



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50753 (13) C2

(51) 6 C08G73/06, A61K49/00, 49/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПЛЕКСИ КАСКАДНИХ ПОЛІМЕРІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАСІБ

1

2

(21) 98073923

(22) 29 11 1996

(24) 15 11 2002

(86) PCT/EP96/05315, 29 11 1996

(31) 195 49 286 2

(32) 22 12 1995

(33) DE

(46) 15 11 2002, Бюл. №11, 2002 р

(72) Шмтт-Вілліс Херіберт, DE, Платцек Йохан-
несс, DE, Радюхель Бернд, DE, Вайнманн Ханнс-
Йоахім, DE, Еберт Вольфганг, DE, Миссельвіц
Бернд, DE, Мюлер Андреас, DE, Френцель То-
мас, DE

(73) ШЕРІНГ АКЦІОНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(56) DE, A, 4344460, 29 06 1995 EP, A, 0430863,
05 06 1991 WO, A, 9524225, 14 09 1995 WO, A,
9528968, 02 11 1995 MAGNETIC RESONANCE IN
MEDICINE, Bd 31, Nr 1, 1 Januar 1994, Seiten 1-8,
XP000423671(57) 1 Комплексы каскадных полимеров, содер-
жащиеа) комплексобразующие лиганды общей форму-
лы I $A - \{X - [Y - (Z - (W - K_w)_z)_y]_x\}_a$ (I)

где

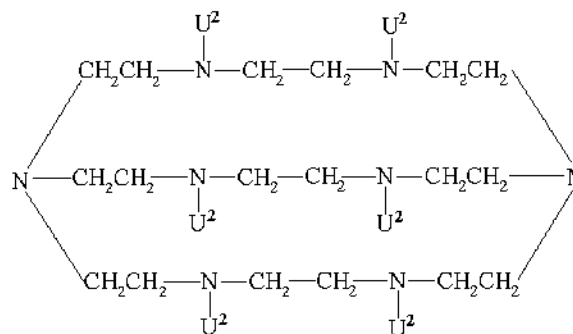
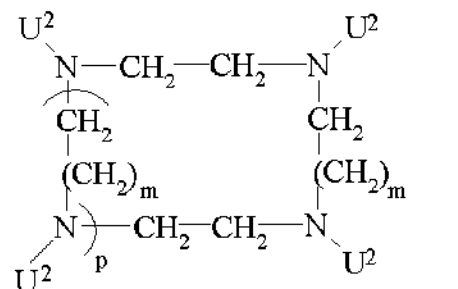
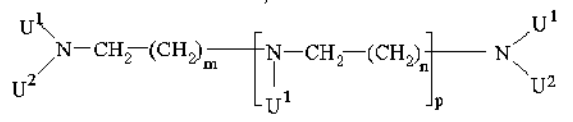
А означает азотсодержащее каскадное ядро ба-
зисной мультиплетности а,Х, Y, независимо друг от друга, означают простую
связь или каскадное репродуктивное мономерноезвено репродуктивной мультиплетности х или у,
Z и W, независимо друг от друга, означают кас-
кадное репродуктивное мономерное звено репро-
дуктивной мультиплетности z или w,

K означает остаток комплексобразователя,

а означает числа от 2 до 12,

х, у, z и w, независимо друг от друга, означают
числа от 1 до 4, при условии, что, по меньшей ме-
ре, два репродуктивных мономерных звена раз-
личны, что для произведения мультиплетностей
действительно $16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot x \cdot w \leq 64$ и что, по
меньшей мере, одно из репродуктивных каскад-
ных мономерных звеньев X, Y, Z, W означает ре-
продуктивное мономерное звено 1,4,7,10-
тетраазациклододекана или 1,4,8,11-
тетраазациклотетрадекана,б) по меньшей мере, 16 ионов элемента порядко-
вых номеров 20-29, 39, 42, 44 или 57-83,в) при необходимости, катионы неорганических
и/или органических оснований, аминокислот или
амидов аминокислот, а такжег) при необходимости, ацилированные концевые
аминогруппы2 Комплексы каскадных полимеров по п. 1, отли-
чающиеся тем, что

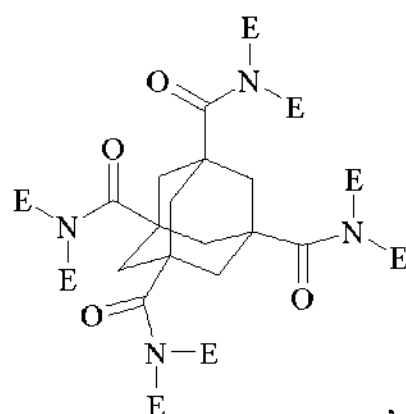
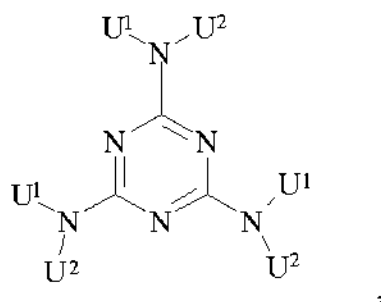
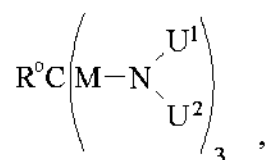
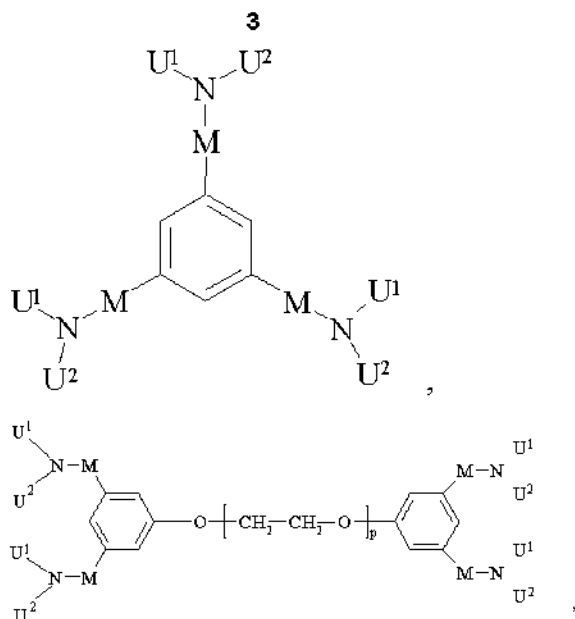
А означает атом азота,



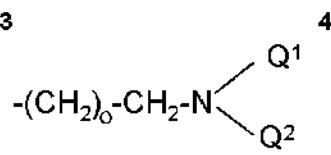
(13) C2

(11) 50753

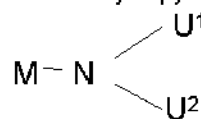
(19) UA



где
 m и n означают числа 1-10,
 p означает числа 0-10,
 U¹ означает Q¹ или E,
 U² означает Q² или E с
 E в значении группы

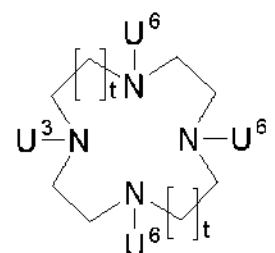
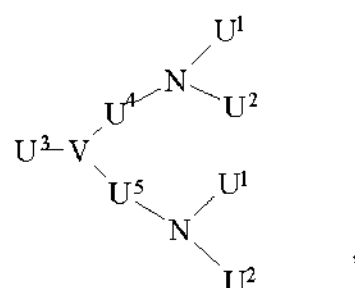
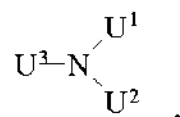


причем
 o означает числа 1-6,
 Q¹ означает атом водорода или Q² и
 Q² означает простую связь,
 M означает C₁-C₁₀-алкиленовую цепь, которая, при
 необходимости, прервана 1-3 атомами кислорода
 и/или, при необходимости, замещена 1-2 оксо-
 группами,
 R⁰ означает линейный или разветвленный C₁-C₁₀-
 алкильный остаток, нитро-, аминогруппу или кар-
 боксильную группу или

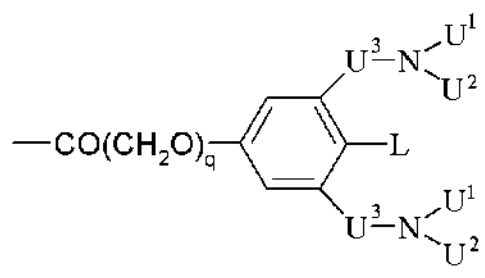


причем число Q² соответствует базисной мульти-
 плетности a

3 Комплексы каскадных полимеров по п 1, **отли-
 чающиеся** тем, что каскадные репродуктивные
 мономерные звенья X, Y, Z и W, независимо друг
 от друга, означают
 E,

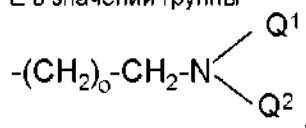


со значением t 1 или 2



где
 U¹ означает Q¹ или E,

U^2 означает Q^2 или E с
E в значении группы



причем

о означает числа 1-6,

Q^1 означает атом водорода или Q^2 ,

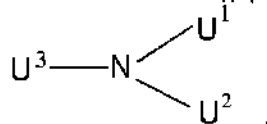
Q^2 означает простую связь,

U^3 означает цепь $-NHCO-(CH_2)_o-$ или C_1-C_{20} -алкиленовую цепь, которая, при необходимости, прервана 1-10 атомами кислорода и/или 1-2 $-N(CO)_q-R^2$, 1-2-фениленовыми и/или 1-2 фениленокси-остатками и/или, при необходимости, замещена 1-2 оксо-, тиоксо-, карбокси-, C_1-C_5 -алкилкарбокси-, C_1-C_5 -алкокси-, гидрокси-, C_1-C_5 -алкильными группами, причем

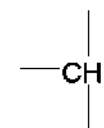
q означает числа 0 или 1,

R^2 означает атом водорода, метильный или этильный остаток, который, при необходимости, замещен 1-2 гидрокси- или 1 карбоксигруппой,

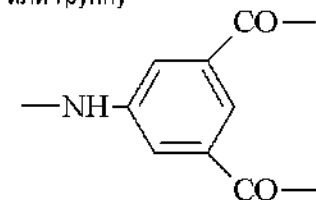
L означает атом водорода или группу



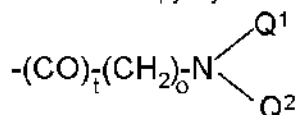
V означает метиновую группу



если одновременно U^4 означает простую связь или определенную в п. 2 группу M, а U^5 имеет одно из значений U^3 или группу



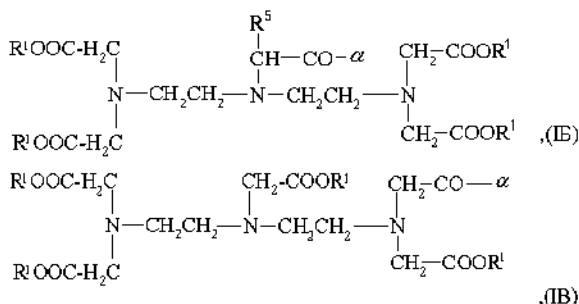
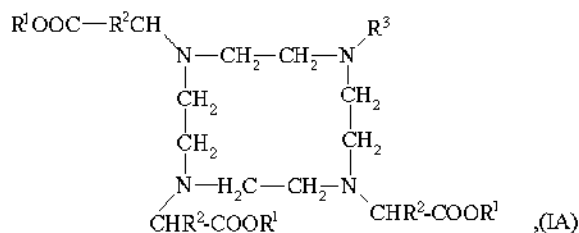
если одновременно U^4 и U^5 идентичны и означают группу M или простую связь, и U^6 означает группу



или простую связь,

при условии, что по меньшей мере одно из каскадных репродуктивных мономерных звеньев означает приведенное выше репродуктивное мономерное звено 1,4,7,10-тетраазацикло-додекана или 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана

4 Комплексы каскадных полимеров по п. 1, отличающиеся тем, что остаток K комплексообразователя, связанный с концевыми атомами азота последней генерации репродуктивного мономерного звена W, означает остаток общих формул IA, IB или IB

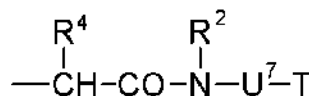


где

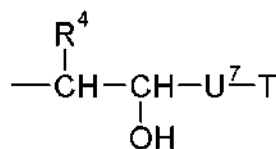
R^1 , независимо друг от друга, означают атом водорода или эквивалент иона металла порядковых номеров 20-29, 39, 42-44 или 57-83,

R^2 означает атом водорода, метильный или этильный остаток, который при необходимости замещен 1-2 гидрокси- или 1 карбоксигруппой (группами),

R^3 означает группу



или группу



R^4 означает атом водорода или линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_{30} -алкильную цепь, которая, при необходимости, прервана 1-10 атомами кислорода, 1 фениленовой, 1 фениленоксигруппой и/или, при необходимости, замещена 1-5 гидрокси-, 1-3 карбокси-, 1 фенильной группой (группами)

R^5 означает атом водорода или R^4 ,

U^7 означает линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1-C_{20} -алкиленовую группу, содержащую 1-5 имино-, 1-3 фениленовых, 1-3 фениленокси-, 1-3 фениленимино-, 1-5 амидных, 1-2 гидразидных, 1-5 карбонильных, 1-5 этиленокси-, 1 мочевиновую, 1 тиомочевиновую, 1-2 карбоксиалкилиминогруппы, 1-2 сложноэфирные группы, 1-10 атомов кислорода, 1-5 атомов серы и/или 1-5 атомов азота и/или, при необходимости, замещенную 1-5 гидрокси-, 1-2 меркапто-, 1-5 оксо-, 1-5 тиоксо-, 1-3 карбокси-, 1-5 карбоксиалкильными, 1-5 сложноэфирными группами и/или 1-3 аминоксигруппами, причем содержащиеся, при необходимости, фениленовые группы могут быть замещены 1-2 карбокси-, 1-2 сульфоновыми или 1-2 гидроксигруппами,

T означает группу $-CO-\alpha$, $NHCO-\alpha$ или $NHCS-\alpha$
и

α означает место соединения с концевыми атомами азота последней генерации репродуктивного мономерного звена W

5 Комплексы каскадных полимеров по п 4, отличающиеся тем, что означающая U^7 $C_{1-C_{20}}$ -алкиленовая цепь содержит группы

$-CH_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-NHCOCH_2O-$, $-NHCOCH_2OC_6H_4-$, $-N(CH_2CO_2H)-$, $-NHCOCH_2C_6H_4-$, $-NHCSNHC_6H_4-$, $-CH_2OC_6H_4-$, $-CH_2CH_2O-$ и/или замещена группами $-COOH$, $-CH_2COOH$

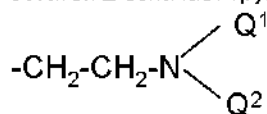
6 Комплексы каскадных полимеров по п 4, отличающиеся тем, что

U^7 означает группы

$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C_6H_4-$, $-C_6H_{10}-$, $-CH_2C_6H_5-$, $-CH_2NHCOCH_2CH(CH_2CO_2H)-C_6H_4-$, $-CH_2NHCOCH_2OCH_2-$, $-CH_2NHCOCH_2C_6H_4-$

7 Комплексы каскадных полимеров по п 3, отличающиеся тем, что содержащийся в каскадных репродуктивных мономерных звеньях X, Y, Z и W остаток U^3 означает

$-CO-$, $-COCH_2OCH_2CO-$, $-COCH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CONHC_6H_4-$, $-NHCOCH_2-$, $-COCH_2CH_2CO-$, $-COCH_2CH_2CH_2CO-$, $-COCH_2CH_2CH_2CH_2CO-$, $-CONHCH_2CH_2NHCOCH_2CH_2CO-$, $-COCH_2CH_2NHCOCH_2CH_2CO-$, остаток U^4 означает простую связь, $-CH_2CO-$, остаток U^5 означает простую связь, $-(CH_2)_4-$, $-CH_2CO-$, $-CH(COOH)-$, $-CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2C_6H_4-$, $-CH_2-C_6H_4OCH_2CH_2-$, остаток E означает группу



8 Комплексы каскадных полимеров по п 3, отличающиеся тем, что каскадные репродуктивные мономерные звенья X, Y, Z и W, независимо друг от друга, означают

$-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2CH_2N<$, $-COCH(NH-$

$)(CH_2)_4NH-$, $-COCH(N<)(CH_2)_4N<$, $-$

$COCH_2OCH_2CON(CH_2CH_2NH-)_2$, $-$

$COCH_2OCH_2CON(CH_2CH_2N<)_2$, $-$

$COCH_2N(CH_2CH_2NH-)_2$, $-$

$COCH_2N(CH_2CH_2N<)_2$, $-COCH_2NH-$, $-$

$COCH_2N<$, $-COCH_2CH_2CON(CH_2CH_2NH-)_2$, $-$

$-COCH_2CH_2CON(CH_2CH_2N<)_2$, $-$

$COCH_2OCH_2CONH-C_6H_4-$

$CH[CH_2CON(CH_2CH_2NH-)_2]_2$, $-$

$COCH_2OCH_2CONH-C_6H_4-$

$CH[CH_2CON(CH_2CH_2N<)_2]_2$, $-$

$COCH_2CH_2CO-NH-C_6H_4-$

$CH[CH_2CON(CH_2CH_2NH-)_2]_2$, $-$

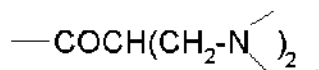
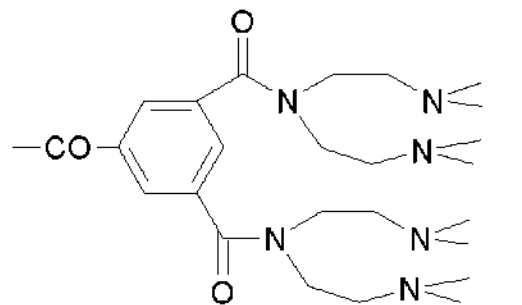
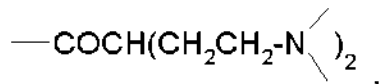
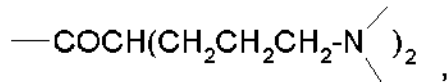
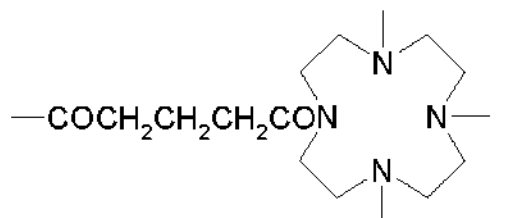
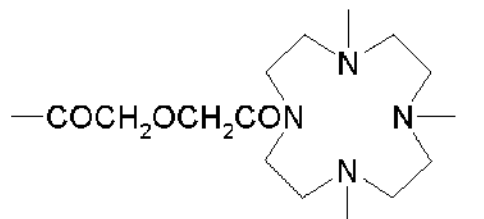
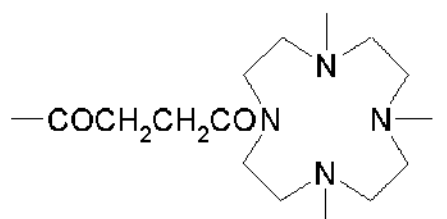
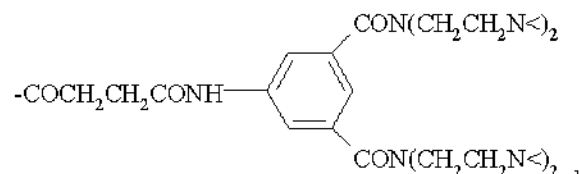
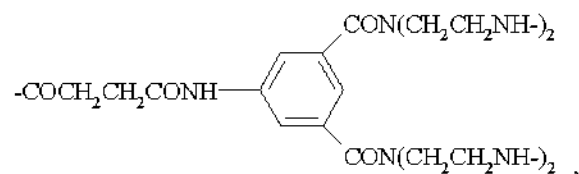
$COCH_2CH_2CO-NH-C_6H_4-$

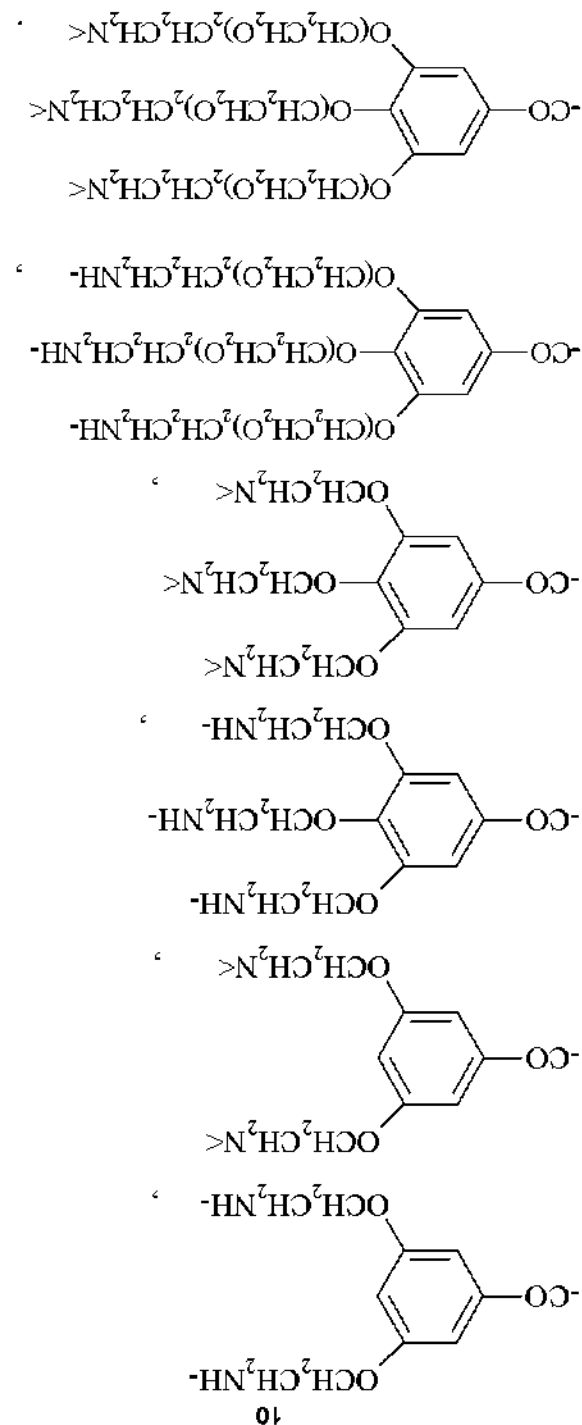
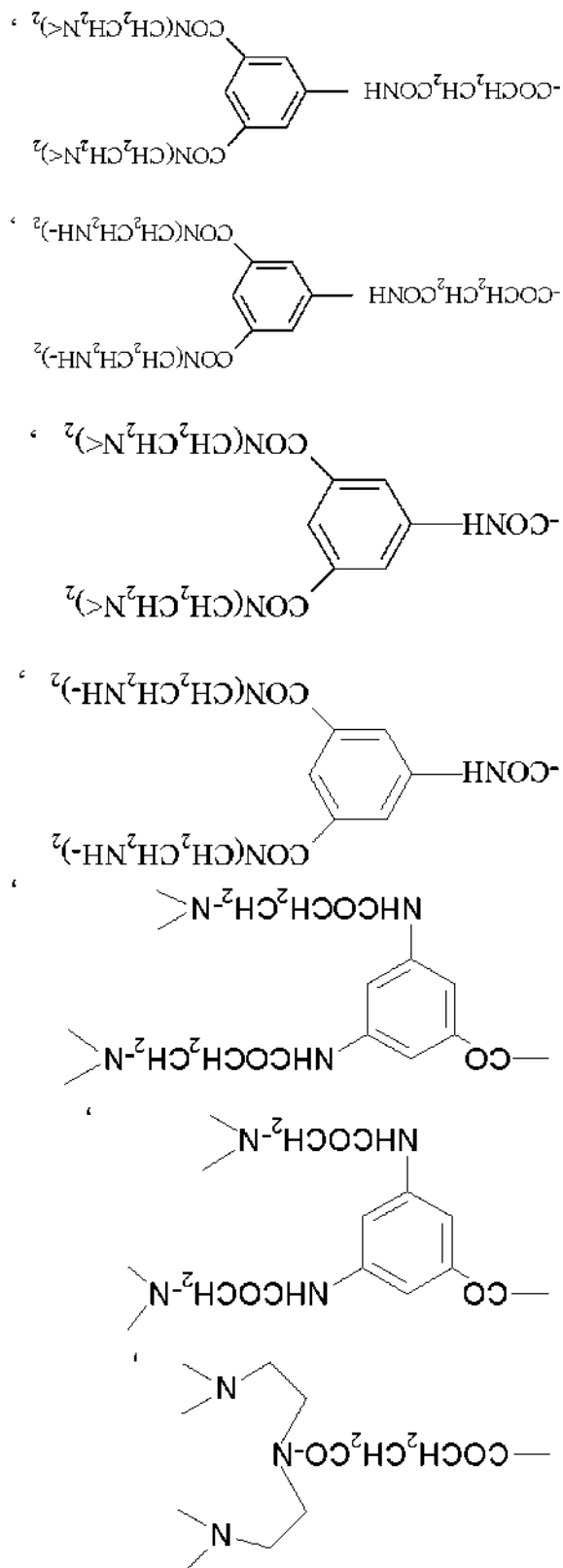
$CH[CH_2CON(CH_2CH_2N<)_2]_2$, $-CONH-C_6H_4-$

$CH[CH_2CON(CH_2CH_2NH-)_2]_2$, $-CONH-C_6H_4-$

$CH[CH_2CON(CH_2CH_2N<)_2]_2$, $-COCH(NH-$

$)CH(COOH)NH-$, $-COCH(N<)CH(COOH)N<$,





9 комплексы каскадных полимеров по п 2, отличающиеся тем, что

то означает числа 1-3,

то означает числа 1-3,

то означает числа 0-3,

M означает группу -CH₂, группу -CO- или группу -CH₂CO-,

R' означает группу -CH₂NU¹U², группу CH₃ или группу NO₂

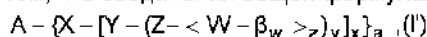
10 фармацевтическое средство, содержащее по меньшей мере один комплекс каскадного полимера по п 1, при необходимости, с обычными примесями галеновыми добавками

11 Комплексы каскадных полимеров по п 1 для

получения средств для диагностики с помощью ЯМР или рентгенодиагностики

12 Комплексы каскадных полимеров по п 1 для получения средств для дифференцирования доброкачественных и злокачественных опухолей в частях тела без гематоэнцефалического барьера

13 Способ получения комплексов каскадных полимеров по любому из пп 1-9, отличающийся тем, что соединения общей формулы I'



где A означает азотсодержащее каскадное ядро базисной мультиплетности a,

X и Y, независимо друг от друга, означают простую связь или каскадное репродуктивное звено репродуктивной мультиплетности x или y,

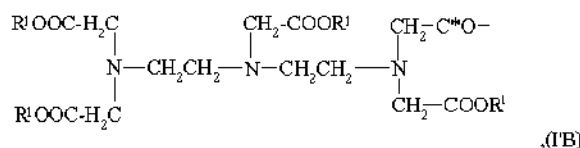
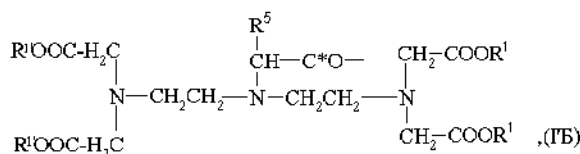
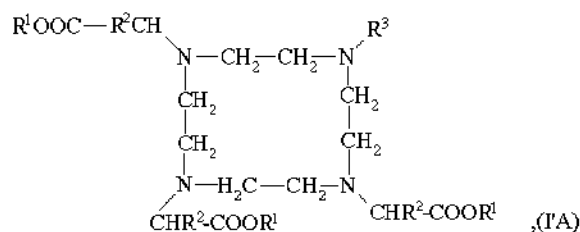
Z и W, независимо друг от друга, означают каскадное репродуктивное звено репродуктивной мультиплетности z или w,

a означает числа от 2 до 12,

x, y, z и w, независимо друг от друга, означают числа 1-4 и

β означает место связи концевых групп NH последней генерации репродуктивного мономерного звена W, при условии, что, по меньшей мере, два репродуктивных мономерных звена различны, что для произведения мультиплетностей действительно $16 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64$ и что, по меньшей мере, одно из каскадных мономерных репродуктивных звеньев X, Y, Z, W означает репродуктивное мономерное звено 1,4,7,10-тетраазаациклододекана или 1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана,

подвергают взаимодействию с комплексом или комплексообразователем K' общей формулы I'A, I'B или I'B

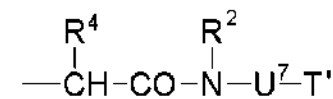


причем

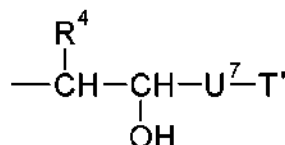
R¹, независимо друг от друга, означают атом водорода, эквивалент иона металла порядковых номеров 20-29, 39, 42-44 или 57-83 или кислото-защитную группу,

R² означает атом водорода, метильный или этильный остаток, который, при необходимости, замещен 1-2 гидроксигруппами или 1 карбоксигруппой,

R³ означает группу



или группу



R⁴ означает атом водорода или линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₃₀-алкильную цепь, которая, при необходимости, прервана 1-10 атомами кислорода, 1 фениленовой, 1 фениленоксигруппой и/или, при необходимости, замещена 1-5 гидроксигруппами, 1-3 карбоксигруппами, 1 фенильной группой,

R⁵ означает атом водорода или R⁴,

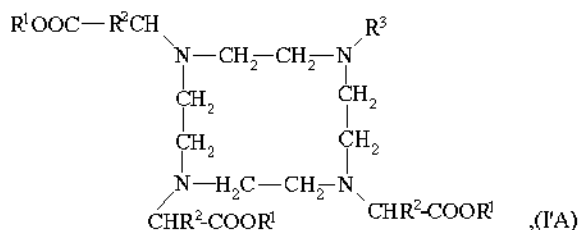
U⁷ означает линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₂₀-алкиленовую группу, содержащую, при необходимости, 1-5 имино-, 1-3 фениленовых, 1-3 фениленокси-, 1-3 фениленимино-, 1-5 амидных, 1-2 гидразидных, 1-5 карбонильных, 1-5 этиленокси-, 1 мочевиновую, 1 тиомочевиновую, 1-2 карбоксиалкилиминогруппы, 1-2 сложноэфирные группы, 1-10 атомов кислорода, 1-5 атомов серы и/или 1-5 атомов азота и/или, при необходимости, замещенную 1-5 гидроксигруппами, 1-2 меркапто-, 1-5 оксо-, 1-5 тиоксо-, 1-3 карбокси-, 1-5 карбоксиалкильными группами, 1-5 сложноэфирными группами и/или 1-3 аминогруппами, причем содержащиеся, при необходимости, фениленовые группы могут быть замещены 1-2 карбоксигруппами, 1-2 сульфоновыми или 1-2 гидроксигруппами,

T' означает группу -C*O, группу -COOH, -N=C=O или -N=C=S-группы и

C*O означает активированную карбоксильную группу, при условии, что, поскольку K' означает комплекс, по меньшей мере, два (при двухвалентных металлах) или три (при трехвалентных металлах) из заместителей R¹ означают эквивалент иона металла указанных выше элементов и что, при желании, имеют место другие карбоксильные группы в виде их солей с неорганическими и/или органическими основаниями, аминокислотами или амидами аминокислот,

имеющиеся, в случае необходимости, защитные группы отщепляют, полученные таким образом каскадные полимеры, поскольку K' означает комплексообразователь, известным самим по себе способом взаимодействуют с, по меньшей мере, одним окислом металла или солью металла элемента порядкового номера 20-29, 39, 42, 44 или 57-83 и, при необходимости, затем еще имеющиеся в полученных таким образом комплексах каскадных полимеров кислые атомы водорода полностью или частично замещаются катионами неорганических и/или органических оснований, аминокислот или амидов аминокислот и еще имеющиеся, в случае необходимости, свободные концевые аминогруппы, по желанию, перед или после комплексования металла ацилируют

14 Соединения общей формулы I'A

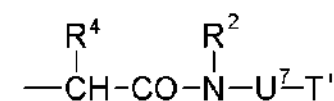


причем

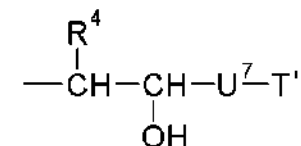
R^1 , независимо друг от друга, означают атом водорода, эквивалент иона металла порядковых номеров 20-29, 39, 42-44 или 57-83 или кислотозащитную группу,

R^2 означает атом водорода, метильный или этильный остаток, который, при необходимости, замещен 1-2 гидроксигруппами или 1 карбоксигруппой,

R^3 означает группу



или группу



R^4 означает атом водорода или линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_{30} -алкильную цепь, которая, при необходимости, прервана 1-10 атомами кислорода, 1 фениленовой группой, 1 фениленоксигруппой и/или, при необходимости, замещена 1-5 гидроксигруппами, 1-3 карбоксигруппами, 1 фенильной группой, U^7 означает линейную, разветвленную, ненасыщенную или насыщенную C_1 - C_{20} -алкиленовую группу, содержащую, при необходимости, 1-5 имино-, 1-3 фениленовых, 1-3 фениленокси-, 1-3 фениленимино-, 1-5 амидных, 1-2 гидразидных, 1-5 карбонильных, 1-5 этиленокси-, 1 мочевиновую, 1 тиомочевинную, 1-2 карбоксиалкилиминугогруппы, 1-2 сложноэфирные группы, 1-10 атомов кислорода, 1-5 атомов серы и/или 1-5 атомов азота и/или, при необходимости, замещенную 1-5 гидроксигруппами, 1-2 меркапто-, 1-5 оксо-, 1-5 тиоксо-, 1-3 карбокси-, 1-5 карбоксиалкильными группами, 1-5 сложноэфирными группами и/или 1-3 аминогруппами, причем содержащиеся, при необходимости, фениленовые группы могут быть замещены 1-2 карбокси-, 1-2 сульфоновой или 1-2 гидроксигруппами,

T' означает группу $-C^*O$, группу $-COOH$, $-N=C=O$ или $-N=C=S$ группы и

C^*O означает активированную карбоксильную группу

Изобретение относится к описанному в пунктах формулы предмету изобретения, т.е. к новым комплексам каскадных полимеров, к содержащим эти соединения средствам, к применению комплексов в диагностике и терапии, а также к способам получения этих соединений и средств

Используемые в настоящее время в клинике контрастные средства для современных способов формирования изображения ядерно-спиновой томографии (MRI) и компьютерной томографии (CT) (Magnevist®, Pro Hance®, Ultravist® и Omniscan®) распределяются во всем внеклеточном пространстве тела (внутрисосудистое пространство и внутритканевое пространство). Это пространство для распределения включает примерно 20% объема тела.

Внеклеточные контрастные средства для MRI вначале находили успешное клиническое применение при диагностике церебральных заболеваний и заболеваний спинного мозга, так как здесь складывается совершенно особая ситуация в отношении локального пространства распределения. В мозге и спинном мозге внеклеточные контрастные средства в здоровой ткани не могут покинуть внутрисосудистое пространство из-за барьера между кровью и мозгом. При болезненных процессах, связанных с нарушением барьера между кровью и мозгом (например, злокачественные опухоли/воспаления, демиелизирующие заболевания и т.д.), внутри мозга возникают участки с повышенной проницаемостью кровеносных со-

судов для этих внеклеточных контрастных средств (Schmiedl et al., MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media, Magn Reson Med 22:288, 1991). Используя эти нарушения проницаемости сосудов, можно распознать больную ткань по повышенной/по сравнению со здоровой тканью, контрастности изображения.

Вне головного мозга и спинного мозга такой проницаемости для указанного выше контрастного средства, правда, не существует (Canty et al., First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space: Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84:2071, 1991). Таким образом, обогащение контрастным средством не зависит больше от проницаемости сосудов, а лишь от величины внеклеточного пространства в соответствующей ткани. Отграничивание сосудов от окружающего их внутритканевого пространства при применении этого контрастного средства невозможно.

В особенности для изображения сосудов, было бы желательно контрастное средство, которое распределяется лишь исключительно в вазальном пространстве (пространство внутри сосудов). Такой кровяной пул-агент должен позволить с помощью ядерно-спиновой томографии разграничить хорошо снабжаемые кровью ткани и плохо снабжаемые, и таким образом диагностировать ишемию. Ткани, подвергнутые инфаркту, также можно

было бы из-за их анемии отграничить от окружающих здоровых или подвергнутых ишемии тканей, если применить назальное контрастное средство. Это имеет особенно большое значение, если речь идет, например, о том, чтобы отличить сердечный инфаркт от ишемии.

До настоящего времени большинство пациентов, у которых имеется подозрение на кардиососудистое заболевание, а болезнь является наиболее частой причиной смерти в западных промышленных странах), подвергаются инвазионным диагностическим исследованиям. В ангиографии в настоящее время применяют рентгенографическую диагностику с помощью контрастных средств, содержащих иод. Эти исследования имеют значительные недостатки: они связаны с риском облучения, а также с неприятными ощущениями и нагрузками, которые происходят, прежде всего, оттого, что содержащие иод контрастные средства, по сравнению с контрастными средствами для NMR, должны применяться в значительно более высоких концентрациях.

Поэтому существует потребность в контрастных средствах для NMR, с помощью которых можно маркировать вазальное пространство (кровенный пул-агент). Эти соединения должны отличаться хорошей переносимостью и высокой эффективностью (повышенное увеличение интенсивности сигнала при ЯМР).

Попытка, по меньшей мере, часть этой проблемы решить путем применения комплексообразователей, которые привязаны к макро- или биомолекулам, имела доныне очень ограниченный успех.

Так, например, количество парамагнитных центров в комплексах, описанных в европейских патентных заявках №0083695 и №0150844, недостаточно для получения удовлетворительного изображения.

Если повысить количество необходимых ионов металла путем многократного введения комплексообразующих мономерных звеньев в макромолекулярную биомолекулу, то это повлечет за собой недопустимое снижение химического сродства и/или специфичности [J Nucl Med, 24, 1158 (1983)].

В общем, макромолекулы могут быть пригодными для применения в ангиографии в качестве контрастного средства. Однако альбумин GdDTPA (Radiology 1987, 162-205), например, через 24 часа после внутривенной инъекции дает у крысы обогащение в ткани печени, которое составляет почти 30% дозы. Кроме того, через 24 часа устраняется лишь 20% дозы.

Макромолекула полилизина-GdDTPA (Европейская патентная заявка, публикация №0233619) оказалась также пригодной в качестве кровяного пул-агента. Это соединение состоит, однако, из смеси молекул различной величины, что обусловлено способом получения. При опытах с крысой по выделению могло оказаться, что эта макромолекула в неизменном виде выделяется почками с помощью сосудистой фильтрации. Полилизин-GdDTPA, однако, вследствие условий синтеза, может содержать также макромолекулы, которые настолько велики, что они при сосудистой филь-

рации не могут пройти через капилляры почек и таким образом остаются в теле.

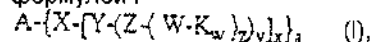
Также описаны макромолекулярные контрастные средства на основе углеводов, например, декстран (Европейская патентная заявка, публикация №0326226). Недостаток этих соединений состоит в том, что они, как правило, содержат лишь примерно 5% парамагнитного катиона, усиливающего сигнал.

Описанные в Европейской патентной заявке №0480863 полимеры представляют собой уже некоторый шаг на пути к кровяному пул-агенту, так как они не обладают больше характерной для упомянутых выше полимеров гетерогенностью в отношении величины и молекулярного веса. Они оставляют, однако, желать лучшего в отношении полноты выделения, переносимости и/или эффективности действия.

Поэтому задача состоит в том, чтобы предоставить в распоряжение новые, не имеющие упомянутых недостатков диагностические средства, прежде всего, для распознавания и локализации заболеваний сосудов. Эта задача решается с помощью данного изобретения.

Было найдено, что комплексы, которые состоят из азотсодержащих каскадных полимеров с комплексообразующими лигандами из, по меньшей мере, 16 ионов элементов с порядковыми номерами 20 - 29, 39, 42, 44 или 57 - 83, а также, в случае необходимости, из катионов неорганических и/или органических оснований, аминокислот или амидов аминокислот, и в случае необходимости, содержат ацилированные аминокислоты, неожиданным образом прекрасно подходят для получения диагностического средства для ЯМР- и рентгеновских исследований, не обнаруживая указанных недостатков.

Комплексообразующие каскадные полимеры согласно изобретению можно описать общей формулой I



где

A означает азотсодержащее каскадное ядро с базисной мультиплетностью a,

X и Y, независимо друг от друга, означают простую связь или репродуктивное каскадное мономерное звено с репродуктивной мультиплетностью x или y,

Z и W, независимо друг от друга, означают репродуктивное, каскадное мономерное звено с репродуктивной мультиплетностью z или w,

K означает группу комплексообразователя,

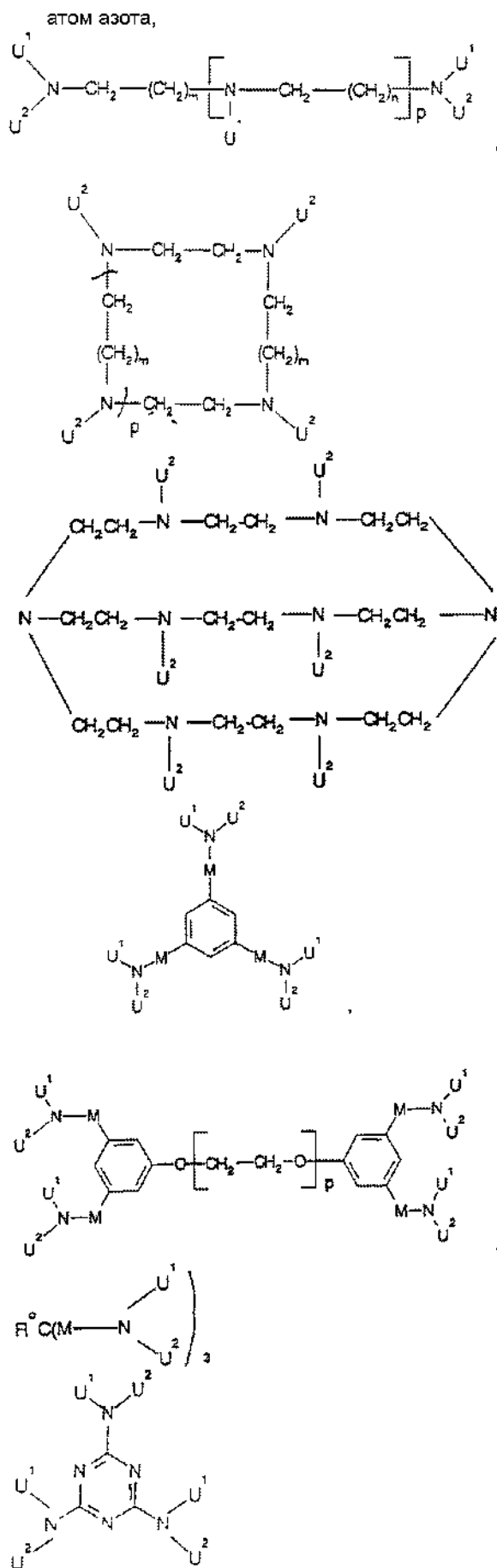
a означает числа от 2 до 12,

x, y, z и w, независимо друг от друга, означают числа от 1 до 4, при условии, что, по меньшей мере, два репродуктивных мономерных звена различны, что для произведения мультиплетностей действительно

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

и что, по меньшей мере, одно из репродуктивных каскадных мономерных звеньев X, Y, Z, W означает репродуктивное мономерное звено 1, 4, 7, 10-тетраазаацетотетрадекана или 1,4,6,11-тетраазаацетотетрадекана.

В качестве каскадного ядра A пригодны



тельно/ один ион элемента указанного выше порядкового числа

Последняя генерация, т.е. связанное с остатком К комплексообразователя репродуктивное мономерное звено W посредством групп NH ($-NQ^1Q^2$ с Q^1 , означающим атом водорода, и Q^2 = простая связь) связана с К, в то время, как предыдущие репродуктивные мономерные звенья могут быть связаны друг с другом как посредством NHQ²-групп (например, с помощью реакций ацилирования), так и через NQ^2Q^2 -группы (например, с помощью реакций алкилирования)

Комплексы каскадных полимеров согласно изобретению имеют максимум 10 генераций (т.е. в молекуле может быть в наличии также больше, чем одно из репродуктивных мономерных звеньев X, Y и Z), предпочтительно, однако, от 2 до 4 генераций, причем, по меньшей мере, два репродуктивных мономерных звена в молекуле различны

В качестве предпочтительных каскадных ядер А следовало бы привести такие, которые подпадают под вышеуказанные общие формулы, если

m означает числа 1 – 3, особенно предпочтительно число 1,

n означает числа 1 – 3, особенно предпочтительно число 1,

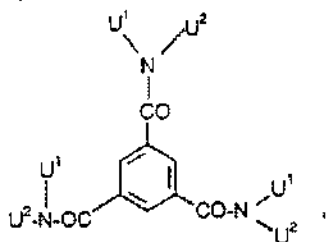
p означает числа 0 – 3, особенно предпочтительно числа 1 и 3,

o означает числа 1 – 2, особенно предпочтительно число 1,

M означает $-CH_2$ -группу, $-CO$ -группу $-CH_2CO$ -группу и

R^0 означает $-CH_2NU^1U^2$, CH_3 - или NO_2 -группу

Предпочтительными являются далее, каскадные ядра А, которые подпадают под вторую и четвертую из приведенных восьми общих формул, особенно те/ которые соответствуют общей формуле



где U^1 и U^2 означают группу Е и значением "о" 1 или 2

В качестве предпочтительных инициаторов каскадов $A(H)_a$ следует, например, привести

(в скобках приводится базисная мультиплетность a , приведенная для случая последующего моно- или бизамещения, служащего для построения следующей генерации)

трис(аминоэтил)амин (a = 6 или 3)

трис(аминопропил)амин (a = 6 или 3)

диэтилен триамин (a = 5 или 3)

триэтилен тетрамин (a = 6 или 4)

тетраэтилен пентамин (a = 7 или 5)

1,3,5-

трис(аминометил)бензол (a = 6 или 3)

триамид тримезиновой кислоты (a = 6 или 3)

1,4,7-триаза циклононан (a = 3)

1,4,7,10-

тетрааза циклододекан (a = 4)

1,4,7,10,13-

пентааза циклопентадекан (a = 5)

1,4,8,11-

тетрааза циклотетрадекан (a = 4)

1,4,7,10,13,16-

гексааза циклооктадекан (a = 6)

1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-

декааза циклотриаконтан (a = 10)

тетракис(аминометил)метан (a = 8 или 4)

1,1,1-трис(аминометил)этан (a = 6 или 3)

трис(аминопропил)-

нитрометан (a = 6 или 3)

2,4,6-триамино-1,3,5-

триазин (a = 6 или 3)

1,3,5,7-амид адамантантетра-

ракарбоновой кислоты (a = 8 или 4)

3,3',5,5'-дифениловый эфир

амида тетракарбоновой кислоты (a = 8 или 4)

амид 1,2-бис(феноксизетан)

3',3'',5,5''-тетракарбоновой (a = 8 или 4)

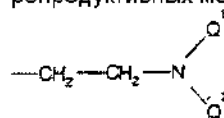
кислоты

1,4,7,10,13,16,21,24-

октааза бицик-

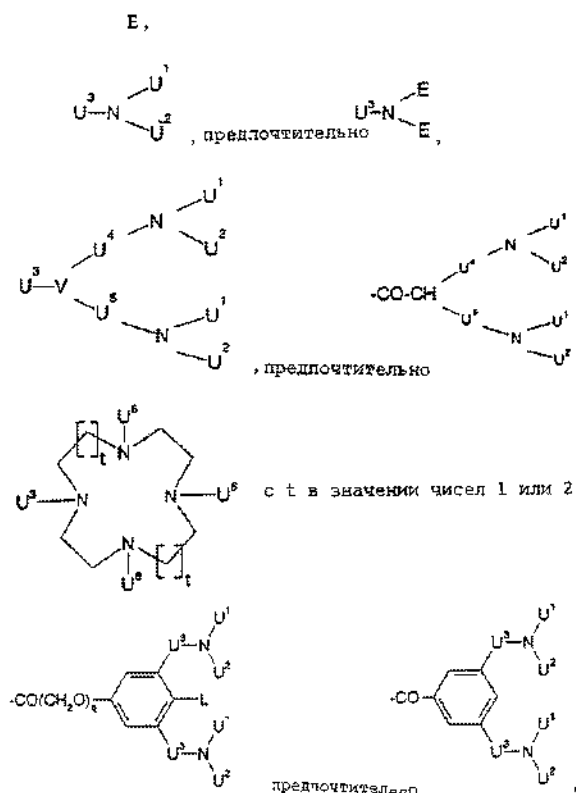
ло(8 8)гаксакосан (a = 6)

Следует указать на то, что определение в качестве каскадного ядра А и тем самым разделение каскадного ядра и первого репродуктивного мономерного звена можно выбрать чисто формально и, таким образом, независимо от фактического синтетического построения желательных комплексов каскадных полимеров. Так, например, использованный в примере 4 трис(аминоэтил)амин можно рассматривать как собственно каскадное ядро А (сравните с первой приведенной для А общей формулой с $m = n = p = 1$, $U^1 = E$ и "о", означающим число 1 и $U^1 = U^2 = Q^2$), так и в качестве атома азота (= каскадному ядру А), который, как первая генерация, имеет три репродуктивных мономерных звена,

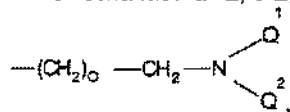


(сравните с определением Е)

Репродуктивные каскадные мономерные звенья X, Z, Y и W, независимо друг от друга, определяются с помощью



где
 U^1 означает Q^1 или Е,
 U^2 означает Q^2 Е, с Е, означающим группу



Причем о означает числа 1 - 6, предпочтительно от 1 до 2,

Q^1 означает атом водорода или Q^2 ,

Q^2 означает прямую связь,

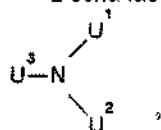
U^3 означает цепь $-\text{NHCO}-(\text{CH}_2)_o$ или C_1-C_{10} -алкиленовую цепь, предпочтительно C_1-C_{10} -алкиленовую цепь, которая при необходимости прервана от 1 до 2 атомами кислорода и/или

1 - 2 остатками $-\text{N}(\text{CO})_q-\text{R}^2$, 1-2-фениленовыми и/или 1-2-фениленокси-остатками и/или, в случае необходимости, замещена 1-2-оксо-, тиоксо-, карбокси-, C_1-C_5 -алкилкарбокси-, C_1-C_5 -алкокси-, гидроксигруппой, $\text{Cl}-\text{C}_5$ -алкильными группами, причем / ^

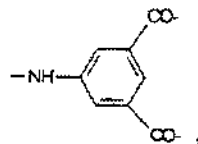
q означает числа 0 или 1 и

R^2 означает атом водорода, метиловый или этиловый остаток, который при необходимости замещен 1 - 2 гидроксигруппой или 1 карбоксигруппой (группами),

L означает атом водорода или группу



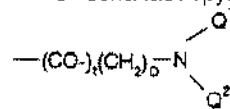
V означает метиновую группу, $-\text{CH}_i$, если одновременно U^4 означает простую связь или группу M и U^5 имеет одно из значений U^3 или V означает группу



если одновременно U^4 и U^5 идентичны и означают простую связь или группу M,

U^5 означает группу M и

U^6 означает группу



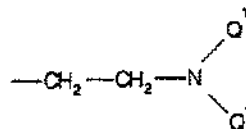
или простую связь,

при условии, что, по меньшей мере, одно из каскадных репродуктивных мономерных звеньев означает приведенное выше репродуктивное мономерное звено 1,4,1,10-тетраазациклододекана или 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана. Предпочтительно при этом репродуктивное мономерное звено 1,4,7,10-тетраазациклододекан

Предпочтительными каскадными репродуктивными мономерными звеньями X, Y, Z и W являются те, в которых в приведенных выше общих формулах остаток U^3 означает $-\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONHC}_6\text{H}_4-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$,

остаток U^4 означает простую связь, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, остаток U^5 означает прямую связь, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{COOH})-$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,

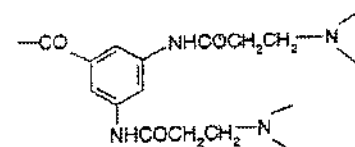
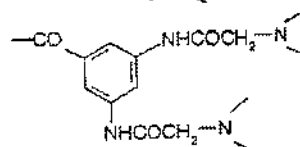
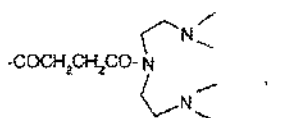
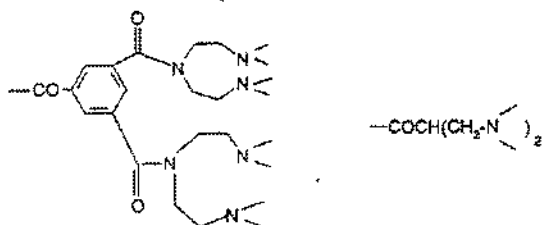
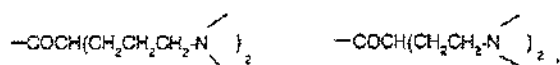
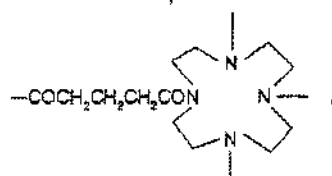
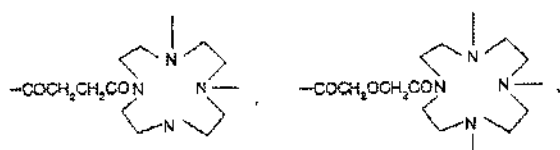
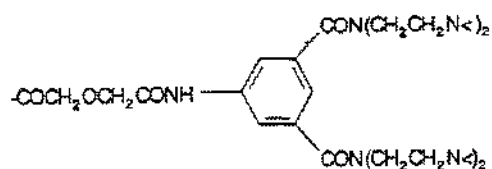
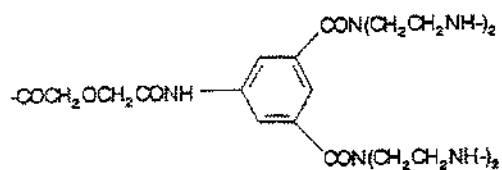
остаток Е означает группу



В качестве примера следует привести названные каскадные репродуктивные мономерные звенья X, Y, Z и W

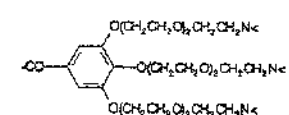
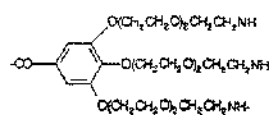
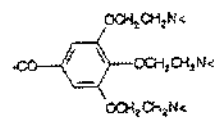
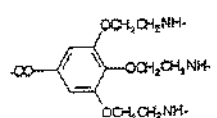
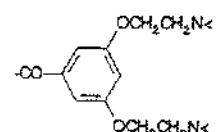
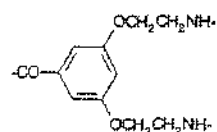
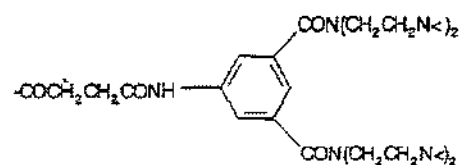
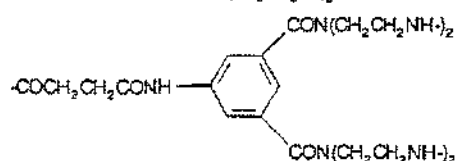
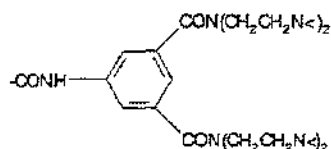
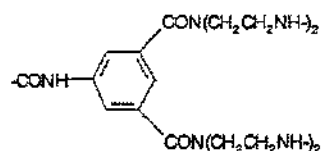
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$,
 $-\text{COCH}(\text{NH})-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$, $-\text{COCH}(\text{N}<)(\text{CH}_2)_4\text{N}<$,
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$,
 $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$,
 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$, $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$,
 $-\text{COCH}_2\text{NH}-$, $-\text{COCH}_2\text{N}<$,
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2$,
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$,
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2]_2$,
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)]_2$,
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2]_2$,
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)]_2$,
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_2]_2$,
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)]_2$,
 $-\text{COCH}(\text{NH})\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$,
 $\text{COCH}(\text{N}<)\text{CH}(\text{COOH})\text{N}<$,

23

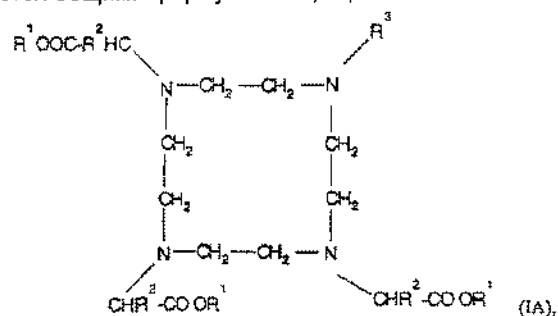


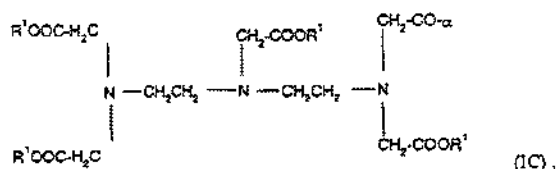
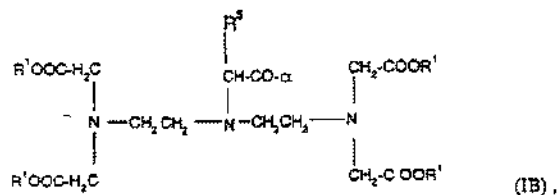
50753

24



Остатки K комплексообразователей описываются общими формулами IA, IB, IC





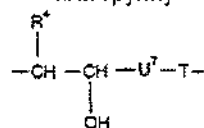
где R^1 , независимо друг от друга, означают атом водорода или эквивалент иона металла порядковых номеров 20 - 29, 39, 42 - 44 или 57 - 83,

R^2 означает атом водорода, метиловый или этиловый остаток, который, при необходимости, замещен 1-2- гидроксигруппой (группами),

R^3 означает группу

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^4 \qquad \text{R}^5 \\
 | \qquad | \\
 -\text{CH}-\text{CO}-\text{N}-\text{U}^7-\text{T}- \\
 | \\
 \text{OH}
 \end{array}$$

или группу



R^4 означает атом водорода или линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_{30} -алкильную цепь, которая, при необходимости, прервана 1 - 10 атомами кислорода, 1-й фениленовой, 1-й фениленокси-группами и/или, в случае необходимости, замещена 1-5 гидроксигруппами, 1-3 карбоксигруппами, 1 фенильной группой,

R^5 означает атом водорода или R^4 ,

U^7 означает линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_{20} -алкиленовую группу, содержащую, при необходимости, 1-5 имино-групп, 1-3 фениленовые группы, 1-3 фениленокси-группы, 1-3 фениленимино-группы, 1-5 амидных групп, 1-2 гидразидных группы, 1-5 карбонильных групп, 1-5 этиленокси-групп, 1 мочевиновую группу, 1 тиомочевинную группу, 1-2 карбоксиалкилимино-группы, 1-2 сложноэфирные группы, 1-10 атомов кислорода, 1-5 атомов серы и/или 1-5 атомов азота и/или, в случае необходимости, замещенную 1-5 гидроксигруппами, 1-2 меркапто-, 1-5 оксо-, 1-5 тиюксо-, 1-3 карбокси, 1-5 карбоксиалкильной группой (группами), 1-5 сложноэфирной группой и/или 1-3 аминогруппой (группами), причем содержащиеся в случае необходимости, фениленовые группы могут быть замещены 1-2-мя карбокси-, 1-2-мя сульфоновыми группами или 1-2 гидроксигруппами,

T означает $-\text{CO}-\alpha$ -, $-\text{NHCO}-\alpha$ - или $-\text{NHCS}-\alpha$ -группу и

α означает место связи с концевым атомом азота последней генерации, воспроизводимого мономерного звена W

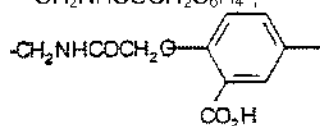
Предпочтительны остатки K комплексообразователей общей формулы IA

В качестве предпочтительных остатков K комплексообразователей следует далее назвать те, при которых в приведенной выше формуле IA означающая U^7 C_1 - C_{20} алкиленовая цепь, предпочтительно C_1 - C_{12} -алкиленовая, содержит группы

$-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$, $-\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$, $-\text{NHCSNHC}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

и/или замещена группами $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$. В качестве примера для U^7 можно привести следующие группы

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



$-\text{CH}_2\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2-$,

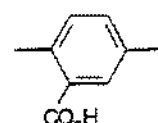
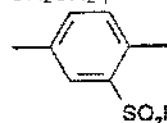
$-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{C}_6\text{H}_4-$,

$-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$

CH_2CH_2- ,



Особенно предпочтительно, U^7 означает группу CH_2

В качестве примера для R^4 можно привести следующие группы

$-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$,

$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_6\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$

Предпочтительны атом водорода и метиловая группа,

T предпочтительно означает группу $-\text{CO}-\alpha$. Если средство согласно изобретению предназначено для применения в ЯМР диагностике, то центральный ион комплексной соли должен быть парамагнитным. Это, в частности, двух- и трехвалентные ионы элементов порядковых номеров 21 - 29, 42, 44 и 58 - 70. Пригодными ионами являются, например, ионы хрома (III), железа (II), кобальта (II), никеля (II), меди (II), празеодима (III), неодима (III), самария (III) и иттербия (III). Из-за своего очень сильного магнитного момента особенно предпочтительны ионы гадолиния (III), тербия (III), диспрозия (III), гольмия (III), эрбия (III), марганца (II) и железа (III).

Если средство согласно изобретению предназначено для диагностики с помощью рентгенографии, то центральный ион должен быть элементом с более высоким порядковым номером, чтобы достичь достаточной абсорбции рентгеновских лучей. Было найдено, что для этой цели пригодными являются диагностические средства, которые содержат физиологически переносимую комплексную соль с центральными ионами элементов

с порядковыми номерами 21 - 29, 39, 42, 44, 57 - 83, это, к примеру, ион лантана (III) и указанные выше ионы ряда лантанидов

Комплексы каскадных полимеров согласно изобретению содержат, по меньшей мере, 16 ионов элемента указанных выше порядковых номеров

Остаточные кислотные атомы водорода, те, которые не замещены центральным ионом, могут быть, в случае необходимости, полностью или частично замещены катионами неорганических или органических оснований, аминокислот или амидов аминокислот

Пригодными неорганическими катионами являются, например, ион лития, ион калия, ион кальция, ион магния и, особенно, ион натрия. Пригодными катионами органических оснований являются, среди прочих, катионы первичных, вторичных или третичных аминов, как, например, этаноламин, диэтиламин, морфолин, глюкамин, N,N-диметилглюкамин и, особенно, N-метилглюкамин. Соответствующими катионами аминокислот являются, например, катионы лизина, аргинина и орнитина, а также амиды, в ином случае, кислых или нейтральных аминокислот

Соединения согласно изобретению, которые имеют молекулярный вес от 10 000 до 80 000D, предпочтительно 15 000 - 40 000D, имеют вышеперечисленные желательные свойства. Они содержат необходимое для их применения большое число ионов металлов, стабильно связанных в комплексы

Они накапливаются в областях с повышенной проницаемостью сосудов, как, например, в опухолях, позволяют создать мнение о перфузии тканей, дают возможность определить объем крови в тканях, избирательно сократить время релаксации или плотность крови и получить изображение проницаемости кровеносных сосудов. Такую физиологическую информацию нельзя получить при применении внеклеточных контрастных средств, как, например, Gd-DTPA (Magnevist®)

Исходя из этого получают также в современных способах получения изображения путем ядерно-спиновой томографии и компьютерной томографии более специфические диагнозы злокачественных опухолей, ранний контроль терапии при цитостатической, антифлогистической или вазодилатативной терапии, раннее распознавание малоперфузированных областей (например, в миокарде), ангиография при заболеваниях сосудов и распознавание и диагноз (стерильных или инфекционных) воспалительных процессов

В качестве другого преимущества перед внеклеточными контрастными средствами, как, например, Gd-DTPA (Magnevist®), следует выделить более высокую эффективность контрастного средства в ядерно-спиновой томографии (более высокая релаксивность), что ведет к заметному снижению необходимой для диагностики дозы. Одновременно контрастные средства согласно изобретению можно сформировать в виде растворов, изотонических по отношению к крови, и благодаря этому снизить осмотическую нагрузку тела, что отражается в снижении токсичности вещества (более высокий порог токсичности), Меньшая доза

и более высокий порог токсичности приводят к значительному повышению безопасности применения контрастных средств в современных способах формирования изображения

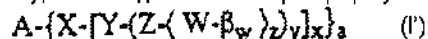
По сравнению с макромолекулярными контрастными средствами на основе углеводов, например, декстран (Европейская патентная заявка, публикация №0326226), которые, как упоминалось выше, как правило, содержат примерно лишь 5% парамагнитного катиона, усиливающего сигнал, полимерные комплексы согласно изобретению содержат, как правило, примерно 2 - 0% парамагнитного катиона. Таким образом, макромолекулы согласно изобретению вызывают значительно более высокое усиление сигнала на одну молекулу, что одновременно приводит к тому, что необходимая для ядерно-спиновой томографии доза значительно меньше по сравнению с макромолекулярным контрастным средством на основе углеводов

С помощью полимерных комплексов согласно изобретению удалось получить макромолекулы с унифицировано определенным молекулярным весом. Таким образом, неожиданно оказалось возможным так влиять на величину макромолекулы, чтобы она была достаточно большой и медленно покидала назальное пространство, но достаточно малой, чтобы еще проходить через капилляры почек, которые имеют величину 300 - 800Å

По сравнению с другими упомянутыми в уровне техники полимерными соединениями комплексы каскадных полимеров согласно изобретению отличаются улучшенным разделением, повышенной эффективностью, более высокой стабильностью и/или более высокой переносимостью

Другое преимущество данного изобретения состоит в том, что теперь стали доступны комплексы с гидрофильными или липофильными, макроциклическими или открытыми цепями, низкомолекулярными или высокомолекулярными лигандами. Благодаря этому, создается возможность управлять переносимостью и фармакокинетикой этих полимерных комплексов с помощью химического замещения

Получение комплексов каскадных полимеров согласно изобретению осуществляется благодаря тому, что соединения общей формулы I



где

A означает азот, содержащее каскадное ядро базисной мультиплетности a,

X и Y, независимо друг от друга, означают простую связь или каскадное репродуктивное мономерное звено с репродуктивной мультиплетностью x или y,

Z и W, независимо друг от друга, означают каскадное репродуктивное мономерное звено с репродуктивной мультиплетностью z или w,

a означает числа от 2 до 12,

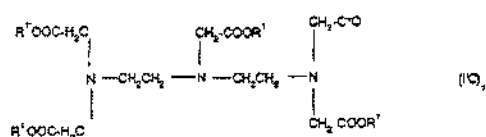
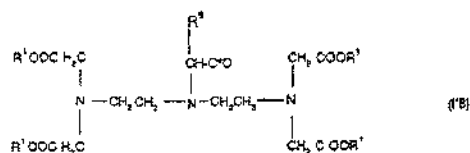
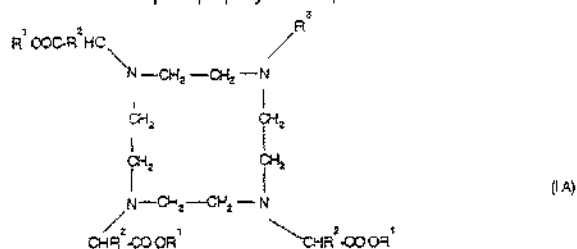
x, y, z и w, независимо друг от друга, означают числа от 1 до 4,

β означает место связи конечных групп NH последней генерации, репродуктивного мономерного звена w,

при условии, что, по меньшей мере, два репродуктивных мономерных звена различны, что для произведения мультиплетностей действительно

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

и что, по меньшей мере, одно из каскадных репродуктивных мономерных звеньев X, Y, Z, W означает репродуктивное мономерное звено 1,4,7,10-тетраазаациклододекана или 1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана, подвергают взаимодействию с комплексом или комплексообразователем K' общей формулы I'A, I'B или I'C

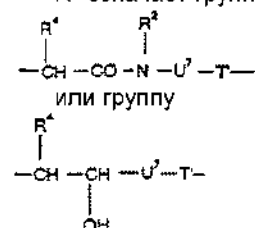


причем

R¹, независимо друг от друга, означает атом водорода, эквивалент ионов металла порядковых номеров 20 - 29, 39, 42 - 44 или 57 - 83 или кислотозащитную группу,

R² означает атом водорода, метиловый или этиловый остаток, который, в случае необходимости/ замещен 1-2 гидроксигруппами или 1 карбоксигруппой (группами),

R³ означает группу



R⁴ означает атом водорода или линейную,

разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₃₀-алкильную цепь, которая, в случае необходимости, может быть прервана 1 - 10 атомами кислорода, 1 фениленовой группой, 1 фениленоксигруппой и/или, в случае необходимости, замещена 1-5 гидроксигруппами, 1-3 карбоксигруппами, 1 фенильной группой

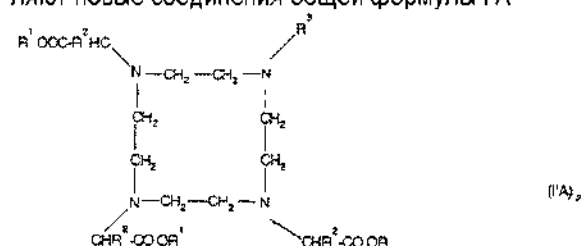
R⁵ означает атом водорода или R⁴,

U⁷ означает линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C₁-C₂₀-алкиленовую группу, содержащую, при необходимости, 1-5 имино-, 1-3 фениленовую, 1-3 фениленоксигруппы,

ниленимино-, 1-5 амидных, 1-2 гидразидных, 1-5 карбонильных, 1-5 этиленокси-, 1 мочевиновую, 1 тиомочевиновую, 1-2 карбоксиалкилимино- группы, 1-2 сложноэфирные группы, 1-10 атомов кислорода, 1-5 атомов серы и/или 1-5 атома (атомов) азота и/или, в случае необходимости, замещенную 1-5 гидроксигруппами, 1-2 меркапто-, 1-5 оксо-, 1-5 тиоксо-, 1-3 карбоксигруппами, 1-5 карбоксиалкилгруппами (группами), 1-5 сложноэфирными группами (группой) и/или 1-3 аминогруппами (группой), причем содержащиеся, в случае необходимости, фениленовые группы, могут быть замещены 1-2 карбоксигруппами, 1-2 сульфоновой или 1-2 гидроксигруппами (группами),

T' означает -C*O-, -COOH-, -N=C=O- или -N=C=S-группы и C*O означает активированную карбоксильную группу, при условии, что, поскольку K' означает комплекс, по меньшей мере, два (для двухвалентных металлов) или три (для трехвалентных металлов) из заместителей R¹ означают эквивалент иона металла вышеуказанных элементов и что, по желанию, имеют место другие карбоксильные группы в виде их солей с неорганическими и/или органическими основаниями, аминокислотами или амидами аминокислот, отщепляющие имеющиеся, в случае необходимости, защитные группы, полученные таким образом каскадные полимеры - поскольку K' означает комплексообразователь - известным само по себе способом приводят во взаимодействие с, по меньшей мере, одним окислом металла или солью металла элемента с порядковыми номерами 20 - 29, 39, 42, 44 или 57 - 83 и, в случае необходимости, затем в полученных таким образом комплексах каскадных полимеров имеющиеся кислотные атомы водорода полностью или частично замещают катионами неорганических и/или органических оснований/ аминокислотами или амидами аминокислот и, в случае необходимости, еще имеющиеся свободные концевые аминогруппы, в случае необходимости, перед или после комплексобразования металла подвергают ацилированию

Другой аспект данного изобретения представляют новые соединения общей формулы I'A

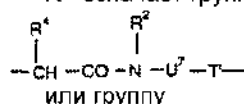


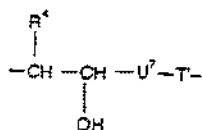
причем

R¹ означает атом водорода, эквивалент ионов металлов порядковых номеров 20 - 29, 39, 42 - 44 или 57 - 83 или кислотозащитную группу,

R² означает атом водорода, метиловый или этиловый остаток, который, в случае необходимости, замещен 1-2 гидроксигруппами или 1 карбоксигруппой (группами),

R³ означает группу





R^* означает атом водорода или линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_{30} -алкильную цепь, которая, в случае необходимости, прервана 1 - 10 атомами кислорода, 1 фениленовой-, 1 фениленокси-группой и/или, в случае необходимости, замещена 1-5 гидроксид-, 1-3 карбокси-, 1 фенильной группой (группами),

U^* означает линейную, разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_{20} -алкиленовую цепь, содержащую, в случае необходимости, 1-5 имино-, 1-3 фениленовых, 1-3 фениленокси-, 1-3 фениленимино-, 1-5 амидных, 1-2 гидразидных, 1-5 карбонильных, 1-5 этиленовых-, 1 мочевиновую, 1 тиомочевинную, 1-2 карбоксиалкилимино-группу(группы), 1 - 2 сложноэфирные группы, 1 - 10 атомов кислорода, 1-5 атомов серы и/или 1-5 атомов азота и/или, в случае необходимости, замещенную 1-5 гидроксид-, 1-2 меркапто-, 1-5 оксо-, 1-5 тиоксо-, 1-3 карбокси-, 1-5 карбоксиалкильной группой (группами), 1-5 сложноэфирными группами и/или 1-3 аминогруппой (группами), причем содержащиеся, в случае необходимости, фениленовые группы, могут быть замещены 1-2 карбокси-, 1-2 сульфоновыми или 1-2 гидроксигруппами (группой),

T означает $-C^*O-$, $-COOH-$, $-N=C=O-$ или $-N=C=S-$ группы и

C^*O означает активированную карбоксильную группу

Они пригодны в качестве важных промежуточных продуктов для получения комплексов каскадных полимеров общей формулы I

В качестве примера активированной карбоксильной группы C^*O в комплексах или комплексообразователях K' следует назвать ангидрид, п-нитрофениловый сложный эфир, N-гидроксисукцинимидный сложный эфир, пентафторфениловый сложный эфир и хлорангидрид кислоты

Предпринимаемое для введения мономерных единиц комплексообразователей присоединение или ацилирование проводят с субстратами, которые содержат желательный заместитель K (возможно связанный с летучей группой), или из которых желательный заместитель получают путем реакции

В качестве примеров реакции присоединения следует назвать взаимодействие изоцианатов и изотиоцианатов, причем взаимодействие изоцианатов проводят предпочтительно в апротонных растворах, как, например, ТГФ, диоксан, ДМФ, ДМСО, метилхлорид при температурах между 0° - 100°C , предпочтительно между 0° и 50°C , в случае необходимости, при добавлении органического основания, как, например, триэтиламин, пиридин, лутидин, N-этилдизопропиламин, N-метилморфолин. Взаимодействие изотиоцианатов проводят, как правило, в растворителях, как, например, в воде или в низших спиртах, как, например, метанол, этанол, изопропанол или их смесях, ДМФ или смесях из ДМФ и воды при температурах

между 0° и 100°C , предпочтительно между 0° и 50°C , в случае необходимости/ при добавлении органического или неорганического основания, как, например, триэтиламин, пиридин, лутидин, N-этилдизопропиламин, N-метилморфолин или гидроокиси щелочноземельных металлов, гидроокиси щелочных металлов, как, например, лития, натрия, калия, кальция или их карбонаты, как, например, карбонат магния

В качестве примера реакций ацилирования следует назвать разложение свободных карбоновых кислот известными специалистам способами (например, J P Greenstein, M Winitz, Chemistry of the Amino Acids, John Wiley & Sons, N Y, (1961), S 943 - 945). Оказалось, однако, предпочтительным карбоксильную группу перед реакцией ацилирования переводить в активную форму, как, например, в ангидрид, активный сложный эфир или хлорангидрид кислоты (например, E Gross, J Meienhofer, The Peptides, Academic Press, N Y, Vol 1, S 65 - 314, N F Albertson, Org React 12, 157 (1962))

В случае взаимодействия с активным сложным эфиром — следует сослаться на известную специалисту литературу (например, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E5, (1965), 633). Его можно провести в условиях 5 приведенных выше для реакции с ангидридом. Можно, однако, использовать также апротонные растворители, как, например, метилхлорид, хлороформ

В случае взаимодействия с ангидридами кислот следует применять лишь апротонные растворители, как, например, метилхлорид, хлороформ, толуол или ТГФ при температурах между -20° до 50°C , предпочтительно между 0° до 30°C . Далее, следует сослаться на известную специалисту литературу (например, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1974), Band 15/2, S 355 - 364)

В том случае, если R' означает кислотозащитную группу, то речь может идти о низших алкильных, арильных, алкильных группах, например, метильных, этильных, пропиловых, бутильных, бензиловых, дифенилметильных, трифенилметильных, бис-(п-нитрофенил)-метильных группах, а также триалкилсилильных группах

В случае необходимости отщепление защитных групп осуществляют известными специалистам способами, например, путем гидролиза, гидрогенизации, щелочного омыления сложного эфира щелочью в водно-щелочном растворе при температурах от 0° до 50°C или в случае сложного трет-бутилового эфира с помощью трифторуксусной кислоты

В случае необходимости не полностью ацилированные лигандом или комплексом концевые аминогруппы можно, если желательно, перевести, в амиды или полуамиды. Например, можно назвать взаимодействие с ацетангидридом, ангидридом янтарной кислоты или ангидридом дигликолевой кислоты

Введение желательных ионов металлов осуществляют способом, который раскрыт, например, в выложенной заявке ФРГ №3401052, растворяя или суспендируя окись металла или соль металла

(например, нитрат, ацетат, карбонат, хлорид или сульфат) элемента с порядковыми числами 20 - 29, 42, 44, 57 - 83 в воде и/или низшем спирте (как, например, метанол, этанол или изопропанол) и разлагая с помощью раствора или суспензии эквивалентного количества комплексообразующего лиганда, а затем, если желательно, имеющиеся атомы водорода кислотных групп замещая катионами неорганических или органических оснований, аминокислот или амидов аминокислот

Введение желательных ионов металлов можно осуществить как на ступени комплексообразователей I' или I'B, т.е. перед связыванием с каскадным полимером, так и после связывания с неметаллическими лигандами I'A, I'B или I'B

Нейтрализация осуществляется при этом с помощью неорганических оснований (например, гидроокисей, карбонатов или бикарбонатов), например, натрия, калия, лития, магния или кальция и/или органических оснований, как, например, среди прочих, первичные, вторичные и третичные амины, например, этаноламин, морфолин, глюкомин, N-метил- и N,N-диметилглюкомин, а также основных аминокислот, как, например, лизин, аргинин и орнитин, или амидов первоначально нейтральных или кислых аминокислот, как, например, глутаминовая кислота, глицинацетамид

Для получения нейтральных комплексных соединений можно, например, кислую комплексную соль в виде водного раствора или суспензии добавить к желательному основанию в таком количестве, чтобы достичь нейтральной точки. Полученный раствор можно затем концентрировать в вакууме до получения твердого вещества. Если образованную нейтральную соль выделить в осадок путем добавки смешиваемых с водой растворителей, как, например, низших спиртов (метанол, этанол, изопропанол и другие), низших кетонов (ацетон и другие), полярных простых эфиров (тетрагидрофуран, диоксан, 1,2-диметоксиэтан и другие) и таким образом можно получить легко выделяемые и хорошо очищаемые кристаллизаты, что также является преимуществом. Особенно предпочтительно добавлять желательное основание к реакционной смеси уже во время комплексообразования и, благодаря этому, сэкономить одну операцию

Если кислые комплексные соединения содержат несколько свободных кислотных групп, то часто целесообразно получить нейтральные смешанные соли, которые содержат как неорганические, так и органические катионы в качестве противоиона

Это может, к примеру, случиться, если комплексообразующий лиганд в водной суспензии или растворе подвергнуть реакции с окисью или солью элемента, представляющего собой центральный ион, и половиной требуемого для нейтрализации количества органического основания, полученную комплексную соль выделить, при желании очистить, а затем для полной нейтрализации подвергнуть реакции с необходимым количеством неорганического основания. Последовательность введения оснований может быть обратной

Очистка полученных таким образом комплексов каскадных полимеров осуществляется, при необходимости, после установления значения pH до pH 6 - 8, предпочтительно 7, путем добавления кислоты или основания, предпочтительно путем ультрафильтрации с помощью мембран с соответствующим размером пор (например, Amicon® XM30, Amicon® YM10, Amicon® YM3) или путем гельфильтрации на, например, соответствующих Sephadex® - гелях

В случае нейтральных комплексных соединений часто является преимуществом, если полимерные комплексы для отделения ионных компонентов пропустить через анионообменную установку, например, IRA 67 (в форме OH⁻) и - при необходимости - дополнительно пропустить через катионообменную установку, например, IRC 50 (форма H⁺)

Получение необходимых для связывания с комплексообразователем K⁺ (или также с соответствующими металлосодержащими комплексами), содержащих концевые аминогруппы каскадных полимеров основано, в общем, на имеющихся в продаже или на известных из литературных данных или аналогичных им способах получения инициаторов каскадов A(H)_n, содержащих азот. Введение генераций X, Y, Z и W осуществляют известными из литературы методами (например, B J March, *Advanced Organic Chemistry*, 3-rd ed, John Wiley & Sons, (1985), 364 - 381) с помощью реакций ацилирования или алкилирования с имеющими желательную структуру защищенными аминами, которые содержат способные к связыванию с каскадным ядром функциональные группы, как, например, карбоновые кислоты, изоцианаты, изотиоцианаты или активированные карбоновые кислоты (как, например, ангидриды, активный сложный эфир, ангидриды кислот) или галогениды (как, например, хлориды, бромиды, иодиды), азиридин, мезилаты, тозилаты или другие, известные специалистам летучие группы

Следует, однако, еще раз подчеркнуть, что разница между каскадным ядром A и репродуктивным мономерным звеном чисто формальная. С позиций синтеза может являться преимуществом то, что используют не формальный инициатор каскада A(H)_n, а вводят относящиеся по определению к каскадному ядру атомы азота лишь вместе с первой генерацией. Так, например, для синтеза описанного в примере 1в) соединения более предпочтительно алкилировать не формальное каскадное ядро амид тримезиновой кислоты с помощью, например, бензилоксикарбонилазиридина (шестикратно), а разложить трихлорид тримезиновой кислоты с помощью бис-[2-(бензилоксикарбониламино)-этил]-амина (трижды)

Таким же образом при встраивании имеющих при необходимости репродуктивных мономерных звеньев 1,4,7,10-тетраазаацетилдодекана (циклен) или 1,4,8,11-тетраазаацетилтетрадекана (циклан) может иметь преимущества, если подстроить каскадный полимер, не формально, оболочку за оболочкой

Так, например, можно в процессе предварительной реакции следующее за оболочкой цикла

репродуктивное мономерное звено связать с тремя атомами азота циклена. Затем можно таким образом после функционализации четвертого атома азота цикла оба репродуктивных мономерных звена одновременно связать с растущим каскадом.

В качестве аминокрашительных групп следует называть известные специалисту бензилоксикарбонильную группу, группу третичного буюксикарбонильного, трифторацетильную группу, флуоренилметоксикарбонильную группу, бензильную и формильную группы [Th W Greene, P G M Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, 2nd ed, John Wiley and Sons (1991), S 309 - 335]. После отщепления этих защитных групп, которое осуществляется также известными из литературы способами, можно вводить в молекулу следующую желательную генерацию. Наряду с этим состоящим из соответственно двух ступеней реакции (алкилирование или ацилирование и отщепление защитных групп) построением генерации, возможно также осуществляемое с помощью лишь двух ступеней реакции одновременное введение двух, например, $X-[Y]_x$ или нескольких генераций, например, $X-[Y-(Z)_y]_x$. Построение многогенерационных мономерных звеньев осуществляют путем алкилирования или ацилирования незащищенных аминов ("репродуктивный амин"), обладающих структурами желательных репродуктивных мономерных звеньев, вторым репродуктивным амином, аминокрашительные группы которого находятся в защищенной форме.

Необходимые в качестве инициаторов каскадов соединения общей формулы A(H)₃ можно позаимствовать из имеющихся в продаже или получить известными из литературы способами [например, Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Georg-Tieme - Verlag, Stuttgart (1957), Bd 11/1, M, Micheloni et al, Inorg. Chemie (1985), 24, 3702, T J Atkins et al, Org. Synth, Vol 58 (1978), 86 - 98, The Chemistry of Heterocyclic Compounds J S Bradshaw et al, Aza-Crown-Macrocycles, John Wiley & Sons, N Y (1993)]. В качестве примеров можно привести

Трис(аминоэтил)амин (например, Fluka Chemie AG, Швейцария, Aldrich-Chemie, Германия)

Трис(аминопропил) амин [например, Z Woerner et al, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1993), 32, 1306],

Диэтилентриамин [например, Fluka, Aldrich],

Триэтилентетрамин [например, Fluka, Aldrich],

Триэтиленпентамин [например, Fluka, Aldrich],

1,3,5-трис(аминометил)бензол [например, T M Carrett et al, J. Am. Chem. Soc. (1991), 113, 2965],

Триамид тримезиновой кислоты [например, B H Kunihara, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04077481, CA 117, 182453],

1,4,7-Триазациклононан [например, Fluka, Aldrich],

1,4,7,10,13-Пентаазациклопентадекан [например, K W Aston, Eur. Pat. Appl. 0524161, CA 120, 44580],

1,4,7,10-Тетраазациклододекан [например, Aldrich],

1,4,8,11-Тетраазациклотетрадекан [например, Fluka, Aldrich].

1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-

Декаазациклопентадекан [например, A Andres et al, J. Chem. Soc. Dalton Trans. (1993), 3507],

1,1,1-Трис(аминометил)этан [например, R J Geue et al, Aust. J. Chem. (1983), 36, 927],

Трис(аминопропил)-нитрометан [например, G R Newkome et al, Angew. Chem. 103, 1205 (1991) аналогично R C Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, N Y (1989) 419 - 420],

Амид 1,3,5,7-Адамантантетракарбоновой кислоты [например, H Stetter et al, Tetr. Lett. 1967, 1841],

1,2-Бис[феноксизетан]-амид 3',3'',5',5''-Тетракарбоновой кислоты [например, J P Collman et al, J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 3477-86, аналогично примеру 16],

1,4,7,10,13,16,21,24-Октаазабицикло [8.8.8]гексакосан [например, P H Smith et al, J. Org. Chem. (1993), 58, 7939].

Получение репродуктивных аминов, необходимых для построения генераций, содержащих указанные функциональные группы, осуществляют в соответствии с описанными в экспериментальной части предписаниями или способами, известными из литературы.

В качестве примера следует назвать

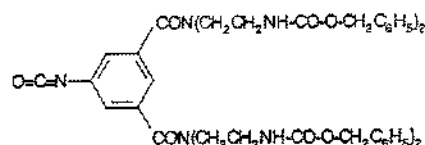
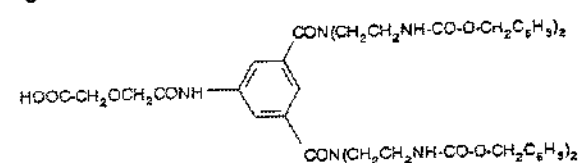
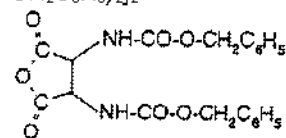
Сложный N^α,N^ε-Ди-бензилоксикарбонил-лизин-п-нитрофениловый эфир,

HOOC-CH₂OCH₂CO-N(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂,

HOOC-CH₂N(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂,
HOOC-CH₂CH₂CO-N(CH₂CH₂NH-CO-CF₃)₂

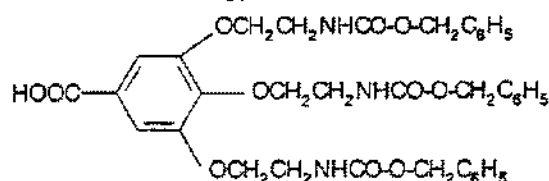
[получают в соответствии с примером 5а, исходя из Бис(трифторацетиламиноэтил)амин вместо Бис(бензилокси-карбониламиноэтил) амина],

HOOC-CH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂]₂,
O=C-N-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-CO-O-CH₂C₆H₅)₂]₂



N-Бензилоксикарбонил-азиридин получают в соответствии с M Zinic et al, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 21-26 (1993).

N-Бензилоксикарбонил-глицин имеется в продаже. Например, в Bachem, Калифорния.

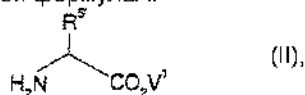


получают согласно C J. Cavallito et al., J Amer Chem Soc, 1943, 65, 2140, исходя из N-CO-O-CH₂C₆H₅-(2-брометил)амин вместо хлористого бензила [A R Jacobson et al., J Med Chem (1991), 34, 2816]

Получение комплексов и комплексообразователей общей формулы IА и I'Б осуществляется в соответствии с методиками, приведенными в экспериментальной части, или аналогичным способом или же известными из литературы способами (см., например, Европейские патентные заявки №0512661, 0430863, 0255471 и 0565930)

Так, например, получение соединений общей формулы I'А может осуществляться, например, благодаря тому, что в качестве предварительной ступени функциональной группы T' служит группа T'', либо в значении защищенной кислотной функции, которую, независимо от кислотозащитных групп R¹, приведенным выше способом можно перевести в свободную кислотную функцию, либо в значении защищенной аминной функции, которую можно деблокировать с помощью известных из литературы способов [Th W Greene, P G M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons (1991), S 309 - 385], а затем перевести в изоцианаты или изотиоцианаты [Methoden der Org Chemie (Houben-Weyl), E4, S 742 - 749, 837 - 843, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1983)] Такие соединения можно получить в соответствии с методиками, представленными в экспериментальной части или аналогичными способами путем моноалкилирования циклов соответствующими амидами α-галогензамещенных карбоновых кислот (в апротонных растворителях, например, в хлороформе)

Получить соединения общей формулы I'Б можно, например, благодаря тому, что в качестве предварительной ступени активированной карбоксильной группы -C*O- служит защищенная кислотная функция, которую, независимо от защитных кислотных групп R¹, описанным выше способом можно перевести в свободную кислотную функцию и активировать с помощью также описанных выше, известных из литературы способов Такие соединения можно получить в соответствии с приведенными в экспериментальной части методиками или аналогичными способами или, например, благодаря тому, что производную аминокислоты общей формулы II

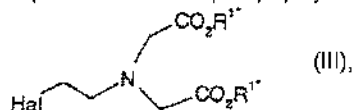


где R⁵ имеет значение, указанное для R⁵, причем, при необходимости9 содержащиеся в R⁵ гидроксильные или карбоксильные группы, при необходимости, имеются в защищенной форме и

V¹ означает линейную или разветвленную C₁-C₆-алкильную группу, бензильную группу, триме-

тилсилильную, триизо-пропилсилильную группу, 2,2,2-трифторэтоксигруппу или 2,2,2-трихлорэтоксигруппу, причем V¹ отличается от R¹,

подвергают взаимодействию с алкилирующим агентом общей формулы III



где

R¹ означает защитную группу и

Hal означает атомгалогена, как, например, Cl, Br или I предпочтительным является, однако/ Cl (см также M A Williams, H Rapoport, J Org Chem 58, 1151, (1993))

Предпочтительными производными аминокислот являются сложные эфиры α-аминокислот естественного происхождения

Реакция соединения (II) с соединением (III) осуществляется предпочтительно в процессе буферированной реакции алкилирования, причем в качестве буфера служит водный фосфатный буферный раствор Взаимодействие проходит при значениях pH 7 - 9, предпочтительно, однако, при pH 8 Концентрация буфера может составлять 0,1 - 2,5М, предпочтительно, однако, используют 2М-фосфатный буферный раствор Температура алкилирования может лежать между 0° и 50°С, предпочтительна комнатная температура

Реакцию проводят в полярном растворителе, как, например, ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан Предпочтительно применение ацетонитрила

Фармацевтическое средство согласно изобретению получают также известным способом, суспендируя или растворяя в водной среде комплексные соединения согласно изобретению, при необходимости, с добавлением обычно используемых вгаленовой практике добавок, а затем, при необходимости, стерилизуя суспензию или раствор Пригодными добавками являются, например, физиологически приемлемые буферы (как, например, триметамин), добавки комплексообразователей или слабых комплексов (как, например, диэтилтриаминакислота или соответствующие кальциевые каскадные полимерные комплексы) или, если требуется, электролиты, как, например, хлористый натрий или, если требуется, антиоксиданты, как, например, аскорбиновая кислота

Если для энтерального накопления или иных целей желательны суспензии или растворы средств согласно изобретению в воде или в физиологическом соляном растворе, то их смешивают с одним или несколькими обычно применяемыми вгаленовой практике вспомогательными веществами [к примеру, метилцеллюлоза, лактоза, маннит] и/или с ферментами [например, лецитин, Tween®, Myl®] и/или с ароматическими веществами для коррекции вкусовых качеств (например, эфирные масла)

В принципе также можно получать фармацевтические средства согласно изобретению даже без выделения комплексных солей В любом случае, особую тщательность следует проявить при

образовании хелатов с тем, чтобы соли и растворы солей согласно изобретению были практически свободны от незакомплексированных ионов металлов, оказывающих токсическое действие

Это можно обеспечить, например, с помощью цветных индикаторов, как, например, ксиленоловый оранжевый, путем контрольного титрования во время процесса получения. Изобретение относится поэтому также к способу получения комплексных соединений и их солей. В качестве последней гарантии безопасности остается очистка комплексной соли

Фармацевтические средства согласно изобретению содержат предпочтительно 1 мкмоль - 1 моль/л комплексной соли и, как правило, добавляются в количествах 0,0001 - 5 ммоль/кг. Они предназначены для энтерального и парэнтерального применения. Комплексные соединения согласно изобретению используют

1 для ЯМР- и рентгенодиагностики - в виде их комплексов с ионами элементов с порядковыми номерами 21 - 29, 39, 42, 44 и 57 - 83,

2 для радиодиагностики и радиотерапии - в виде их комплексов с радиоизотопами элементов порядковых номеров 27, 29, 31, 32, 37 - 39, 43, 49, 62, 64, 70 и 77

Средства согласно изобретению удовлетворяют многосторонним требованиям в отношении пригодности в качестве контрастных средств для ядерно-спиновой томографии. Так, например, они особенно пригодны для того, чтобы после орального или парэнтерального применения улучшать выразительную способность полученного с помощью ядерно-спиновой томографии снимка путем повышения интенсивности сигнала. Далее, они проявляют высокую эффективность действия, которая необходима, чтобы тело подвергать воздействию, по возможности, меньшего количества посторонних веществ, и хорошую переносимость, которая необходима для того, чтобы поддерживать неагрессивный характер исследований

Хорошая растворимость в воде и незначительная осмолярность средства согласно изобретению позволяют получать высококонцентрированные растворы, позволяющие поддерживать в соответствующих границах объемную нагрузку на кровообращение и сбалансировать разбавление жидкостью организма, т.е. диагностическое средство для ЯМР должно быть в 100 - 1000 раз более водо-растворимым, чем применяемое для ЯМР-спектроскопии. Далее, средство согласно изобретению не только обладает высокой стабильностью in-vitro, но также неожиданно имеет высокую стабильность in-vivo, так что освобождение или обмен не связанных в комплексе с помощью ковалентной связи, самих по себе ядовитых ионов в промежутки времени, за который новые контрастные средства снова полностью выделяются, идет чрезвычайно медленно

В общем, средства согласно изобретению в качестве диагностического средства для ЯМР добавляются в количестве 0,0001 ÷ 5 ммоль/кг, предпочтительно 0,005 - 0,5 ммоль/кг. Подробности описаны, например, в [H. J. Weinmann et al., Am J of Roentgenology 142, 619 (1984)]

Особенно низкие дозировки (менее 1 мг/кг веса тела) органоспецифического диагностического средства для ЯМР применяют, например, для обнаружения опухолей или сердечных инфарктов

Далее, комплексные соединения согласно изобретению предпочтительно используют в качестве реактивов на восприимчивость и в качестве реактива на изменения для in-vivo - спектроскопии

Средства согласно изобретению, благодаря благоприятным радиоактивным свойствам и хорошей стабильности содержащихся в них комплексных соединений, пригодны также в качестве диагностических средств в радио диагностике. Подробности их применения и дозирования описывают в "Radioisotopes for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida

Другим способом, формирующим изображение/основанным на применении радиоизотопов, является позитронно-эмиссионная томография, в которой используют эмитирующие позитроны изотопы, как, например, ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co и ^{68}Ga (Heiss, W.D., Phelps, M.E., Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983)

Соединения согласно изобретению неожиданным образом оказываются пригодными также для дифференцирования злокачественных и доброкачественных опухолей в области барьера между кровью и мозгом. Они отличаются тем, что они полностью удаляются из тела и таким образом хорошо переносимы

Так как вещества согласно изобретению накапливаются в злокачественных опухолях (никакой диффузии в здоровые ткани, но высокая проницаемость для емкостей с опухолями), то они могут оказать помощь также при лучевой терапии злокачественных опухолей. Они отличаются от соответствующих диагностических средств лишь количеством и типом применяемого изотопа. Целью при этом является разрушение клеток опухоли с помощью богатой энергией коротковолнового облучения при возможно меньшей ширине распространения. Для этого используют переменное воздействие содержащихся в комплексах металлов (как, например, железо или гадолиний) ионизированными облучениями (например, рентгеновскими лучами) или с помощью нейтронных лучей. Благодаря этому эффекту, заметно повышается локальная лучевая доза в том месте, где находится комплекс металла (например, в опухолях). Для того, чтобы генерировать одинаковую дозу облучения в злокачественной опухоли, можно при применении таких металлокомплексов значительно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани и таким образом избежать вредных побочных воздействий на пациента. Сопряженные металлокомплексы согласно изобретению пригодны, поэтому также для применения в качестве радиосенсибилизирующего вещества при лучевой терапии злокачественных опухолей (например, использование эффекта Мессбауера при нейтроноуплавляющей терапии)

Соответствующими эмитирующими β -лучи ионами являются, например, ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga и ^{90}Y . Пригодными, обладающими неболь-

шим временем полураспада эмитирующими α -лучи ионами являются, предпочтительно, например, ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi и ^{214}Bi , причем предпочтителен ^{212}Bi . Пригодным ионом, эмитирующим протоны и электроны, является ^{156}Gd , который можно получить из ^{157}Gd путем захвата нейтронов.

Если средство согласно изобретению предназначено для применения в предложенном R. L. Mills et al [Nature Vol 336, (1988), S 787] варианте лучевой терапии, то центральный ион является производным изотопа Мессбауера, как, например ^{57}Fe или ^{151}Eu .

При применении in-vivo терапевтических средств согласно изобретению их можно использовать вместе с соответствующим носителем, как, например, сыворотка или Физиологический соляной раствор, и вместе с другим протеином, как, например, человеческий сывороточный альбумин (Human Serum Albumin). Дозирование зависит при этом от вида клеточного повреждения, примененного иона металла и вида способа, формирующего изображение.

Терапевтические средства согласно изобретению принимают парентерально, например, i.v.

Подробно применение радиотерапии описано, например, R. W. Kozak et al. TIBTEC, Oktober 1986, 262.

Средства согласно изобретению прекрасно подходят для применения в качестве контрастных средств в рентгенографии, причем особенно следует отметить, что с ними не наблюдают при биофармакологических исследованиях признаков анафилактических реакций, известных для содержащих иод контрастных средств. Особенно ценны они из-за благоприятных абсорбционных свойств в области повышенных напряжений нитрубки в вычислительной субтракционной технологии.

В общем, средства согласно изобретению для применения в качестве контрастного средства для рентгенографии дозируются по аналогии с примером диатризоата меплимина в количествах 0,1 - 5 ммол/кг, предпочтительно 0,25 - 1 ммол/кг.

Подробно применение контрастных средств для рентгенографии обсуждается, например, у Barke, "Einfuehrung in die Roentgenodiagnostik", G. Thieme, Stuttgart, New York (1977).

В целом удалось синтезировать новые комплексообразователи, металлокомплексы и комплексные соли металлов, которые раскрывают новые возможности в диагностической и терапевтической медицине.

Нижеследующие примеры служат для более подробного пояснения предмета изобретения.

Пример 1

а) 1,4,7-Трис(N,N'-добензилоксикарбонил-лизил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

49,07г (95,9 ммол) сложного эфира ди- α -лизин-N-гидроксисукцинимид и 5г (29 ммол) циклена (1,4,7,10-тетраазациклододекан) растворяют в смеси, состоящей из 200мл толуола и 100мл диоксана. Добавляют 9,7г (95,9 ммол) триэтиламина и нагревают в течение 12 часов до 70°C. Подвергают испарению до получения твердого вещества, осадок растворяют в 600мл дихлорметана и экстрагируют 3 раза с помощью, соответственно,

200мл 5%-ного водного раствора карбоната калия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и подвергают выпариванию в вакууме до получения твердого продукта. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: этилацетат/этанол = 15/1).

Выход 29,61г (75% от теор.) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ

расчетн. C 65,28 H 6,81 N 10,29

получили C 65,41 H 6,97 N 10,10

б) 1-(Карбоксиметоксикацетил)-4,7,10-трис(N,N'-добензил-оксикарбонил-лизил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

К 28г (20,56 ммол) соединения из заглавия примера 1а (растворенного в 200мл тетрагидрофурана) добавляют 3,58г (30,86 ммол) ангидрида дигликолевой кислоты и 6,24г (61,72 ммол) триэтиламина. Подогревают в течение 6 часов до 50°C. Раствор выпаривают в вакууме до получения твердого вещества, заливают 300мл дихлорметана и дважды экстрагируют, соответственно, 150-мл 5%-ного водного раствора соляной кислоты. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния, выпаривают в вакууме до твердого состояния, и остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: дихлорметан/метанол = 20/1).

Выход 27,65г (91%) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ

расчетн. C 63,40 H 6,55 N 9,48

получили C 63,21 H 6,70 N 9,27

в) 1-[5-(4-Нитрофенокси)-3-оксаглутарил]-4,7,10-трис(N,N'-добензилоксикарбонил-лизил)-1,4,7,10-тетраазацикло-додекан

14,78г (10 ммол) описанной в примере 1б) карбоновой кислоты, растворенной в 150мл дихлорметана, вначале смешивают с 1,53г (11 ммол) 4-нитрофенолом, а затем при 0°C с 2,27г (11 ммол) дициклогексилкарбодиимида. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре отсасывают от дициклогексилмочевины, фильтрат сгущают и подвергают вторичному осаждению из изопропанола. Из полученного маслянистого продукта удаляют маточный раствор путем декантации, масло поглощается дихлорметаном, и продукт сгущают в вакууме. Получают 15,4г (96,3%) застывшего в виде пены твердого вещества.

Элементный анализ

расчетн. C 63,11 H 6,24 N 9,64

получили C 62,98 H 6,31 N 9,80

г) Бис [2-(бензилоксикарбониламино)-этил]-амин

51,5г (500 ммол) диэтилентриамин и 139мл (1 ммол) триэтиламина растворяют в дихлорметане и при -20°C смешивают с 161г бензилцианформиата в дихлорметане, а затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По окончании реакции упаривают в вытяжном шкафу, осадок погружают в диэтиловый эфир, органическую фазу промывают раствором карбоната натрия и высушивают над сульфатом натрия. Фильтрат смешивают с гексаном, осадок отфильтровывают и высушивают.

Выход 163,4г (88% от теор.)

Элементный анализ

расчетн С 64,67 Н 6,78 N 11,31

получили С 64,58 Н 6,83 N 11,28

д) триамид-N,N,N',N'',N'''-гексакис[2-(бензилоксикарбониламино)-этил]тримезиновой кислоты

13,27г (50ммол) треххлористой тримезиновой кислоты (Aldrich) и 34,7мл (250ммол) триэтиламина растворяют в диметил формами де и при 0°C смешивают с 65,0г (175ммол) описанного в примере 1г) амина, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выпаривают в вакууме, а осадок хроматографируют с этилацетатом на силикагеле

Выход 39,4г (62% от теор.) Элементный анализ

расчетн С 65,24 Н 5,95 N 9,92

получили С 65,54 Н 5,95 N 9,87

е) Полностью защищенный 36-мерный бензилоксикарбонил-полиамин, построенный из ядра-триамида N,N,N',N'',N'''-Гексакис(2-аминоэтил)-тримезиновой кислоты и шести описанных в примере 1б) аминозащищенных гексааминмонокарбонных кислот

1,27г (1ммол) описанного в примере 1д) гексабензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 60мин С помощью диэтилового эфира заканчивают начавшееся образование осадка, полученный гексаамин-гидробромид промывают (простым) эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки подвергают дальнейшему разложению

Выход 0,95г (количественно)

Затем гекса-амин-гидробромид растворяют в 150мл ДМФ, смешивают с 15,99г (10ммол) описанного в примере 1в) активного сложного 4-нитрофенильного эфира и с 4,05г (40ммол) триэтиламина, перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выпаривают в вакууме до твердого состояния. Остаток растворяют в этилацетате, затем последовательно промывают водой, разбавленной натриевой щелочью и насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, и фильтрат выпаривают до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: дихлорметан / метанол = 18/2)

Выход 6,55г (71% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 63,63 Н 6,59 N 10,48

получено С 53,83 Н 6,70 N 10,29

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 9246 (M + Na⁺)

ж) 1-(Бензилоксикарбонилметил)-4,1,10-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан (в качестве натрийбромидного комплекса)

20г (38,87ммол) 1,4,7-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекана (DO3A-трис-трет-бутилового сложного эфира, полученного по EP 0299795, пример 22а, растворяют в 100мл ацетонитрила. Затем добавляют

11,45г - (50ммол) бензилового сложного эфира бромуксусной кислоты и 10,6г (100ммол) карбоната натрия и перемешивают в течение 12 часов. Отфильтровывают соль, выпаривают фильтрат в вакууме до получения твердого вещества и хроматографируют остаток на силикагеле (растворитель: метиленхлорид / метанол = 20/1)

Выход 21,72г (73% от теор.)

Элементный анализ

расчетн С 54,90 Н 7,63 N 7,32 Na 3,00 Br 10,44

получили С 54,80 Н 7,72 N 7,21 Na 2,89 Br 10,27

з) 1-(Карбоксиметил)-4,7,10-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,1,10-тетраазаациклододекан (в качестве натрийбромидного комплекса)

20г (26,12ммол) соединения из заглавия примера, 1ж) растворяют в 300мл изопропанола и добавляют 3г палладиевого катализатора (10% Pd / C). Проводят гидрирование в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывают катализатор, и упаривают фильтрат до получения твердого вещества

Выход 17,47г (99% от теор.) бесцветного аморфного порошка

Элементный анализ

расчетн С 49,78 Н 7,76 N 8,29 Na 4,44 Br 11,83

получили С 49,59 Н 7,59 N 8,17 Na 4,40 Br 11,70

и) (4-Карбокси-2-оксо-3-азабутил)-4,7,10-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан

К 10г (14,80ммол) соединения из заглавия примера 1з) (растворенного) в диметилформамиде добавляют 1,73г (15ммол) N-гидроксисукцинимид и охлаждают до 0°C, затем добавляют 4,13г (20ммол) дициклогексилкарбодиимида и перемешивают 1 час при комнатной температуре. Охлаждают до 0°C и затем добавляют 5,1г (50ммол) триэтиламина и 2,25г (30ммол) глицина. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавшую в осадок мочевину и упаривают фильтрат в вакууме до получения твердого вещества. Остаток заливают водой и дважды экстрагируют с помощью метиленхлорида. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: метиленхлорид / метанол = 15/1)

Выход 8,20г (88% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 57,21 Н 8,80 N 11,12

получили С 57,10 Н 8,91 N 11,03

к) 36-мерный каскадный N-(5-DO3A-ил-4-оксо-азапентаноил)полиамид на основе описанного в примере 1е) 36-мерного полиамина

[DO3A = 1,4,7-Трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаацикло-додекан]

1,84г (0,2ммол) описанного в примере 1е) 36-мерного бензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого во-

дорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 5 часов с помощью диэтилэфира завершают начавшееся выпадение в осадок, получившийся 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки вводят в описанную ниже реакцию

Выход (количественно) 1,5г

14,7г (20ммоль) описанной в примере 1и) карбоновой кислоты, 3,0г (20ммоль) 1-гидроксibenзотриазола и 6,4г (10ммоль) 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-тетрафторбората 1,1,3,3-тетраметилпурония (TBTU, Pebac Limited, UK) растворяют в ДМФ и перемешивают в течение 15мин. Раствор затем смешивают с 10,3мл (60ммоль) N-этилдиизопропиламина и с 1,5г (0,2ммоль) описанного выше 36-мерного амин-гидробромид и в течение 4 дней перемешивают при комнатной температуре. По окончании реакции упаривают в вакууме, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте при 0°C, в течение ночи перемешивают при комнатной температуре, упаривают в вакууме и остаток смешивают с простым эфиром. Вещество отсасывают, промывают простым эфиром, высушивают в вакууме, затем промывают водой, натриевой щелочью с pH 7, и раствор подвергают очистке через ультрафильтрационную мембрану YM3, Amicon (cut off 3000D). Фильтрат затем фильтруют и высушивают замораживанием.

Выход 3,61г (72% от теор.) хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 8,9%

Элементный анализ

расчетн С 44,86 Н 5,87 N 15,34 Na 10,92

получили С 45,09 Н 5,80 N 15,44 Na 10,51

1) 36-мерный Gd-комплекс описанного в приведенном выше примере лиганда

2,5г (0,1ммоль) описанной в предыдущем примере 1к) натриевой соли кислоты комплексообразователя подкисляют в воде 5мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725мг (2ммоль) Cd₂O₃ и осуществляют комплексообразование в течение 2-х часов при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат подвергают ультраочистке с помощью устройства YM3 (AMICON®) и с помощью добавки (попеременно) катионообменной смолы IR 120 (H⁺ - форма) и анионообменной смолы IRA 410 (OH⁻ - форма) ультрафильтрату придают минимальную проводимость. Отфильтровывают ионообменные смолы, и фильтрат подвергают сушке замораживанием.

Выход 1,96г (70% от теор.) бесцветного хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 7,4%

Определение Gd (AAS) 19,9%

MALDI-TOP-Масс-спектр Molpeak около 25 905 (расч 25 911Da)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 39,35 Н 5,15 Cd 21,85 N 13,46

получили С 39,08 Н 5,29 Cd 21,03 N 13,68

T - релаксация (H₂O) 18,0 ± 0,2(п/ммоль сек)

(плазма) 21,5 ± 0,5(л/ммоль сек)

Общее остаточное количество в организме после внутривенного ввода (0,1ммольгадолиния/кг

веса тела) через 14 дней, крыса) 1,09 ± 0,17% дозы

Соответствующий комплекс европия показывает следующие значения

кролик 0,23 ± 0,12% дозы

мышь 0,46 ± 0,1% дозы

Пример 2

а) Сложный бензиловый эфир бромпропионилглицина

К 100г (296,4ммоль) сложного глицинбензилового эфира соли п-толуолсульфокислоты и 33,0г (326,1ммоль) триэтиламина, растворенным в 400мл метилхлорида, добавляют по капле 55,9г (326,1ммоль) хлорида 2-бромпропионовой кислоты. Температуру поддерживают не выше 5°C. По окончании добавления производят перемешивание в течение 1 часа при 0°C, затем еще 2 часа при комнатной температуре. Добавляют 500мл ледяной воды и с помощью 10%-ного водного раствора соляной кислоты устанавливают значение pH водной фазы, равное 2. Отделяют органическую фазу, по одному разу промывают 300мл 5% водного раствора соды и 400мл воды. Высушивают органическую фазу над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток подвергают перекристаллизации из диизопропилового эфира.

Выход 68,51г (75% от теор.) бесцветного кристаллического порошка

Элементный анализ

расчетн С 46,76 Н 7,19 N 4,54 Br 25,99

получили С 46,91 Н 7,28 N 4,45 Br 25,81

б) 1-[4-(Бензилоксикарбонил)-1-метил-2-оксо-3-азабутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

К 55,8г (324,4ммоль) 1,4,1,10-

тетраазациклододекана, растворенного в 600мл хлороформа, добавляют 50г (162,2ммоль) соединения из заглавия примера 2а) и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют 500мл воды, отделяют органическую фазу и промывают еще дважды соответственно 400мл воды. Высушивают органическую фазу над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель хлороформ / метанол / вода = 10 : 5 : 1).

Выход 40,0г (63% от теор.) слегка желтоватого вязкого масла

Элементный анализ

расчетн С 61,36 Н 8,50 N 17,89

получили С 61,54 Н 8,68 N 17,68

в) 1-[4-(Бензилоксикарбонил)-1-метил-2-оксо-3-азабутил]-4,7,10-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,7,10-тетрааза-циклододекан натрийбромидный комплекс)

К 20г (51,08ммоль) соединения из заглавия примера 2б) и 17,91 (169ммоль) карбоната натрия в 300мл ацетонитрила добавляют 33г (169ммоль) сложного трет-бутилового эфира бромуксусной кислоты и перемешивают 24 часа при 60°C. Охлаждают до 0°C, отфильтровывают от солей и упаривают фильтрат до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель этилацетат / этанол 15 : 1). Содержащие продукт фракции упаривают, и остаток

подвергают перекристаллизации из диизопропилаэфира

Выход 34,62г (81% от теор.) бесцветного кристаллического порошка

Элементный анализ

расчетн С 54,54 Н 7,59 N 8,37 Na 2,74 Br 9,56

получено С 54,70 Н 7,65 N 8,24 Na 2,60 Br 9,37

г) 1-(4-Карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-4,7,10-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан натрийбромидный комплекс

30г (35,85ммол) соединения из п. 2в) растворяют в 500мл изопропанола и добавляют 3г палладиевого катализатора (10% Pd / C). Проводят гидрирование в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают в вакууме до получения твердого вещества и подвергают перекристаллизации из ацетона

Выход 22,75г (85% от теор.) бесцветного кристаллического порошка

Элементный анализ

расчетн С 49,88 Н 7,89 N 9,38 Na 3,07 Br 10,71

получили С 49,75 Н 7,81 N 9,25 Na 2,94 Br 10,58

д) 1-[4-(4-Нитрофеноксикарбонил)-1-метил-2-оксо-3-азабутил]-4,7,10-трис(трет-бутоксикарбонилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан натрийбромидный комплекс

37,3г (50ммол) описанной в предыдущем примере 2г) карбоновой кислоты в 500мл дихлорметана смешивают с 7,6г (55ммол) 4-нитрофенола и охлаждают до 0°C. После добавки 10,8г (52,5ммол) дициклогексилкарбодиимида перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем при повторном охлаждении отсасывают от выпавшей в осадок дициклогексилмочевины, и фильтрат упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток подвергают перекристаллизации из этилацетата

Выход 40,3г (92% от теор.) слегка желтоватого порошка

Элементный анализ

расчетн С 51,21 Н 6,97 N 9,68 Na 2,65 Br 9,21

получили С 51,06 Н 7,07 N 9,82 Na 2,40 Br 8,77

е) 36-мерный каскадный -N-(5-DO3A-ил-4-оксо-3-азагексаноил)полиамид на основе описанного в примере 1е) 36-мерного полиамина

1,84г (0,2ммол) описанного в примере 1е) 36-мерного бензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным бромистым водородом в ледяной уксусной кислоте. По истечении 5 часов с помощью диэтилэфира завершается начавшееся осаждение, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром, высушивают в вакууме и подвергают разложению без дополнительной промывки

Выход 1,5г (количественно)

1,5г описанного 36-мерного амин-гидробромид в 100мл ДМФ смешивают с 17,4г (20ммол) описанного в примере 2д) активного сложного п-нитрофенилового эфира. Затем в течение одного часа добавляют каплями раствор 5,05г (50ммол) триэтиламина в 20мл ДМФ настолько медленно, чтобы образующийся вначале осадок снова мог раствориться. Перемешивание проводят в течение ночи при 45°C, затем раствор сгущают в вакууме, остаток растворяют при 0°C в трифторуксусной кислоте и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Проводят упаривание в вакууме, остаток перемешивают с диэтилэфиром, осадок отсасывают и высушивают в вакууме. Кислый сырой продукт растворяют затем в воде, с помощью разбавленной натриевой щелочи устанавливают pH 7 и производят ультрафильтрацию через мембрану AMICON® YM3 Das Retentat (ультрафильтрат) высушивают замораживанием. Выход 4,0г (78% от теор.)

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 9,3%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 45,74 Н 6,05 N 15,01 Na 10,68

получили С 45,84 Н 5,93 N 15,22 Na 10,20

ж) 36-мерный-Cd-комплекс описанного в предыдущем примере лиганда

2,5г (0,1ммол) описанной в предыдущем примере 2е) натриевой соли кислоты комплексообразователя подкисляют в воде 5мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725мг (2ммол) Gd₂O₃ и в течение 2 часов проводят комплексообразование при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат пропускают через устройство YM3 (AMICON*) с целью ультрафильтрации и фильтрат обрабатывают попеременно добавками катионообменной смолы IR 120 (в форме H⁺) и анионообменной смолы IRA 410 (в форме OH⁻) с целью установления минимальной проводимости. Отфильтровывают от (ионо)обменных смол 0 и фильтрат высушивают замораживанием

Выход 2,14г (74% от теор.) бесцветного хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 8,7%

Определение Gd (AAC) 19,4%

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 26 426 Da (расч. 26/416 Da)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 40,24 Н 5,32 Gd 21,43 N 13,20

получили С 39,97 Н 5,50 Gd 21,19 N 13,32

T_g-репаксация (H₂O) 17,5 ± 0,1(л/ммол с)

(плазма) 18,2 ± 0,2(л/ммол с)

Общее остаточное количество в организме после внутривенного введения (0,1ммол гадолиния/кг веса тела, по истечении 14 дней, крыса) 1,74 ± 0,22% дозы

Соответствующий комплекс европия показывает следующие значения

Кролик 0,32 ± 0,16% дозы

мышь 1,0 ± 0,1% дозы

Пример 3

а) 1,4,7-трис(N-бензилоксикарбонилглицил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

29,37г (95,9ммол) сложного эфира Z-Глицин-N-гидроксисукцинимид и 5г (29ммол) циклена

(1,4,7,10-тетраазациклододекана) растворяют в смеси, состоящей из 100мл толуола и 50мл диоксана. Добавляют 9,7г (95,9ммоль) триэтиламина и нагревают 12 часов до 70°C. Упаривают до получения твердого вещества, погружают остаток в 400мл дихлорметана и три раза экстрагируют с помощью, соответственно, в каждом случае 200мл 5%-ного водного раствора карбоната калия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: этилацетат / этанол = 15 / 1).

Выход 17,52г (81% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 61,20 Н 6,35 N 13,15

получили С 61,07 Н 6,45 N 13,01

б) 1-(Карбоксиметоксиацетил)-4,7,10-трис(N-бензилокси-карбонилпиперидин)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

К 17г (22,79ммоль) соединения из заглавия примера 3а) (растворенного в 100мл тетрагидрофурана) добавляют 3,97г (34,19ммоль) ангидрида дигликолевой кислоты и 6,92г (68,38ммоль) триэтиламина. Нагревают 6 часов до 50°C. Раствор упаривают в вакууме до получения твердого вещества, загружают в 250мл дихлорметана и дважды экстрагируют с помощью в каждом случае 100мл 5%-ного водного раствора соляной кислоты. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния, упаривают в вакууме до получения твердого вещества, и остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель: дихлорметан / метанол = 20 / 1).

Выход 17,48г (89% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 58,53 Н 5,96 N 11,38

получили С 58,37 Н 5,81 N 11,45

в) Бис[2-(N_α,N_ε-Дибензилоксикарбонил-пизиламино)-этил]-амин

4,03г (10ммоль) диэтилентриамин растворяют в 100мл THF, смешивают с 2,02г (2,77мл / 20ммоль) триэтиламина и 11,25г (21ммоль) сложного п-нитрофенилового эфира N,N'-дибензилоксикарбонил-пизина (O.W. Lever et al, J Heterocyclic Chem, 23, 900 - 903 (1986) и перемешивают в течение 3-х часов при комнатной температуре. Полученную густую суспензию дополняют простым эфиром до 250мл, перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, объемный осадок отсасывают и промывают смесью ТГФ / эфир = 1 / 1 в количестве 100мл, а затем еще раз эфиром. После сушки в вакууме при 40°C получают 8,7г (97,1% от теор.) бесцветного порошка

Элементный анализ

расчетн С 64,34 Н 6,86 N 10,94

получили С 64,20 Н 6,97 N 10,81

г) триамид N,N,N',N',N'',N'''-Гексакис[2-(N_αN_ε-дибензил-оксикарбонил-пизиламино)-этил]тримезиновой кислоты

1,43г (1,6ммоль)

бис[2-(N,N-дибензилоксикарбонил-пизиламино)-этил]-амина

в 20мл ДМФ смешивают с 1,39мл (1,01г, 10ммоль) триэтиламина и 0,11г (0,4ммоль) трихлорида тримезиновой кислоты (Aldrich), перемешивают в

течение 2-х часов во льду и в течение ночи - при комнатной температуре. Затем сгущают в вакууме, погружают в этилацетат и промывают разбавленной натриевой щелочью, 1М соляной кислотой и полунасыщенным раствором NaCl и высушивают над сульфатом натрия. После добавки активированного угля фильтруют через тефлоновый мембранный фильтр, фильтрат сгущают (1,5г), снова растворяют в примерно 5мл этилацетата и хроматографируют на силикагеле со смесью этилацетат / метанол (18 / 2)

Выход 0,9г (79,1%) бесцветного порошка

Элементный анализ

расчетн С 64,61 Н 6,48 N 10,38

получили С 64,45 Н 6,60 N 10,28

д) Полностью защищенный 36-мерный бензилоксикарбонил-полиамин, построенный из ядра триамида N,N,N',N',N'',N'''-гексакис[2-(пизиламино)-этил] тримезиновой кислоты и двенадцати триамин-монокарбоновых кислот

2,84г (1ммоль) описанного в предыдущем примере 3г) 12-мерного бензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 3-х часов с помощью диэтилового эфира завершают начавшееся выпадение осадка, полученный 12-мерный амин-гидробромид промывают эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки вводят в описываемую ниже реакцию. Выход 2,2г (количественно)

17,2г (20ммоль) описанной в примере 3б) циклен-карбоновой кислоты, 3г (20ммоль) 1-гидроксibenзотриазола и 6,4г (20ммоль) 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-тетрафторбората 1,1,3,3-тетраметилурония (TBTU, Rebec Limited, UK) растворяют в ДМФ и перемешивают в течение 15мин. Затем раствор смешивают с 10,3мл (60ммоль) N-этилдизопропиламина и 2,2г (1ммоль) описанного выше 12-мерного амин-гидробромид и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По окончании реакции упаривают в вакууме, и остаток хроматографируют на силикагеле со смесью дихлорметан / метанол (17 / 3)

Выход 9,6г (84,5% от теор.) бесцветного порошка

Элементный анализ

расчетн С 59,31 Н 6,20 N 12,94

получили С 59,20 Н 6,03 N 13,19

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 11 384 (M+Na⁺)

е) 36-мерный каскадный N-(5-DO3A-ил-4-оксо-3-азапентаноил)полиамид на основе описанного в примере 3е) 36-мерного полиамида

2,27г (0,2ммоль) описанного в примере 3д) 36-мерного бензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным бромистым водородом, растворенным в ледяной уксусной кислоте. Через 5 часов с помощью диэтилового эфира завершают начавшееся выпадение осадка, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки вводят в описываемую ниже реакцию

Выход 1,9г (количественно)

14,7г (20ммол) описанной в примере 1и) карбоновой кислоты, 3г (20ммол) 1-гидроксибензотриазола и 6,4г (20ммол) 2-(1Н-бензотриазол-1-ил-тетрафторбората 1,1,3,3-тетраметилурония (TBTU, Pebec Limited, UK) растворяют в ДМФ и перемешивают в течение 15мин. Затем раствор смешивают с 10,3мл (60ммол) N-этилдиизопропиламина и с 1,9г (0,2ммол) описанного выше 36-мерного амин-гидробромид и в течение 4 дней перемешивают при комнатной температуре. По окончании реакции проводят упаривание в вакууме, остаток растворяют при 0°C в трифторуксусной кислоте, перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, упаривают в вакууме, и остаток перемешивают с простым эфиром. Вещество отсасывают, промывают простым эфиром, высушивают в вакууме, с помощью 2Н натриевой щелочи устанавливают pH 7, и раствор очищают через ультрафильтрационную мембрану YM3, Amicon® (cut off 3000Da). Фильтрат окончательно фильтруют и высушивают замораживанием.

Выход 3,93г (75% от теор.) хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 5%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчеты С 44,48 Н 5,75 N 16,05 Na 9,98

получили С 44,77 Н 5,91 N 15,96 Na 9,50

ж) 36-мерный Gd-комплекс описанного в примере 3е лиганда

2,6г (0,1ммол) описанной в примере 3е) натриевой соли кислоты комплексообразователя подкисляют в воде с помощью 5мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725мг (2ммол) Gd₂O₃ и проводят комплексообразование в течение 2-х часов при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат подвергают ультрафильтрации через YM3 (AMICON®), и фильтрат подвергают попеременной обработке катионообменной смолой IR 120 (форма H⁺) и анионообменной смолой IRA 410 (форма OH⁻) с целью обеспечения минимальной проводимости. Ионнообменные смолы отфильтровывают, фильтрат высушивают замораживанием.

Выход 2,22г (72% от теор.) бесцветного, хлопьеобразного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 8,9%

Определение гадопиния (AAC) 18,5%

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 28 058 Da (расч. 28 049Da)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 39,44 Н 5,10 Gd 20,18 N 14,23

получили С 39,56 Н 5,26 Gd 19,88 N 14,09

Пример 4

а) 36-мерный каскадный N-(5-DO3A-ил-4-оксо-3-азазексаноил)полиамид на основе описанного в примере 3е 36-мерного полиамина

2,27г (0,2ммол) описанного в примере 3д) 36-мерного бензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Через 5 часов с помощью диметилэфира завершают начавшее-

ся выпадение осадка, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки подвергают дальнейшему разложению.

Выход 1,9г (количественно)

1,9г описанного выше 36-мерного амин-гидробромид в 100мл ДМФ смешивают с 17,4г (20ммол) описанного в примере 2д) активного сложного п-нитрофенильного эфира. В течение 1 часа добавляют затем по капле раствор 5,05г (50ммол) триэтиламина в 20мл ДМФ настолько медленно, чтобы образующийся поначалу осадок мог снова перейти в раствор. Перемешивают в течение ночи при 45°C, затем раствор сгущают в вакууме, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте при 0°C и в течение ночи перемешивают при комнатной температуре. Упаривают в вакууме, остаток смешивают с диэтилэфиром, осадок отсасывают и высушивают в вакууме. Кислый сырой продукт растворяют затем в воде, с помощью разбавленной натриевой щелочи устанавливают pH7 и подвергают ультрафильтрации через мембрану YM3, AMICON®. Фильтрат высушивают замораживанием.

Выход 4,0г (72,9 от теор.)

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 7,5%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 45,30 Н 5,92 N 15,73 Na 9,78

получили С 45,56 Н 6,10 N 15,65 Na 9,47

б) 36-мерный Gd-комплекс описанного в предыдущем примере 4а лиганда

2,74г (0,1ммол) описанной в предыдущем примере 4а натриевой соли кислоты комплексообразователя подкисляют в воде с помощью 5мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725мг (2ммол) Gd₂O₃ и в течение 2-х часов подвергают комплексообразованию при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат подвергают ультрафильтрации через YM3 (AMICON®), и фильтрат далее подвергают попеременной обработке катионообменной смолой IR 120 (H⁺ - форма) и анионообменной смолой IRA 410 (OH⁻ - форма) с целью обеспечения минимальной проводимости. Ионнообменные смолы отфильтровывают, и фильтрат высушивают замораживанием.

Выход 2,46г (77,8% от теор.) бесцветного, хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 9,7%

Определение Gd (AAC) 18,1%

MALDI-TOF-Масс-спектр Molpeak около 28 563Da (расч. 28 554Da)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расч С 40,28 Н 5,26 Gd 19,83 N 13,98

получили С 40,01 Н 5,40 Gd 19,68 N 14,11

Пример 5

а) 1,7-Бис(бензилоксикарбонил)-4-гидроксисукцинил-1,4,7-триазагептан

К 50г (134,6ммол) 1,7-

бис(бензилоксикарбонил)-1,4,7-триазагептана

(пример 1г) в 500мл тетрагидрофурана добавляют 20,20г (201,9ммол) ангидрида янтарной кислоты и 40,86г (403,8ммол) триэтиламина и перемешивают в течение ночи при 40°C. Упаривают до получения твердого вещества, погружают остаток в 1000мл

дихлорметана и дважды промывают соответственно 500мл 5%-ной соляной кислоты. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают до получения твердого вещества. Остаток хрома тографируют на силикагеле (растворитель дихлорметан / метанол = 20 : 1).

Выход 56,0г (93% от теор.) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ

расчетн. С 59,05 Н 6,53 N 9,39

получили С 59,17 Н 6,69 N 9,27

б) сложный эфир N-гидроксисукцинимид 1,7-бис(бензилоксикарбонил)-4-гидроксисукцинил-1,4,7-триазагептана

К 56г (125,14ммоль) соединения из заглавия примера 5а), (растворенного) в 300мл дихлорметана, добавляют 14,4г (125,14ммоль) N-гидроксисукцинимид. Охлаждают до 0°C и добавляют 28,4г (137,66ммоль) дициклогексилкарбодиимида. Затем перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывают, и фильтрат упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток подвергают перекристаллизации из смеси простой эфира/2-пропанол.

Выход 62,01г (91% от теор.) кристаллического бесцветного вещества.

Элементный анализ

расчетн. С 57,35 Н 5,92 N 10,29

получили С 57,24 Н 5,99 N 10,12

в) 1,4,7-трис[7-бензилоксикарбониламино-5-[2-бензил-оксикарбониламино]-этил]-4-оксо-5-азагептаноил]-1,4,7,10-тетра-азацклододекан

52,22г (95,9ммоль) соединения из заглавия примера 5б) и 5г (29ммоль) циклена (1,4,7,10-тетраазацклододекан) растворяют в смеси из 200мл толуола и 100мл диоксана. Добавляют 9,7г (95,9ммоль) триэтиламина и нагревают в течение 12 часов до 70°C. Упаривают до получения твердого вещества, погружают остаток в 600мл дихлорметана и трижды экстрагируют соответственно 300мл 5%-ного водного раствора карбоната калия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель этилацетат / этанол = 15 : 1).

Выход 28,95г (69 % от теор.) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ

расчетн. С 61,44 Н 7,04 N 11,62

получили С 61,57 Н 6,91 N 11,89

г) 1,4,7-Трис[7-бензилоксикарбониламино-5-[2-бензил-оксикарбониламино]-этил]-4-оксо-5-азагептаноил]-10-гидроксисукцинил-1,4,7,10-тетраазацклододекан

К 28г (19,35ммоль) соединения из заголовка примера 5в, растворенного в тетрагидрофуране, добавляют 2,90г (29ммоль) ангидрида янтарной кислоты и 5,87г (58ммоль) триэтиламина. Нагревают в течение 6 часов до 50°C. Раствор упаривают в вакууме до получения твердого вещества, погружают в 200мл дихлорметана и дважды экстрагируют, соответственно, 10мл 5%-ного водного раствора соляной кислоты. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния, упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель дихлорметан / метанол = 20 : 1).

ток хроматографируют на силикагеле (растворитель дихлорметан / метанол = 20 : 1).

Выход 26,94г (90% от теор.) бесцветного твердого вещества.

Элементный анализ

расчетн. С 60,57 Н 6,84 N 10,87

получили С 60,41 Н 6,95 N 10,75

д) 1,4,7,10,13,16-Гексакис[N-бензилоксикарбонил-β-аланил]-1,4,7,10,13,16-гексаазацклооктадекан

516мг (2ммоль) 1,4,7,10,13,16-гексаазацклооктадекана (гексациклен, Fluka) обезвоживают азеотропно с помощью толуола. К охлажденному раствору гексациклена в толуоле при комнатной температуре добавляют раствор 3,35г (15ммоль) бензилоксикарбонил-β-аланина (сигма) в тетрагидрофуране (ТГФ), а также 3,71г (15ммоль) 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина (EEDQ, Fluka) и перемешивают в течение ночи. По окончании реакции продукт, благодаря добавке гексана, выпадает в осадок, и осадок хроматографируют на силикагеле со смесью дихлорметан / гексан / изопропанол (20 : 10 : 1).

Выход 2,08г (69% от теор.)

Элементный анализ

расчетн. С 62,89 Н 6,50 N 11,28

получили С 62,74 Н 6,32 N 11,50

е) Полностью защищенный 36-мерный бензилоксикарбонил полиамин, построенный из ядра 1,4,7,10,13,16-гексакис(β-аланил)-1,4,7,10,13,16-гексаазацклооктадекана из шести описанных в примере 5г) аминокислот.

1,49г (1ммоль) описанного в предыдущем примере 5д) гексабензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 60мин с помощью диэтилового эфира завершают начавшееся выпадение в осадок, полученный гексаамин-гидробромид промывают простым эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки вводят в описываемую ниже реакцию. Выход 1,2г (количественно).

7,0г (7,5ммоль) описанной в примере 5г) аминокислоты, 1,2г (7,5ммоль) 1-гидроксibenзотриазола и 2,4г (7,5ммоль) 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетрафторбората тетраметилурония (TBTU, Pebo Limited, UK) растворяют в ДМФ и перемешивают в течение 15мин. Этот раствор смешивают затем с 5,16мл (30ммоль) N-этилдиизопропиламина и с 1,2г (1ммоль) описанного выше гексаамингидробромид и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По окончании реакции упаривают в вакууме, и остаток хроматографируют на силикагеле в смеси дихлорметан / метанол (17 : 3).

Выход 8,5г (82% от теор.) бесцветного порошка.

Элементный анализ

расчеты С 61,83 Н 6,59 N 12,15

получили С 61,59 Н 6,71 N 12,02

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 10 397 (M+Na⁺)

ж) 36-мерный Каскадный N-(5-DO3A-ил-4-оксо-3-азазексаноил)полиамид на основе описанного в примере 5д полиамида

2,07г (0,2ммол) описанного в примере 5е) 36-мерного бензилоксикарбониламида растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 5 часов с помощью диэтилофира завершают начавшееся выпадение осадка, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром и высушивают в вакууме и без дополнительной очистки подвергают разложению

Выход 1,7г (количественно)

1,7г описанного выше 36-мерного амин-гидробромид в 100мл ДМФ смешивают с 217,4г (20ммол) описанного в примере 2д) активированного сложного п-нитрофенилового эфира. В течение часа затем добавляют по капле раствор 5,05г (50ммол) триэтиламина в 20мл ДМФ настолько медленно, чтобы образующийся поначалу осадок смог снова перейти в раствор. Перемешивают в течение ночи при 45°C, затем раствор сгущают в вакууме, остаток при 0°C растворяют в трифторуксусной кислоте и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Упаривают в вакууме, остаток перемешивают с диэтилофиром, осадок отсасывают и высушивают в вакууме. Кислый сырой продукт растворяют затем в воде, с помощью натриевой щелочи устанавливают pH7 и подвергают ультрафильтрации через мембрану YM3, Amikon® Retentat высушивают замораживанием

Выход 4,4г (83% от теор.)

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 7,8%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 45,80 Н 6,08 N 15,51 Na 10,18

получили С 45,88 Н 6,23 N 15,66 Na 9,70

з) 36-мерный Gd-комплекс описанного в предыдущем примере 5ж) лиганда

2,65г (0,1ммол) описанной в предыдущем примере 5ж натриевой соли кислоты комплексообразователя подкисляют в воде с помощью 5мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725мг (2ммол) Gd₂O₃ и проводят комплексообразование в течение 2-х часов при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат подвергают ультрафильтрации через YM3 (Amikon®) и Retentat обрабатывают попеременно добавками катионообменной смолы IR 120 (H⁺-форма) и анионообменной смолы ГЕА 410 (ОН-форма) с целью установления минимальной проводимости. Ионнообменные смолы отфильтровывают, и фильтрат высушивают замораживанием

Выход 2,41г (81% от теор.) бесцветного, хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 7,5%

Определение Gd (AAC) 18,7%

MALDI-TOF-Масс-спектр Molpeak около 27 580 Da (расч. 27 566)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 40,52 Н 5,37 Gd 20,54 N 13,72

получили С 40,30 Н 5,50 Gd 20,11 N 13,56

Пример 6

36-мерный Gd-DTPA Моноамид на основе описанного в примере 5е) 36-мерного полиамида

1,04г (0,2ммол) описанного в примере 5е) 36-мерного полибензилоксикарбониламида растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным бромистым водородом в ледяной уксусной кислоте. По истечении 3-х часов с помощью диэтилового эфира завершается начавшееся выпадение в осадок, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром и высушивают в вакууме. Остаток погружают в воду и с помощью добавки 1Н натриевой щелочи доводят до pH 9,5. В этот раствор добавляют 4,35 (10,8ммол) N³-(2,6-диоксоморфолиноэтил)-N⁸-

(этоксикарбонилметил)-3,6-диазаоктан-дикислоты (пример 13а из EP 0331616) в твердой форме, при этом pH с помощью дальнейшей добавки натриевой щелочи поддерживается постоянным около 9,5. По окончании добавления, для омыления сложного этилового эфира DTPA с помощью 5Н натриевой щелочи устанавливают pH 13 и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем с помощью концентрированной соляной кислоты устанавливают pH5, смешивают с 1,96г (5,4ммол) Gd₂O₃, в течение, 30мин перемешивают при температуре 80°C, после охлаждения устанавливают pH 7 и обессоливают через ультрафильтрационную мембрану YM3 AMICON®. Фильтрат затем фильтруют через мембранный фильтр и высушивают замораживанием

Выход 2,58г (92,4% от теор.)

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 9,0%

Определение Gd (AAC) 20,3%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 35,46 Н 4,26 Gd 22,29 N 10,92

Na 3,26

получили С 35,18 Н 4,44 Gd 21,75 N 10,83

Na 3,59

Пример 7

а) 5-Бензилоксикарбониламино-2-[3-(бензилоксикарбонил-амино)-пропил]-валериановая кислота

К 10г (57,39ммол) 4-карбокситетрааминогептана (получено по A. Reissert, Chem Ber 26, 2137 (1893), 27, 979 (1894) в 150мл воды добавляют по капле при 0°C одновременно 24,48г (143,5ммол) сложного бензилового эфира хлормуравьиной кислоты и 5Н водного раствора натриевой щелочи и поддерживают значение pH примерно pH 10. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Дважды экстрагируют с помощью соответственно 150мл сложного этилового эфира уксусной кислоты. Водную фазу осторожно подкисляют 4Н водным раствором соляной кислоты (pH 2) и трижды экстрагируют с помощью соответственно 200мл этилацетата. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения твердого вещества

Выход 24,13г (95% от теор.) стекловидного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 59,05 Н 6,53 N 9,39

получили С 59,19 Н 6,71 N 9,18

б) сложный эфир N-гидроксисукцинимид 5-бензил-оксикарбониламино-2-[3-(бензилоксикарбониламино)пропил]валериановой кислоты

К 24г (54,24ммол) соединения из заглавия примера 7а), растворенного в 100мл дихлорметана, добавляют 6,24г (54,24ммол) N-гидроксисукцинимид. Охлаждают до 0°C и добавляют 12,31г (59,66ммол) дициклогексилкарбодиимида. Затем перемешивают 6 часов при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавшее в осадок твердое вещество 7 и упаривают фильтрат в вакууме до получения твердого вещества. Остаток подвергают перекристаллизации из (смеси) простой эфира/2-пропанол.

Выход 27,51г (94% от теор.) кристаллического бесцветного вещества

Элементный анализ

расчетн. С 62,33 Н 6,16 N 7,79

получили С 62,17 Н 6,03 N 7,85

в) 1,4,7-трис(5-Бензилоксикарбониламино-2-[3-бензил-оксикарбониламино]-пропил]-валерил)-1,4,7,10-тетраазацiclo-додекан

27г (50,04ммол) соединения из заглавия примера 7б) и 2,61г (15,16ммол) циклена (1,4,7,10-тетраазацiclo-додекан) растворяют в смеси из 100мл толуола и 50мл диоксана. Добавляют 3,07г (30,32ммол) триэтиламина и нагревают в течение 12 часов до 70°C. Упаривают до получения твердого вещества, погружают остаток в 300мл дихлорметана и трижды экстрагируют три раза с помощью соответственно 150мл 5%-ного водного раствора карбоната калия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения сухого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель этиловый сложный эфир уксусной кислоты / этанол = 15 / 1).

Выход 13,81г (63% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн. С 66,46 Н 7,26 N 9,69

получили С 66,28 Н 7,39 N 9,51

г) 1-[Карбокси-метоксиацетил]-4,7,10-трис(5-бензил-оксикарбониламино-2-[3-бензил-оксикарбониламино]-пропил]-валерил)-1,4,7,10-тетраазацiclo-додекан

К 13г (9ммол) соединения из заглавия примера 7в) в 80мл тетрагидрофурана добавляют 1,57г (13,5ммол) ангидрида дигликолевой кислоты и 2,73г (27ммол) триэтиламина. Нагревают 6 часов до 50°C. Раствор упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Погружают в 150мл дихлорметана и дважды экстрагируют с помощью соответственно 100мл 5%-ного водного раствора соляной кислоты. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния, упаривают в вакууме до получения твердого вещества 9 и остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель дихлорметан / метанол = 20 / 1).

Выход 12,5г (89% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ,

расчетн. С 64,60 Н 6,97 N 8,97

получили С 64,41 Н 6,85 N 8,90

д) Полностью защищенный 36-мерный бензилоксикарбонил полиамин, построенный из ядра триамида

N,N,N',N',N'',N'''-гексакис(2-аминоэтил)тримезиновой кислоты и шести описанных в примере 7г) аминокислотных гексаамино-монокислот

1,27г (1ммол) описанного в предыдущем примере 1д) гексабензилоксикарбонил-амина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 60 мин с помощью диметилэфира завершается начавшееся выпадение осадка, полученный гексаамин-гидробромид промывают эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки вводят в описываемую ниже реакцию

Выход 0,95г (количественно)

11,7г (7,5ммол) описанной в примере 7г) циклен-карбоновой кислоты, 1,2г (7,5ммол) 1-гидроксibenзотриазола и 2,4г (7,5ммол) 2-(1H-бензотриазол-1-ил) тетрафторбората 1,1,3,3-тетраметилурония (TBTU, Rebec Limited, UK) растворяют в ДМФ и перемешивают в течение 15 мин. Этот раствор смешивают затем с 5,16мл (30ммол) N-этилдиизопропиламина и с 0,95г (1ммол) описанного выше гекса-амин-гидробромид и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По окончании реакции производят упаривание в вакууме и остаток хроматографируют на силикагеле со смесью дихлорметан / метанол (17 / 3).

Выход 7,40г (76% от теор.) бесцветного порошка

Элементный анализ

расчетн. С 64,82 Н 8,99 N 9,93

получили С 64,58 Н 7,11 N 10,04

MALDI-TOF-масс-спектр около 9751 (M+Na⁺)

е) 36-мерный Каскадный N-(5-DO3A-ил-4-оксо-3-азагексаноил)полиамид на основе описанного в примере 7д) полиамина

1,95г (0,2ммол) описанного в примере 7д) 36-мерного бензилоксикарбониламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 5 часов с помощью диэтилового эфира завершают начавшееся выпадение осадка, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают простым эфиром и, высушив в вакууме, без дополнительной очистки подвергают разложению

Выход 1,6г (количественно)

1,6г описанного выше 36-мерного амин-гидробромид смешивают с 17,4г (20ммол) описанного в примере 2д) активного сложного п-нитрофенилового эфира. В течение 1 часа затем добавляют по капле раствор 5,05г (50ммол) триэтиламина в 20мл ДМФ настолько медленно, чтобы образующийся поначалу осадок снова мог перейти в раствор. Перемешивают в течение ночи при 45°C, затем раствор сгущают в вакууме, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте при 0°C и в течение ночи перемешивают при комнатной температуре. Упаривают в вакууме, остаток перемешивают с диэтилэфиром, осадок отсасывают и высушивают в вакууме. Кислый сырой про-

дукт растворяют теперь в вакууме, с помощью разбавленной натриевой щелочи устанавливают pH7 и подвергают ультрафильтрации через мембрану YM3, AMICON®. Фильтрат высушивают замораживанием

Выход 3,9г (76% от теор.)

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 8,0%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 46,59 Н 6,23 N 14,69 Ма 10,46

получили С 46,82 Н 6,47 N 14,55 Na 10,19

ж) 36-мерный Gd-комплекс описанного в предыдущем примере лиганда

2,28г (0,1ммоль) описанной в предыдущем примере 7е натриевой соли кислоты комплексообразователя в воде подкисляют 5мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725мг (2ммоль) Gd₂O₃, и смесь в течение 2-х часов подвергают комплексообразованию при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат подвергают ультрафильтрации через мембрану YM3, AMICON®. Фильтрат подвергают попеременной обработке катионообменной смолой IR 120 (H⁺-форма) и анионообменной смолой IRA 410 (OH⁻-форма) с целью придания минимальной проводимости

Ионообменные смолы отфильтровывают, и фильтрат высушивают замораживанием

Выход 2,08г (72% от теор.) бесцветного, хлопьевидного порошка

Содержание H₂O (Карл-Фишер) 7,0%

Определение Gd (AAC) 19,3%

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 26 915 Da (расч 26 921Da)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 41,09 Н 5,49 Gd 21,03 N 12,96

получили С 41,20 Н 5,60 Gd 20,66 N 13,19

Пример 8

а) 3,5-Бис[4-(бензилоксикарбонил)-2-оксо-1,4-диаза-бутил]бензойная кислота

К 30г (19 - 7,17ммоль) 3,5-диаминобензойной кислоты в 600мл дихлорметана добавляют 123,8г (404,2ммоль) сложного эфира N-з-глицин-N-гидроксисукцинимид. При 0°C в течение 5мин добавляют по капле 60,7г (800ммоль) триэтиламина, растворенного в 100мл дихлорметана, и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Экстрагируют трижды с помощью соответственно 500мл 10%-ной соляной кислоты, высушивают органическую фазу над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток подвергают перекристаллизации из ацетона

Выход 97,87г (95% от теор.) бесцветного, кристаллического твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 59,77 Н 5,02 N 10,72

получили С 59,65 Н 5,17 N 10,59

б) сложный эфир N-Гидроксисукцинимид 3,5-бис[4-(бензилоксикарбонил)-2-оксо-1,4-диазабутил]-бензойной кислоты

К 60г (114,8ммоль) соединения из заглавия примера 8а, растворенного в 300мл дихлорметана, добавляют 13,21г (114,8ммоль) N-Гидроксисукцинимид. Охлаждают до 0°C и до-

бавляют 26,06г (126,3ммоль) дициклогексилкарбодиимида. После этого перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавшее в осадок твердое вещество, и упаривают фильтрат в вакууме до получения твердого вещества. Остаток подвергают перекристаллизации из (смеси) простой эфир/2-пропанол

Выход 65,44г (92% от теор.) кристаллического бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 58,16 Н 4,72 N 11,30

получили С 58,31 Н 4,90 N 11,15

в) 1,4,7-Трис[3,5-бис-(4-бензилоксикарбонил)-2-оксо-1,4-диазабутил]-бензоил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

60г (96,84ммоль) соединения из заглавия примера 8б) и 5,05г (29,34ммоль циклена (1,4,1,10-тетраазацикло-додекана) растворяют в смеси, состоящей из 200мл толуола и 100мл диоксана. Добавляют 5,94г (58,68ммоль) триэтиламина и нагревают в течение 12 часов до 70°C. Упаривают до получения сухого вещества, остаток погружают в 600мл дихлорметана и экстрагируют три раза с помощью соответственно 300мл 5%-ного водного раствора карбоната калия. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния и упаривают в вакууме до получения твердого вещества. Остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель этилацетат / этанол = 15 / 1)

Выход 31,65г (64% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 61,27 Н 5,50 N 13,29

получили С 61,15 Н 5,61 N 13,10

г) 1-(Карбоксиметоксиацетил)-4,7,10-трис[3,5-бис-(4-бензилоксикарбонил)-2-оксо-1,4-диазабутил]-бензоил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

К 30г (17,8ммоль) соединения из заглавия примера 8в, растворенного в 150мл тетрагидрофурана, добавляют 3,1г (26,7ммоль) ангидрида дигликолевой кислоты и 5,4г (53,4ммоль) триэтиламина. Нагревают в течение 6 часов до 50°C. Раствор упаривают в вакууме до получения твердого продукта, погружают в 250мл дихлорметана и дважды экстрагируют, соответственно, 150мл 5%-ного водного раствора соляной кислоты. Органическую фазу высушивают над сульфатом магния, упаривают в вакууме до получения твердого продукта, и остаток хроматографируют на силикагеле (растворитель дихлорметан / метанол = 20 / 1)

Выход 29,83г (93% от теор.) бесцветного твердого вещества

Элементный анализ

расчетн С 59,99 Н 5,37 N 12,44

получили С 59,81 Н 5,45 N 12,29

д) Полностью защищенный 36-мерный бензилоксикарбонил-полиамин, построенный из ядра-триамида N,N,N',N',N'',N''-гексакис(2-аминоэтил)тримезиновой кислоты и шести описанных в примере 8г) аминоксислуженных гексааминомонакарбонных кислот

1,27г (1ммоль) описанного в предыдущем примере 1г) гекса-бензилоксикарбониламина растворяют в уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого во-

дорода в ледяной уксусной кислоте. По истечении 60 мин с помощью диэтилэфира завершают начавшееся выпадение в осадок, полученный гексаамин-гидробромид промывают простым эфиром, высушивают в вакууме и подвергают описанной ниже реакции

Выход 0,95 г (количественно)

13,5 г (7,5 ммоль) описанной в предыдущем примере 8 г) циклен-карбоновой кислоты, 1,2 г (7,5 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола и 2,4 г (7,5 ммоль) 2- (1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилпироний-тетрабората TBTU, Reboc Limited, UK) растворяют в ДМФ и перемешивают в течение 15 мин. Этот раствор затем смешивают с 5,16 мл (30 ммоль) N-этилдиизопропиламина и с 0,95 г (1 ммоль) описанного выше гекса-амин-гидробромид и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. По окончании реакции упаривают в вакууме, и остаток хроматографируют на силикагеле с диэтилом / метанолом в соотношении 8 : 1

Выход 8,75 г (81% от теор.) бесцветного порошка

Элементный анализ

расчетн С 64,34 Н 5,62 N 13,61

получили С 64,22 Н 5,86 N 13,51

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 10 832 (M+Na⁺)

е) 36-мерный Каскадный N-(5-DO3A-ил-4-оксо-3-азазексаноил)полиамид на основе описанного в примере 8 д) полиамина

2,16 г (0,2 ммоль) описанного в примере 8 д) 36-мерного бензилоксикарбонилламина растворяют в ледяной уксусной кислоте и при перемешивании смешивают с 33%-ным раствором бромистого водорода в ледяной уксусной кислоте. Через 5 часов с помощью диэтилового эфира завершается образование осадка, полученный 36-мерный амин-гидробромид промывают эфиром, высушивают в вакууме и без дополнительной очистки подвергают разложению

Выход 1,8 г (количественно)

1,8 г описанного выше 36-мерного амин-гидробромид в 100 мл ДМФ смешивают с 17,4 г (20 ммоль) описанного в примере 2 д) активного сложного п-нитрофенильного эфира. В течение 1 часа добавляют затем по капле раствор 5,05 г (50 ммоль) триэтиламина в 20 мл ДМФ настолько медленно, чтобы образующийся к началу осадок снова мог перейти в раствор. Перемешивают при 45°C в течение ночи, затем раствор сгущают в вакууме, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте при 0°C и в течение ночи перемешивают при комнатной температуре. Сгущают в вакууме, остаток перемешивают с диэтиловым эфиром, осадок отсасывают и высушивают в вакууме. Кислый сырой продукт, наконец, растворяют в воде, с помощью разбавленной натриевой щелочи устанавливают pH=7 и подвергают ультрафильтрации через мембрану YM3, АМИКОН. Фильтрат высушивают замораживанием

Выход 4,6 г (84% от теор.)

Содержание воды (Карл Фишер) 9,5%

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчетн С 47,18 Н 5,66 N 16,08 Na 10,00

получили С 47,31 Н 5,52 N 16,30 Na 9,57

ж) 36-мерный Gd-Комплекс описанного в предыдущем примере лиганда

2,74 г (0,1 ммоль) описанной в предыдущем примере 8 е) натриевой соли кислоты комплексобразователя подкисляют в воде с помощью 5 мл ледяной уксусной кислоты, смешивают с 725 мг (2 ммоль) Gd₂O₃ и подвергают комплексованию в течение 2-х часов при 80°C. После охлаждения раствор фильтруют, срильтрат подвергают ультрафильтрации через YM3 (АМИКОН), и полученный фильтрат с помощью попеременной добавки катионообменной смолы IR 129 (H⁺ - форма) и анионообменной смолы IRA 410 (OH⁻ - форма) устанавливают минимальную проводимость. Ионнообменные смолы отфильтровывают, и фильтрат высушивают замораживанием

Выход 2,27 г (74% от теор.) бесцветного хлопьевидного порошка

Содержание воды (Карл-Фишер) 8,6%

Определение Gd (AAC) 18,2%

MALDI-TOF-масс-спектр Molpeak около 27 992 Da (расч 28 001 Da)

Элементный анализ (в пересчете на безводное вещество)

расчеты С 41,82 Н 5,02 Gd 20,22 N 14,26

получили С 41,99 Н 4,96 Gd 19,87 N 14,40

ПРИМЕР СРАВНЕНИЯ IN VIVO С ВНЕКЛЕТОЧНЫМ КОНТРАСТНЫМ СРЕДСТВОМ

Пригодность описанного в примере 1 л соединения в качестве агента показывают на следующем эксперименте

В качестве подопытного животного служат три крысы весом 200 - 250 г мужского рода (Шеринг-SPF-). Каждому животному вводят по 0,2 мл (соответственно 25 ммоль/л) внутривенно следующего раствора контрастного средства смесь из соответственно 1 части соединения 1 л, далее называемого соединение 1, и диспрозиевого комплекса 3,6,9-три-(карбоксиметил)-ундекадикислоты (Dy-DTPA), далее называемого соединение 2. Через катетер из сонной артерии берут пробы крови через следующие промежутки времени 1, 1, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 мин. Р и В полученных пробах крови измеряют соответственно параллельно концентрации гадопиния (Gd) и диспрозия (Dy) с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии (ICP-AES). Оставшуюся в крови часть введенного контрастного средства соединения 1 (Gd) и соединения 2 (Dy, вещество сравнения) можно сравнить с помощью различной маркировки на одинаковых животных. По концентрациям в крови, с помощью специальных средств математического обеспечения (программа Torfit) можно рассчитать время полуобмена a и b, объемы распределения, а также полную очистку. Таким образом, эти характеристики представляют данные о пребывании соединений в интравасальном пространстве, соотношении распределения в организме и об удалении их

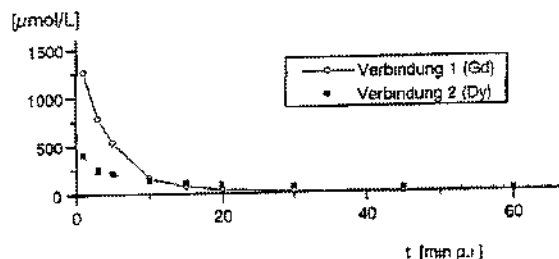
Результаты. Прежде всего в первые моменты времени получаются явно более высокие концентрации соединения 1 б, по сравнению с внеклеточным контрастным средством (соединение 2) (см фиг 1)

Явно более высокие концентрации в крови соединения 1 в первые моменты времени (по сравнению с соединением 2) указывают на заметно меньшие объемы распределения (см также $V_d ss$), т.е. соединение 1 распределяется не как соединение 2 в интравасальном пространстве (сосуды) и во внеклеточном пространстве, а большей частью лишь в интравасальном пространстве. В дальнейшем, однако, уровень в крови быстро снижается, и время очистки или время β -полуобмена соединения 1 заметно меньше, чем при других кровяных пул-агентах. Полная очистка крови от соединения 1 лишь незначительно меньше/ по сравнению с соединением 2, что дает возможность сделать заключение об одинаково хорошей очистке почками.

Таким образом, описанное в примере 1л соединение соответствует требованиям к кровяному пул-агенту: эффективное удаление из крови (через почки), но явно меньший объем распределения, чем при внеклеточном контрастном средстве.

Фиг.

Измеренные концентрации в крови Gd (соединение 1) и Dy (соединение 2) в крысах (n=3)



1 - мкмол/л, 2 - t (мин p.i.), 3 - соединение 1 (Gd), 4 - соединение 2 (Dy)

Таблица

	Соединение 1 (Gd)	Соединение 2 (Dy)	Единица измерения
$\alpha - t^{1/2}$	$3,0 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,5$	мин
$\beta - t^{1/2}$	$36,5 \pm 18,2$	$19,2 \pm 2,5$	мин
$V_d ss$	$0,18 \pm 0,07$	$0,41 \pm 0,04$	л/кг
Полная очистка	$13,6 \pm 1,5$	$16,8 \pm 0,9$	мл/мин*кг

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71