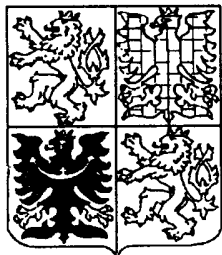


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.09.92
(32) 24.01.91, 22.01.92
(31) 91/9100811, 92/FR9200057
(33) FR, WO
(40) 17.02.93

(21) 2909-92

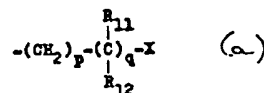
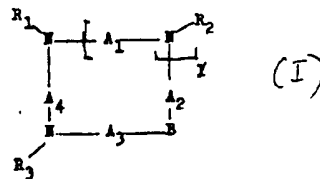
(13) A3

(51) C 07 D 45/06
C 07 D 43/06 403/06
C 07 D 493/04
C 07 D 45/04 405/04
C 07 F 9/6558
A 61 K 49/02
A 61 K 43/00

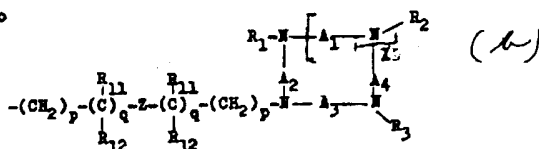
- (71) Guerbet S.A., Villepinte, FR;
(72) Rousseaux Olivier, Aulnay sous Bois, FR;
Schaefer Michel, Lagny, FR;
Bouillot Anne, Boulogne-Billancourt, FR;
Meyer Dominique, Saint Maur Des Fosses, FR;

(54) Makrocyclické nové ligandy s dusíky v cyklu,
způsob jejich přípravy, polymetalické komplexy
a diagnostické i terapeutické přípravky, které
je obsahují

(57) Ligandy obecného vzorce I, kde B znamená skupinu vzorce
= N-W, kde W znamená skupinu vzorce a nebo b, kde X a Z
znamenají zbytek heterocyklu; monometalické a polymeta-
lické komplexy vzniklé z těchto ligandů s kovovými ionty
ze skupiny lanthanidových iontů, iontů přechodných kovů,
barya, vizmutu, olova a radioisotopů ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{90}Y ,
 ^{64}Cu a ^{169}Yb , jakož i fyziologicky přijatelné soli uvedených
komplexů. Látky jsou vhodné v radiologii a podobně.



nebo



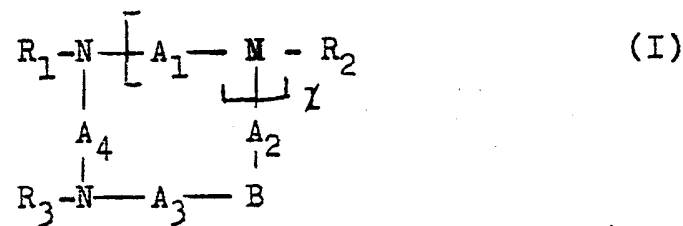
č.j.	053947
božko	22. IX 92
URAD PRO VYVÁDĚNÍ A OBJEVY	patř.

Makrocyclické nové ligandy s dusíky v cyklu, způsob jejich přípravy, polymetalické komplexy a diagnostické i terapeutické přípravky, které je obsahují.

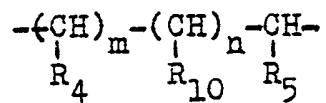
Oblast techniky

Tento vynález se týká nových makrocyclických ligandů s dusíky v cyklu, kovových komplexů těchto ligandů, jakož i terapeutických aplikací těchto komplexů, zvláště na úseku zobrazování nukleární magnetické rezonance, v radiologii pomocí X-paprsků, dále pak použití jako pohyblivých chemických činidel, které lze použít in vivo a v nukleárním lékařství.

Vynález se rovněž týká způsobů přípravy těchto sloučenin. Týká se tedy vynález ligandů obecného vzorce I



kde
 A_1, A_2, A_3 a A_4 , jež mohou být totožné nebo se mohou lišit, znamenají vzájemně nezávisle na sobě seskupení

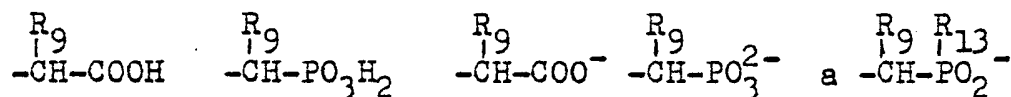


kde m a n jsou totožné či různé číslovky, a to tak, že jejich součet $m + n$ se pohybuje mezi 1 až 5,
 R_4 a R_5 , které mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají volný atom, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou hydroxyalkylovou nebo polyhydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, funkční skupinu, jež umožňuje připojení makrocyccku obecného vzorce I k makromolekule, dále přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém, tak

i v alkylovém zbytku, přímou nebo větvenou hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, nebo přímou či větvenou polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, dále arylovou skupinu, případně substituovanou jedním či více totožnými či různými substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogeny, hydroxylová skupina, nitroskupina nebo alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, polyhydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku či alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, dále aralkylovou skupinu, případně substituovanou jednou či vícekrátě totožnými nebo různými substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogeny, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, hydroxyalkylová či polyhydroxyalkylová skupina vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku nebo alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, přičemž alkylová skupina ve zmíněném aralkylovém zbytku může mít 1 až 6 uhlíkových atomů a může být přímá či větvená,

R_{10} může mít stejné významy, jako R_4 nebo R_5 , dále může znamenat hydroxylovou skupinu nebo ~~alkylovou~~ alkoxylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku,

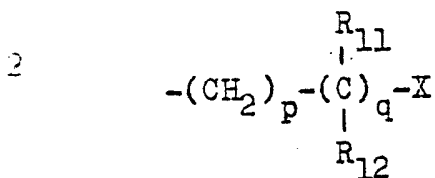
R_1 , R_2 a R_3 , které mohou mít významy totožné nebo různé, mohou znamenat vodík nebo některou ze skupin obecných vzorců



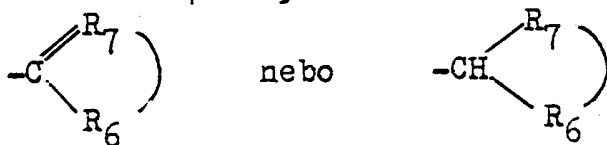
kde R_9 znamená vodík, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou hydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou polyhydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém, tak i alkylovém zbytku,

R_{13} znamená přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou hydroxyalkylvrou nebo polyhydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, přímou nebo větvenou hydroxyalkoxyalkylovou nebo polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v obou organických zbytcích,

B znamená skupinu =N-W, přičemž W znamená seskupení obecného vzorce α

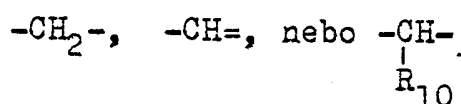


kde p a q jsou totožné ~~číslky~~ nebo různé číslovky od 0 do 6, R_{11} a R_{12} , jež mohou mít významy totožné nebo různé, mají stejný význam jako R_{10} , pokud p má jiný význam, než 0, a mají stejný význam jako R_4 a R_5 , znamená-li p 0, dále X znamená skupinu α

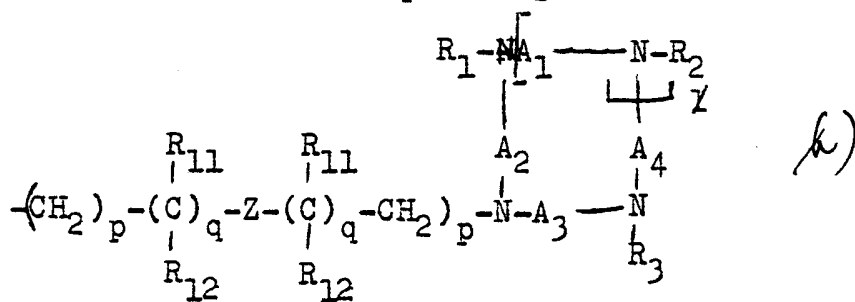


kde R_6 a R_7 tvoří s uhlíkovým atomem, na kterém jsou vázány, heterocyklus, s výhodou složený ze dvou anelovaných kruhů s obsahem až do 12 členů, přičemž 1 až 4 z toho jsou heteroatomy, jako je kyslík, dusík =N=, případně substituovaný skupinou R_8 , tedy =N- R_8 , kde R_8 znamená vodík, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou hydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou polyhydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku nebo přímou či větvenou alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, dále z uvedených heteroatomů fosfor či síra, přičemž heterocyklus může být případně substituován jedním či více substituenty ze skupiny, kterou tvoří hydroxy-

xylová skupina, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená hydroxyalkylová nebo polyhydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxyalkylová skupina a jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkylovém tak i alkoxylovém zbytku, přímá nebo větvená hydroxyalkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, přímá nebo větvená polyhydroxyalkoxyalkylová skupina a jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkylovém tak i alkoxylovém zbytku, a dále může být heterocyklus substituován funkční skupinou, umožňující navázání heterocyklu na makromolekulu, to za omezení, že pokud p a q znamenají 0, pak R₆ a R₇ znamenají některou ze skupin

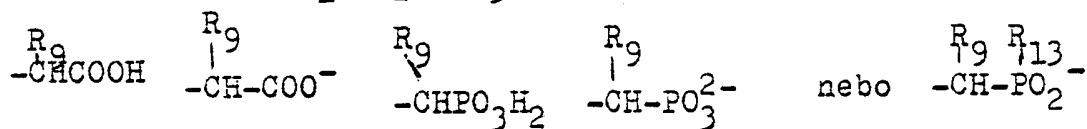


když R₁₀ má významy, jak jde již byly výše uvedeny, nebo znamená W seskupení *h*



kde p, q, R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, A₁, A₂, A₃ a A₄ mají významy, jak zde byly již výše uvedeny a Z znamená heterocyklus, případně ze dvou anelovaných kruhů, obsahující až do 12 členů, z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří kyslík, dusík -N=, případně substituovaný =N-R₈, kde R₈ má významy, jak zde již byly výše uvedeny, dále fosfor nebo síru, přičemž heterocyklus je případně substituován jednou či více ze skupin, jako je skupina hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená monohydroxyalkylová či polyhydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxyalkylová nebo hydroxyalkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku jak

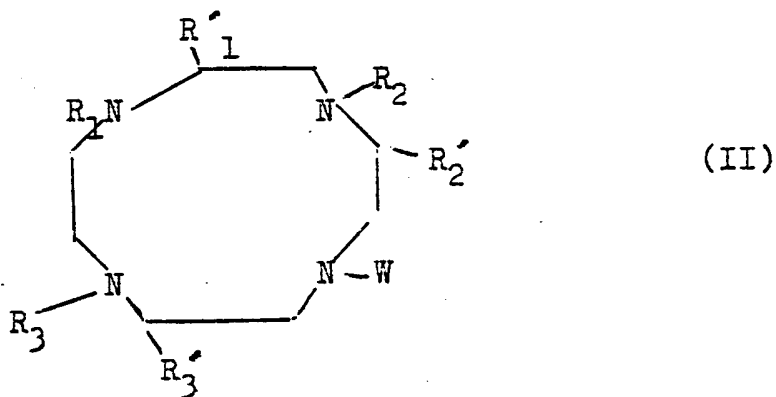
v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku, nebo je substituován funkční skupinou, jež umožňuje vazbu na makromolekulu, γ znamená číslovku od 0 až do 5, to za předpokladu, že nejméně dvě ze skupin R_1 , R_2 a R_3 znamenají



příčemž R_9 a R_{13} mají výše uvedené významy.

Skupiny A_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} a R_{13} se mohou lišit od A_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} a R_{13} v tom kterém případě, jestliže γ , m , n a q mají jiné významy než je 0, nebo je-li přítomno více takových skupin, přičemž vynález se týká i solí těchto sloučenin s anorganickými či organickými báze-
mi nebo bázeckými aminokyselinami.

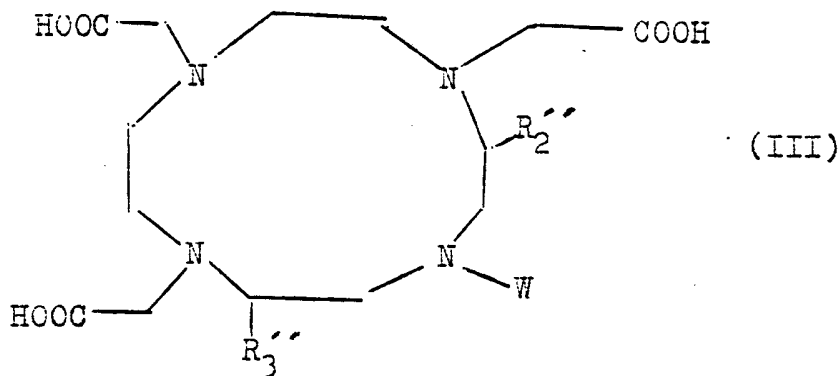
Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny, odpovídající obecnému vzorci II



kde R_1 , R_2 , R_3 a W mají významy, jak zde byly uvedeny výše a R_1' , R_2' a R_3' , jež mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají skupinu R_4 nebo R_5 .

Zvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 a R_3 znamenají skupinu $-CH_2COOH$.

Mezi těmito sloučeninami tvoří další výhodnou skupinu sloučeniny obecného vzorce III



kde R_2'' a R_3'' mají význam vodíkového atomu, methylové či ethylové skupiny a W má významy, jak zde byly již uvedeny výše.

Za výhodné skupiny ve smyslu označení X lze uvést tyto: thienylovou, dihydrothienylovou, tetrahydrothienylovou, furylovou, dihydrofurylovou, tetrahydrofurylovou, pyranylovou, dihydropyranylovou, tetrahydropyranylovou, pyrrolylovou, 2H-pyrrolylovou, dihydropyrrolylovou, tetrahydropyrrolylovou, imidazolylovou, pyrazolylovou, pyridylovou, 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridylovou, pyrazinylovou, pyrimidinylovou, pyridazinylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, furazanylovou, pyrrolidinylovou, Δ^2 -pyrrolinylovou, imidazolidinylovou, Δ^2 -imidazolinyllovou, pyrazolidinylovou, Δ^3 -pyrazolinyllovou, piperidinylovou, piperazinylovou, morfolinylovou, pyranylovou, tetrahydropyranylovou, tetrazoylovou, dioxanylovou a dioxolanylovou skupinu, případně substituovanou jednou či více skupinami ze substituentů, jako je skupina hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená hydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená polyhydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v alkoxylovém i alkylovém zbytku, přímá nebo větvená hydroxyalkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku jak v alkoxylovém tak i alkylovém zbytku nebo přímá či větvená polyhydroxyalkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v alkoxylovém či alkylovém zbytku.

Jako výhodné skupiny lze jmenovat skupinu: pyrrolidinylovou, imidazolylovou, oxazolylovou, pyrrolylovou, pyridylovou,

pyranylovou, tetrahydropyranylovou, furylovou, dihydrofurylovou, tetrahydrofurylovou, dioxanylovou, oxazinylovou, thienylovou, morfolinylovou, piperidinylovou a dioxolanylovou, v kterýchžto skupinách je dusíkový atom případně substituován alkylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou hydroxyalkylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou polyhydroxyalkylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou alkoxylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, a heterocyklus sám je případně substituován jednou či více skupinami, jako je skupina hydroxylová, merkaptoskupina, alkylová či hydroxyalkylová s jedním až šesti atomy uhlíku.

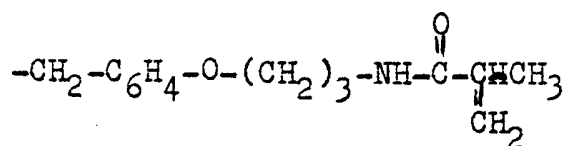
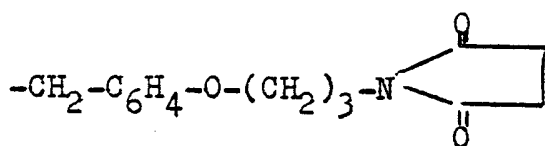
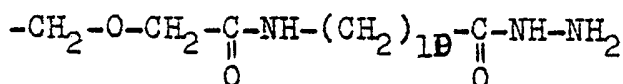
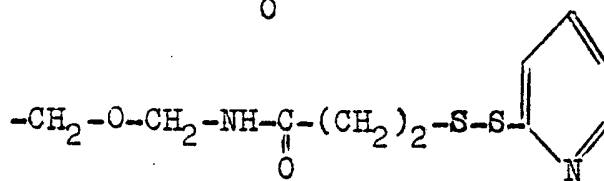
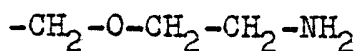
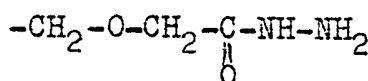
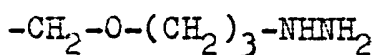
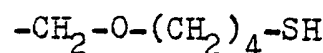
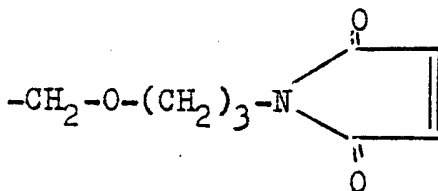
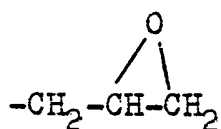
Dále pak jako výhodné skupiny X, pokud sestávají ze dvou anelovaných kruhů, lze jmenovat tyto: benzofurylovou, isobenzofurylovou, chromenylovou, indolizinylovou, isoindolylovou, indolylovou, indazolylovou, purinylovou, chinolylovou, ftalazinylovou, chinazolinyllovou, pteridinylovou, isochromanylovou, indolinylovou a isoindolinylovou a ty mohou být případně substituovány jednou či vícekrát skupinami, jako je hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená hydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená polyhydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxyalkylová skupina, jakož i přímá i větvená hydroxyalkoxyalkylová skupina i přímá či větvená polyhydroxyalkoxyalkylová skupina vždy s jedním až šesti atomy uhlíku v obou organických zbytcích.

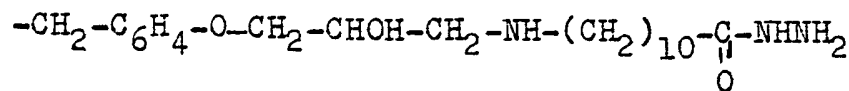
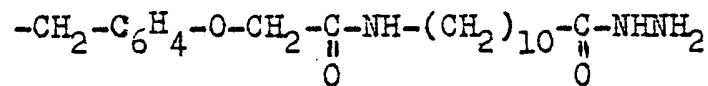
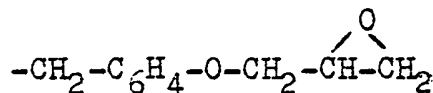
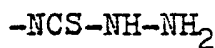
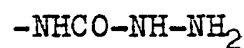
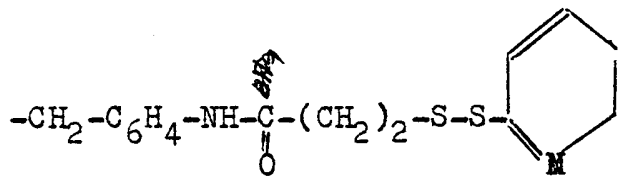
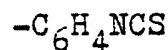
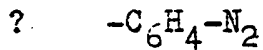
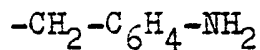
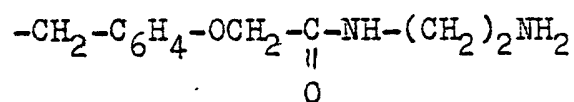
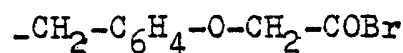
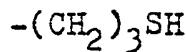
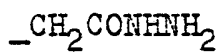
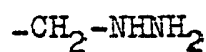
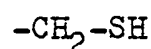
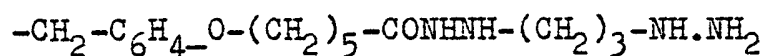
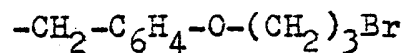
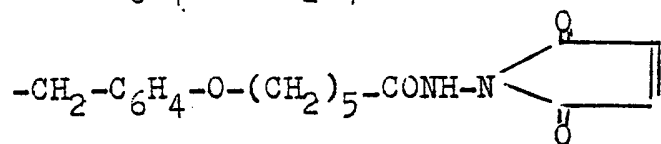
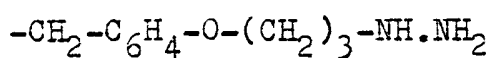
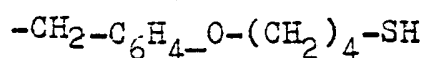
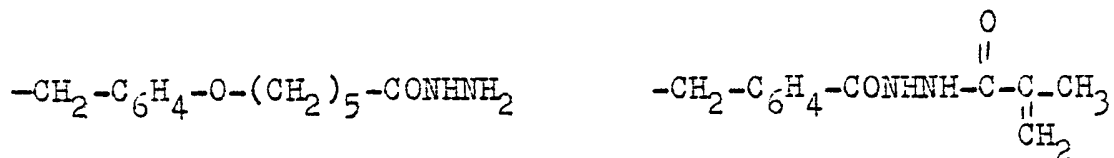
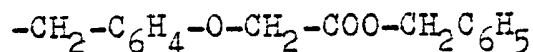
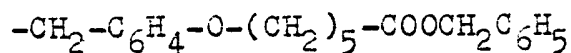
Mezi výhodnými skupinami Z lze jmenovat tyto: thiofendiylovou, dihydrothiofendiylovou, tetrahydrothiofendiylovou, furandiylovou, dihydrofurandiylovou, tetrahydrofurandiylovou, pyrandiylovou, dihydropyrandiylovou, tetrahydrofurandiylovou, pyrroldiylovou, 2H-pyrroldiylovou, dihydropyrroldiylovou, tetrahydropyrroldiylovou, imidazoldiylovou, pyrazoldiylovou, pyridindiylovou, 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridindiylovou, pyrazindiylovou, pyrimidindiylovou,

pyridazindiylovou, thiazoldiylovou, isothiazoldiylovou, oxazol-
diylovou, isoxyzoldiylovou, furazandiylovou, pyrrolidindiylovou,
 Δ^2 -pyrrolindiylovou, imidazoldiylovou, Δ^2 -imidazolindiylovou,
pyrazolidindiylovou, Δ^3 -pyratolindiylovou, piperidindiylovou,
piperazindiylovou, morfolindiylovou, pyrandiylovou, tetrahydro-
pyrandiylovou, tetrazoldiylovou, dioxadiylovou, dioxolandylovou,
benzofurandylovou, isobenzofurandylovou, chromandylovou,
indolizindiylovou, pyrindiylovou, chinolindiylovou, ftalazindi-
ylovou, chinazolindiylovou, pteridindiylovou, isochromandylovou,
indoldiylovou, isoindodiylovou, indazoldiylovou, indolindiylovou,
a isoindolindiylovou.

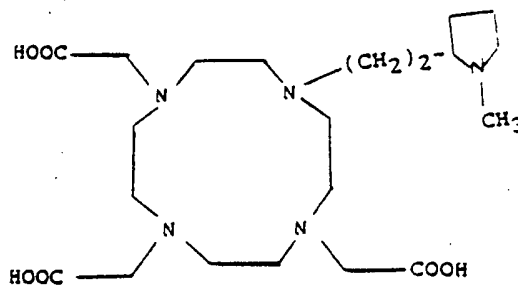
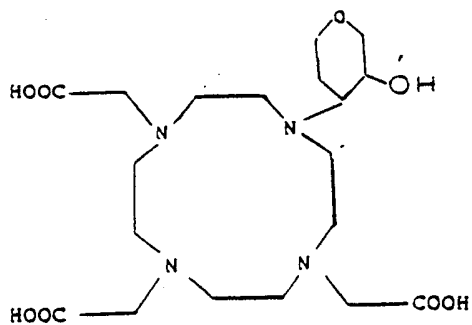
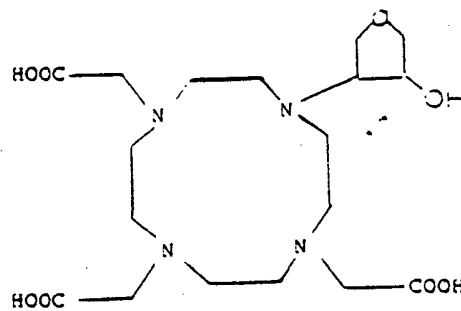
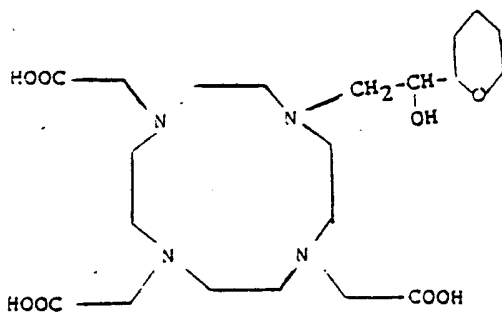
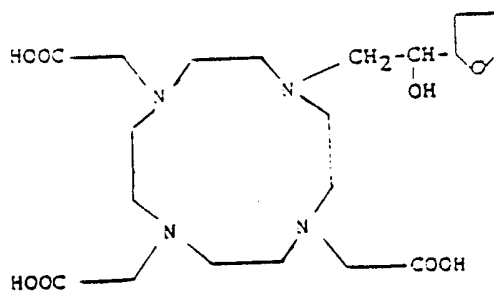
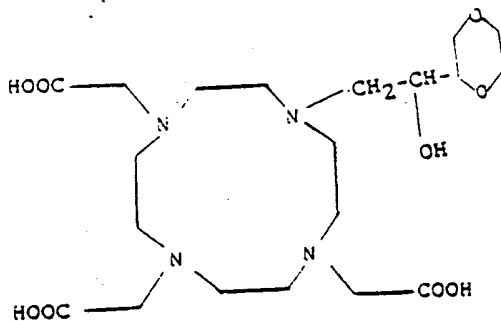
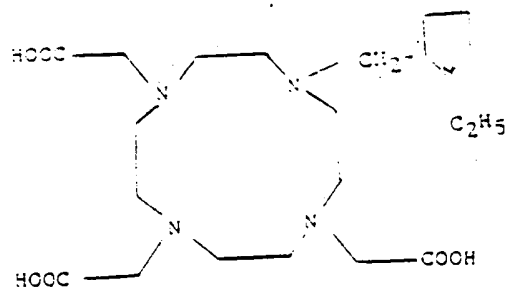
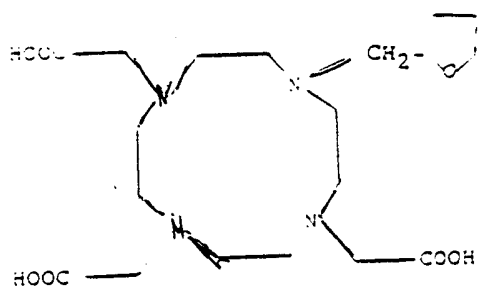
Obecně řečeno, výhodnými heterocykly jsou ty látky, ve
kterých je heteroatom umístěn v poloze β - se zřetelem na du-
síkový atom makrocyklu.

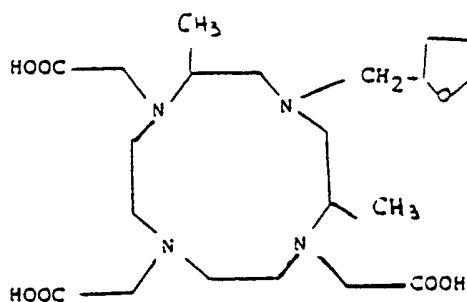
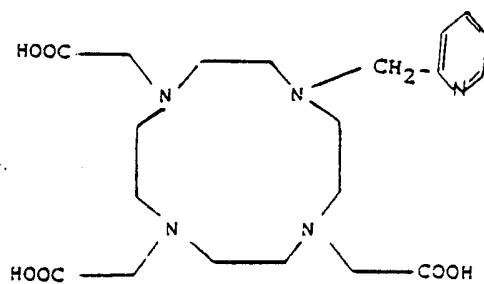
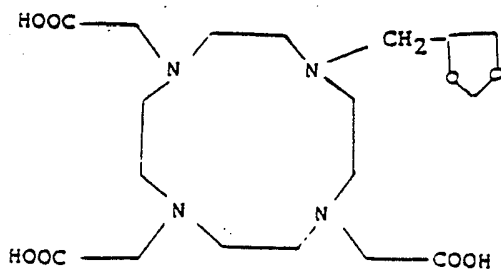
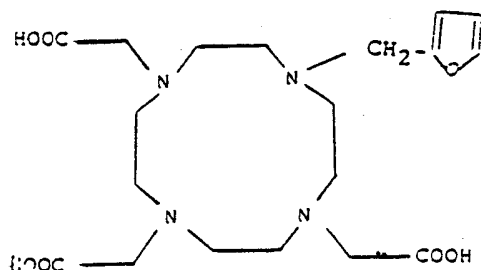
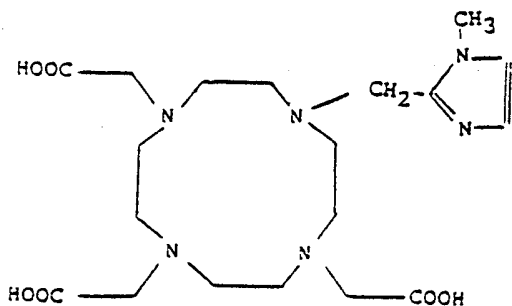
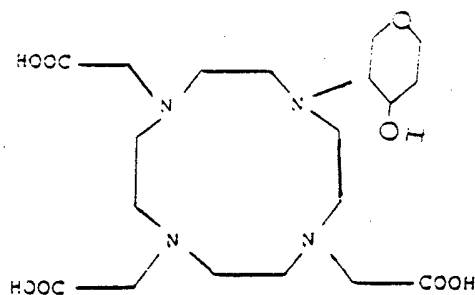
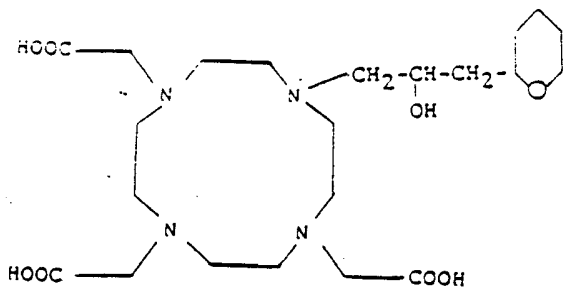
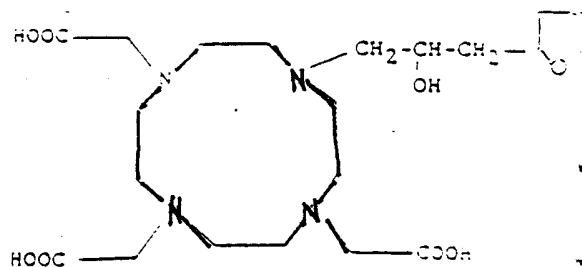
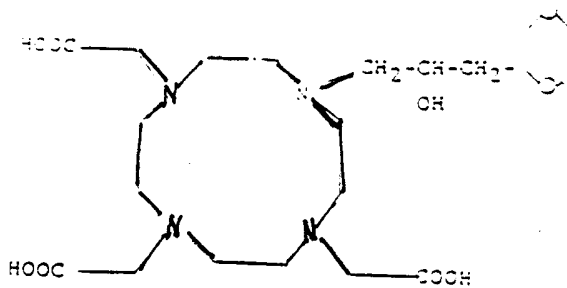
Mezi funkčními skupinami, které umožňují navázání makromo-
lekuly na makrocyklus nebo heterocykluc, lze uvést zvláště tyto
skupiny:

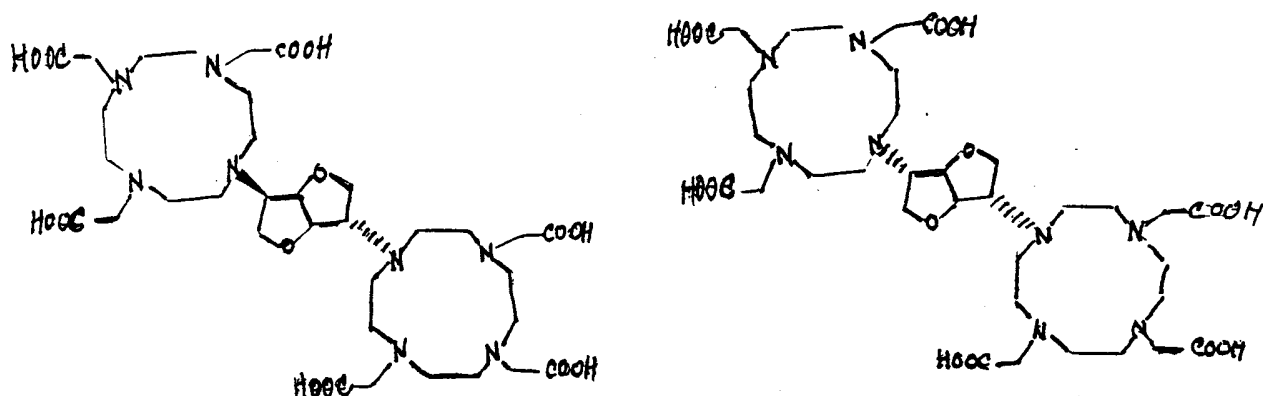




Za zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I lze označit tyto dále uvedené látky:







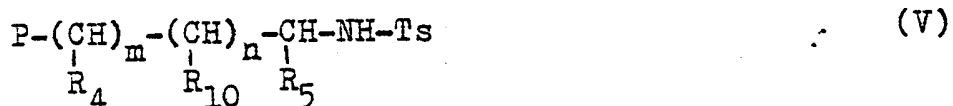
Z makromolekul přicházejí v úvahu např. albumin, anti-látky, zvláště monoklonální antilátky, fragmenty antilátek, azialoglykoproteiny nebo polymery, jakou jsou např. dextran nebo polylysin.

Ligandy obecného vzorce I se mohou připravovat dále uvedeným sledem reakčních stupňů:

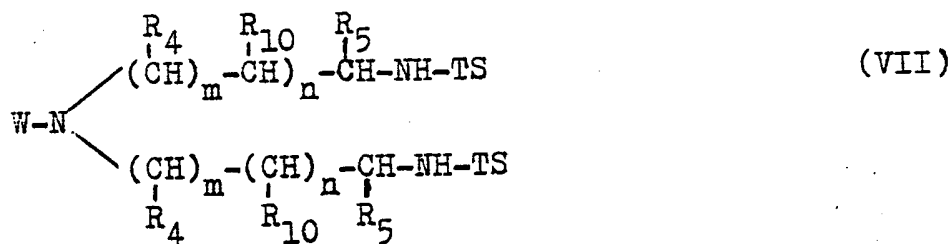
a) reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



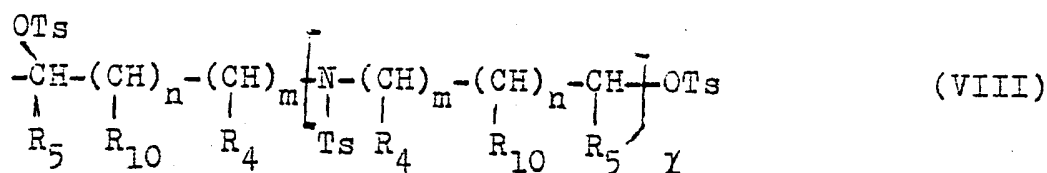
kde W má významy jak byly uvedeny zde výše, se sloučeninou obecného vzorce V



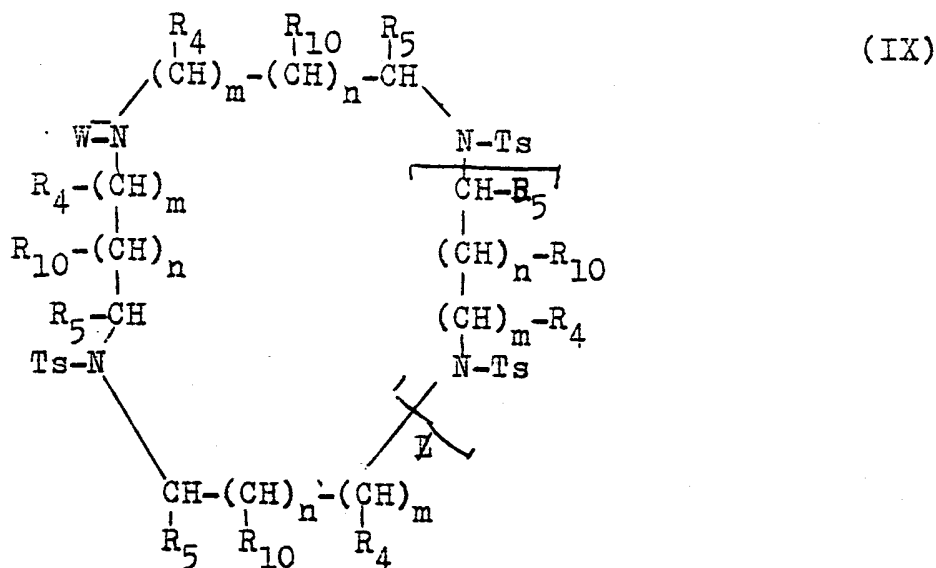
kde R_4 , R_5 , R_{10} , m a n mají dříve již zde uvedené významy, P znamená odštěpitelnou skupinu, jako je skupina mesyloxylová či tosyloxylová, dále atomy bromu, chloru či jodu, a Ts znamená tosylovou skupinu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce VII



b) na sloučeninu obecného vzorce VII se působí sloučeninou obecného vzorce VIII:



kde γ má významy, jak zde již byly uvedeny, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce IX



- c) odstraní se tosylová skupina, a
 d) alkyluje se získaná sloučenina.

Tosylová skupina se může odstranit, a to zvláště dobře - reakcí sloučeniny obecného vzorce IX, buď působením roztoku bromovodíku v octové kyselině za varu pod zpětným chladičem, jak je to popsáno v WO 8 602 352

nebo zahříváním v roztoku koncentrované kyseliny sírové asi na 100°C, jak je to popisováno v Evropském patentovém spise EP 287 465

nebo působením sodíku v kapalném amoniaku, jak je to popsáno v Helv.Chim.Acta 71, (1988), str.685,

nebo působením sodíku v butanolu za teploty asi 100°C, jak to bylo popsáno v Helv.Chim.Acta 73, 716 (1990).

Alkylační reakci lze provést buď

- a) buď přímo reakcí sloučeniny, získané ve stupni c) s kyselinou chloroctovou nebo jejím esterem, jak to bylo popsáno

v Evropském patentovém spise EP 287 465,

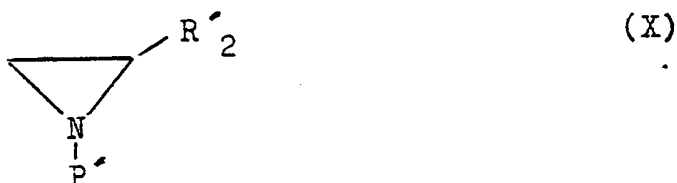
b) nebo nepřímo reakcí sloučeniny ze stupně c) s esterem kyseliny α -bromoctové nebo α -chloroctové, jako je odpovídající terc.-butylester, v dimethylacetamidu nebo dimethylformamidu za přítomnosti báze, jak to bylo popsáno v Evropském patentovém spise EP 299 795, nebo s ethylesterem kyseliny bromoctové v ethanolu za přítomnosti uhličitanu ~~caesného~~ ^{caesného}, jak to bylo popsáno v J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1989. 794 s následujícím zmýdelněním získané sloučeniny za použití běžných postupů zmýdelňování, jako je třeba reakce s nadbytkem trifluoroctové kyseliny (za teploty místnosti) v případě terc.butylesteru, ~~xxxx~~ jak se to popisuje v Evropském patentovém spisu EP 299 795.

Skupina sloučenin obecného vzorce II, uvedeného výše, se může také připravovat tímto sledem reakčních stupňů:

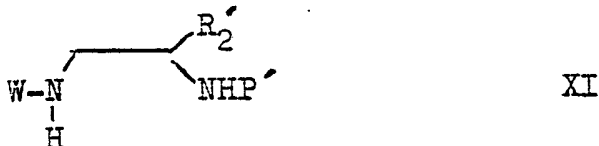
a) reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



kde W má výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce X



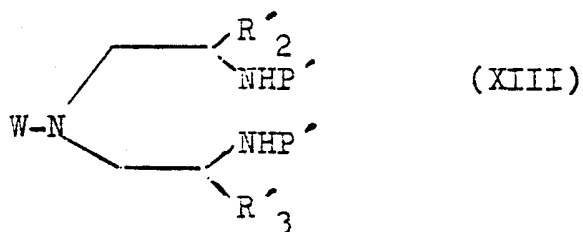
kde R'_2 má výše uvedené významy a P' znamená tosylovou, mesylovou, fenylsulfonylovou nebo 4-methoxyfenylsulfonylovou skupinu, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce XI



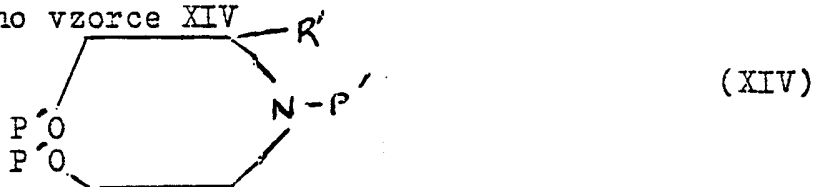
b) na sloučeninu obecného vzorce XI se působí sloučeninou obecného vzorce XII



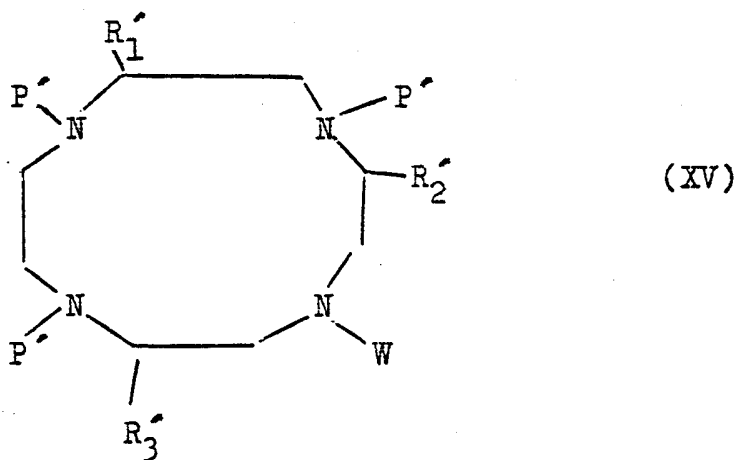
kde R'_3 a P' mají výše uvedené významy, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce XIII



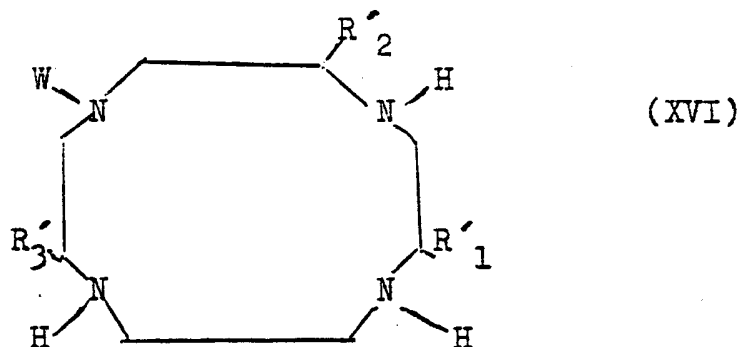
c) na sloučeninu obecného vzorce XIII se působí sloučeninou obecného vzorce XIV



když P' a R'_1 mají významy, jak zde již byly uvedeny, takže se tak připraví sloučenina obecného vzorce XV



d) odstraněním skupiny P' se připraví sloučenina obecného vzorce XVI



e) a takto připravená sloučenina obecného vzorce XVI se alkyluje.

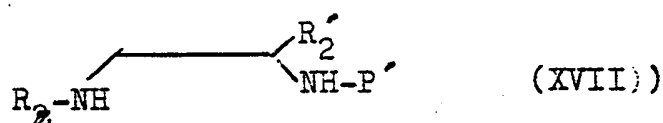
Reakce ve stupních a) a b) se provádějí při teplotě řádově od 40 do 100°C ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid, toluen nebo acetonitril.

Reakce ve stupni c) probíhá v dimethylformamidu za přítomnosti natriumhydridu za zvýšené teploty, jak je to popsáno v *Org.Synth.* 58, 86-97 (1979) nebo v suchém dimethylformamidu za přítomnosti uhličitanu cesného za teploty v rozmezí 40 až 80°C, jak se to popisuje v *J.Org.Chem.* 49, 110-113 (1984) nebo fázově transferovým katalyzátorem.

Reakce při odstraňování skupiny P a alkylování probíhají právě tak, jak se to popisuje při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

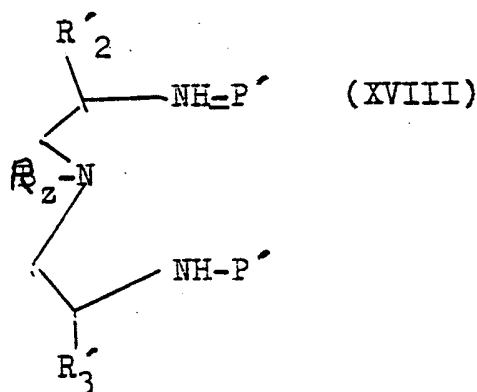
Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravovat také touto cestou:

a) Reakcí benzylaminu se sloučeninou obecného vzorce X, jak je uveden výše, se připraví sloučenina obecného vzorce XVII



kde R₂ znamená benzylovou skupinu,

b) další reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII se sloučeninou výše popsaného obecného vzorce XII se připraví látka obecného vzorce XVIII



~~XXXXXXXXXX~~

c) další reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce XIV vznikne látka obecného vzorce XIX

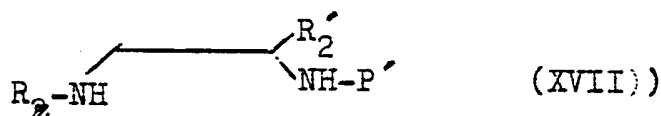
Reakce ve stupních a) a b) se provádějí při teplotě řádově od 40 do 100°C ve vhodném rozpouštědle, jako je dimethylformamid, toluen nebo acetonitril.

Reakce ve stupni c) probíhá v dimethylformamidu za přítomnosti natriumhydridu za zvýšené teploty, jak je to popsáno v *Org.Synth.* 58, 86-97 (1979) nebo v suchém dimethylformamidu za přítomnosti uhličitanu cesnatého za teploty v rozmezí 40 až 80°C, jak se to popisuje v *J.Org.Chem.* 49, 110-113 (1984) nebo fázově transferovým katalyzátorem.

Reakce při odstraňování skupiny P' a alkylování probíhají právě tak, jak se to popisuje při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

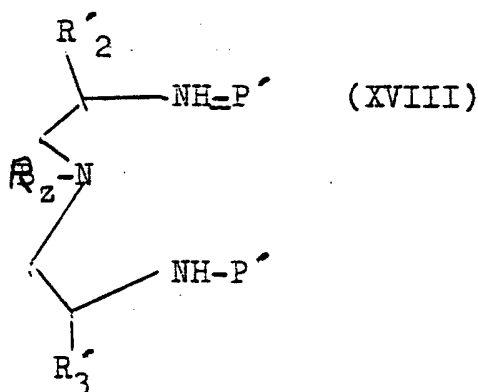
Sloučeniny obecného vzorce XV je možno připravovat také touto cestou:

a) Reakcí benzylaminu se sloučeninou obecného vzorce X, jak je uveden výše, se připraví sloučenina obecného vzorce XVII



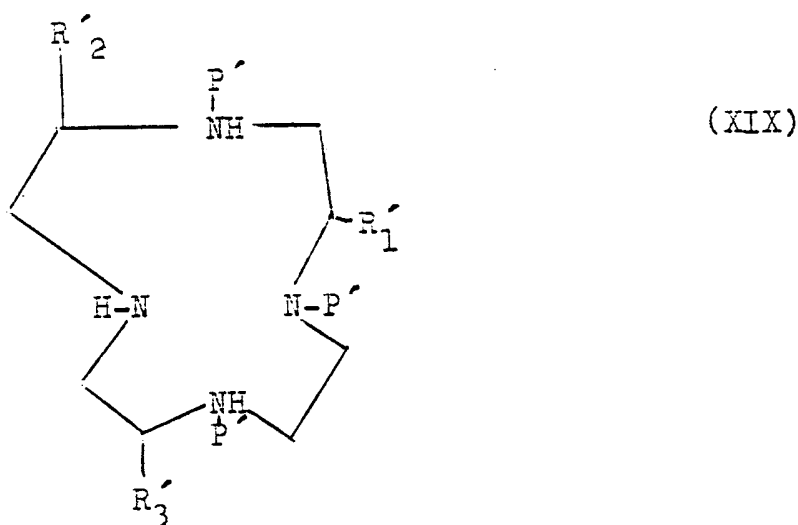
kde R₂ znamená benzylovou skupinu,

b) další reakcí sloučeniny obecného vzorce XVII se sloučeninou výše popsaného obecného vzorce XII se připraví látka obecného vzorce XVIII

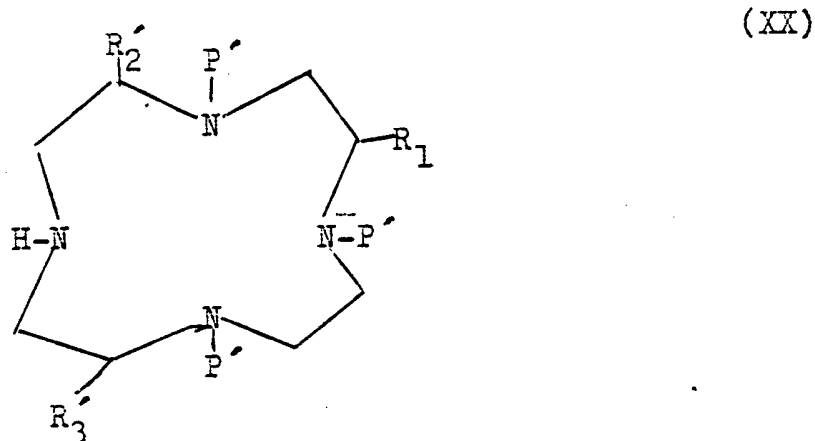


~~XXXXXXXXXXXX~~

c) další reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce XIV vznikne látka obecného vzorce XIX



d) Hydrogenováním sloučeniny obecného vzorce XIX se dospěje k látce obecného vzorce XX

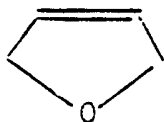


e) a provede se reakce sloučeniny obecného vzorce XX s látkou obecného vzorce $W-P''$, kde W má zde již dříve uvedené významy a P'' má významy, uvedené pro P' nebo znamená chlor či brom s tím, že se získá sloučenina obecného vzorce XV, jak je uveden výše.

Reakce jimž se odstraňuje skupina P' a provádí alkylování, se provádějí stejně, jak je to výše popsáno při přípravě sloučenin obecného vzorce I.

Aminy vzorce IV jsou známými látkami a lze jmenovat např. 2-aminomethyl-1-ethylpyrrolidin, 2-aminoethyl-1-methylpyrrolidin, 2-aminomethylfuran, 2-aminomethyltetrahydrofuran a 2-methylaminipyridin. Tyto látky jsou obchodními produkty firmy Aldrich, nebo se mohou např. připravovat takto:

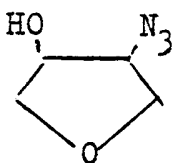
a) epoxidováním sloučeniny vzorce XXI



(XXI)

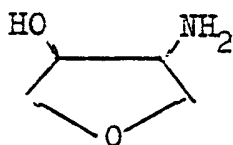
reakcí s perbenzoovou kyselinou, jak se to popisuje v J.Pharm. Sci. 59, 1676 (1970),

b) reakcí takto získané sloučeniny s azidem, např. sodným NaN_3 ve vodném methanolu za přítomnosti chloridu amonného, jak to bylo popsáno v Tetrah. Letters 31, 5641-5644 (1990), takže se tím získá sloučenina vzorce XXII



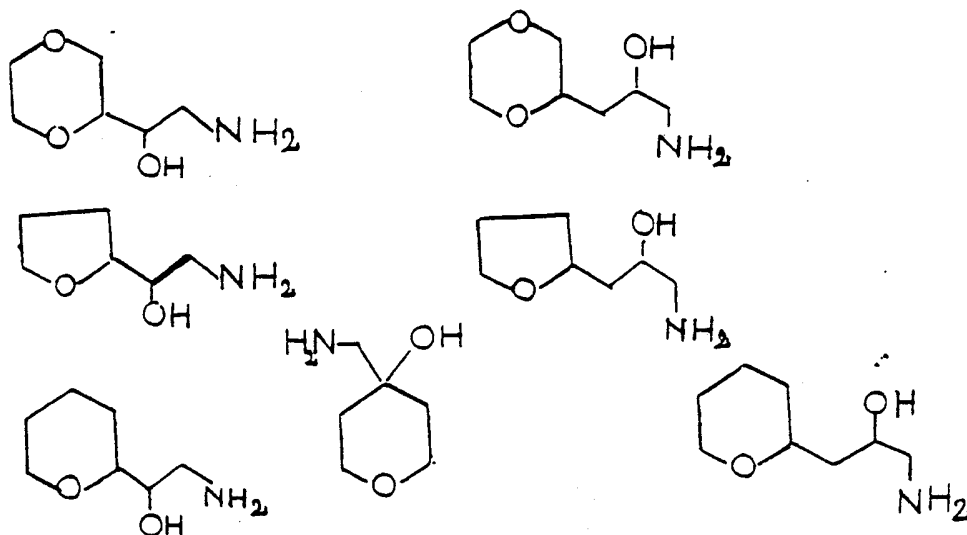
(XXII)

c) ta se redukuje vodíkem na palladiu na uhlí, jak to bylo popsáno v Synthesis 4, 1990 (366-368), za vzniku odpovídajícího aminu vzorce XXIII

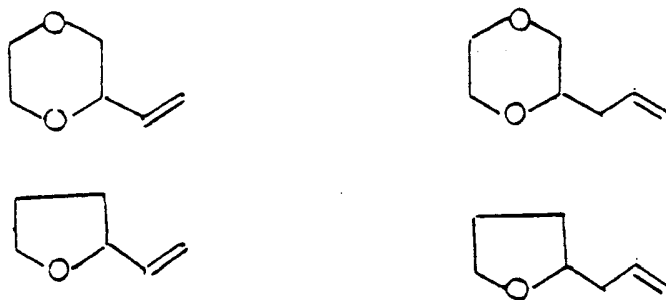


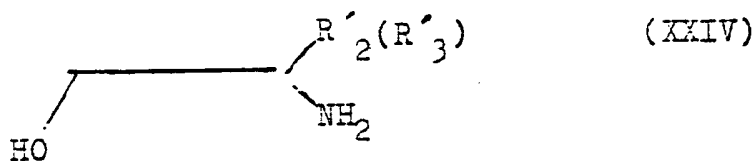
(XXIII)

Tímto způsobem se dají připravit tyto dále uvedené aminy vzorců:

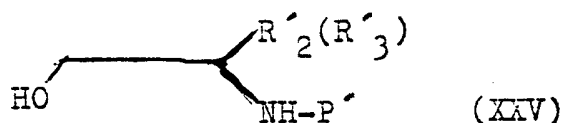


z dále uvedených sloučenin:

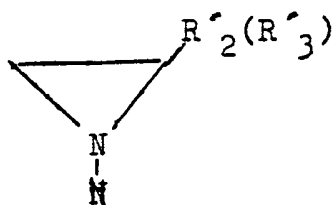




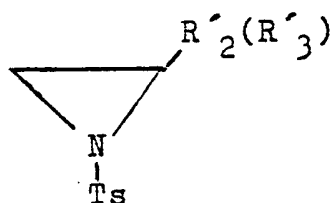
kde R'_2 a R'_3 mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce $\text{P}'\text{-Cl}$, kde P' má význam, jak zde byl již uveden, takže se tím připraví sloučenina obecného vzorce XXV



a z té se pak působením vodného roztoku hydroxidu draselného připraví odpovídající sloučenina obecného vzorce X nebo XII, jak to bylo popsáno v *Helv.Chim.Acza* 68, 289 (1985), nebo se působí na sloučeninu obecného vzorce



p-toluensulfonylchloridem za přítomnosti pyridinu, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce

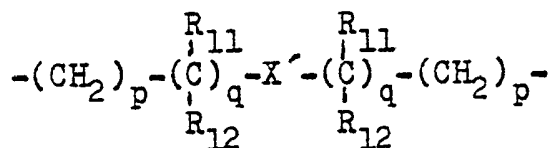


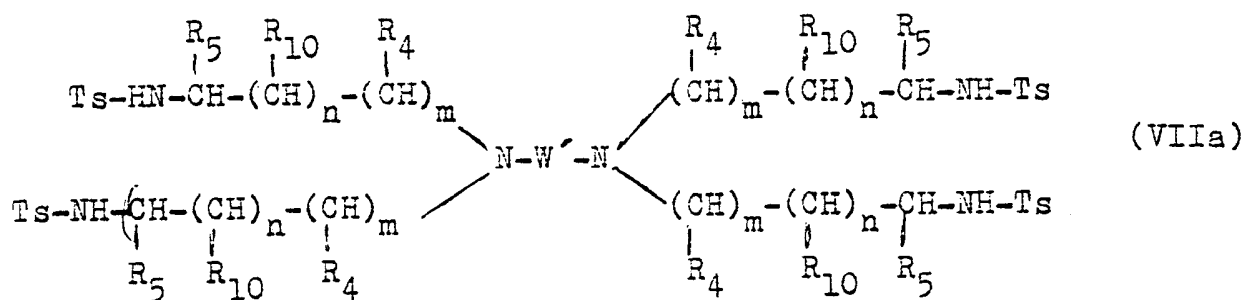
Dimery obecného vzorce I se mohou připravovat obdobně, jak se to zde popisuje výše, tedy přesněji řečeno

a) reakcí sloučeniny obecného vzorce IV a

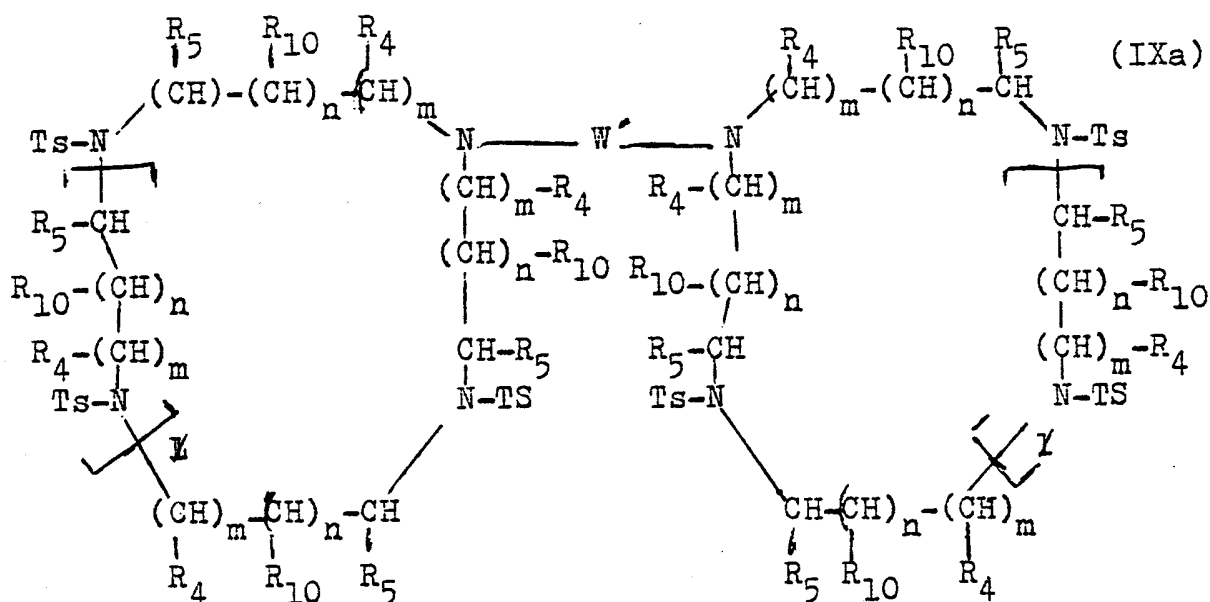


kde W' znamená seskupení dále uvedeného obecného vzorce





B) NA TAKTO ZÍSKANOU SLOUČENINU OBECNÉHO VZORCE VIIa se působí sloučeninou vzorce VIII, jak byl zde již uveden, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IXa



- c) odstraní se tosylové skupiny a
- d) alkyluje se takto získaná sloučenina.

Tento vynález se týká také komplexů, vzniklých z nejméně jednoho ligandu obecného vzorce I s nejméně jedním kovem ze skupiny lanthanidových iontů, iontů přechodných kovů, dále barya, Wismutu, olova a radioizotopů ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{64}Cu a ^{169}Yb , jakož i solí řečených komplexů s farmaceuticky přijatelnými anorganickými i organickými bázemi nebo bázickými aminokyselinami.

Komplexy mohou být monometalické nebo polymetalické, s výhodou mono- či bimetalické, neutrální nebo iontové povahy.

V těchto komplexech jsou kovovými ionty s výhodou gadolinium, europium, dysprosium, trojmocné železo, dvojmocný mangan a baryum.

Jako příklady solí, o kterých je třeba zvláště se zmínit, lze uvést ty, které vznikají s hydroxidem sodným, N-methylglukaminem, diethanolaminem, lysinem a argininem.

Takové komplexy lze získat reakcí ligandů se solí či oxidem kovů ve vodném prostředí, a pak - je-to to žádoucí - neutralizováním za vzniku soli.

Je samozřejmé, že tento vynález zahrnuje nejen ligandy obecného vzorce I a výše uvedené komplexy ve formě racemických směsí, ale také stereoizomery těchto ligandů a komplexů.

Komplexy podle tohoto vynálezu, vzniklé z ligandů obecného vzorce I se mohou použít při diagnostických aplikacích in vitro i in vivo a to jak u lidí, tak i pro zvířata.

V případě zobrazení při nukleárně magnetické rezonanci a NMR-spektroskopii in vivo se mohou použít jako relaxační činidla. V tomto případě a pro tento účel jsou výhodné komplexy, vzniklé s dále uvedenými kovy: trojmocné železo a gadolinium, dvojmocný mangan, dále jako magneticky podchytitelná činidla komplexy s kovy, jako je trojmocné dysprosium, holmium, terbium a erbium, dále lze použít jako chemická posuvná činidla komplexy s kovy, jako jsou trojmocné europium, praseodym a yterbium.

Pro zobrazení X-paprsků se s výhodou použijí komplexy ligandů obecného vzorce I ze skupiny lanthanidů, dále dvojmocného bismutu, barya a olova.

Pro radiodiagnostické aplikace se v nukleárním lékařství mohou použít komplexy z ligandů obecného vzorce I a kovů jako je ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{64}Cu a ^{169}Yb , a při radiotherapeutických aplikacích se mohou použít při navázání komplexu na vhodnou biomolekulu komplexy s kovy, jako jsou ^{90}Y , ^{111}In , ^{169}Yb , ^{212}Bi a ^{64}Cu .

Při diagnostických aplikacích in vitro za využití fotoluminiscence, jako jsou imunofluorescenční testy, se mohou použít ligandy obecného vzorce I v komplexu s kovovými ionty, s výhodou

trojmocným europiem a terbiem.

Tento vynález se v důsledku toho, co bylo zde řečeno, týká rovněž diagnostických kompozic, které lze podávat lidem, přičemž tyto kompozice se vyznačují tím, že obsahují nejméně jeden komplex, vzniklý z ligandu obecného vzorce I a nejméně jednoho kovu, zvoleného ze skupiny lanthanidových iontů, iontů přechodných kovů, barya, Mismutu, olova a dále uvedených radioizotopů: ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{90}Y , ^{64}Cu a ^{169}Yb , jakož i soli těchto komplexů s farmaceuticky vhodnými anorganickými či organickými bázemi nebo bázickými aminokyselinami, přičemž takový komplex je případně vázán na biomolekulu, nebo na polymer nebo zakapslen do liposomu.

Vynález se dále týká terapeutických kompozic, obsahujících komplex, jak byl zde výše definován, vázaný na biomolekulu nebo na polymer nebo zakapslený do liposomu.

Takové kompozice je možno použít - a to obzvláště - v roztoku komplexu podle tohoto vynálezu ve fyziologicky přijatelném vodném rozpouštědle.

S výhodou obsahuje přípravek s kompozicí podle tohoto vynálezu navíc k nejméně jednomu komplexu podle tohoto vynálezu ještě od 0,05 až do 10 mol% odpovídajícího ligandu ve formě komplexu s vápníkem nebo zinkem.

Diagnostické kompozice podle tohoto vynálezu lze podávat: parenterálně, počítaje v to podávání intravenosní, intraarteriální, ~~centralymfatické~~ a subkutánní, orálně, sub-arachnoidálně a intrabronchiálně ve formě aerosolu.

Při zobrazování magnetické rezonance kolísají dávky značně v závislosti na způsobu použití.

Pro intravenosní nebo intraarteriální podávání činí dávka od asi 0,01 do 2 mM/kg.

Pro orální podávání může taková dávka kolísat až do 10 mM/kg.

Při dalších způsobech podávání jsou vhodné dávky obvykle nižší než 1 mM/kg a při arachnoidálním podávání zpravidla nižší než 0,05 mM/kg.

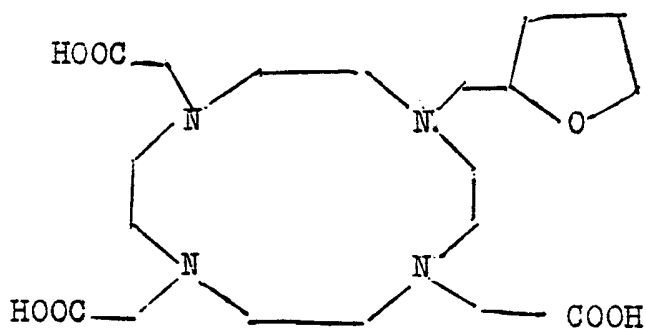
Při použití jako chemická posuvná činidla při spektroskopii in vivo, dále při NMR jako magneticky podchytilná činidla a jako kontrastní činidla při radiologii s X-paprsky se používají tytéž dávky s výjimkou intravenosního nebo intraarteriálního podávání, kde dávky mohou být od 0,2 do 5mM/kg.

V dalších příkladech se podrobně popisují postupy podle tohoto vynálezu.

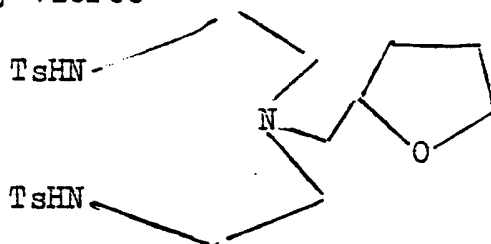
P ř í k l a d y

Příklad 1

Příprava sloučeniny vzorce



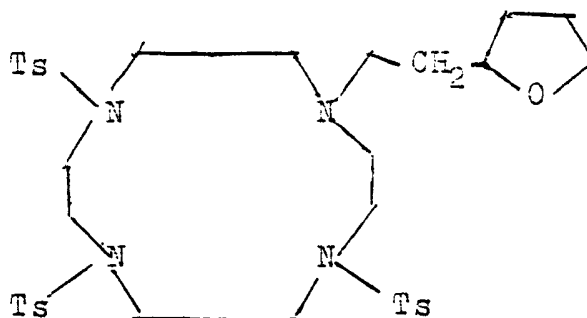
a) Příprava sloučeniny vzorce



V prostředí 500 ml suchého toluenu se za teploty 100°C rozpustí 8,3 g (82 mmol) tetrahydrofurylaminu a 32,4 g (164 mmol) tosylaziridinu a za uvedené teploty se reakční směs míchá 20 hodin, směs se za horka filtruje a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný olej se filtruje vrstvou silikagelu a by oddestilování zbytku rozpouštědla se získá 28,4 g kryskařičného produktu, který pomalu krystaluje. Výtěžek: 70%.

TLC: silikagel, soustava methylenchlorid a ethylacetáté
(90 na 10): 0,3.

b) Příprava sloučeniny vzorce

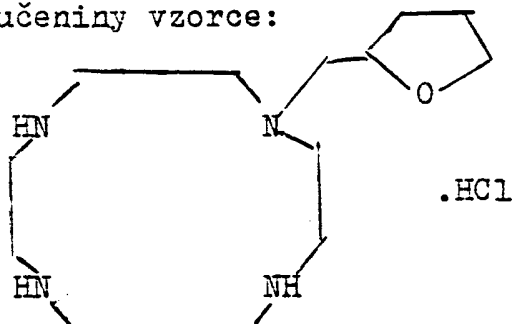


V 1200 ml suchého dimethylformamidu se rozpustí 9,9 g (20 mmol) produktu ze stupně a), zařízení se umístí do prostoru pod argonem, přidá se 30 g suchého, velejenně práškovaného uhličitanu cesnatého a reakční směs se zahřeje na 30°C. Přikapává se roztok 11,35 g N-tosyl-bis-(2-tosyloxyethyl)aminu v 300 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá, až se výchozí látka rozpustí. Jakmile je reakce takto skončena, reakční směs se po filtraci zahustí oddestilováním rozpouštědla za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 500 ml dichlormethanu, roztok se filtruje, promyje třikrát vodou, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se dichlormethane oddestiluje. Zbytek se pak čistí chromatografickým na silikagelu, získá se tím 7 g (49%) čistého produktu.

TLC: silikagel, methylenchlorid/ethylacetát (95 na 5), Rf 0,4.

¹³C-NMR: 80, 71,8, 53, 34,8 a 29,8 ppm, tetrahydrofurylová část; 61-53 ppm, makrocyklus; 24 ppm, CH₃ tosylové skupiny.

c) Příprava sloučeniny vzorce:



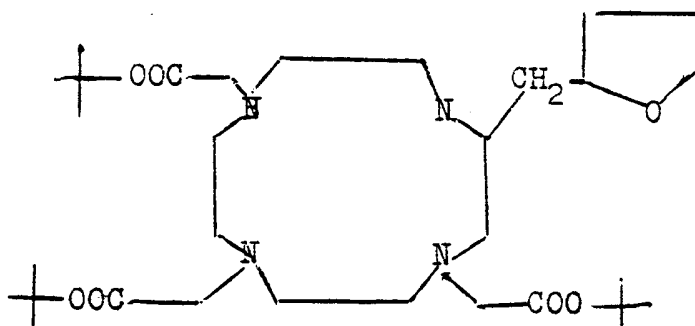
5 g produktu ze stupně b) se vnese do 250 ml suchého n-butanolu a reakční směs se pod suchým dusíkem vyhřeje na 100°C. Po

dekonalém rozpuštění se po malých dávkách přidává do roztoku 15 g sodíku, po skončeném přidávání se butanol oddestiluje a zbytek se rozpustí ve vodě, vodný roztok se zahustí a zbytek se rozpustí v absolutním ethanolu.

Po oddestilování ethanolu se produkt rozpustí v dichlormethanu a soli se odfiltrují, roztok v organickém rozpouštědle se zahustí a olejovitý zbytek se rozpustí v 200 ml 1M roztoku chlorovodíkové kyseliny. Tento roztok se zahustí do sucha, a po vysušení zbytku se získá 1,8 g produktu ve formě odpovídajícího hydrochloridu.

TLC: silikagel, dioxan/voda/amoniak (8 na 3 na 2): Rf 0,1.

d) Příprava sloučeniny vzorce



Směs 580 mg produktu ze stupně c) a 1,5 g natriumbikarbonátu se suspenduje v 40 ml suchého dimethylformamidu a reakční směs se pod argonem zahřívá na teplotu 50°C. Přikapává se roztok 1 ml terc.butylesteru kyseliny bromoctové v 10 ml suchého dimethylformamidu, po ~~24~~ 24 hodinách se dimethylformamid oddestiluje za sníženého tlaku, zbylý produkt se rozpustí v dichlormethanu a nerozpuštěné soli se odfiltrují. Po oddestilování dichlormethanu se čistí zbylý žlutý olej chromatografickým na silikagelu. Získá se tím 650 mg čistého produktu, který pomalu krystaluje.

TLC: silikagel, CH₂CL₂ s 10% methanolu: Rf . 0,5

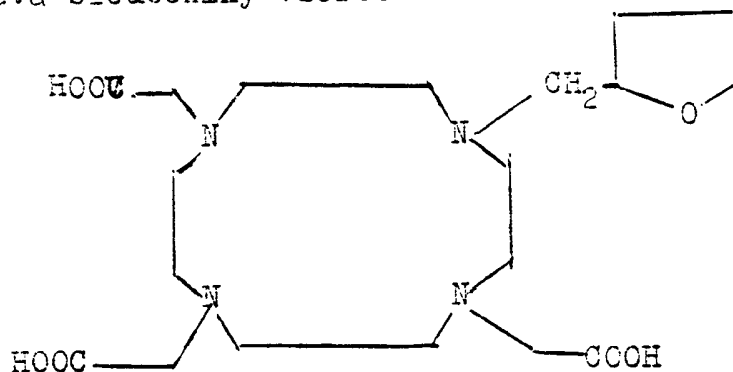
IČ-spektrum: 1710 cm⁻¹, pás karbonylové skupiny

¹H-NMR: 1,43 ppm, singlet, terc.butyl

¹³C-NMR: 173 ppm, karbonyl; 83 ppm, kvart.C-terc.butylové skupiny; 28 ppm, methylové skupiny; 74, 69, 30, 26 ppm tetrahydrofuranový zbytek.

Hmotnostní spektrum: MH⁺ 599

e) Příprava sloučeniny vzorce



650 mg produktu ze stupně d) se rozpustí v 10 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se míchá 24 hodin za teploty místnosti. Kyselina trifluoroctová se oddestiluje, ke zbytku se přidá voda, se kterou se vydestiluje zbytek kyseliny trifluoroctové, načež se zbylý produkt čistí chromatografickým na pryskyřici IRA 458 OH⁻. Získá se 150 mg konečného produktu. TLC: silikagel, ethylacetát, isopropylalkohol, ~~amoniak~~ amoniak (12 na 35 na 30): R_f: 0,6.

¹³C-NMR: 170 ppm, karbonyl; 74, 65, 27, 22 ppm, tetrahydrofuranový zbytek.

Hmotnostní spektrum: NH⁺ 431.

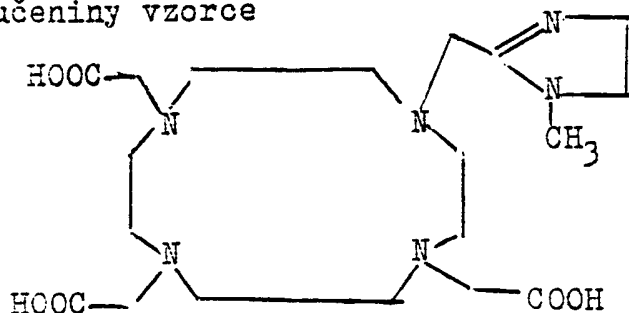
Gadoliniový komplex sloučeniny, popsané výše, se připraví suspendováním 4 mmol oxidu gadolinitého a 8 mmol surového produktu, jak byl získán ve výše uvedeném příkladu v 100 ml vody za teploty 80°C a suspenze se míchá 24 hodin.

Potom se získaný roztok ochladí na teplotu místnosti a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný pevný podíl se rozpustí v 15 ml vody a 5 ml ethanolu, a získaný roztok se přikapává do prudce míchaného acetonu (750 ml).

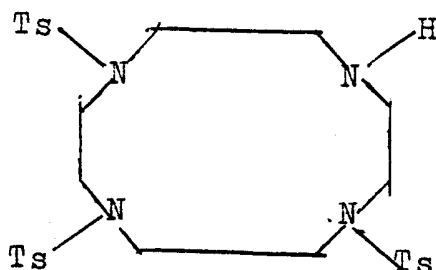
Sraženina, jež se tím vyloučí, se odfiltruje a promyje acetonem. Dále se suší ve vakuu za teploty místnosti.

Příklad 2:

Příprava sloučeniny vzorce



a) Příprava sloučeniny vzorce:



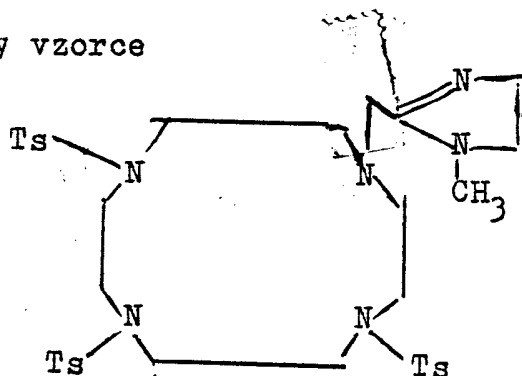
29 g (40 mmol) monobenzyltritosylcyklenu, připraveného postupem, jak byl popsán v Evropském patentovém spise EP 255 471 se redukuje vodíkem za tlaku $4 \cdot 10^5$ Pa za přítomnosti palladia na uhlí v prostředí 500 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá 24 hodin za teploty 70°C , filtruje se a rozpouštědlo se oddestiluje. Získaný zbytek se promývá postupně roztokem uhličitanu sodného a potom vodou, a získá se tak 23,7 g bílé práškovité hmoty.

TLC: silikagel, $\text{CH}_2\text{CH}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (95 na 5), R_f . 0,3.

B.t. 195°C .

výtěžek 93%.

b) Příprava sloučeniny vzorce

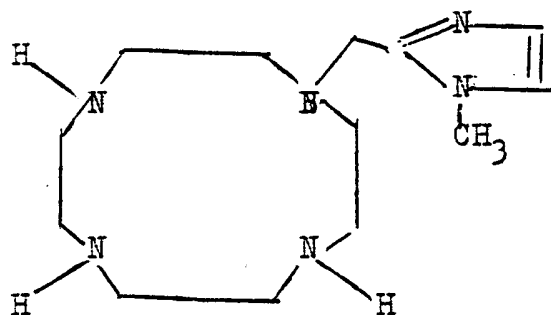


5 g (7,8 mmol) tritosylcyklenu, jak byl připraven v odstavci ad a), 1,45 g (8,6 mmol) 2-chlormethyl-1-methylimidazolu, jak to popsal Jocelyn P.C., J.Chem.Soc. 1957, 3305 a 2,7 ml (19,7 mmol) triethylaminu se rozpustí v 51 ml dichlormethanu, a reakční směs se zahřívá hodinu k varu pod zpětným chladičem. K roztoku se přidá 1,45 g (8,6 mmol) chlorované látky a reakční směs se znovu zahřívá 12 hodin do varu pod zpětným chladičem. Potom se přidá roztok 1,35 ml (9,85 mmol) triethylaminu v 10 ml dichlormethanu a reakční směs se zahřívá znovu 12 hodin do varu pod

zpětným chladičem. Po ochlazení se triethylamin vymyje vodou, organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, a po filtraci se roztok zahustí, zbytek se chromatografuje na silikagelu. Získá se tím 6 g bílé práškovité hmoty. TLC: silikagel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90 na 10), $R_f = 0,6$ Výtěžek 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) $\delta = 2,41$ ppm: 2s, CH_3
 $\delta = 2,65$ ppm: m, CH_2
3,05 ppm $< \delta < 3,7$ ppm: m, CH_2
6,7 ppm $< \delta < 7,05$ ppm: d, $\text{CH}=\text{CH}$
7,4 ppm $< \delta < 7,75$ ppm: m, $\text{CH}=\text{CH}$

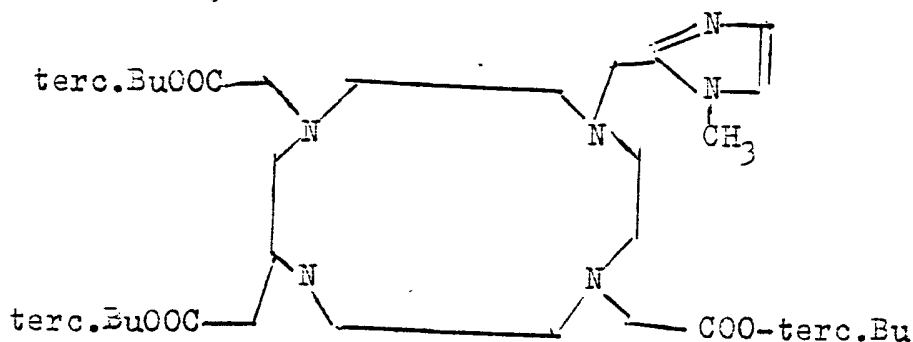
c) Příprava sloučeniny vzorce



6 g (8,3 mmol) látky připravené ad b), se rozpustí v 80 ml suchého n-butanolu, roztok se v inertní atmosféře vyhřeje na 100°C a do roztoku se pomalu přidává 5 g (220 mol) sodíku. Roztok se uchovává 12 hodin na 100°C , rozpouštědlo se oddestiluje, produkt se několikrát vymyje vodou, vysuší se a potom se extrahuje do dichlormethanu (3 dávky po 20 ml). Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se rozpustí v 50 ml 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, roztok se zahustí, zbytek se promyje třikrát vždy za použití 15 ml dichlormethanu. Po vysušení se získá 2,9 g produktu ve formě hydrochloridu.

TLC, silikagel, $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{amoniak}$ (4 na 4 na 2), $R_f = 0,3$.

d) Příprava sloučeniny vzorce



V 35 ml suchého dimethylformamidu se suspenduje 2,2 g (5,8 mmol) produktu ze stupně c) a 6,3 g (58 mmol) uhličitanu sodného a reakční směs se vyhřeje v inertní atmosféře na 60°C. 3,75 g (19,2 mmol) terc.-butylesteru kyseliny bromoctové se odděleně rozpustí v 35 ml dimethylformamidu a roztok se přikapává do předchozí směsi. Po 24 hodinách se dimethylformamid vydestiluje, zbylý produkt se rozpustí v 100 ml dichlormethanu a roztok se promyje třikrát za použití 70 ml vody. Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, po filtraci se roztok zahustí a zbytek se čistí chromatografováním na silikagelu. Po oddestilování rozpouštědla a vysušení se získá 1,4 g bílého prášku; výtěžek činí 40%.

TLC: silikagel, CH₂Cl₂/EtOH (90 na 10), R_f = 0,5

IČ-spektrum (KBr): 1720 cm⁻¹, C = O

H⁺ NMR (DMSO): δ = 1,4 ppm: 2s, C(CH₃)₃

2 < δ < 3,5 ppm, m, CH₂=CH₂

6,5 < δ < 7,05 ppm, d, CH=CH

¹³C-NMR (DMSO): δ = 27,4 ppm, CH₃

δ 31,7 ppm, CH₃

δ 48,9 ppm, CH₃

δ 55,0 ppm CH₂

δ 55,7 ppm CH₂

δ 80,9 ppm C

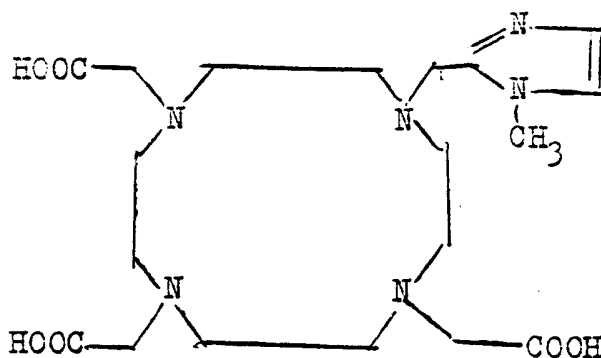
δ 121,0 ppm, CH=CH

δ 125,5 ppm, CH=CH

δ 146,0 ppm	C=N
δ 171,6 ppm	C=O
δ 172,3 ppm	C=O

Hmotnostní spektrum (FAB) $\frac{M}{Z} = 632 (M + Na^+)$

e) Příprava sloučeniny vzorce



V 40 ml kyseliny trifluoroctové se rozpustí 1 g (1,64 mmol) produktu, připraveného postupem ad d), roztok se v inertní atmosféře míchá 20 hodin za teploty místnosti, potom se kyselina trifluoroctová oddestiluje, zbytky jako azeotrop s vodou. Surový produkt se čistí na pryskyřici IRA 458 a získá se tím 600 ml bílého prášku. Výtěžek 83%.

TLC: SiO₂: ethylacetát/isopropylalkohol/amoniak, R_f = 0,5

IČ-spektrum (KBr): 3450 cm⁻¹ OH

1650 cm⁻¹ C=O

¹H NMR (DMSO) 2,6 < δ < 4 ppm: m, CH₂ a CH₃

6,8 < δ < 7,4 ppm: d, CH=CH

δ 7,4 ppm: m, OH

¹³C-NMR (DMSO) δ = 32,7 ppm, CH₃

δ 49,6 ppm, CH₂

δ 50,7 ppm, CH₂

δ 51,2 ppm, CH₂

δ 54,8 ppm, CH₂

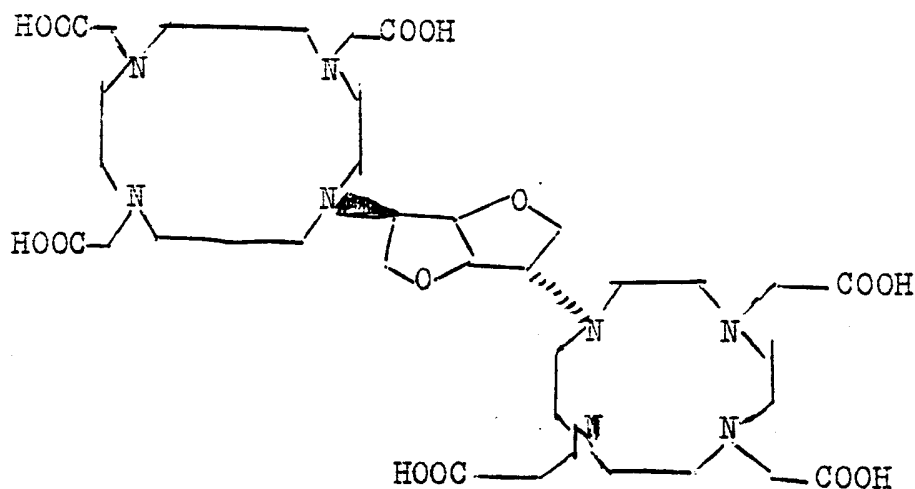
δ 122,0 ppm, CH=CH

δ 125,7 ppm, CH=CH

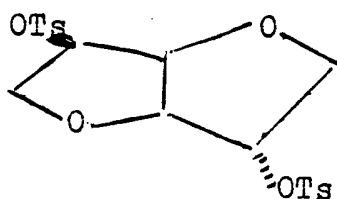
δ	= 144,0 ppm	C=N
δ	170,1 ppm	2C=O
δ	171,1 ppm	1C=O

Příklad 3

Příprava sloučeniny vzorce



a) Příprava 2,5-ditosyl-1,4:3,6-dianhydrosorbitolu vzorce



2,5-Ditosyl-1,4:3,6-dianhydrosorbitol se připraví z 1,4:3,6-dianhydro-D-sorbitolu, který je běžně dostupný pod obchodním označením "Isosorbide" od Aldrich Chemie (Strassbourg) jinak ve shodě s postupem, jak byl popsán v J.Amer.chem.Soc. 68, 927 (1946) a J.Chem.Soc. 1946, 393.

Výtěžek na 100 g "Isosorbidu": 213 g, tj. 69%.

TLC: silikagel, soustava CH₂CH₂/ethylacetát (97 na 3), R_f: 0,6.

b) Příprava 2,5-diazido-1,4:3,6-dianhydrosorbitolu.

2,5-Diazido-1,4:3,6-dianhydrosorbitol se připraví ze sloučeniny, jak byla získána v předcházejícím stupni, a to podle postupu, který byl popsán v Carbohyd.Res. 85, 259 (1980).

Z 150 g sloučeniny z předchozího postupu bylo takto získáno 37 g očekávané látky (57%).

TLC: silikagel, petrol ether/ethyl ether (85 na 15): R_f: 0,25
IČ: 2100 cm⁻¹, azidový pás.

c) Příprava 2,5-diamino-1,4:3,6-dianhydrosorbitolu

4,5 g (22,95 mmol) sloučeniny, jak byla získána postupem dle předchozího stupně, se rozpustí v 200 ml ethanolu za teploty 95°C. K roztoku se přidá 1 g palladia na uhlí, suspenze se přenesse do autoklávu pod tlakem vodíku 13-14.10⁵ Pa za teploty 50°C. Reakční směs se míchá 7 hodin za konstantního tlaku vodíku a potom se nechá stát přes noc za zbývajících tlaku vodíku.

Dále se reakční směs filtruje a rozpouštědlo se oddestiluje, olejovitý zbytek se rozpustí v acetonitrilu, bílá nerozpustná sraženina se odfiltruje.

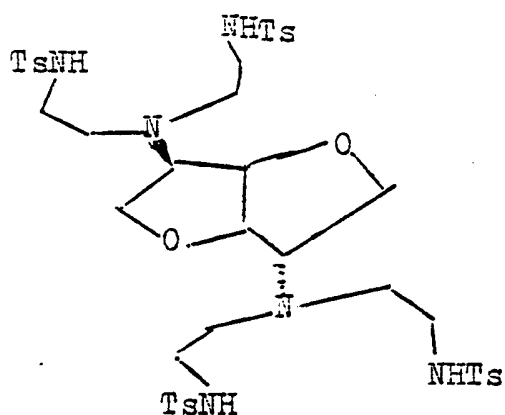
Zahuštěním takto získaného roztoku se izoluje 3,3 g látky ve formě bezbarvého oleje. Výtěžek: 100%.

IČ-spektrum: vymizení azidového pásu při 2100 cm⁻¹, pásy NH při 3360 a 3280 cm⁻¹.

¹³C-NMR: 55,67 ppm, 59,17 ppm, 72,41 ppm, 75,58 ppm, 82,33 ppm, 82,68 ppm.

TLC: silikagel, CH₂CH₂/MeOH/amoniak (16 na 4 na 0,1), R_f = 0,37.

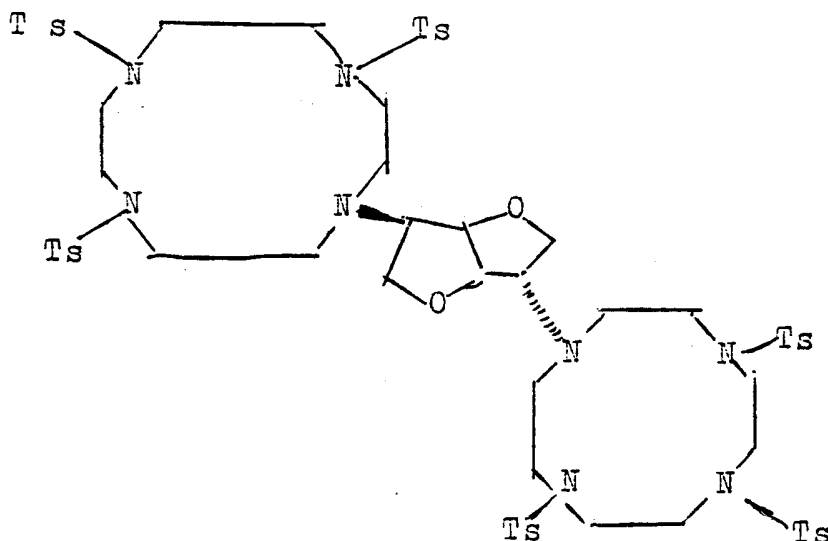
d) Příprava sloučeniny vzorce



V 250 ml acetonitrilu se rozpustí x 5 g (34,7 mmol) sloučeniny z předchozího reakčního stupně a 27,3 g (0,139 mol) tosylaziridinu. a roztok se vpraví do tříhrdlé baňky s kulatým dnem o objemu 500 ml. Reakční směs se míchá za zahřívání na 70°C po 4 dny. Potom se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se čistí na koloně se silikagelem.

Ve výtěžku 52 % se získá 17 g očekávaného produktu.
TLC na silikagelu: CH₂Cl₂/MeOH (95 na 5), R_f = 0,35
IČ-spektrum: 3250 cm⁻¹, H-N-Ts

e) Příprava sloučeniny vzorce



Do dvoulitrové baňky s kulatým dnem a třemi hrdly se vnese 15 g (16,1 mmol) sloučeniny z předchozího reakčního stupně, 750 ml suchého dimethylformamidu a 32 g bezvodého uhličitanu cesnářského, a pod dusíkem se přidává pomalu roztok 18,25 g (32,18 mmol) tosylovaného bis-ethanolaminu v 200 ml dimethylformamidu. Reakční směs se poté zahřívá 3 dny na 40°C, roztok se filtruje a dimethylformamid se oddestiluje. Získaná látka se potom čistí chromatografickým na koloně silikagelu.

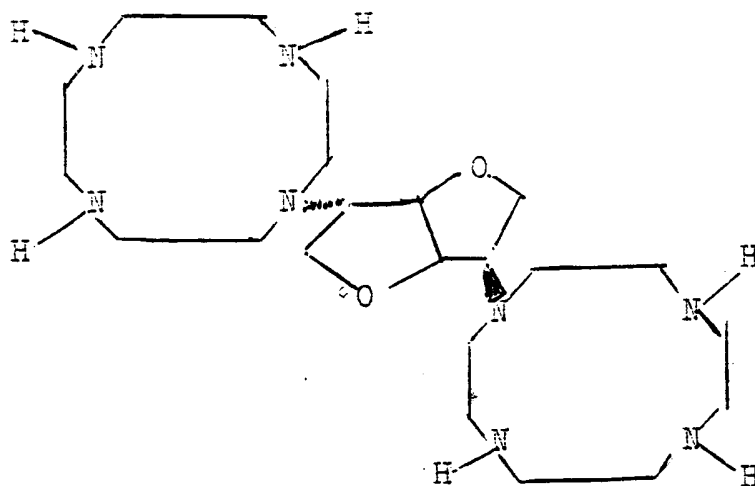
Ve výtěžku 36 % se tak získá 8 g sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v názvu.

TLC: silikagel, CH_2Cl_2 /ethylacetát (90 na 10), $R_f = 0,65$

$^1\text{H-NMR}$: 7,4-7,8 ppm, multiplet, aromatické H, dále H tosyl-
lových skupin.

2,4 ppm, singlet, methyl, tosyl.

f) Příprava sloučeniny vzorce



Do 350 ml suchého n-butanolu se vneseu 4 g (2,91 mmol) produktu, jak byl získán v předchozím stupni, reakční směs se vyhřeje za míchání na 110°C , z nádoby se vypudí vzduch suchým dusíkem a během 8 hodin se přidává po malých dávkách celkem 20 g sodíku. Potom se teplota sníží na 80°C a reakční směs se takto míchá přesnoc.

Butanol se oddestiluje, olejovitý zbytek se rozpustí v 1 M vodném roztoku chlorovodíku, roztok se filtruje a promyje dichlormethanem. Po zahuštění se získá hydrochlorid aminu ve formě bílé pevné látky. Izoluje se takto produkt ve výtěžku 2 g.

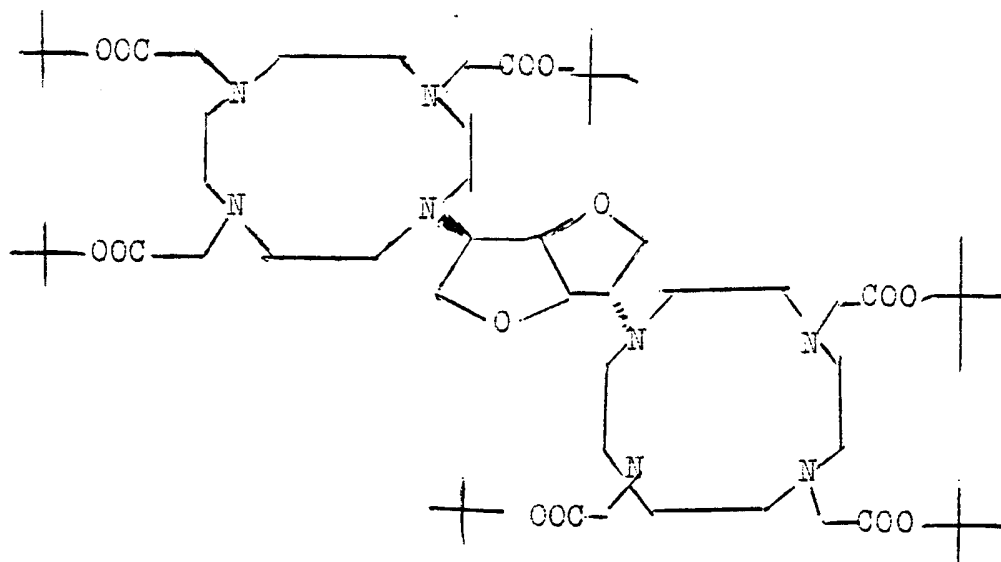
TLC, silikagel, CH_2Cl_2 /MeOH/vodný amoniak (4 na 4 na 2, pruh se začátkem $R_f = 0$).

$^{13}\text{C-NMR}$: 40,72 ppm - 48,42 ppm, H makrocyklu.

63,89 ppm - 66,03 ppm - 66,40 ppm - 70,16 ppm - 82,05
ppm - 83,25 ppm, centrální část bisheterocyk-

lické části

g) Příprava sloučeniny vzorce



Roztok 3,9 produktu z předchozího příkladu v 45 ml acetonitrilu se vpraví do tříhrdlé, kulaté banky objemu 500 ml, vybavené zpětným chladičem a magnetickým míchadlem, a v argonové atmosféře se přidá 15 g bezvodého uhlíčitanu sodného s 40 ml acetonitrilu. Reakční směs se za míchání vyhřeje na 40°C.

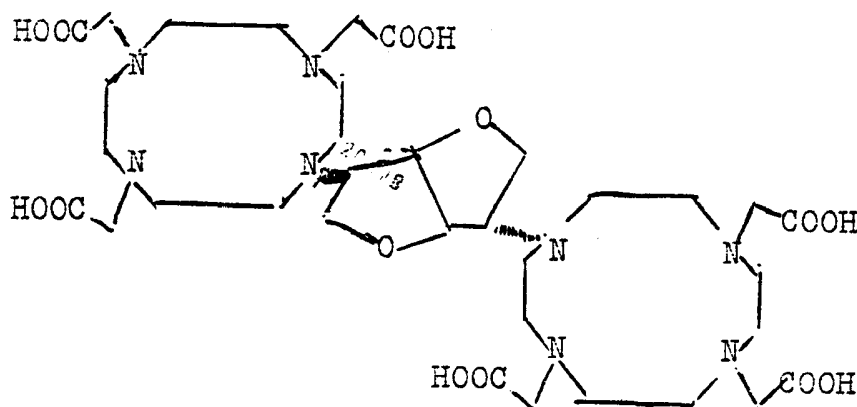
Přikapává se potom roztok 10,8 g terc.-butylesteru kyseliny bromoctové v 30 ml acetonitrilu, po 24 hodinách se reakční směs filtruje a roztok se zahustí. Získaný olej se ~~rozpuští~~ ^{suspenduje} v ethyletheru.

Získaná pevná látka se promyje několikrát etherem a po čistění na koloně silikagelu se izoluje 5,6 g sloučeniny, jak je uvedena v názvu.

TLC: silikagel, CH₂Cl₂/MeOH (90 na 10), R_f = 0,4

Hmotnostní spektrum (FAB, glycerol): MH⁺Na⁺ 1162

h) Příprava sloučeniny vzorce



Produkt, jak byl získán v předchozím reakčním stupni, se rozpustí v 30 ml kyseliny trifluoroctové a reakční směs se míchá za pokojové teploty po 16 hodin. Rozpouštědlo se potom oddestiluje, zbytek se rozpustí ve vodě, získaný roztok se zahustí a produkt se čistí na pryskyřici IRA 458.

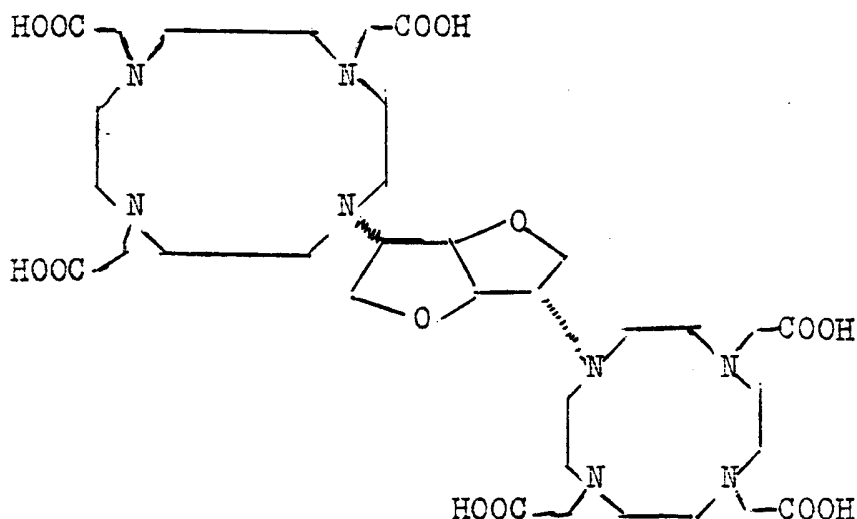
TLC: silikagel: ethylacetát/isopropylalkohol/vodný amoniak
(12 na 35 na 30) $R_f = 0,25 + 0,42$

Hmotnostní spektrum (FAB, glycerol), NH^+ 803

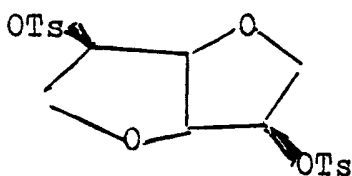
^{13}C -NMR: 171,9 ppm - 171,6 ppm - 167,4 ppm, karbonyly
57,55 ppm - 61,23 ppm - 62,57 ppm - 68,80 ppm - 79,18 ppm -
80,10 ppm, středový heterocyklický system
53,49 ppm : methylenová skupina karboxymethylů
50,62 ppm - 41,62 ppm, makrocykly

Příklad 4

Příprava sloučeniny vzorce



a) Příprava 2,5-*o*-tosyl-1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu vzorce



Sloučenina, jak je uvedena v názvu, se připraví z 73 g (0,5 mol) 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu, který je dostupný pod obchodním označením "Isomannide" od Aldrich Chemie (Strasbourg), jinak se dá připravit podle postupu z J. of Organometal. Chem. 253, 249-252 (1983)

Výtěžek získané látky: 196,2 g, tj. 86,5%

b) Příprava 2,5-diazido-2,5-dideoxy-1,4:3,6-dianhydroditolu

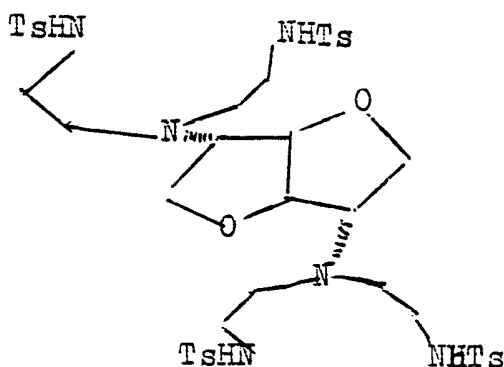
Sloučenina, jejíž složení je uvedeno v názvu, se připraví z 98 g (0,2 mol) látky z předchozího stupně, a to podle postupu, jak byl popsán v Carbohyd. Res. 85, 259-269 (1980).

Výtěžek: 36 g (85%).

c) Příprava 2,5-diamino-2,5-dideoxy-1,4:3,6-dianhydroditolu.

Sloučenina, uvedená v nadpise se připraví z 12 g (0,06 mol) látky z předchozího reakčního stupně postupem podle J. Amer. chem. Soc. 78, 3180 (1956) a Synthe. Communications 19, 1493-1498 (1989). Výtěžek získané látky: 9 g.

d) Příprava sloučeniny vzorce:



8,8 g (0,06 mol) sloučeniny z předchozího stupně se rozpustí v 800 ml acetonitrilu za přítomnosti 48,15 g (0,244 mol) N-tosylaziridinu.

Reakční směs se potom zahřívá 40 hodin k varu pod zpětným chladičem, zahustí se do sucha a chromatografuje na koloně.

Získá se tím 26,1 g produktu, což odpovídá výtěžku 51%.

TLC: CH₂Cl₂ 95, ethylacetát 5, methanol 5 : R_f = 0,5

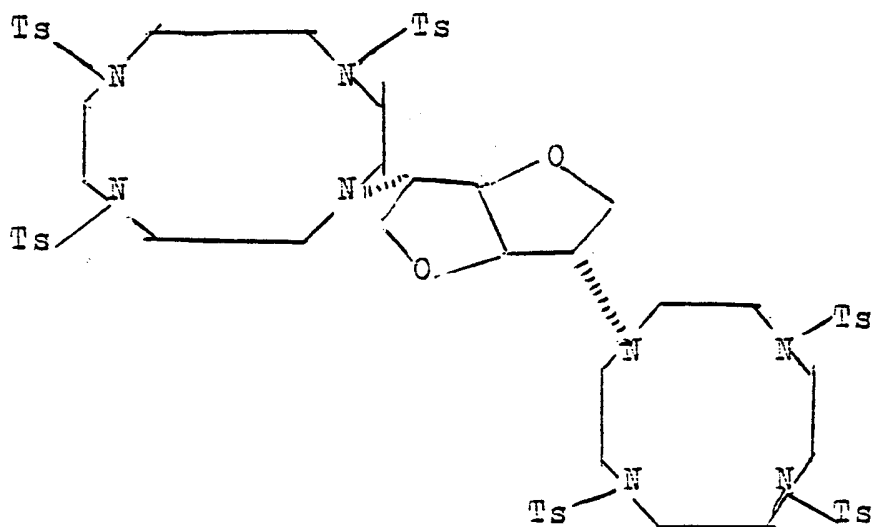
¹H-NMR (200 MHz), v dimethylsulfoxidu: 2,3 ppm, CH₃, tosyl
7,3 a 7,8 ppm, arom.vodíky

¹³C-NMR: 128, 130, 138 a 143 ppm, aromatické uhlíky

85, 70, 68 ppm, C ze středového bisheterocyklického systému

22ppm, C z methylové skupiny tosylového zbytku.

e) Příprava sloučeniny vzorce



V 1,8 l bezvodého dimethylformamidu se rozpustí 30 g (0,0323 mol) produktu z předchozího reakčního stupně za přítomnosti 94 g uhličitanu cesného za teploty 40°C pod argonem. Za hodinu potom se přidává pomalu ke vzniklé suspenzi roztok 36,6 g (0,0645 mol) tritosylovaného diethanolaminu v 0,9 l dimethylformamidu.

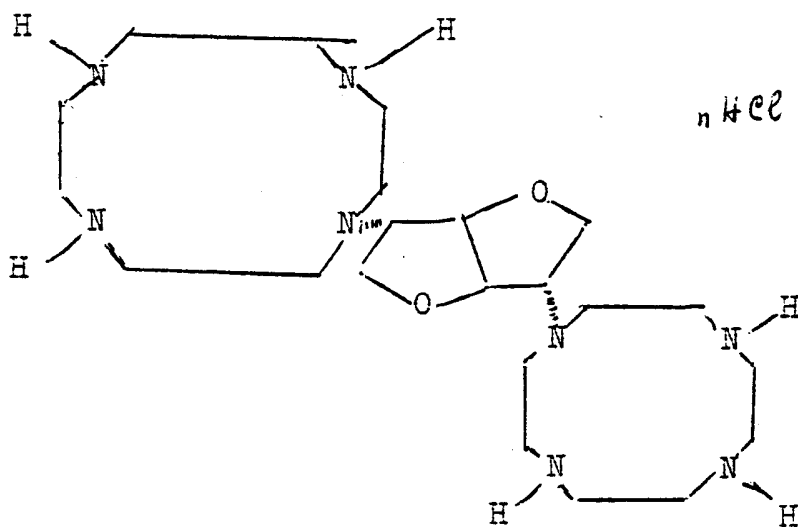
Reakční směs se zahřívá 48 hodin na 40°C, filtruje se a po oddestilování dimethylformamidu se získaný zbytek chromatografuje na koloně. Získá se tím 16 g produktu, tj. ve výtěžku 36%. TLC, silikagel, CH₂Cl₂ 95, ethylacetát 4, methylalkohol 1, R_f = 0,15 IČ (tableta KBr): vymizení pásu při 3300 cm⁻¹, který je charakteristický pro NH-Ts

$^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, dimethylsulfoxid): 128, 130, 138 a 143 ppm,
aromatické C-atomy,
83,68 a 66 ppm, C z centrálního bis-heterocyklic-
kého systému.

75 ppm a nerozštěpené pásy pro 50 ppm, C ze
spol.dvou kruhů.

22 ppm, methylová skupina tosylového zbytku.

f) Příprava sloučeniny vzorce



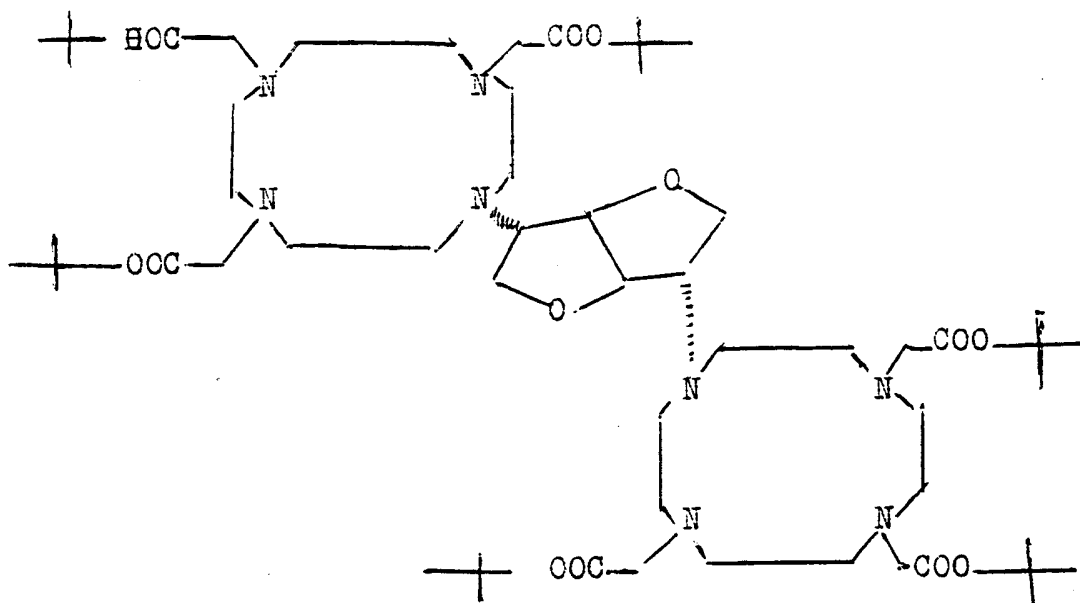
16 g (0,0116 mol) produktu, jak byl získán v předchozím
stupni, se rozpustí v 840 ml ~~na~~ n-butanolu, který byl předtím
vyhřát do varu pod zpětným chladičem, a do roztoku se přidává
pomalu sodík, nařezaný na malé kousky, a to ve váze 73,6 g
(3,2 mol). Reakční směs se zahřívá 12 hodin na 80°C, rozpouštědlo
se oddestiluje a zbylý produkt se rozpustí v 300 ml chlorovodíkové
kyseliny. Takto získaný roztok se protřepává dvakrát s methylen-
chloridem, potom se vodný podíl zahustí do sucha a získá se tak
7,0 g (90%) očekávaného produktu.

TLC: silikagel: CH_2Cl_2 4, methylalkohol 4, amoniak 2: $R_f = 0,1$
, ~~na~~ (vyvíjení jodem)

^{13}C -NMR (DMSO) : 83,68 a 66 ppm, C z centrálního heterocykl. systému

44, 42, 38 a 37 ppm? C z bicyklického zbytku

g) Příprava sloučeniny vzorce



V 150 ml acetonitrilu se suspenduje za teploty 40°C 6 g (0,00886 mol) produktu, jak byl získán v předchozím stupni, přidá se 18,8 g (0,177 mol) uhličitanu sodného a do reakční směsi se přikapává pomalu roztok ~~13,8 g (0,177 mol)~~ 13,8 g (0,070 mol) terc.-butylesteru kyseliny bromoctové v 80 ml acetonitrilu. Potom se reakční směs zahřívá za míchání 72 hodin na 40°C , a po filtraci se roztok zahustí. Očekávaný produkt vykristaluje, a po filtraci a promytí etherem se získá ve výtěžku 8,3 g, tj. 77%.

TLC, silikagel, CH_2Cl_2 85, methanol 15, $R_f = 0,6$

IČ spektrum: 1710 cm^{-1} , karbonylový pás

^1H -NMR 1,4 ppm singlet, terc.butyllová skup.

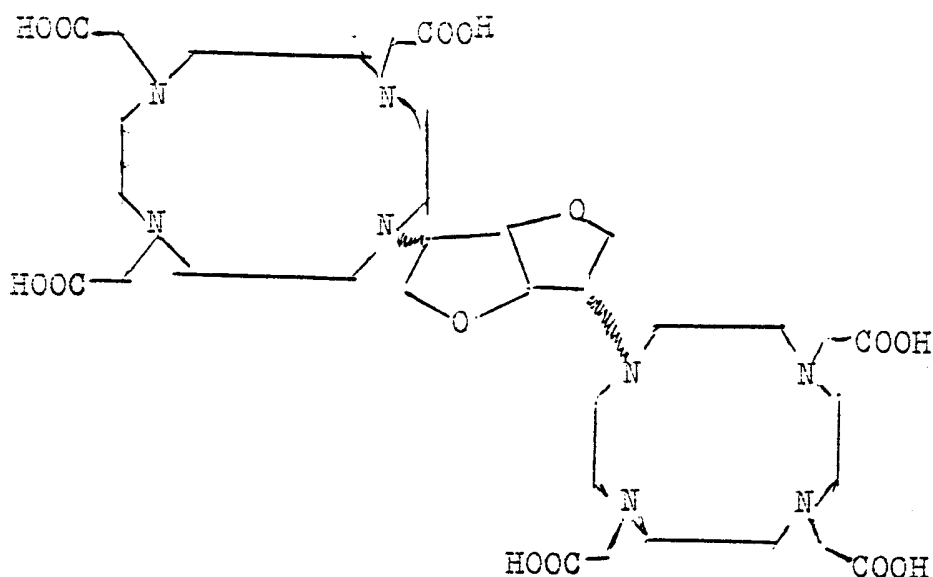
^{13}C -NMR (DMSO): 175 ppm, C karbonylové skupiny

85 ppm, kvarterní C atom terc.-butyllové skupiny

27 ppm, CH_3

63,68 a 80 ppm, středový bisheterocykl. system.

h) Příprava sloučeniny vzorce



V 130 ml kyseliny trifluoroctové se rozpustí 0,3 g (0,0073 mol) produktu, jak byl získán v předchozím stupni, reakční směs se udržuje na teplotě místnosti 12 hodin, zahustí se ve vakuu a produkt se po zředění vodou znovu zahustí. Čistí se potom na pryskyřici IRA 458.

TLC: silikagel, ethylacetát, isopropylalkohol amoniak 12 na 35 na 30), $R_f = 0,2 + 0,35$

^{13}C -NMR: 167 a 172 ppm, C kyseliny

63, 68 a 80 ppm: centrální heterocykl. systém

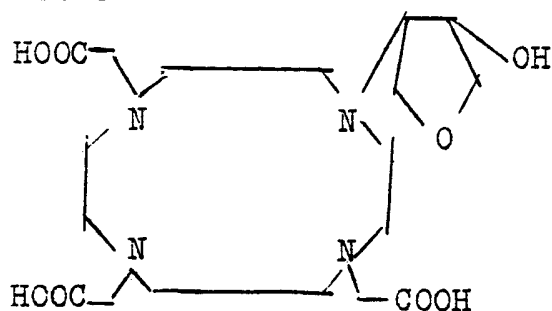
54 ppm, CH_2 v postavení $-\alpha-$ k COOR

40 δ 50 ppm multiplet, C dvou kruhů

Hmotnostní spektrum (FAB, glycerol) MH^+ 803

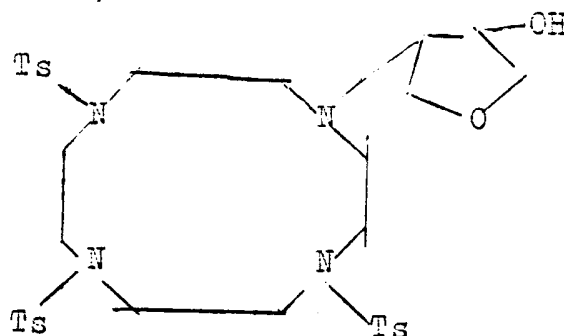
Příklad 5

Příprava sloučeniny vzorce



2 δ \langle 3 ppm, CH₂-CH₂ a CH₃ (tosyl).

e) Příprava sloučeniny vzorce



Za přítomnosti 54 g (0,165 mol) uhličitanu cesného se rozpustí 18 g (0,0362 mol) produktu z předcházejícího stupně v 1200 ml dimethylformamidu, což se provádí pod argonem za teploty 40°C.

Přidává se roztok 20,6 g (0,0363 mol) tritosylovaného diethanolaminu v 600 ml dimethylformamidu, po skončení reakce se reakční směs filtruje a potom zahustí. Zbytek se chromatografuje na koloně.

Získá se tím 15 g produktu, výtěžek 58%.

TLC: silikagel, CH₂Cl₂ 95, methanol 5, R_f = 0,2

IŘ (KBr) 3300 cm⁻¹, NHTs

¹H-NMR (DMSO) aromatické protony

7,6 ppm triplet

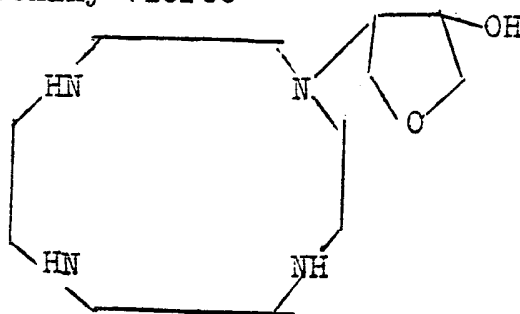
7,4 ppm dublet

5,1 ppm dublet, OH

tetrahydrofuranové protony: 4,1 ppm, singlet

2 δ \langle 3,9 ppm nerozštěpené pásy

f) Příprava sloučeniny vzorce



, „ HCl

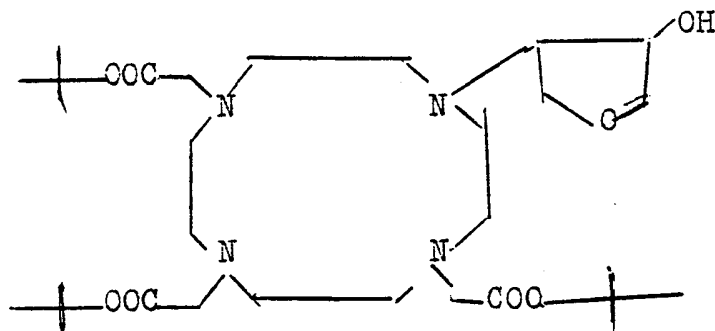
Za zahřívání pod zpětným chladičem se rozpustí 20,5 g (0,028 mol) produktu z předchozího stupně v 440 ml n-butanolu.

Potom se pomalu přidává 32,8 g (1,4 mol) sodíku, nakrájeného na malé kousky a reakční směs se vyhřeje za míchání na 60°C. Po odstranění butanolu za použití vody se zbytek rozpustí v 300 ml 1 N roztoku chlorovodíku, kyselý roztok se promyje methylenchloridem a zahustí se do sucha. Získá se tak 9 g produktu.

TLC: silikagel: CH₂Cl₂, methanol, amoniak (4 na 4 na 2), R_f = 0,1
(vyvíjení jodem)

¹³C-NMR: 84-72-69 a 67 ppm, tetrahydrofuranové uhlíky
45 a 42 ppm uhlíky cyklu.

g) Příprava sloučeniny vzorce



V prostředí 1,5 l acetonitrilu se suspenduje 54 g (0,147 mol) produktu z předchozího stupně, to za teploty 40°C a za přítomnosti 155,5 g (1,46 mol) uhličitanu sodného.

Pomalou se přidává roztok 114,5 g (0,6 mol) terc.-butylesteru kyseliny bromoctové v 0,7 l acetonitrilu, potom se reakční směs filtruje a filtrát se zahustí do sucha. Zbytek se překrystaluje z ethyletheru a chromatografováním na koloně se získá 69 g (72%) očekávaného produktu.

TLC: silikagel, CH₂Cl₂ 80, methanol 20, R_f = 0,6

IČ (KBr) 1710 cm⁻¹, C=O

¹³C-NMR: 170 a 173 ppm, karbonylocé uhlíky

81 ppm, kvarterní uhlík

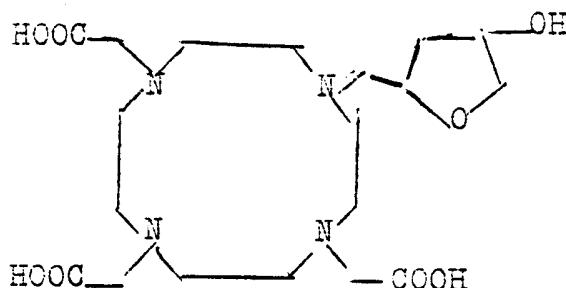
84, 72 a 67 ppm, uhlíky tetrahydrofuranu

55 ppm, C methylenové skupiny v α-poloze esteru,

52, 49 a 46 ppm, uhlík cyklu

28 ppm, CH₃-skupina terc.-butylového zbytku

h) Příprava sloučeniny vzorce



V 600 ml trifluoroctové kyseliny se rozpustí za teploty místnosti 38 g (0,063 mol) produktu z předchozího stupně.

Za 18 hodin se reakční směs zahustí do sucha a zbytek se rozpustí ve vodě; po přečistění na pryskyřici IRA 458 se izoluje 20 g (73%) produktu.

TLC: silikagel, ethylacetát, isopropylalkohol amoniak (12 na 35 na 30), $R_f = 0,45$ a $0,5$

$^{13}\text{C-NMR}$: 170 ppm C=O

73, 72, 69 a 67 ppm, uhlíky tetrahydrofuranu

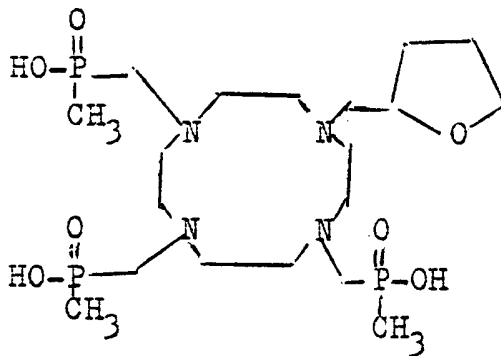
55 ppm, uhlíky methylové skupiny v α -poloze k COOH

55 ppm δ < 45 ppm, uhlíky cyklu

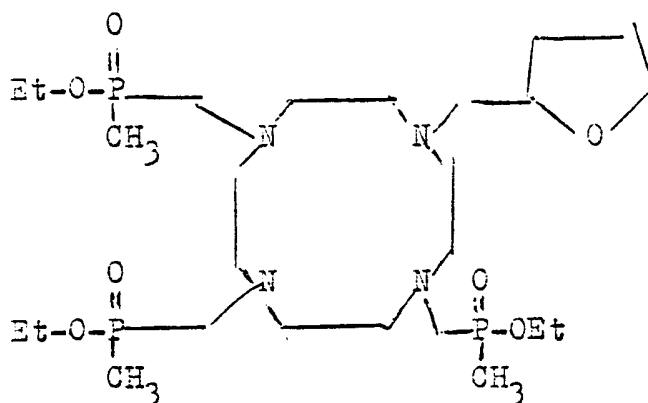
Hmotnostní spektrum (FAB, glycerol) MN^+ 433

Příklad 6

Příprava sloučeniny vzorce



a) Příprava sloučeniny vzorce



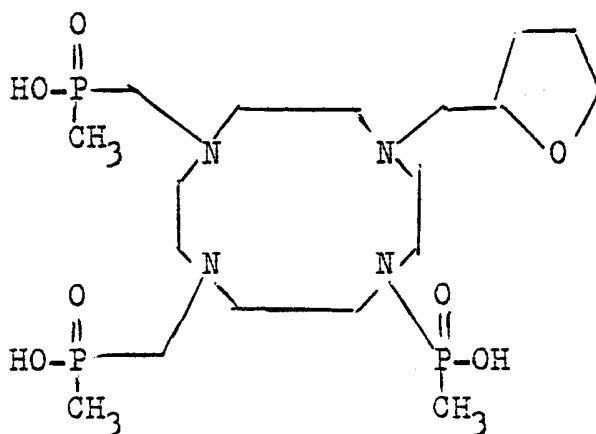
Směs 0,7 g (2,7 mmol) sloučeniny ze stupně c) příkladu 1 zde výše, 0,7 g paraformaldehydu a 2,5 g (16,2 mmol) diethylmethylfosfitu, získaného postupem podle Org. Preparations and Procedures Int. 11, 11-16 (1979) se v prostředí 30 ml tetrahydrofuranu zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem.

Po oddestilování rozpouštědla se roztok chromatografuje na oxidu hlinitém za eluování dichlormethanem.

Získá se tím 0,5 g slabě žlutého oleje (30%).

TLC: silikagel, CH₂Cl₂/methanol : 90/10, R_f = 0,2

b) Příprava sloučeniny vzorce



V roztoku 25 ml 6 N chlorovodíkové kyseliny se 0,5 g (0,8 mmol) sloučeniny z předchozího stupně zahřívá 12 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po zahuštění se produkt čistí chromatografováním na silanizovaném silikagelu.

Získá se tím 0,25 g (42%) sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpise.

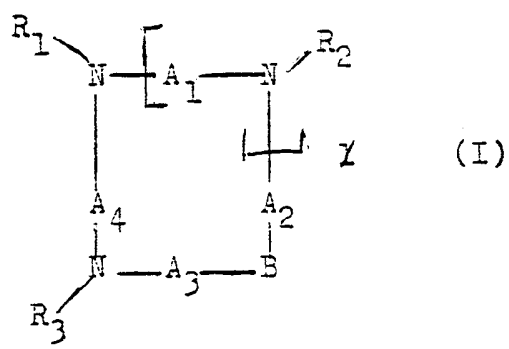
TLC: silikagel, dioxan voda a amoniak (8 na 3 na 2), $R_f = 0,1$

2909-92

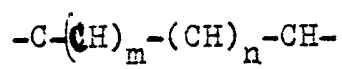
č.j.	053947
DOŠLO	22 IX 92
URÁD	PRO VYKONÁVÁNÍ ZÁKONŮ O PRAVNÍM OCHRANĚ VLASTNÍ VÝTVŮRŮ
PŘÍL.	

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Ligandy obecného vzorce I



kde A_1 , A_2 , A_3 a A_4 , které mohou být totožné nebo různé, znamenají seskupení obecného vzorce



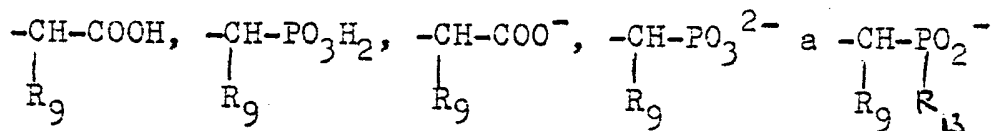
kde m a n jsou totožné nebo různé číslovky a to tak, že jejich součet činí od 1 až do 5

R_4 a R_5 , jež mohou být vzájemně totožné nebo různé, znamenají atom vodíku, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou hydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku nebo polyhydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, dále funkční skupinu, umožňující navázání makrocyclového obecného vzorce I na makromolekulu, přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v obou alkylových zbytcích, přímou nebo větvenou hydroxyalkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v obou alkylových zbytcích, přímou nebo větvenou polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v obou alkylových zbytcích, aryllovou skupinu, případně substituovanou jedním či více shodnými nebo různými substituenty ze skupiny halogeny, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová, alkoxylová, hydroxyalkylová nebo polyhydroxyalkylová skupina vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, dále alkoxyalkylová skupina

s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, aralkylová skupina, případně substituovaná jedním či více totožnými nebo různými substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogen, hydroxylová skupina, nitroskupina, nebo skupina alkylová, hydroxyalkylová či polyhydroxyalkylová s jedním až šesti atomy uhlíku, či alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, dále alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v obou alkylových zbytcích, přičemž alkylový zbytek aralkylové skupiny, obsahující jeden až šest uhlíkových atomů, může být přímý nebo větvený

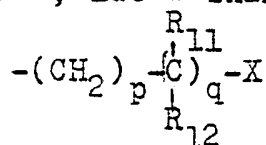
R_{10} má stejné významy jako R_4 nebo R_5 nebo znamená dále hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku,

R_1 , R_2 a R_3 , které mohou mít významy vzájemně totožné nebo různé, jsou zvoleny ze skupiny, kterou tvoří vodík a dále seskupení



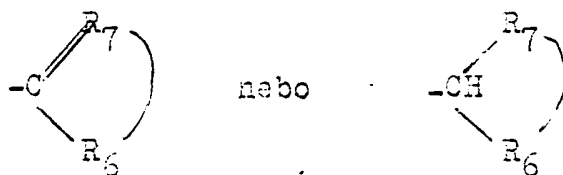
kde R_9 znamená vodík, přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou, polyhydroxyalkylovou vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, či přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků a R_{13} znamená přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou nebo polyhydroxyalkylovou skupinu vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, nebo přímou či větvenou alkoxyalkylovou, hydroxyalkoxyalkylovou nebo polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinu vždy s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků,

B znamená skupinu =N-W, kde W znamená seskupení



kde p a q jsou totožné nebo se lišící číselky od 0 až do 6, R_{11} a R_{12} , jež mohou mít významy totožné nebo různé, mají stejné významy jako R_{10} , pokud p má jiný význam než 0 a mají stejné významy jako R_4 a R_5 , pokud p znamená 0 a

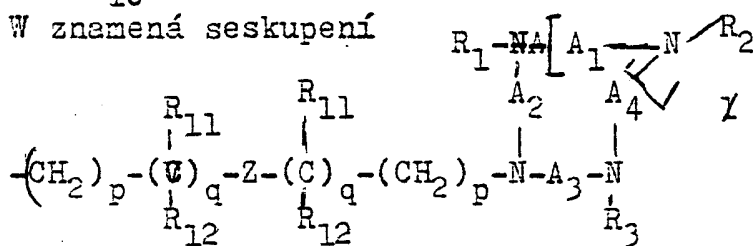
X znamená skupinu



kde R_6 a R_7 tvoří s uhlíkovým atomem, na kterém jsou vázány heterocyklus, případně složený ze dvou anelovaných kruhů, obsahující až do 12 členů, přičemž 1 až 4 jsou heteroatomy zvolené ze skupiny kyslík, $-\text{N}=\text{}$ či $=\text{N}-R_8$, kde R_8 znamená vodík, přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou, polyhydroxyalkylovou či alkoxylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z uvedených alkylových zbytků, dále fosfor nebo síra, přičemž heterocyklus může být případně substituován jednou či vícekrát hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou, polyhydroxyalkylovou skupinou vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou, hydroxyalkoxyalkylovou či polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinou vždy s jedním až šesti atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku a funkční skupinou umožňující vazbu heterocyklu na makromolekulu, to za omezení, že pokud p a q znamenají 0, R_6 a R_7 znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=-$ nebo $-\text{CH}-$
 $\begin{array}{c} \text{R}_{10} \\ | \end{array}$

kde R_{10} má výše uvedené významy, nebo

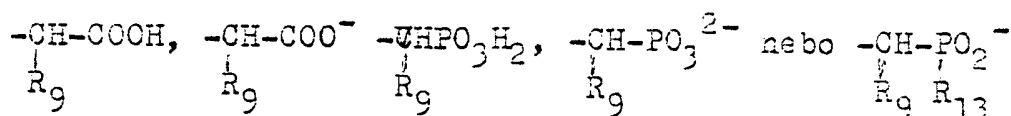
W znamená seskupení



kde p, q, R_1 , R_2 , R_3 , R_{11} , R_{12} , A_1 , A_2 , A_3 a A_4 mají výše uvedené významy a Z znamená heterocyklus, případně ze dvou anelovaných kruhů, obsahující až do 12 členů, kdy 1 až 4 jsou heteroatomy ze skupiny kyslík, $-\text{N}=\text{}$ a $=\text{N}-R_8$, kde R_8 má výše uvedené významy, dále může znamenat fosfor nebo síru, přičemž heterocyklus je případně substituován jedním či více skupinami, jako je skupina hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větve-

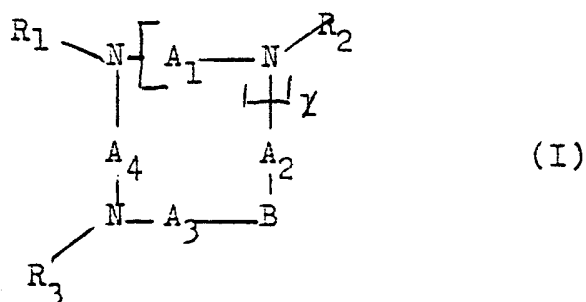
ná alkylová, hydroxyalkylová nebo polyhydroxyalkylová skupina vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxyalkylová, hydroxyalkoxyalkylová nebo polyhydroxyalkoxyalkylová skupina a funkční skupina, umožňující vazbu na makromolekulu. Z znamená číslovku od 0 až do 5

to za omezení, že nejméně dvě ze skupin R_1 , R_2 a R_3 znamenají skupinu

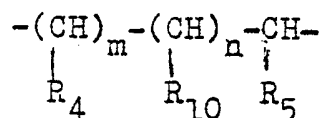


kde R_9 a R_{13} mají výše uvedené významy přičemž je třeba dodat, že skupiny A_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} a R_{13} se mohou lišit od skupin A_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} a R_{13} v tom kterém případě, pokud γ , m , n a q mají jiný význam než je 0 nebo je-li přítomno více z řečených skupin, jakož i soli těchto sloučenin s anorganickými i organickými bázemi nebo bázickými aminokyselinami.

2. Ligandy podle nároku 1 obecného vzorce I



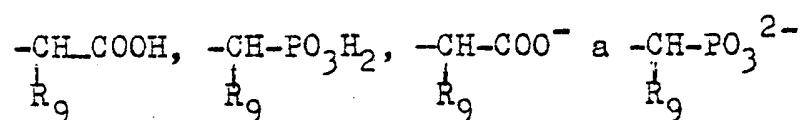
kde A_1 , A_2 , A_3 a A_4 , jež mohou být totožné nebo se mohou vzájemně lišit, znamenají vzájemně nezávisle seskupení



Kde m a n mohou být totožné nebo různé číslovky tak, že jejich součet je mezi 1 až 5,

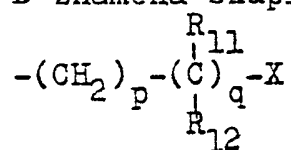
R_4 a R_5 , které mohou mít shodné nebo různé významy, znamenají vodík, přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou nebo polyhydroxyalkylovou skupinu vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, funkční skupinu umožňující navázání makrocycly obecného

vzorce I na makromolekulu, dále přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou, hydroxyalkoxyalkylovou nebo polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinu vždy s jedním až šesti atomy uhlíku v obou alkylových částech, arylovou skupinu, případně substituovanou jedním či více substituenty, shodnými či lišícími se, zvolenými ze skupiny halogen, hydroxylová skupina, nitroskupina, či alkylová, hydroxyalkylová nebo polyhydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, dále alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v obou alkylových zbytcích, dále aralkylovou skupinu, případně substituovanou jedním či více totožnými či různými substituenty ze skupiny halogen, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová, hydroxyalkylová, polyhydroxyalkylová nebo alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku ve všech případech, dále alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků, přičemž alkylový zbytek aralkylové skupiny může obsahovat jeden až šest uhlíkových atomů a může být přímý nebo větvený, R_{10} znamená skupinu R_4 nebo R_5 , hydroxylovou nebo alkoxylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, R_1 , R_2 a R_3 , jež mohou být totožné nebo různé, znamenají vodík jakož i skupiny vzorců



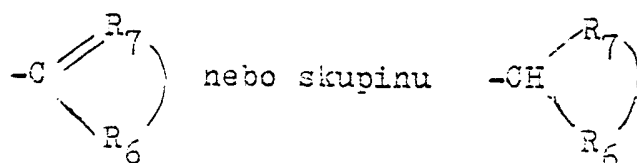
kde R_9 ~~ZNAMENÁ ATOM VODÍKU?~~ znamená přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou, polyhydroxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku, přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků, nebo atom vodíku,

B znamená skupinu =N-W, kde W znamená seskupení



kde p a q jsou totožné nebo se lišící číslovky od 0 až do 6, R_{11} a R_{12} , které mohou mít významy totožné nebo různé, mají stejné významy jako R_{10} , pokud p má jiný význam než je 0, a

e mají stejné významy jako R_4 a R_5 , jestliže p znamená 0 a X znamená skupinu



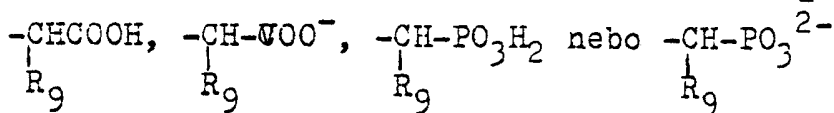
kde R_6 a R_7 tvoří spolu s uhlíkovým atomem, na kterém jsou navázány, heterocyklus, případně tvořený dvěma anelovanými kruhy, obsahující až do 12 členů, z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy ze skupiny kyslík, $-\text{N}=\text{}$, $-\text{N}-\text{R}_6$, kde R_6 znamená vodíkový atom, přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou, polyhydroxyalkylovou nebo alkoxylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku vždy v každém z organických zbytků, fosfor či síru, přičemž je heterocyklus případně substituován jednou či více skupinami, jako je skupina hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová, hydroxyalkylová, polyhydroxyalkylová s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků, dále přímá nebo větvená alkoxyalkylová, hydroxyalkoxyalkylová, polyhydroxyalkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků, jakož i funkční skupinou, umožňující navázání heterocyklu na makromolekulu, to za podmínky, že pokud p a q znamenají 0, pak R_6 a R_7 znamená skupinu $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{}$, nebo ~~$-\text{CH}=\text{R}_6$~~



kde R_{10} má výše uvedené významy,

Y znamená číslovku od 0 až do 5,

to za omezení, že nejméně dvě ze skupin R_1 , R_2 a R_3 znamenají



kde R_9 ~~má dříve již zde uvedené významy~~ má dříve již zde uvedené významy, přičemž je samozřejmé, že se skupiny A_1 , R_2 , R_4 , R_5 ,

R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} a R_{12} mohou lišit od A_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 ,

R_{10} , R_{11} a R_{12} v tom kterém případě, pokud l, m, n a q mají jiný

význam než je 0 nebo je-li přítomno více takových skupin, jakož

i soli těchto sloučenin s anorganickými a organickými bázemi

nebo bážickými aminokyselinami.

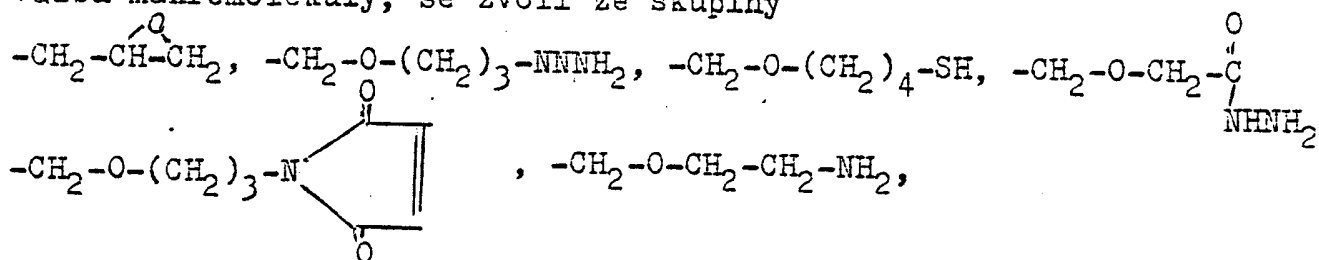
3. Ligandy obecného vzorce I podle nároku 1 nebo 2, kde X znamená skupinu thienylovou, dihydrothienylovou, tetrahydrothienylovou, furylovou, dihydrofurylovou, tetrahydrofurylovou, pyranylovou, dihydropyranylovou, tetrahydropyranylovou, pyrrolylovou, 2H-pyrrolylovou, dihydropyrrolylovou, tetrahydropyrrolylovou, imidazolylovou, pyrazolylovou, pyridylovou, pyrazinylovou, pyrimidinylovou, pyridazinylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isoxazolylovou, furazanylovou, pyrrolidinylovou, 2-pyrrolinylovou, imidazolidinylovou, 2-imidazolinyllovou, pyrazolidinylovou, 3-pyrazolinyllovou, piperidinylovou, piperazinylovou, morfolinylovou, pyranylovou, tetrahydropyranylovou, tetrazoylovou, dioxanylovou, dioxalanylovou, benzofurylovou, isobenzofurylovou, chromenylovou, indolizinylovou, isoindolylovou, indolylovou, indazolylovou, purinylovou, chinolylovou, ftalazinylovou, chinazolinyllovou, pteridinylovou, isochromanylovou, indolinylovou a isoindolinylovou, přičemž každá z nich může být případně substituována jednou či vícekrát skupinou, jako je hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová, hydroxyalkylová, polyhydroxyalkylová nebo alkoxylová vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, přímá nebo větvená alkoxyalkylová, polyhydroxyalkoxyalkylová nebo polyhydroxyalkoxyalkylová skupina vždy s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků.

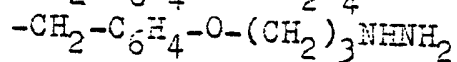
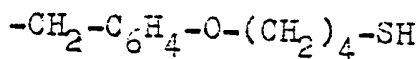
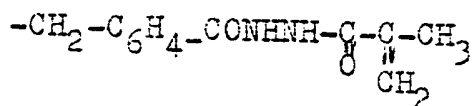
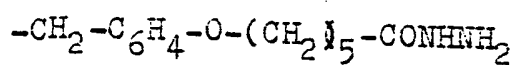
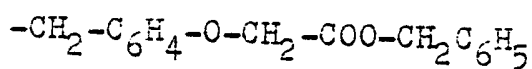
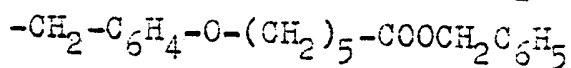
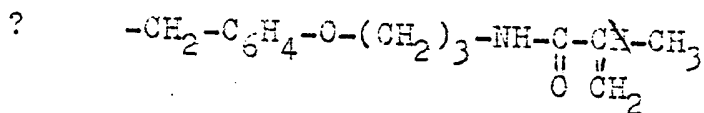
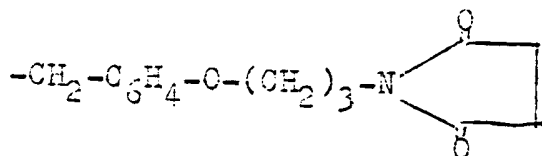
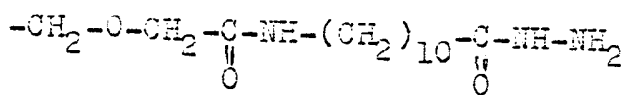
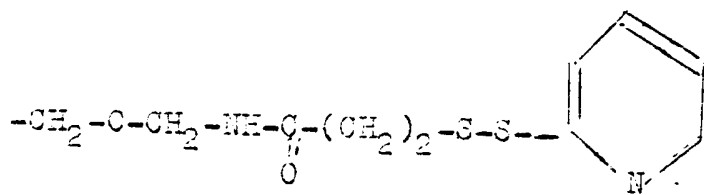
4. Ligandy podle nároku 2, kde X znamená skupinu pyrrolidinylovou, imidazolylovou, oxazolylovou, pyrrolylovou, pyridylovou, pyranylovou, tetrahydropyranylovou, furylovou, dihydrofurylovou, tetrahydrofurylovou, dioxanylovou, oxazinylovou, thienylovou, morfolinylovou, piperidinylovou a dioxolanylovou, přičemž v těchto skupinách může být případně dusíkový atom substituován alkylovou skupinou s jedním až šesti atomy uhlíku, ~~přímou~~ ~~nebo větvenou~~ jakož i přímou nebo větvenou hydroxyalkylovou, polyhydroxyalkylovou nebo alkoxylovou skupinou vždy s jedním až

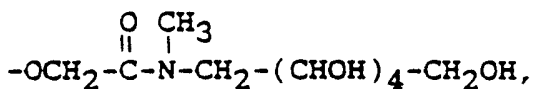
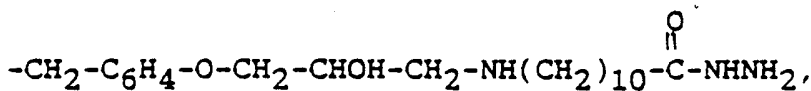
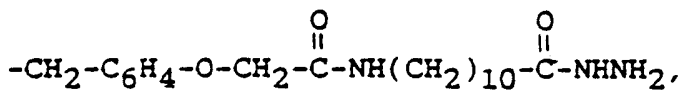
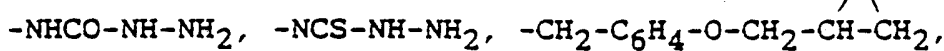
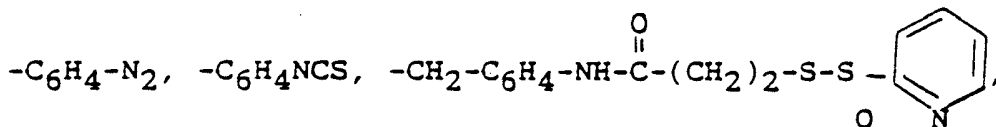
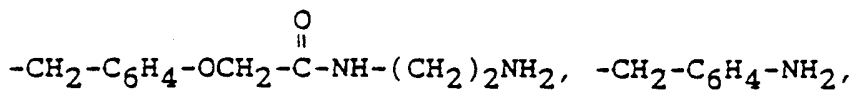
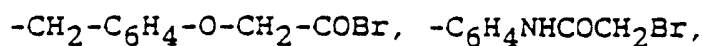
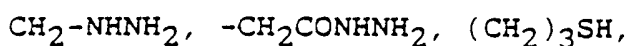
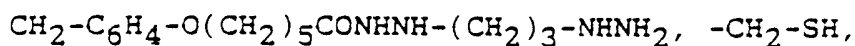
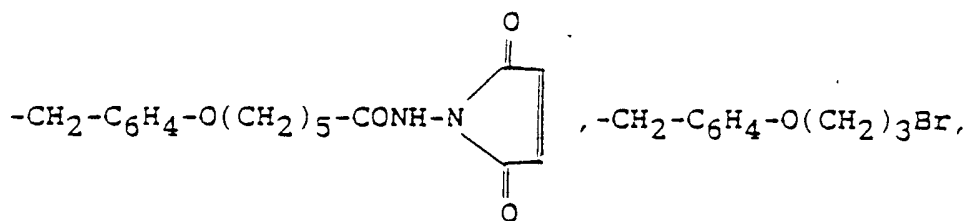
šesti atomy uhlíku, přičemž uhlíkové atomy uvedeného heterocyklu jsou případně substituovány jednou či vícekrátě substituentem ze skupiny hydroxylová skupina, merkaptoskupina, alkylová a hydroxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku.

5. Ligandy obecného vzorce I podle nároku 1, kde Z znamená skupinu thiofendiylovou, dihydrothiofendiylovou, tetrahydrothiofendiylovou, furandiylovou, dihydrofurandiylovou, tetrahydrofurandiylovou, pyrandiylovou, dihydropyrandiylovou, tetrahydropyrandiylovou, pyrroldiylovou, 2H-pyrroldiylovou, dihydropyrroldiylovou, tetrahydropyrroldiylovou, imidazoldiylovou, pyrazoldiylovou, pyridindiylovou, 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridindiylovou, pyrazindiylovou, pyrimidindiylovou, pyridazindiylovou, thiazoldiylovou, isothiazoldiylovou, oxazoldiylovou, isoxazoldiylovou, furazandiylovou, pyrrolidindiylovou, Δ^2 -pyrrolindiylovou, imidazolindiylovou, Δ^2 -imidazolindiylovou, pyrazolidindiylovou, Δ^3 -pyrazolidindiylovou, piperidindiylovou, piperazindiylovou, morfolindiylovou, pyrandiylovou, tetrahydropyrandiylovou, tetrazoldiylovou, dioxandiylovou, diokolandiylovou, benzofurandiylovou, isobenzofurandiylovou, chromendiylovou, indolizindiylovou, purindiylovou, chinolindiylovou, ftalazindiylovou, chinazolindiylovou, pteridindiylovou, isochromandiylovou, indoldiylovou, isoindoldiylovou, indazoldiylovou, indolindiylovou a isoindolindiylovou, případně substituovanou jednou či více krátě substituentem, jako je skupina hydroxylová, merkaptoskupina, přímá nebo větvená alkylová, hydroxyalkylová, polyhydroxyalkylová nebo alkoxylová skupina, přímá nebo větvená alkoxyalkylová, hydroxyalkoxyalkylová nebo polyhydroxaalkylová skupina, vždy s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků.

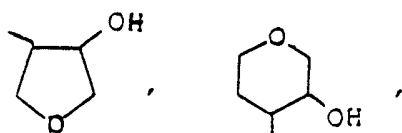
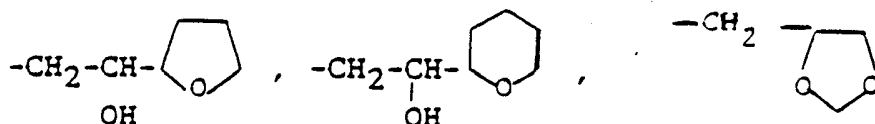
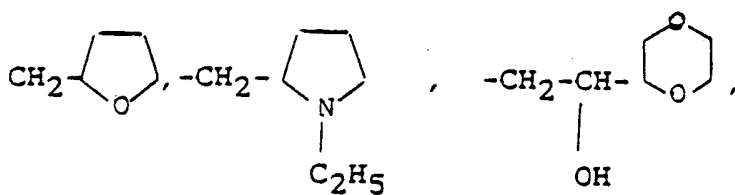
6. Ligandy podle nároku 1, kde funkční skupina, umožňující vazbu makromolekuly, se zvolí ze skupiny

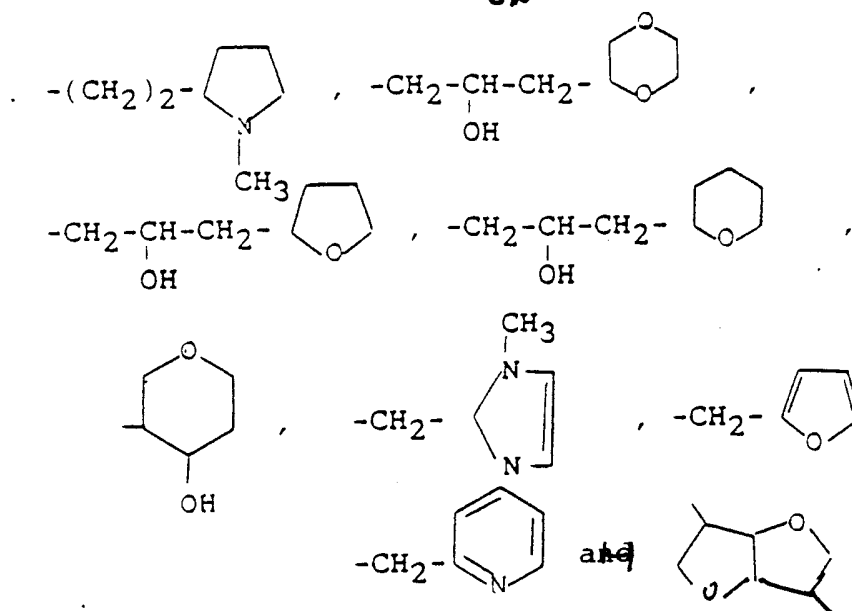




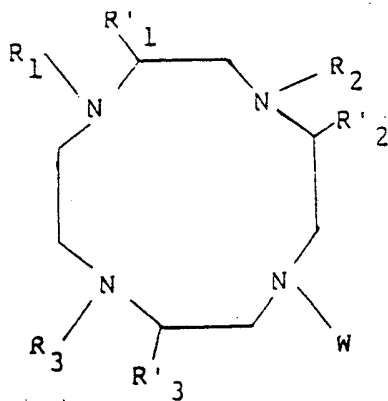


7. Ligandy podle nároku 1, kde W znamená některou ze skupin:





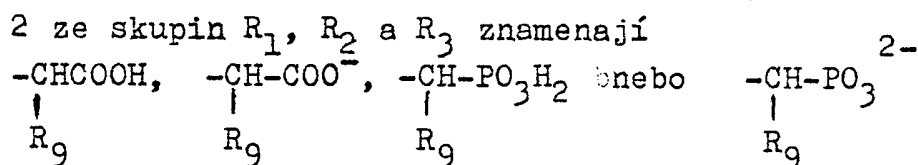
8. Ligandy obecného vzorce



II

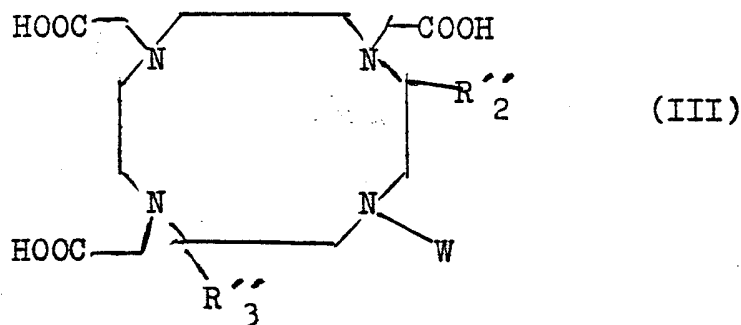
kde R_1 , R_2 , R_3 a W mají stejné významy, jak to bylo uvedeno u obecného vzorce I v nároku 1, a R'_1 , R'_2 a R'_3 , které mohou mít významy totožné nebo různé, znamenají vodík, přímou nebo větvenou alkylovou, hydroxyalkylovou nebo polyhydroxyalkylovou skupinu, dále funkční skupinu, umožňující navázání makrocyclu obecného vzorce I na makromolekulu, přímou nebo větvenou alkoxyalkylovou, hydroxyalkoxyalkylovou nebo polyhydroxyalkoxyalkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků, dále aryllovou skupinu, případně substituovanou jednou či vícekrátě totožnými nebo různými substituenty ze skupiny, jako jsou halogeny, hydroxylová skupina, nitroskupina, alkylová, hydroxyalkylová, polyhydroxyalkylová nebo alkoxylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku, dále alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z organických zbytků, aralkylová skupina, případně substituovaná jednou či vícekrátě

totožným nebo se lišícím substituentem, jako je halogen, hydroxylová skupina, nitroskupina, nebo alkylová, hydroxyalkylová, polyhydroxyalkylová nebo alkoxylová skupina vždy s jedním až šesti atomy uhlíku, dále alkoxyalkylová skupina s jedním až šesti atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků, přičemž alkylový zbytek aralkylové skupiny může být přímý nebo větvený a může obsahovat 1 až 6 uhlíkových atomů, to za omezení, že nejméně



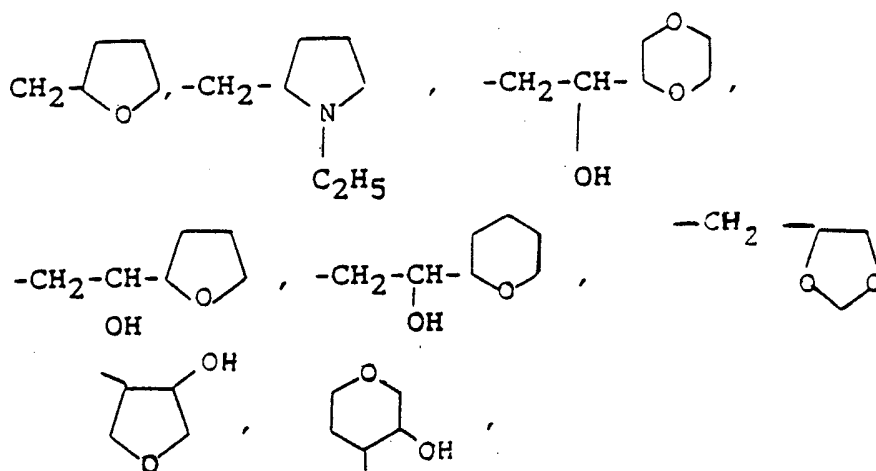
kde R_9 má významy, jak byly uvedeny v nároku 1, jakož i soli těchto ligandů s organickými nebo anorganickými názemi nebo báziickými aminokyselinami.

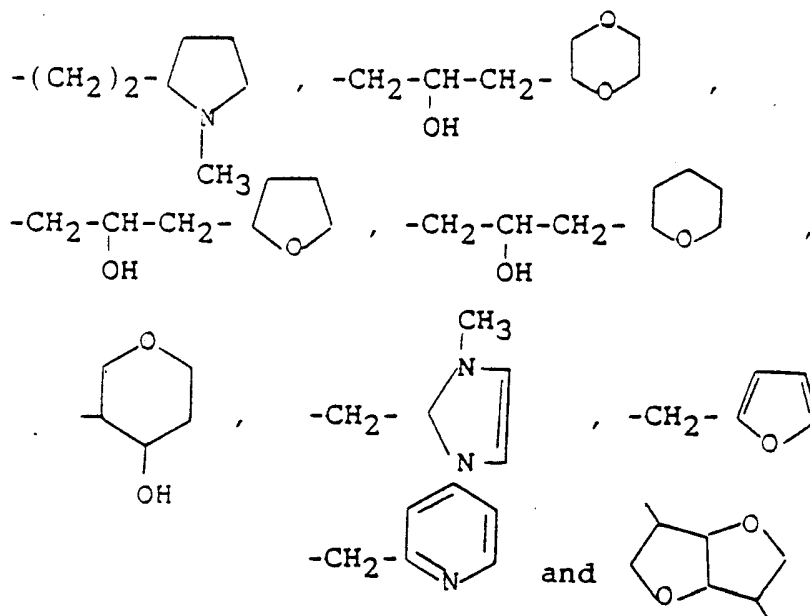
9. Ligandy zvolené ze sloučenin obecného vzorce III



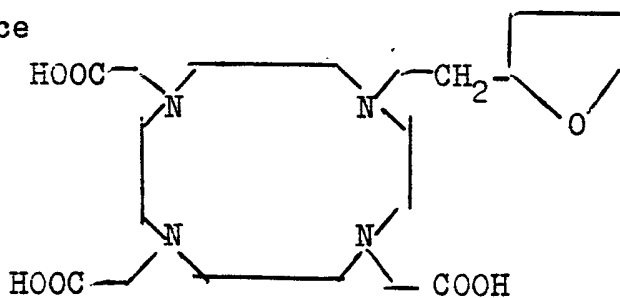
kde R''_2 a R''_3 mohou znamenat atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu a W má významy, jak byly uvedeny v nároku 5.

10. Ligand zvolený ze skupiny sloučenin obecného vzorce III podle nároku 9, kde R''_2 a R''_3 znamenají atom vodíku a W znamená některou ze skupin:

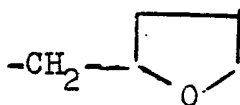




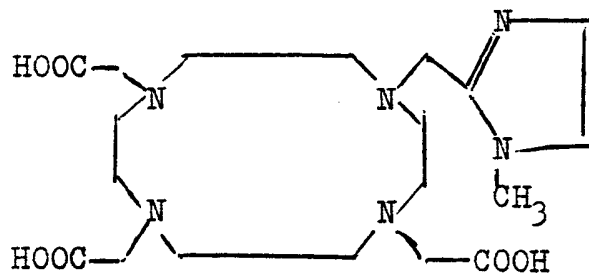
11. Ligand vzorce



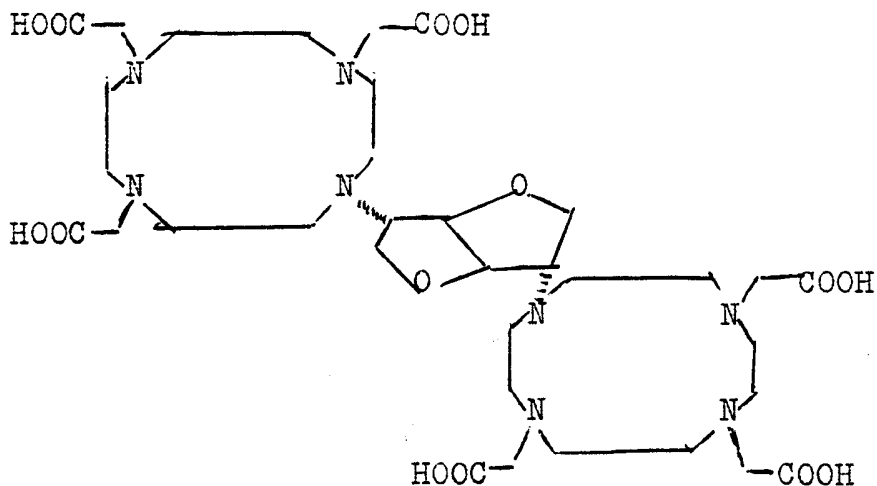
12. Ligand obecného vzorce III podle nároku 9, kde R₂' a R₃' znamenají methylové skupina a W znamená



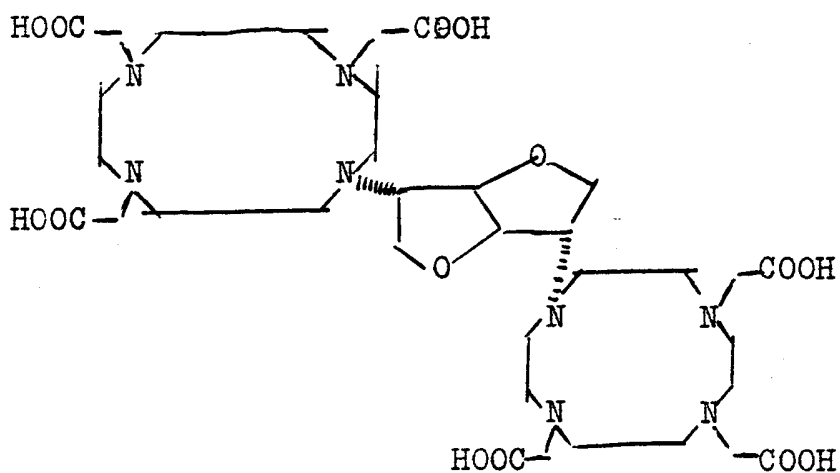
13. Ligand vzorce



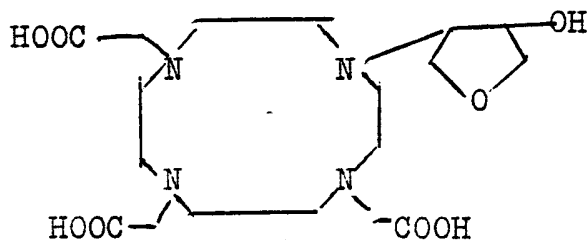
14. Ligand vzorce



15. Ligand vzorce



16. Ligand vzorce



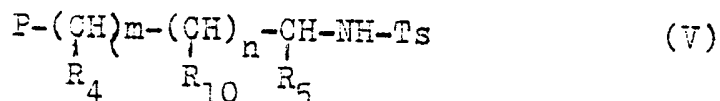
17. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 2, vyznačující se tím, že probíhá v těchto stupních:

a) reakce sloučeniny obecného vzorcě IV

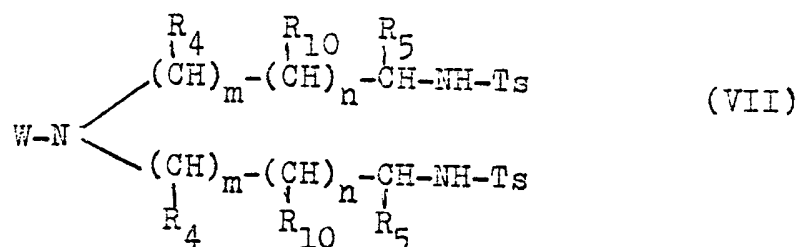


kde W má významy uvedené v nároku 2, se sloučeninou

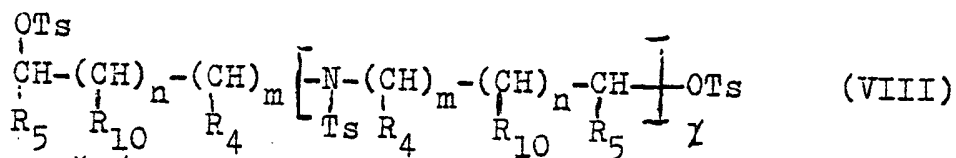
obecného vzorce V



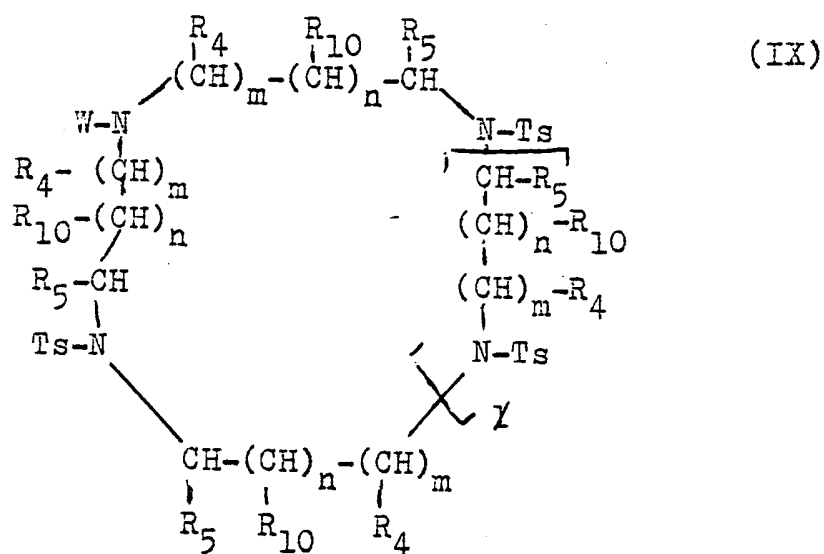
kde R_4 , R_5 , R_{10} , m a n mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1, P znamená odštěpitelnou skupinu, jako je mesyloxylová a tosyloxylová skupina, brom chlor a jod, a Ts znamená tosylovou skupinu, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce VII



B) reakce sloučeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce VIII:

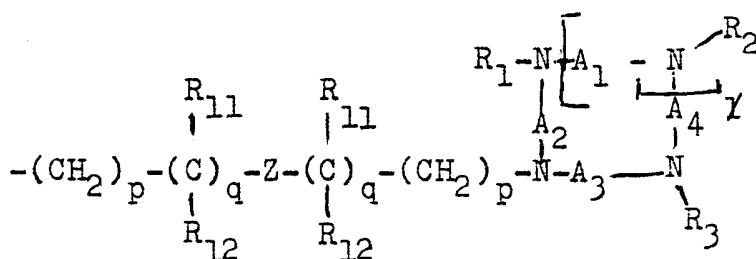


když γ má významy, uvedené v nároku 2, takže se získá sloučenina obecného vzorce IX



c) potom se odstraní tosylová skupina, a
d) alkyluje se získaná sloučenina.

18. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde W znamená skupinu obecného vzorce

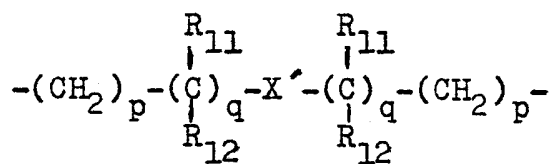


kde p, q, R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, A₁, A₂, A₃, A₄ a Z mají významy, jak byly definovány v nároku 1, vyznačující se těmito reakčními stupni:

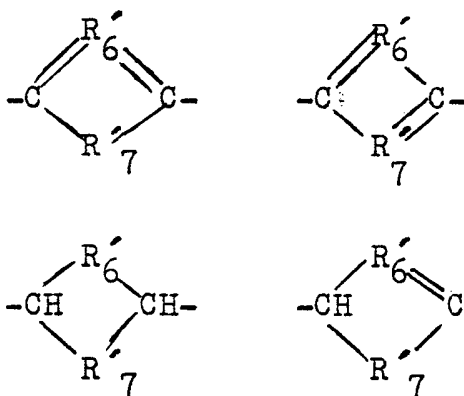
a) reakce sloučeniny obecného vzorce IV a



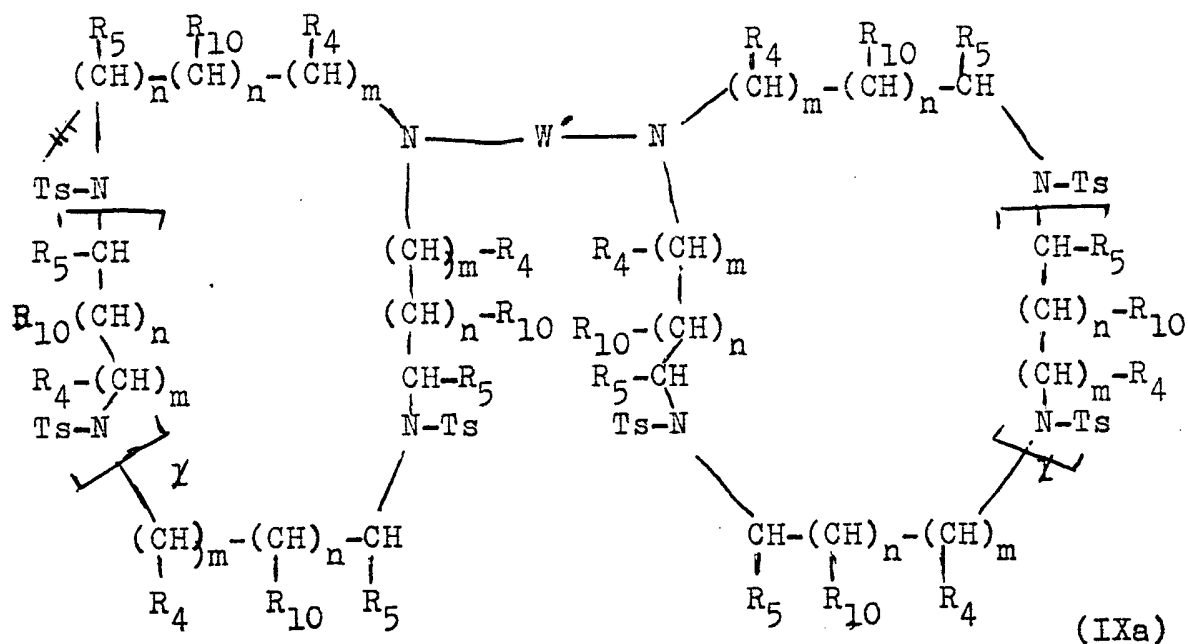
kde W' znamená skupinu obecného vzorce



kde p, q, R₁₁ a R₁₂ mají významy, jak byly uvedeny v nároku 1 a X' znamená některou ze skupin obecných vzorců



kde R₆ a R₇ tvoří s uhlíkovými atomy, na které jsou vázány, heterocyklický, s výhodou ze dvou cyklů anelovaný heterocyklus, obsahující až do 12 členů, z nichž 1 až 4 jsou heteroatomy, jako



- c) odstraní se tosylovée skupiny a
- d) získaná sloučenina se alkyluje.

19. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce II podle nároku 8, vyznačující se těmito stupni:

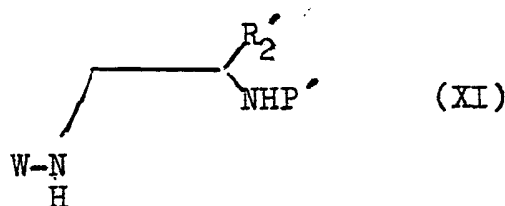
- a) reakce sloučenina obecného vzorce IV



kde W má významy, jak byly uvedeny v nároku 8, se sloučeninou obecného vzorce X

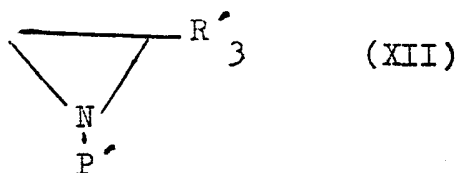


kde R₂ má významy, jak byly uvedeny v nároku 8 a P znamená tosylovou, mesylovou, fenylsulfonylovou nebo 4-methoxyfenylsulfonylovou skupinu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XI

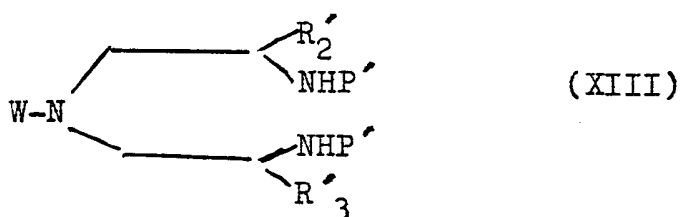


- b) reakce sloučeniny obecného vzorce XI se sloučeninou

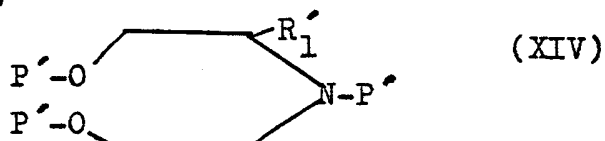
obecného vzorce XII



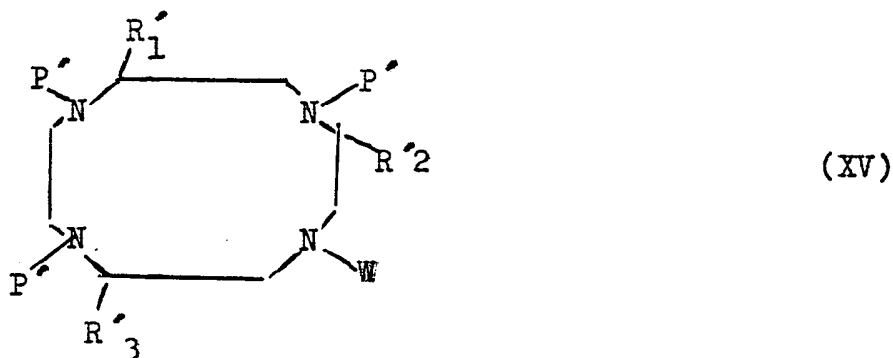
kde R'_3 má významy, jak byly uvedeny v nároku 8 a P' má výše uvedené významy, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce XIII



c) reakce sloučeniny obecného vzorce XIII se sloučeninou obecného vzorce XIV



kde P' má výše uvedené významy a R'_1 má významy, jak byly uvedeny v nároku 8, takže se tím získá sloučenina obecného vzorce XV



d) odstraní se skupina P' a

e) alkyluje se získaná sloučenina tak že vzniká látka obecného vzorce II.

20. Neutrální nebo iontové monometalické či polymetalické komplexy, tvořené nejméně jedním ligandem obecného vzorce I podle nároku 1 a nejméně jedním iontem kovu ze skupiny lantha-

nidových iontů, iontů přechodných kovů, barya, bismutu, olova a radioisotopů ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{90}Y , ^{64}Cu a ^{169}Yb , jakož i jejich komplexy s farmaceuticky přijatelnými anorganickými či organickými bázemi nebo bázickými aminokyselinami.


21. Monometalické nebo bimetalické komplexy podle nároku 20, ve kterých je ion kovu zvolen ze skupiny gadolinia, europia, dysprosia, trojmocného železa, dvojmocného manganu a barya.

22. Diagnostické kompozice, vyznačující se tím, že obsahují nejméně jeden komplex podle nároků 20 nebo 21.

23. Diagnostické kompozice, vyznačující se tím, že obsahují nejméně jeden komplex podle nároků 20 a 21 vázaný na biomolekulu nebo na polymer nebo zakapslený do liposomu.

24. Kompozice podle bodů 22 nebo 23, vyznačující se tím, že komplex je v roztoku vodného rozpouštědla.

25. Therapeutické kompozice k podávání lidem, vyznačující se tím, že obsahují nejméně jeden komplex vzniklý z ligandu podle kteréhokoli z nároků 1 až 16 a kovu ze skupiny ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{90}Y , ^{212}Bi a ^{64}Cu , přičemž komplex je vázán na biomolekulu nebo na polymer nebo zakapslen do liposomu.


ASSOCIATED LAW OFFICES
JUDr. Petr Kalbr
115 04 Praha 1, Žitná 25
Czechoslovakia