

63.684/SZE

## K I V O N A T

Eljárás fémeket tartalmazó kelát komplexek alkalmazására  
a máj és az epe röntgendiagnosztikájában

Schering Aktiengesellschaft, BERLIN, DE

A bejelentés napja: 1995. 11. 20.

Elsőbbségei: 1994. 11. 30. (08/351,086) US

1995. 02. 13. (08/387,408) US

1995. 06. 07. (08/480,566) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/04547

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/16678

Eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületeknek, valamint ezekkel együtt a töltés kiegyenlítéséhez adott esetben szükséges, élettanilag elviselhető kationoknak az orvosi diagnosztikában, és különösen a máj és az epeutak komputer tomográfiai vizsgálatában való alkalmazására, ahol az (I) általános képletben

X jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom vagy egy 44-51 vagy 56-83 közötti rendszámú elem fémion-egyenértéke,

az egyik R<sup>1</sup> csoport jelentése -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(O)<sub>r</sub>-R<sup>2</sup> általános képletű csoport, ahol

az aromás gyűrű helyettesítője orto-, meta- vagy para-  
-helyzetben lehet, és

$r$  jelentése 0 vagy 1,

a másik  $R^1$  csoport jelentése pedig hidrogénatom, és

$R^2$  jelentése 1-6 szénatomot és 0-2 oxigénatomot tartalmazó  
szénhidrogéncsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy  
hidrogénatom,

ahol a karboxilcsoportok amidcsoportok formájában is lehetnek.

Az (I) általános képletű vegyületekben szereplő komp-  
lexált fém a cérium, prazeodim, gadolínium, diszprózium,  
holmium, erbium, itterbium, lutécium, hafnium, bizmut vagy  
ólom.

teljesítés (I)  
Gwalar

9800178

3 1 2 9 0

S.B.G. & K.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda

63.684/SZE

H-1062 Budapest, Andrásy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

A

Eljárás fémeket tartalmazó kelát komplexek alkalmazására  
a máj és az epe röntgendiagnosztikájában

Schering Aktiengesellschaft, BERLIN, DE

Feltalálók: MAIER Franz-Karl,	BERLIN, DE
BAUER Michael,	BERLIN, DE
KRAUSE Werner,	BERLIN, DE
SPECK Ulrich,	BERLIN, DE
SCHUHMAN-GIAMPIERI Gabriele,	BERLIN, DE
MÜHLER Andreas,	WAYNE, NJ, US
BALZER Thomas,	BERLIN, DE
PRESS Wolf-Rüdiger,	BERLIN, DE

A bejelentés napja: 1995. 11. 20.

Elsőbbségei: 1994. 11. 30. (08/351,086) US  
1995. 02. 13. (08/387,408) US  
1995. 06. 07. (08/480,566) US

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/04547

A nemzetközi közzététel száma: WO 96/16678

A jelen találmány tárgya eljárás fémkomplexek alkalmazására a máj és az epe röntgensugarak segítségével végzett diagnosztikájában (a kórisme felállításában), és különösen a komputer tomográfiában (számítógéppel vezérelt és kiértékelt, a test valamely részét rétegfelvételek sorozatával végigpásztázó röntgenvizsgálati módszerben).

A fokális (gócós) májbetegségek, és különösen a májban megjelenő áttétek és májdaganatok korai felismerése az onkológia (az orvostudomány rákkal foglalkozó ága) egyik legfontosabb diagnosztikai problémája. E célra négy képalkotó eljárás áll rendelkezésünkre, ezek a szcintigráfia, az ultrahangos leképezés, a komputer tomográfia és a mágneses rezonancián alapuló rétegfelvételek módszere. Mindegyik eljárásnak vannak specifikus előnyei és hátrányai, jelenlegi állapotukban egyikük sem optimális, és gyakorlatilag mindegyik esetében hasznos volna, ha volnának specifikus, jól elviselhető, vénásan beadható kontrasztanyagok [Harned, R. K., Chezmar, J. L., Nelson, R. C.: Imaging of patients with potentially resectable hepatic neoplasms: (Képalkotó módszerek a várhatóan operálható, valódi májdaganatban szenvedő betegeknél), AJR (American Journal of Roentgenology), 159, 1191 - 1194. (1992)].

A szcintigráfia túl csekély térbeli felbontást biztosít, és felhasználási területe az itt használt radiofarmakonok (a besugárzásos vizsgálatokhoz használható kontrasztanyagok) nem kellően nagy mértékű, vagy éppen túl nagy (csak kevés daganatfajta esetében használható) specificitása miatt korlátozott,

ezért e módszert a fent említett összefoglaló itt nem is említi. A szonográfia (ultrahangos képalkotás) jelenleg szintén nem kellően megbízható módszer a szolid fokális májelváltozások kimutatására, miután az ilyen elváltozások hangvisszaverő tulajdonságai gyakran nem különböznek kielégítő mértékben az egészséges májszövetétől. Csak a sebészeti műtétek közben, a máj feltárása után, és nagyfrekvenciás hanggenerátorok alkalmazásával lehet a májszövetben kisebb elváltozásokat kimutatni. A mágneses rezonancián alapuló tomográfia segítségével a teljes májat jó térbeli felbontással lehet vizsgálni, és - a mérési módtól függően - a szöveteket jól meg is lehet különböztetni. A mágneses rezonancia tomográfiához használható, vénásan beadható, jól elviselhető, hatékony kontrasztanyagok jelenleg klinikai kipróbálás alatt állnak, ezek tovább növelhetik e képalkotó eljárás hasznosságát. A módszer hátránya viszont, hogy a néhány percig tartó, nagyfelbontású mérés során a beteg elmozdulása révén hamis jelek képződhetnek, továbbá maga a berendezés igen drága; e tényezők korlátozzák a módszer hozzáférhetőségét.

A komputer tomográfia tulajdonképpen a májdiagnosztika ideális módszere. A modern berendezésekkel körülbelül 30 másodperc alatt, kitűnő térbeli felbontással a teljes májat leképezhetjük. A máj egyetlen rétegének felvétele körülbelül 1 másodpercet vesz igénybe, és ezáltal a légzés vagy a belek mozgása révén létrejövő elmozdulásoknak alig van szerepük. A komputer tomográfia költségei egyértelműen kisebbek, mint a mágneses rezonancia tomográfiáé. A kisebb szövetsűrűség-felbontás okozta hátrányt mindenesetre kontrasztanyagok alkalmazásával ellen-

súlyozni kell. A jelenleg klinikailag rendelkezésünkre álló kontrasztanyagokkal az alábbi lehetőségek léteznek:

- 1) a kontrasztanyagokat gyorsan, nagy dózisban (50 - 200 g), vénás injekció vagy infúzió formájában visszük be. Egyes esetekben felléphet egy néhány perces kontrasztkülönbség az elváltozások helye és a normális májszövet között, amely a perfúzió (a szöveteken való átáramlás), a szövetben jelenlevő vér térfogata és a sejten kívüli tér térfogatának különbségeiből adódik. Csak a már említett modern, nagyon gyors komputer tomográfokkal lehet a kontraszt anyagnak az ezen időszakban fellépő eloszlási különbségeit diagnosztikai célokra felhasználni.
- 2) Ha valamely, urológiai képalkotási módszerhez használatos kontrasztanyag legalább 120 g tömegű mennyiségét adjuk be, akkor 4 - 6 óra múlva a vizsgált személyek igen kis hányadánál erősebb kontraszthatást figyelhetünk meg a kontrasztanyagot felvevő egészséges, működő májszövet és a kontrasztanyagot a legtöbb esetben felvenni nem képes, elváltozott májszöveti gócok között. Ez a késleltetett pásztázás néven ismert módszer azonban nem elég megbízható, és nem lehet belőle kielégítő következtetéseket levonni, ezért nem is alkalmazzák rutinszerűen.
- 3) Az artériás portográfia (a májkapu vizsgálata) során katétert kell bevezetni, például az arteria mesentericába, a beteget ezután a komputer tomográf készülékhez viszik, majd a pásztázó vizsgálatot körülbelül 150 ml kontrasztanyag infúziója közben végzik el. Ez a módszer invazív

(a vizsgált személy testébe behatoló), időigényes és drága, jelenleg azonban ez adja a legbiztosabb információt arról, hogy vannak-e a májban áttételek, és hol. Ez az információ kulcsfontosságú arra nézve, hogy dönteni lehet: operálhatók-e az áttételek, vagy nem. Ezért a nagyobb ráfordítás ellenére műtétek előtt rendszeresen elvégzik az artériás portográfiás komputer tomográfiás vizsgálatot.

A fentiekben tárgyalt problémák azáltal jönnek létre, hogy a jelenleg rendelkezésünkre álló röntgen kontrasztanyagok eredetileg urológiai vizsgálatok céljára szolgáló termékek, amelyek a májban nem dúsulnak fel. Abból a célból, hogy ennek ellenére bizonyos kontrasztot érjünk el, a májat rövid ideig a véráram segítségével igen nagy mennyiségű kontrasztanyaggal árasztjuk el (ez az úgynevezett dinamikus scan, vagyis dinamikus pásztázás), vagy pedig a kontrasztanyag azon 1 - 2 %-nyi mennyiségét kíséreljük meg felhasználni, amely a betegek egy részénél egy későbbi időpontban még jelen van a máj működő szövetében (ez az úgynevezett késleltetett scan, vagyis késleltetett pásztázás).

Könnyen belátható, hogy szükség van egy jobb diagnosztikai módszerre a fokális májelváltozások vizsgálatához, miután a jelenleg rendelkezésünkre álló eljárások teljesítőképessége túl kicsi, az eljárások túl drágák, és túlságosan nagy terhelést jelentenek a betegek számára. Ezért már évtizedek óta számos kísérletet tettek vénásan beadható és a májra nézve specifikus röntgen kontrasztanyagok kifejlesztésére. A nagyszámú ki-próbált készítmény közül itt csak néhányat említünk (lásd az 1.

és 2. táblázatot is): a Thorotrast (tórium-oxid kolloid szuszpenziója) kitűnő kontrasztot eredményez a májban, de a szervezet nem választja ki. Az Ó-sugárzó tórium évtizedekkel az alkalmazása után májdaganatokat okozott. A Schering cég 1940-ben forgalomba hozta a Hepatoselectan nevű készítményt, amely egy háromszorosan jódozott olaj finom cseppecskéit tartalmazó emulzió. E készítményt a heveny mellékhatásai miatt ki kellett vonni a piacról. Más cégek és kutatócsoportok követő készítményeinek (EOE-13, Ag-60-99 jelzésű készítmények és más, hasonló) fejlesztését ugyanilyen problémák miatt már a klinikai kísérletek során felfüggesztették.

## 1. TÁBLÁZAT: EMULZIÓK

<u>Vénásan beadható olajos emulziók</u>			
Jelzés	Cég	Vizsgáló	A vizsgálat helyzete
AG 60-99	Guerbet	Lamarque	100 beteg, felfüggesztve
EOE 13	-	Vermess	több száz beteg, felfüggesztve
EOE 14	Abbott	-	csak preklinikai vizsgálatok
Perfluor-oktil- -bromid	Boehringer Ingelheim	Bruneton	a klinikai vizs- gálatokat fel- függesztették
Intraiodol	-	Lunderquist	a klinikai vizs- gálatokat fel- függesztették
<u>Artériába beadható olajos emulziók</u>			
Lipiodol	-	számos alkalmazó	nem engedélyezték

2. TÁBLÁZAT: LIPOSZÓMÁK

Liposzómák			
Jelzés	Cég	Vizsgáló	A vizsgálat helyzete
Amidotriozat vagy Iotrolan	-	Rosenberg	embereken erős mellékhatások, nem engedélyezték
Iopromid	Schering	Krause	állatkísérletek
Iopamidol	Bracco	Musu	állatkísérletek
Ioxaglat	Guerbet	Corot	állatkísérletek

A különálló részecskéket tartalmazó összes készítménynek (szuszpenzióknak, emulzióknak, liposzómáknak) a számos gyógyszerészeti problémán kívül még az a hátrányuk is megvan, hogy a röntgendiagnosztikához szükséges, magas dózisban (5 - 20 g) jellegzetes, nehezen elkerülhető mellékhatásokat okoznak. Ezért a 70-es években és a 80-as évek elején nagy erőfeszítéseket tettek, hogy olyan vízoldható röntgen kontrasztanyagokat találjanak, amelyek a komputer tomográfia céljára kielégítő mértékben feldúsulnak a májban. Az ilyen anyagok molekulánként hat jódatomot viselnek, és nem utolsósorban ezért egy részük állatkísérletekben nagyon hatásos, és jól elviselhető volt. Mindmáig azonban emberen a vizsgált jódtartalmú, vízoldható kontrasztanyagok egyike sem ért el olyan, kielégítően magas koncentrációt a májban, hogy ezáltal kilátásosnak t<sup>3</sup>nhetne a komputer tomográfia céljaira való kifejlesztése. A számos félresikerült próbálkozás egyik jellemző példáját közli az alábbi közlemény:

Mützel, W., Wegener O. H., Souchon, R. és Weinmann, H.-J.,  
Watersoluble contrast agents for computed tomography of the  
liver: experimental studies in dog (Vízoldható kontrasztanyagok  
a máj komputer tomográfiás vizsgálatahoz; állatkísérletek ku-  
tyán), a Contrast media in radiology (Kontrasztanyagok a ra-  
diológiában) című műben, szerkesztette: Amiel, Lyon 1981,  
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982, 320 - 323.  
oldal, 1. táblázat. Számos állatfajjal ellen-  
tétben, emberen  
ebben az esetben sem figyeltek meg kielégítő mértékű kontrasz-  
tot a májban.

Vénásan beadható kolegrafikumok (a képalkotó epevizsgálá-  
tokhoz használt anyagok), mint például az Iotroxinat és az  
Ioglycamat szelektíven feldúsulnak a májban. Kapacitását te-  
kintve ez a folyamat mindenesetre igen korlátozott. 5 Šg jód/ml  
plazma koncentráció mellett a májban még e koncentráció ötszö-  
röse érhető el, a plazma 50 Šg/ml jódkoncentrációja mellett a  
májban ennek már alig kétszerese, míg a plazma 500 Šg/ml jód-  
koncentrációja esetén a májban a koncentráció már egyértelműen  
ennél alacsonyabb, és emiatt diagnosztikai szempontból teljesen  
értéktelen, miután így nem lehet különbséget tenni az aktív, a  
jódban feldúsuló szövet, és az egyszerűen csak átmosott részek  
között. A komputer tomográfia viszont csak körülbelül 1 mg/ml-  
es és ennél nagyobb jódkoncentrációkat képes kielégítő bizton-  
sággal kimutatni [Speck, U., Mützel, W., Herz-Hübner, U.,  
Siefert, J. M., Pharmakologie der Iotroxinsäure, eines neuen  
intravenösen Cholegraphicums I. Pharmakokinetik und Radiologie  
beim Tier (Az Iotroxinsav, egy új, vénásan adható kolegrafikum

I. Farmakokinetikai és radiológiai állatkísérletek), Drug. Res., 28, 2143 - 2149. (1978)].

Továbbra is fenn kell tehát tartanunk azt a véleményt, hogy szükség van - előnyösen vízoldható, és ezáltal gyógyszerészetileg jól jellemezhető - stabil, a szervezet által elviselhető, specifikus és nem túl nagy dózisban hatásos röntgen kontrasztanyagokra. Az évtizedeken át tartó fáradozások ellenére eddig még egyetlen ilyen termék sincs forgalomban, sőt még a klinikai kipróbálás ígéretes állapotában sem. Nehéz ilyen készítményeket találni az állatkísérletes vizsgálatokban, mivel előre nem látható különbségek mutatkoznak abban a tekintetben, hogy a máj hogyan veszi fel, dúsítja fel és választja ki az adott szert. Továbbá, az állatkísérletekben kapott eredményeket az embereken kapott sok, csalódást okozó eredmény ismeretében nem tekinthetjük irányadónak egy anyag vagy anyagcsoport alkalmasságát vagy alkalmatlanságát illetően.

A mágneses rezonancia tomográfiához használt, fémtartalmú kontrasztanyagok a röntgensugarakat is elnyelik. Ezért néhány egyedi esetben megkísérelték ezeket az anyagokat a komputer tomográfiához is felhasználni [Schild, H. H. és munkatársai, Gadolinium DTPA (Magnevist<sup>R</sup>) als Kontrastmittel für die arterielle DSA [A dietilén-triamin-pentaecetsav (DTPA) gadolinium-komplexe (Magnevist<sup>R</sup>) mint kontrasztanyag az artériás DSA vizsgálatokhoz DSA = digitális szubtrakciós angiográfia, vagyis az erek számszerűen kiértékelte, különbségképzésen alapuló leképezése]], Fortschr. Röntgenstr. 160, 218 - 221. (1994); Quinn,

A. D. és munkatársai: Gd-DTPA: An alternative contrast medium for CT. (A dietilén-triamin-pentaecetsav (DTPA) gadolínium-komplexe: Egy újabb lehetséges kontrasztanyag a komputer tomográfiában), J. Comput. Assist. Tomogr. 18, 634 - 636. (1994)]. Figyelembe kell venni, hogy az eddig rendelkezésünkre álló fémkomplexek molekulánként csak egyetlen kontrasztképző fémiont kötnek meg, míg a jódozott röntgen kontrasztanyagok három vagy hat jódatomot tartalmaznak. Annak ellenére, hogy egyes fémionok a jódnál jobb hatást eredményeznek [Zwicker, C., Langer, M., Langer, R., Keske, U., Comparison of iodinated and noniodinated contrast media in computed tomography (A jódozott és nem jódozott kontrasztanyagok összehasonlítása a komputer tomográfiában), Invest. Radiol., 26, 162 - 164. (1991)], a jódozott kontrasztanyagokat még egyetlen lényegbevágó alkalmazás során sem helyettesítették fémkelátokkal.

A fémkelátok mint röntgen kontrasztanyagok alkalmazásának lényeges hátránya az, hogy molekuláikban számottevően kevesebb olyan elem van jelen, amely a röntgensugarakat elnyeli (a jódozott röntgen kontrasztanyagokban molekulánként három, illetve hat jódatom; a mágneses rezonancia tomográfiás vizsgálatokhoz használt kontrasztanyagokban molekulánként egyetlen fémion). Ennek megfelelően gyenge a kontrasztképzés, így a fémkomplexe-  
ket a röntgenvizsgálatokban eddig majdnem kizárólag csak kísérleti célokra használták. A mágneses rezonancia vizsgálatokban elegendőek a fémionok ilyen kis koncentrációi is, miután ezek a víz gyorsan kicserélődő protonjait befolyásolják, míg a röntgenvizsgálatokban magát a fémet kell láthatóvá tenni.

A jelen találmányi bejelentés alapjául szolgáló munka feladata az volt, hogy a képalkotó diagnosztika céljaira alkalmazható, fémkelát alapú gyógyászati anyagok közül kiválasszuk azokat, amelyek alkalmasak arra, hogy belőlük a máj és az epeutak diagnosztikai röntgenvizsgálata és különösen a komputer tomográfia céljaira használható kontrasztanyagokat készítsünk.

Ezt a feladatot a jelen találmány teljesítette, amint ezt a szabadalmi igénypontokkal jellemezzük. Így a találmány az igénypontokkal jellemzett tárgyra vonatkozik.

Azt találtuk, hogy a - valamely 44-51 vagy 56-83 közötti rendszámú fémből és egy komplexképző anyagból álló - fémkomplexek alkalmasak arra, hogy belőlük a máj és az epeutak erősebb kontrasztot adó komputer tomográfiás vizsgálatához használható kontrasztanyagokat készítsünk.

Így tehát az (I) általános képletű, ahol  
 $X$  jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogénatom vagy egy 44-51 vagy 56-83 közötti rendszámú elem fémion-egyenértéke,  
 az egyik  $R^1$  csoport jelentése  $-CH_2-C_6H_4-(O)_r-R^2$  általános képletű csoport, ahol  
 az aromás gyűrű helyettesítője orto-, meta- vagy para-helyzetben lehet, és  
 $r$  jelentése 0 vagy 1,  
 a másik  $R^1$  csoport jelentése pedig hidrogénatom, és  
 $R^2$  jelentése 1-6 szénatomot és 0-2 oxigénatomot tartalmazó szénhidrogéncsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy hidrogénatom,

ahol a karboxilcsoportok amidcsoportok formájában is lehetnek, vegyületekről, valamint ezekkel együtt a töltés kiegyenlítéséhez adott esetben szükséges, élettanilag elviselhető kationokról van szó.

Az (I) általános képletben szereplő  $R^1$  csoportként alkalmazhatunk helyettesített benzilcsoportokat, ilyenek például a metoxi-benzil-csoport, etoxi-benzil-csoport, propoxi-benzil-csoport, butoxi-benzil-csoport, pentoxi-benzil-csoport, benzil-oxi-benzil-csoport, metil-benzil-csoport, etil-benzil-csoport, propil-benzil-csoport, butil-benzil-csoport, pentil-benzil-csoport és a benzil-benzil-csoport. Előnyös  $R^1$  csoportok az etoxi-benzil-csoport és a butil-benzil-csoport. A benzilcsoportok helyettesítői 2-, 3- vagy 4-helyzetben, más szóval orto-, meta- vagy para-helyzetben lehetnek. Ezen belül előnyösek az orto- és para-helyzetű helyettesítők, és egészen különösen előnyösek a para-helyzetű csoportok.

Az  $R^1$  csoportok a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-undekán-dikarbonsav 4-es vagy 5-ös helyzetéhez kapcsolódhatnak, ahol előnyösek a 4-es helyzetben levő ilyen csoportok. A molekulában jelenlevő másik  $R^1$  csoport jelentése hidrogénatom.

Előnyösek az olyan csoportok, amelyek oxigénatomot tartalmaznak ( $r = 1$ ). Egészen különösen előnyös az etoxi-benzil-csoport.

E vegyületek  $R^2$  csoportként 1-6 szénatomos alkilcsoportokat tartalmazhatnak, ilyenek például a metilcsoport, etilcsoport, butilcsoport, pentilcsoport és a hexilcsoport. A 3-6 szénatomos alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szén-

láncúak, elágazó szénláncú ilyen csoportok például az izopropilcsoport, izobutilcsoport, terciér-butyl-csoport, neopen-tilcsoport és az izohexilcsoport. Az alkilcsoportok tartalmazhatnak azonban legfeljebb két oxigénatomot is (ahol a peroxoszármazékok természetesen nem jöhetnek számításba), ilyen csoportok például az etoxi-etil-csoport, [(etoxi)-etoxi]-etil-csoport és a metoxi-propil-csoport.

A fémionok közül előnyösek a lantanidák. A gyakorlati vizsgálati körülmények között elvégzett mérések (lásd a 8. példát) során a holmium, erbium és az itterbium alkalmasabbnak bizonyult, mint a mágneses rezonancia vizsgálatban szokásosan alkalmazott gadolínium és a diszprózium. A túlium magas ára miatt gazdasági szempontokból kevésbé alkalmas, de alapvetően ugyanúgy használható. Hasonló módon, alkalmazhatunk más elemeket is, különösen a lutécium, prazeodim, cérium, hafnium, ólom és a bizmut mutat előnyös tulajdonságokat.

A karboxilcsoportok amidcsoportok formájában is lehetnek, például alkil-amidok vagy dialkil-amidok formájában, ahol az alkilcsoportok 1-4 szénatomot tartalmaznak, az amidcsoport továbbá morfolidcsoport is lehet. Az amidcsoportok a karboxilcsoportokkal ellentétben nem viselnek negatív töltést. Ennek következtében a komplex elektromos töltése a karboxilcsoportnak amidcsoporttá való átalakítása során megváltozik. Rendszerint legfeljebb annyi karboxilcsoportot alakítunk át amidcsoporttá, hogy ezáltal elektromosan semleges komplex jöjjön létre.

Élettanilag elfogadható kationokként megemlítjük például a nátrium<sup>+</sup>-iont, kalcium<sup>2+</sup>-iont, magnézium<sup>2+</sup>-iont és a cink<sup>2+</sup>-

-iont, továbbá az alábbi szerves bázisok szerves kationjait: meglumin (N-metil-glükózamin), glükózamin, arginin, ornitin, lizin, 2-amino-1,3,4-butántriol és az etanol-amin.

A jelen találmány szerinti eljárás céljaira különösen kiemelkedően alkalmasak az alábbi vegyületek:

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav gadolínium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav itterbium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav prazeodim(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav cérium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav lutécium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav hafnium(IV)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav bizmut(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-5-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-benzil}-undekán-dikarbonsav itterbium-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav ólom(II)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav itterbium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav gadolínium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butil-benzil)-undekán-dikarbonsav itterbium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butil-benzil)-undekán-dikarbonsav prazeodim(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butil-benzil)-undekán-dikarbonsav hafnium(IV)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butil-benzil)-undekán-dikarbonsav bizmut(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butil-benzil)-undekán-dikarbonsav lutécium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butil-benzil)-undekán-dikarbonsav ólom(II)-komplexe,

valamint ezek sói és amidjai.

A jelen találmány szerinti vegyületek előállítására a szakemberek előtt ismeretes. E vegyületek közül néhányat, valamint előállításukat többek között az EP 0 405 704 számú európai szabadalmi bejelentés és a 4 880 008 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. A jelen bejelentés példáiban is leírunk olyan előállítási lehetőségeket, amelyeket egy szakember saját igényeinek megfelelően megváltoztathat, hogy így a kívánt vegyületekhez jusson.

Az említett fémkomplexeket előnyösen steril, vizes oldatok formájában alkalmazzuk. Az ilyen oldatok a röntgensugarakat elnyelő fémkomplexeken kívül tartalmazhatnak bizonyos szokásos gyógyászati segédanyagokat, például puffer-anyagokat, bázisokat, savakat, stabilizálószereket, oldásközvetítőket, az ozmózisnyomás és viszkozitás beállítására szolgáló anyagokat,

gyógyászati hatással rendelkező adalékokat is, továbbá a nehéz-fém-ionok jobb kiválasztása érdekében a szabad komplexképző anyagoknak, sójának vagy gyengén kötődő, élettanilag elfogadható ionokkal, például kétértékű kalcium-, magnézium- vagy cink-ionokkal képzett komplexének feleslegét. Az e célra alkalmas anyagok és ezek koncentráció-tartományai a szakemberek előtt ismeretesek, illetve a szakirodalomban megtalálhatók.

A fémkomplexeket előnyösen a kontrasztot adó fémionokra számítva 0,1 mól és 1,0 mól közötti koncentrációban használjuk. Alkalmazhatunk azonban ennél nagyobb vagy kisebb koncentrációkat is, a követelményektől és az adott vegyület oldhatóságától függően. A kontrasztnak a májban való megnöveléséhez szükséges dózis testtömeg-kilogrammonként körülbelül 0,1 - 1,5 mól, és előnyösen a 0,2 - 0,6 mól közötti tartományba esik.

Az adagolást az orvosi gyakorlatban szokásos módszerekkel végezhetjük. Előnyös változat az intravénás infúzió vagy injekció, amelyet körülbelül 1 perc és 30 perc közötti idő alatt adunk be.

Meglepő, hogy e fémkelátokkal - a molekulánkénti sugárzás-elnyelés tekintetében egyértelműen gyengébb kilátások ellenére - emberen most először, a májban a komputer tomográfia szempontjából tökéletesen kielégítő abszorpciót (elnyelést) értünk el anélkül, hogy még csak megközelítőleg is olyan magas dózist kellene alkalmaznunk, mint a nem-specifikus, jódozott röntgen kontrasztanyagok esetében. Ugyanakkor az is kitűnt, hogy az anyag a májban gyorsan feldúsul, és koncentrációja a komputer tomográfiás diagnosztikai eljáráshoz szükséges, kellően hosszú

ideig fenn is marad. Az adagolást elvégezhetjük nem-invazív (például intravénás) módon is. Az anyag elviselhetősége a szükséges dózistartományban (lásd fent) igen jó.

Összefoglalva meg kell állapítanunk, hogy az itt leírt vegyületcsalád alkalmazásával most először sikerült emberek májában egy olyan, specifikus kontrasztanyag feldúsulást elérnünk, amely a komputer tomográfia jelenleg rendelkezésünkre álló technikai szintje mellett használható diagnosztikai információt nyújt. Ez a megfigyelés annál inkább meglepő, miután

- ° évtizedek óta eredménytelenül kerestek ilyen célú készítményeket,
- ° a jódozott röntgen kontrasztanyagok nem feleltek meg a követelményeknek, annak ellenére, hogy a molekulák rendelkeztek az elméletileg szükséges összes tulajdonsággal, és bennük lényegesen nagyobb volt a kontrasztot adó elem mennyisége,
- ° a jelen találmány szerinti eljárás a mágneses rezonancia tomográfiában szokásosnál tízszer nagyobb dózist tesz szükségessé, ám anélkül, hogy ez észrevehetően lerontaná az élettani elviselhetőséget,
- ° az emberi májban a jelen találmány szerinti eljárás során elért koncentrációt már igen sok klasszikus jódozott röntgen kontrasztanyaggal elérték, de e szereket nem lehetett a fokális májelváltozások komputer tomográfias diagnózisának javításához felhasználni,
- ° arra nézve, hogy a kontrasztanyagok alkalmasak-e a máj komputer tomográfias vizsgálatában a kontraszt felerősítésére vagy

nem, az állatkísérletes eredmények eddig teljesen megbízhatatlanoknak bizonyultak.

A jelen találmány szerinti eljárást a továbbiakban - a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül - példákkal szemléltetjük.

### 1. példa

#### 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-5-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó lutécium-komplexe

##### a) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(tercier-butoxi-karbonil-metil)-5-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-di-tercier-butyl-észter

16,7 g (21,4 mmól) 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(tercier-butoxi-karbonil-metil)-5-(4-hidroxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-di-tercier-butyl-észtert (DOS 3710730 számú német szabadalmi leírás) feloldunk 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, és az oldathoz argon atmoszférában, 0°C hőmérsékleten hozzáadunk 0,94 g (23,5 mmól) 60 %-os, ásványi olajjal készült nátrium-hidrid-diszperziót. Utána az elegyet 15 percig keverjük, hozzáadunk 3,74 g (24,0 mmól) etil-jodidot, majd hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni, és további 4 órán át keverjük. Az elegyet úgy dolgozzuk fel, hogy feloldjuk toluolban, és az oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal többször kimossuk. A szerves részt elválasztjuk, magnézium-sulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként hexán, dietil-éter és trietil-amin

elegyét használjuk. A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, és az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 16,4 g (hozam: 94,8 %) színtelen olajat kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 63,92, H: 9,11, N: 5,20, O: 21,78;

talált: C: 63,77, H: 9,28, N: 5,13 %.

b) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-5-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó lutécium-komplexe

16,1 g (20 mmól), az a) lépésben leírt módon előállított vegyületet feloldunk 50 ml tetrahidrofuránban, hozzáadunk 60 ml 2 normál nátrium-hidroxid-oldatot, és az elegyet 2 órán át 60°C hőmérsékleten keverjük. Utána pH-ját tömény sósavval 1-re állítjuk, az oldószert egy forgó rendszerű desztilláló készülékben nagymértékben ledesztilláljuk, és a maradékot H<sup>+</sup>-formában levő kationcserélő gyantán kromatografálva tisztítjuk, eluensként vizes ammónium-hidroxid-oldatot használunk. Az elútmról az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot nagymértékben csökkentett nyomáson teljesen megszárítjuk. Így a szabad komplexképző anyagot kapjuk.

A pentasavat feloldjuk 250 ml vízben, és hozzáadunk 3,98 g (10 mmól) lutécium-oxidot. A kapott szuszpenziót 36 órán át 100°C hőmérsékleten keverjük, majd az oldatlan részeket kiszűrjük. Ezt követően az elegy pH-ját 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal 7,3-ra állítjuk. Ezután hozzáadunk 1,6 g aktív-szenet, és az elegyet 1 órán át 80°C hőmérsékleten keverjük. A

szenet kiszűrjük, és a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Ily módon 14,1 g (hozam: 94,8 %) színtelen, szilárd anyagot kapunk.

Analízis (vízmentes anyagra számítva):

számított: C: 37,16, H: 3,80, N: 5,65, O: 23,67, Lu: 23,53,

Na: 6,18;

talált: C: 37,03, H: 3,94, N: 5,51, Lu: 23,38,

Na: 5,90 %.

## 2. példa

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó itterbium-komplexe

### a) lépés

N-Benziloxi-karbonil-3-(2-hidroxi-fenil)-alanin-metil-észter

9,5 g (52,4 mmól) o-tirozint (2-hidroxi-fenil-alanin, Heraeus) 48 ml metanolban szuszpendálunk, a szuszpenziót jeges fürdőben lehütjük, és hozzácsepegtetünk 7,6 ml (105 mmól) tionil-kloridot. 1 óra múlva az elegyet forrásig melegítjük, és 3 órán át keverjük. Ezt követően éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Utána az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk metanolban, és a metanolt ledesztilláljuk. Ezt az oldást és desztillálást még kétszer megismételjük. Ezután a maradékot 50 ml vízben feloldjuk, az oldat pH-ját 1,5 mólos nátrium-karbonát-oldattal 8,5-re állítjuk, és a pH ellenőrzése mellett hozzáadunk 22,1 ml (63 mmól) klór-hangyasav-benzil-észtert. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a szerves részt elválasztjuk, vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton megszáritjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilika-

gélen kromatografáljuk, eluensként diklór-metán és etil-acetát elegyét használjuk. Ily módon 13,5 g (hozam: 78,2 %) színtelen olajat kapunk, amely lassan kikristályosodik.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 65,64, H: 5,82, N: 4,25, O: 24,29;

talált: C: 65,57, H: 5,68, N: 4,30.

b) lépés

N-Benziloxi-karbonil-3-(2-etoxi-fenil)-alanin-metil-észter

10,2 g (31 mmól), a fenti a) lépésben leírt módon előállított orto-fenolt 40°C hőmérsékleten feloldunk 6 ml N,N-dimetil-formamidban, és hozzáadunk 9,2 g (66,5 mmól) kálium-karbonátot és 0,3 ml vizet. Ezután hozzácsepegtetünk 5,7 ml (43,4 mmól) dietil-szulfátot, és az elegyet 3,5 órán át keverjük. Utána hozzáadunk 6,6 ml ammónium-hidroxid-oldatot, és az elegyet 1 órán át állni hagyjuk. Ezután kevés vizet adunk hozzá, és tercier-butil-metil-éterrel kirázzuk. A szerves részt elválasztjuk, híg kénsávvval és vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton megszáritjuk. A szárítószert kiszűrjük, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Ily módon 8,2 g (hozam: 74 %) színtelen olajat kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 67,21, H: 6,49, N: 3,92, O: 22,38;

talált: C: 67,09, H: 6,53, N: 3,77 %.

c) lépés

N-Benziloxi-karbonil-2-(2-etoxi-benzil)-2-amino-etanol

7,9 g (22 mmól), a fenti b) lépésben leírt módon előállított N-benziloxi-karbonil-3-(2-etoxi-fenil)-alanin-metil-észtert feloldunk 63 ml tercier-butyl-metil-éterben, és az oldathoz hozzáadunk 1,1 g (30,1 mmól) nátrium-bór-hidridet. Az elegyhez 5°C hőmérsékleten hozzáadunk 15 ml metanolt, és a reakcióelegyet 5 órán át állandó hőmérsékleten keverjük. Ezt követően hozzáadjuk 1,5 ml ecetsav 5 ml tetrahydrofuránnal készült oldatát, majd 9 ml vizet, és az egész elegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. Utána a szerves részt elválasztjuk, vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton megszáritjuk. A száritószert kiszűrjük, a szürletről az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Ily módon 7,25 g (hozam: 100 %) színtelen olajat kapunk, amely gyorsan kikristályosodik.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 69,28, H: 7,04, N: 4,25, O: 19,43;

talált: C: 69,32, H: 7,00, N: 4,18 %.

d) lépés

N-Benziloxi-karbonil-2-(2-etoxi-benzil)-1,4,7-triazaheptán-dihidroklorid

7,2 g (22 mmól), a fenti c) lépésben leírt módon előállított alkoholt feloldunk 18 ml tetrahydrofuránban, és szobahőmérsékleten hozzáadunk 4,9 ml (35 mmól) trietil-amint. Utána hozzáadjuk 2,54 ml (32,6 mmól) metán-szulfonsav-klorid 2 ml

tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a reakcióelegyet 6 órán át 20°C hőmérsékleten keverjük. Ezután 30 és 45°C közötti hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 22,2 ml (330 mmól) etiléndiamint. Utána a reakcióelegyet 50°C hőmérsékletre melegítjük, és 4 órán át keverjük. Ezután az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk etil-acetátban. Az oldatot vízzel mossuk, a szerves részt jeges fürdőben lehűtjük, és tömény sósavat adunk hozzá. A kivált csapadékot kiszűrjük, hideg izopropanollal mossuk, és 50°C hőmérsékleten megszárítjuk. Ily módon 7,5 g (hozam: 76,7 %) színtelen, szilárd anyagot kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 56,76, H: 7,03, Cl: 15,95, N: 9,45, O: 10,80;

talált: C: 56,62, H: 7,11, Cl: 15,80, N: 9,36 %.

e) lépés

2-(2-Etoxi-benzil)-1,4,7-triazaheptán-dihidroklorid

7,2 g (16,2 mmól), a fenti d) lépésben leírt módon előállított, benziloxi-karbonil-csoporttal védett amint 72 ml metanolban szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz hozzáadunk 1,08 g 10%-os csontszenes palládiumot és 0,5 ml vizet, majd normál nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogén-felvétel befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, és a szürletről az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 4,9 g (hozam: 97,5 %) színtelen, szilárd anyagot kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 50,33, H: 8,12, Cl: 22,85, N: 13,54, O: 5,16;

talált: C: 50,17, H: 8,34, Cl: 23,11, N: 13,40 %.

f) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(tercier-butoxi-karbonil-metil)-4-(2-  
-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-di-tercier-butyl-észter

11,2 g (81,5 mmól) kálium-karbonátot feloldunk 11 ml víz-  
ben, és 35°C hőmérsékleten hozzáadunk 4,8 g (15,5 mmól), a fen-  
ti e) lépésben leírt módon előállított triamint. Utána hozzá-  
csepegtetünk 12,5 ml (85,3 mmól) bróm-ecetsav-tercier-butyl-  
-észtert, és a reakcióelegyet 7 órán át 65°C hőmérsékleten ke-  
verjük. Ezt követően további 18 órán át szobahőmérsékleten ke-  
verjük, majd vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal kirázzuk.

A szerves részt nátrium-szulfáton megszáritjuk, az oldószert  
ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk,  
eluensként diklór-metán és metanol elegyét használjuk. A termé-  
ket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztillálva halvány-  
sárga színű olaj formájában 11,9 g (hozam: 95 %) pentaésztert  
kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 63,92, H: 9,11, N: 5,20, O: 21,78;

talált: C: 64,05, H: 9,23, N: 5,07 %.

g) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-etoxi-benzil)-un-  
dekán-dikarbonsav

11,75 g (14,5 mmól), a fenti f) lépésben leírt módon elő-  
állított pentaésztert feloldunk 86 ml metanolban, és hozzáadjuk  
4,65 g (116,3 mmól) nátrium-hidroxid 7,1 ml vízzel készült ol-  
datát. Az elegyet 4 órán át 65°C hőmérsékleten keverjük, majd a

metanolt ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és az oldószert ismét ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk vízben, és az oldat pH-ját savas ioncserélő gyanta segítségével 1,8-ra állítjuk. Az ioncserélő gyanta kiszűrése után a vizes oldatról az oldószert teljesen ledesztilláljuk, és a kapott pentasavat preparatív nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként víz és metanol pH = 2,5-re beállított elegyét használjuk. A terméket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízben ismét feloldjuk, és az oldatot fagyasztva szárítjuk. Hozam: 4,9 g (64 %).

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 52,37, H: 6,31, N: 7,97, O: 33,36;

talált: C: 52,19, H: 6,46, N: 7,88 %.

h) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó itterbium-komplexe

3,72 g (7,05 mmól), a fenti g) lépésben leírt módon előállított pentasavat 60°C hőmérsékleten feloldunk 19 ml vízben, és az oldathoz részletekben hozzáadunk 1,85 g (3,53 mmól) itterbium-karbonátot. A komplexképzés befejeződése után az oldatlan részeket kiszűrjük, az elegy pH-ját 7,0-ra állítjuk, majd 0,2 g aktívszénnel 10 percig 100°C hőmérsékleten keverjük. Ezután az aktívszénen kiszűrjük, és a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Ily módon 4,6 g (hozam: 88 %) színtelen, fagyasztva szárított anyagot kapunk.

Analízis (vízmentes anyagra számítva):

számított: C: 37,26, H: 3,81, N: 5,67, O: 23,74, Yb: 23,34,

Na: 6,20;

talált: C: 37,13, H: 4,02, N: 5,55, Yb: 23,18,

Na: 5,87 %.

### 3. példa

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-  
-benzil)-undekán-dikarbonsav-dimegluminsó itterbium-komplexe

2,9 g (5,5 mmól) 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-  
-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsavat (EP 0405704 számú eu-  
rópai szabadalmi bejelentés 8b. példája) 20 ml vízben szuszpen-  
dálunk, és a komplexképzés céljából 60°C hőmérsékleten hozzá-  
adunk 1,45 g (2,75 mmól) itterbium-karbonátot. A reakció leját-  
szódása után az elegyet metil-glükaminnal semlegesítjük. Az  
oldatlan részeket kiszűrjük, és a fémkomplexet úgy különítjük  
el, hogy a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Ily módon 5,7 g  
(hozam: 95,3 %) színtelen, fagyasztva szárított anyagot ka-  
punk.

Analízis (vízmentes anyagra számítva):

számított: C: 40,85, H: 5,93, N: 6,44, O: 30,88, Yb: 15,90;

talált: C: 40,67, H: 6,08, N: 6,17, Yb: 15,62 %.

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-di-(2-amino-1,3,4-bután-triol)-só itterbium-komplexe

A cím szerinti vegyületet az a) pontban leírttal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a komplex savat 2-amino-1,3,4-bután-triollal semlegesítjük.

c) 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó cérium-komplexe

A cím szerinti vegyületet a fenti a) pontban leírttal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a ligandumot (EP 0405704 számú európai szabadalmi bejelentés 8b. példája) cérium-karbonáttal reagáltatjuk, és nátrium-hidroxiddal semlegesítjük.

d) 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó itterbium-komplexe

2,1 g (4 mmól) 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsavat (EP 0405704 számú európai szabadalmi bejelentés 8b. példája) 15 ml vízben szuszpendálunk, és a komplexképzés céljából 60°C hőmérsékleten hozzáadunk 1,05 g (2 mmól) itterbium-karbonátot. A komplexképzés befejeződése után az elegyet 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. A komplex oldatát megsűrjük, és a cím szerinti vegyületet úgy kapjuk, hogy a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Ily módon 3,0 g (hozam: 100 %) szintelen, fagyasztva szárított anyagot kapunk.

Analízis (vízmentes anyagra számítva):

számított: C: 37,26, H: 3,81, N: 5,67, O: 23,74, Yb: 23,34,

Na: 6,20;

talált: C: 37,14, H: 4,11, N: 5,50, Yb: 23,22,

Na: 5,94 %.

e) 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriúmsó lutécium-komplexe

3,0 g (5,7 mmól) 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsavat (EP 0405704 számú európai szabadalmi bejelentés 8b. példája) 15 ml vízben szuszpendálunk, és a komplexképzés céljából 95°C hőmérsékleten hozzáadunk 1,07 g (2,7 mmól) lutécium-oxidot. A komplexképzés befejeződése után az elegyet 1 normál nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük. Ezután az oldatot megsűrjük, és a cím szerinti vegyületet úgy kapjuk, hogy a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Ily módon 3,9 g (hozam: 92 %) színtelen, fagyasztva szárított anyagot kapunk.

Analízis (vízmentes anyagra számítva):

számított: C: 37,16, H: 3,80, N: 5,65, O: 23,67, Lu: 23,53,

Na: 6,18;

talált: C: 37,02, H: 4,01, N: 5,53, Lu: 23,36,

Na: 5,87 %.

Hasonló módon állíthatjuk elő a megfelelő bizmut-komplexet (bizmut-oxi-karbonátból), a hafnium-komplexet (hafnium-hidroxidból), az ólom-komplexet (ólom-karbonátból), a lantán-komplexet (lantán-karbonátból), a diszprózium-komplexet (diszpró-

zium-oxidből), az erbium-komplexet (erbium-karbonátból), a terbium-komplexet (terbium-karbonátból), a holmium-komplexet (holmium-karbonátból) és a prazeodim-komplexet (prazeodim-karbonátból).

#### 4. példa

#### 3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-butoxi-benzil)- -undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium-komplexe

##### a) lépés

N-Benziloxi-karbonil-3-(2-butoxi-fenil)-alanin-metil-észter

5,0 g (15,2 mmól), a 2. példa a) lépésében leírt módon előállított orto-fenolt 40°C hőmérsékleten feloldunk 4 ml N,N-dimetil-formamidban, majd hozzáadunk 4,5 g (31,1 mmól) kálium-karbonátot és 0,2 ml vizet. Ezután hozzácsepegtetünk 2,1 g (15,5 mmól) n-butyl-bromidot, és a reakcióelegyet 5 órán át keverjük. Ezt követően hozzáadunk 3,2 ml ammónium-hidroxid-oldatot, majd az egész elegyet 1 órán át állni hagyjuk. Ezt követően kevés vizet adunk hozzá, és tercier-butyl-metil-éterrel kirázzuk. A szerves részt elválasztjuk, híg kénsavval és vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton megszárítjuk. A szárítószert kiszűrjük, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Ily módon 4,7 g (hozam: 80,2 %) színtelen olajat kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 68,55, H: 7,06, N: 3,63, O: 20,75;

talált: C: 68,42, H: 7,18, N: 3,59 %.

b) lépés

N-Benziloxi-karbonil-2-(2-butoxi-benzil)-2-amino-etanol

3,9 g (11 mmól), a fenti a) lépésben leírt módon elő- állított N-benziloxi-karbonil-3-(2-butoxi-fenil)-alanin-metil-észtert feloldunk 30 ml tercier-butyl-metil-éterben, és az oldathoz hozzáadunk 0,55 g (15 mmól) nátrium-bór-hidridet. Utána 3°C hőmérsékleten hozzáadunk 8 ml metanolt, és az elegyet 5 órán át állandó hőmérsékleten keverjük. Ezt követően hozzáadjuk 0,8 ml ecetsav 3 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd 5 ml vizet, és az elegyet 10 percig szobahőmérsékleten keverjük. A szerves részt elválasztjuk, vízzel mossuk, és nátrium-szulfáton megszáritjuk. A szárítószert kiszűrjük, a szürletről az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografálva tisztítjuk. Ily módon 3,4 g (hozam: 86,5 %) színtelen olajat kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 70,56, H: 7,61, N: 3,92, O: 17,90;

talált: C: 70,43, H: 7,60, N: 4,07 %.

c) lépés

N-Benziloxi-karbonil-2-(2-butoxi-benzil)-1,4,7-triazaheptán- -  
dihidroklorid

3,1 g (8,8 mmól), a fenti a) lépésben leírt módon előállított alkoholt feloldunk 8 ml tetrahidrofuránban, és szobahőmérsékleten hozzáadunk 2,0 ml (14 mmól) trietil-amint. Ezután az elegyhez hozzáadjuk 1,02 ml (13 mmól) metán-szulfonsav-klorid 1 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát, és a reakció-

elegyet 5 órán át 20°C hőmérsékleten keverjük. Ezután 35°C és 45°C közötti hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 8,9 ml (132 mmól) etilén-diamint. Utána az elegyet 50°C hőmérsékletre melegítjük, és 3 órán át keverjük. Ezt követően az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk etil-acetátban. Az oldatot vízzel mossuk, a szerves részt jeges fürdőben lehűtjük, és tömény só-savat adunk hozzá. A kivált csapadékot kiszűrjük, hideg izopropanollal mossuk, és 50°C hőmérsékleten megszárítjuk. Ily módon 3,8 g (hozam: 91,4 %) sárgásszínű, szilárd anyagot kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 58,47, H: 7,47, Cl: 15,01, N: 8,89, O: 10,16;

talált: C: 58,28, H: 7,24, Cl: 14,93, N: 8,73 %.

d) lépés

2-(2-Butoxi-benzil)-1,4,7-triazaheptán-dihidroklorid

3,6 g (8,1 mmól), a fenti c) lépésben leírt módon előállított, benziloxi-karbonil-csoporttal védett amint 35 ml metanolban szuszpendálunk, hozzáadunk 0,4 g 10 %-os csontszenes palládiumot és 0,3 ml vizet, majd normál nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük. A hidrogén-felvétel befejeződése után a katalizátort kiszűrjük, és a szürletről az oldószert ledesztilláljuk. Ily módon 2,4 g (hozam: 87,6 %) sárgásszínű, szilárd anyagot kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 53,25, H: 8,64, Cl: 20,96, N: 12,42, O: 4,73;

talált: C: 53,08, H: 8,72, Cl: 21,23, N: 12,29 %.

e) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(tercier-butoxi-karbonil-metil)-4-(2-butoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-di-tercier-butyl-észter

5,3 g (38,8 mmól) kálium-karbonátot feloldunk 5 ml vízben, és 35°C hőmérsékleten hozzáadunk 2,3 g (7,4 mmól), a fenti d) lépésben leírt módon előállított triamin-dihidrokloridot. Utána hozzácsepegtetünk 5,9 ml (40,6 mmól) bróm-ecetsav-tercier-butyl-észtert, és a reakcióelegyet 8 órán át 60°C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vizet adunk hozzá, és etil-acetáttal kirázzuk. A szerves részt nátrium-szulfáton megszáritjuk, az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk, eluensként etil-acetát és acetonelegyet használjuk. A terméket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztillálva szintelen olaj formájában 5,3 g (hozam: 85,7 %) pentaésztert kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 64,64, H: 9,28, N: 5,03, O: 21,05;

talált: C: 64,77, H: 9,34, N: 4,88 %.

f) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-butoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav

5,11 g (6,3 mmól), a fenti e) lépésben leírt módon előállított pentaésztert feloldunk 40 ml metanolban, és hozzáadjuk 2,02 g (50,6 mmól) nátrium-hidroxid 3,1 ml vízzel készült oldatát. Az elegyet 3 órán át 55°C hőmérsékleten keverjük, majd a metanolt ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és az oldó-

szert ismét ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk vízben, és az oldat pH-ját savas ioncserélő gyantával 1,9-re állítjuk. Az ioncserélő gyantát kiszűrjük, és a vizes oldatról az oldószert teljesen ledesztilláljuk. A pentasavat preparatív nagyfelbontású folyadék-kromatográfiás módszerrel tisztítjuk, eluensként víz és metanol pH = 2,8-ra állított elegyét használjuk. A terméket tartalmazó frakciókról az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízben ismét feloldjuk, és az oldatot fagyasztva szárítjuk. Ily módon 2,9 g (hozam: 82,8 %) színtelen, fagyasztva szárított anyagot kapunk.

Analízis (oldószermentes anyagra számítva):

számított: C: 54,05, H: 6,71, N: 7,56, O: 31,58;

talált: C: 53,91, H: 6,76, N: 7,39 %.

g) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-butoxi-benzil)-  
-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium-komplexe

2,48 g (4,7 mmól), a fenti f) lépésben leírt módon előállított pentasavat 85°C hőmérsékleten 20 ml vízben szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz részletekben hozzáadunk 0,85 g (2,35 mmól) gadolínium-oxidot. A komplexképzés lejátszódása után az oldatlan részeket kiszűrjük, az elegy pH-ját 7,2-re állítjuk, és 0,2 g aktívszénnel 10 percig 90°C hőmérsékleten keverjük. Ezután az aktívszént kiszűrjük, és a szűrletet fagyasztva szárítjuk. Ily módon 3,5 g (hozam: 98,8 %) színtelen, fagyasztva szárított anyagot kapunk.

Analízis (vízmentes anyagra számítva):

számított: C: 39,84, H: 4,28, N: 5,58, O: 23,35, Gd: 20,86,

Na: 6,10;

talált: C: 39,73, H: 4,39, N: 5,47, Gd: 20,71,

Na: 5,94 %.

5. példa

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-5-(4-[2-(2-etoxi-  
-etoxi)-etoxi]-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó itterbi-  
um-komplexe

a) lépés

3,6,9-Triaza-3,6,9-trisz(tercier-butoxi-karbonil-metil)-5-(4-  
-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-benzil)-undekán-dikarbonsav-di-ter-  
cier-butyl-észter

16,7 g (21,4 mmól) 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(tercier-  
-butoxi-karbonil-metil)-5-(4-hidroxi-benzil)-undekán-dikarbon-  
sav-di-tercier-butyl-észtert (DOS 3710730 számú német szabadal-  
mi leírás) feloldunk 50 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban,  
és az oldathoz 0°C hőmérsékleten, argon atmoszférában hozzá-  
adunk 0,94 g (23,5 mmól), 60 %-os, ásványi olajjal készült ná-  
trium-hidrid-diszperziót. Az elegyet 15 percig keverjük, majd  
hozzáadunk 4,73 g (24,0 mól) 2-(2-etoxi-etoxi)-etil-bromidot.  
Ezt követően hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni,  
majd további 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet úgy dolgozzuk  
fel, hogy toluolban feloldjuk, és vizes nátrium-hidrogén-kar-  
bonát-oldattal többször kirázzuk. A szerves részt elválasztjuk,  
magnézium-szulfáton megszáritjuk, a szárítószert kiszűrjük, és

8. példa

A 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsót különféle, a röntgen-sugarakat elnyelni képes fémionokkal komplexáljuk, majd a mintákkal kapott denzitás-értékeket különböző koncentrációk mellett egy olyan, vízzel töltött próbatesten mérjük, amelynek méretei nagyjából egy ember hasának felelnek meg. A méréseket egy, a kereskedelemben kapható komputer tomográffal végezzük, a szokásos 137 kV feszültség és 110 mA áramerősség mellett.

**4. táblázat**

Elem	Koncentráció (mmól/l)	Az eredmények Houndsfield-egységekben kifejezve ( $\pm$ standard szórás)
Víz	-	14 $\pm$ 23
Gadolínium	50	218 $\pm$ 23
	500	1680 $\pm$ 33
Terbium	50	228 $\pm$ 25
	500	1760 $\pm$ 45
Diszprózium	50	226 $\pm$ 23
	500	1840 $\pm$ 42
Holmium	50	221 $\pm$ 29
	500	1890 $\pm$ 40
Erbium	50	254 $\pm$ 24
	500	1955 $\pm$ 57
Itterbium	50	252 $\pm$ 18
	500	1980 $\pm$ 42
Jód	50	110 $\pm$ 25
	500	914 $\pm$ 27

Kitűnt, hogy a ritka földfémek a jódkhoz képest meglepően nagy hatást mutatnak, ez feltehetőleg a hasi komputer tomográfia során alkalmazott különleges mérési körülményekre vezethető vissza. A lantanidákon belül ki kell emelnünk az erbiumot, itterbiumot és a holmiumot, az eddigiekben leginkább vizsgált elemekkel, a gadolíniummal és a diszpróziummal szemben.

### 9. példa

#### A kísérlet kivitelezése

15, már felismert máj-áttétekben szenvedő beteg máját 10 perccel, 60 perccel és (5 beteg esetében) 120 perccel a 0,2 mmól/kg, 0,35 mmól/kg, illetve 0,5 mmól/kg dózisban, intravénás infúzió formájában alkalmazott 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex (lásd a 6. példát) beadása után komputer tomográfiával vizsgáltuk.

A betegeknek intravénásan, cseppinfúzió formájában 0,25 mmól/l koncentrációjú 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex-oldatot adtunk a karvénába. A 0,2 mmól/kg és 0,35 mmól/kg dózis esetében az infúziót 20 percen át, míg a 0,5 mmól/kg-os legnagyobb dózis esetében 30 percen át folytattuk.

A betegeknek szövettanilag kimutatott elsődleges dagana-  
tuk volt [ ezen belül 9 betegnek vastag- és végbélrákja, 2 be-  
tegek bélrákszerű sejtburjánzása, 1 betegnek gyomorrákja, 1  
betegnek leiomioszarkómája (a sima izomrostokat érintő rosszin-

dulatú daganata) és 1 betegnek a petefészket érintő tömlős mirigyrákja volt], és - legfeljebb öt - áttétjüket a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex-szel végzett vizsgálat előtt 1 hónapnál nem régebben a kontrasztanyaggal megerősített komputer tomográfia kimutatta. A vizsgálatból való kizárás feltételei az alábbiak voltak:

- 18 év alatti életkor,
- korábbi súlyos vagy allergiás jellegű mellékhatások a kontrasztanyag beadása után,
- korábban már kapott 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplexet,
- a vizsgálat előtti 24 órán belül kapott kontrasztanyagot,
- átültetett szerve van,
- nőbetegek esetében a változás kora előtti állapot,
- műtét vagy májbiopszia (mintakimetszés) a vizsgálat előtti vagy utáni 24 órán belül, és
- a szokásos értékektől erősen eltérő laboratóriumi vizsgálati eredmények.

A komputer tomográfias vizsgálatokat a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex intravénás infúziója előtt, valamint 10 perccel, 60 perccel és (5 beteg esetében) 120 perccel utána folytattuk le egy Siemens-Spiral-CT készülékkel. A méréseket 20 - 30 másodperc alatt, a légzés szü-

neteltetésével a teljes májra nézve elvégeztük. Az asztal mozgási sebessége: 8 mm/másodperc, kollimáció (a sugárnyaláb mérete): 8 mm.

Az infúzió előtt és után kapott kontrasztképek alapján az áttétek számát és nagyságát két független megfigyelő kvalitatív módon (kitűnő, jó, mérsékelt, csekély, nincs javulás) és kvantitatív módon is (Houndsfield-egységekben kifejezve) meghatározta.

A 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex elviselhetőségét az általános közérzet, az életfontosságú jellemző adatok írásos rögzítése, valamint a vérszérum és a vizelet jellemző adatainak laboratóriumi meghatározása alapján mértük fel.

#### EREDMÉNYEK

Megfigyeltük, hogy a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex intravénás infúziója után az egészséges májban dóziszfüggő módon megnő a komputer tomográfiás denzitás. Az 1. ábrán bemutatjuk a (Houndsfield-egységekben kifejezett) komputer tomográfiás denzitás időbeli lefutását. A szövettanilag kimutatott elsődleges daganatokat hordozó betegek májában, a 0,2 mmól/kg (jelzése: üres karika), a 0,35 mmól/kg (jelzése: tömör rombusz), illetve a 0,5 mmól/kg (jelzése: üres háromszög) 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-

-komplexet tartalmazó infúzió megkezdése után. A májbeli áttétek komputer tomográfiás denzitását csillaggal jelöljük.

A májbeli áttétek komputer tomográfiás denzitása az időben nem változott. Ezenkívül sikerült az epehólyagot és az epevezetékét is leképezni.

Az áttétek láthatósága a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz-(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex infundálása után minden dóziscsoportban javult. A két nagyobb dózis csoportjában kitűnő volt. A legnagyobb dózis beadása után átlagosan két olyan, további áttétet fedeztünk fel, amelyekről korábban nem volt tudomásunk. Ennek megfelelően, a legkisebb felismert áttét átlagos mérete 20,3 mm-ről 16,6 mm-re csökkent. Az egyik betegnél, akiről ismert volt, hogy a jobboldali májlebenyében áttétje van, a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex beadása után a baloldali májlebenyben is találtunk egy 7 mm átmérőjű, további elváltozást, amely korábban nem volt ismert.

A betegek a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplexet általában jól elviselték. Csak négy esetben figyeltünk meg enyhe, illetve mérsékelt mellékhatásokat. Két esetben a beteg égő érzésről számolt be az infúzió helyén vagy e felett, amely néhány másodpercig, illetve percig tartott. További mellékhatások: émelygés és gyomortáji nyomásérzékenység. A laboratóriumi jellemző adatok kiértékelése nem mutatott egyértelmű irányt. Három betegnél találtunk kissé megemelkedett

aszpartát- és alanin-amino-transzferáz enzimszintet, ez azonban valószínűleg a májban levő áttétekből eredt.

Összefoglalva azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav-dinátriumsó gadolínium(III)-komplex jól elviselhető és hatékony kontrasztanyag a máj, illetve epe komputer tomográfiás vizsgálatához.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Eljárás az (I) általános képletű, ahol  
 $X$  jelentése előfordulási helyétől függetlenül hidrogén-  
 atom vagy egy 44-51 vagy 56-83 közötti rendszámú elem  
 fémion-egyenértéke,  
 az egyik  $R^1$  csoport jelentése  $-CH_2-C_6H_4-(O)_r-R^2$  általános kép-  
 letű csoport, ahol  
 az aromás gyűrű helyettesítője orto-, meta- vagy para-  
 -helyzetben lehet, és  
 $r$  jelentése 0 vagy 1,  
 a másik  $R^1$  csoport jelentése pedig hidrogénatom, és  
 $R^2$  jelentése 1-6 szénatomot és 0-2 oxigénatomot tartalmazó  
 szénhidrogéncsoport, fenilcsoport, benzilcsoport vagy  
 hidrogénatom,  
 ahol a karboxilcsoportok amidcsoportok formájában is lehetnek,  
 kelát-vegyületeknek, valamint ezekkel együtt a töltés kiegyen-  
 lítéséhez adott esetben szükséges, élettanilag elviselhető ka-  
 tionoknak az orvosi diagnosztikában való alkalmazására,  
 a z z a l j e l l e m e z v e, hogy a diagnosztikai eljárás a  
 máj és az epeutak komputer tomográfiás vizsgálata.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános kép-  
 letű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy a  
 komplexált fém valamely lantanida-atom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás az (I)  
 általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jelle-

mezve, hogy a komplexált fém cérium, prazeodim, gadolínium, diszprózium, holmium, erbium, itterbium vagy lutécium.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy a komplexált fém hafnium, bizmut vagy ólom.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott (I) általános képletű vegyület legalább egy, élettanilag elviselhető, egyszeres pozitív töltést viselő nátriumiont, két pozitív töltést viselő kalciumiont, két pozitív töltést viselő magnéziumiont vagy egy szerves bázisból, például megluminból, glükóz-aminból, argininből, ornitinből, lizinből, 2-amino-1,3,4-bután-triolból vagy etanol-aminből leszármaztatható kationt tartalmaz.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy  $r$  jelentése 0.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy  $r$  jelentése 1.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy  $R^2$  jelentése metilcsoport, etilcsoport, n-propil-csoport, izopropilcsoport, n-butil-csoport, izobutilcsoport, terciér-butil-csoport, fenilcsoport vagy benzilcsoport.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy  $R^1$  az aromás gyűrű orto- vagy para-helyzetében van.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy a kelát-vegyület a 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav gadolínium(III)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav itterbium(III)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav prazeodim(III)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav lutécium(III)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav cérium(III)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav hafnium(IV)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav bizmut(III)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-5-{4-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxi]-benzil}-undekán-dikarbonsav itterbium-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav ólom(II)-komplexe, 3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(2-etoxi-benzil)-undekán-dikarbonsav itterbium(III)-komplexe.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű kelát-vegyületek alkalmazására, azzal jellemezve, hogy a kelát-vegyület a

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav gadolínium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav itterbium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav prazeodim(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav lutécium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav hafnium(IV)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav bizmut(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav lutécium(III)-komplexe,

3,6,9-triaza-3,6,9-trisz(karboxi-metil)-4-(4-butyl-benzil)-undekán-dikarbonsav ólom(II)-komplexe.

A meghatalmazott

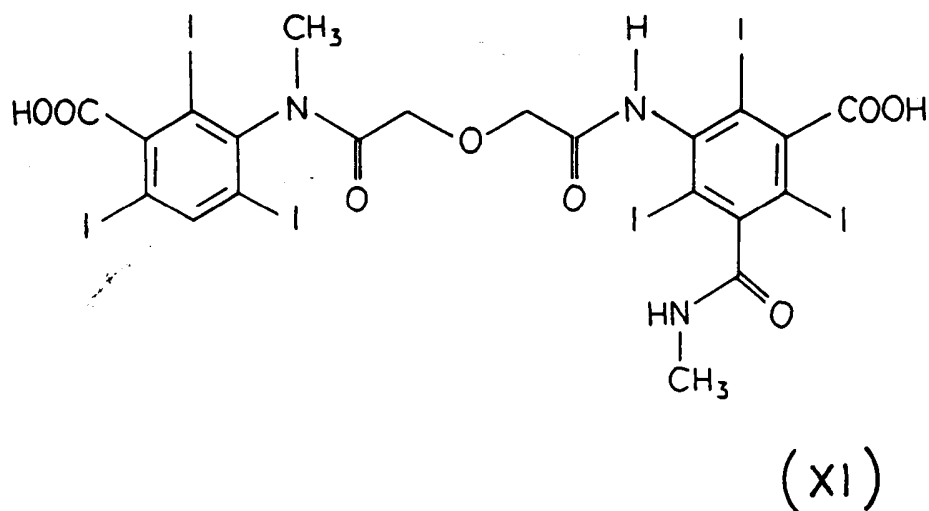
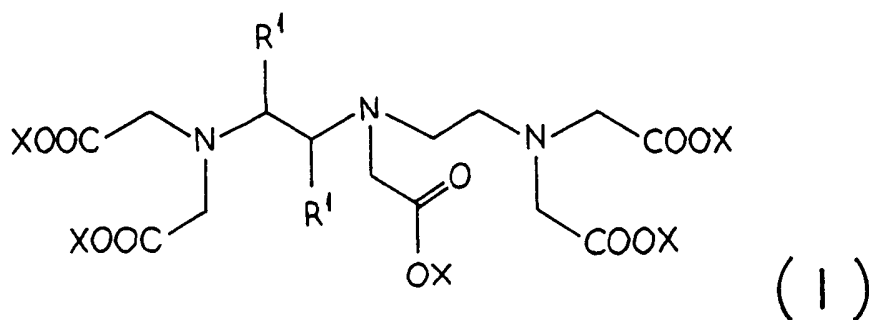
**ifj. Szentpéteri Ádám**

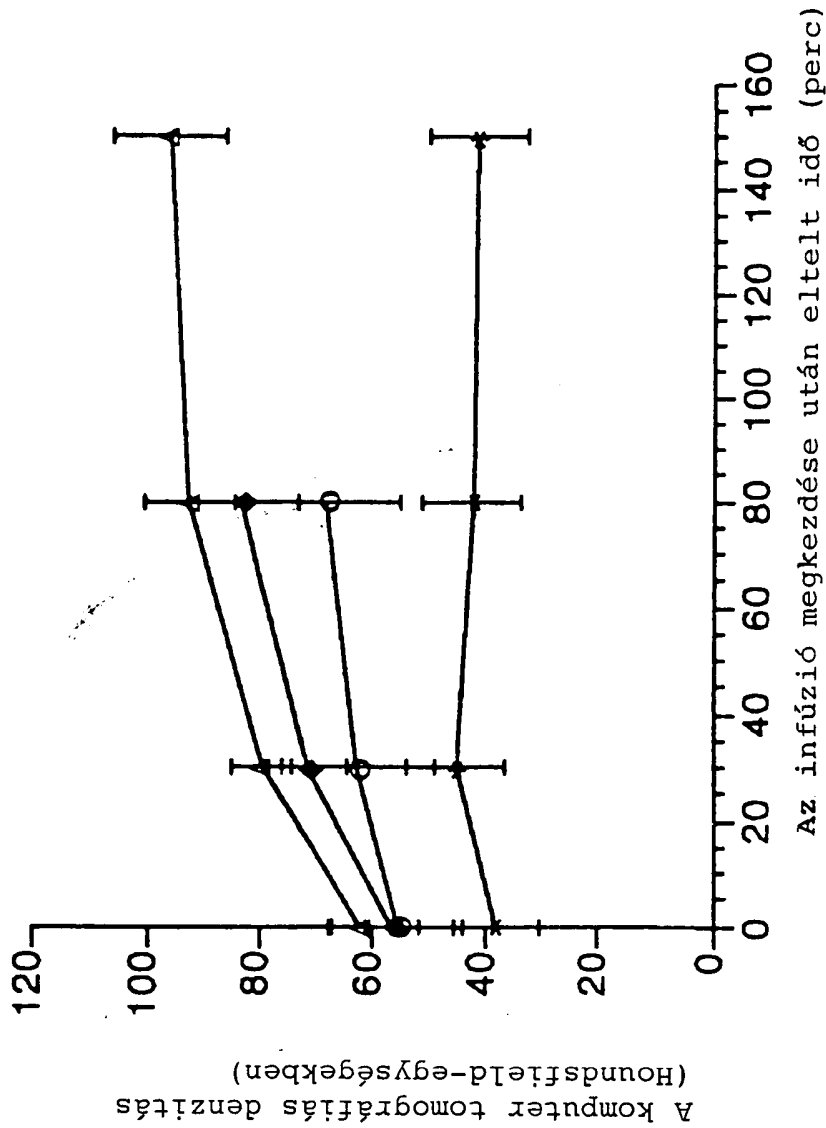
szabadalmi ügyvivő  
a S.H.G. & K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

2 szer  
Gyula

1/2

77553





ifj. Szentpéteri Ádám  
szabadalmi ügyvivő  
az S.B.G. & K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Tel./fax: 34-24-950; Fax: 34-24-323