanismerne. I grove træk er der for forbindelser af strukturer, der minder om hinanden, en forbindelse mellem lipofiliteten og proteinbinding. Forbindelser med høj lipofilitet bindes kraftigere til

proteiner end forbindelser med lav lipofilitet. For ^{99m}Tc -kationer er virkningerne af en høj proteinbinding, at de forbliver længe i kredsløbet, hvorfor en afbildning af hjertemuskelen en passende stykke tid efter in-
 5 ter indsprøjtningen sløres af aktiviteten i blodkredsløbet. En yderligere alment observeret tendens for mere kraftige lipofile kationer er at de udskilles langsomt gennem det hepatobilære system, hvorfor afbildning af hjertet kan sløres af aktivitet i leveren.

10 En væsentlig vækst af hydrofiliteten af et ^{99m}Tc -kompleks har den ønskede virkning at reducere binding til protein, men vil også reducere optag i hjertet. Det synes imidlertid, at der findes en region med intermediær lipofilitet, hvor optaget i hjertet
 15 opretholdes, og proteinbinding ikke findes eller er tilstrækkelig svag til at tillade en hurtig fjernelse fra blodet. Dette kan illustreres ved reference til de ovenfor nævnte komplekser. For TcL_2O_2^+ ($\text{L} = \text{P53}$), vil en kombination af de ganske polære oxygenatomer i
 20 TcO_2^+ -kernen (2 pr. molekyle) og de otte ethoxyetherfunktioner i liganden kunne give den ønskede kombination af godt optag i hjertet og en lav tendens til proteinbinding. Modsætningsvis vil et kompleks af typen a) hvori liganden er en isomer af P53, hvori en hver Y-
 25 gruppe er $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OCH}_3$ (forbindelse 2), have et lavt optag i hjertet og en betydelig højere hydrofilitet, som angivet ved den høje udskillelse i urinen.

Der synes at være en rangfølge i bidrag til polaritet, hvor TcO er større end MeO , der er større end
 30 EtO . På baggrund af dette er det muligt at opnå en ønsket lipofil/hydrofil balance ved den yderligere hydrofile virkning af oxygensubstituenterne, der udbalancerer de lipofile virkninger af carbonhydridenheder i molekylet.

Eksempel 1

Syntese af Ligand

$(\text{EtOC}_2\text{H}_4)_2\text{P}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{P}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OEt})_2$ (P53, forbindelse 1)

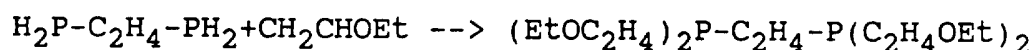
Alle reaktioner og manipulationer blev udført
 5 under vakuum eller en oxygenfri nitrogenatmosfære. Man
 tørrede opløsningsmidlerne og afluftede dem med nitro-
 gen før anvendelse. α -azo-isobutyronitril (AIBN) og et-
 hylvinylether blev tilvejebragt fra henholdsvis BDH og
 Aldrich. Bis(diphosphino)ethan blev fremstillet som an-
 10 givet i litteraturen (1).

^1H nmr og $^{31}\text{P}[^1\text{H}]$ nmr spektre blev optaget på et
 Jeol 270 MHz apparat. Man opløste prøverne i CDCl_3 . ^1H
 nmr blev foretaget med indre reference til TMS og
 $^{31}\text{P}[^1\text{H}]$ nmr med ydre reference til H_3PO_4 .

15

Reaktionsskema

AIBN



20 I en Fischer trykflaske forsynet med en teflo-
 nomrører anbragte man 5 cm^3 ethylvinylether (52,3
 mmol), 1 cm^3 bis(diphosphino)ethan (10 mmol) og 0,1 g
 α -azo-isobutyronitril (0,61 mmol). Man opvarmede reak-
 tionsblandingen til 75°C under omrøring i 16 timer.
 25 Efter fornyet afkøling til stuetemperatur overførte man
 den viskose væske til en 50 cm^3 rundbundet kolbe. Man
 opvarmede under vakuum til fjernelse af flygtigt mate-
 riale og opnåelse af et ikke-destillerbart materiale,
 der ifølge nmr er rent. Udbytte: 3,0 g, 80%

30 ^1H nmr (CDCl_3):

	(ppm)	Integration	Henføres til
5	1,12	12H	Dublet af triplet, J = 1,16 Hz, 7,15 Hz, OCH ₂ CH ₃
	1,51	4H	Bred multiplet, PC ₂ H ₄ P
	1,7	8H	Bred triplet, J=7,4 Hz PCH ₂ CH ₂ OEt
10	3,4	8H	Dublet af kvartet, J=1,16 Hz, 7,15Hz, OCH ₂ CH ₃
	3,49	8H	Bred multiplet, PCH ₂ CH ₂ OEt
15	<u>³¹P[¹H] nmr δ=-33,17 ppm</u>		

Forbindelserne 2-38 blev fremstillet på lignende måde og karakteriseret ved hjælp af ¹H og ³¹P NMR (se 20 tabel 1). De nødvendige umættede etherprecursorer er enten kommercielt tilgængelige eller kan fremstilles ifølge litteraturen. Det findes en oversigt over fremstillingen af vinylethere (reference 2). De mest alment anvendelige fremgangsmåder til syntese er KOH elimine- 25 ring fra den tilsvarende β-halogenether (reference 3) og vinyludveksling (reference 4). Man fremstiller let allyliske ethere ved faseovergangsfremgangsmåder (reference 5 og 6).

30

Referencer

1. Inorganic Synthesis, vol 14, 10.
2. P. Fischer i "The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxy Compounds and their Sulphur Analogues". Del 2, (1980). S. Patai (editor), s. 35 761.
3. R.E. Ireland og D. Habich, Chem. Ber., 114, 1418

(1981).

4. W.H.Watanabe og L.E. Conlon, J. Am. Chem. Soc., 79, 2828 (1957).

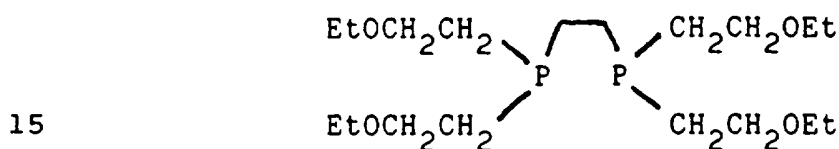
5. A. Merz, Ang. Chem. Int. Ed. Engl., 12, 846 (1973).

6. B. Boutevin et al., J. Fluorine Chem., 35, 399 (1987).

Eksempel 2

10 $[\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ Technetium(V)diphosphin-dioxo-kompleks

"P53" =



Materialer

Saltvand = 3,5 ml

"P53" = 10 μl

20 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^{(-)}\text{Na}^+$ generatoreluat 1,5 ml med 1,19 GBq/ml

Fremgangsmåde

De ovenfor nævnte ingredienser blev anbragt under nitrogen i en glasbeholder med septum-lukke og hen-

25 stod ved stuetemperatur ved pH 6,8 i 30 minutter. Den opnåede opløsning blev analyseret på forskellige måder nævnt nedenfor:

Chromatografiske data

30 De ovenfor nævnte opløsninger indeholder intet kolloid eller fri $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^{(-)}$ og tyder på, at technetium-komplekset findes i opløsningen med et udbytte på ca. 92%.

Saltvand	rf = 0,00
Methylethylketon	rf = 0,70
Acetonitril/vand 50:50	rf = 1,00

5 HPLC-Data

Komplekset eluerer som en skarp top efter ca. 7,2 minutter.

Gelelektroforese Data

- 10 Komplekset bevæger sig som et enkelt bånd mod katoden rf = -0,44 (- betegner en bevægelse mod katoden).

Resultater af biofordeling

- 15 Se tabellerne 2 og 3.

Eksempel 3

Undersøgelse over binding til plasma

- Man anbragte 1 ml prøver af plasma fra marsvin, 20 humanplasma eller saltvand som kontrol i 2 ml Eppendorfrør. Hertil satte man 100 µl portioner af de ^{99m}Tc præparater, der skulle undersøges. Man blandede ved at vende rørerne op og ned adskillige gange, udtog derefter en 50 µl prøve til tælling og overførte 25 resten af prøven (1050 µl) kvantitativt til toppen af en PD10 kolonne. Man lod prøven trænge ind i selve kolonnen, hvorefter man vaskede den med 1,5 ml saltvand. Først udtog man endnu en 2,5 ml prøve til tælling (dødrumfang) og derefter samlede man 0,5 ml portioner, 30 indtil man ialt havde benyttet 16 ml til at eluere kolonnen. Denne behandling er rutineagtig (for et kompleks der ikke binder uspecifikt, dvs. irreversibelt til komponenterne i kolonnen) til kvantitativt at eluere al aktivitet fra kolonnen. Man talte de samlede fraktioner 35 i en γ-brøndstøller og foretog en afbildning af procentvis udvinding ved hjælp af den første præprøve og de

kumulative tællinger.

Den procentiske genudvinding af Tc99m aktiviteten opnået under anvendelse af kompleks a) baseret på P53 liganden var som følger:

5	-	saltvand (kontrol)	90,82%
	-	humanplasma	65,23%
	-	marsvineplasma	90,34%

Genudvindingen fra humant serum betragtes som tilfredsstillende, selvom den er mindre end de andre to værdier og tages som et tegn på, at komplekset ikke i væsentlig grad binder til nogen komponenter i humant plasma.

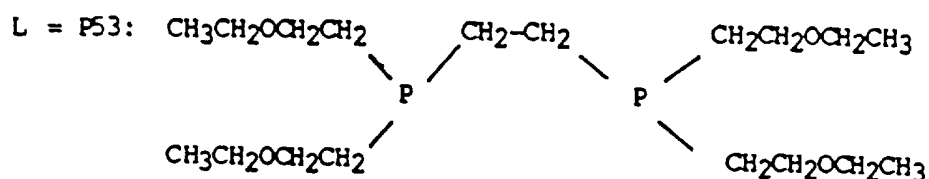
15 Eksempel 4

Man fremstillede Tc-99m komplekser med formelen $[\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ ved den almene fremgangsmåde fra eksempel 2, men under anvendelse af forbindelserne 2-38 i stedet for forbindelse 1 (P53). Biofordelingen i rotter af de 20 dannede komplekser ses i tabel 4.

Eksempel 5

Technetium(III)diphosphin-dichlor-kompleks $[\text{TcCl}_2\text{L}_2]^+$

25



30

Syntese

35

Materialer

	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5 mg
	P53	10 μl
	EGTA	15 mg
5	NaCl	100 mg
	EtOH	2 ml
	$^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ (aq)	0,4 ml - 4BGq generatoreluat
	Saltvand	2,6 ml

10 EGTA = ethylenglycol-0,0'-bis(2-aminoethyl)-
N,N,N',N'-tetraeddikesyre

Man fremstillede en purpurfarvede ethanolisk opløsning af FeCl_3 og P53 og satte den til en vandig opløsning, der indeholdt de øvrige ingredienser. Den
15 opnåede blanding blev opvarmet til 120°C i 60 minutter, hvorved farven ændredes til bleggul. De opnåede produkter blev analyseret på forskellig måde som angivet nedenfor:

20 Chromatografi-Data:

De ovenfor nævnte opløsninger indeholdt intet kollid eller frit $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$, et tegn på at technetiumkomplekset findes i opløsning med ca. 85-95% udbytte.

25	Saltvand	rf = 0,10
	Methylethylketon	rf = 0,75
	Acetonitril/vand 50:50	rf = 0,9 (bred)

HPLC-Data

30 Komplekset eluerer som en skarp top efter ca. 9,8 minutter (der findes en <10% top af urenheder ved 8,9 minutter).

Gelelektroforese Data

Komplekset bevæger sig som et enkelt forbindelse mod katoden, $r_f = -0,42$ (- betegner en bevægelse mod katoden).

5

Resultater af biofordeling

Tabel 5 i rotter

- Tc^{III} -P53-komplekset viser godt optag i hjertet hos rotter og marsvin en god fjernelse fra blod og lever, men vaskes hurtig ud af hjerterne.

10 Tabel 6 i marsvin

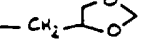
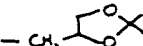
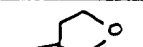
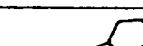
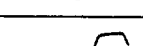
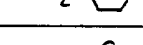
Resultat af plasmabinding:

15 Dette kompleks viser en mulig let vekselvirkning med humanplasma (genudvinding 93,8%).

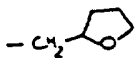
Tabel 1

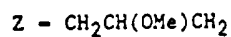
Y₂PzPY₂

Forb. nr.	Y _r	³¹ P NMR δ/ppm	¹ H NMR; δ (ppm)						
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	andet
1	-CH ₂ CH ₂ OEt	-33.1	1.7 (m) 1.5 (m)	3.5 (m) 3.4 (q)			1.1 (t)		
2	-CH ₂ CH ₂ OMe	-33.0	1.77(m) 1.58(m)	3.56(m)		3.34(s)			
3	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OMe	-28.5	1.75(m) 1.55(m)	3.3 (t)		3.2 (s)		1.48(m)	
4	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	-26.0	1.8 (m) 1.6 (m)	3.4 (m)			1.2 (t)	1.4 (m)	
5	-CH ₂ OEt	-30.6	1.78(m)	3.6 (q) 3.9 (m)			1.3 (t)		
6	-CH=CHOEt	-55.1	6.47 2.75(m)	3.9 (q)	4.61		1.3 (t)		
7	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OMe	-33.0	1.73(t) 1.5 (m)	3.5 (m)		3.3 (s)			
8	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OEt	-34.0	1.7 (t) 1.5 (m)	3.5 (m)		1.15(t)			
9	-CH ₂ CH ₂ OCF ₂ CF ₂ H	-32.1	1.85(t) 1.55(t)	4.1 (m)					CF ₂ H 5.62(tt)
10	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CF ₃	-26.9	1.6 (m) 1.5 (m)	3.75(q) 3.6 (t)					
11	-CH ₂ CHMeOMe	-34.6	1.7 (m) 1.5 (m)		3.4 (m)	3.3(s)			Me 1.08(d)
12	-CH ₂ CHMeOMe	-25.3	1.57(m)	3.2(m)		3.4(s)	0.98(t)		
13	-CH ₂ CHMeOEt	-33.6 -34.4	1.70(m) 1.48(m)	3.30(m)	4.50(m)		1.12(t)		Me 1.18(d)
14	-CH ₂ CHMeCH ₂ OMe	-37.1	1.7(m) 1.5(m)	3.2(m)		3.3(s)			Me 0.98(d)

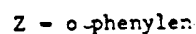
Forb. nr.	Y.	³¹ P NMR δ/ppm	¹ H NMR; δ (ppm)						
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	and/or
15	-CH ₂ CH ₂ CHMeOMe	-25.3	1.42(m)		3.3 (m)	3.2 (s)			Me 1.08(d)
16	-CH ₂ CH ₂ CMe ₂ OMe	-22.7	1.5(m) 1.3(m)			3.1(s)		1.15(m)	CMe ₂ 1.09(s)
17	-CH ₂ CH(CH ₂ OMe) ₂	-35.8	1.8 (m) 1.37(m)	3.65(m) 3.3(m)		3.2(s)			CH ₂ CH 1.1(m)
18	-CH ₂ CH(CH ₂ OEt) ₂	-35.7	1.9 (m) 1.4 (m)	3.4 (m)			1.1 (t)		CH ₂ CH 1.15(m)
19	-CH ₂ CH ₂ CH(OMe) ₂	-25.3	1.8 (m) 1.6 (m)		4.43(t)	3.38(s)			
20	-CH ₂ CH ₂ CH(OEt) ₂	-25.3	1.7 (m) 1.4 (m)	3.5 (m)	4.45(t)		1.15(t)		
21		-34.3 -35.2	1.75(d) 1.60(m)	3.9(brs) 3.4(brs)	4.1(brs)				OCH ₂ O 4.70, 4.85(s)
22		-36.0 (m)	1.75(d)	3.55(m)	4.1(m)				CMe ₃ 1.40, 1.25(s)
23		-8.9 (m)	2.13 (m)	3.75(m)				1.6 (m)	
24		-34.5 (m)	1.5(m) 1.9(m)	3.80(m)	3.55(m)			1.7 (m)	
25		-39.5 (m)	1.85 1.7	3.5 (t)				1.45(m)	CH ₂ CH 1.56(m)
26		-33.4	1.5(m)	3.6 (m)	3.2 (m)				
27	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ OMe	-32.4	2.0(m) 1.8(m)	3.6 (m)		3.17(s) 3.19(s)			
28	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ OEt	-33.4	1.85(t) 1.7(t)	3.4 (q) 3.6 (m)		3.2 (s)	1.2 (t)		
29	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ OPr	-32.9	1.7(m) 1.5(m)	3.5 (m) 3.3 (m)		3.27(s)	0.89(t)		
30	-CH ₂ CH ₂ OMe -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	-30.7	1.7(m) 1.5(m)	3.5 (m)		3.37(s)	1.1 (t)		
31	-CH ₂ CH ₂ OEt -CH ₂ CH ₂ OiPr	-32.9	1.7(m) 1.5(t)	3.48(m) 3.37(q)			1.1 (t)		CMe ₃ 1.18(m)
32	-CH ₂ CH ₂ OEt -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ F	-32.8	1.7(m) 1.5(t)	3.5 (m) 3.41(q)			1.12(t)		CH ₂ F 4.5(dt)



Forb. nr.	Y.	³¹ P NMR δ/ppm	¹ H NMR: δ (ppm)						
			CHP, CH ₂ P	OCH ₂	OCH	OMe	OCH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	andet
33	-CH ₂ OEt	-35.2	1.78 (m)	3.84 (m) 3.64 (q)			1.33 (m)		
34	-CH ₂ CH ₂ OEt	-39.0	1.8 (m) 1.55 (m)	3.6 (m) 3.4 (q)			1.15 (t)		
35		-32.0 (m)	1.8 (m)	3.65 (m)	3.85 (m)			1.5 (m) 1.2 (m)	

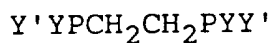


36	-CH ₂ CH ₂ OEt	-40.9	1.8 (m)	3.5 (m)		3.37 (m)	1.1 (t)		
----	--------------------------------------	-------	---------	---------	--	----------	---------	--	--



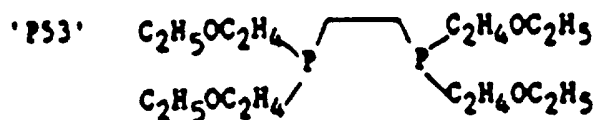
37	-CH ₂ CH ₂ OEt	-45.1	2.3 (m)	3.65 (m) 3.25 (q)			1.1 (t)		Arom 7.2 (m)
38	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OEt	-38.0	1.9 (m)	3.5 (m) 3.4 (q)			1.15 (t)	1.8 (m)	Arom 7.3 (m)

Bemærk: Forbindelserne 27-32 har andre Y-substituenten,
dvs. de har den almene struktur



Tabel 2

Biofordeling i rotter $[\text{TcO}_2(\text{P53})_2]^+$



Tid p.i. in vivo	2 min		60 min	
	% injiceret dosis/organ			
	Gn.snit	Std.afv.	Gn.snit	Std.afv.
Hjerte	1.66	0.11	1.68	0.13
Blod	2.25	0.43	0.28	0.00
Muskel	31.6	9.3	31.6	2.4
Lunge	1.44	0.05	0.65	0.20
Lever	14.1	1.3	1.62	0.34
Lever + GI	37.8	2.9	42.5	3.5
Nyre + Urin	13.2	1.8	9.29	2.53
Hjerne	0.03	0.05	0.02	0.01

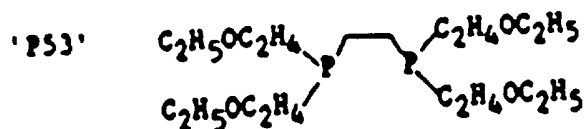
Forhold tællinger/gram

Hjerte/blod	10.5	1.8	86.4	9.8
Hjerte/muskel	5.94	2.57	5.74	0.93
Hjerte/lever	1.52	0.08	14.4	1.8
Hjerte/lunge	2.0	0.3	4.3	1.9

17

Tabel 3

Data for biofordeling i marsvin [$\text{TcO}_2(\text{P53})_2$]⁺



Tid p.i. in vivo	2 min				60 min	
	% injiceret dosis/organ					
	Gn.snit	Std.afv.	Gn.snit	Std.afv.		
Hjerte	1.33	0.14	0.99	0.12		
Blod	3.11	0.80	0.41	0.07		
Muskel	30.0	4.4	43.4	28.4		
Lunge	1.14	0.19	0.47	0.03		
Lever	11.6	2.5	2.13	0.56		
Lever + GI	38.7	4.1	44.6	2.8		
Nyre + Urin	16.7	1.2	16.1	1.4		
Hjerne	-	-	-	-		

Forhold tællinger/gram

Hjerte/blod	10.9	2.7	61.9	12.0
Hjerte/muskel	6.12	0.44	4.10	2.09
Hjerte/lever	1.90	0.87	7.51	2.40
Hjerte/lunge	1.2	0.2	2.0	0.2

Tabel 4

Biofordeling i rotter af $\text{TcO}_2(\text{phosphin})_2^+$

Forb.	% injiceret dosis/organ						Forhold tællinger/g			
	Hjerte		Blod		Lever		Hjerte/blod		Hjerte/lever	
	2min	60min	2min	60min	2 min	60 min	2 min	60 min	2 min	60 min
1	1.66	1.68	2.25	0.28	14.1	1.62	10.5	86.4	1.52	14.4
2	0.66	0.17	19.85	0.54	5.90	2.37	0.44	5.4	1.57	1.17
3	0.44	0.09	18.8	0.77	3.62	1.35	0.35	1.82	1.71	0.88
4	1.00	0.96	7.46	0.73	18.8	6.96	1.96	20.0	0.81	2.13
5	0.54	0.27	12.4	1.63	33.1	8.85	0.68	2.6	0.20	0.37
6	0.58	0.46	15.6	3.26	44.3	30.6	0.61	2.2	0.18	0.19
8	0.54	0.42	11.0	1.69	19.0	12.0	0.72	4.0	0.41	0.46
10	0.43	0.14	40.5	7.59	35.2	48.8	0.17	0.3	0.16	0.04
11	0.81	0.62	9.45	1.93	20.3	12.0	1.27	5.70	0.57	0.75
12	0.70	0.48	11.7	1.63	25.2	9.72	1.04	4.7	0.39	0.63
13	1.21	0.96	7.17	1.77	22.0	10.6	2.54	7.9	0.70	1.25
14	0.41	0.05	15.4	1.02	5.80	1.54	0.41	0.7	0.98	0.39
15	0.62	0.51	12.2	0.67	8.22	2.24	0.70	9.4	1.01	2.48
16	0.79	0.54	11.4	1.58	19.2	7.71	1.01	4.69	0.58	0.96
17	1.14	0.86	5.86	1.03	17.1	7.88	2.99	13.9	0.92	1.59
18	0.58	0.41	24.2	5.78	35.1	36.0	0.37	1.0	0.24	0.14
19	0.46	0.03	18.8	0.88	3.27	0.67	0.37	0.6	1.29	0.76
20	1.01	0.81	7.14	1.52	24.50	14.90	1.95	7.9	0.50	0.69
21	0.37	0.04	18.6	1.14	9.83	1.95	0.33	0.5	0.58	0.26
22	0.99	1.00	10.4	1.23	15.7	3.41	1.20	12.3	0.79	3.99
24	1.82	1.42	3.92	0.55	16.4	8.56	6.98	39.7	1.74	2.62
25	0.40	0.04	18.10	1.51	5.74	1.60	0.34	0.41	0.94	0.34
28	0.82	0.69	9.0	0.73	11.0	2.94	1.62	15.5	1.28	3.93
29	1.23	1.15	8.75	1.64	18.6	11.5	2.26	11.5	0.95	1.40
30	0.73	0.70	9.52	0.34	7.69	1.89	1.14	27.4	1.28	4.24
31	1.21	0.99	6.88	1.22	25.0	12.4	3.05	13.4	0.84	1.21
32	0.85	0.81	5.85	0.38	10.8	1.78	2.31	33.2	1.27	7.46
33	0.50	0.29	17.9	3.20	39.4	11.4	0.43	1.3	0.16	0.29
34	0.41	0.16	19.5	4.56	29.7	10.9	0.34	0.52	0.22	0.21
35	0.59	0.32	10.5	1.44	28.2	10.7	0.88	3.8	0.28	0.46
36	1.05	0.73	10.8	2.18	18.8	6.64	1.45	5.69	0.73	1.62
37	0.82	0.54	12.4	3.25	29.7	12.0	0.99	2.62	0.35	0.63

19

Tabel 5

Biofordeling i rotterKompleks: [Technetium III dichlor-(P53)₂]⁺ kation

	2 min		60 min	
Tid . p.i. in vivo	% injiceret dosis/organ			
	Gen.snit	Std.afv.	Gen.snit	Std.afv.
Hjerte	1.51	0.20	0.16	0.01
Blod	5.24	0.11	0.71	0.03
Muskel	34.92	12.89	11.68	1.69
Lunge	1.45	0.08	0.47	0.18
Lever	28.87	4.71	4.78	0.28
Lever+GI	41.13	5.54	61.34	0.90
Nyre+Urin	4.48	0.56	4.95	1.00
	Forhold tællinger/g			
Hjerte/blod	3.90	0.45	3.09	0.07
Hjerte/muskel	4.68	1.40	1.41	0.20
Hjerte/lever	0.64	0.10	0.46	0.03

Tabel 6

Biofordeling i marsvinKompleks: [Technetium III-dichlor(P53)₂]⁺ kation

Tid p.i. in vivo	2 min		60 min	
	% injiceret dosis/organ			
	Gen.snit	Std.afv.	Gen.snit	Std.afv.
Hjerte	1.89	0.27	0.13	0.01
Blod	3.50	0.64	0.58	0.09
Muskel	61.65	19.29	15.16	2.19
Lunge	3.11	0.46	0.30	0.04
Lever	13.74	2.81	3.16	0.71
Lever+GI	18.72	4.54	62.38	19.4
Nyre+Urin	6.98	1.49	3.20	1.07
	Forhold tællinger/g			
Hjerte/blod	12.72	1.68	5.35	1.08
Hjerte/muskel	4.48	2.44	1.13	0.17
Hjerte/lever	2.13	0.44	0.72	0.19

P A T E N T K R A V

1. Ligand, k e n d e t e g n e t ved, at den har den almene formel

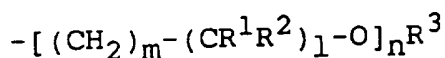


hvori

Z betegner en C_{2-3} ligekædet alkylengruppe eller o-phenylen, idet disse eventuelt er substitueret med C_1-C_4 alkoxy eller alkoxyalkyl;

10 Y der er ens eller forskellige, hver betegner mættet carbonhydrid eller mættet fluorcarbonhydrid, der indeholder 2-8 carbonatomer og 1-3 etheroxygenatomer, idet de 4 Y-grupper tilsammen indeholder mindst 13 carbonatomer.

15 2. Ligand ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at grupperne Y, der er ens eller forskellige, hver har den almene formel



20 hvori

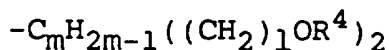
l er 0-1; m er 1-3, idet $(l+m)$ er 1-3; og n er 1-3; idet når l er 0, er R^3 $-C_2H_5$, $i-C_3H_7$ eller $-CH_2-CH_xF_{3-x}$, hvor x er 0-2; og når l er 1, er R^1 og/eller R^2 $-CH_3$ eller H, og R^3 er $-CH_3$ eller $-C_2H_5$.

25 3. Ligand ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at n er 1.

4. Ligand ifølge et vilkårligt af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at Z er $-C_2H_4-$ og hver Y er $-C_2H_4OC_2H_5$.

30 5. Ligand ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at hver Y-gruppe omfatter en 5- eller 6-leddet ring af C og O atomer.

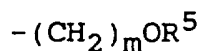
6. Ligand ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at hver Y-gruppe har den almene formel:



hvor

l er 0-1; m er 1-3, idet (l+m) er 1-3; og R⁴ er C₁-C₃ alkyl eller fluoralkyl.

- 5 7. Ligand ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de to Y-grupper bundet til hvert P er forskellige og er udvalgt blandt sådanne med den almene formel:



10 hvor

m er 1-3, og R⁵ er C₁-C₄alkyl eller fluoralkyl.

8. Kationisk kompleks af technetium-99m med en ligand ifølge et vilkårligt af kravene 1-7.

9. Kompleks ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t
15 ved, at det har formelen [TcL₂X₂]⁺ eller [TcL₂O₂]⁺, hvor L er liganden, og X er en monodentat ligand for Tc.

10. Kompleks ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at det har formelen [TcL₂O₂]⁺, hvor L er en ligand med formelen

20

