

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998-4054
(22) Přihlášeno: 09.12.1998
(30) Právo přednosti: 10.12.1997 FR 1997/9715642
(40) Zveřejněno: 16.06.1999
(Věstník č: 06/1999)
(47) Uděleno: 12.01.04
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 17.03.2004
(Věstník č: 3/2004)

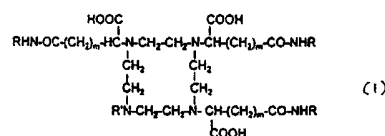
(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. :
C 07 D 257/02
A 61 K 49/00
C 07 F 5/00

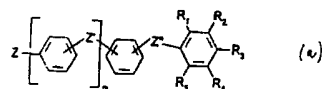
(73) Majitel patentu:
GUERBET S. A., Villepinte, FR

zásadou jsou vhodné pro lékařské diagnostické účely.

(72) Původce:
Meyer Dominique, Saint-Maur, FR
Port Marc, Deuil-La-Barre, FR
Rousseaux Olivier, Sensil, FR
Simonot Christian, Paris, FR



(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Háfkova 2, Praha 2, 12000



(54) Název vynálezu:
Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho použití

(57) Anotace:
Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou obecného vzorce I, kde znamená

m 1 nebo 2,
R', H, C₁₋₄alkyl popřípadě hydroxylovaný, skupinu CH₂-COOH nebo CH₂-CONZ₁Z₂, kde znamená Z₁ a Z₂ na sobě nezávisle H, C₁₋₄alkyl popřípadě hydroxylovaný, nebo R' znamená HOOC-CH-(CH₂)_m-CONHR,

R skupinu obecného vzorce (a), kde znamená a 1 nebo 2,
Z vazbu, CH₂, CH₂CONH nebo (CH₂)₂NHCO
Z' vazbu, atom O, S, NQ, CH₂, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ nebo CO-NQ-CH₂-CONQ,
Z'' CO-NQ, NQ-CO, CO-NQ-CH₂-CONQ nebo NQ-CO-CH₂-CONQ, kde znamená Q H nebo C₁₋₄alkyl popřípadě hydroxylovaný,
R₁, R₂, R₃,
R₄ a R₅ na sobě nezávisle H, Br, Cl nebo J, CO-NQ₁Q₂ nebo N(Q₁)-CO-Q₂, kde znamená Q₁ a Q₂, které jsou stejné nebo různé, C₂₋₆alkyl popřípadě hydroxylovaný, popřípadě přerušovaný atomem O, přičemž Q₁ a Q₂ mají dohromady 4 až 10 OH, přičemž alespoň jedna a lépe dvě skupiny symbolu R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ znamenají amidoskupinu,

a jeho farmaceuticky vhodné soli s minerální nebo organickou

Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho použití

5 Oblast techniky

Vynález se týká chelátu kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho použití k diagnostickému zázorňování zvláště magnetickou rezonancí (IRM) magnetických kationtů.

10

Dosavadní stav techniky

Relaxivity r_1 a r_2 a zejména první z nich jsou mírou magnetické účinnosti takového chelátu a dovolují vyhodnocovat jeho užitečnost jako kontrastního produktu. U produktů současně obchodně dostupných nepřekračuje r_1 $6 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ (při 20 MHz a 37 °C), kde cheláty jsou lineární (gadopentetát nebo DTPA gadoversetamid) nebo makrocyclické (gadoterát nebo DOTA a gadoteridol). Jinak se tyto sloučeniny, podávané intravenózně, rychle rozptylují z cévní oblasti do intersticiálních mimobuněčných oblastí a dosud není obchodně dostupný produkt, který by zůstával dostatečně lokalizován v cévách k umožnění dobrého vyhodnocení pronikání tkáněmi, kapilární permeability nebo krevního objemu.

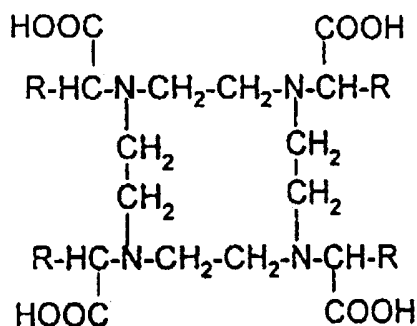
Makromolekulární deriváty, které jsou výsledkem roubování klasického chelátu na biokompatibilní polymer, například získaný vázáním gadopentetátu na polyethylenglykol nebo polylysin nebo gadopentetát a gadoterát na polysacharid, jež byly popsány před 10 lety a které byly testovány na zvířatech, nejsou dosud vyvinuty pro humánní použití.

Bylo již navrhováno roubovat tyto klasické cheláty (DTPA nebo DOTA) na rozvětvené polymery jednotné molekulové hmotnosti, nazývané kaskády nebo dendrimery sestávající z opakovaných pozměněných jednotek, jako například v patentových spisech číslo EP-A-430 863 nebo EP-A-607 222. Připomíná se, že relaxivity těchto produktů jsou zvýšené a představují určitou tkáňovou remanenci, avšak tyto výsledky zůstávají ojedinělé, jelikož například polyaminy, nesoucí 24 nebo 48 molekul gadopentetátu, popsané v patentovém spise číslo EP-A-430 863, mají přes svůj tvar pouze jedinou relaxivitu r_1 řádově pouze $13 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$, a to pouze pro $4,8 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ gadopentetát; ostatně se jevílo jako obtížné izolovat syntézou jedinou sloučeninu, k získání substituce všech koncových skupin takového polyaminu za předpokladu, že by bylo možno získat jednotnou molekulovou hmotnost, což by se vyhnulo rozptylu fyzikálně chemických a farmakokinetických vlastností sloučenin podané dávky, což je známý nedostatek derivátů klasických polymerů, který omezil jejich rozvoj.

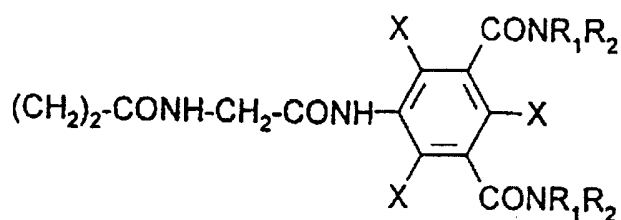
40

Z novější literatury, zaměřené na získání molekul se silnou relaxivitou jednotné molekulové hmoty a přinášejících jen jediné chelátové seskupení, je možno citovat patentové spisy EP-A-661 279 a WO 97/01359, které zdůrazňují záměr zavést do známých molekulových struktur alespoň tři boční hydrofilní větve o hmotě vyšší než 200 na bočních substituentech poskytujících atomy dusíku, které nesou ostatní koordinační skupiny, které by měly být skupinami kyselin nebo jejich derivátů; jmenovitě se naznačuje, že komplexy gadolinia sloučenin odvozených z gadoterátu obecného vzorce

45



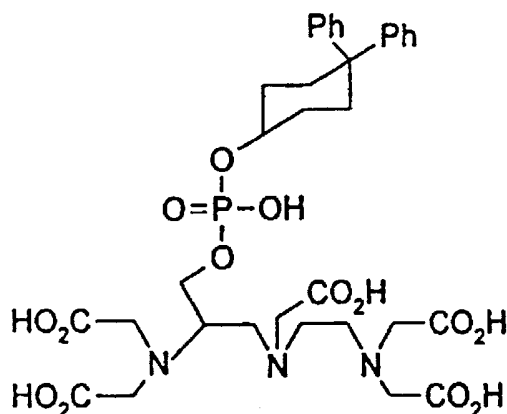
kde znamená R skupinu



mají relativitu $r_1 > 20 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ při 20 MHz a 37 °C.

5

Jako sloučeninu se silnou relaxivitou a představující určitou cévní remanenci je třeba také citovat popis v patentovém spise číslo WO 96/23526, struktury zřetelně odlišně oproti předchozím strukturám, z nichž jeden reprezentant, MS325, komplex gadolinia obecného vzorce

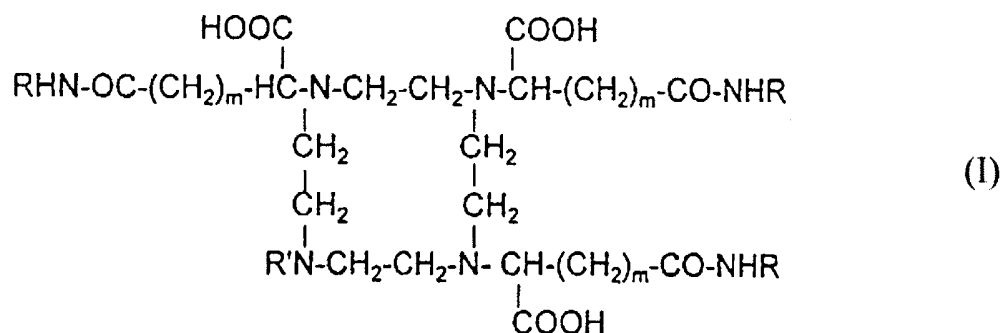


10 se váže reverzibilně na albumin plazmy tak, že jeho relaxivita r_1 v tomto prostředí je prakticky 10-násobkem relaxivity gadopentetátu, z něhož je odvozen, pro poločas životnosti násobený 4 a s distribučním objemem děleným 2,5 u králíka (Acad. Radiol. str. 356 až 358, 1996).

Na rozdíl od MS325 a jeho homologů mají kovové paramagnetické komplexy podle vynálezu 15 zvýšené relaxivity i ve vodě, jelikož r_1 je vyšší než $30 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ (20 MHz a 37°C); nadto vzhledem k tomu, že se prakticky nevážou na plazmový albumin, představují zřetelnou cévní lokalizaci a jsou zásadně vylučovány ledvinami tak, že jich lze s výhodou používat v IRM jako kontrastní látky zviditelňující oběhový systém.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou obecného vzorce I



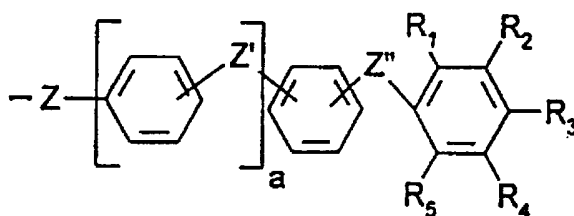
kde znamená

m 1 nebo 2,

- 10 R' atom vodíku, skupinu alkylovou nebo hydroxyalkylovou vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CH₂-COOH nebo CH₂-CONZ₁Z₂, kde znamená Z₁ a Z₂ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě hydroxylovanou, nebo R' znamená skupinu



R skupinu obecného vzorce



20 kde znamená

a 1 nebo 2,

Z vazbu, skupinu CH₂, CH₂CONH nebo (CH₂)₂NHCO,

25

Z' vazbu, atom kyslíku, atom síry, skupinu NQ, CH₂, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ nebo CO-NQ-CH₂-CONQ,

30

Z'' skupinu CO-NQ, NQ-CO, CO-NQ-CH₂-CONQ nebo skupinu NQ-CO-CH₂-CONQ, kde znamená Q atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě hydroxylovanou,

35

R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ na sobě nezávisle atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu, skupinu CO-NQ₁Q₂ nebo N(Q₁)-CO-Q₂, kde znamená Q₁ a Q₂, které jsou stejné nebo různé, skupinu alkylovou s 2 až 6 atomy uhlíku popřípadě hydroxylovanou, popřípadě

přerušenou atomem kyslíku, takže Q_1 a Q_2 mají dohromady 4 až 10 hydroxylových skupin, přičemž alespoň jedna a lépe dvě skupiny symbolu R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 znamenají amidoskupinu,

- 5 a jeho farmaceuticky vhodné soli s minerální nebo s organickou zásadou.

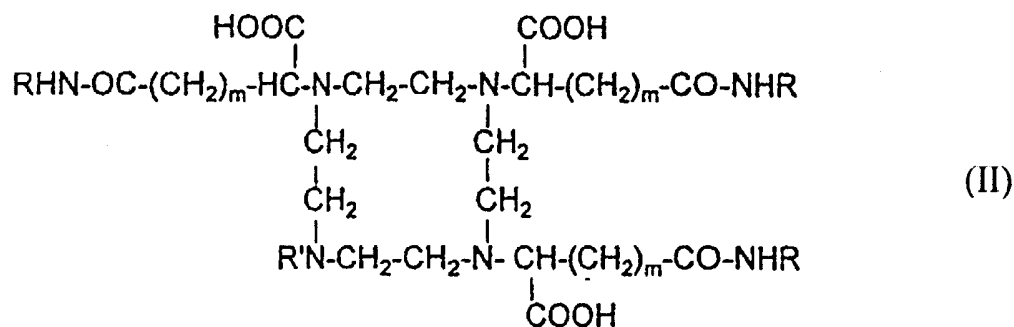
Kovové kationty, vytvářející chelát podle vynálezu, jsou voleny ze souboru zahrnujícího paramagnetické kationty, obecně používané v IRM, zvláště trojmocné kationty železa, chromu, europia, gadolinia, terbia a zvláště gadolinia a pro scintigrafii kationty radioaktivních prvků ^{99m}Tc nebo ^{111}In .

Minerální zásady, které poskytují fyziologicky vhodné soli s případnou volnou kyselinou kovového komplexu sloučeniny obecného vzorce I, jsou s výhodou ze souboru zahrnujícího hydroxidy a uhličitany alkalických kovů (draselné nebo sodné) nebo kovů alkalických zemin (vápenaté a hořečnaté), zatímco zásady organické se volí ze souboru zahrnujícího aminy, například aminoethanol, thromethamin a N-methylglukamin a aminokyseliny, jako je lyzin, glycin nebo arginin.

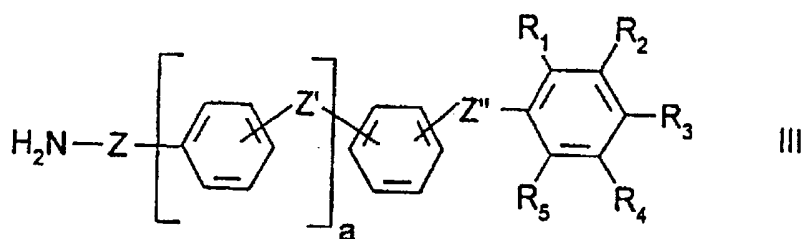
Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce I, kde znamená m 2 a $\underline{a}$ 1, R' jinou skupinu než vodík nebo alkyl, Z vazbu, CH_2 nebo CH_2CONH , Z' skupinu CONH , NHCO , $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ nebo NHCONH , Z'' skupinu CONH nebo $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$, R_3 skupinu CONQ_1Q_2 a R_1 , R_2 , R_4 a R_5 na sobě nezávisle atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu nebo $R_2 = R_4$ a znamená skupinu CONQ_1Q_2 a v tomto případě R_1 , R_3 a R_5 na sobě nezávisle znamenají atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu, nebo znamená Z'' skupinu NHCO a R_3 v tomto případě skupinu $\text{N}(\text{Q}_1)\text{COQ}_2$ a R_1 , R_2 , R_4 a R_5 na sobě nezávisle atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu nebo $R_2 = R_4$ a znamená skupinu $\text{N}(\text{Q}_1)\text{COQ}_2$ a v tomto případě R_1 , R_3 a R_5 na sobě nezávisle atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu.

Ze shora uvedených sloučenin se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde znamená Z' skupinu CONH , $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ nebo NHCONH a zvláště skupinu CONH , kratší vazbu, R_1 , R_3 a R_5 vždy atom bromu nebo jodu a $R_2 = R_4$ a znamená skupinu $\text{N}(\text{Q}_1)\text{COQ}_2$, přičemž Q_1 a Q_2 znamenají hydroxylovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, mající 6 až 10 hydroxylových skupin nebo v případě, že Q_1 a/nebo Q_2 jsou přerušeny atomem kyslíku, mají 4 až 8 hydroxylových skupin.

- 35 Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou obecného vzorce I se připravuje tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



s aminem obecného vzorce III



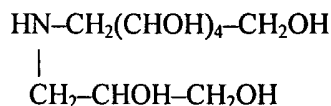
kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, v přítomnosti kopulačního činidla, zvláště činidla vhodného pro přípravu peptidu, přizpůsobeného reakčnímu prostředí, vodnému nebo organickému, ve kterém jsou sloučeniny obecného vzorce II a III alespoň částečně rozpustné. Za těchto podmínek nereagují skupiny karboxylové kyseliny, chráněné na atomech uhlíku α dusíkových atomů sloučeniny obecného vzorce II.

Vynález se také týká kontrastních produktů pro znázorňování v případě lidí nebo zvířat scintigrafii, pokud je chelát radioaktivně značen nebo magnetickou rezonancí, pokud chelát obsahuje paramagnetický iont popřípadě ve formě soli minerálního nebo organického kationtu, přičemž produkt obsahuje farmaceuticky vhodný nosič spolu se vhodnými excipienty.

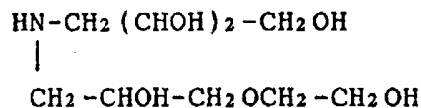
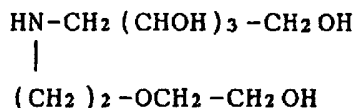
Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou je vhodný pro zviditelnění živočišného zvláště lidského těla, při kterém se subjektu podává účinná látka podle vynálezu a tkáň nebo zóna se studuje ve vhodném magnetickém poli pro sledování magnetické rezonance protonu nebo scintigrafií, když chelát obsahuje radioaktivní prvek.

Cheláty obecného vzorce I, mající čtyři stejné substituenty na atomech dusíku centrálního makrocyclu, 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu nebo cyklenu, se připravují jinými způsoby než sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R' atom vodíku, skupinu $\text{CH}_2\text{-COOH}$ nebo $\text{CH}_2\text{-CONZ}_1\text{Z}_2$ nebo skupinu alkylovou nebo hydroxyalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, jelikož se musí dočasně selektivně chránit na jednom ze čtyř atomů dusíku cyklenu labilní skupinou nebo se musí předběžně makrocyclus monosubstituovat skupinou R' .

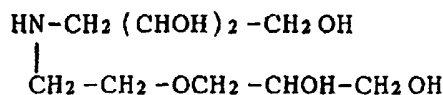
Skupiny symbolu R sloučenin podle vynálezu mají tři nebo čtyři fenylová jádra, z nichž nejvíce vzdálené makrocyclu jsou substituované jednou z hydrofilní skupin, které ovlivňují rozpustnost ve vodě a biokompatibilitu chelátu. Z těchto hydrofilních skupin se dává přednost terciárním amidovým skupinám, jejichž substituenty jsou hydroxylované alkylové skupiny s 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě přerušené atomem kyslíku a zvláště skupinám odvozeným od lineárních aminoalkoholů obecného vzorce HNQ_1Q_2 , kde znamenají Q_1 a Q_2 na sobě nezávisle skupinu $\text{CH}_2(\text{CHOH})_n(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_p(\text{CHOH})_q\text{CH}_2\text{OH}$ a pokud ve skupině symbolu Q_1 a Q_2 r znamená nulu, tedy p znamená nulu a n může znamenat 0 až 4 a Q_1 a Q_2 mají dohromady 5 až 10 hydroxylových skupin, odpovídá skupina obecného vzorce HNQ_1Q_2 skupině vzorce $\text{HN}[\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{-CH}_2\text{OH}]_2$ a



a pokud ve skupině symbolu Q_1 a/nebo Q_2 r znamená 1, p a n na sobě nezávisle nulu nebo 1 a Q_1 a Q_2 mají dohromady 4 až 8 hydroxylových skupin, odpovídá skupina obecného vzorce HNQ_1Q_2 skupině vzorce



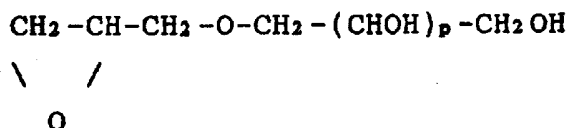
a



5 Tyto aminoalkoholové prekurzory jsou obchodními produkty a mohou se připravovat buď ze vhodných primárních aminoalkoholů, například cukru a redukcí způsobem popsaných v evropském patentovém spise číslo EP-A-675 105, jestliže n znamená 4 a p stejně jako r nulu nebo jestliže n znamená 3 a p stejně jako r nulu způsobem popsaným v evropském patentovém spise číslo EP-A-558 395, nebo působením cukru na benzylamin, následným zavedením druhého hydroxylovaného substituentu působením vhodného halogenátu nebo sulfonátu a eliminací benzylu katalytickou hydrogenací.

10 Pokud skupiny symbolu Q₁ a/nebo Q₂ mají ve svém řetězci atom kyslíku, připravují se aminoalkoholy, pokud n a p znamenají nulu, z 2-aminoethoxyethanolu, se kterým se může nechávat reagovat epoxid nebo halogenid vhodného hydroxylovaného alkylu nebo také alifatický hydroxylovaný aldehyd, například monosacharid za vytvoření iminu, který se následně katalyticky nebo chemicky redukuje.

15 Jestliže n znamená 1, mohou se aminoalkoholy připravovat působením epoxidu obecného vzorce

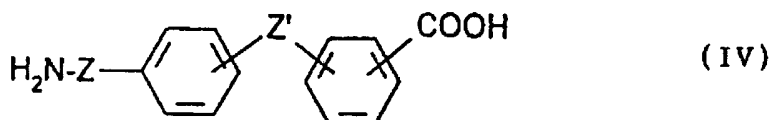


20 se vhodným primárním aminoalkoholem, přičemž se používáný epoxid získá oxidací odpovídajícího ethylenového derivátu působením peroxykyseliny nebo peroxyimidové kyseliny (J. Org. Chem. 26, str. 659 až 663 a 48, str. 888 až 890, 1983).

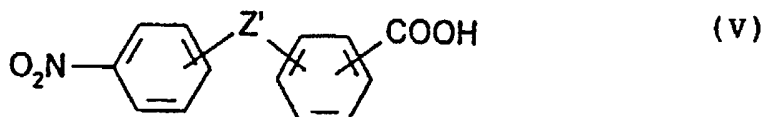
Přítomnost halogenových atomů na amidických skupinách fenylového kruhu je výhodná, přičemž se dává přednost skupinám R, kde R₁=R₃=R₅ a znamená vždy atom bromu nebo atom jodu a R₂=R₄ a znamená skupinu CO-NQ₁Q₂, zvláště pro jejich stabilitu.

25 Je možno vytvářet můstek Z'' mezi dvěma fenylovými kruhy před nebo za můstky Z'.

Například se může připravovat sloučenina obecného vzorce IV



30 v případě, kdy Z znamená vazbu z derivátu fenolu obecného vzorce V



kde Z' má u obecného vzorce I uvedený význam, nebo z jeho esterů.

V literatuře jsou popsány sloučeniny obecného vzorce V, kde znamená Z' nulu (Makromolekulare Chemie 130, str. 103 až 144, 1969); kde znamená Z' skupinu NH (Indian J. Chem. 13, str. 35 až 37, 1975); kde znamená Z' skupinu CH₂ nebo CO (J. Pharm. Sci. 55(3), str. 295 až 302, 1966); kde znamená Z' vazbu (Synth. Comm. 24(22), str. 3307 až 3313, 1994) a kde znamená Z' atom síry (II Farmaco 44(7-8), str. 683 až 684, 1989).

Jiné sloučeniny obecného vzorce V se mohou připravovat analogickými způsoby. Například v případě, když znamená Z' skupinu HNCONH, působením sloučeniny vzorce O₂NC₆H₄NCO na sloučeninu vzorce H₂NC₆H₄COOH v bezvodém prostředí, nebo když znamená Z' skupinu HNCO nebo CONH, působením chloridu aromatické kyseliny na vhodný anilin ve vhodném aprotickém rozpouštědle, jako je CH₂Cl₂, C₆H₅CH₃, CH₃CON(CH₃)₂ nebo aromatické kyseliny na anilin v přítomnosti chloridu sulfonové kyseliny, triethylaminu a dimethylaminopyridinu (Synth. Communications 25(18), str. 2877 až 2881, 1995).

Redukce nitroskupiny na aminoskupinu se může provádět o sobě známým způsobem vodíkem v přítomnosti katalyzátoru nebo chemicky.

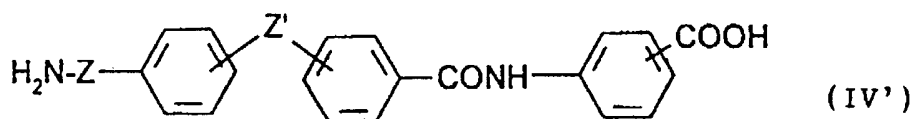
Jestliže Z ve sloučenině obecného vzorce IV znamená skupinu CH₂-CONH, může se nechávat reagovat aktivovaný glycin, ve kterém je aminoskupina chráněna na sloučeninu obecného vzorce IV, ve které Z znamená vazbu, nebo na anilin mající skupinu, která je prekurzorem Z', popřípadě chráněným. Glycin je chráněn například ve formě karbamátu, zvláště *tert*-butylkarbamátu (Synthesis 48, 1986) a benzyلكarbamátu (Chem. Ber. 65, str. 1192, 1932), ve formě ftalimidu (Tetrahedron Letters 25, 20, str. 2093 až 2096, 1984), benzylovou skupinou (Bull. Soc. Chim. Fr., str. 1012 až 1015, 1954), N-allylovou skupinou (Tetrahedron Letters 22, 16, str. 1483 až 1486, 1981). Zároveň se připomíná publikace Protective groups in Organic Synthesis, str. 315 až 349 (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc.).

Skupina chránící aminoskupinu, fixovaná na Z, se obecně odstraňuje ze sloučeniny obecného vzorce III. Klasicky se ftalimidoskupina odstraňuje působením hydrazinu, zatímco benzyloxykarbonylová nebo benzylová skupina se odstraňuje katalytickou hydrogenací.

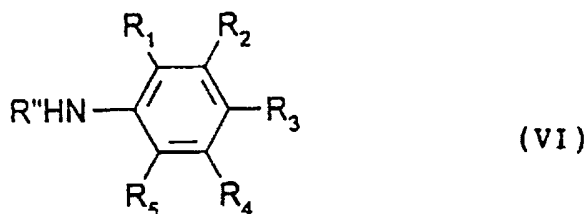
Pokud Z znamená skupinu CH₂ ve sloučenině obecného vzorce IV a Z' skupinu CONH nebo CONHCH₂CONH, může se nechávat reagovat kyselina 4-aminomethylbenzoová, ve které je aminoskupina chráněna ve formě karbamátu nebo imidu (J. Org. Chem. 43, str. 2320 až 2325, 1978 nebo Rec. Trav. Chim. Pay-Bas, 79, str. 688, 1960) za získání chráněné kyseliny benzoové vhodně substituované.

Pokud Z znamená skupinu (CH₂)₂NHCO, může se sloučenina obecného vzorce III připravovat působením nadbytku ethylendiaminu na vhodný ester benzoové kyseliny mající buď vázanou substituovanou skupinu (Z'-fenylo)_a-Z''-fenylovou nebo mající jen prekurzor skupiny Z' popřípadě chráněné.

Ostatně jestliže a znamená 2, může se nechat reagovat sloučenina obecného vzorce IV, jejíž aminoskupina je popřípadě chráněná, s aminobenzoovou kyselinou, jejíž kyselinová skupina je popřípadě chráněná, pro získání sloučeniny obecného vzorce IV', ve které druhé Z' je CONH, obecného vzorce IV'



Následně se může nechávat reagovat fenylový kruh koncový, vhodně substituovaný obecného vzorce VI



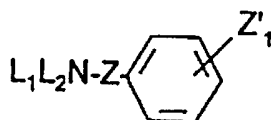
kde znamenají R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 vždy atom vodíku, halogenu, skupinu $\text{CO-NQ}_1\text{Q}_2$, jako v obecném vzorci I nebo jsou popřípadě chráněné a R'' znamená skupinu vzorce $\text{CO-CH}_2\text{-NH}_2$ nebo atom vodíku, v organickém nebo ve vodném roztoku, přičemž jsou sloučeniny obecného vzorce IV nebo IV' buď ve formě chloridu kyseliny nebo v přítomnosti kopulačního činidla, jakého se používá pro syntézu peptidů a například chlorformiátu, sulfochloridu nebo alifatického karbodiimidu, popřípadě mající aminoskupinu nebo kvartérní amoniovou solubilizační skupinu.

Amid obecného vzorce VI, kde znamená R'' atom vodíku, se připravuje pro pracovníky v oboru o sobě známými způsoby ze vhodné aromatické aminokyseliny, popřípadě halogenované, ve které je každá karboxylová skupina aktivovaná ve formě chloridu kyseliny nebo směšného anhydridu nebo z nitrované aromatické kyseliny, která se amiduje před redukcí nitroskupiny.

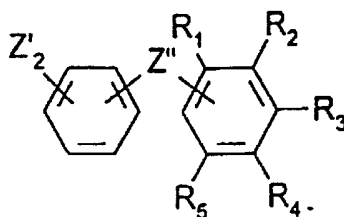
Sloučeniny obecného vzorce VI, kde $R_1=R_3=R_5$ a znamená vždy atom bromu nebo jodu a R_2 a R_4 skupinu $\text{CO-NQ}_1\text{Q}_2$, kde znamená Q_1 skupinu $\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$ a Q_2 skupinu $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo skupinu $\text{CH}_2(\text{CHOH})_{1-3}\text{-CH}_2\text{OH}$ a R'' skupinu $\text{CO-CH}_2\text{-NH}_2$, jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 97/01359. Jiné deriváty, popřípadě halogenované, a zvláště deriváty obecného vzorce VI, kde skupiny Q_1 a Q_2 jsou přerušeny atomem kyslíku, se mohou připravovat obdobnými způsoby ze vhodných aminoalkoholů.

Pokud znamená Z vazbu, nechává se s výhodou reagovat sloučenina nitrovaná například obecného vzorce V na anilin obecného vzorce VI před provedením redukce.

Také se popřípadě může nechávat reagovat sloučenina obecného vzorce IV nebo IV' na prekurzor sloučeniny obecného vzorce VI, mající skupiny COOH , popřípadě chráněnou ve formě esteru místo skupiny $\text{CO-NQ}_1\text{Q}_2$, pro přípravu monoaminu nebo diaminu nebo ještě se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce

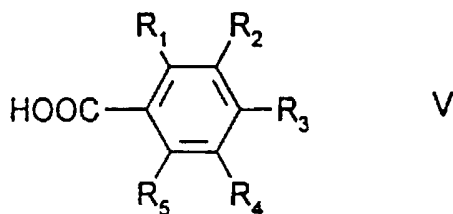


kde NL_1L_2 znamená chráněnou aminoskupinu se sloučeninou obecného vzorce



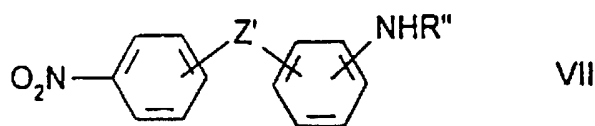
takovou, aby Z'_1 a Z'_2 zreagovaly za získání Z' .

Pro přípravu sloučeniny obecného vzorce III, kde znamená R_3 nebo R_2 a R_4 skupinu $N(Q_1)CO-Q_2$ a Z'' skupinu $NH-CO$ nebo $NH-CO-CH_2-NH-CO$, se může nechávat reagovat benzoová kyselina obecného vzorce V



5

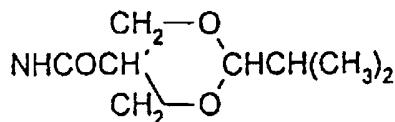
kde jsou hydroxylové podíly skupiny $N(Q_1)CO-Q_2$ popřípadě chráněny na sloučeninu obecného vzorce VII



10

kde znamená R'' atom vodíku nebo skupinu $COCH_2-NH_2$ před redukcí nitro skupiny za získání sloučeniny obecného vzorce III, kde znamená Z vazbu.

Ze sloučenin obecného vzorce V se uvádějí sloučeniny připravené z $CH_2(OCOCH_3)CH(OCOCH_3)_4COCl$, popsané v Org. Synth. 41, str. 79 až 82 (1961) a běžné amidobenzoové kyseliny, nebo sloučeniny obecného vzorce V, kde $R_1=R_3=R_5$ = atom jodu a $R_2=R_4$ =



15

popsané v patentovém spise číslo EP 357 467.

20

Do amidových skupin symbolu Z' a Z'' se může skupina symbolu Q zavést klasickým způsobem působením příslušného halogenidu v přítomnosti zásady na sloučeninu, kde Q znamená atom vodíku s výhodou ve formě meziprojektu.

25

Reakce sloučenin obecného vzorce III se solemi chelátu obecného vzorce II se provádí s výhodou ve vodném prostředí, případně v přítomnosti polárního aprotického rozpouštědla, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran, v přítomnosti rozpustného karbodiimidu, jako jsou nosiče aminové skupiny popsané v J. Org. Chem. 21, str. 439 až 441 (1956) a 26, str. 2525 až 2528 (1961) nebo v americkém patentovém spise číslo US 3 135 748 nebo kvartérní amoniové skupiny, popsané v Org. Synth. V, str. 555 až 558, což se týká derivátu 1-ethyl-3-(3-dimethylamino)propylkarbodiimidu (EDCI) nebo jeho analogu, 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinoethyl)karbodiimidmetho-p-tolylsulfo-nátu. Může se také uskutečnit v přítomnosti N-hydroxysulfosukcinimidu, jak je popsáno v Bio-conjugate Chem. 5, str. 565 až 576 (1994) nebo v přítomnosti 2-sukcinimido-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu a analogů popsaných v Tetrahedron Letters 30, str. 1927 až 1930 (1989).

30

35

Jiný způsob spočívá ve vytvoření aktivovaného esteru jakožto meziprojektu tím, že se nechá reagovat například N-hydroxysulfosukcinimid (NHS) nebo hydroxybenzotriazol (HOBT) v pří-

tomnosti karbodiimidu jako je EDCI za získání chelátu II, který se může solubilizovat vysolením s minerálním kationtem, například amonným nebo sodným.

5 V přítomnosti 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinoleinu (EEDQ) je možno reakci uskutečnit ve vodně alkoholickém prostředí.

10 Sloučenina obecného vzorce II', ve kterém m znamená číslo 1, se může připravit z cyklenu, se kterým se nechává reagovat diester acetylendikarboxylové kyseliny k získání enamínu, který se redukuje klasickým způsobem, katalytickým nebo chemickým, následovaným hydrolyzou esterových skupin. V případě benzylesteru se v prvním stupni s výhodou provádí chemická redukce enamínů, například působením kyanoborhydridu, následovaná debenzylací vodíkem v přítomnosti katalyzátoru.

15 Chelát obecného vzorce II, kde znamená m číslo 2 a 4 substituenty na dusíku jsou stejné a M^{3+} znamená Gd^{3+} , je známá sloučenina, popsána v evropském patentovém spise číslo EP-AA-661 279.

Chelát obecného vzorce II, kde znamená m číslo 1, se připravuje stejným způsobem.

20 Sloučeniny obecného vzorce II, ve kterých M^{3+} znamená jiný kovový kationt, se připravují obdobným způsobem působením kovové soli, obzvláště chloridu, nebo oxidu kovu na vodný roztok ligandové soli (americký patentový spis číslo US 5 554 748 a tam uvedené odkazy, nebo Helv. Chim. Acta 69, str. 2067 až 2074, 1986) nebo výměnou kationtu, pokud to relativní stabilita chelátů dovolí, jmenovitě s iontoměničovou pryskyřicí.

25 V případě chelátů s radioaktivním prvem je možno uskutečnit radioizotopickou výměnu zahřátím chelátu s minerální solí radioaktivního kovu v ultračisté vodě a eliminaci nekomplexních kationtů převodem na komplexotvorné pryskyřici. Je také možno uvolnit kovový kationt chelátu jiným komplexotvorným činidlem v nadbytku, s výhodou dodávajícím chelátu gadolinia nerozpustnost, jako je šťavelová kyselina, k získání čisté sloučeniny obecného vzorce II, před komplexováním jiného kovového kationtu.

35 Sloučeniny obecného vzorce II', kde znamená n číslo 2 a R' atom vodíku, případně hydroxylovaný alkyl, skupina CH_2COOH a $CH_2CONZ_1Z_2$, se mohou připravit z cyklenu monosubstituovaného skupinou R' nebo odstranitelnou chránicí skupinou, kdy k začlenění R' dochází po trialkylaci pomocí $ROOC-CH(CH_2)_2-COOR$. Mezi monosubstitučními způsoby lze jmenovat monoalkylační reakci podporovanou volbou rozpouštědla (J. Org. Chem. 58, str. 3869 až 3876, 1993), reakci s komplexací tří atomů dusíku deriváty boru nebo fosforu (Tetrahedron Letters 32(5), str. 639 až 641, 1991 a Angeq. Chem. Int. Ed. 30(5), str. 560 až 561, 1991) nebo reakci s vytvořením orthoamidu jakožto meziprojektu (americký patentový spis číslo US 5 410 043). Pokud neznámá R' atom vodíku, je výhodné zavést napřed skupinu symbolu R' místo přímého ovlivnění trialkylace cyklenu reaktivním derivátem $ROOC-CH-(CH_2)_2COOR$,

45 nemohou být dialkylované a trialkylované deriváty, vytvořené současně, odstraněny jednoduchými reakcemi.

50 Způsoby čištění různých meziprojektů přípravy a konečných produktů jsou o sobě známy, mohou však být přirozeně přizpůsobovány podle povahy chemické sloučeniny, molekulové hmotnosti, rozpustnosti a viskozity jejích roztoků. Mohou se používat způsoby chemického oddělování (selektivní rozpouštění, krystalizace) nebo fyzikálního oddělování (filtrace přes membránu, zpracování adsorbentem, v suspenzi nebo na koloně).

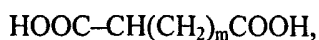
Zvláště sloučeniny obecného vzorce III, které jsou rozpustné ve vodném prostředí, se mohou čistit vedením přes anexovou a katexovou pryskyřici nebo ultrafiltrací, diafiltrací nebo inverzní

osmózou na membráně vhodně volené k eliminaci molekul s nízkou hmotností, jejich solvátů a solí z eluátu.

- 5 V případě sloučenin obecného vzorce II' je výhodné k zábraně modifikace podílů izomerů čistit estery jakožto meziprodukty v organickém rozpouštědle nemísitelném při míchání s vodnou kyselou fází a po dekantaci uváděním do styku s adsorbentem, například se silikagelem, před jejich hydrolýzou v zásaditém nebo v kyselém prostředí k získání kyselin obecného vzorce II' pro komplexování.
- 10 Cheláty obecného vzorce I se obecně čistí v podobě alkalické soli rozpustné ve vodném prostředí některým ze shora uvedených způsobů a zvláště zpracováním jejich vodných roztoků aktivním uhlím nebo silanizovaným oxidem křemičitým.
- 15 Cheláty podle vynálezu jsou charakterizovány chelátovým centrálním jádrem s postranními řetězci, majícími tři nebo čtyři fenylová jádra, navzájem spojená krátkými můstky, přičemž poslední fenylové jádro má alespoň jednu hydrofilní skupinu; přes zvýšenou molekulovou hmotnost a obsah několika hydrofobních fenylových jader, jsou sloučeniny podle vynálezu rozpustné ve vodě a biokompatibilní a mohou se podávat lidem intravenózní cestou.
- 20 Ostatně je velmi důležitou vlastností sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu jejich schopnost uvolňovat poněkud žilní cesty na rozdíl do obchodně dostupných prostředků, což umožňuje získat magnetickou rezonancí velký kontrast mezi cévami a sousedními tkáněmi; tato vlastnost, spojená s jejich silnou relaxivitou umožňuje vstříkovat lidem dávky komplexních sloučenin gadolinia ke zjištění patologických stavů, což nebylo dosud možné.
- 25 Paramagnetické cheláty podle vynálezu mohou být formulovány k parenterálnímu nebo k enterálnímu podávání spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči a s excipienty běžně používanými pro tento účel.
- 30 K intravenóznímu nebo intraarteriálnímu podávání se mohou sloučeniny podle vynálezu podávat v roztoku sterilní vody v koncentraci 0,001 až 0,5 mol/litr, případně se stabilizačním činidlem udržujícím hodnotu pH na 7, jako je pufr TRIS nebo oxid uhličitý na izotonizujícím činidle, jako je mannitol, glycerol nebo glukóza, s výhodou na chloridu sodném, který může měnit rozpustnost a disperznost chelátu, nebo na jiném komplexotvorném činidle jako je EDTA.
- 35 K vyloučení endotoxinů, které mohou kontaminovat konečný produkt, zejména čištěním následnou kapalinovou chromatografií, je výhodná ultrafiltrace, případně tangenciální na objem citlivě konstantní, na membránách, jejichž povaha a práh porušení jsou funkcí molekulární hmoty produktu a tlaku viskozity roztoku. Toto čištění se může uskutečnit také po intermediárních etapách
- 40 na prostředcích menších rozměrů, mikrofiltrací, jmenovitě na membráně s nábojem nebo ultrafiltrací. Je možno též zajistit zpracování adsorbentem specifickým nebo nespecifickým pro endotoxiny, jako je aktivní uhlí.
- 45 Pro intravaginální podání mají vodné roztoky s výhodou činidlo upravující viskozitu, jako je přírodní pryž, polysacharid nebo derivát celulózy. Pro rektální podání je chelát formulován do tvaru čípků nebo viskózního roztoku. Pro orální podání přicházejí v úvahu kapsle, tablety nebo sirup, připravené s obvyklými excipienty. Příklady farmaceutických prostředků jsou známy z literatury (Remington's for Pharmaceutical Science 18. vydání Mack. Pub. Cy., 1990).
- 50 Jednotková dávka a její koncentrace závisí na hmotnosti jedince, na zdravotním stavu, ale také na rozpustnosti, viskozitě roztoku, magnetické účinnosti, kapilární permeability a farmakokinetiky prostředku. Bylo by jich možno použít v závislosti na magnetické rezonanci při aplikaci technik rychlých nebo technik nerychlých, ke studiu perfuze, zejména myokardické, mozkové, ledvinové nebo hepatitické, k angiografii, ke zviditelnění nebo k charakterizování anomálií permeability,
- 55 zejména nádorové, zánětlivé a ischemické nebo chrupavkové.

Těchto výrobků je rovněž možno použít v nukleární medicíně po zavedení radioaktivního atomu, například izotopickou výměnou halogenů nebo komplexního kationtu; scintigrafie zobrazovaných zón by se prováděla po podání chelátů podle vynálezu.

V následujícím textu jsou popsány příklady prostředků podle vynálezu i způsob přípravy chelátů gadolinia prostředků obecného vzorce II, kde R' znamená skupinu vzorce



R' znamená atom vodíku a R' znamená CH_2COOH , a sloučenin obecného vzorce VI jakožto prekurzorů fenylů.

Izolované produkty jsou popřípadě charakterizovány svojí vzdáleností retence při chromatografii na tenké vrstvě nebo svojí dobou retence (t_r) při kapalinové vysoce výkonnostní chromatografii (HPLC) nebo při chromatografii výhradně stérické (CES). Jejich molekulové hmotnosti byly stanoveny hmotovou spektrografii (elektrosprej).

Příklady provedení vynálezu

A. Sodná sůl chelátu gadolinia [1,4,7,10-tetraazacyklododekan]-1,4,7,10-tetra-(2-glutarové) kyseliny

1.

Do roztoku 25 g 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu ve 280 ml acetonitrilu se přidá 30 g uhličitanu sodného a 78 g 2-bromglutarátethyleny, připraveného způsobem popsaným v Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 41 (3), str. 331-336 (1964). Reakční směs se udržuje jeden den na teplotě zpětného toku a během té doby se dvakrát přidá 78 g derivátu bromu se 30 g uhličitanu sodného. Po vychladnutí se sraženina odfiltruje a organická fáze se promyje vodou před extrakcí vodným roztokem zředěným kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze s hodnotou pH upravenou na 3 až 4 se extrahuje toluenem.

Žádáný produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití methylenchloridu, případně ve směsi s acetonem jako elučního činidla.

2. Hydrolýza esterových skupin

Rozpustní se 46 g oktaesteru v 52 ml ethanolu ve 350 ml vody, do kterého se přidalo 50 g hydroxidu sodného v podobně perel.

Po dvoudenním míchání při teplotě 80 °C se do vychladlého roztoku přidá 500 ml katexové pryskyřice v podobě slabé kyseliny k neutralizaci a pak po oddělení pevné fáze se přidá 500 ml anexové pryskyřice ve tvaru silné zásady. Pryskyřice se oddělí a přenes se do 500 ml vodného roztoku 6N octové kyseliny. Konečný produkt, přešlý do roztoku, se izoluje ve tvaru prášku po odpaření rozpouštědla ve vakuu.

HPLC: sloupec 25 cm x 4,6 mm silikagelu Nucleosil® C18 100-5. Eluční činidlo č. 1: vodná kyselina sírová (0,1%) během 10 minut pak s objemově 0 až 10% CH_3CN po 10 minut: $d = 1 \text{ ml/min}$, $T = 25 \text{ °C}$.

$t_r = 5,4; 8,7; 10,2 \text{ min}$ (izomery)($\text{CH}_3\text{COOH} - t_r = 4,5 \text{ minut}$)

3. Vytváření komplexu

Oxidem gadolinia: do 30 ml roztoku s hodnotou pH 5,5 až 6 2 g shora uvedené oktakyseliny se přidá 0,47 g oxidu gadolinia a směs se udržuje tři hodiny na teplotě 80 °C, přičemž se podle potřeby hodnota pH upravuje. Po vychladnutí při hodnotě pH 6,5 se přidají 2 g pryskyřice Chelex® 100 (produkt společnosti Sigma) ve tvaru Na⁺. Po několika hodinách styku se pryskyřice oddělí a roztok se vlije na 10 objemů ethanolu k vysrážení chelátu.

Chloridem gadolinia: ve směsi 6,5 g oktakyseliny a 3,5 g hexahydrátu chloridu trojmocného gadolinia ve 130 ml vody se udržuje hodnota pH 6,5 přidáním vodného roztoku hydroxidu sodného (1N) a po dvě hodiny se směs zahříváním udržuje na teplotě 60 °C, přičemž se hodnota pH udržuje na 6,5 přidáním celkem 21 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Po několika hodinách na teplotě okolí se směs zkoncentruje na 25 ml a konečný produkt se vysráží v 10 objemech ethanolu.

B. Chelát gadolinia 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-tri(2-glutarové)kyseliny (vzorce II: R = HOOC-CH-(CH₂)₂-COOH, R' = H, M = Gd):

1. 10-Benzyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan

Do roztoku 50 g 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu v 500 ml chloroformu se přikape 30,5 g benzylchloridu. Míchá se po dobu 24 hodin při teplotě okolí, reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme do 350 ml vody a 75 ml toluenu a po dekantaci toluenové fáze se vodná fáze extrahuje dvakrát 200 ml dichlormethanu. Organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Získá se 21 g produktu v podobě oleje.

2. 10-benzyl-1,4,7,10-tetraazacyklododekan 1,4,7-tri-(2-methylglutarát)

Do suspenze 18,7 g produktu podle odstavce 1) a 24,7 g uhličitanu sodného ve 300 ml acetonitrilu se přikape roztok 56,3 g 2-methylbromoglutarátu v 50 ml acetonitrilu. Reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a na této teplotě se udržuje 36 hodin. Po filtraci při teplotě okolí se rozpouštědla odpaří a zbytek se rozpustí v minimu ethylacetátu a vyčistí se chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi ethylacetátu a petroletheru (objemově 40/60 až 70/30) jako elučního činidla. Získá se 20,7 g produktu v podobě oleje.

3. Kyselina 10-benzyl-[1,4,7,10-tetraazacyklododekan]-1,4,7-tri-(2-glutarová)

Do 125 ml vody, ve které bylo rozpuštěno 25 g hydroxidu sodného, se přidá 16,7 g oleje podle odstavce 2), rozpuštěného ve 40 ml methanolu a směs se míchá 48 hodin při teplotě 20 °C. Ve vakuu se odstraní methanol před zavedením 400 ml katexové pryskyřice ve formě slabé kyseliny (Amberlite®-IRC50, společnost Rohm & Haas) a po oddělení se zavedou anionty v podobě silné zásady (Amberlite®-IRA458), přičemž se žádaný produkt váže na anexovou pryskyřici, izoluje se zředěním dvěma litry vodného roztoku 3N octové kyseliny a dvěma litry roztoku 6N octové kyseliny.

Po odstranění rozpouštědel se získá 13,5 g bílých krystalů směsí izomerů.

HPLC sloupec č. 1: 25 x 4 mm Lichrospher® 100-RP18-5μM (Merck, DE).

50 Eluční činidlo č.1

t_r = 28,30 minut (2 masivní izomery 75/25 na povrchu)

4. Kyselina 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-tri-(2-glutarová)

Hydrogenuje se 13 g sloučeniny podle odstavce 3) v roztoku 210 ml vody a 90 ml methanolu tři hodiny při teplotě okolí za tlaku 28×10^4 Pa v přítomnosti 10% palladia na vlhkém uhlí 50%. Po odstranění katalyzátoru a rozpouštědel odpařením se získá 11 g bílého prášku.

HPLC kolona č. 1 eluční činidlo č. 1

$t_r = 8,9$ minut (2 masivní izomery 75/25 na povrchu).

5. Vytvoření komplexu

Po dobu čtyř hodin při teplotě 60 °C se udržuje na hodnotě pH 5 přidáváním 3N vodného roztoku hydroxidu sodného 1,6 g sloučeniny podle odstavce 4) a 1 g hexahydrátu chloridu trojmocného gadolinia ve 30 ml vody. Směs se zkoncentruje na objem 10 ml a zbytek se vysráží ve 100 ml ethanolu. Filtrací se oddělí 1,6 g komplexu žádaného gadolinia.

HPLC, kolona č. 1, eluční činidlo č. 1, $t_r = 24,26$ minut.

C. Gadoliniumchelát 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-tri(2-glutarové)-10-octové kyseliny

1.

V 8 ml vody se rozpustí 1 g kyseliny podle odstavce 4) přípravy B, smísí se s 270 mg bromoctové kyseliny a směs se udržuje tři hodiny na teplotě 70 °C při hodnotě pH 10, udržované přidáváním 1N vodného roztoku hydroxidu sodného. Při teplotě místnosti se přidá 100 ml vody a 10 ml pryskyřice Amberlite® IRC 50. Po jedné hodině styku se pryskyřice oddělí a do směsi se přidá 50 ml pryskyřice Amberlite® IRA 458. Po 12 hodinách se pryskyřice oddělí a zavede se do kolony. Žádaný produkt se extrahuje eluováním 500 ml vodného roztoku 1N kyseliny octové. Získá se tak 0,8 g bílých krystalů.

HPLC: sloupec č. 2: 25 cm x 4 mm Symetry® -RP 18-5 μ m (Waters). Eluční činidlo č. 1; $t_r = 4$ minuty.

2. Vytváření komplexu

Do 13 ml vody se přidá 0,45 g hexahydrátu chloridu trojmocného gadolinia a 0,75 g sloučeniny podle odstavce 1), hodnota pH se udržuje na 6 přidáváním vodného roztoku hydroxidu sodného (1N). Reakční směs se pak udržuje 5 hodin na teplotě 60 °C a během té doby se několikrát hodnota pH upravuje přidáváním roztoku hydroxidu sodného. Po vychladnutí se reakční směs vlije do 130 ml ethanolu a sraženina se izoluje za získání 0,75 g chelátu.

D. N,N'-(2,3,4,5-tetrahydroxypentyl)-N,N'-[2-(hydroxyethoxy)ethyl]-2,4,6-trijod-5-(glycyl-amino)izoftalamid

1.

Ve 2,5 l ethanolu se rozpustí 84 g 2-aminoethoxyethanolu a 150 g D-xylózy. Směs se hydrogenuje při teplotě okolí za tlaku 6×10^5 Pa v přítomnosti 50 g 10% palladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odstraní destilací. Zbytek, rozpuštěný v minimu vody, se podrobí chromatografii na 100 ml pryskyřice Amberlite® IRN 77(H⁺) za použití vodného roztoku hydroxidu amonného a 1 kg silikagelu Geduran®, SI60, čímž se získá 170 g aminoalkoholu v podobě hnědého oleje.

CCM: CH₃OH/hydroxidu amonného po 25 % (objemově 7/3) – R_f=0,3. RMN ¹³C: (DMSO-d₆–50,3 MHz): δ (ppm): 51,4, 48,9 (2xCH₂NH); 62,9, 60,5 (2xCH₂OH); 71,9, 71,2, 70,6 (3xCHOH); 72,3, 69,7 (CH₂OCH₂). Stejným způsobem lze připravit derivát arabinózy nebo ribózy.

- 5 2. N,N'-(2,3,4,5-Tetrahydroxypentyl)-N,N'-[2-(hydroxyethoxy)ethyl]-2,4,6-trijod-5-(ftal-amidoacetamido)izoftalamid

10 Ve 100 ml dimethylacetamidu se rozpustí při teplotě 45 °C 30 g aminoalkoholu podle odstavce 1), zavede se 22 g derivátu dichlorizoftalové kyseliny a 12 g triethylaminu a při této teplotě se směs míchá 24 hodin. Vzniklá sraženina se izoluje při teplotě okolí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

15 Zbytek, rozpuštěný v 50 ml vody, se eluuje na 100 ml pryskyřice Amberlite® IMAC HP 1110(H⁻) po zkoncentrování na 10 ml se roztok vlije do 1500 ml izopropylalkoholu a po 24 hodinách vytvořená sraženina se izoluje.

3. Uvolnění aminu

20 Při teplotě 80 °C se do roztoku 40 ml vody a 2,7 ml hydrazinhydrátu přidá 42 g sloučeniny podle odstavce 2), rozpuštěné v 60 ml vody. Míchá se po dobu pěti hodin při této teplotě, směs se zfiltruje a okyslí se na hodnotu pH 1 přísadou chlorovodíkové kyseliny. Vytvořená sraženina se oddělí a filtrát se zkoncentruje. Zbytek, rozpuštěný ve 30 ml vody, se podrobí chromatografii na 30 ml pryskyřice Amberlite⁵ IMAC HP 111E(H⁺) a pak na 55 ml pryskyřice Amberlite® 252 Na(H⁺), odkud se eluuje vodným roztokem hydroxidu amonného (2N). Získá se 20 g produktu.

HPLC kolona č. 1: eluční činidlo č. 2 H₂O/CF₃COOH (pH 3,4) s gradientem acetonitrilu 95/5 objemově 50/50 v 50 minutách. t_r = 10 až 20 minut (směs izomerů).

- 30 E. N,N'-[bis(2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl)]-2,4,6-tribrom-5-(glycylamino)izoftalimid:

1. Kyselina 5-amino-2,4,6-tribromizoftalová

35 Do 300 ml vodného roztoku 50 g kyseliny 5-aminoizoftalové a 55 ml 37% kyseliny chlorovodíkové se zavede pomalu 156 g bromu. Po míchání přes noc se neutralizuje nadbytek bromu přísadou vodného roztoku síranu sodného před izolováním sraženiny. Výtěžek 90 % teorie.

2. Kyselina 5-(ftalimidoacetamido)-2,4,6-tribromizoftalová

40 Do roztoku 69 g N-ftaloylglycinu ve 200 ml dimethylacetamidu při teplotě 10 °C se zavede pomalu 27 ml thionylchloridu a po dvouhodinovém míchání se zavede při teplotě 10 až 20 °C 100 g kyseliny podle odstavce 1). Nechá se stát přes noc při teplotě okolí a směs se vlije do 800 ml teplé vody. Izoluje se 140 g konečného produktu.

- 45 3. Chlorid kyseliny 5-(ftalimidoacetamido)-2,4,6-tribromizoftalové

50 Do roztoku 100 g kyseliny 5-(ftalimidoacetamido)-2,4,6-tribromizoftalové ve 300 ml dioxanu a 50 ml dimethylformamidu se přidá pomalu při teplotě 18 °C 70 ml thionylchloridu. Žlutá sraženina, vytvořená po třídenním míchání při teplotě okolí, se odfiltruje a promyje se methylenoxidem a *tert*-butylenoxidem. Získá se tak 70 g béžové pevné látky.

4. N,N'-[bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)]-2,4,6-tribrom-5-(ftalimidoacetamido)izoftalamid

55 V 600 ml N-methylpyrrolidonu se při teplotě 80 °C rozpustí 150 g disorbitylaminu a při teplotě 60 °C se do roztoku přidá 16 g suchého uhličitanu sodného a 96 g chloridu kyseliny podle

odstavce 3). Míchá se po dobu jedné hodiny při této teplotě a 16 hodin při teplotě okolí, přičemž se vyloučí sraženina a roztok se vlije do 1,6 l izopropanolu. Získá se 200 g sraženiny.

5. Hydrazinolýza

5

Do 400 ml vody se při teplotě 70 °C vnese 200 g sloučeniny podle odstavce 4) a 17 ml hydrazinhydrátu. Po tříhodinovém míchání se směs okyselí na hodnotu pH 4 kyselinou 6N chlorovodíkovou při teplotě okolí. Sraženina se oddělí a filtrát se neutralizuje přísadou vodného 1N roztoku hydroxidu sodného. Přebytný hydrazin se odstraní inverzní osmózou. Zbylý roztok se

10

zpracuje 10 ml silné katexové pryskyřice a pak 65 ml slabé anexové pryskyřice.

Konečný produkt se z roztoku extrahuje fixací na katexovou pryskyřici ve formě H^+ , odkud se eluuje vodným roztokem zředěného chloridu sodného (0,1 M). Získá se 80 g produktu.

15

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, $t_r = 7$ přibližně 7 minut.

F. N,N' -[bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)]-2,4,6-trijod-5-(glycylamino)izoftalimid

1. Chlorid kyseliny 5-(ftalamidoacetamido)-2,4,6-trijodizoftalové

20

Do roztoku 335 g N -ftaloylglycinu v 1 litru N -methylpyrrolidonu se při teplotě 10 °C přidá 149 ml thionylchloridu a pak po třech hodinách 700 g dichloridu kyseliny 2,4,6-trijod-5-aminoizoftalové. Po třídním míchání při teplotě okolí se směs vlije do 4,5 l vodného ethanolu objemově 2/1. Hodnota pH se upraví na 5 přísadou triethylaminu před izolováním vytvořené sraženiny, která se dá dále čistit promytím izopropanolem. Získá se 850 g produktu.

25

2. Amidifikace disorbitylaminem $H-N[CH_2(CHOH)_4CH_2OH]_2$

Způsobem jako v případě analogické bromité sloučeniny se získá produkt s výtěžkem 85 % teorie.

30

3. Hydrazinolýza

Na teplotě 80 °C se udržuje po dobu několika hodin 420 g jodidového ftalimidu v roztoku 1 l vody a 300 ml hydrazinhydrátu. Po okyselení roztoku na hodnotu pH 3,6 se přebytek hydrazinu odstraní chromatografií na katexové pryskyřici (H^+), jako IMAC® HP111E (produkt společnosti Rohm a Haas), pak chloridy anexovou pryskyřicí (OH^-).

35

Konečný produkt se může čistit chromatografií na katexové pryskyřici (H^+ silné) a vysrážet z vodného roztoku v ethanolu. Výtěžek je 50 % teorie.

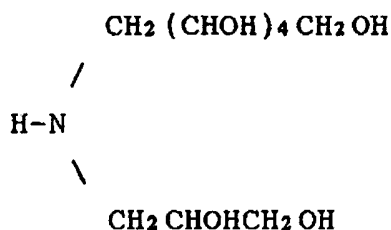
40

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 4:

$CH_3CN/P.I.C^®B8(0,05M)(Waters)15/85$, rychlost 1 ml/min. $t_r = 3$ minuty.

45

G. 1-Deoxy-1-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-D-galaktitol



Na teplotě 40 °C se udržuje 16 hodin za stálého míchání roztok 27 g 3-aminopropan-1,2-diolu a 50 g D-galaktózy ve 140 ml methanolu. Přidá se 60 ml vody a v přítomnosti 7 g palladia na uhlí (10%) se vyvolá hydrogenace iminu v trvání sedm hodin při teplotě 60 °C za tlaku vodíku 20×10^5 Pa.

5

Katalyzátor se odfiltruje přes Cellit®. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek rozpustí v minimu vody (50 ml) a pomalu se vlije do 600 ml izopropanolu. Vytvořená sraženina se izoluje. Teplota tání je 132 °C, výtěžek je 90 % teorie.

10

Před vysrážením do izopropanolu je možno také surový produkt v roztoku se 200 ml vody podrobit chromatografii na 500 ml iontoměničové pryskyřice v podobě sulfonové kyseliny eluováním vodným roztokem zředěného hydroxidu amonného.

Za těchto podmínek je aminoalkohol směsí prakticky 50/50 dvou diastereoizomerů.

15

Překrystalováním, frakcionováním vysrážením nebo suspendováním je možno obohacovat směs jednoho nebo druhého izomeru.

20

Tak je možno zpracováním v methanolu při jeho teplotě zpětného toku (25 g aminoalkoholu v 500 ml rozpouštědla) získat směs, která obsahuje nadbytek jednoho nebo druhého izomeru: 65 % izomeru je největší míra retence na měřeném povrchu chromatogramů, získaných za těchto podmínek:

25

Chromatografie v plynné fázi (derivát totálně trifluoracetylovaný působením anhydridu trifluor-octové kyseliny při teplotě 60 °C).

Přístroj: Varian Star 3400.

Sloupec: DB 1701 J & W (0,25 μ m–30 m x 0,25 mm).

Plynný vektor He – T injektor (split 1/40°) = 290 °C.

30

T sloupec = 150 až 280 °C (5 °C/mm) – objem 1 μ l,
 t_r = 14,5 a 14,9 minut (5,6 mn pro aminopropandiol),
 RMN¹³C (200 MHz–DMSO d₆–Réf DMSO –T = 30 °C),

35

δ (ppm): 71,7; 71,6; 70,5; 70,1; 69,5; 68,5; 68,2–(CHOH) 64,6; 63,2; (CH₂OH)– 53,4; 53; 52,9 (NCH₂).

Je možno též získat každý diastereoizomer kondenzací D-galaktózy na enantiomeru prostém aminopropandiolu nebo působením enantiomerů glycidolu na N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-benzylamid jak dále uvedeno:

40

a) N-benzyl-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)amin

Ve 230 ml methanolu se rozpustí 29 g D-galaktózy, 17 ml benzylaminu a směs se udržuje sedm hodin na teplotě 50 °C za tlaku vodíku 8×10^5 Pa po přidání 5 g palladia na uhlí (5%).

45

Po hydrogenaci se do reakční směsi zavede při teplotě 40 °C vodný roztok chlorovodíkové kyseliny až do kyselé hodnoty pH. Směs se zfiltruje přes Celite® při teplotě okolí k odloučení katalyzátoru a po částečné koncentraci se zavede vodný roztok hydroxidu sodného 5N až do zásadité hodnoty pH. Vytvořená sraženina se izoluje a překrystaluje se z ethanolu.

50

RMN¹³C (200 MHz–DMSO d₆–Réf DMSO –T = 30 °C,

δ (ppm) 140,8(CCH₂N)– 128,8; 128,4; 126,9 (fenyl)–72; 70,6; 69,9; 68,8; (CHOH)–63,2–(CH₂OH)–53,1; 52,4 (CH₂NH).

55

b) N-Benzyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)amin

Ve 200 ml methanolu se při teplotě 60 °C rozpustí 6,5 g sekundárního aminu podle odstavce a), do roztoku se při této teplotě zavede 2,5 g glycidolu (racemického nebo čistého enantiomeru) a směs se míchá 24 hodin. Destilací se odstraní rozpouštědlo a zbytek se podrobí chromatografii po rozpouštění ve 200 ml vody na sloupci pryskyřice Amberlite[®] IMAC 110 ve formě H⁺ za použití zředěného vodného roztoku hydroxidu amonného (0,1%) jako elučního činidla. Získá se 5,5 g aminu.

c) N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)amin:

Při teplotě 45 °C se hydrogenuje za tlaku vodíku 100×10^5 Pa 2 g terciárního aminu podle odstavce b) v roztoku 30 ml vody v přítomnosti 0,6 g 10% palladia na uhlí. Roztok se zfiltruje na Celite[®] k odloučení katalyzátoru a za sníženého tlaku se zkoncentruje. Zbytek se může překrystalovat z ethanolu.

Když se kondenzuje (S)-glycidol, získá se diastereomer aminoalkoholu, jehož doba retence v podmínkách chromatografie v předchozí plynné fázi je delší.

Vyjde-li se z D-glukózy a z D-mannózy, získají se tímto způsobem diastereoizomery těchto aminoalkoholů, zatímco ostatní aminoalkoholy by bylo možno získat z primárních aminoalkoholů nebo z jiných cukrů.

H. Chelát gadolinia kyseliny (1,4,7,10-tetraazacyklododekan)-1,4,7,10-tetra(2-jantarové)

1. Kondenzace acetylendikarboxylátu benzylu na čtyřech dusíkových atomech cyklu

Do 25 ml acetonitrilu v roztoku 2,7 g cyklu v 50 ml acetonitrilu se přikape při teplotě 20 °C 23 g acetylendikarboxylátu benzylu, připraveného způsobem popsáným v publikaci J. C. S. Perkin I, str. 2024 až 2029 (1973). Po 3-hodinovém míchání při teplotě 50 °C se za sníženého tlaku odstraní rozpouštědlo a směs se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi dichlor-methan/methanol (objemově 98/2) jako elučního činidla k izolování 19 g žluté pevné látky.

2. Redukce enaminu:

Po částech se za míchání vnese do roztoku 19 g pevné látky v 500 ml acetonitrilu a 50 ml kyseliny octové 7 g kyanoborhydridu sodného a směs se míchá přes noc při teplotě okolí. Po odstranění rozpouštědla za sníženého tlaku se olejovitý zbytek rozpustí ve směsi dichlor-methan/methanol (98/1) a zfiltruje se na silikagelu. Po odpaření rozpouštědla se izoluje 19 g žlutého oleje.

3. Debenzylace

Během 6 hodin v přítomnosti (10%) palladia na uhlí (tlak $3,5 \times 10^5$ Pa) se hydrogenuje 8 g získaného oktaesteru ve směsi voda/methanol (175 ml/75 ml). Po oddělení katalyzátoru filtrací a oddestilování rozpouštědla se získají 3 g oktanové kyseliny v podobě bílého prášku.

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 1, t_r = 18 až 19 minut.

4. Komplexace

Ve 20 ml vody se suspenduje 1 g získané kyseliny oktanové, hodnota pH se upraví na 5,5 přísadou vodného roztoku hydroxidu sodného 1N a 0,285 g Gd₂O₃. Po 4-hodinovém míchání při teplotě 70 °C v reakční směsi se hodnotou pH 5,5 až 6,5 nastavenou přísadou vodného

1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu za získání sodné soli chelátu.

5 Příklad 1

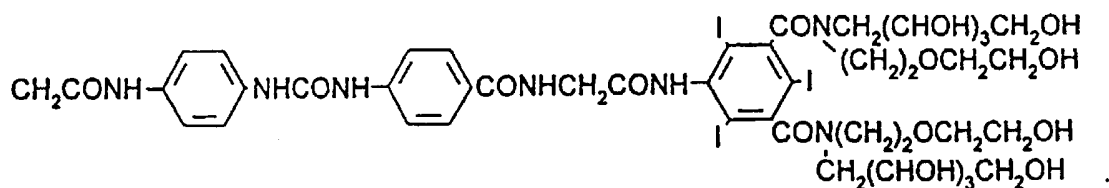
Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde

$$m = 2,$$



10

R =



(sodná sůl)

15

1. Kyselina 4-[N'-(4-nitrofenyl)ureido]benzoová

Při teplotě 10 °C se za míchání do 80 ml tetrahydrofuranu přidá 24,6 g 4-nitrofenylizokyanátu, pak pomalu 20,5 g kyseliny 4-aminobenzoové, rozpuštěné v 70 ml tetrahydrofuranu. Směs se ochladí na teplotu okolí a v míchání se pokračuje jednu hodinu před izolováním vytvořené sraženiny. Získá se 45 g produktu.

20

PHLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: H₂O/CF₃COOH. Hodnota pH = 3,4 s gradientem acetonitrilu (95/5 až objemově v 50/50 v 50 min). Rychlost 1 ml/min, t_r = 44 minut.

25

2. Kyselina 4-[N'-(4-aminofenyl)ureido]benzoová

Do 280 ml vody se 3 g (5%) palladia na uhlí se přidá 22 g produktu podle odstavce 1) a 37 ml vodného 1N roztoku hydroxidu sodného. Směs se udržuje šest hodin při teplotě 65 °C za tlaku vodíku 0,6 MPa. Po vychladnutí na teplotu okolí se upraví hodnota pH na 10 a katalyzátor se odfiltruje přes Celite® před okyselením na hodnotu pH 5,3 přidáním vodného 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získaná sraženina se promyje acetonem. Získá se 13,2 g produktu.

30

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, t_r = 33 minut.

35

3. Kyselina 4-[N'-(4-(ftalimidoacetamido)fenyl)ureido]benzoová

Rozpustí se 5,8 g kyseliny ftalimidooctové ve 26 ml dimethylacetamidu při teplotě 10 °C a při zachování teploty se přidají 2 ml thionylchloridu a po dvouhodinovém míchání 7 g sloučeniny získané podle odstavce 2). Po 12 hodinách na teplotě okolí se reakční směs vlije do 250 ml vody a vzniklá sraženina se při teplotě 25 °C a pak 95 °C promývá vodou až do neutrality.

40

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, t_r = 40 minut.

4. N,N'-(2,3,4,5-tetrahydroxypentyl)-N,N'-[2-(hydroxyethoxy)ethyl]-2,4,6-trijod-5-[4-[N'-(4-ftalimidoacetamidofenyl)ureido]benzoyl]glycylamino]izoftalamid

5 Ve 40 ml dimethylacetamidu se rozpustí 4 g sloučeniny podle odstavce 3) a 1,7 g HOBT, voda a 9,3 g N,N'-bis(2,3,4,5-tetrahydroxypentyl)-N,N'-bis(hydroxyethoxyethyl)-2,4,6-trijod-5-(glycylamino)izoftalamidu a následně 2,4 g EDCl, HCl při teplotě 0 °C. Po míchání přes noc při teplotě okolí se reakční směs vlije do 300 ml dichlormethanu. Sraženina se izoluje a promyje se diethyletherem.

10 HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, t_r = 30 až 33 minut (směs izomerů).

5. Eliminace ftalimidové skupiny

15 Produkt obecného vzorce III, kde $Z = \text{CH}_2\text{CONH}$, $Z' = \text{NHCONH}$, $Z'' = \text{CONHCH}_2\text{CONH}$;

$R_1 = R_3 = R_5 = \text{atom jodu}$;

$R_2 = R_4 = \text{CONCH}_2(\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$



20 Při teplotě 80 °C se do 45 ml vody přidá 11,5 g sloučeniny podle odstavce 4) a 1,12 ml hydrazin-hydrátu (0,023 mol). Po dvou hodinách při teplotě 45 až 80 °C se směs ochladí na 0 °C a okyselí se až na hodnotu pH 1 přidáním 12N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se zfiltruje přes Celite® při teplotě okolí a pak se filtruje přes 16 ml katexové (H^+) pryskyřice IMAC® HP111E a 80 ml slabé anexové pryskyřice (OH^-) IMAC® HP661 (společnosti Rohm & Haas). Po konečném vyčištění filtrací přes silanizovaný oxid křemičitý se získá 4,6 g konečného produktu.

25 HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, t_r = 24 až 27 minut (směs izomerů).

6. Kondenzace produktů A a III

30 Do 20 ml vodného roztoku s hodnotou pH 6 uvedeného aminu a 0,63 g chelátu A se při teplotě 40 °C přidá 0,057 g NHS (sodná sůl) a 0,76 g EDCl, HCl. Po 15 minutách se směs vlije do vody a sraženina se izoluje. Po eliminaci vedlejších produktů se získá sloučenina obecného vzorce I.

Sterická vylučovací chromatografie (CES)

35 Podmínky č. 1: Postupně na 4 sloupcích (30 cm x 8 mm) (Shodex (JP)) pod označením OH Pak SC-HQ; obsahujících polyhydroxymethakrylátový gel, jehož vylučování meze stanovené pullulanem jsou postupně 10^6 Kdaltonů (SB-804), 10^5 Kdaltonů (SB-803), 10^4 Kdaltonů (SB-802-5), 10^4 Kdaltonů (SB/802-5). Eluční činidlo: vodný roztok chloridu sodného (0,16M)/acetonitril (objemově 70/30), průtok 0,8 ml/min.

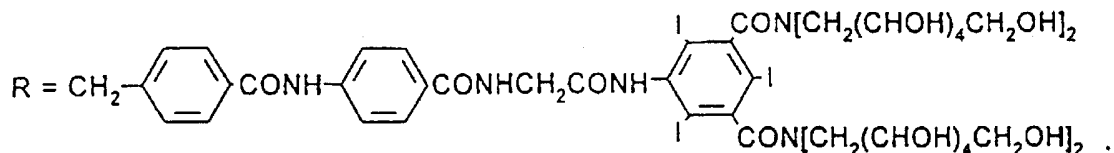
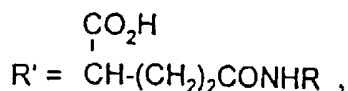
40

$T = 30\text{ °C}$, t_r = 38 minut (50–53 min pro odpadní amin),

45 HPLC: sloupec č. 3, 25 cm x 4,6 mm Platinum EPS C 18 100A, 5 μM (Alltech); eluční činidlo č. 3: voda/ CH_3CN 98/2 až objemově 60/40 v 50 min, průtok 1 ml/min; $T = 25\text{ °C}$, t_r = 26 minut.

Příklad 2

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



5 (sodná sůl)

1. Kyselina 4-[4-(ftalimidomethyl)benzamido]benzoová

10 Do roztoku, připraveného z 25 g kyseliny 4-aminomethylbenzoové, 18 g uhličitanu sodného a 165 ml vody, se přidá 37 g N-karbethoxyftalimidu. Vytvořená sraženina se izoluje a suspenduje se v 60 ml dimethylacetamidu, do kterého se pomalu přidá při teplotě 10 °C 4,7 ml thionylchloridu. Po 3 hodinách na této teplotě se přidá 9 g kyseliny 4-aminobenzoové a směs se udržuje 12 hodin na teplotě okolí, načež se vlije do 600 ml vody. Vzniklá sraženina se izoluje.

15 HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, $t_r = 48$ minut.

2. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-trijod-5-[4-(4-aminomethylbenzamido)-benzoylglycylamino]izoftalamid

20 a) Až do rozpuštění se míchá 160 ml dimethylacetamidu se 39 g 5-glycylamino N,N'-bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-trijodizoftalamidu, 4,6 ml triethylaminu, 5,7 g HOBT, voda a 12 g shora produktu podle odstavce 1) před ochlazením na teplotu 0 °C a přidáním 8 g EDCl, HCl. Nakonec se reakční směs vlije do 1000 ml dichlormethanu. Izolovaná sraženina se čistí přesrážením v methanolu z vodného roztoku. Získá se 43 g produktu.

25 b) Hydrazinolýza:

30 V 50 ml vody se při teplotě 80 °C rozpustí 25 g ftalimidu podle odstavce a) před přidáním 2,2 ml hydrazinhydrátu. Míchá se po dobu tří hodin, reakční směs se ochladí a okyselí se na hodnotu pH 1 přísadou 12N kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zfiltruje přes Celite® a čistí se chromatografií na slabé katexové pryskyřici (H^+), pak na slabé anexové pryskyřici (OH^-). Izoluje se tak 15 g žádaného produktu.

35 HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2, $t_r = 19$ minut.

c) Kondenzace na chelátu gadolinia A:

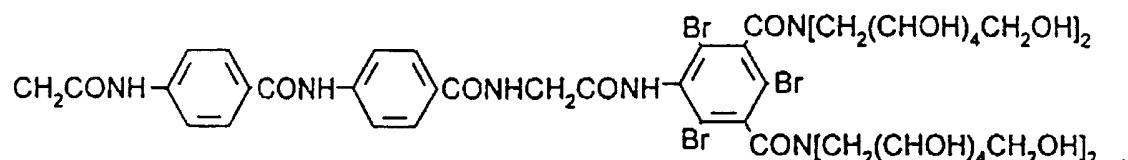
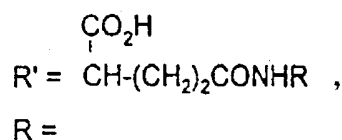
40 Ve 40 ml vody se rozpustí 15 g takto získaného aminu a 1,9 g chelátu A (sodné soli). Po okyselení až na hodnotu pH 6 přísadou vodného 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové se při teplotě 40 °C přidá 2,3 g EDCl, HCl. Po dvouhodinovém míchání se reakční směs vlije do 400 ml ethanolu. Vzniklá sraženina se rozpustí ve vodě a zfiltruje se přes uhlí Norit. Získá se 8,5 g čistého produktu.

45 CES: podmínky č. 1: $t_r = 36$ minut.

HPLC: sloupec a eluční činidlo č. 3, $t_r = 23$ minut.

Příklad 3

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



(sodná sůl)

10 a) Kyselina 4-[4-nitrobenzamido]benzoová

Do 74 g kyseliny 4-aminobenzoové a 360 ml dimethylacetamidu se při dodržení teploty alespoň 25 °C přidá po malých dávkách 100 g kyseliny 4-nitrobenzoové. Po 24-hodinovém míchání se při teplotě 10 °C přidá 500 ml methylenchloridu k vysrážení žádaného produktu. Po promytí vodou a vysušení se izoluje 145 g produktu.

b) Kyselina 4-(4-aminobenzamido)benzoová

Suspenze 136 g kyseliny podle odstavce a) se během čtyř hodin přidá do 1,8 litru vody, ve které je rozpuštěno 240 ml 1N vodného roztoku hydroxidu sodného a 14 g (10%) palladia na uhlí za tlaku vodíku 0,6 MPa.

Hodnota pH konečné suspenze se upraví na 10 před zfiltráním přes Celite® k vyloučení katalyzátoru. Vytvořená sraženina se po okyselení na hodnotu pH 5,3 izoluje a suší. Získá se 106 g produktu.

Teplota tání je vyšší než 260 °C.

c) Kyselina 4-[4-(ftalimidoacetamido)benzamido]benzoová

Do roztoku 90 g kyseliny ftalimidové ve 400 ml dimethylacetamidu se při teplotě 10 °C přikape 32 ml thionylchloridu, po tříhodinovém míchání 105 g aminokyseliny podle odstavce b) při teplotě nižší 20 °C. Míchá se po dobu 12 hodin, reakční směs se vlije do 4 litrů vody a izolovaná sraženina se promyje horkou vodou. Po vysušení se získá 176 g sraženiny; teplota tání je vyšší než 260 °C.

d) Chlorid kyseliny 4-[4-(ftalimidoacetamido)benzamido]benzoové

Do 10 g kyseliny, suspendované v 10 ml dioxanu a 1 ml dimethylformamidu, se přidá 2,5 ml thionylchloridu a směs se míchá pět hodin při teplotě 50 °C. Po přidání jednoho objemu izopropyletheru se izoluje 10 g sraženiny. Je také možno kyselinu suspendovat v toluenu v přítomnosti trikaprylmethylamoniumchloridu jako katalyzátoru.

e) N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-tribrom-5-[4-(4-ftalimidoacetamido)benz-amido]benzoylglycylamino]izoftalamid

5 Roztok 2,25 g chloridu kyseliny s 5 g N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-tribrom-5-(glycylamino)izoftalamidu a 0,7 ml triethylaminu ve 25 ml dimethylacetamidu nebo N-methylpyrrolidonu se míchá 12 hodin a pak se vlije do 60 ml ethanolu. Izoluje se 6,2 g sraženiny.

HPLC: sloupec a eluční činidlo č. 2, t_r = 27 až 35 minut (směs izomerů).

10 f) Hydrazinolýza

Roztok 0,6 ml hydrazinhydrátu v 10 ml vody se vnese při teplotě 80 °C do roztoku 10 g ftalimidu podle odstavce e) ve 40 ml dimethylacetamidu. Po 3-hodinovém míchání při této teplotě se směs ochladí a vlije se do 125 ml ethanolu. Izoluje se 9 g sraženiny, která se čistí zpracováním jejího
15 vodného roztoku silnou anexovou pryskyřicí (OH^-), pak slabou katexovou pryskyřicí (H^+). Získá se 8 g produktu. Reakční směs je možno také okyselit k oddělení vysráženého ftalylhydrazidu a odstranit rozpouštědlo a molekuly s nízkou hmotností ultrafiltrací před konečným vysrážením ve vodném ethanolu.

20 HPLC: sloupec a eluční činidlo č. 2, avšak objemově 90/10 bez gradientu, t_r = 28 až 35 minut.

g) Kopulace na chelát A k získání sloučeniny obecného vzorce I

25 Ve 135 ml vody se rozpustí 5 g sloučeniny podle odstavce f) se 0,65 g chelátu A (sodné soli). Hodnota pH se sníží na 6 přidáním vodného 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové před přidáním při teplotě 40 °C 0,8 g EDCI, HCl. Po 2-hodinovém míchání a vychladnutí na teplotu okolí se reakční směs vlije do 135 ml ethanolu.

30 Lze také přidat 1,6 g chelátu A (sodné soli) do 25 ml vodného roztoku 10 g aminu získaného ve stupni f), pak při hodnotě pH 6,5 postupně 18 ml dioxanu, 1,4 g EDCI a 0,08 HOBt. Po dvou hodinách při teplotě okolí se reakční směs vlije na 100 ml ethanolu a sraženina se izoluje. Rozpustí se znovu ve 100 ml vody a před opětovným vysrážením ve třech objemech ethanolu se zpracuje dvakrát 1 g aktivního uhlí. Vytvořená sraženina se čistí 5 ml iontoměničové pryskyřice Chelex 100 (Na^+) porušení 5 KD při hodnotě pH 76. Získají se 4 g produktu.

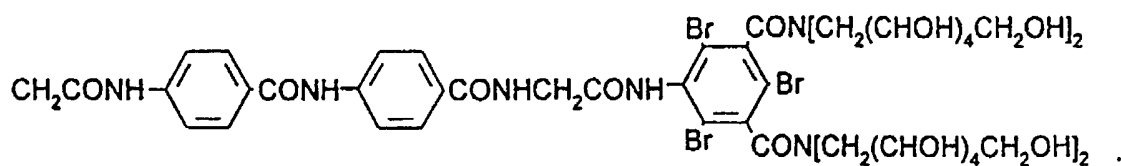
35 CES: Podmínky č. 1: t_r = 34 minut.

HPLC: kolona a eluční činidlo č. 3: t_r = 23 minut.

40 Příklad 4

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,

45 $\text{R}' = \text{H}$ a $\text{R} =$



(sodná sůl)

- 5 Za míchání se pět hodin udržuje na teplotě 40 °C 0,3 g komplexu gadolinia kyseliny 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7-triglutarové připravené podle odstavce B), 2 g aminu, připraveného podle příkladu 3(f) a 0,3 g EDCI, HCl v 5 ml vody za udržování hodnoty pH 7 přidáváním 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se vlije do 50 ml ethanolu a sražení na se izoluje. Čistí se v roztoku 120 ml vody ultrafiltrací na membráně s prahem porušení 3 KD k vyloučení nezreagovaných podílů. Po míchání na aktivním uhlí a filtraci se roztok vysuší a získá se 1 g bílé pevné látky.

CES: podmínky č. 1, $t_r = 36,8$ minut.

10

HPLC: sloupec a eluční činidlo č. 3, $t_r = 31$ minut.

Příklad 5

15

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$, $R' = \text{CH}_2\text{COOH}$ a $R =$



(sodná sůl)

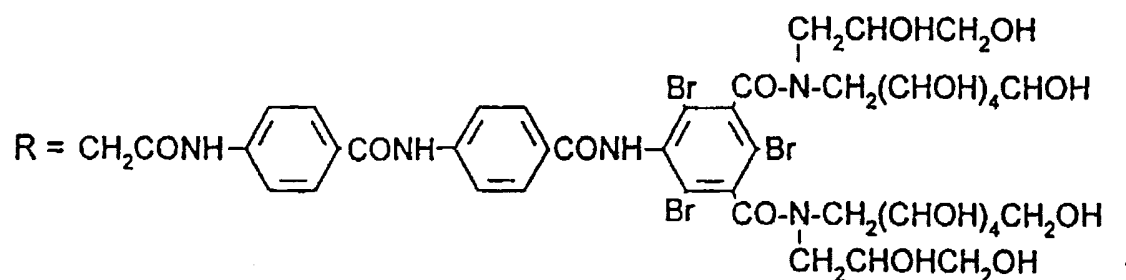
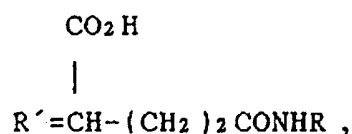
- 20 Stejným způsobem jako podle příkladu 4 se získá 0,8 g konečného produktu po odstranění 0,3 g odpadního chelátu C a 2 g aminu připraveného podle příkladu 3 f).

CES: podmínky č. 1, $t_r = 35,7$ minut.

- 25 HPLC: sloupec a eluční činidlo č. 3, $t_r = 22$ minut.

Příklad 6

- 30 Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



(sodná sůl)

35

1. Kyselina 5-[4-(4-aminobenzamido)benzamido]-2,4,6-tribromizoftalová

a) Chlorid kyseliny 4-(4-nitrobenzamido)benzoové

5 Na teplotě zpětného toku se 8 hodin udržuje ve 250 ml thionylchloridu a 0,1 ml dimethylformamidu 70 g kyseliny. Nadbytek thionylchloridu se oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se vlije za míchání do 1,5 l ethylacetátu a 500 g drceného ledu. Konečný produkt se extrahuje do organické fáze, která se promyje vodou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se a zkoncentruje se. Získá se 64 g produktu.

10

b) Kyselina 5-[4-(4-nitrobenzamido)benzamido]-2,4,6-tribromizoftalová

Na teplotě zpětného toku se udržuje 18 hodin roztok 64 g chloridu kyseliny se 67 g chloridu kyseliny 5-amino-2,4,6-tribromizoftalové ve 170 ml dioxanu. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se po promytí 300 ml horkého ethylacetátu rozpustí v 600 ml vody s dostatečným množstvím 15 5N roztoku hydroxidu sodného k úpravě hodnoty pH 7. Po promytí ethylacetátem a okyselení se izoluje sraženina žádaného produktu. Získá se 73 g produktu.

c) Redukce

20

Za tlaku vodíku 0,5 MPa se udržuje 7 hodin 19 g produktu podle odstavce b) ve vodném roztoku při hodnotě pH 6 za přítomnosti 2 g platiny na uhlí typu 156 (Johnson Matthey). Po filtraci se roztok odpaří. Získá se 15 g produktu.

25

2. N,N'-(2,3-dihydroxypropyl)-N,N'-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-tribrom-(5-[4-(4-glycylaminobenzamido)benzamido]izoftalimid

a) Při teplotě 10 °C se přidá 13 g produktu podle odstavce 1) do připraveného roztoku chloridu kyseliny ftalimidooctové, 4,7 g kyseliny ftaloylglycinové a 1,7 ml thionylchloridu. Míchá se po dobu dvou hodin při teplotě 20 °C, roztok se vlije do 180 ml vody při teplotě 80 °C a sraženina se izoluje. Získá se 10,6 g produktu.

30

b) Chlorid kyseliny

35

Do roztoku 12,4 g derivátu podle odstavce a) v 60 ml dioxanu a 10 ml dimethylformamidu se přidá 16 ml thionylchloridu a teplota se udržuje na alespoň 10 °C. Po 30-minutovém míchání se roztok vlije do 200 ml vody a sraženina se izoluje a promyje se 100 ml ethylacetátu. Získá se 12 g produktu.

40

c) Kondenzace v aminoalkoholu

Při teplotě 60 °C se zavede 11,6 g dichloridu kyseliny do 120 ml N-methylpyrrolidonu, obsahujícího 13,5 1-deoxy-1-(2,3-dihydroxypropylamino)-D-galaktitolu, připraveného podle G). Míchá se po dobu čtyř hodin, směs se vlije do 1200 ml dichlormethanu a sraženina se izoluje. Získá se 35 g produktu.

45

d) Odstranění chránicí ftalimidové skupiny

Do 30 ml vody obsahující 1,2 g hydrazinhydrátu se vnese při teplotě 80 °C 14 g derivátu podle odstavce c). Po 3 hodinách na této teplotě se roztok okyselí až na hodnotu pH 1 přidáním 50 5N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá sraženina po několika hodinách se oddělí a filtrát se postupně zpracuje pryskyřicemi IMAC® HP111ONa a HP 661 (Rohm & Haas).

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: t_r = 25 až 28 minut (produkt 32 až 36 minut).

55

3. Reakce s chelátem A

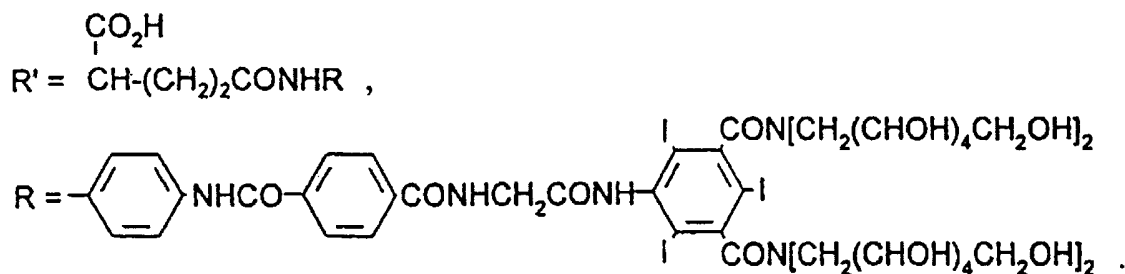
Do 15 ml vody se vnese 0,6 g chelátu gadolinia A (sodná sůl), 0,7 g EDCI, HCl a 4 g aminu podle odstavce 2). Hodnota pH se upraví na 6 1N vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a směs se udržuje dvě hodiny na teplotě 40 °C, načež se vlije do 200 ml ethanolu. Vzniklá sraženina se izoluje a její roztok ve 100 ml vody se podrobí ultrafiltraci na membráně polyethersulfonové s prahem porušení 5 KDa.

HPLC: sloupec a eluční činidlo č. 3: t_r = 26 minut.

CES: podmínky č. 1, t_r = 36 minut.

Příklad 7

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



1. Kyselina 4-(4-aminofenylkarbamoyl)benzoová

a) 4-(4-Nitrofenylkarbamoyl)methylbenzoát

Při teplotě 10 °C se po troškách vnese 10 ml thionylchloridu do roztoku 25 g monomethylesteru kyseliny tereftalové ve 125 ml dimethylacetamidu. Míchá se po dobu jeden a půl hodiny při teplotě 15 °C a směs se vlije pomalu do roztoku 19 g 4-nitroanilinu ve 125 ml téhož rozpouštědla. Nechá se po dobu dvou hodin při teplotě 50 °C a vytvořená sraženina se izoluje. Výtěžek je 97 % teorie.

b) Redukce

Ve 100 ml dimethylacetamidu se v přítomnosti 2,5 g palladia na uhlí (10%, vlhkost 50%) suspenduje 10 g nitroderivátu podle odstavce a) a suspenze se udržuje sedm hodin za tlaku vodíku 0,5 MPa. Katalyzátor se odstraní filtrací na Clarcel[®] a filtrát se vnese do 500 ml vody. Vytvořená sraženina se izoluje. Výtěžek je 97 % teorie.

c) Hydrolýza esterové skupiny

Na teplotě 60 °C se dvě hodiny udržuje 9 g sloučeniny podle odstavce b), 50 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (2N) a 25 ml methanolu. Roztok se okyselí při teplotě 20 °C do hodnoty pH 4,5 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové (37%) a izoluje se 7 g vzniklé sraženiny.

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: t_r = 29 minut.

2. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-5-[4-(4-aminofenylkarbamoyl)benzoyl]glycyl-amino]-2,4,6-trijodizoftalamid

5 Při teplotě okolí se míchá dvě hodiny 25 g jodaminoacetamidoizoftalamidu, připraveného podle odstavce F), 3 ml triethylaminu, 5,8 g produktu podle odstavce 1), 4,3 g HOBT a 6 g EDCI, HCl, načež se směs vlije do 700 ml dichlormethanu. Vzniklá sraženina se izoluje a čistí chromatografií na sloupci silanizovaného oxidu křemičitého RP-2 (Merck) s vodou jako elučním činidlem. Izoluje se 16 g žádaného produktu.

10 HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: $t_r = 14$ minut.

3. Kopulace s chelátem gadolinia A

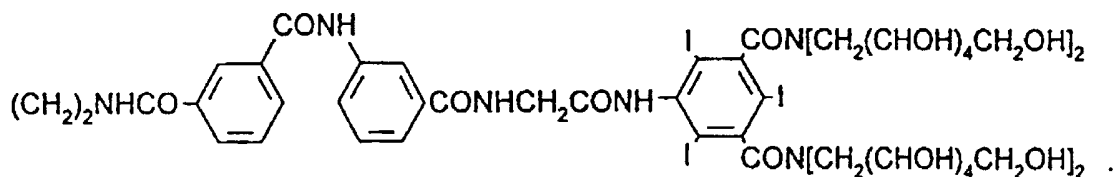
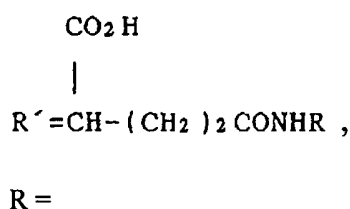
15 Za míchání se udržuje po několik dní při teplotě 40 °C 0,125 g chelátu (sodná sůl), 1,8 g sloučeniny podle odstavce 2), 0,15 g EDCI, HCl a 100 mg NHS sulfonové při hodnotě pH 7 přidáváním 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Sraženina, vzniklá zavedením 50 ml ethanolu, se izoluje a čistí ultrafiltrací na membráně 5 kDa, čímž se získá 1 g žádaného produktu.

CES: podmínky č. 1: $t_r = 30$ minut.

20 HPLC: sloupec č. 3, eluční činidlo č. 3: $t_r = 20$ minut.

Příklad 8

25 Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



30 (sodná sůl)

1. Kyselina 3-[(3-ftalimidoethylkarbamoyl)benzamido]benzoová

a) Kyselina 3-(aminoethylkarbamoyl)benzoová

35 Před odpařením do sucha se 18 hodin míchá roztok 9 g monomethylesteru kyseliny izoftalové a 1,5 ml diethylaminu v 90 ml methanolu. Zbytek se promyje ledovým methanolem.

Výtěžek: 91 % teorie.

40

b) Ochrana NH_2 ve formě ftalimidu

Do roztoku 6,9 g uhličitanu sodného ve 180 ml vody se přidá 9 g aminu a 14 g N-karbethoxy-ftalimidu. Míchá se po dobu jeden a půl hodin, pevná látka se izoluje a filtrát se okyselí na hodnotu pH 2. Ftalimid se vysráží ve formě bílých krystalů.

Výtěžek je 80 % teorie.

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: $t_r = 32$ minut.

10

c) Do 12 g ftalimidu podle odstavce b) ve 45 ml dimethylacetamidu se při teplotě 10 °C přikape 2,6 ml thionylchloridu. Po dvou hodinách při teplotě 15 °C se oranžový roztok přidá pomalu do roztoku 5 g kyseliny 3-aminobenzoové ve 45 ml dimethylacetamidu. Reakční směs se udržuje tři hodiny na teplotě 55 °C, načež se vlije do 900 ml vody. Vytvořená sraženina se izoluje. Výtěžek je 96 % teorie.

15

2. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-5-[3-[3-aminoethylkarbamoyl]benzamido]benz-amidoacetamido]-2,4,6-trijodizoftalamid:

a) Míchá se po dobu jeden a půl hodiny 20 g jodaminoacetamidoizoftalimidu, připraveného podle odstavce F), 2,5 ml triethylaminu, 8,3 g sloučeniny podle odstavce 1), 3,4 g HOBT a 4,9 g EDCI, HCl ve 100 ml dimethylacetamidu. Reakční směs se vlije do 700 ml dichlormethanu a izoluje se 26 g vzniklé sraženiny.

20

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: $t_r = 26$ minut.

b) Hydrazinolýza

Do roztoku 25 g produktu podle odstavce a) v 55 ml vody o teplotě 80 °C se zavede 3,5 ml hydrazinhydrátu. Po 8 hodinách při této teplotě se reakční směs okyselí do hodnoty pH 1 a vzniklá sraženina se izoluje. Vyčistí se chromatografií na kationtové pryskyřici (H^+) a pak na aniontové pryskyřici (OH^-). Výtěžek je 70 % teorie.

30

HPLC: sloupec č. 1, eluční činidlo č. 2: $t_r = 23$ minut.

35

3. Kopulace s chelátem gadolinia A

Za míchání se udržují 1 hodinu na teplotě 40 °C a na hodnotě pH 7 2 g chelátu A (sodná sůl), 2,3 g EDCI, HCl a 16 g sloučeniny podle odstavce 2) v 50 ml vody před přidáním 200 mg NHS sulfonového a v míchání se pokračuje při teplotě 40 °C další tři hodiny. Reakční směs se vlije do 500 ml ethanolu a vzniklá sraženina se čistí ultrafiltrací, čímž se získá 10 g sodné soli žádané sloučeniny.

40

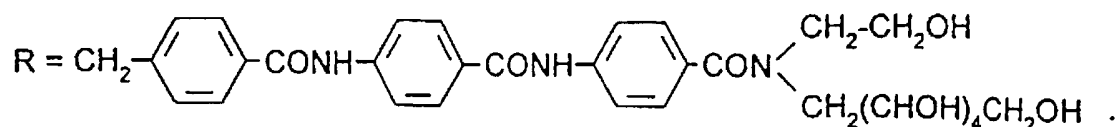
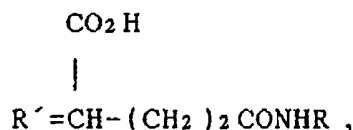
CES: podmínky č. 1, $t_r = 36$ minut.

45

HPLC: sloupec č. 3 a eluční činidlo č. 3: $t_r = 21$ minut.

Příklad 9

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



5

(sodná sůl)

1. Kyselina 4-[4-(4-ftalimidomethyl)benzamido]benzamido]benzoová

- 10 Při teplotě 15 °C se vnese 3,5 ml thionylchloridu do roztoku 19,3 g kyseliny 4-[4-(ftalimido-methyl)benzamido]benzoové. Po 12 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs vlije do 500 ml vody. Vzniklá sraženina se promyje dioxanem. Získá se 11,5 g produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 2: $t_r = 53$ minut.

15

2. N,N'-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-N,N'-(2-hydroxyethyl)-4-[4-[4-(aminomethyl)benzamido]benzamido]benzamid

- 20 Při teplotě 20 °C se přes noc míchá 4,8 g 1-deoxy-1-(2-hydroxyethylamino)-D-glucitolu, 4 g HOBT, voda, 11 g kyseliny podle odstavce 1) a 6,7 g EDCI, HCl. Reakční směs se vlije do 500 ml dichlormethanu a vzniklá sraženina se promyje 300 ml diethyletheru.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 2: $t_r = 39$ minut.

25 b) Hydrazinolýza

- Sraženina N,N'-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-N,N'-(2-hydroxyethyl)-4-[4-[4-(aminomethyl)benzamido]benzamido]benzamid se vnese do 60 ml dimethylacetamidu a při teplotě 80 °C 3,2 ml hydrazinhydrátu v roztoku 25 ml vody. Po třech hodinách se reakční směs zkoncentruje a zbytek se rozpustí ve vodě. Vodná fáze se udržuje na hodnotě pH 7,5 přidáváním koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkové a podrobí se chromatografii na silné katexové pryskyřici (H^+), pak na slabé anexové pryskyřici (OH^-). Po zkoncentrování v ethanolu se získá 3,5 g sraženiny.

- 35 HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 2: $t_r = 27$ minut.

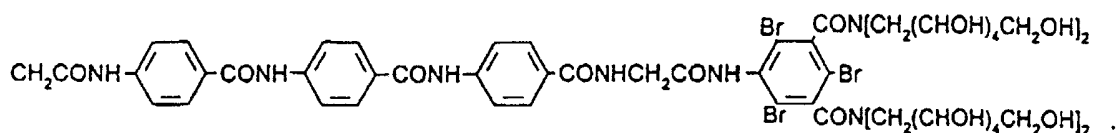
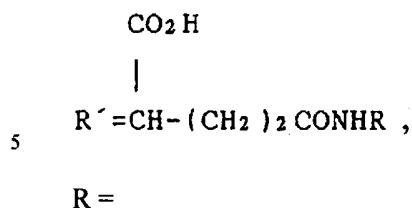
3. Kopulace s chelátem gadolinia A

- 40 Spolu s 0,5 g chelátu A v 15 ml vody se vnese při teplotě 40 °C 1,5 g sloučeniny podle odstavce 2) a 5 ml dimethylacetamidu a přidá se 0,75 g EDCI, HCl a 0,05 g NHS sulfonové (sodná sůl). Po 2-hodinovém míchání při této teplotě se reakční směs vlije do 2 objemů ethanolu a izolují se 1,3 g sraženiny.

HPLC: sloupec č. 3 a eluční činidlo č. 3: $t_r = 31$ minut.

Příklad 10

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



(sodná sůl)

10 1. Kyselina 4-[4-[4-nitrobenzamido]benzamido]benzoová

Do roztoku 35 g kyseliny 4-(4-benzamido)benzoové ve 140 ml dimethylacetamidu se při teplotě 5 °C přidá 25,4 g chloridu kyseliny 4-nitrobenzoové. Po jednodenním míchání při teplotě 20 °C se reakční směs vlije do 500 ml dichlormethanu. Získá se 50 g produktu.

15

2. Redukce nitroskupiny

Suspenze 13 g kyseliny podle odstavce 1) ve 400 ml dimethylacetamidu se hydrogenuje za tlaku 0,15 MPa čtyři hodiny v přítomnosti 3 g 5% palladia na uhlí a 50 % vody. Po filtraci a odpaření rozpouštědla se izoluje 12 g produktu.

20

3. Kyselina 4-[4-[4-(ftalimidoacetamido)benzamido]benzamido]benzoová

Roztok 16,4 g kyseliny ftalimidové ve 40 ml thionylchloridu se udržuje 4 hodiny na teplotě zpětného toku. Po zkoncentrování se reakční směs vlije do 100 ml diizopropyletheru. Izoluje se 10 g sraženiny chloridu kyseliny. Vnese se 8,5 g této sraženiny do roztoku 12 ml anilinu, získaného ve stupni 2) v roztoku 50 ml dimethylacetamidu při teplotě 10 °C. Po návratu na teplotu 20 °C se rozpouštědlo oddestiluje a zbytek se promyje diethyletherem. Získá se 16 g produktu.

25

30 4. Kondenzace na amin připravený podle odstavce E) a hydrazinolýza

Rozpustí se v 80 ml dimethylacetamidu při teplotě 35 °C 18 g aminu podle odstavce E, 10 g kyseliny podle odstavce 3) a 3,5 g HOBT. Do reakční směsi, ochlazené na teplotu 20 °C, se přidá 4,9 g EDCI, HCl. Po jednodenní prodlevě se reakční směs vlije do 600 ml dichlormethanu a vzniklá sraženina se promyje 400 ml ethanolu. Sraženina se rozpustí v 90 ml dimethylacetamidu a 22 ml vody při teplotě 80 °C, přidá se 1,85 ml hydrazinhydrátu a reakční směs se míchá 3 hodiny před odpařením rozpouštědla. Zbytek se rozpustí v 800 ml vody a hodnota pH se upraví na 1 přidáním vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (12N). Po zfiltrování Celitem® a po chromatografii na anexové pryskyřici a na katexové pryskyřici, po odfiltrování elučního činidla na aktivním uhlí se izoluje 13 g žádané sloučeniny.

35

40

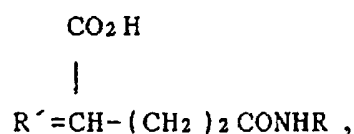
5. Reakce produktů obecného vzorce II a III

Ve 40 ml vody se rozpustí 1 g chelátu A a 8 g aminu podle odstavce 4). Po okyselení až na hodnotu pH 6 přísadou zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové, se reakční směs zahřeje na teplotu 40 °C a přidá se 0,09 g NHS sulfonové a 1,2 g EDCI, HCl. Po 2-hodinovém míchání na této teplotě se reakční směs vlije do 400 ml ethanolu a sraženina se izoluje. Po obvyklém čisticím zpracování se izoluje 6 g konečného produktu.

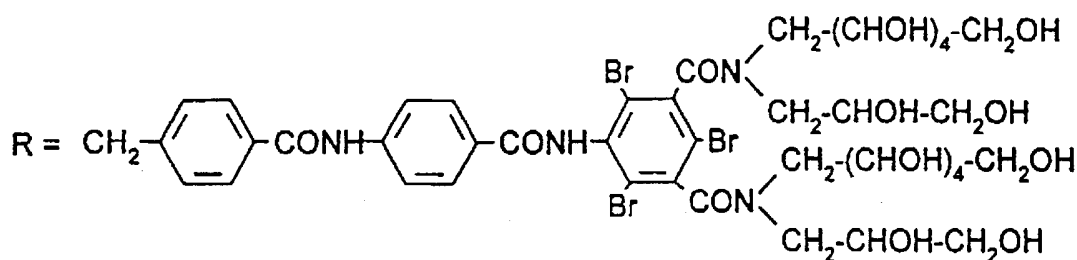
CES: předchozí podmínky, $t_r = 38$ minut.

Příklad 11

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



R =



(sodná sůl)

1. Kyselina 5-(4-nitrobenzamido)-2,4,6-tribromizoftalová

Na teplotě zpětného toku se udržuje 18 hodin 50 g chloridu kyseliny para-nitrobenzoové a 75 g kyseliny 5-amino-2,4,6-tribromizoftalové ve 400 ml dioxanu. Po vychladnutí se sraženina zfiltruje, promyje se 50 ml dioxanu a vysuší se. Získá se 115 g produktu.

2. Kyselina 5-(4-aminobenzamido)-2,4,6-tribromizoftalová

Roztok 180 g nitrovaného derivátu podle odstavce 1) v 600 ml vody se upraví na hodnotu pH 6 přidáním 5N vodného roztoku hydroxidu sodného a hydrogenuje se za tlaku 5×10^5 Pa v přítomnosti platiny typu 156 (Johnson Matthey) po dobu sedmi hodin. Katalyzátor se odfiltruje a voda se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 80 g produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 6: voda/kyselina trifluoroctová (hodnota pH 2,8) s methanolem (99/1 – objem/objem), průtok 1 ml/min, $t_r = 3,6$ minut (18,8 minut pro nitrovaný produkt).

3. Kyselina 5-(4-[4-(ftalimidomethyl)benzamido]benzamido)-2,4,6-tribromizoftalová

Směs 10 g kyseliny 4-aminomethylbenzoové, 14,5 g N-karboethoxyftalimidu a 9,2 ml triethylaminu ve 140 ml tetrahydrofuranu se udržuje 72 hodin na teplotě zpětného toku. Izolovaná sraženina filtrací při teplotě okolí z reakční směsi se promyje diethyletherem a 1N vodným

roztokem kyseliny chlorovodíkové. Získá se 14,5 g pevné látky, z níž se 12,2 g rozpustí při teplotě 10 °C v 90 ml N,N'-dimethylacetamidu a 3,5 ml thionylchloridu; po 3-hodinovém míchání se do reakční směsi přidá 23,4 g anilinu získaného podle odstavce 2) a nechá se míchat přes noc před vlitím do 900 ml vody. Izolovaná sraženina se promyje vodou a překrystaluje se z 200 ml dioxanu. Získá se 30 g produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 5: voda/CH₃COONH₄ (0,01M)/CH₃CN, průtok 1 ml/min. gradient 85/15 při 50/50 ve 20 minutách.

4. Dichlorid kyseliny

Ve 150 ml dioxanu, obsahujícího 26 ml dimethylformamidu, se rozpustí 30,3 g izoftalového derivátu získaného podle odstavce 3) a při teplotě 5 °C se přikape 42 ml thionylchloridu. Po 30 minutách při teplotě 0 °C se směs vlije do 550 ml vody a vzniklá sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a diizopropyletherem. Získá se 26 g produktu po vysušení.

5. N,N'-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-N,N'-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-tribrom-5-[4-[4-(aminomethyl)benzamido]benzamido]izoftalamid:

a) Při teplotě 60 °C se přidá 10 g dichloridu kyseliny do roztoku 15 g 1-deoxy-1-(2,3-dihydroxypropylamino)-D-galaktitolu ve 100 ml N-methylpyrrolidonu. Míchá se po dobu čtyř hodin při této teplotě, reakční směs se nechá ochladit na teplotu okolí a vlije se do 1 litru izopropanolu. Vytvořená sraženina se izoluje a vysuší.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 5: $t_r = 16$ minut.

b) Odstranění ftalimidové skupiny

Za míchání se vnese 20,4 g pevné látky podle odstavce a) do 80 ml N,N-dimethylacetamidu při teplotě 80 °C a následně 1,6 ml hydrazinhydrátu, rozpuštěného ve 20 ml vody. Po 3 hodinách při této teplotě se reakční směs vlije při teplotě okolí do 1 litru ethanolu. Vzniklá sraženina se izoluje, vysuší a rozpustí se ve 40 ml vody. Při teplotě 0 °C se přidá přibližně 2 ml vodného 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové ke snížení hodnoty pH na 2. Reakční směs se zfiltruje přes Celite®, vyčistí se průchodem přes iontoměničové pryskyřice (anex Amberlite® a katex IMAC®). Získá se 6 g žádaného produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 5: $t_r = 24$ až 29 minut.

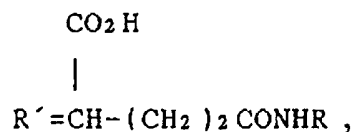
6. Reakce s chelátem A

Ve 12,5 ml vody se rozpustí 5,8 aminu podle odstavce 5) a 1,1 g chelátu (sodné soli) a hodnota pH se sníží na 6 přísadou 1N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Přidá se 12,5 ml dioxanu, 0,06 g HOBT, pak 1,8 g EDCl a reakční směs se udržuje na hodnotě pH 6 po dobu 4 hodin před vlitím do 150 ml ethanolu. Vzniklá sraženina se izoluje, vyčistí tangenciální ultrafiltrací na membráně s prahem porušení 30 KD z regenerované celulózy 50 cm² (modul Labscale®, Millipore®). Získá se 5,6 g žádaného produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 3: $t_r = 16$ minut.

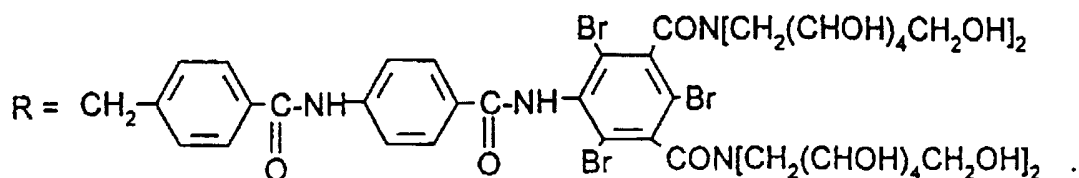
Příklad 12

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



5

R =



(sodná sůl)

- 10 1. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-tribrom-5-[4-(4-aminomethylbenzamido)-benzamid]izoftalamid

15 a) Míchá se čtyři hodiny při teplotě 60 °C roztok 10 g dichloridu kyseliny připraveného způsobem jako podle odstavce 4) příkladu 11 ve 200 ml N-methylpyrrolidonu a 20,6 g disorbitylaminu. Reakční směs se vlije do 1,5 litru izopropanolu, z něhož se izoluje 17,5 g sraženiny.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 5: $t_r = 15$ minut.

- 20 b) Odstranění ftalimidové skupiny

Způsobem jako v předchozím příkladu se ze 16 g produktu podle odstavce a) získá 6,2 g žádaného aminu.

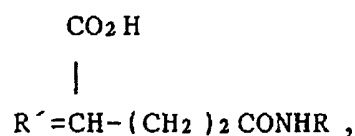
25 HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 2: $t_r = 15$ až 20 minut.

2. Postupuje se jako podle příkladu 11 za použití 0,78 g chelátu A a 4,8 g aminu k získání 2,5 g žádaného produktu.

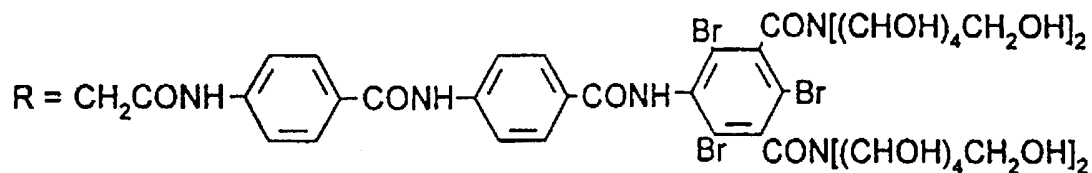
30 HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 3: $t_r = 13$ minut.

Příklad 13

35 Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde $m = 2$,



R =



(sodná sůl)

5 1. Kyselina 4-(ftalimidomethylkarbonylamino)benzoová

Při teplotě 10 °C se vnese 3,9 ml thionylchloridu do roztoku 10 g ftaloylglycinu ve 30 ml N,N-dimethylacetamidu a po tříhodinovém míchání při této teplotě 4 g kyseliny 4-aminobenzoové. Nechá se jednu noc při teplotě okolí a reakční směs se vlije do 500 ml vody o teplotě 80 °C. Vytvořená sraženina se izoluje.

2. Kyselina 5-(4-[4-(ftalimidomethylkarbonylamino)benzamido]benzamido)-2,4,6-tribrom-izoftalová

Při teplotě 10 °C se vnese 4,8 ml thionylchloridu do roztoku 19,5 g kyseliny podle odstavce 1) ve 120 ml N,N-dimethylacetamidu a po 2½ hodinách 38 g kyseliny 5-(4-amino)benzamido-2,4,6-tribromizoftalové. Nechá se přes jednu noc při teplotě okolí a reakční směs se vlije do 1 litru vody. Vytvořená sraženina se izoluje a promyje se 400 ml teplého dioxanu. Získá se 7,4 g produktu.

3. N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-tribrom-5-(4-(4-[ftalimidomethylkarbonylamino]benzamido)benzamido)izoftalamid

Při teplotě 5 °C se vnese 21 ml thionylchloridu do roztoku 16,5 g kyseliny podle odstavce 2) v 90 ml dioxanu a 13,6 ml dimethylformamidu. Po 2½-hodinovém míchání se reakční směs vlije do 400 ml vody a vytvořená sraženina se vnese do roztoku o teplotě 70 °C 29,3 g disorbitylaminu ve 150 ml N-methylpyrrolidonu. Po 4-hodinovém míchání při této teplotě se reakční směs ochladí na teplotu okolí, soli se izolují a filtrát se vlije do 1 litru izopropanolu. Vzniklá sraženina se promyje 1,2 litry ethanolu. Získá se 23 g produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 2: t_r = 28 až 33 minut.

4. Odstranění ftalimidové skupiny

Do směsi 80 ml N,N-dimethylacetamidu a 20 ml vody o teplotě 80 °C se vnese 22 g ftalimidu podle odstavce 3) a 1,4 hydrazinhydrátu. Po třech hodinách na této teplotě se reakční směs ochladí na 20 °C a nalije se do 300 ml ethanolu. Vytvořená sraženina se vysuší a rozpustí se ve 40 ml vody, roztok se ochladí na teplotu 0 °C a 3 ml 6N chlorovodíkové kyseliny se hodnota pH nastaví na 1,5. Po zfiltrování přes Celite® se filtrát eluuje na 45 ml anexové pryskyřice Amberlite® IRA67 (Rohm & Haas), 50 ml katexové pryskyřice IMAC® HPIIIIE a 16 ml anexové pryskyřice Amberlite® IRA458. Po neutralizaci a filtraci na membráně 0,22 µm, se roztok vysuší k suchu. Získá se 11,7 g produktu.

HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 2: t_r = 16 až 20 minut.

5. Kondenzace na chelátu A

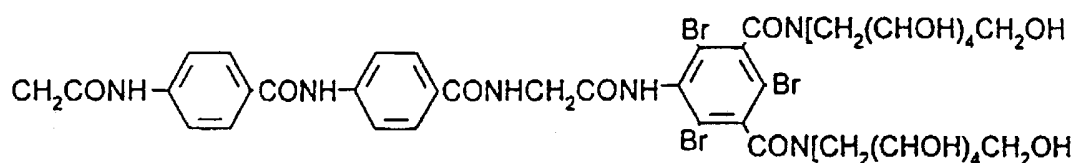
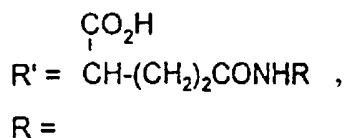
Ve 24 ml vody se rozpustí 11,2 g aminu podle odstavce 4) a 1,9 g chelátu A (sodné soli).
 5 Hodnota pH roztoku se upraví na 6,1 přísadou 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Předloží se tedy 24 ml dioxanu, pak 2,7 g chlorhydrátu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a 0,094 g hydroxybenzotriazolu. Po tříhodinovém míchání při teplotě okolí se směs vlije do 300 ml ethanolu a vytvořená sraženina se izoluje. Po ultrafiltraci modulem Labscale®, jehož membrána má práh rozrušení 10KD, se roztok lyofilizuje. Získá se 10,2 g produktu.

10 HPLC: sloupec č. 1 a eluční činidlo č. 7: CH₃CN/P.I.C. A* (Waters® gradient ve 25 minutách 25/75 až 30/70.

15 P.I.C.A=H₂O/H₃PO₄/(C₄H₉)₄N⁺HSO₄. t_r = 14 minut.

Příklad 14

Chelát gadolinia obecného vzorce I, kde m = 1,



20

(sodná sůl)

Rozpustí se 1,8 g chelátu gadolinia kyseliny (1,4,7,10-tetraazacyklododekan)-1,4,7,10-tetra-(2-jantarové) a 13,5 g N,N'-bis(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-2,4,6-tribrom-5-(4-[4-aminoacetamidobenzamido]benzoylglycylamino)izoftalamidu, připraveného způsobem podle odstavce f) příkladu 3 v 70 ml vody a přidá se 1N vodný roztok kyseliny chlorovodíkové do hodnoty pH 6. Po přísadě 2 g EDCI se směs udržuje 2 hodiny na teplotě 40 °C. Provede se tangenciální ultrafiltrace na kazetě Minisette® Filtron® s polyethersulfonovou membránou s prahem porušení 5KD až do 2 litrů filtrátu; zbytek se uvede na 2 hodiny do styku s 15 g aktivního uhlí Darco® G60 společnosti Aldrich®. Po oddělení uhlí filtrací a odpaření k suchu se izoluje 5 g bílé pevné látky.

30 CES: podmínky č. 1; t_r = 35 minut.

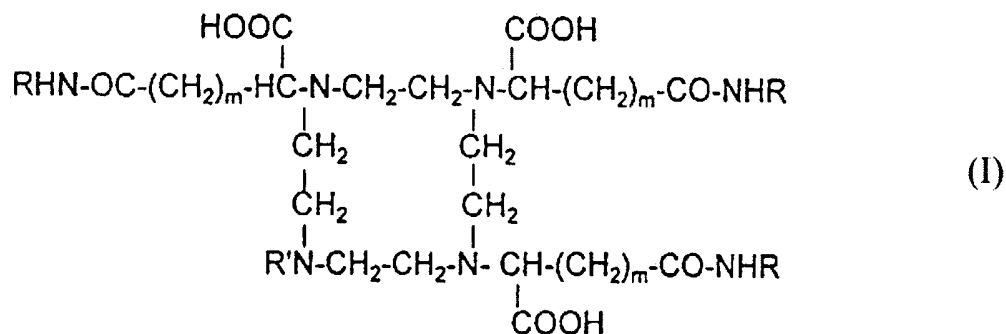
35 Průmyslová využitelnost

Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou je vhodný pro výrobu farmaceutického prostředku pro diagnostické zobrazování.

40

PATENTOVÉ NÁROKY

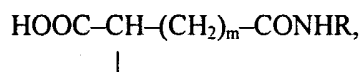
1. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou
 5 obecného vzorce I



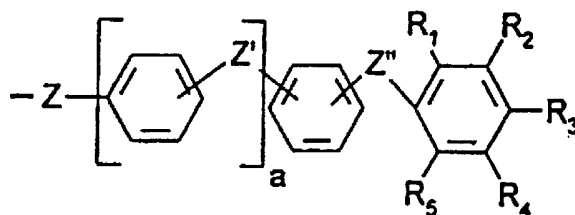
kde znamená

m 1 nebo 2,

R' atom vodíku, skupinu alkylovou nebo hydroxyalkylovou vždy s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CH₂-COOH nebo CH₂-CONZ₁Z₂, kde znamená Z₁ a Z₂ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě hydroxylovanou, nebo R' znamená skupinu



R skupinu obecného vzorce



kde znamená

a 1 nebo 2,

Z vazbu, skupinu CH₂, CH₂CONH nebo (CH₂)₂NHCO,

Z' vazbu, atom kyslíku, atom síry, skupinu NQ, CH₂, CO, CO-NQ, NQ-CO, NQ-CO-NQ nebo CO-NQ-CH₂-CONQ,

Z'' skupinu CO-NQ, NQ-CO, CO-NQ-CH₂-CONQ nebo skupinu NQ-CO-CH₂-CONQ, kde znamená Q atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě hydroxylovanou,

R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ na sobě nezávisle atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu, skupinu CO-NQ₁Q₂ nebo N(Q₁)-CO-Q₂, kde znamená Q₁ a Q₂, které jsou stejné nebo různé,

skupinu alkylovou s 2 až 6 atomy uhlíku popřípadě hydroxylovanou, popřípadě přerušenu atomem kyslíku, takže Q_1 a Q_2 mají dohromady 4 až 10 hydroxylových skupin, přičemž alespoň jedna a lépe dvě skupiny symbolu R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 znamenají amidoskupinu,

5

a jeho farmaceuticky vhodné soli s minerální nebo s organickou zásadou.

2. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

10

m 2,

R' skupinu obecného vzorce



15 a 1,

Z vazbu, skupinu CH_2 nebo CH_2CONH ,

Z' skupinu CONH , NHCO , $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ nebo NHCONH ,

20

Z'' skupinu CONH nebo $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$ a potom

$R_2 = R_4$ skupinu CONQ_1Q_2 , nebo R_3 skupinu CONQ_1Q_2 a R_1 , R_2 , R_4 , R_5 atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu, nebo

25

Z'' skupinu NHCO a potom

$R_2 = R_4$ skupinu $\text{N}(\text{Q}_1)\text{COQ}_2$, nebo R_3 skupinu $\text{N}(\text{Q}_1)-\text{COQ}_2$ a R_1 , R_2 , R_4 , R_5 atom vodíku, bromu, chloru nebo jodu.

30

3. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

m 2,

35

R' skupinu obecného vzorce $\text{HOOC}-\text{CH}-(\text{CH}_2)_2\text{CONHR}$ nebo CH_2COOH ,

a 1,

40 Z vazbu, skupinu CH_2 nebo CH_2CONH ,

Z' skupinu CONH , NHCONH nebo $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$,

Z'' skupinu CONH nebo $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$,

45

R_1 , R_3 , R_5 vždy atom bromu nebo jodu,

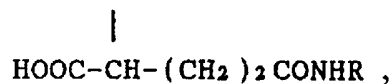
R_2 a R_4 skupinu CONQ_1Q_2 , přičemž Q_1 a Q_2 znamená hydroxylovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, které mají celkem 6 až 10 hydroxylových skupin nebo 4 až 8 hydroxylových skupin, jestliže Q_1 a/nebo Q_2 jsou přerušeny atomem kyslíku.

50

4. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

5 m 2,

R' skupinu obecného vzorce



10 a 1,

Z skupinu CH_2 nebo CH_2CONH ,

Z' skupinu CONH nebo NHCONH ,

15 Z'' skupinu CONH nebo $\text{CONHCH}_2\text{CONH}$,

$\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_5$ vždy atom bromu nebo jodu,

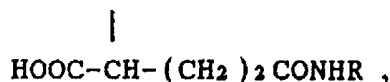
20 R_2 a R_4 skupinu CONQ_1Q_2 , přičemž Q_1 a Q_2 znamená hydroxylovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, které mají celkem 6 až 10 hydroxylových skupin nebo 4 až 8 hydroxylových skupin, jestliže Q_1 a/nebo Q_2 jsou přerušeny atomem kyslíku.

5. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

25

m 2,

R' $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ nebo skupinu obecného vzorce



30 a 1,

Z skupinu CH_2 nebo CH_2CONH ,

Z' skupinu CONH ,

35

Z'' skupinu CONH ,

$\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_5$ vždy atom bromu nebo jodu,

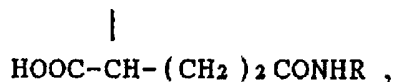
40 R_2 a R_4 skupinu CONQ_1Q_2 , přičemž Q_1 a Q_2 znamená hydroxylovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, které mají celkem 6 až 10 hydroxylových skupin nebo 4 až 8 hydroxylových skupin, jestliže Q_1 a/nebo Q_2 jsou přerušeny atomem kyslíku.

6. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

m 2,

5

R' CH₂-CO₂H nebo skupinu obecného vzorce



a 1,

10 Z skupinu CH₂ nebo CH₂CONH,

Z' skupinu CONH nebo NHCO,

Z'' skupinu CONH nebo CONH-CH₂-CONH,

15

R₁, R₃, R₅ vždy atom bromu nebo jodu,

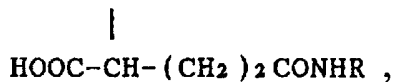
R₂ a R₄ vždy skupinu CONQ₁Q₂ nebo

20 R₃ skupinu CONQ₁Q₂ a potom R₁, R₂, R₄, R₅ vždy atom vodíku, bromu nebo jodu.

7. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

25 m 1,

R' skupinu obecného vzorce



a 1,

30

Z skupinu CH₂ nebo CH₂CONH,

Z' skupinu CONH,

35 Z'' skupinu CONH nebo CONH-CH₂-CONH,

R₁, R₃, R₅ vždy atom bromu,

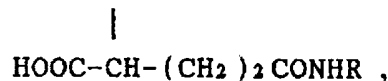
40 R₂ a R₄ vždy skupinu CONQ₁Q₂, přičemž Q₁ a Q₂ znamená hydroxylovanou alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, které mají celkem 6 až 10 hydroxylových skupin.

8. Chelát kationtu paramagnetického kovu s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, přičemž kovovým kationem je Gd³⁺.

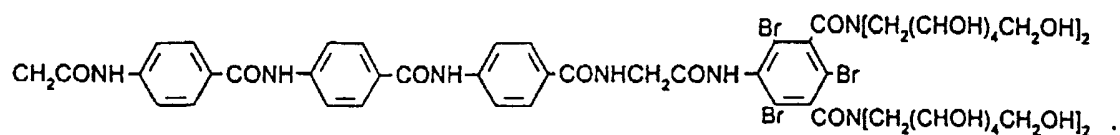
9. Chelát gadolinia s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

m 2,

R' skupinu obecného vzorce



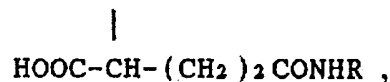
R skupinu vzorce



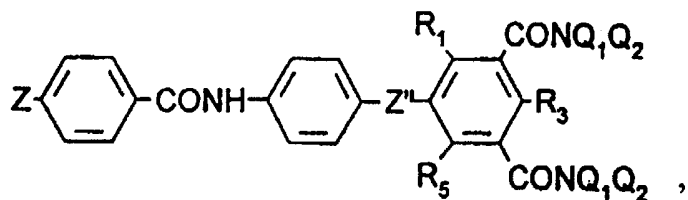
10. Chelát gadolinia s makrocyclickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

m 2,

15 R' skupinu obecného vzorce



R skupinu vzorce



kde znamená

20

Z'' skupinu CONHCH₂CONH a Q₁ a Q₂ skupinu vzorce CH₂(CHOH)₄CH₂OH, přičemž potom znamená Z skupinu CH₂ a R₁, R₃ a R₅ vždy atom jodu, nebo Z znamená skupinu CH₂CONH a R₁, R₃ a R₅ vždy atom bromu, nebo znamená

25

Z'' skupinu CONH, Z skupinu vzorce CH₂ nebo CH₂CONH a R₁, R₃ a R₅ vždy atom bromu a Q₁ CH₂(CHOH)₄CH₂OH a Q₂ skupinu vzorce CH₂CHOHCH₂OH nebo CH₂(CHOH)₄CH₂OH.

5 11. Kontrastní prostředek pro diagnostické zobrazování magnetickou rezonancí, **v y z n a ě u - j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství chelátu kationtu paramagnetického kovu s makrocyklickou polyaminkarboxylovou kyselinou a jeho soli podle nároku 1 až 10 ve farmaceuticky vhodném nosiči.

10 12. Scintigrafický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství chelátu kationtu paramagnetického kovu s makrocyklickou polyaminkarboxylovou kyselinou obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jeho farmaceuticky vhodné soli s minerálním nebo s organickou kyselinou.

15

Konec dokumentu
