

(19)



(10)

LT 4380 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

-
- (11) Patent numeris: **4380**
- (51) Int. Cl.⁶: **C07D 213/82**
C07D 401/12
C07D 401/14
A61K 51/04
A61K 31/44
- (21) Paraiškos numeris: **97-191**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 12 05**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 04 27**
- (45) Patent paskelbimo data: **1998 09 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/09766**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 06 07**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 12 05**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **476296, 1995 06 07, US**
- (72) Išradėjas:
Michael Sworin, US
Milind Rajopadhye, US
Thomas David Harris, US
David Scott Edwards, US
Edward Hollister Cheesman, US
Shuang Liu, US
- (73) Patent savininkas:
THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY, 1007 Market Street,
Wilmington, Delaware 19898, US
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
-

- (54) Pavadinimas:
Stabilūs reagentai radioaktyviems farmaciniams preparatams gauti

- (57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su naujais reagentais, skirtais radioaktyviems farmaciniams preparatams, naudojamiems vizualizavimo medžiagoms širdies ir kraujagyslių sutrikimų, infekcijų, uždegimų ir piktybinių navikų diagnozei, gauti; diagnostiniais rinkiniais, turinčiais minėtus reagentus, ir tarpiniais junginiais, naudojamais minėtiems reagentams gauti. Reagentai sudaryti iš stabiluhidrazonu modifikuotos veikliosios

molekulēs, kuri reaģuoja su gama spindulius skleidžiančiais radioaktīviem izotopiem, veidojot radioaktīvus farmācijas preparātus, kuri selektīvi kaitē slimības apimtos audus, ir tādu veidu īstenošana, ko sauc par gamma skintigrāfiju.

**STABILŪS REAGENTAI RADIOAKTYVIEMS FARMACINIAMS
PREPARATAMS GAUTI**

Nuorodos į analogiškas paraiškas

Ši patentinė paraiška yra iš dalies tęsinys mūsų nepatvirtintos paraiškos U.S.S.N. 08/040,336, pateiktos 1994 m. kovo 28 d., kuri yra iš dalies tęsinys paraiškos 08/218,861, pateiktos 1993 m. kovo 30 d., kurių aprašymai įtraukti nuorodomis.

Išradimo sritis

Šis išradimas priskiriamas naujiems reagentams, skirtiems radioaktyvių farmacinių preparatų, naudojamų vizualizavimo medžiagoms (medžiagoms scintigramai gauti) širdies ir kraujagyslių sutrikimų, infekcijų, uždegimų ir piktybinių navikų diagnozei, gavimui; diagnostiniams rinkiniams, turintiems minėtus reagentus, ir tarpiniams junginiams, naudojamiems minėtų reagentų gavimui. Reagentai sudaryti iš stabilu hidrazonu modifikuotos veikliosios molekulės, kuri reaguoja su gama spindulius skleidžiančiais radioaktyviais izotopais, susidarant radioaktyviems farmaciniams preparatams, kurie selektyviai kaupiasi ligos apimtose vietose, ir tuo būdu įgalina gauti tos vietos vaizdą, naudojant gama scintigrafiją.

Išradimo pagrindimas

Daugybei ligų, tokių kaip tromboembolija, aterosklerozė, infekcijos ir piktybiniai navikai, reikalingi nauji neinvazinės diagnostikos būdai. Radioaktyvūs farmaciniai preparatai, sudaryti iš gama spindulius skleidžiančiais radioaktyviais nuklidais pažymėtų veikliųjų molekulių, gali patenkinti šį poreikį. Aktyvioji molekulė nuneša radioaktyvius nuklidus į ligos apimtas vietas, ir tokiu būdu galima stebėti šias vietas gama scintigrafijos būdu. Tokiomis molekulėmis gali būti baltymai, antikūnai, antikūnų fragmentai,

peptidai ar polipeptidai, bei peptidų imitatoriai. Šios molekulės sąveikauja su receptoriais arba rišančiomis vietomis, ekspresuotomis ligos apimtosiose vietose, arba su receptoriais, arba rišančiomis vietomis endogeniniuose kraujo komponentuose, tokiuose kaip kraujo plokštelės ir leukocitai, kurie kaupiasi tose vietose. Dėl šios sąveikos tam tikra dalis injekuoto radioaktyvaus farmacinio preparato selektyviai kaupiasi, tuo tarpu kai likutis pašalinamas per inkstus arba per kepenų-tulžies sistemas. Tuomet lokalizuotas radioaktyvus farmacinis preparatas yra stebimas išoriškai, naudojant gama scintigrafiją. Santykinis lokalizacijos greitis, pašalinimas ir radionuklidų radioaktyvus skilimas apsprendžia vizualizavimo paprastumą, dažnai išreikštą santykiu: taikiny - fonas. Dažnai tik tam tikra veikliosios molekulės dalis susijungia su receptoriais. Tokios dalys yra vadinamos atpažinimo sekomis arba vienetais.

Visa eilė radioaktyvių farmacinių preparatų, susidedančių iš radioaktyviais nuklidais žymėtų baltymų, antikūnų arba antikūnų fragmentų, yra kuriami, tačiau iki šiol tikrai vieną iš jų patvirtino Maisto ir Vaistų Komitetas. Tokią negausą nulemia visuma veiksnių, kurie apsunkina šių radioaktyvių preparatų sukūrimą, įskaitant ir problemas, susijusias su gamyba ir kokybės kontrole, neoptimaliu pašalinimu ir pašalinimo greičiu ir antigeninio bei alerginio atsako į radioaktyvius farmacinius preparatus atsiradimu. Šios problemos pagrindinai iškyla dėl baltymų ir antikūnų fragmentų makromolekulinės prigimties. Jų didelė molekulinė masė nulemia tai, kad jų cheminė sintezė tampa nepraktiška, todėl juos reikia sintetinti rekombinantiniais ar klonavimo būdais, kas paprastai duoda mažas išeigas ir reikalauja ekstensyvaus išskyrimo ir gryninimo metodikų. Jų molekulių masė gali sulėtinti lokalizavimo greitį ir sutrukdyti jų pašalinimą per inkstus ir kepenis, dėl to pailgėja užsilaikymas apytakoje, o tai padidina scintigramos fono lygį. Žmogaus imuninė sistema taip pat efektyviau atpažįsta didesnius svetimkūnius.

Mažesnės molekulinės masės peptidų, polipeptidų arba peptidų imitatorių panaudojimas veiklosiomis molekulėmis pašalina daugelį šių problemų. Šios molekulės gali būti susintetintos tiesiogiai, naudojant

klasikinę tirpalų chemiją arba automatinį peptidų sintezatorių. Jos gali būti gautos didelėmis išėigomis, ir reikalauja mažiau sudėtingų gryninimo metodikų. Jos pasišalina daug greičiau iš apytakos sistemos aktyviu šalinimo keliu, dėl to gautose scintigramose sumažėja fonas. Jos paprastai nėra imunogeninės. Pirmą radioaktyviu nuklidu pažymėtą polipeptidinį radioaktyvų farmacinį preparatą neseniai patvirtino Maisto ir Vaistų Komitetas.

Yra du bendri veikliųjų molekulių, naudojamų radioaktyviais farmaciniais preparatais, žymėjimo radioaktyviais nuklidais būdai: tai taip vadinamas tiesioginis ir netiesioginis žymėjimas. Tiesioginis žymėjimas yra tada, kai radioaktyvusis nuklidas prisijungia prie veikliosios molekulės atomų; o netiesioginis būdas yra toks, kai radioaktyvusis nuklidas prisijungia per kompleksoną. Kompleksonas gali būti prisijungęs prie veikliosios molekulės prieš reakciją su radioaktyviu nuklidu arba radioaktyviu nuklidu pažymėta kompleksono liekana gali prisijungti prie veikliosios molekulės. Keletas ankstesnių apžvalgų aprašo šiuos žymėjimo būdus, ir čia pateikiamos jų nuorodos: S. Jurisson et. al., Chem. Rev., 1993, 93, 1137; A. Verbruggen, Eur. J. Nuc. Med., 1990, 17, 346; and M. Derwanjee, Semin. Nuc. Med., 1990, 20, 5.

Hidrazinų ir hidrazidų, kaip kompleksonų, panaudojimas baltymams modifikuoti žymėjimui radioaktyviais nuklidais pateiktas Schwartz et. al., US patentas 5,206,370. Baltymas modifikuojamas, veikiant dvi funkcinės grupės turinčiu aromatinio hidrazinu ar hidrazidu, kuriame yra pakaitų, galinčių reaguoti su baltymu. Norint pažymėti techneciu-99m, hidrazinu modifikuotas baltymas veikiamas redukuotu techneciu, susidarančiu reaguojant pertechnetatui su reduktorium esant chelatą sudarančiam bideguoniam ligandui. Technecis prisijungia prie baltymo, dėl to manoma, kad hidrazido ir diazenido ryšiai su koordinacijos sfera yra užpildyti pagalbiniais bideguoniais ligandais. Pagalbinių bideguonių ligandų pavyzdžiais yra gliukoheptonatas, gliukonatas, 2-hidroksiizobutiratas ir laktatas.

Išradimo, aprašyto Schwartz et. al., viename realizavimo variante bifunkcinis aromatinis hidrazinas arba hidrazidas yra blokuotas žemesniuoju alkilhidrazonu. Tai buvo padaryta tam, kad sutrukdytų reakciją tarp hidrazino

ar hidrazido ir pakaito, galinčio reaguoti su baltymu, kadangi, nesant blokuojančios grupės, bifunkcinis junginys reaguos su baltymu, susidarant hidrazonu modifikuotam baltymui. Laisva hidrazino ar hidrazido grupė baltyme gaunama, atliekant dializę į rūgštinį buferį (pH 5,6) ir sumaišant su tinkamo metalo junginiais, tokiais kaip redukuoto technecio junginiais, rūgštinėje terpėje susidarant žymėtam baltymui.

Kadangi žemesniojo alkilo hidrazono blokuojanti grupė trukdo reakcijai tarp hidrazino ar hidrazido ir pakaito, galinčio reaguoti su baltymu, ji gali būti pakeista kitais aldehidais ir ketonais, susidarant įvairiems hidrazonams. Tai rimta ir didelė kliūtis. Kitų aldehydų ir ketonų maži kiekiai yra neišvengiami komercinėje farmacinėje gamybinėje įrangoje, kadangi jie išekstrahuojami iš įvairių plastikų ir gumos, ir taip pat yra naudojami įprastose dezinfekavimo medžiagose. Mažų formaldehido kiekių ypač sunku išvengti. Be to, reagentai, turintys žemesniuojų alkilhidrazonu blokuotą veikliąją molekulę, gali suskilti į eilę skirtingus hidrazonus turinčių medžiagų priklausomai nuo kitų aldehydų ir ketonų skaičiaus ir kiekio, kurie susidaro apdorojimo ir gamybos ar saugojimo po pagaminimo metu. Tai yra didelė problema išlaikant reagentų grynumą, ir todėl žemesniuojų alkilu blokuoti reagentai tampa nepatrauklūs kaip komerciniai objektai.

Šis išradimas numato naujus reagentus radioaktyvių farmacinių preparatų, turinčių stabilu hidrazonu modifikuotas veikliąsias molekules, gavimui. Stabilūs hidrazonai nereaguoja pastebimai su kitais aldehidais ir ketonais, ir išlaikomas reagentų grynumas gamybos metu. Nelauktai šie stabilūs reagentai yra dar pakankamai reakingi, kad būtų galima juos pažymėti radioaktyviais nuklidais tokiais, kaip technecis-99m.

Išradimo santrauka

Šis išradimas priskiriamas naujiems reagentams radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui, kurie naudojami kaip vizualizavimo medžiagos (medžiagos scintigramai gauti) širdies ir kraujagyslių sutrikimų, infekcijų, uždegimų ir piktybinių navikų diagnozei. Reagentai sudaryti iš stabilu

hidrazonu modifikuotų veikliųjų molekulių, kurios reaguoja su gama spindulius skleidžiančiais radioaktyviais nuklidais susidarant radioaktyviems farmaciniamis preparatams, kurie selektyviai kaupiasi ligos apimtose vietose, ir tokiu būdu įgalina gauti tų vietų vaizdą, naudojant gama scintigrafijos būdą.. Stabilus hidrazonas yra blokuojanti grupė kompleksonui ar reagento rišančiam vienetui, sutrukdanti skilimą ar skaidymąsi gamybinio proceso metu. Šis išradimas taip pat apima diagnostinius rinkinius, turinčius šiuos reagentus. Šis išradimas taip pat apima naujus tarpinius junginius, naudojamus minėtų reagentų gavimui.

Trumpas figūrų aprašymas

Fig. 1. Reagento, aprašyto 1 pavyzdyje, stabilumo palyginimas su žemesniojo alkilo hidrazono junginio, ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) propionaldehido hidrazono stabilumu, naudojant 10 formaldehido ekvivalentų.

Smulkus išradimo aprašymas

Šis išradimas apima naujus reagentus radioaktyvių farmacinių preparatų, naudojamų kaip vizualizavimo medžiagos (medžiagos scintigramai gauti) širdies kraujagyslių sutrikimų, infekcijų, uždegimų ir piktybinių navikų diagnozei, gavimui; diagnostinius rinkinius, kuriuose yra minėti reagentai, ir tarpinius junginius minėtų reagentų gavimui. Reagentai yra sudaryti iš stabiliais hidrazonais modifikuotų veikliųjų molekulių, kurios reaguoja su gama spindulius skleidžiančiais radioaktyviais izotopais susidarant radioaktyviems farmaciniamis preparatams, kurie selektyviai kaupiasi ligos apimtose vietose, ir tuo būdu galima gauti tų vietų vaizdą, naudojant gama scintigrafijos būdą..

[1] Vienas šio išradimo realizavimo variantas yra reagentas radioaktyviam farmaciniam preparatui gauti, turintis veikliąją grupę, sujungtą su stabilaus

hidrazono grupę, kuri, esant reikalui, gali turėti jungiančiąją grupę tarp minėto stabilaus hidrazono ir minėtos veikliosios grupės.

[2] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [1] realizavimo varianto reagentas, turintis jungiančiąją grupę tarp minėtojo stabilaus hidrazono ir minėtos veikliosios grupės.

[3] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [2] realizavimo varianto reagentas, turintis formulę:

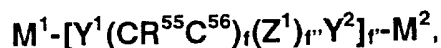


ir jo farmakologiškai tinkama druska, kur

Q yra veiklioji grupė;

d' yra 1 - 20;

L_n yra jungiančioji grupė, kurios formulė:



kur:

M¹ yra -[(CH₂)_gZ¹]_{g'} - (CR⁵⁵R⁵⁶)_{g''};

M² yra -[CR⁵⁵R⁵⁶)_{g'''}-[Z¹(CH₂)_g]_{g''};

g yra nepriklausomai 0-10;

g' yra nepriklausomai 0-1;

g'' yra nepriklausomai 0-10;

f yra nepriklausomai 0-10;

f' yra nepriklausomai 0-10;

f'' yra nepriklausomai 0-1;

Y¹ ir Y² parenkami nepriklausomai bet kuriuo atveju iš:

jungties, O, NR⁵⁶, C=O, C(=O)O, OC(=O)O,

C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, SO₂, SO₃, NHC(=O),

(NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;

Z¹ parenkamas nepriklausomai bet kuriuo atveju iš:

C₆-C₁₄ sočios, dalinai sočios arba aromatinės

karbociklinio žiedo sistemos, kurioje yra

0 - 4 pakaitai R⁵⁷;

heterociklinio žiedo sistemos, kurioje yra

0-4 pakaitai R⁵⁷;

R^{55} ir R^{56} parenkami nepriklausomai bet kuriuo atveju iš:

vandenilio; C_1 - C_{10} alkilo, kuriame yra 0-5 pakaitai R^{57} ;

alkilarilo, kurio arilo grupėje yra 0-5 pakaitai R^{57} ;

R^{57} parenkamas nepriklausomai bet kuriuo atveju iš

grupės:

vandenilis, OH, NHR^{58} , $C(=O)R^{58}$, $OC(=O)R^{58}$,
 $OC(=O)OR^{58}$, $C(=O)OR^{58}$, $C(=O)NR^{58}$, $C\equiv N$, SR^{58} ,
 SOR^{58} , SO_2R^{58} , $NHC(=O)R^{58}$, $NH(=O)NHR^{58}$,
 $NHC(=S)NHR^{58}$;

arba, kitu atveju, kai prijungtas prie papildomos Q molekulės, R^{57} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

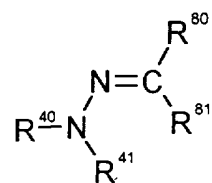
O, NR^{58} , C=O, $C(=O)O$, $OC(=O)O$, $C(=O)N$ -,
S, SO, SO_2 , SO_3 , $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$,
 $(NH)_2C=S$; ir

R^{58} parenkamas nepriklausomai kiekvienu atveju iš

grupės:

vandenilis, C_1 - C_6 alkilas, benzilas ir fenilas;

H_z yra stabilus hidrazonas, turintis formulę:



kur

R^{40} parenkamas nepriklausomai kiekvienu atveju iš grupės:

jungtis su L_n , C_1 - C_{10} alkilas su 0-3 pakaitais R^{52} ,

arilas su su 0-3 pakaitais R^{52} , cikloalkilas su 0-3 pakaitais R^{52} ,

heterociklas su 0-3 pakaitais R^{52} , heterocikloalkilas su 0-3 pakaitais R^{52} ,

arilalkilas su 0-3 pakaitais R^{52} ir alkilarilas su 0-3 pakaitais R^{52} ;

R^{41} parenkamas nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, arilas pakeistas 0-3 R^{52} , arilas su su 0-3 pakaitais R^{52} , C_1 - C_{10} alkilas su 0-3 pakaitais R^{52} , ir heterociklas su su 0-3 pakaitais R^{52} ;

R^{52} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

jungtis su L_n , $=O$, F , Cl , Br , I , $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{53}$, $-C(=O)R^{53}$, $-C(=O)N(R^{53})_2$, $-CHO$, $-CH_2OR^{53}$, $-OC(=O)R^{53}$, $-OC(=O)OR^{53a}$, $-OR^{53}$, $-OC(=O)N(R^{53})_2$, $-NR^{53}C(=O)R^{53}$, $-NR^{54}C(=O)OR^{53a}$, $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$, $-NR^{54}SO_2N(R^{53})_2$, $-NR^{54}SO_2R^{53a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{53a}$, $-SR^{53}$, $-S(=O)R^{53a}$, $-SO_2N(R^{53})_2$, $-N(R^{53})_2$, $-NHC(=NH)NHR^{53}$, $-C(=NH)NHR^{53}$, $=NOR^{53}$, NO_2 , $-C(=O)NHR^{53}$, $-C(=O)NHN(R^{53})R^{53a}$, $-OCH_2CO_2H$,
2-(1-morfolino)etoksi;

R^{53} , R^{53a} ir R^{54} parenkami kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, C_1 - C_6 alkilas ir jungtis su L_n ;

R^{80} ir R^{81} parenkami nepriklausomai iš grupės:

H ;

C_1 - C_{10} alkilas;

$-CN$;

$-CO_2R^{85}$;

$-C(=O)R^{85}$;

$-C(=O)N(R^{85})_2$;

C_2 - C_{10} 1-alkenas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} 1-alkinas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

arilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

nesotus heterociklas su 0-3 pakaitais R^{84} ; ir

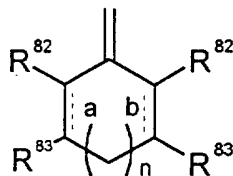
nesotus karbociklas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

su sąlyga, kad kai vienas iš R^{80} ir R^{81} yra H arba alkilas, tai kitas

nėra H arba alkilas,

arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} gali kartu sudaryti parodytą divalentį

anglies radikalą:



kur:

R^{82} ir R^{83} gali būti parenkami nepriklausomai iš grupės:

H;

R^{84} ;

C_1 - C_{10} alkilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} alkenilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} alkinilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

arilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

heterociklas su 0-3 pakaitais R^{84} ir

karbociklas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

arba, kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinių ciklą arba heterociklą;

a ir **b** nurodo galimų dvigubų ryšių padėtis ir

n yra 0 arba 1,

R^{84} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės

$=O$, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{85}$, $-C(=O)R^{85}$,
 $-C(=O)N(R^{85})_2$, $-N(R^{85})_{3+}$, $-CH_2OR^{85}$, $-OC(=O)R^{85}$,
 $-OC(=O)OR^{85a}$, $-OR^{85}$, $-OC(=O)N(R^{85})_2$, $-NR^{85}C(=O)R^{85}$,
 $-NR^{86}C(=O)OR^{85a}$, $-NR^{85}C(=O)N(R^{85})_2$,
 $-NR^{86}SO_2N(R^{85})_2$, $-NR^{86}SO_2R^{85a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{85a}$, $-SR^{85}$,
 $-S(=O)R^{85a}$, $-SO_2N(R^{85})_2$, $-N(R^{85})_2$, $-NHC(=NH)NHR^{85}$,
 $-C(=NH)NHR^{85}$, $=NOR^{85}$, $-C(=O)NHR^{85}$,
 $-C(=O)NHN(R^{85})R^{85a}$, $-OCH_2CO_2H$,
 2-(1-morfolino)etoksi;

R^{85} , R^{85a} ir R^{86} parenkami kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

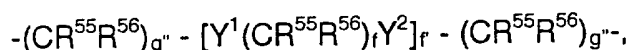
vandenilis, C_1 - C_6 alkilas.

[4] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [3] realizavimo varianto reagentas, kur:

Q yra veikioji molekulė parenkama iš grupės: II b/ III a receptorių antagonistai, II a/III b receptorių ligandai, fibriną surišantys peptidai, leukocitus surišantys peptidai, chemotaksiniai peptidai, somatostatino analogai ir selektyvūs surišantys peptidai;

d' yra 1 - 3;

L_n yra:



kur:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

Y¹ ir Y² parenkami nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

O, NR⁵⁶, C=O, C(=O)O, OC(=O)O,

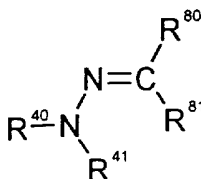
C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, SO₂, SO₃, NHC(=O),

(NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;

R⁵⁵ ir R⁵⁶ parenkami kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas ir alkilarilas;

H_z yra stabilus hidrazonas, turintis formulę:



kur

R⁴⁰ parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

arilas su 0-3 pakaitais R⁵² ir heterociklas su 0-3 pakaitais R⁵²;

R⁴¹ parenkamas nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, arilas su 0-1 pakaitu R⁵², C₁-C₃ alkilas su

0-1 pakaitu R⁵² ir heterociklas su 0-1 pakaitu R⁵²;

R⁵² parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš

grupės:

jungtis su L_n , $-\text{CO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{53}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{53a}$

$-\text{N}(\text{R}^{53})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$ ir $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^{53} , R^{53a} parenkami kiekvienu atveju nepriklausomai iš

grupės:

vandenilis ir C_1 - C_3 alkilas;

R^{80} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2\text{R}^{85}$;

C_2 - C_5 1-alkenas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_5 1-alkinas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

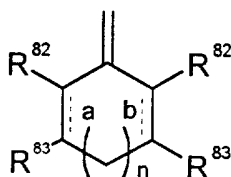
arilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

nesotus heterociklas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

R^{81} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

H ir C_1 - C_5 alkilas;

arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} kartu sudaro parodytą divalentį anglies radiklą



kur R^{82} ir R^{83} gali būti parenkami nepriklausomai iš grupės:

H ir R^{84} ;

arba, kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą

aromatinį žiedą arba heterociklą;

a ir **b** nurodo galimų dvigubų ryšių padėtis ir

n yra 0 arba 1,

R^{84} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš

grupės:

$-\text{CO}_2\text{R}^{85}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{85})_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{85}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{85}$,

$-\text{OR}^{85}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{N}(\text{R}^{85})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^{85} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš

grupės:

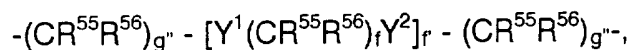
vandenilis, C₁-C₃ alkilas.

[5] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [4] realizavimo varianto reagentas, kur:

Q yra aktyvioji molekulė parinkta iš grupės: II b/III a receptorių antagonistai ir chemotaksiniai peptidai;

d' yra 1;

L_n yra:



kur:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f' yra 1-5;

Y¹ ir Y² parenkami nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

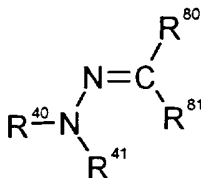
O, NR⁵⁶, C=O, C(=O)O, OC(=O)O,

C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, NHC(=O),

(NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;

R⁵⁵ ir R⁵⁶ yra vandenilis;

H_z yra stabilus hidrazonas, turintis formulę:



kur

R⁴⁰ parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

heterociklas su 0-3 pakaitais R⁵²;

R⁴¹ yra vandenilis;

R⁵² yra ryšys su L_n;

R⁸⁰ parenkamas nepriklausomai iš grupės:

-CO₂R⁸⁵;

C₂-C₃ 1-alkenas su 0-1 pakaitu R⁸⁴;

arilas su 0-1 pakaitu R⁸⁴;

nesotus heterociklas su 0-1 pakaitu R⁸⁴;

R^{81} yra H;

R^{84} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CH}_2\text{R}^{85}$;

$-\text{OR}^{85}$;

$-\text{SO}_3\text{H}$;

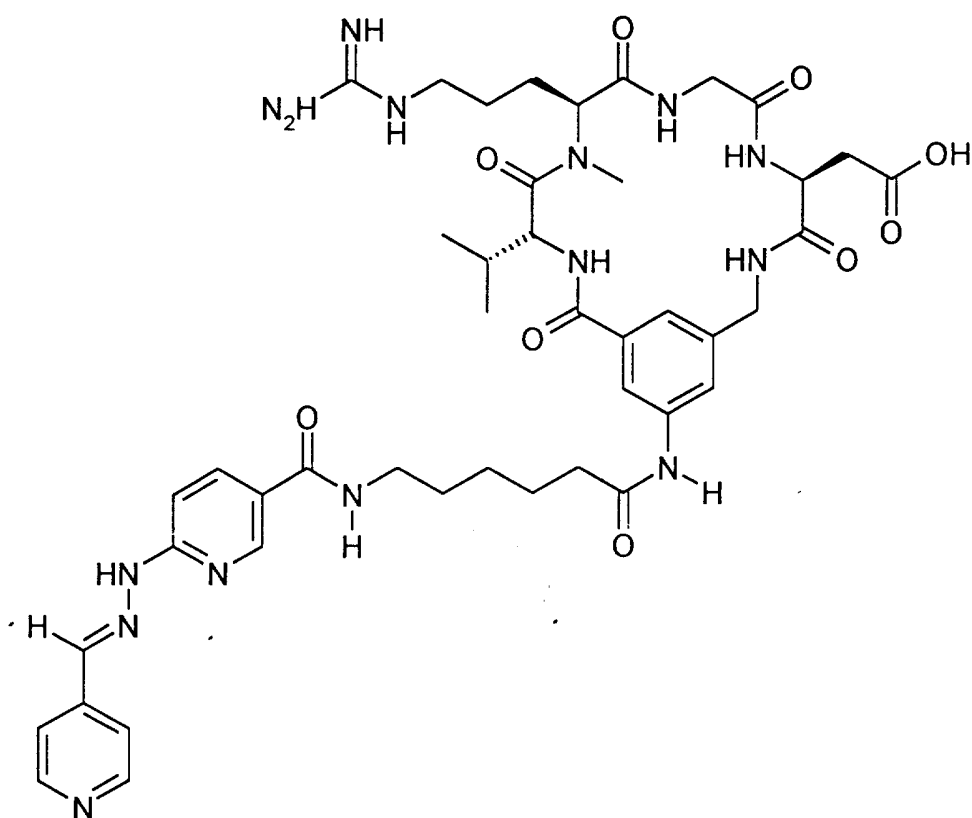
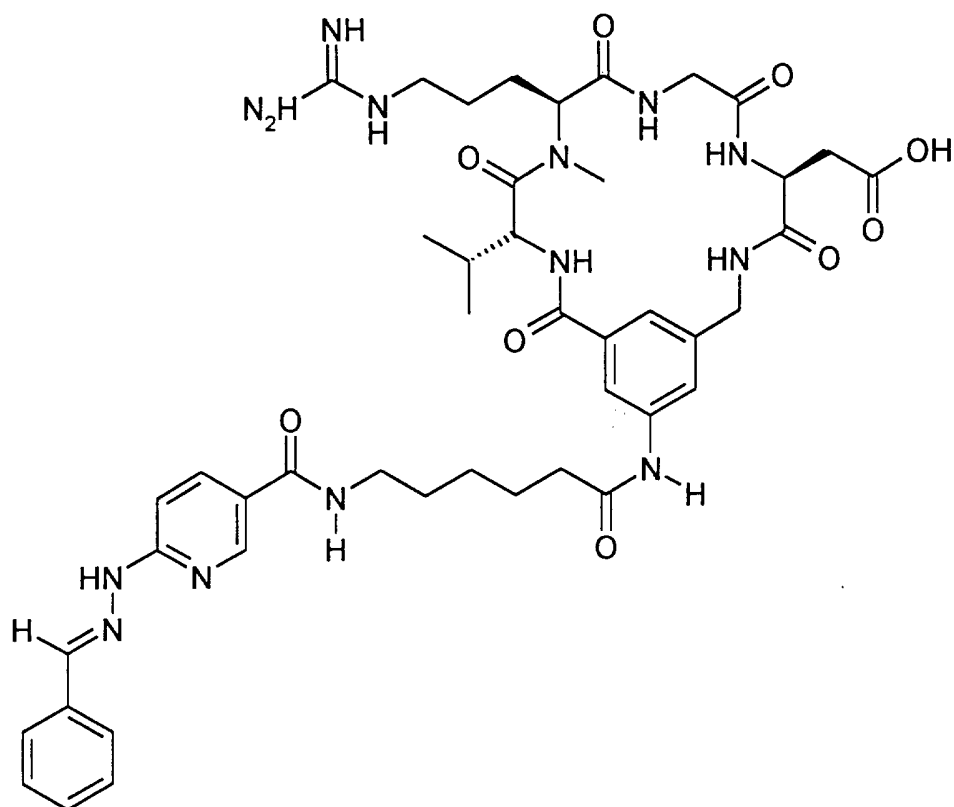
: $-\text{N}(\text{R}^{85})_2$;

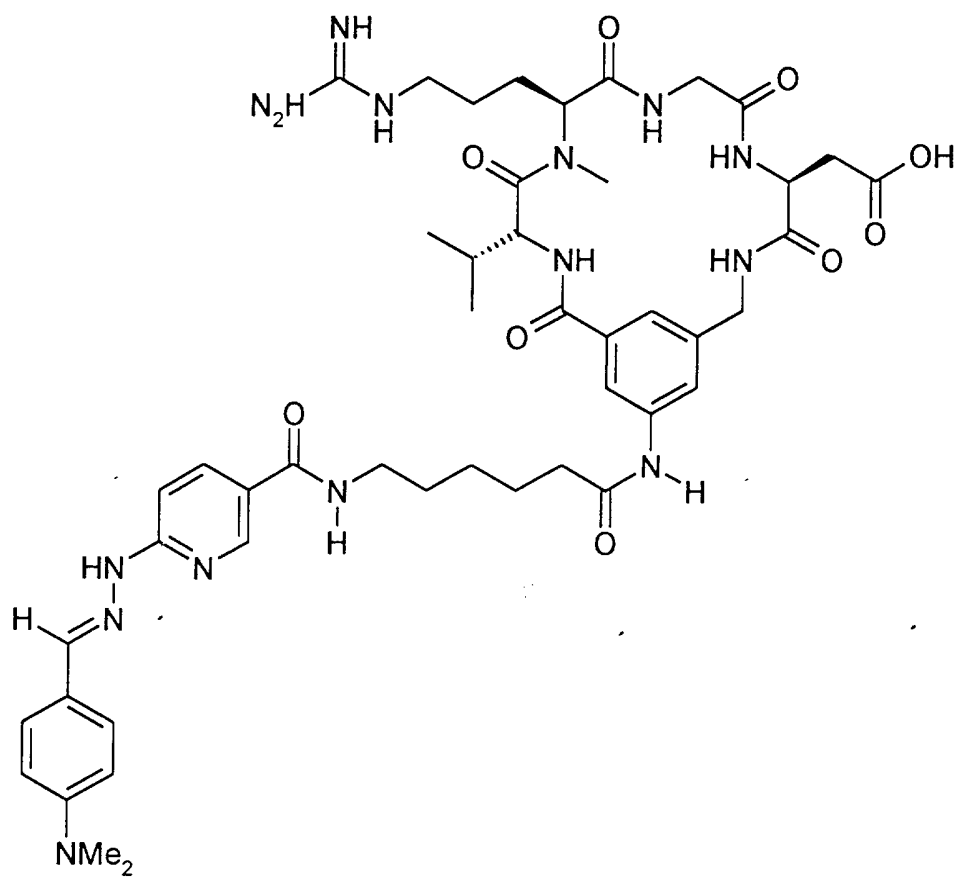
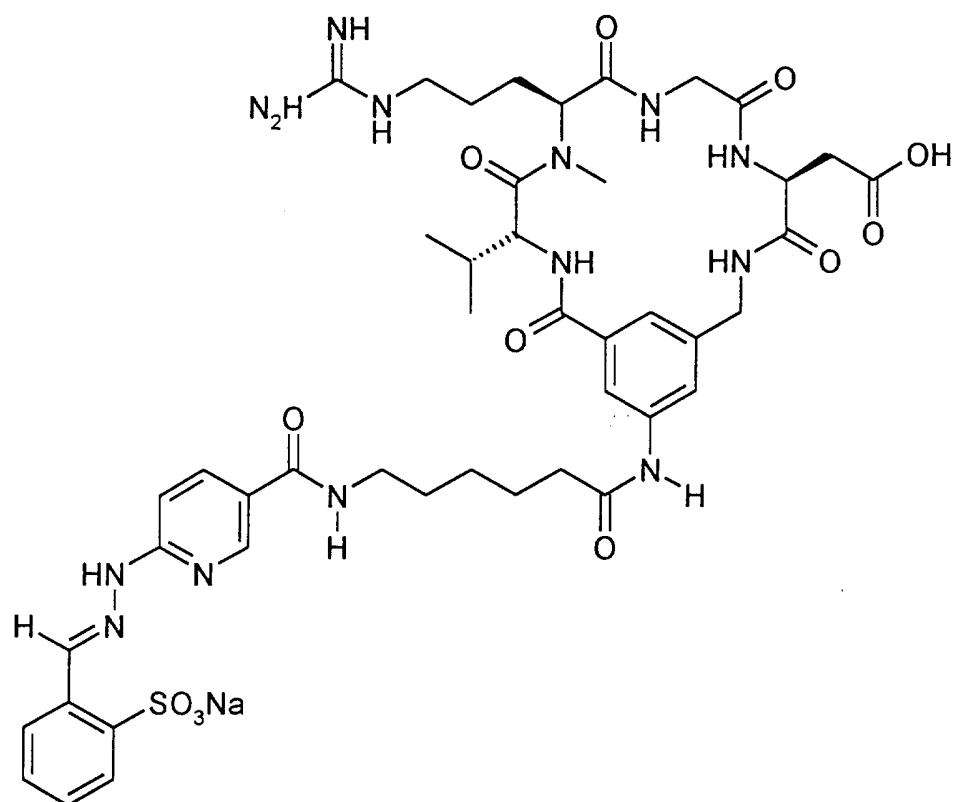
R^{85} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

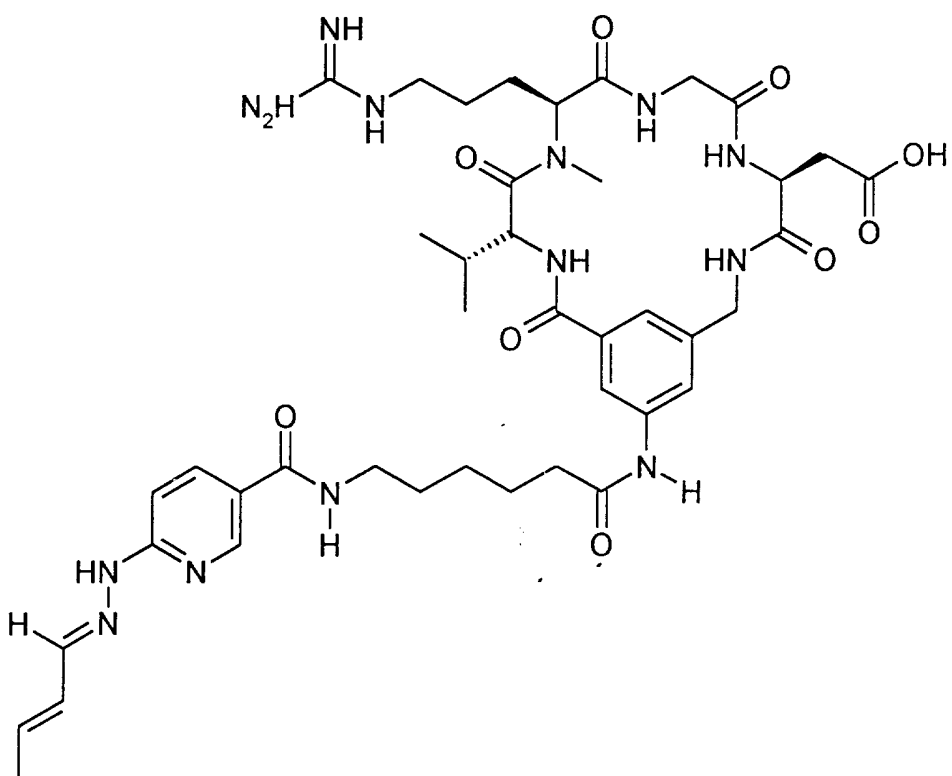
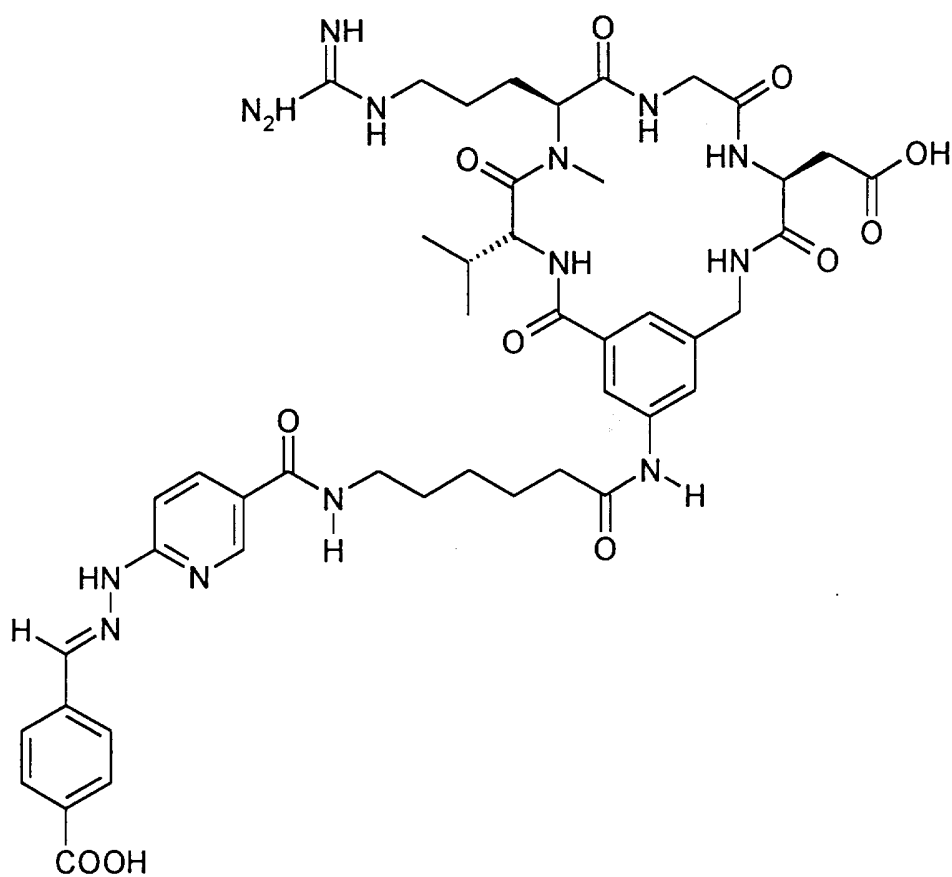
H ir metilas.

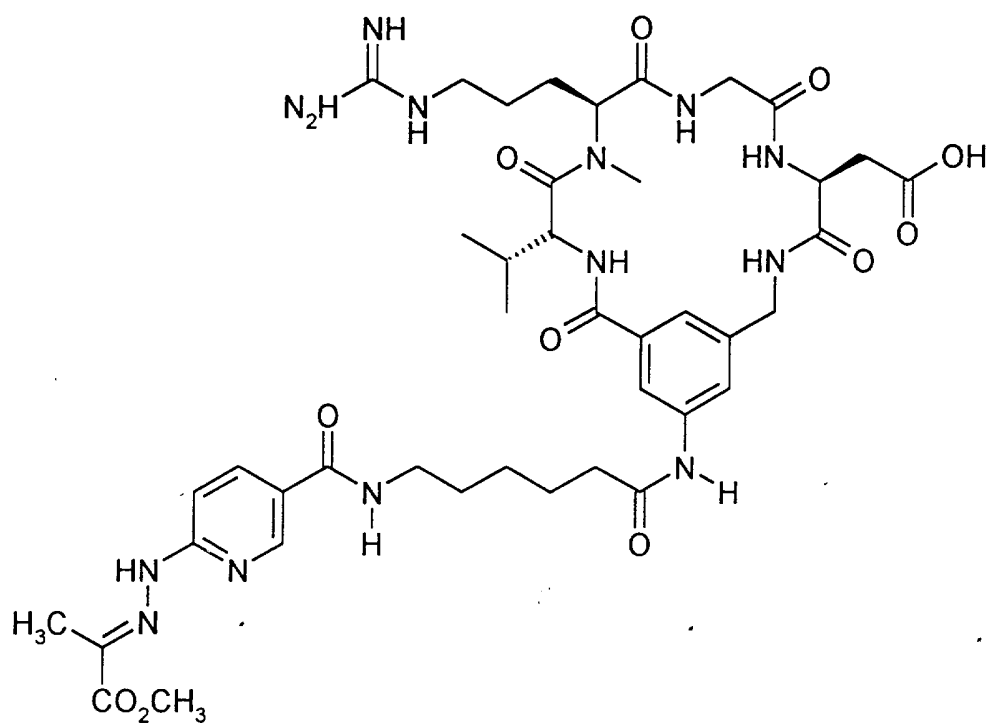
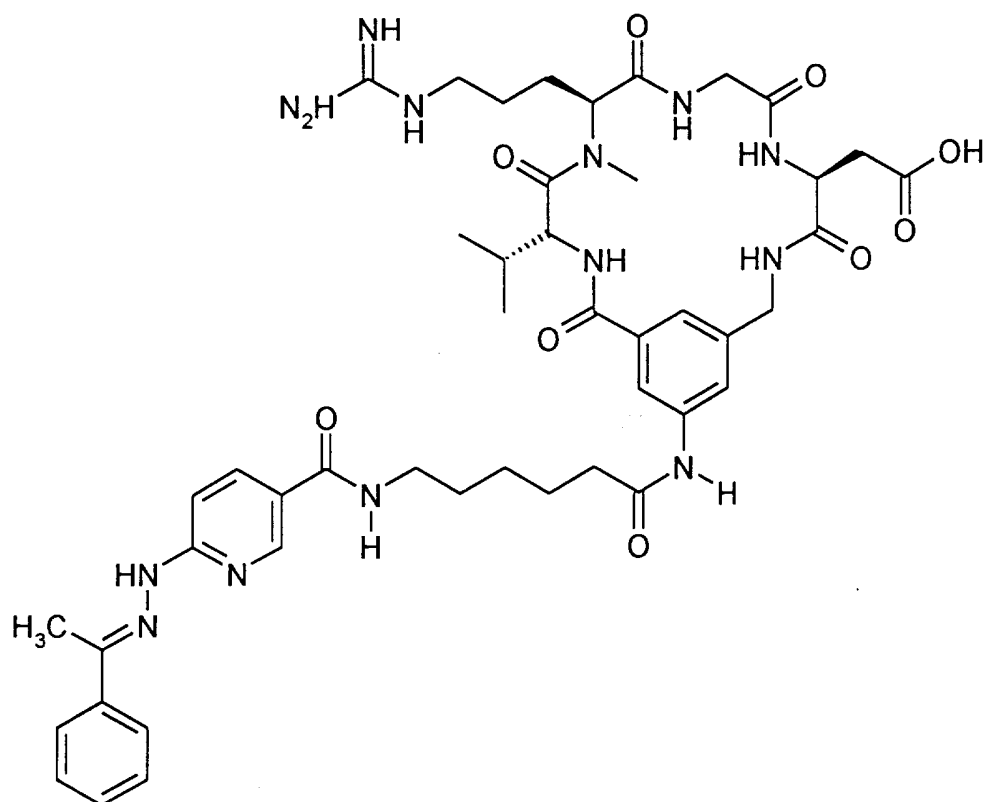
[6] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [3] realizavimo varianto reagentai,

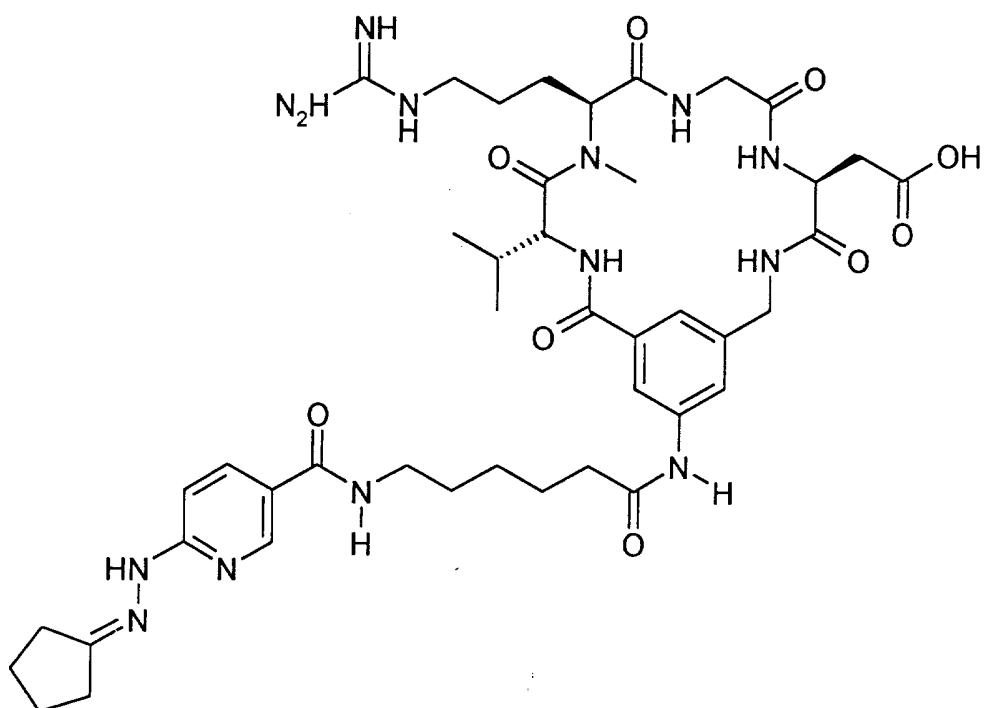
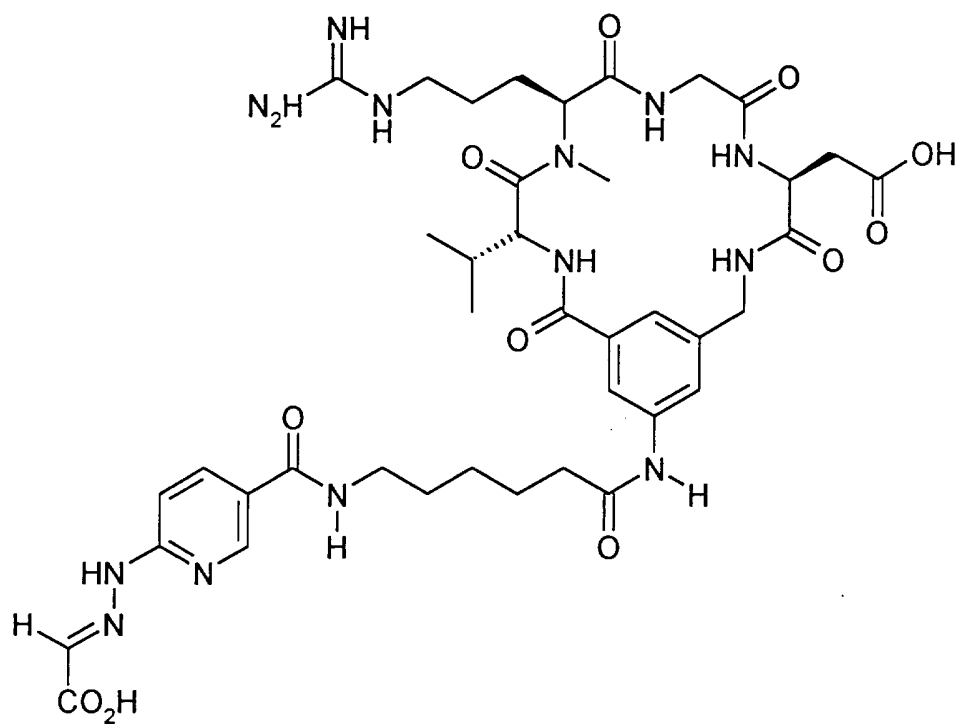
kurie yra:

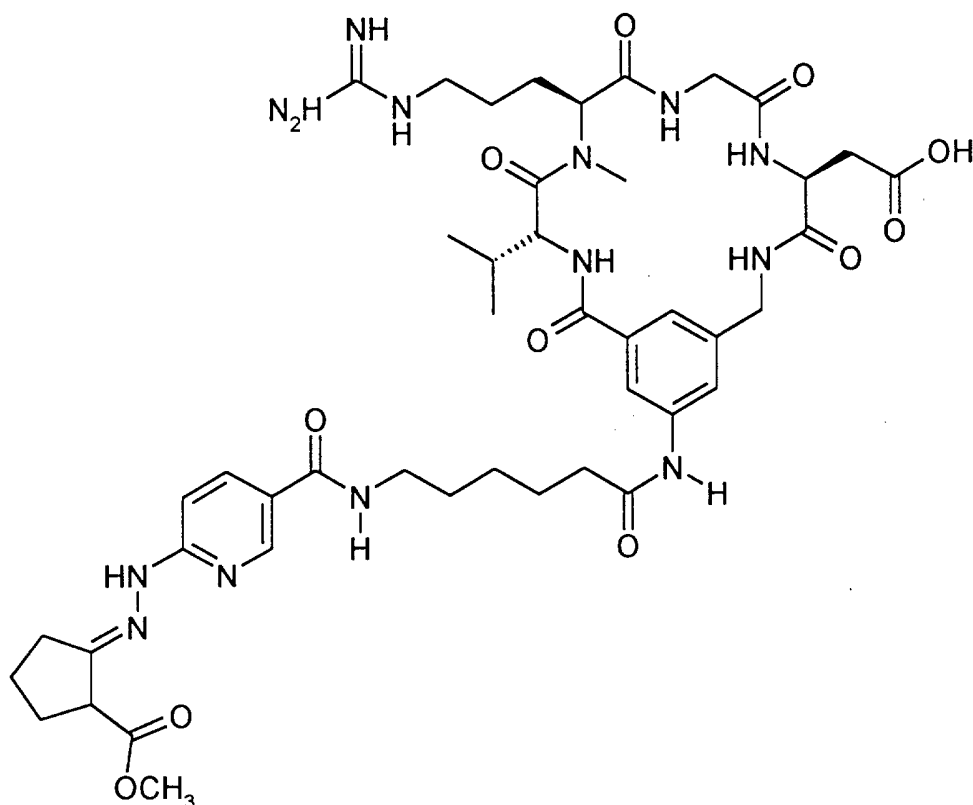












[7] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra rinkinys radioaktyviam farmaciniam preparatui gauti, kurį sudaro:

(a) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reagento pagal bet kurį iš 1-6 punktų

nustatytas kiekis,

(b) vieno ar daugiau sterilių, farmakologiškai tinkamų pagalbinių ligandų

nustatytas kiekis,

(c) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reduktoriaus nustatytas kiekis, esant reikalui, gali būti sterilaus, farmakologiškai tinkamo komponento, parinkto iš grupės: pernešimo ligandai, buferiai, liofilizatoriai, stabilizatoriai,

solubilizatoriai ir bakterioistatai, nustatytas kiekis.

[8] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra rinkinys radioaktyviam farmaciniam preparatui gauti, kurį sudaro:

(a) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reagento pagal bet kurį iš 1-6 punktų

nustatytas kiekis;

(b) dviejų sterilių, farmakologiškai tinkamų pagalbinių ligandų
nustatytas

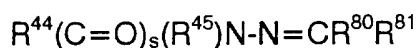
kiekis;

(c) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reduktoriaus nustatytas kiekis ir
esant reikalui, gali būti sterilaus, farmakologiškai tinkamo komponento,
parinkto iš grupės: pernešimo ligandai, buferiai, liofilizatoriai,
stabilizatoriai,

soliubilizatoriai ir bakteriosistatų, nustatytas kiekis.

[9] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra stabilus hidrazono
junginys,

naudojamas susintetinti [1-6] realizavimo variantų reagentui, turintis
formulę:



kur:

s yra 0 arba 1;

R^{44} parenkamas iš grupės:

arilas su 1 pakaitu R^{59} ;

ir heterociklas su 1 pakaitu R^{59} ;

R^{45} parenkamas iš grupės:

vandenilis ir C_1-C_6 alkilas,

R^{59} yra chemiškai aktyvi liekana, parinkta iš grupės:

alkilas su halogeno pakaitu;

rūgšties anhidridas;

halogenanhidridas;

aktyvus esteris;

izotiocianatas;

maleimidas;

R^{80} ir R^{81} parenkami nepriklausomai iš grupės:

H;

C_1-C_{10} alkilas;

-CN;

-CO₂R⁸⁵;

-C(=O)R⁸⁵;

-C(=O)N(R⁸⁵)₂;

C₂-C₁₀ 1-alkenas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

C₂-C₁₀ 1-alkinas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

arilas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

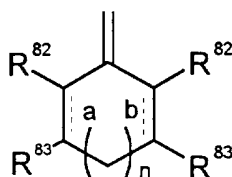
nesotus heterociklas su 0-3 pakaitais R⁸⁴; ir

nesotus karbociklas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

su sąlyga, kad kai vienas iš R⁸⁰ ir R⁸¹ yra H arba alkilas, tai kitas nėra H arba alkilas;

arba, kitu atveju, R⁸⁰ ir R⁸¹ gali kartu sudaryti parodytą divalentį anglies

radikalą:



kur:

R⁸² ir R⁸³ gali būti parenkami nepriklausomai iš grupės:

H;

R⁸⁴;

C₁-C₁₀ alkilas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

C₂-C₁₀ alkenilas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

C₂-C₁₀ alkinilas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

arilas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

heterociklas su 0-3 pakaitais R⁸⁴ ir

karbociklas su 0-3 pakaitais R⁸⁴;

arba, kitu atveju, R⁸², R⁸³ gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinių

ciklą arba heterociklą; ir

a ir **b** nurodo galimų dvigubų ryšių padėtis;

n yra 0 arba 1,

R^{84} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės

$=O$, F , Cl , Br , I , $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{85}$, $-C(=O)R^{85}$,
 $-C(=O)N(R^{85})_2$, $-CH_2OR^{85}$, $-OC(=O)R^{85}$,
 $-OC(=O)OR^{85a}$, $-OR^{85}$, $-OC(=O)N(R^{85})_2$, $-NR^{85}C(=O)R^{85}$,
 $-NR^{86}C(=O)OR^{85a}$, $-NR^{85}C(=O)N(R^{85})_2$, $-SO_3Na$,
 $-NR^{86}SO_2N(R^{85})_2$, $-NR^{86}SO_2R^{85a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{85a}$, $-SR^{85}$,
 $-S(=O)R^{85a}$, $-SO_2N(R^{85})_2$, $-N(R^{85})_2$, $N(R^{85})_{3+}$,
 $-NHC(=NH)NHR^{85}$, $-C(=NH)NHR^{85}$, $=NOR^{85}$,
 $-C(=O)NHOR^{85}$, $-OCH_2CO_2H$,
 2-(1-morfolino)etoksi;

R^{85} , R^{85a} ir R^{86} parenkami kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

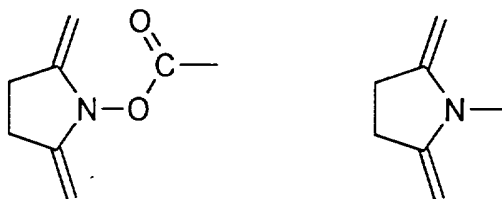
vandenilis, C_1 - C_6 alkilas.

[10] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [9] realizavimo varianto junginys,

kur:

$s = 0$;

R^{59} yra parenkamas iš grupės:



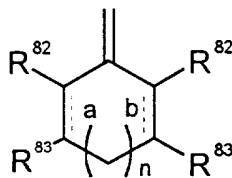
R^{80} parenkamas nepriklausomai iš grupės:

$-CO_2R^{85}$;
 C_2 - C_5 1-alkenas su 0-3 pakaitais R^{84} ;
 C_2 - C_5 1-alkinas su 0-3 pakaitais R^{84} ;
 arilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;
 nesotus heterociklas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

R^{81} parenkamas nepriklausomai iš grupės: H ir C_1 - C_5 alkilas;

arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} gali kartu sudaryti parodytą divalentį anglies

radikalą:



kur R^{82} ir R^{83} gali būti parenkami nepriklausomai iš grupės: H ir R^{84} ; arba, kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinį ciklą arba heterociklą; ir

a ir **b** nurodo galimų dvigubų ryšių padėtis ir

n yra 0 arba 1,

R^{84} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės

$-\text{CO}_2R^{85}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{85})_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{85}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{85}$,

$-\text{OR}^{85}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{N}(R^{85})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^{85} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis ir C_1 - C_3 alkilas;

[11] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [10] realizavimo varianto junginys, kur:

R^{80} parenkamas nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{85}$;

C_2 - C_3 1-alkenas su 0-1 pakaitu R^{84} ;

arilas su 0-1 pakaitu R^{84} ;

nesotus heterociklas su 0-1 pakaitu R^{84} ;

R^{81} yra H;

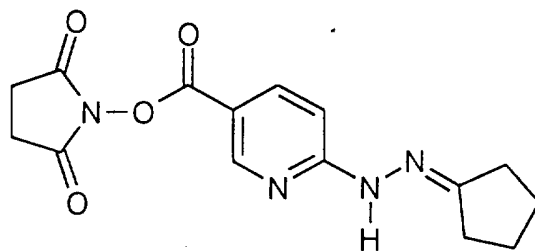
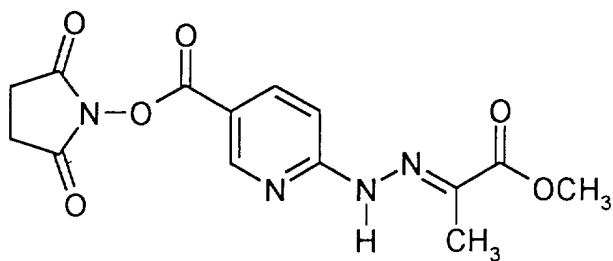
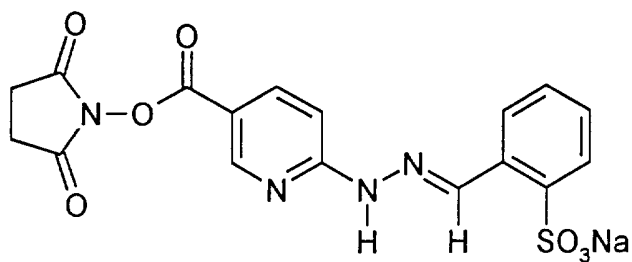
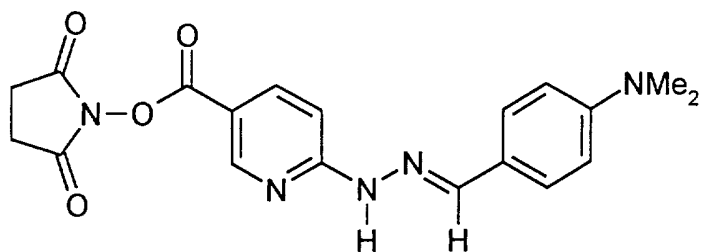
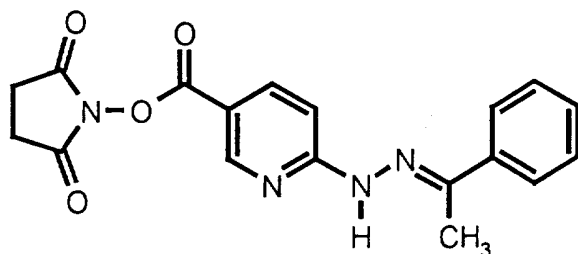
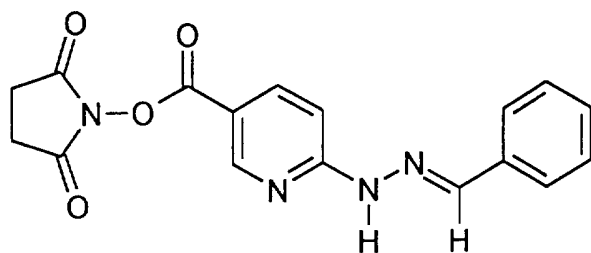
R^{84} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

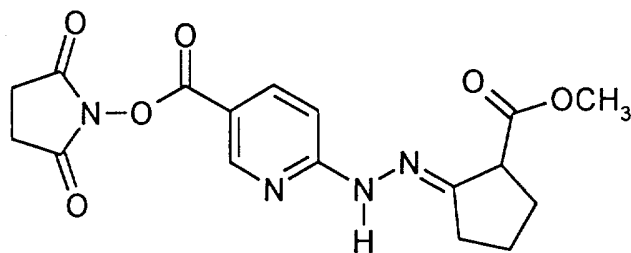
$-\text{CO}_2R^{85}$, $-\text{OR}^{85}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{N}(R^{85})_2$;

R^{85} parenkamas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis ir metilas.

[12] Kitas šio išradimo realizavimo variantas yra [9] realizavimo varianto junginiai, kurie yra:





Jei bet koks kintamasis pasikartoja daugiau negu vieną kartą bet kokioje sudedamojoje dalyje ar bet kokioje formulėje, jo apibrėžimas kiekvienu atveju yra nepriklausomas nuo jo apibrėžimo kiekvienu kitu atveju. Tokiu būdu, pavyzdžiui, jei parodyta, kad grupėje yra 0-2 pakaitai R^{52} , tai minėtoje grupėje gali būti pakeista, jei reikia, iki dviejų R^{52} , ir R^{52} kiekvienu atveju yra parenkamas iš sąrašo galimų R^{52} . Taigi, beje pavyzdžiui, $-N(R^{53})_2$ grupėje kiekvienas iš dviejų R^{53} pakaitų prie N atomo parenkami nepriklausomai iš galimų R^{53} sąrašo. Pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos yra galimos tik tokios, kurios duoda stabilų junginį.

Terminas "stabilus junginys" arba "stabili struktūra" suprantamas čia kaip junginys, kuris yra pakankamai stabilus, kad jį galima būtų išskirti reikiamo grynumo iš reakcijos mišinio ir įkomponuoti į efektyvią diagnostinę medžiagą.

Čia naudojamas terminas "hidrazonas" suprantamas, kad taip apibrėžta liekana, grupė ar junginys yra sudaryti mažiausia iš vieno divalenčio anglies radikalo (ar metileno grupės), sujungto su azoto atomu hidrazine ar hidrazide dvigubuoju ryšiu.

Terminas "pakeistas", kaip čia naudojamas, suprantamas taip, kad vienas ar daugiau vandenilių prie paženklinto atomo ar grupės pakeisti pasirenkant iš nurodytos grupės su sąlyga, kad paženklinto atomo ar grupės normalus valentingumas nebūtų viršytas, ir kad pakeitimas duotų stabilų junginį. Jei pakaitas yra keto grupė (t.y. $=O$), tuomet prie atomo yra pakeisti abu vandeniliai.

Čia naudojamas terminas "jungtis" suprantamas kaip vienguba, dviguba ar triguba jungtis.

Čia naudojamas terminas "alkilas" apibūdina kaip šakotų, taip ir linijinių sočių alifatinių angliavandenilių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių; terminas "cikloalkilas" ar "karbociklas" apibūdina sočių žiedų grupes, įskaitant mono-, di- ar policiklines žiedų sistemas tokias, kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas ir adamantilas; terminas "bicikloalkilas" apibūdina sotaus biciklinio žiedo grupes tokias, kaip [3.3.0]diciklooktanas, [4.3.0]diciklononanas, [4.4.0]diciklodekanas (dekalianas), [2.2.2]diciklooktanas ir taip toliau;

Čia naudojamas terminas "alkenas" ar "alkenilas" apibūdina C_nH_{2n-1} formulę turinčias šakotų ir linijinių grandinių grupes, turinčias nurodytą anglies atomų skaičių. Terminas "1-alkenas" ar "1-alkenilas" suprantamas taip, kad dvigubasis ryšys yra tarp pirmo ir antro anglies atomų nuo prisijungimo vietos.

Čia naudojamas terminas "alkinas" ar "alkinilas" suprantamas kaip šakotos ar linijinės grandinės grupės, turinčios formulę C_nH_{2n-3} , kurioje yra nurodytas anglies atomų skaičius. Terminas "1-alkinas" ir "1-alkinilas" suprantamas, kad trigubasis ryšys yra tarp pirmo ir antro anglies atomų nuo prisijungimo vietos.

Čia naudojamas terminas "arilas" ar "aromatinė liekana" suprantamas kaip fenilas arba naftilas, kuris, jei yra pakeistas, tai pakeitimas gali būti bet kurioje vietoje.

Čia naudojamas terminas "heterociklas" ar "heterociklinė žiedinė sistema" suprantamas kaip stabilus nuo 5-nario iki 7-nario monociklinis ar biciklinis žiedas, kuris gali būti sotus, iš dalies nesotus, ar aromatinis, arba kuris sudarytas iš anglies atomų ir nuo 1 iki 4 heteroatomų, parinktų nepriklausomai iš grupės, sudarytos iš N, O ir S ir, kur azoto ir sieros atomai, jei reikia, gali būti oksiduoti, ir azotas, jei reikia, gali būti kvaternizuotas, ir įskaitant bet kokią biciklinę grupę, kurioje bet kuris anksčiau apibrėžtų heterociklinių žiedų yra kondensuotas su benzeno žiedu. Heterociklinis žiedas gali būti sujungtas su jo neapibūdinta grupe prie bet kokio heteroatomo ar anglies atomo, jeigu gaunama stabili struktūra. Toks heterociklinis žiedas gali būti turėti pakaitų prie anglies ar azoto atomo, jei

galutinis junginys yra stabilus. Tokių heterociklų pavyzdžiais gali būti benzopiranas, tiadiazinas, tetrazolinas, benzofuranas, benzotiofenas, indolenas, chinolinas, izochinolinis ar benzimidazolinis, piperidinis, 4-piperidonas, 2-pirolidonas, tetrahydrofuranas, tetrahydrochinolinas, tetrahydroizochinolinas, dekahydrochinolinas, oktahydroizochinolinas, azocinas, triacinas (įskaitant 1,2,3-, 1,2,4- ir 1,3,5-triacinus), 6-H-1,2,5-tiadiacinas, 2H,6H-1,5,2-ditiacinas, tiofenas, tetrahidrotiofenas, tiantrenas, furanas, piranas, izobenzofuranas, chromenas, ksantenos, fenoksatiinas, 2H-pirolas, pirolas, imidazolas, pirazolas, tiazolas, izotiazolas, oksazolas (įskaitant 1,2,4- ir 1,3,4-oksazolą), izoksazolas, triazolas, piridinas, pirazinas, pirimidinas, piridazinas, indolizinas, izoindolas, 3H-indolas, indolas, 1H-indazolas, purinas, 4H-chinolizinas, izochinolinas, chinolinas, ftalazinas, naftiridinas, chinoksalinas, chinazolinai, cinolinas, pteridinas, 4aH-karbazolas, karbazolas, β -karbolinas, fenantridinas, akridinas, perimidinas, fenantrolinas, fenazinas, fenarsazinas, fenotiazinas, furazanas, fenoksazinas, izochromanas, chromanas, pirolidinas, pirolinas, imidazolidinas, imidazolinai, pirazolidinas, pirazolinai, piperazinas, indolinas, izoindolinas, chinuklidinas arba morfolinas, bet tuo neapsiribojama. Šis terminas taip pat apima kondensuotų žiedų ir spiro junginius, sudarytus, pvz., iš anksčiau išvardintų heterociklų.

Aprašant pakaitus R^{80} ir R^{81} , terminas "nesotus karbociklas" suprantamas kaip karbociklas, kuris turi mažiausia vieną keliagubąjį ryšį, kurio vienas keliagubasis ryšys yra tarp anglies atomo, prijungto prie divalenčio anglies radikalo, nurodyto stabilaus hidrazono liekanos formulėje, ir gretimo anglies atomo.

Aprašant pakaitus R^{80} ir R^{81} , terminas "nesotus heterociklas" suprantamas kaip heterociklas, kuris turi mažiausia vieną keliagubąjį ryšį, kurio vienas keliagubasis ryšys yra tarp anglies atomo, prijungto prie divalenčio anglies radikalo, nurodyto stabilaus hidrazono liekanos formulėje, ir gretimo anglies atomo. Aromatinis heterociklas laikomas nesočiu heterociklu.

Čia naudojamas terminas "druska" naudojamas taip, kaip apibrėžta žinyne CRC Handbook of Chemistry and Physics, 65th Edition, CRC Press,

Boca Raton, Fla, 1984, kaip bet kokia medžiaga, kuri sudaro jonus, kitokius negu vandenilis ar hidroksilo jonas.

“Reduktorius” yra junginys, kuris reaguoja su radioaktyviu nuklidu, kuris gaunamas kaip santykinai nereaktingas, didelio oksidacijos laipsnio junginys, mažinantis savo oksidacijos laipsnį pernešant elektronus į radioaktyvų nuklidą, tuo būdu jį aktyvinant. Reduktoriai, kurie naudojami radioaktyvių preparatų gavimui ir diagnostiniuose rinkiniuose, naudojamuose minėtųjų radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui, apima alavo chloridą, alavo fluoridą, formamidino sulforūgštį, askorbo rūgštį, cisteiną, fosfinus ir vario bei geležies druskas, bet tuo neapsiribojama. Kiti reduktoriai aprašyti Brodack et al., PCT paraiškoje 94/22496, kuri pridedama kaip literatūros šaltinis.

“Pernešimo ligandas” yra ligandas, sudarantis tarpinį kompleksą su radioaktyviu nuklidu, kuris yra pakankamai stabilus, kad sutrukdytų nepageidautinas pašalines reakcijas, bet pakankamai labilus, kad pavirstų į radioaktyvų farmacinį preparatą. Tarpinio komplekso susidarymas yra kinetiškai kontroliuojamas, tuo metu kai radioaktyvaus farmacinio preparato susidarymas yra termodinamiškai kontroliuojamas. Pernešimo ligandais, naudojamais radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui ir diagnostiniuose rinkiniuose, naudojamuose minėtų radioaktyvių preparatų gavimui, yra gliukonatas, glukoheptonatas, manitolis, glukaratas, N,N,N',N'-etilendiamintetraacto rūgštis, pirofosfatas ir metilendifosfonatas, bet tuo neapribojama.. Aplamai, pernešimo liganduose yra deguonies ir azoto donoriniai atomai.

Terminas “donorinis atomas” apibūdina atomus, tiesiogiai sujungtus su metalu cheminiu ryšiu.

“Pagalbiniai” arba “koligandai” yra ligandai, kurie įjungiami į radioaktyvius farmacinius preparatus jų sintezės metu. Jie turi užpildyti radioaktyvių nuklidų koordinacinę sferą kartu su kompleksonu ar reagento radioaktyvų nuklidą rišančiuoju vienetu. Radioaktyvių farmacinių preparatų, turinčių binarinę ligandų sistemą, radioaktyvaus nuklido koordinacijos sfera yra sudaryta iš vieno ar daugiau kompleksonų ar rišančiųjų vienetų iš vieno ar

daugiau reagentų ir vieno ar daugiau pagalbinių ar koligandų su sąlyga, kad iš viso yra dviejų tipų ligandai, kompleksonai ar rišantieji vienetai. Pvz, radioaktyvus farmacinis preparatas, kuris yra sudarytas iš vieno kompleksono ar rišančiojo vieneto iš vieno reagento ir dviejų tokių pačių pagalbinių ar koligandų, ir radioaktyvus farmacinis preparatas, sudarytas iš dviejų kompleksonų ar rišančiųjų vienetų iš vieno arba dviejų reagentų ir vieno pagalbinio ar koligando, abu laikomi sudarytais iš binarinių ligandų sistemų. Radioaktyvių farmacinių preparatų, sudarytų iš trinarės sistemos, radioaktyvaus nuklido koordinacijos sfera sudaryta iš vieno ar daugiau kompleksonų ar rišančiųjų vienetų iš vieno ar daugiau reagentų ir vieno ar daugiau dviejų skirtingų tipų pagalbinių ar koligandų su sąlyga, kad iš viso yra trijų tipų ligandai, kompleksonai arba rišantieji vienetai. Pvz., radioaktyvus farmacinis preparatas, sudarytas iš vieno kompleksono ar rišančiojo vieneto iš vieno reagento ir dviejų skirtingų pagalbinių ar koligandų, laikomas sudarytu iš trinarės ligandų sistemos. Napatvirtinta paraiška U.S.S.N. 08/415,908,908, kuri čia duodama kaip literatūros šaltinis, aprašo ir apibūdina pagalbinius ligandus.

„Kompleksonas“ ar „rišantysis vienetas“ yra liekana ar grupė reagentė, kuri susijungia su metalo radioaktyviu nuklidu, susidarant cheminiam ryšiui su vienu ar daugiau donorinių atomų.

Terminas „rišančioji vieta“ suprantama kaip vieta *in vivo*, prie kurios rišasi veiklioji molekulė.

Pagalbiniai ir koligandai, naudojami radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui ir diagnostiniuose rinkiniuose, naudojamuose minėtų radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui, turi vieną ar daugiau deguonies, azoto, anglies, sieros, fosforo, arseno, seleno ir teliuro donorų atomų. Ligandas gali būti pernešimo ligandu radioaktyvaus farmacinio preparato sintezėje ir taip pat gali būti pagalbiniu ar koligandu kitame radioaktyviame farmaciniame preparate. Ar ligandas yra apibūdinamas kaip pernešimo ar pagalbinis ar koligandas priklauso nuo to, ar ligandas lieka radioaktyvaus nuklido koordinacijos sferoje radioaktyviame farmaciniame preparate; tai

apsprendžia radioaktyvių nuklidų ir kompleksono arba reagento arba reagentų rišančiojo vieneto koordinacinė chemija.

“Diagnostinis rinkinys” apima komponentų rinkinį, vadinamą kompozicija, esantį viename ar daugiau indų, kurie yra naudojami klinikiniuose ir farmaciniuose įrenginiuose, kad susintetintų radioaktyvų farmacinis preparatas. Rinkinys numato visus reikalingus komponentus sintezei ir radioaktyvių farmacinių preparatų panaudojimui, išskyrus tuos, kurie paprastai prieinami praktikuojančiam klinikistui, tokius, kaip vanduo ar fiziologinis tirpalas injekcijoms, radioaktyvaus nuklido tirpalas, įrengimai rinkinio šildymui (jei reikia) radioaktyvaus farmacinio preparato sintezės metu, įranga, kurios reikia radioaktyvių farmacinių preparatų vartojimui pacientui, tokia kaip švirkštas ir apsauginės ekranavimo priemonės, ir vizualizavimo įranga.

“Buferis” yra junginys, kuris naudojamas kontroliuoti rinkinio pH jo gamybos metu ir radioaktyvių farmacinių preparatų sintezės metu.

“Liofilizatorius” yra komponentas, kuris turi tinkamas fizines savybes liofilizacijai, tokias kaip stiklėjimo temperatūra, ir įdedamas į diagnostinį rinkinį, kad pagerintų visų kombinacijos komponentų fizines savybes liofilizacijai.

“Stabilizatorius” yra komponentas, kuris dedamas į radioaktyvų farmacinį preparatą ar diagnostinį rinkinį, kad arba stabilizuotų radioaktyvų farmacinį preparatą, jei jis sintetinamas, arba pailgintų rinkinio saugojimo laiką prieš jį panaudojant. Stabilizatoriais gali būti antioksidantai, reduktoriai ar radikalių akceptoriai ir gali pagerinti stabilumą, reaguodami su dalelėmis, kurios suskaldo kitus komponentus ar radioaktyvius farmacinius preparatus.

“Soliubilizatorius” yra komponentas, kuris pagerina vieno ar daugelio kitų komponentų tirpumą terpėje, naudojamoje radioaktyvaus farmacinio preparato sintezei.

“Bakteriostatas” yra komponentas, kuris inhibuoja bakterijų augimą diagnostiniame rinkinyje arba jo saugojimo metu prieš naudojant, arba tada, kai rinkinys naudojamas sintetinti radioaktyvius farmacinius preparatus.

Šioje paraiškoje naudojami šie sutrumpinimai:

Acm	acetamidometilas
D-Abu	D-2-aminobutano rūgštis
5-Aca	5-aminokaproamidas (5-aminoheksamidas)
b-Ala, b-Ala ar	
bAla	3-aminopropano rūgštis
Boc	t-butiloksikarbonilas
Boc-iodo-Mamb	t-butiloksikarbonil-3-aminometil-4-jodobenzenkarboksirūgštis
Boc-Mamb	t-butiloksikarbonil-3-aminometilbenzenkarboksirūgštis
Boc-ON	[2-(tert-butiloksikarboniloksilimino)-2-fenilacetonitrilas
Cl ₂ Bzl	dichlorbenzilas
CBZ, Cbz ar Z	karbobenziloksi
DCC	dicikloheksilkarbodiimididas
DIEA	diizopropiletilaminas
di-Nme Orn	N-aMe-N-gMe-ornitinas
DMAP	4-dimetilaminopiridinas
HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurono
	heksafluorofosfatas
Hynic	hidrazinonikotinilas
NMeArg ar	
MeArg	α-N-metilargininas
NMeAmf	N-metilaminometilfenilalaninas
NMeAsp	α-N-metilasparto rūgštis
NMeGly ar	
MeGly	N-metilglicinas
Nme-Mamb	N-metil-3-aminometilbenzenkarboksirūgštis
NMM	N-metilmorfolinas
OcHex	O-cikloheksilas
Obzl	O-benzilas
oSu	O-sukcinimidilas
pNP	p-nitrofenilas
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurono

	tetrafluorboratas
Teoc	2-(trimetilsilil)etiloksikarbonilas
Tos	tozilas
TPPTS	tris(3-sulfonatofenil)fosfino trinatrio druska
Tr	tritilas

Čia naudojami šie sutartiniai trijų raidžių amino rūgščių sutrumpinimai; sutartiniai vienos raidės amino rūgščių sutrumpinimai čia nėra naudojami:

Ala	=	alaninas
Arg	=	argininas
Asn	=	asparaginas
Asp	=	asparto rūgštis
Cys	=	cisteinas
Gln	=	glutaminas
Glu	=	glutamo rūgštis
Gly	=	glicinas
His	=	histidinas
Ile	=	izoleucinas
Leu	=	leucinas
Lys	=	lizinas
Met	=	metioninas
Nle	=	norleucinas
Phe	=	fenilalaninas
Phg	=	fenilglicinas
Pro	=	prolinas
Ser	=	serinas
Thr	=	treoninas
Trp	=	triptofanas
Tyr	=	tirozinas
Val	=	valinas

Aktyvioji molekulė Q gali būti baltymas, antikūnas, antikūno fragmentas, peptidas ar polipeptidas ar peptidų imitatorius, kuris sudarytas iš atpažinimo sekos ar vieneto receptoriui ar rišančiajai vietai, ekspresuotai ligos

apimtoje vietoje, ar receptoriams ar rišančiosioms vietoms, ekspresuotoms ant kraujo plokštelių ar leukocitų. Tiksliai Q cheminė sudėtis yra parenkama remiantis diagnozuojamos ligos stadija, naudojamu lokalizacijos mechanizmu, ir norint gauti optimalią lokalizacijos greičio, šalinimo ir radioaktyvių nuklidų radioaktyvaus skilimo kombinaciją.

Šiame išradime terminas tromboembolija susirgimas apima ir venų ir arterijų susirgimus, taip pat ir plaučių emboliją, atsirandančią dėl kraujo krešulių susidarymo.

Tromboembolijos ar aterosklerozės diagnozei Q yra parenkami iš grupės, kurią sudaro cikliniai II b/III a receptoriaus antagonistai, aprašyti nepatvirtintoje paraiškoje U.S. Ser. Nr. 08/415,908,861 (analogiška WO 94/22494); RDG turintys peptidai aprašyti US patentuose 4,578,079, 4,792,525, paraiškose PCT US 88/04403, PCT US 89/01742, PCT US 90/03788, PCT US 91/02356 ir Ojima et. al., 204th Meeting of the Amer. Chem. Soc., 1992, Abstract 44; peptidai, kurie yra fibrinogenų receptorių antagonistai, aprašyti Europos patentinėse paraiškose 9022022015.5, 90202030.4, 90202032.2, 90202032.0, 90311148.2, 90311151.6, 90311537.6, specifiškai rišantys peptidai ir polipeptidai aprašyti kaip II b/III a receptorių ligandai, ligandai fibrino, laminino darinių polimerizacijos vietai, ligandai fibrinogenui arba trombino ligandai, aprašyti PCT WO 93/23085 (išskyrus technecį rišančios grupės); oligopeptidai, kurie atitinka III a baltymą, aprašytą PCT WO 90/00178; peptidai hirudino pagrindu, aprašyti PCT WO90/03391; II b/III a receptorių ligandai, aprašyti PCT WO90/15818; trombus, kraujo plokšteles rišantys ar aterosklerotines plokšteles rišantys peptidai, aprašyti PCT WO92/13572 (išskyrus technecį rišančią grupę) arba GB 9313965.7; fibriną surišantys peptidai, aprašyti U.S. patentuose 4,427,646 ir 5,270,030; peptidai hirudino pagrindu, aprašyti U.S. patente 5,279,812; arba fibriną surišantys proteinais, aprašyti U.S. patente 5,217,705; guanino dariniai, kurie rišasi su II b/III a receptoriu, aprašyti U.S. patente 5,086,069; arba tirozino dariniai, aprašyti Europos patentinėje paraiškoje 0478328A1, ir Hartman et. al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4640; ar oksidintas mažo tankio lipoproteinas (LDL).

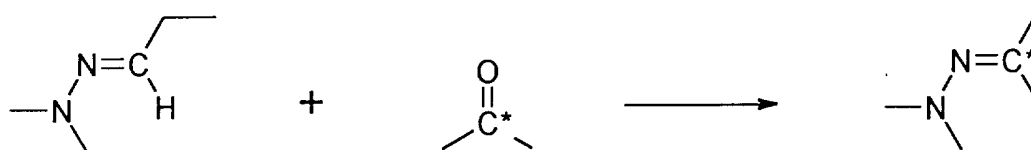
Infekcijos, uždegimo ir transplantantų atmetimo diagnozei Q yra parenkama iš grupės, kurią sudaro leukocitus rišantys peptidai, aprašyti PCT WO93/17719 (išskyrus technecij rišančią grupę), PCT WO92/13572 (išskyrus technecij rišančią grupę) ir U.S. Ser. No 08-140000; chemotaksiniai peptidai, aprašyti Europos patentinėje paraiškoje 90108734.6 arba A. Fischman et. al., Semin. Nuc. Med., 1994, 24, 154; arba leukostimuliuojantys agentai, aprašyti U.S. patente 5,277,892.

Piktybinių navikų diagnozei Q parenkamas iš grupės, kurią sudaro somatostatino analogai, aprašyti UK paraiškoje 8927255.3 arba PCT WO94/00489, selektiną rišantys peptidai, aprašyti PCT WO94/05269, biologiniai-funkciniai domenai, aprašyti PCT WO93/12819, kraujo plokštelių faktorius 4 arba augimo faktoriai (PDGF, EGF, FGF, TNF, MCSF arba I11-8).

Q taip pat gali būti baltymai, antikūnai, antikūnų fragmentai, peptidai, polipeptidai ar peptidų imitatoriai, kurie rišasi su receptoriais arba rišančiomis vietomis kituose audiniuose, organuose, fermentuose arba skysčiuose. Pavyzdžiais gali būti β -amiloidiniai baltymai, kurie, kaip buvo parodyta, akumuliuojasi pacientams, turintiems Alchaimerio ligą, dėl prieširdinio natriuretinio faktoriaus susidarę peptidai, kurie rišasi su miokardo ir inkstų receptoriais, antimiozino antikūnai, kurie rišasi su infarkto pažeistų audinių sritimis, arba nitroimidazolo dariniai, kurie lokalizuojasi *in vivo* srityse su sumažintu deguonies kiekiu.

Šio išradimo reagentai yra sudaryti iš veikliosios grupės Q, prijungtos prie stabilaus hidrazono, H_z , ir, jeigu reikia, gali turėti jungiančiąją grupę, L_n , tarp minėtos veikliosios grupės ir minėto stabilaus hidrazono. Minėtas stabilus hidrazonas yra hidrazino ar hidrazido kompleksono ar rišančiojo vieneto blokuota forma, pažymėta C_n nepatvirtintoje paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908,861, kuri yra arba tiesiai sujungta su Q liekana, arba sujungta su jungiančiąja grupe L_n , kuri yra sujungta su Q. Kompleksonas ar rišantysis vienetas prisijungia prie radioaktyvaus nuklido (pažymėtas C_n , surištoje būsenoje paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908,908) radioaktyviuose farmaciniuose preparatuose, sintezuotuose naudojant šio išradimo reagentus.

Šiame išradime pakaitai R^{80} ir R^{81} parenkami taip, kad pagerintų hidrazonų stabilumą palyginus su stabilumu, pasiekiamu naudojant pakaitus, apimančius tik vandenilį ar žemesnįjį alkilą. Didesnis stabilumas būtinas, kadangi hidrazonai, kuriuose pakaitai yra tikrai vandenilis ar žemesnysis alkilas reaguoja su kitais aldehidais ar ketonais, kurių visa eilė randama farmacinių preparatų gamybinėje įrangoje. Ypač paplitęs aldehidas yra formaldehidas, kuris paprastai naudojamas kaip dezinfektorius. Žemesniųjų alkilų hidrazonų reakcija su aldehidais arba ketonais gali vykti pagal 1 schemą.



1 schema

Šiame išradime stabiliais hidrazonais blokuoti reagentai gali būti prekybos objektais, kaip radioaktyvių farmacinių preparatų pradinės medžiagos. Tokiu būdu, žemesniaisiais alkilais blokuoti hidrazonai negali būti tokiais prekybos objektais, kadangi jie yra nestabilūs. Jei žemesniojo alkilo hidrazonas, pavaizduotas 1 scheme, yra dalis reagentų radioaktyviems farmaciniams preparatams gauti, tai, kai jis reaguoja pagal pavaizduotą schemą su kitais aldehidais ir ketonais, jis turėtų suskilti ir susiskaidyti į vieną ar daugiau kitų hidrazonų priklausomai nuo aldehidų ar ketonų skaičiaus, su kuriais įvyko kontaktas. Šie skilimo produktai sudaro priemaišas reagente, kurias reikia sumažinti iki minimalaus kiekio arba jų išvengti. Visų galimų aldehidų ar ketonų pašalinimas gamybinėje įrangoje yra labai sunkus, kadangi jie gali būti ekstrahuoti iš eilės medžiagų, ypač plastikų ir guminių kamščių, naudojamų gamybos procese, ir jie yra taip pat įprastuose dezinfektoriuose. Stabilių hidrazonų naudojimas šio išradimo naujuosiuose reagentuose, kurie sudaryti iš stabiliais hidrazonais modifikuotų veikliųjų molekulių, išvengia šios problemos. Tokiu būdu, šiame išradime stabilaus hidrazono reagentai turi žymesnį pranašumą, palyginus su žemesniaisiais alkilais blokuotais hidrazonais, parodytais ankstesniuose darbuose, dėl

stabilių hidrazonų reagentų padidėjusio stabilumo, kas įgalina jų tapimą prekybos objektu..

Stabilaus hidrazono grupė, H_z , turinti formulę $-N(R^{40}R^{41})N=C(R^{80}R^{81})$, skiriasi nuo žemesniųjų alkilų hidrazonų, kuriuose vienas iš pakaitų R^{80} ir R^{81} yra parenkamas iš grupės, kurią sudaro nitrilas, karboksirūgštis, karboksirūgšties esteris, karboksirūgšties amidai, 1-alkenai, 1-alkinai, arilas, nesotus heterociklas ir nesotus karbociklas; arba abu pakaitai R^{80} ir R^{81} kartu sudaro ciklinę sistemą. Pakaitai grupėje stabilizuoja hidrazoną, susidarant konjuguotai π -sistemai, tokiai kaip anglis - anglis dvigubam ryšiui, anglis - deguonis dvigubam ryšiui, anglis - anglis trigubam ryšiui, anglis - azotas trigubam ryšiui arba aromatinam žiedui. Be to, stabilizacija galima dėl žnyplinio efekto, jei pakaitai R^{80} ir R^{81} kartu sudaro ciklinę sistemą.

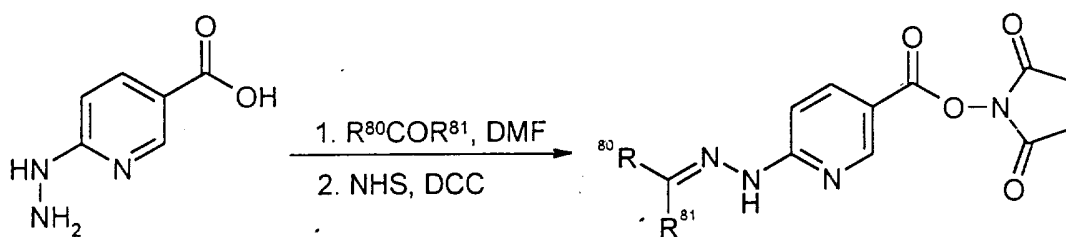
Šiame išradime reagentai gali būti susintetinti įvairiais būdais. Pradiniai hidrazonai ir hidrazidai gaunami kaip aprašyta nepatvirtintoje paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908,861. Stabilaus hidrazono grupė H_z gali būti įvesta bet kurioje reagento sintezės stadijoje su sąlyga, jei ji yra stabili paskesnėse reakcijos sąlygose. Vienas sintezės kelių yra stabilaus hidrazono grupės, turinčios kopuliavimui tinkamą funkcinę grupę, reakcija su veikliąja molekule Q, esant reikalui, turinčia jungiančiąją grupę, L_n . Kopuliavimui tinkama funkcinė grupė yra reaktinga liekana, reaguojanti su veikliąja molekule, esant reikalui, turinčia jungiančiąją grupę, kad prie jos prisijungtų stabilus hidrazonas. Veikliosiose molekulėse, turinčiose jungiančiąją grupę, stabilus hidrazonas yra sujungtas su jungiančiąja grupe.

Stabilaus hidrazono, turinčio reaktinę liekaną, reakcija su veikliąja molekule ar jungiančiąja grupe (linkeriu) modifikuota veikliąja molekule gali būti atlikta, tiesiog sumaišant abu reaguojančius junginius tinkamame tirpiklyje ir esant tinkamoms reakcijos sąlygoms. Tirpiklis ar reakcijos sąlygos yra tinkamos, jei susidaro stabilaus hidrazono-veikliosios molekulės arba stabilaus hidrazono-linkerio-veikliosios molekulės reagentas, žymiai neprarandant biologinio aktyvumo dėl minėto tirpiklio arba minėtų sąlygų panaudojimo.

Reaktingų liekanų pavyzdžiais yra alkilo grupė, turinti lengvai atskylančią grupę, tokią kaip halogenidas, karbonilo grupė, tokia kaip rūgšties anhidridas, halogenanhidridas, arba aktyvusis esteris, izotiocianatas ar pakeistas izotiocianatas ar maleimidas. Aktyvusis esteris yra esteris, kuris yra reaktingas nukleofilinio pakeitimo reakcijose, toks kaip tetrafluorfenilas, N-sukcinimidilas arba nitrofenilas. Reakcijoje tarp stabilaus hidrazono, turinčio reaktingą liekaną, ir veikliosios molekulės arba linkeriu modifikuotos veikliosios molekulės bet kuri reaguojanti medžiaga gali tapti nukleofilu. Detalesnį šios kopuliavimo reakcijos aprašymą galima rasti Brinkley, M., Bioconjugative Chemistry, 1992, Vol. 3, No. 1, kuris duodamas kaip literatūros šaltinis. Taip pat U.S. patentas 5,206,370, kuris irgi duodamas kaip literatūros šaltinis, nurodo kitus reaktingų liekanų pavyzdžius.

Kitas sintezės kelias yra stabilaus hidrazono gavimas reagento sintezės paskutinėje stadijoje. Junginiai, turintys formulę $(Q)_d-L_n-C_h$, kurioje C_h yra $-R^{40}R^{41}NNH_2$, ir kurių sintezė aprašyta nepatvirtintoje paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908,861, gali reaguoti su karbonilą turinčiais junginiais, turinčiais formulę $R^{80}C(=O)R^{81}$, tinkamuose tirpikliuose esant tinkamoms reakcijos sąlygoms. Tirpiklis arba reakcijos sąlygos yra tinkamos, jei reagentas susidaro žymiai neprarandant biologinio aktyvumo dėl minėto tirpiklio arba minėtų sąlygų panaudojimo.

Stabilūs hidrazonai, turintys reaktingą grupę, kurie naudojami šiame išradime reagentų sintezei, gali būti susintetinti pagal 2 schemą.

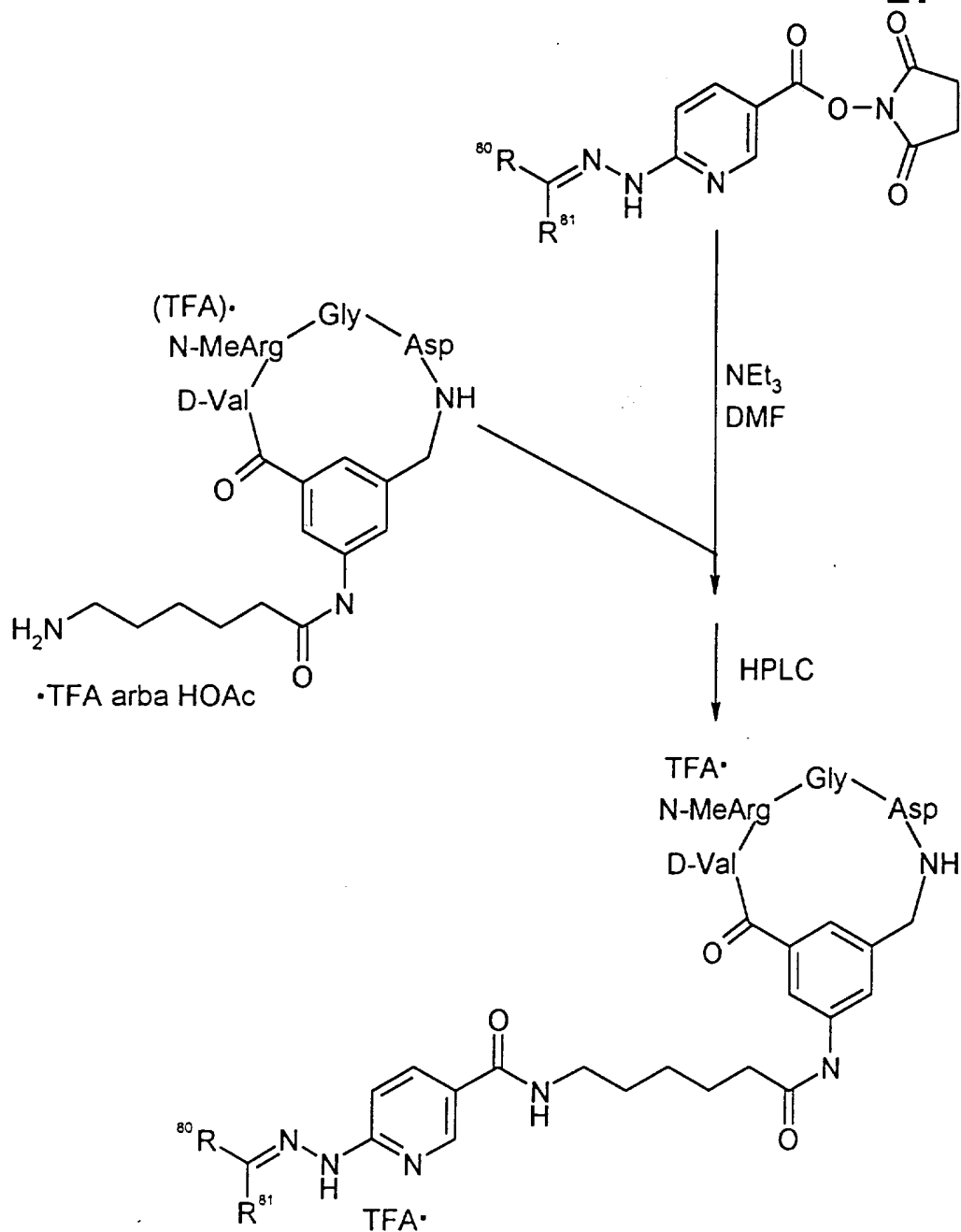


2 schema

Hidrazinnikotino rūgštis reaguoja su karbonilą turinčiu junginiu, $R^{80}C(=O)R^{81}$, dimetilformamide susidarant atitinkamam stabiliam nikotino rūgšties hidrazonui. Stabilaus hidrazono tirpalo reakcija su N-hidroksisukcinimidu (NHS), esant dicikloheksilkarbodiimidui (DCC), duoda

atitinkamo stabilaus nikotino rūgšties hidrazinsukcinimido esterį. Specifinių stabilių hidrazonų, turinčių sukcinimidilo esterio reakingą liekaną, sintezė aprašyta eksperimentinėje dalyje.

Stabilūs hidrazonai, turintys sukcinimidilo esterio liekaną, gali būti panaudoti šio išradimo reagentams gauti, vykdant reakciją su amino grupe, esančia aktyvioje molekulėje arba linkeriu modifikuotoje aktyvioje molekulėje, susidarant amidiniam ryšiui. Reagentų sintezė, vykdant reakciją su linkeriu modifikuotais cikliniais II b/III a receptoriaus antagonistais, parodyta 3 schemoje.

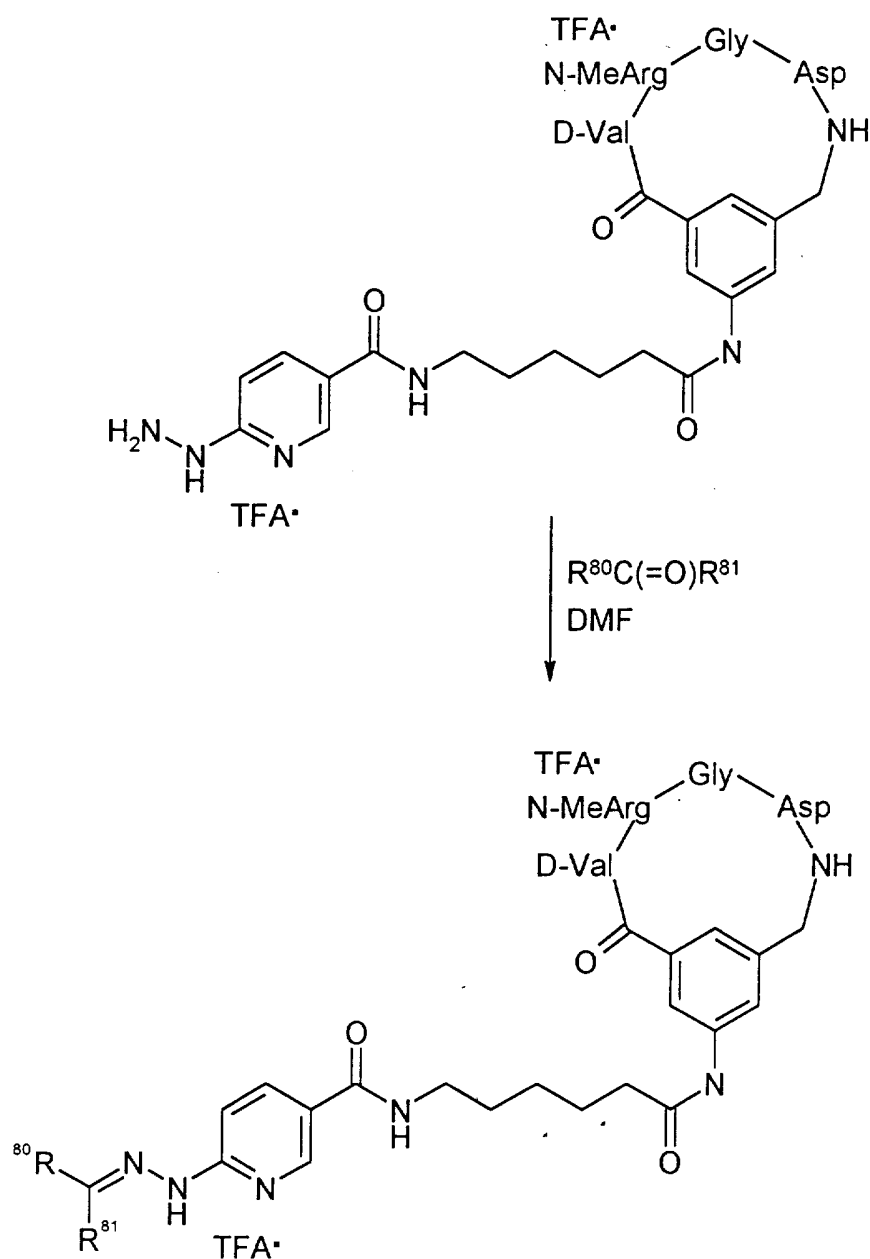


3 schema

Hidrazono, turinčio sukcinimidilo esterio liekaną, dimetilformamido tirpalas sumaišomas su linkeriu modifikuotu cikliniu II b/III a receptoriaus antagonistu ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)), ištirpintu dimetilformamide, ir susidaro reagentas - ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(H_2 -5-Aca)). Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)) yra sintetinamas kaip aprašyta U.S.S.N. 08/415,908,861. Gautas reagentas gali būti išgrynintas preparatinės didelio slėgio skysčių chromatografijos (HPLC)

būdu arba visa eile kitų būdų, žinomų šios srities specialistams, tokių kaip rekristalizacija, kolonėlių chromatografija arba skystinis ekstrahavimas.

Šio išradimo reagento sintezės kitas kelias yra karbonilą turinčio junginio, kurio formulė yra $R^{80}C(=O)R^{81}$, reakcija su junginiu, kurio formulė yra $(Q)_d-L_n-C_h$, kur C_h yra $-R^{41}R^{40}NNH_2$, kaip parodyta 4 schemeje.



4 schema

Ciklinis II b/III a receptoriaus antagonistas - ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca)), - kuris gali būti susintetintas, kaip aprašyta paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908,861, veikiamas turinčiu karbonilą junginiu, kurio formulė yra $R^{80}C(=O)R^{81}$, dimetilformamide, susidarant reagentui ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(H_2 -5-Aca)). Gautas reagentas gali būti išgrynintas preparatinės didelio slėgio skysčių chromatografijos (HPLC) būdu arba visa eile kitų būdų, žinomų šios srities specialistams, tokių kaip rekristalizacija, kolonėlinė chromatografija arba skystinis ekstrahavimas.

Šiame išradime reagentai, turintys formulę $(Q)_{d-L_n-H_2}$, yra naudojami gauti radioaktyviems farmaciniam preparatams, aprašytiems nepatvirtintoje paraiškoje patentui gauti 08/415,908,908 ir turintiems formulę:



kur Q, d ir L_n apibrėžti anksčiau, o C_h yra radioaktyvaus metalo kompleksonas arba rišantis vienetas, sujuntas su pereinamųjų metalų radioaktyviais nuklidais, M_t , turintis formulę $R^{40}N=N^+=$, $R^{40}R^{41}N-N=$, $R^{40}N=$ arba $R^{40}N=N(H)-$, A_{L1} yra pirmas pagalbinis arba koligandas, A_{L2} yra antras pagalbinis ar koligandas, x ir y yra nepriklausomai 1 arba 2 ir z yra nepriklausomai sveikas skaičius nuo 0 iki 4. Pereinamųjų metalų radioaktyvus nuklidas, M_t , gali būti parinktas iš grupės, kurią sudaro: technecis-99m, renis-186 ir renis-188.

Grupė C_h yra vadinama hidrazido grupe (formulė $R^{40}R^{41}N-N=$), diazenido grupe (formulė $R^{40}N=N^+=$ arba $R^{40}N=N(H)-$) arba imido grupe (formulė $R^{40}N=$) ir yra radioaktyvaus nuklido prisijungimo vieta prie radioaktyvaus farmacinio preparato liekanos, apibrėžtos formule $(Q)_{d-L_n}$. Diazenido grupė gali būti arba galinė (tik vienas grupės atomas prijungtas prie radioaktyvaus nuklido), arba žnyplinė. Kad diazenido grupė taptų žnypline, mažiausia dar vienas kitas grupės atomų, esančių prie R^{40} , taip pat turi būti sujungtas su radioaktyviu nuklidu. Atomai, prijungti prie metalo, vadinami donoriniais atomais. Hidrazido ir imido grupės yra išimtinai galinės.

Radioaktyvaus nuklido koordinacijos sfera apima visus ligandus ar grupes, sujungtas su radioaktyviu nuklidu. Kad pereinamųjų metalų radioaktyvus nuklidas, M_t , būtų stabilus, jis paprastai turi turėti koordinacijos

skaičių (sveiką skaičių) didesnį arba lygų 5 ir mažesnį arba lygų 7; t.y. nuo 5 iki 7 atomų yra susijungę su metalu, ir sakoma, kad koordinacijos sfera yra pilna. Jei kompleksonas arba rišantysis vienetas C_n neužpildo radioaktyvaus nuklido koordinacijos sferos, būtinos jam stabilizuoti, koordinacijos sfera užpildoma donoriniais atomais iš kitų ligandų, vadinamų pagalbiniais arba koligandais, kurie taip pat gali būti galiniai ar žnypliniai.

Daugelis ligandų gali būti pagalbiniais ar koligandais, kurių pasirinkimas apsprendžiamas daugybės veiksnių, tokių kaip radioaktyvių farmacinių preparatų sintezės paprastumas, pagalbinių ligandų fizinės ir cheminės savybės, susidarymo greitis, išeiga ir susidariusių radioaktyvių farmacinių preparatų izomerinių formų skaičius, galimybė vartoti minėtus pagalbinių ar koligandų pacientui, nesukeliant kenksmingų fiziologinių padarinių minėtam pacientui, ir ligando suderinamumas liofilizuoto rinkinio kompozicijoje. Pagalbinio ligando krūvis ir lipofiliškumas veiks radioaktyvių farmacinių preparatų krūvį ir lipofiliškumą. Pavyzdžiui, 4,5-dihidroksi-1,3-benzono disulfonato panaudojimas duoda radioaktyvius farmacinius preparatus, turinčius dvi papildomas anijonines grupes, kadangi sulfonato grupės bus anijonės fiziologinėse sąlygose. N-alkilpakeistų 3,4-hidroksipiridinonų panaudojimas duoda įvairaus lipofiliškumo laipsnio radioaktyvius farmacinius preparatus priklausomai nuo alkilo pakaitų dydžio.

Radioaktyvūs preparatai, gauti iš šio išradimo reagentų, gali būti iš vieno ar dviejų pagalbinių ar koligandų, pažymėtų A_{L1} , binarinėje ligandų sistemoje. Vienas ar du pagalbiniai ligandai, sudarantys radioaktyvius farmacinius preparatus, gali būti parinkti iš grupės, kurią sudaro bideguonis ligandas, funkcinės grupės turintys aminokarboksilatai ir halogenidai, su sąlyga, kad radioaktyvių nuklidų koordinacijos sfera yra užpildyta.

Pagalbiniai bideguoniai ligandai apima ligandus, kurie sudaro koordinacinį ryšį su metalo jonu mažiausia su dviem deguonies donoriniais atomais. Pavyzdžiais yra gliukoheptonatas, gliukonatas, 2-hidroksiizobutiratas, laktatas, tartratas, manitolis, gliukaratas, maltolis, kojo rūgštis, 2,2-bis(hidroksimetil)propano rūgštis, 4,5-dihidroksi-1,3-benzono

disulfonatas arba pakeisti arba nepakeisti 1,2 ar 3,4 hidroksipiridinonai, arba jų farmakologiškai priimtinos druskos, bet tuo neapsiribojama.

Funkcines grupes turintys aminokarboksilatai apima ligandus, kurie turi deguonies ir azoto donorinių atomų kombinaciją. Pavyzdžiais yra imindiaceto rūgštis, 2,3-diaminopropano rūgštis, nitrilotriaceto rūgštis, N,N'-etilendiaminodiaceto rūgštis, N,N,N'-etilendiaminotriaceto rūgštis, hidroksietilendiaminotriaceto rūgštis, N,N'-etilendiamino-bis-hidroksifenilglicinas arba ligandai, aprašyti Europos patentinėje paraiškoje 933302712.0, arba jų farmakologiškai priimtinos druskos, bet tuo neapsiribojama.

Halogenidais gali būti chloridas, bromidas, fluoridas arba jodidas arba jų farmakologiškai priimtinos druskos.

Ypatingai naudingi yra radioaktyvūs farmaciniai preparatai, gauti iš šio išradimo reagentų, turinčių du skirtingus tipus pagalbinių ar koligandų, vieno ar dviejų ligandų, pažymėtų pirmuoju pagalbiniu ar koligandu arba ligandais, A_{L1} , ir nepriklausomai parinktų iš grupės, kurią sudaro bideguoniai ligandai, funkcines grupes turintys aminokarboksilatai ir halogenidai; ir nuo 1 iki 4 pažymėtų antrinio pagalbinio ar koligando ar ligandų, A_{L2} , parinktų iš grupės, susidedančios iš: tripakeistų fosfinų, tripakeistų arsinų, tetrapakeistų difosfinų ir tetrapakeistų arsinų, trinarėje ligandų sistemoje. Mes aprašėme nepatvirtintoje paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908, kad radioaktyvūs farmaciniai preparatai, turintys formulę $[(Q)_d L_n - C_h]_x \cdot M_t (A_{L1})_y (A_{L2})_z$, turintys vieną ar daugiau pagalbinių ar koligandų, yra stabilūs, lyginant su minėtais radioaktyviais farmaciniais preparatais, kurie nėra sudaryti iš vieno ar daugiau pagalbinių ligandų, A_{L2} ; tai yra, jie turi minimalų izomerinių formų kiekį, kurių santykis nesikeičia žymiai laike, ir kuris nekinta žymiai praskiedus.

Hidrazono grupė, H_z , gali būti paversta į kompleksoną ar rišantįjį vienetą, C_h , kuri yra arba $R^{40}R^{41}NNH_2$ formulę turinti hidrazino grupė arba $R^{40}N=NH$ formulę turinti diazino grupė, kuri gali ar negali būti protonuota, kad kompleksonas ar rišantysis vienetas C_h susijungtų su metalo radioaktyviu nuklidu M_t . Kompleksonas ar rišantis vienetas, C_h , kai sujungtas su metalu radioaktyviame nuklide, M_t , žymimas C_h . Hidrazono grupės H_z virsmas į

kompleksoną ar rišantįjį vienetą, C_h , gali įvykti prieš reakciją su radioaktyviu nuklidu; tokiu atveju radioaktyvus nuklidas ir pagalbinis ar koligandas arba ligandai susijungė ne su reagentu, bet su hidrolizuota reagento forma, turinčia kompleksoną ar rišantįjį vienetą, C_h ; arba, jeigu yra radioaktyvus nuklidas, tada pats reagentas susijungia su radioaktyviu nuklidu ir pagalbiniu ar koligandu ar ligandais. Pastaruoju atveju reakcijos mišinio pH turi būti neutralus ar rūgštinis.

Radioaktyvūs farmaciniai preparatai, turintys formulę $[(Q)_d-L_n-C_h]_x-M_i(A_{L1})_y$,

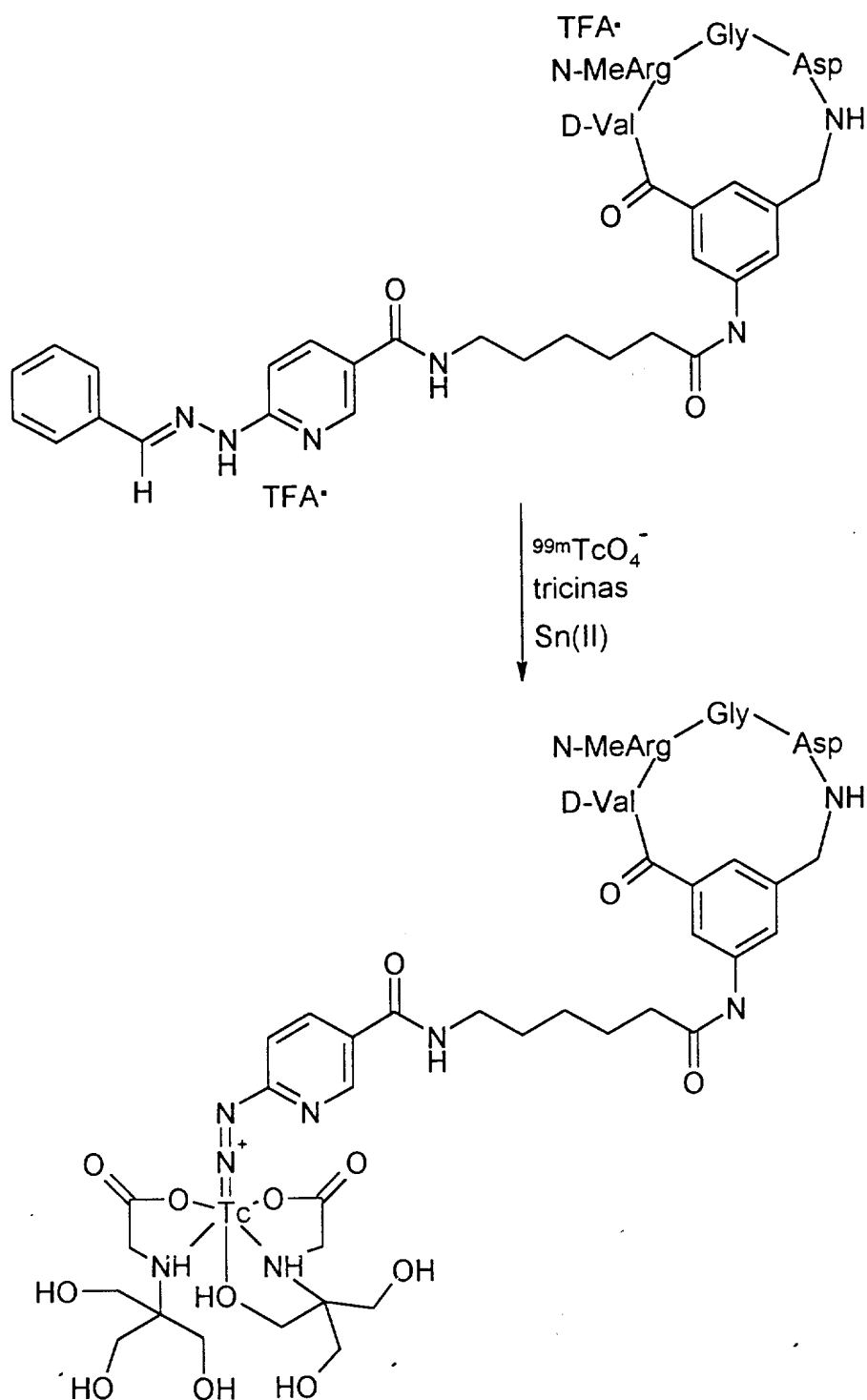
gali būti lengvai gauti iš šio išradimo reagentų, sumaišius radioaktyvaus nuklido druską, 1 formulę turintį reagentą, pagalbinių ligandų A_{L1} ir reduktorių vandens tirpale nuo kambario iki 100°C temperatūroje. Kitu atveju, radioaktyvūs farmaciniai preparatai gali būti paruošti, iš pradžių sumaišius radioaktyvaus nuklido druską, pagalbinių ligandų A_{L1} ir reduktorių vandens tirpale nuo kambario iki 100 °C temperatūroje, kad susidarytų tarpinis radioaktyvaus nuklido kompleksas su pagalbiniu ligandu A_{L1} , po to pridėjus 1 formulę turintį reagentą ir vykdant reakciją nuo kambario iki 100 °C temperatūroje.

Radioaktyvūs farmaciniai preparatai, turintys formulę $[(Q)_d-L_n-C_h]_x-M_i(A_{L1})_y(A_{L2})_z$ gali būti lengvai gauti iš šio išradimo reagentų, sumaišant radioaktyvaus nuklido druską, 1 formulę turintį reagentą, pagalbinių ligandų A_{L1} , pagalbinių ligandų A_{L2} ir, esant reikalui, reduktorių vandens tirpale nuo kambario iki 100°C temperatūroje. Kitu atveju, radioaktyvūs farmaciniai preparatai gali būti paruošti, pirmiausia sumaišant radioaktyvaus nuklido druską, pagalbinių ligandų A_{L1} , 1 formulę turintį reagentą ir reduktorių vandens tirpale nuo kambario iki 100 °C temperatūroje, kad susidarytų tarpinis radioaktyvaus nuklido kompleksas, ir po to pridėdant pagalbinių ligandų A_{L2} ir toliau vykdant reakciją nuo kambario iki 100 °C temperatūroje.

Bendras pagaminimo laikas keisis priklausomai nuo radioaktyvaus nuklido tapatumo, reaguojančių medžiagų tapatumo ir kiekių ir gaminimui naudojamų metodikų. Pagaminimas gali būti užbaigtas, esant > 80% radioaktyvaus farmacinio preparato išeigai, per 1 minutę, arba gali prireikti

daugiau laiko. Jei reikalingi ar pageidautini didesnio grynumo radioaktyvūs preparatai, produktai gali būti išgryninti bet kuria iš eilės metodikų, žinomų šios srities specialistams, tokių kaip skysčių chromatografija, kietosios fazės ekstrakcija, skysčių ekstrakcija, dializė ir ultrafiltravimas.

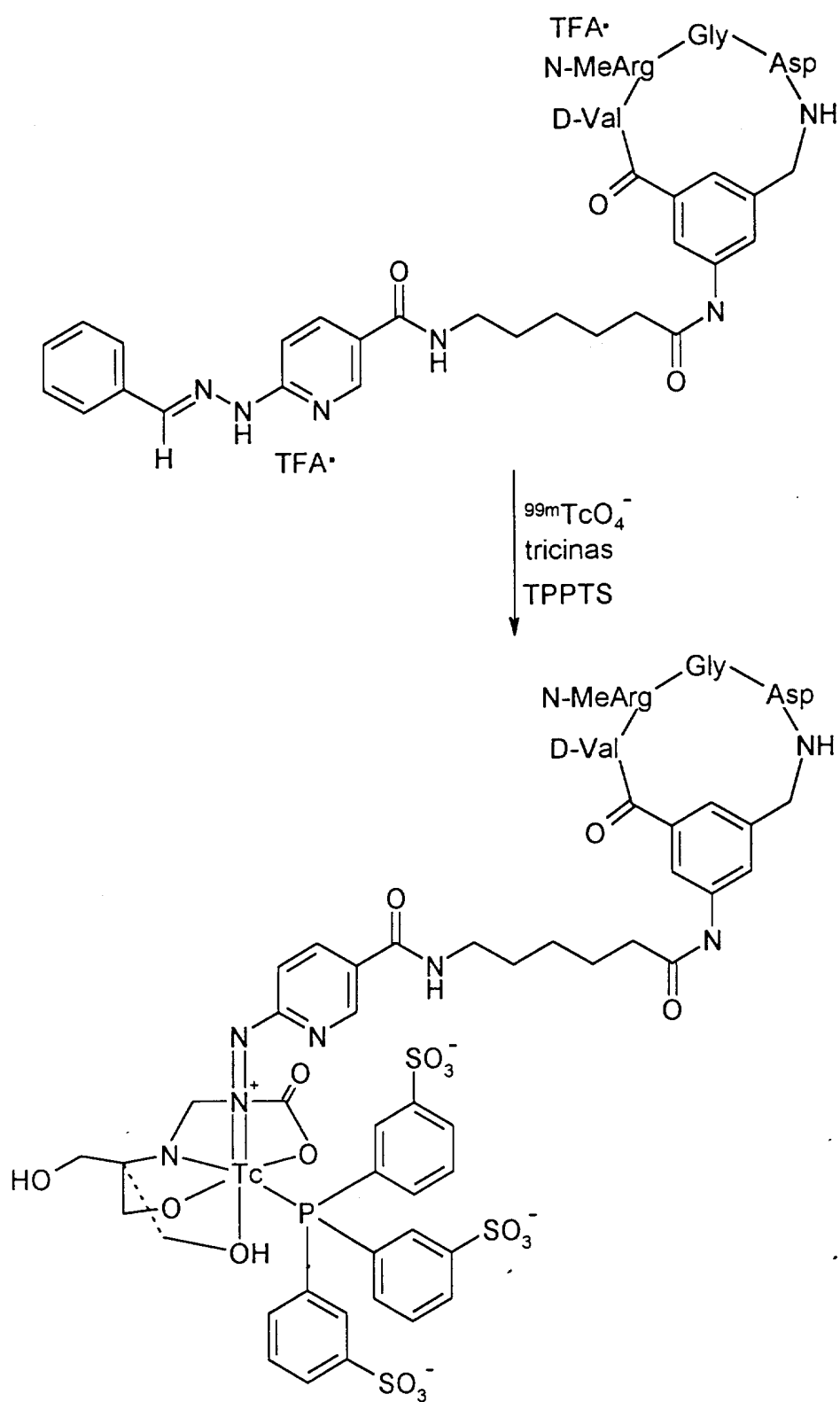
Šio išradimo reagentų panaudojimas radioaktyvių farmacinių preparatų, skirtų trombozės apimtų vietų scintigramos gavimui, turinčių stabiliu hidrazonu-linkeriu modifikuotą ciklinį II b/III a receptoriaus antagonistą, sintezei parodytas 5 schemeje. Technecio-99m radioaktyvaus nuklido binarinė ligandų sistema yra sudaryta iš diazenidą rišančiojo vieneto C_h ir dviejų tricino pagalbinių ligandų, A_{L1} . Parodytoji struktūra yra tikrai viena iš eilės galimų radioaktyvaus farmacinio preparato izomerinių formų, kurios atsiranda dėl diazenidą rišančiojo vieneto koordinacinės izomerizacijos ir abiejų tricino ligandų.



5 schema

Šio išradimo reagento panaudojimas radioaktyvių farmacinių preparatų sintezei, skirtų trombozės apimtų vietų scintigramos gavimui, susidedančių iš stabilaus hidrazono-linkeriu modifikuoto -ciklinio II b/ III a receptoriaus antagonisto, ir turinčių trinarę ligandų sistemą, yra parodytas 6

schemoje. Technecio-99m radioaktyvaus nuklido trinarė ligandų sistema yra sudaryta iš diazenidą rišančiojo vieneto C_H , vieno tricino pagalbinio ligando, A_{L1} , ir vieno tripakeisto fosfino pagalbinio ligando, A_{L2} . Parodytoji struktūra yra radioaktyvaus farmacinio preparato viena iš dviejų galimų izomerinių formų, susidarančių dėl diazenido rišančiojo vieneto koordinacinės izomerizacijos.



6 schema

Radioaktyvūs nuklidai, kurie gali būti naudojami su šio išradimo reagentais radioaktyvių farmacinių preparatų sintezei, yra parenkami iš grupės ^{99m}Tc , ^{186}Re arba ^{188}Re . Diagnostiniams tikslams teikiama pirmenybė ^{99m}Tc izotopui. Jo 6 valandų pusėjimo trukmė ir 140 keV gama spindulių emisijos energija yra beveik ideali gama scintigrafijai, naudojant įrangą ir metodikas, gerai žinomas šios srities specialistams. Renio izotopai taip pat turi gama spindulių išspinduliavimo energiją, kuri yra tinkama gama scintigrafijai, tačiau jie taip pat išspinduliuoja didelės energijos beta daleles, kas yra labai kenksminga gyviems audiniams. Šių beta dalelių emisija gali būti naudojama terapiniams tikslams, pvz., navikų radioterapijoje.

Technecio ir renio radioaktyvūs nuklidai dažniausia yra naudojami kaip pertechnetatai ar perrenatai ir su farmakologiškai tinkamais katijonais. Pertechnetato druskos forma yra dažniausia natrio pertechnetatas toks, koks gaunamas naudojant komercinį Tc-99m generatorių. Šio išradimo radioaktyviam farmaciniam preparatui gauti naudojamas pertechnetato kiekis gali būti ribose nuo 0,1 mCi iki 1 Ci, ar daugiau, dažniausia, nuo 1 iki 200 mCi,

Šio išradimo reagentų, naudojamų radioaktyviems farmaciniams preparatams gauti, kiekis gali būti nuo 0,1 μg iki 10 mg ribose arba daugiau, dažniausia, nuo 0,5 μg iki 100 μg . Naudojamas kiekis priklauso nuo kitų reaguojančių medžiagų kiekio ir 2 formulę turinčių radioaktyvių farmacinių preparatų, kuriuos reikia gauti, tapatumo.

Pagalbinių ligandų A_{L1} kiekiai gali būti nuo 0,1 mg iki 1 g arba dažniausia nuo 1 mg iki 100 mg. Tikslus kiekis konkrečiam radioaktyviam farmaciniam preparatui yra 2 formulę turinčio radioaktyvaus farmacinio preparato tapatumo, naudojamų metodikų ir kiekio ir kitų reaguojančių medžiagų tapatumo funkcija. Per didelis A_{L1} kiekis suformuoja šalutinius produktus, sudarytus iš techneciu žymėto A_{L1} be veikliosios molekulės arba šalutinius produktus, sudarytus iš techneciu pažymėtos veikliosios molekulės su pagalbiniu ligandu A_{L1} , bet be pagalbinio ligando A_{L2} . Per mažas A_{L1} kiekis nulemia tokius šalutinius produktus kaip redukuotas hidrolizuotas technecis ar technecio koloidas.

Naudojamų pagalbinių ligandų A_{L2} kiekiai gali būti nuo 0,001 mg iki 1 g ribose arba labiau priimtina nuo 0,01 mg iki 10 mg ribose. Tikslus kiekis konkrečiam radioaktyviam farmaciniam preparatui yra ruošiamo, 2 formulę turinčio radioaktyvaus farmacinio preparato tapatumo, naudojamų metodikų ir kiekio ir kitų reaguojančių medžiagų tapatumo funkcija. Per didelis A_{L2} kiekis lemia susidarymą šalutinio produkto, sudaryto iš techneciu žymėto A_{L2} be veikliosios molekulės arba šalutinio produkto, sudaryto iš techneciu pažymėtos veikliosios molekulės su pagalbiniu ligandu A_{L2} , bet neturinčio pagalbinio ligando A_{L1} .

Reduktorius, jei reikia, gali būti naudojamas radioaktyvaus farmacinio preparato, turinčio 2 formulę, kuris sudarytas iš pagalbinio ligando A_{L2} , sintezei. Tinkamais reduktoriais yra alavo druskos, ditionito ir bisulfito druskos, boro hidrido druskos, formamidino sulfonrūgštis, kuriose druskos yra vienoje iš farmakologiškai tinkamų formų. Dažniausia naudojamas reduktorius yra stanito rūgšties druskos. Reduktoriaus panaudojimas nėra būtinas dėl to, kad pagalbinis ligandas A_{L2} gali taip pat redukuoti Tc-99m - pertechnetatą. Naudojamo reduktoriaus kiekis gali būti nuo 0,001 mg iki 10 mg, dažniausia nuo 0,005 mg iki 1 mg ribose.

Šio išradimo kitas aspektas yra diagnostiniai rinkiniai radioaktyvių farmacinių preparatų, naudojamų kaip vizualizavimo medžiagų širdies ir kraujagyslių sutrikimų, infekcinių ligų, uždegimų ir piktybinių navikų diagnozei, sintezei. Šio išradimo diagnostiniai rinkiniai susideda iš vienos ar daugiau ampulių, kuriose yra sterilios nepirogeninės kompozicijos, sudarytos iš formulę $(Q)_{d^+}L_n-H_z$ turinčio reagento nustatyto kiekio, vieno ar dviejų pagalbinių ar koligandų ir, esant reikalui, gali būti kitų komponentų tokių, kaip reduktoriai, pernešimo ligandai, buferiai, liofilizatoriai, soliubilizatoriai ir bakteriostatai. Vieno ar daugiau nebūtinių komponentų įjungimas į kompoziciją gali dažnai palengvinti radioaktyvių farmacinių preparatų sintezę praktikuojančiam klinikistui, palengvinti rinkinio gamybą, pailginti rinkinio galiojimo trukmę arba pagerinti radioaktyvių farmacinių preparatų stabilumą ir galiojimo trukmę. Pagerėjimas, pasiektas nebūtino komponento įjungimu į kompoziciją, gali persverti papildomą kompozicijos sudėtingumą, rinkinio

gamybos kainos padidėjimą. Viena ar dvi ampulės, kuriose yra visos kompozicijos dalys, nepriklausomai gali būti sterilaus tirpalo formoje arba būti liofilizuota kieta medžiaga.

Buferiai, kurie naudojami radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui ir diagnostiniuose rinkiniuose, naudojamuose minėtų radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui, apima fosfatus, citratus, sulfosalicilatus ir acetatus, bet tuo neapribojama. Pilnesnį sąrašą galima rasti United States Pharmacopeia.

Liofilizatoriais, kurie naudojami diagnostinių rinkinių gavimui gaminant radioaktyvius farmacinius preparatus, yra manitolis, laktozė, sorbitolis, dekstranas, Ficoll ir polivinilpirolidonas (PVP), bet tuo neapribojama.

Stabilizatoriais, kurie naudojami radioaktyvaus farmacinio preparato gavimui ir naudojami diagnostiniuose rinkiniuose minėtų radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui, yra askorbo rūgštis, cisteinas, monotioglicerolis, natrio bisulfitas, natrio metabisulfitas, gentizo rūgštis ir inozitolis, bet tuo neapribojama.

Soliubilizatoriais, kurie naudojami radioaktyvių farmacinių gavimui ir naudojami diagnostiniuose rinkiniuose minėtų radioaktyvių preparatų sintezei, yra etanolis, glicerinas, polietilenglikolias, propilenglikolias, polisorbatai ir lecitinas, bet tuo neapribojama.

Bakteriostatai, kurie naudojami radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui ir diagnostiniuose rinkiniuose naudojami minėtų radioaktyvių farmacinių preparatų gavimui, apima benzilo alkoholį, benzalkonio chloridą, chlorbutanolį, metil-, propil- ar butil-p-aminobenzenkarboksirūšį, bet tuo neapribojama.

Diagnostiniame rinkinyje komponentas gali taip pat turėti daugiau negu vieną funkciją. Reduktorius taip pat gali būti stabilizatorium, buferis taip pat gali būti pernešimo ligandu, o liofilizatorius gali būti pernešimo, papildomas ar koligandas ir taip toliau.

Kiekvieno komponento nustatyti kiekiai apsprendžiami daugybe veiksnių, kurie daugeliu atveju specifiškai tam komponentui, ir kitais atvejais priklauso nuo komponento kiekio ar buvimo ir nebūtinai komponento kiekio. Apsilau, kiekvieno komponento minimalus kiekis naudojamas toks, kad

kompozicija turėtų norimą efektą. Kompozicijos norimas efektas yra toks, kad praktikuojantis klinicistas galėtų susintetinti radioaktyvų farmacinį preparatą, ir yra didelė tikimybė, kad radioaktyvus farmacinis preparatas gali būti saugiai injekuotas į pacientą ir duoti diagnostinę informaciją apie paciento susirgimą.

Šio išradimo diagnostiniai rinkiniai taip pat turi turėti vartotojams parašytas instrukcijas, kuriomis reikia naudotis sintetinant radioaktyvius farmacinius preparatus. Šios instrukcijos turi būti pritvirtintos prie vieno ar daugiau indų ar konteinerių, į kuriuos indas ar indai yra pakuojami transportavimui arba gali būti atskiri įdėtiniai lapai, vadinami pakavimo įdėtiniais lapais.

Kitas šio išradimo aspektas yra trombozinių susirgimų vietos paciente vizualizavimo būdas, apimantis: 1) radioaktyvių farmacinių preparatų sintezę, naudojant šio išradimo reagentą, kuris kaupiasi trombozinių susirgimų apimtoje vietoje dėl sąveikos tarp radioaktyvaus farmacinio preparato veikliosios grupės Q ir receptoriaus ar rišančios vietos, ekspresuotos ligos apimtoje vietoje, arba ir receptoriaus ar rišančiosios vietos endogeniniame kraujo komponente, kuris akumuliuojasi šioje vietoje; 2) radioaktyvaus farmacinio preparato paskyrimą pacientui injekcijos ar infuzijos būdu; 3) paciento scintigramos gavimą, naudojant tiek plokščią, tiek SPECT gama scintigrafiją.

Kitas šio išradimo aspektas yra infekcijos ar infekcinio susirgimo vietos paciente vizualizavimo būdas apimantis: 1) radioaktyvių farmacinių preparatų sintezę, naudojant šio išradimo reagentą, kuris kaupiasi infekcijos ar infekcinio susirgimo apimtoje vietoje dėl sąveikos tarp radioaktyvaus farmacinio preparato veikliosios grupės Q ir receptoriaus ar rišančios vietos, ekspresuotos ligos apimtoje vietoje, arba ir receptoriaus ar rišančiosios vietos endogeniniame kraujo komponente, kuris kaupiasi šioje vietoje; 2) radioaktyvaus farmacinio preparato paskyrimą pacientui injekcijos ar infuzijos būdu; 3) paciento scintigramos gavimą, naudojant tiek plokščią, tiek SPECT gama scintigrafiją.

Kitas šio išradimo aspektas yra uždegimo vietos paciente vizualizavimo būdas, apimantis: 1) radioaktyvių farmacinių preparatų sintezę,

naudojant šio išradimo reagentą, kuris kaupiasi uždegimo apimtoje vietoje dėl sąveikos tarp radioaktyvaus farmacinio preparato veikliosios grupės Q ir receptoriaus ar rišančios vietos, ekspresuotos ligos apimtoje vietoje, arba ir receptoriaus ar rišančiosios vietos endogeniniame kraujo komponente, kuris kaupiasi šioje vietoje; 2) radioaktyvaus farmacinio preparato paskyrimą pacientui injekcijos ar infuzijos būdu; 3) paciento scintigramos gavimą, naudojant tiek plokščią, tiek SPECT gama scintigrafiją.

Kitas šio išradimo aspektas yra piktybinio naviko vietos paciente vizualizavimo būdas, apimantis: 1) radioaktyvių farmacinių preparatų sintezę naudojant šio išradimo reagentą, kuris kaupiasi piktybinio naviko apimtoje vietoje dėl sąveikos tarp radioaktyvaus farmacinio preparato veikliosios grupės Q ir receptoriaus ar rišančios vietos, ekspresuotos ligos apimtoje vietoje, arba ir receptoriaus ar rišančiosios vietos endogeniniame kraujo komponente, kuris kaupiasi šioje vietoje; 2) radioaktyvaus farmacinio preparato paskyrimą pacientui injekcijos ar infuzijos būdu; 3) paciento scintigramos gavimą, naudojant tiek plokščią, tiek SPECT gama scintigrafiją.

Eksperimentinė dalis

Medžiagos, naudojamos susintetinti šio išradimo reagentus, aprašytos šiuose pavyzdžiuose, yra gautos tokiu būdu. Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)) ir ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca)) buvo sintetinami kaip aprašyta paraiškoje U.S. Ser. No. 08/415,908,861 (analogiškas WO 94/22494). Šios medžiagos buvo gautos komerciniu keliu ir naudotos be apdorojimo: hidrazinnikotino rūgštis, N-hidroksisukcinimidas (NHS), dicikloheksilkarbodiimididas (DCC), tricinas, tris(3-sulfonatofenil)fosfino trinatrio druska (TPPTS), alavo chlorido dihidratas, dimetilformamidas (DMF), trifluoracto rūgštis (TFA), acetonitrilas, 4-piridinkarboksialdehidas, amonio acetatas, natrio divandenilio fosfatas, natrio 2-formil- benzensulfonatas, trietilaminas, manitolis, krotono aldehidas, 4-karboksibenzaldehidas ir

glioksilo rūgštis. Dejonizuotas vanduo buvo gautas naudojant Milli-Q vandens sistemą ir jo kokybė buvo $> 18\text{M}\Omega$. Tc-99m-pertechnetatas ($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) buvo gautas DuPont Pharma $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatorium.

1 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

benzaldehido hidrazono sintezė.

Į 20 mg (0,0215 mmol) ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)) 2TFA ir 7,5 mg (0,0222 mmol) sukcinimidilo 6-(2-benzaldehidohidrazino)nikotinato DMF (1 ml) tirpalą pilamas Et_3N (10 μl), ir reakcijos mišinys maišomas 42 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys nugarinamas, ištirpinamas 50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ir liofilizuojamas ir gaunamas norimas junginys (235 mg) kaip ne visai balti milteliai. Gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC per Vydac C18 kolonėlę (2,5 x 25 cm), naudojant nuo 6 iki 72% acetonitrilo, turinčio 0,1 % trifluoracto rūgšties, gradientą, esant 15 ml/min srauto greičiui, ir gaunama norimo junginio TFA druska (17,5 mg, 71%) kaip puri balta medžiaga; ^1H BMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) 11,30 (pl s, OH), 10,02 (s, NH), 8,94 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,10 (s, =CH), 8,09 (m, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,25 (k, 2H), 3,13 (k, 2H), 2,99 (s, NCH_3), 2,72 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,33 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,35 (m, 4H), 1,10 (d, CH_3), 0,92 (d, CH_3); FAB (NBA)-MS: $[\text{M}+\text{H}] = 926,4625$ (išskaičiuota $\text{C}_{45}\text{H}_{60}\text{N}_{13}\text{O}_9 = 926,4637$).

2 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

2-formilbenzensulfonrūgšties hidrazono sintezė

2-Formilbenzensulfonato natrio druska (3,9 mg, 0,019 mmol) ir ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) (10 mg, 0,0094 mmol) ištirpinami 0,05 M natrio fosfato buferyje, pH 7,0 (1,0 ml) ir paliekama kambario temperatūroje 1,5 val; per tą laiką visas reakcijos mišinys virsta

geliu. Gelis ištirpinamas 1,0 ml 10% acetonitrilo, turinčio 0,1 M NH_4OAc , ir gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC per Zorbax-RX C18 kolonėlę (21,2 x 250 mm), naudojant nuo 6 iki 72% acetonitrilo, turinčio 0,01 M NH_4OAc , gradientą, esant 15 ml/min srauto greičiui. Frakcija su produktu liofilizuojama, ir gaunamas norimas junginys kaip puri kieta medžiaga (7 mg, 74%). Analitinė HPLC, naudojant Zorbax-RX C18 kolonėlę (4,6 x 250 mm) ir nuo 10 iki 50% acetonitrilo, turinčio 0,05 M NH_4OAc , 4,0%/min gradientą, esant srauto greičiui 15 ml/min, duoda 97,3% produkto grynumą. DCI-MS: $[\text{M}+\text{H}] = 1006,3$.

3 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

p-dimetilaminobenzaldehido hidrazono sintezė

Norimas junginys yra gaunamas pagal bendrą metodiką, aprašytą anksčiau ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) benzaldehido hidrazonui (1 pavyzdys). Ciklinio junginio (32 mg, 0,0344 mmol) ir sukcinimidilo 6-(2-(4-dimetilamino)-benzaldehydohidrazino)nikotinato (13,5 mg, 0,0354 mmol) kopuliavimas duoda negryną norimą junginį (47 mg) kaip geltonus miltelius. Gryninimas atliekamas atvirkštinių fazių preparatine HPLC per Vydac C18 kolonėlę (2,5 x 25 cm), naudojant nuo 9 iki 72% acetonitrilo, turinčio 0,1 % trifluoracto rūgšties, gradientą, esant 15 ml/min srauto greičiui, ir gaunama norimo junginio TFA druska (29,7 mg, 72%) kaip puri balta kieta medžiaga; ^1H BMR (D_6 -DMSO) 10,03 (s, NH), 8,94 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 8,15 (pl s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00 (pl s, 2H), 6,76 (d, 2H), 5,17 (dd, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,25 (k, 2H), 3,12 (k, 2H), 2,98 (s, NCH_3), 2,72 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,33 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,35 (m, 4H), 1,10 (d, CH_3), 0,92 (d, CH_3); FAB (NBA)-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 969,5043$ (išskaičiuota $\text{C}_{47}\text{H}_{65}\text{N}_{14}\text{O}_9 = 969,5059$).

4 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

4-karboksibenzaldehido hidrazono sintezė

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) 2HBr (50 mg, 50 μmol) ir 4-karboksi benzaldehido (70,35 μmol) mišinys dimetilformamide (1 ml) maišomas 4 val. kambario temperatūroje, azoto atmosferoje. Tirpiklis išgarinamas vakuume, liekana ištirpinama acetonitrilo/vandens mišinyje ir liofilizuojama iki sausumo. Gautas mišinys išgryninamas atvirkštinių fazių preparatine HPLC per Zorbax-RX C18 kolonėlę (21,2 x 250 mm), esant 15 ml/min srauto greičiui, naudojant tirpiklio A (50 mM amonio acetato), tirpiklio B (50 mM amonio acetato 50 % acetonitrile) judrią fazę ir tokį gradientą: buvo naudojamas toks gradientas: 0 - 2 min - 20 %B; 30 min - 50 % B (laikoma iki 32 min); 35 min - 100 % B (laikoma iki 38 min); 40 min - 20% B. Išgryninto produkto išeiga 7 mg (14%). DCI-MS (didelė skiriamoji geba) [M+H] = 970,453526 (išskaičiuota molekulės masė 969,445702).

5 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

krotonaldehido

hidrazono sintezė

Norimas junginys sintezuojamas kaip aprašyta ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) 4-karboksibenzaldehidui (4 pavyzdys), pakeičiant 4-karboksibenzaldehidą krotonaldehidu. Gauta medžiaga gryninama preparatine HPLC naudojant gradientą: 0 - 2 min - 20 %B; 4 min - 55 % B (laikoma iki 5 min); 30 min - 70 % B (laikoma iki 32 min); 35 min - 100% (laikoma iki 38 min); 40 min - 20% B; gaunant 4,5 mg (10%) išgryninto produkto. DCI-MS (didelė skiriamoji geba) [M+H] = 890,463696 (išskaičiuota molekulės masė 889,455872).

6 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

glioksilo rūgšties hidrazono sintezė

Norimas junginys sintezuojamas kaip aprašyta ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) 4-karboksibenzaldehidui (4

pavyzdys), pakeičiant 4-karboksibenzaldehidą glioksilo rūgšties aldehidu. Gautas produktas gryninamas preparatine HPLC, naudojant gradientą: 0 - 5 min - 20 %B; 40 min - 50 % B (laikoma iki 42 min); 45 min - 100 % B (laikoma iki 46 min); 48 min - 20%. Gaunama 4,5 mg (10%) išgryninto produkto. DCI-MS (didelė skiriamoji geba) $[M+H] = 894,422225$ (išskaičiuota molekulės masė 893,414402).

7 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

acetofenono hidrazono sintezė

I 82 mg (0,1075 mmol) negryninto ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(5-Aca)) · HOAc, TFA (16,6 µl, 0,215 mmol) ir 38 mg (0,1075 mmol) sukcinimidilo 6-(2-acetofenonhidrazino)nikotinato DMF (5 ml) tirpalą dedama Et₃N (75 µl), ir reakcijos mišinys maišomas 42 val kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys nugarinamas, ištirpinamas 50% CH₃CN/ H₂O ir liofilizuojamas; gaunamas norimas junginys (130 mg) kaip šviesiai geltoni milteliai. Dalis šios medžiagos gryninama atvirkštinių fazių HPLC per Vydac C18 kolonėlę (2,5 x 25 cm), naudojant nuo 2 iki 90% acetonitrilo, turinčio 0,1 % trifluoracto rūgšties, gradientą, esant 15 ml/min srauto greičiui, ir gaunama norimo junginio TFA druska kaip puri balta kieta medžiaga; ¹H BMR (D₆-DMSO) 10,03 (s, NH), 8,93 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,13 (pl s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,26 (k, 2H), 3,12 (k, 2H), 2,98 (s, NCH₃), 2,72 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (s, CH₃), 2,33 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,35 (m, 4H), 1,10 (d, CH₃), 0,92 (d, CH₃); FAB (NBA)-MS: $[M+H] = 940,4818$. (išskaičiuota C₄₅H₆₀N₁₃O₉ = 940,4793).

8 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

1-(metoksikarbonil)acetaldehido hidrazono sintezė

Norimas junginys yra gaunamas pagal bendrą metodiką, aprašytą anksčiau ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) acetofenonui (7 pavyzdys). Negryninto ciklinio junginio (82 mg, 0,1075 mmol) ir sukcinimidilo 6-(2-(1-metoksi-karbonil)acetaldehidohidrazino) nikotinato (36 mg, 0,1077 mmol) kopuliavimas duoda norimą junginį (123 mg) kaip gelsvus miltelius. Viena šios medžiagos dalis gryninama atvirkštinių fazių HPLC sąlygose, aprašytose 7 pavyzdyje, gaunant norimo junginio TFA druską kaip purią baltą kietą medžiagą; ^1H BMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) 10,69 (s, NH), 10,02 (s, NH), 8,92 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,76 (s, OCH_3), 3,63 (dd, 1H), 3,26 (k, 2H), 3,13 (k, 2H), 2,99 (s, NCH_3), 2,72 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,33 (t, 2H), 2,13 (s, CH_3), 1,60 (m 5H), 1,35 (m, 4H), 1,10 (d, CH_3), 0,92 (d, CH_3); FAB - MS: $[\text{M}+\text{H}] = 922,4539$ (išskaičiuota $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_{13}\text{O}_{11} = 922,4535$).

9 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

ciklopentanono hidrazono sintezė

Norimas junginys yra gaunamas pagal bendrą metodiką, aprašytą anksčiau ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) acetofenonui (7 pavyzdys). Negryninto ciklinio junginio (82 mg, 0,1075 mmol) ir sukcinimidilo 6-(2-ciklopentanonhidrazino)nikotinato (35 mg, 0,1106 mmol) kopuliavimas duoda norimą junginį (131 mg) kaip šviesiai geltonus miltelius. Šios medžiagos dalies gryninimas atliekamas atvirkštinių fazių HPLC būdu sąlygose, aprašytose 7 pavyzdyje, gaunant norimo junginio TFA druską kaip purią baltą medžiagą; ^1H BMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) 10,02 (s, NH), 8,93 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,10 (pl s, H), 7,06 (s, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,24 (k, 2H), 3,12 (k, 2H), 2,99 (s, NCH_3), 2,72 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,41 (m, 4H), 2,33 (t, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,68 (m, 4H), 1,34 (m, 4H), 1,10 (d, CH_3), 0,92 (d,

CH₃); FAB(NBA/TFA)-MS: [M+H] = 904,5136 (išskaičiuota C₄₃H₆₂N₁₃O₉ = 904,4793).

10 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca))

2-(metoksikarbonil)ciklopentanono hidrazono sintezė

Norimas junginys yra gaunamas pagal bendrą metodiką, aprašytą anksčiau ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)) acetofenonui (7 pavyzdys). Negryninto ciklinio junginio (82 mg, 0,1075 mmol) ir sukcinimidilo 6-(2-(2-metoksikarbonil)ciklopentanonhidrazino)nikotinato (41 mg, 0,1095 mmol) kopuliacijavimas duoda norimą junginį (138 mg) kaip šviesiai geltonus miltelius. Šios medžiagos dalies gryninimas atliekamas atvirkštinių fazių HPLC būdu sąlygose, aprašytose 7 pavyzdyje, gaunant norimo junginio TFA druską kaip purią baltą kietą medžiagą; ¹H BMR (D₆-DMSO) 10,01 (s, NH), 8,90 (m, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,39 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 5,17 (dd, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,34 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,67 (s, OCH₃), 3,24 (k, 2H), 3,12 (k, 2H), 2,99 (s, NCH₃), 2,71 (dd, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (t, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,60 (m, 5H), 1,34 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,10 (d, CH₃), 0,93 (d, CH₃); ESI-MS: [M+H] = 962 (išskaičiuota C₄₅H₆₄N₁₃O₁₁ = 962,4848).

11 pavyzdys

Ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca))

4-piridinkarboksaldehido hidrazono sintezė

4-Piridinkarboksaldehidas (1,14 mg, 0,0106 mmol) ir ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(Hynic-5-Aca)) (10 mg, 0,0094 mmol) ištirpinama 0,05 M natrio fosfato buferyje, pH 7,0 (5,0 ml) ir paliekama kambario temperatūroje 72 val. Po to gelsvokas tirpalas liofilizuojamas iki sausumo, ir gautoji kietą medžiagą gryninama atvirkštinių fazių preparatine HPLC per Zorbax-RX kolonėlę (21,2 x 250 mm), esant 15 ml/min srauto greičiui, naudojant nuo 10 iki 50% acetonitrilo, turinčio 0,1 M NH₄OAc, 4,48%/min gradientą, po to naudojant 2 min 10% acetonitrilo, turinčio 0,1 M NH₄OAc, judrią fazę. Produkto frakcija (sulaikymo trukmė 10-12 min) liofilizuojama, ir

gaunamas norimas junginys kaip puri bespalvė kieta medžiaga (8 mg, 74%). Analitinė HPLC, naudojant Zorbax-RX C18 kolonėlę (4,6 x 250 mm) ir naudojant nuo 10 iki 50% acetonitrilo, turinčio 0,05 M NH_4OAc , su 4,0%/min gradientą, esant 1,5 ml/min srauto greičiui, duoda 98,7% produkto grynumą.

Kiti pavyzdžiai iliustruoja stabilių hidrazonų, turinčių reakingą liekaną, kurie tinka sintetinti aukščiau aprašytiems reagentams, sintezę.

12 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-benzaldehidohidrazino)nikotinato sintezė

Į 6-hidrazinnikotino rūgšties (1,00 g, 6,5 mmol) suspensiją DMF (40 ml) pilamas benzaldehidas (0,70 ml, 6,9 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 3 val kambario temperatūroje. Į homogeninį reakcijos mišinį dedamas N-hidroksisukcinimidas (752 mg, 6,5 mmol) ir DCC (3,00 ml, 13,4 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 18 val kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys yra filtruojamas, koncentruojamas, praskiedžiamas EtOAc (50 ml), ir mišinys kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Nufiltravus karštą tirpalą, gaunamas norimas junginys (1,78 g, 81%) kaip gelsvi milteliai. Ši medžiaga nadojama be tolesnio gryninimo. ^1H BMR (D_6 -DMSO) 11,86 (s, NH), 8,82 (dd, Py-H), 8,20 (dd, Py-H), 8,20 (s, =CH), 7,75 (dd, 2 Ar-H), 7,43 (m, Py-H, 3 Ar-H), 2,89 (s, 2 CH_2); DCI (NH_3)-MS: $[\text{M}+\text{H}] = 339,1084$ (išskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4 = 339,1093$).

13 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-acetofenonhidrazino)nikotinato sintezė

Norimas junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą anksčiau sukcinimidilo 6-(2-benzaldehidohidrazino)nikotinatui gauti (12 pavyzdys). Nufiltravus etilacetato mišinį, gaunamas norimas junginys (1,26 g, 55%, turi DCC pėdsakus) kaip ne visai balti milteliai. Norimo junginio grynas pavyzdys (853 mg, 37%) gaunamas iš filtrato kaip auksinės spalvos kristalai. ^1H BMR (D_6 -DMSO) 10,86 (s, NH), 8,84 (dd, Py-H), 8,21 (dd, Py-H), 8,20 (s, =CH), 7,86 (dd, 2 Ar-H), 7,41 (m, Py-H, 3 Ar-H), 2,89 (s, 2 CH_2), 2,39 (s, CH_3); DCI (NH_3)-MS: $[\text{M}+\text{H}] =$ (išskaičiuota $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4 = 353,1250$).

14 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-(4-dimetilamino)benzaldehydohidrazino)nikotinato sintezė

Norimas junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą anksčiau sukcinimidilo 6-(2-bezaldehydohidrazino)nikotinatui gauti (12 pavyzdys), išskyrus tai, kad naudojamas tik vienas ekvivalentas DCC (1,5 ml, 6,7 mmol). Etilacetato mišinio karštas filtravimas duoda norimą junginį (1,20 g, 48%) kaip geltonus miltelius. Ši medžiaga naudojama be tolesnio gryninimo. ^1H BMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) 11,58 (s, NH), 8,76 (dd, Py-H), 8,13 (dd, Py-H), 8,07 (s, =CH), 7,54 (d, 2 Ar-H), 7,29 (d, Py-H), 6,75 (d, 2 Ar-H), 2,97 (s, 2 NCH_3), 2,88 (s, 2 CH_2); DCI (NH_3)-MS: $[\text{M}+\text{H}] = 382,1513$ (išskaičiuota $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4 = 382,1515$).

15 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-(1-metoksikarbonil)acetaldehydohidrazino)nikotinato sintezė

Norimas junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą anksčiau sukcinimidilo 6-(2-bezaldehydohidrazino)nikotinatui gauti (12 pavyzdys). Etilacetato mišinio filtravimas duoda norimą junginį (552 mg, 25%, turi DCC pėdsakus) kaip baltus miltelius. Ši medžiaga naudojama be tolesnio gryninimo. Filtrato koncentravimas ir trynimas su EtOAc duoda norimą junginį (349 mg, turi DCU pėdsakus). ^1H BMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) 11,21 (s, NH), 8,91 (dd, Py-H), 8,33 (dd, Py-H), 7,42 (d, Py-H), 3,78 (s, OCH_3), 2,89 (s, 2 CH_2), 2,18 (s, CH_3); DCI (NH_3)-MS: $[\text{M}+\text{H}] =$ (išskaičiuota $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_6 = 335,0991$).

16 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-ciklopentanonhidrazino)nikotinato sintezė

Norimas junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą anksčiau sukcinimidilo 6-(2-bezaldehydohidrazino)nikotinatui gauti (12 pavyzdys). Etilacetato mišinio filtravimas duoda norimą junginį (1,78g, 86%, turi DCC pėdsakus) kaip šviesiai geltonus miltelius. Medžiagos perkristalinimas iš EtOAc duoda norimo junginio išgrynintą pavyzdį (530 mg, turi DCU pėdsakus). Ši medžiaga naudojama be tolesnio gryninimo. ^1H BMR ($\text{D}_6\text{-$

DMSO) 10,33 (s, NH), 8,76 (dd, Py-H), 8,11 (dd, Py-H), 7,15 (d, Py-H), 2,88 (s, 2 CH₂), 2,41 (q, 2 CH₂); 1,75 (m, 2 CH₂); DCI (NH₃)-MS: [M+H] = (išskaičiuota C₁₅H₁₇N₄O₄ = 317,1250).

17 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-(2-metoksikarbonil)ciklopentanonhidrazino)nikotinato sintezė

Norimas junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą anksčiau sukcinimidilo 6-(2-bezaldehydohidrazino)nikotinatui gauti (12 pavyzdys). Etilacetato mišinio filtravimas duoda norimą junginį (6 72 mg, 26%, turi DCC pėdsakus) kaip ne visai baltus miltelius. Filtrato koncentravimas ir trynimas su EtOAc duoda norimą junginį (1,17 g, 48%, turi DCU pėdsakus). Ši medžiaga naudojama be tolesnio gryninimo. ¹H BMR (D₆-DMSO) 10,56 (s, NH), 8,79 (dd, Py-H), 8,15 (dd, Py-H), 7,11 (d, Py-H), 3,67 (s, OCH₃), 3,55 (t, CH), 2,88 (s, 2 CH₂), 2,50 (m, CH₂), 1,90 (m, 2 CH₂); DCI (NH₃)-MS: [M+H] = (išskaičiuota C₁₇H₁₉N₄O₆ = 375,1304).

18 pavyzdys

Sukcinimidilo 6-(2-(2-sulfo)benzaldehydohidrazino)nikotinato sintezė

Norimas junginys gaunamas pagal metodiką, aprašytą anksčiau sukcinimidilo 6-(2-bezaldehydohidrazino)nikotinatui gauti (12 pavyzdys). Etilacetato mišinio filtravimas duoda geltoną kietą medžiagą; pusė šios medžiagos praskiedžiama EtOAc (50 ml), ir mišinys šildomas su grįžtamu šaldytuvu vieną valandą. Karšto mišinio filtravimas duoda norimą junginį (1,63 g, 85%) kaip šviesiai geltonus miltelius. Ši medžiaga naudojama be tolesnio gryninimo. ¹H BMR (D₆-DMSO) 11,1 (s, NH), 9,16 (s, =CH), 8,79 (dd, Py-H), 8,16 (dd, Py-H), 8,03 (dd, Ar-H), 7,79 (dd, Ar-H), 7,35 (m, Py-H, 2 Ar-H), 2,88 (s, 2 CH₂); FAB(NBA)-MS: [M+H] = 419,2240 (išskaičiuota C₁₇H₁₅N₄O₇S = 419,0661); Elementinė analizė: Išskaičiuota C₁₇H₁₄NaN₄O₇S·(H₂O)_{1,5}: C, 43,69; H, 3,45; N, 11,99; Na, 4,92; S, 6,86. Rasta: C, 43,62, 43,71; H, 3,59, 3,64; N, 12,13, 12,08; Na, 4,83, 4,67; S, 6,56, 6,30.

Hidrazono stabilumo testas

Šiame išradime reagentų stabilumas buvo tiriamas taip: reagentų ir formaldehido tirpalai sumaišomi ir mišinys kontroliuojamas HPLC, naudojant 1 būdą.

HPLC 1 būdas:

Kolonėlė:	Zorbax Rx C18 (4,6 mm x 25 cm)
Kolonėlės temperatūra:	50 C
Srauto greitis:	1,5 ml/min
Tirpiklis A:	50 mM amonio acetatas
Tirpiklis B	50/50 50mM amonio acetato/acetonitrilo
Gradientas: t= 0	20% B
t = 20 min	100% B
t = 22 min	100% B
t = 23 min	20% B

Bangos ilgis : 240 nm

1 pavyzdžio reagentas ištirpinamas 0,05 M fosfatiniame buferyje, pH 7, (0,1 mg/ml) ir pridedama 10 ekvivalentų formaldehido (0,1 M fosfatiniame buferyje). Reakcijos mišinys analizuojamas kas 0,5 val HPLC būdu. 1 pavyzdžio reagento smailės ploto pakitimas, išreikštas procentais pradinio dydžio prieš pridedant formaldehidą atžvilgiu, parodytas 1 fig. Palyginimui žemesniojo alkilo hidrazonas, ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotoniil-5-Aca)propionaldehido hidrazonas buvo taip pat tiriamas. 1 pavyzdžio reagentas nereaguoja su formaldehidu per 2,5 val, tuo tarpu per dvi valandas sureaguoja > 90% žemesniojo alkilo hidrazono.

Be to, eilė reagentų buvo pagaminta *in situ*, veikiant 1 ekvivalentą atitinkamo aldehido arba ketono ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotiniil-5-Aca)) 0,05 M fosfatiniame buferyje, pH 7,0 (0,1 mg/ml) , ir po to jų stabilumas buvo tiriamas pridėjus formaldehido vieną ekvivalentą ir kontroliuojant tirpalą HPLC būdu. Stabilumo testo rezultatai duodami 1 lentelėje.

1 lentelė. Reagentų atsparumas formaldehidui

Pavyzdys	Formaldehidinis testas Sumažėjimas, % *
1	0
2	0
3	0
4	0
5	0
6	< 1
9	0
11	0
fenilacetaldehidas	25
glikolaldehidas	40
žemesnysis alkilas	77

*po 2 val.

Pavyzdžių 1 - 6, 9 ir 11 reagentų kiekiai sumažėja < 1%, laikant daugiau negu dvi valandas su vienu formaldehido ekvivalentu, kas parodo, kad šie reagentai yra labai stabilūs. Priešingai, žemesniojo alkilo hidrazono - ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotininil-5-Aca)) propionaldehido hidrazono - pavadinto žemesniuojų alkilu, kiekis sumažėja 77%, esant tokioms pat sąlygoms. Į lentelę taip pat įdėti rezultatai kitiems hidrazonams, ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotininil-5-Aca)) fenilacetaldehido hidrazonui, pavadintam fenilacetaldehidu, ir ciklo-(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotininil-5-Aca)) glikolaldehido hidrazonui, pavadintam glikolaldehidu, kurių struktūromis nėra apsiribojama šiame išradime. Fenilacetaldehido hidrazono, kuriame benzilo grupė prijungta prie hidrazono metileno anglies atomo, stabilumas yra šiek tiek didesnis, sumažėjimas 25%, tuo tarpu kai glikolaldehido hidrazonas, kuriame hidroksimetilo grupė prijungta prie metileno anglies atomo hidrazono, rodo ribinį stabilumą, sumažėjimas 40%. Šie duomenys rodo, kad, norint kad hidrazonas būtų labai stabilus, kaip kad yra šio išradimo reagentai, turi būti arba konjuguota π -sistema arba hidrazonas būtų ciklinės sistemos dalis. Fenilacetaldehido hidrazono fenilo grupė nėra konjuguota su C=N jungtimi, kadangi ji pastumta per vieną anglies atomą. Glikolaldehidas neturi kitos π -sistemos.

2 formulę turinčio radioaktyvaus farmacinio preparato, naudojamo kaip trombų vizualizavimo medžiaga, sintezė gali būti atlikta iš reagentų, aprašytų pateiktuose pavyzdžiuose, kaip aprašyta toliau.

Reagentų radioaktyvūs žymėjimas, naudojant alavo chloridą

I 10 ml indą įpilama 0,4 ml tricino tirpalo (40 mg) vandenyje, po to 0,2 ml reagento tirpalo vandenyje (10 - 20 µg), 0,5 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$ tirpalo (~ 50 mCi), 0,2 ml TPPTS tirpalo (1 mg) vandenyje ir 20 µl $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tirpalo (20 µg 0,1 N HCl). Tirpalo pH sureguliuojamas iki 4, jei reikia. Reakcijos mišinys kaitinamas 30 min 50 -80 °C temperatūroje ir analizuojama radioaktyvine HPLC, naudojant 2 arba 3 būdą.

Reagentų radioaktyvūs žymėjimas, nenaudojant alavo chlorido.

I 10 ml indą įpilama 0,1 ml tricino tirpalo (10 mg) vandenyje, 0,4 ml reagento tirpalo vandenyje (20 - 40 µg), 0,5 ml $^{99m}\text{TcO}_4^-$ tirpalo (~ 50 mCi) fiziologiniame tirpale, 0,2 ml manitolio tirpalo (20 mg) vandenyje ir 0,2 ml TPPTS tirpalo (7 mg) vandenyje. Tirpalo pH sureguliuojamas iki 4, naudojant 0,1 N HCl. Reakcijos mišinys kaitinamas 30 min 50 -80 °C temperatūroje, ir po to analizuojama radioaktyvine HPLC, naudojant 2 arba 3 būdus.

HPLC 2 būdas

Kolonėlė: Vydac C₁₈, 250 mm x 4,6 mm, porų dydis - 300 Å

Tirpiklis A: 10 mM natrio monofosfatas, pH 6,0

Tirpiklis B: 100% acetonitrilas

Gradientas:

0% B	30% B	75%	0% B
0'	15'	25'	30'

Srauto greitis : 1,0 ml/min

Detektavimas: Nal

HPLC 3 būdas

Kolonėlė: Vydac C₁₈, 250 mm x 4,6 mm, porų dydis - 300 Å

Tirpiklis A: 10 mM natrio monofosfatas, pH 6,0

Tirpiklis B: 100% acetonitrilas

Kolonėlės temperatūra: 50 °C

Gradientas:

5 % B	13 % B	20 % B	75% B	5 % B
0'	15'	20'	25'	30'

Srauto greitis : 1,0 ml/min

Detektavimas: NaI

Susidaręs radioaktyvus farmacinis preparatas ^{99m}Tc (tricinas)(TPPTS)(ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazinonikotinil-5-Aca)), yra identiškas preparatui, kuris yra aprašytas 1 pavyzdyje nepatvirtintos paraiškos U.S.S.N. 08/415,908, sintezuotas iš neturinčio hidrazono reagento ciklo(D-Val-NMeArg-Gly-Asp-Mamb(hidrazino-nikotinil-5-Aca), kurio sintezė aprašyta nepatvirtintoje paraiškoje U.S.S.N. 08/415,908,861, ir parodytas jo panaudojimas kaip trombų vizualizavimo medžiagos. Radioaktyvus farmacinis preparatas gaunamas > 80% išeiga (pagal Tc-99m) naudojant reagentus, aprašytus 1 - 6 ir 8 pavyzdžiuose.

2 lentelė. Radioaktyvių farmacinių preparatų išeigos, naudojant reagentus

Pavyzdys	Radioaktyvus farmacinis preparatas %
1	94
2	91
3	86*
4	87
5	83
6	91*
7	45
8	87
11	30*

* šildyta 50 °C temperatūroje.

Tas faktas, kad radioaktyvus farmacinis preparatas gali susidaryti, esant gerai išeigai, iš šio išradimo reagentų, yra netikėtas rezultatas, kadangi, kaip čia parodyta, reagentai yra labai stabilūs, ir tokiu būdu jie turi būti

hidrolizuoti *in situ*, kad susidarytų radioaktyvūs farmaciniai preparatai. Šio išradimo reagentai nereaguoja su aldehidais ir ketonais, su kuriais dažnai susiduriama farmacinių preparatų gamybos įrangoje, tokioje kaip įranga, naudojama diagnostinių rinkinių gamyboje, ir tokiu būdu jų grynumas išlieka gamybos proceso metu priešingai reagentams, sudarytiems iš žemesniųjų alkilų hidrazonų.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Reagentas radioaktyviems farmaciniais preparatams gauti, turintis veikliąją grupę, sujungtą su stabilaus hidrazono grupe, ir, esant reikalui, turintis jungiančiąją grupę tarp minėto stabilaus hidrazono ir minėtos veikliosios grupės.
2. Reagentas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis turi jungiančiąją grupę tarp minėto stabilaus hidrazono ir minėtos veikliosios grupės.
3. Reagentas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis turi formulę:

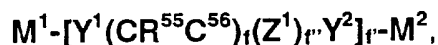


kurioje:

Q yra veiklioji grupė;

d' yra 1 - 20;

L_n yra jungiančioji grupė, kurios formulė:



kurioje:

M¹ yra $-(CH_2)_gZ^1]_{g'}$ - $(CR^{55}R^{56})_{g''}$;

M² yra $-(CR^{55}R^{56})_{g'''}-[Z^1(CH_2)_g]_{g''}$;

g yra nepriklausomai 0 - 10;

g' yra nepriklausomai 0 - 1;

g'' yra nepriklausomai 0 - 10;

f yra nepriklausomai 0 - 10;

f' yra nepriklausomai 0 - 10;

f'' yra nepriklausomai 0 - 1;

Y¹ ir Y² yra pasirinkti nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

jungties, O, NR⁵⁶, C=O, C(=O)O, OC(=O)O,

C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, SO₂, SO₃, NHC(=O),

(NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;

Z¹ yra pasirinkti nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

C₆-C₁₄ sočios, dalinai sočios ar aromatinės

karbociklinių žiedų sistemos, turinčios 0 - 4

pakaitus R^{57} ;

heterociklinių žiedų sistemos, turinčios 0-4

pakaitus R^{57} ;

R^{55} ir R^{56} yra pasirinkti nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

vandenilio; C_1 - C_{10} alkilo, turinčio 0 - 5 pakaitus R^{57} ;

alkilarilo, kurio arilo grupėje yra 0 - 5 pakaitai R^{57} ;

R^{57} yra pasirinkti nepriklausomai kiekvienu atveju iš grupės:

vandenilis, OH, NHR^{58} , $C(=O)R^{58}$, $OC(=O)R^{58}$,

$OC(=O)OR^{58}$, $C(=O)OR^{58}$, $C(=O)NR^{58}$, $C\equiv N$, SR^{58} ,

SOR^{58} , SO_2R^{58} , $NHC(=O)R^{58}$, $NH(=O)NHR^{58}$,

$NHC(=S)NHR^{58}$;

arba, kitu atveju, kai jis yra prijungtas prie

papildomos Q molekulės, R^{57} yra pasirinktas

kiekvienu atveju iš grupės:

O, NR^{58} , $C=O$, $C(=O)O$, $OC(=O)O$, $C(=O)N$ -,

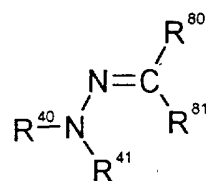
S, SO, SO_2 , SO_3 , $NHC(=O)$, $(NH)_2C(=O)$,

$(NH)_2C=S$; ir

R^{58} yra pasirinktas nepriklausomai kiekvienu atveju iš grupės:

vandenilis, C_1 - C_6 alkilas; benzilas ir fenilas;

H_z yra stabilus hidrazonas, turintis formulę:



kurioje:

R^{40} yra pasirinktas nepriklausomai kiekvienu atveju iš grupės:

jungtis su L_n , C_1 - C_{10} alkilas, turintis 0 - 3 pakaitus R^{52} ,

arilas, turintis 0 - 3 pakaitus R^{52} , cikloalkilas, turintis 0 - 3

pakaitus R^{52} ,

heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{52} , heterocikloalkilas, turintis

0-3 pakaitus R^{52} , arilalkilas, turintis 0-3 pakaitus R^{52} ir alkilarilas, turintis 0-3 pakaitus R^{52} ;

R^{41} yra pasirinktas nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{52} , C_1 - C_{10} alkilas, turintis 0-3 pakaitus R^{52} ir heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{52} ;

R^{52} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

jungtis su L_n , =O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$,

$-C(=O)N(R^{53})_2$, $-CHO$, $-CH_2OR^{53}$, $-OC(=O)R^{53}$,

$-OC(=O)OR^{53a}$, $-OR^{53}$, $-OC(=O)N(R^{53})_2$, $-NR^{53}C(=O)R^{53}$,

$-NR^{54}C(=O)OR^{53a}$, $-NR^{53}C(=O)N(R^{53})_2$,

$-NR^{54}SO_2N(R^{53})_2$, $-NR^{54}SO_2R^{53a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{53a}$, $-SR^{53}$,

$-S(=O)R^{53a}$, $-SO_2N(R^{53})_2$, $-N(R^{53})_2$, $-NHC(=NH)NHR^{53}$,

$-C(=NH)NHR^{53}$, $=NOR^{53}$, NO_2 , $-C(=O)NHOR^{53}$,

$-C(=O)NHN(R^{53})R^{53a}$, $-OCH_2CO_2H$,

2-(1-morfolino)etoksigrupė;

R^{53} , R^{53a} ir R^{54} yra pasirinkti kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, alkilas C_1 - C_6 ir jungtis su L_n ;

R^{80} ir R^{81} yra pasirinkti nepriklausomai iš grupės:

H;

C_1 - C_{10} alkilas;

$-CN$;

$-CO_2R^{85}$;

$-C(=O)R^{85}$;

$-C(=O)N(R^{85})_2$;

C_2 - C_{10} 1-alkenas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} 1-alkinas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

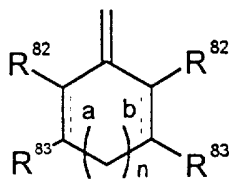
arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

nesotus heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ; ir

nesotus karbociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

su sąlyga, kad kai vienas iš R^{80} ir R^{81} yra H ar alkilas, tai kitas nėra H arba alkilas,

arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} gali kartu sudaryti parodytą divalentį anglies radikalą:



kuriame:

R^{82} ir R^{83} gali būti pasirinkti nepriklausomai iš grupės:

H;

R^{84} ;

C_1 - C_{10} alkilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

C_2 - C_{10} alkenilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

C_2 - C_{10} alkinilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ir

karbociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

arba, kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinį ciklą arba heterociklą;

a ir **b** rodo galimų dvigubų jungčių padėtis ir

n yra 0 arba 1,

R^{84} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės

$=O$, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{85}$, $-C(=O)R^{85}$,

$-C(=O)N(R^{85})_2$, $-N(R^{85})_3$, $-CH_2OR^{85}$, $-OC(=O)R^{85}$,

$-OC(=O)OR^{85a}$, $-OR^{85}$, $-OC(=O)N(R^{85})_2$, $-NR^{85}C(=O)R^{85}$,

$-NR^{86}C(=O)OR^{85a}$, $-NR^{85}C(=O)N(R^{85})_2$,

$-NR^{86}SO_2N(R^{85})_2$, $-NR^{86}SO_2R^{85a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{85a}$, $-SR^{85}$,

$-S(=O)R^{85a}$, $-SO_2N(R^{85})_2$, $-N(R^{85})_2$, $-NHC(=NH)NHR^{85}$,

$-C(=NH)NHR^{85}$, $=NOR^{85}$, $-C(=O)NHR^{85}$,

$-C(=O)NHN(R^{85})R^{85a}$, $-OCH_2CO_2H$,

2-(1-morfolino)etoksigrupė;

R^{85} , R^{85a} ir R^{86} yra pasirinkti kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, C₁-C₆ alkilas;

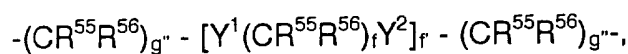
ir jo farmakologiškai tinkama druska.

4. Reagentas pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad

Q yra veikioji molekulė, pasirinkta iš grupės: II b/ III a receptorių antagonistai, II a/III b receptorių ligandai, fibriną surišantys peptidai, leukocitus surišantys peptidai, chemotaksiniai peptidai, somatostatino analogai ir selektiną surišantys peptidai;

d yra 1 - 3;

L_n yra:



kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

r yra 1-5;

Y¹ ir Y² yra pasirinkti nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

O, NR⁵⁶, C=O, C(=O)O, OC(=O)O,

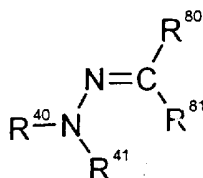
C(=O)NH-, C=NR⁵⁶, S, SO₂, SO₃, NHC(=O),

(NH)₂C(=O), (NH)₂C=S;

R⁵⁵ ir R⁵⁶ yra pasirinkti kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, C₁-C₁₀ alkilas ir alkilarilas;

H_z yra stabilus hidrazonas, turintis formulę:



kurioje:

R⁴⁰ yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

arilas, turintis 0-3 pakaitus R⁵², ir heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R⁵²;

R⁴¹ yra pasirinktas nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, arilas, turintis 0-1 pakaitą R⁵², C₁-C₃ alkilas,

turintis 0-1 pakaitą R^{52} , ir heterociklas, turintis 0-1 pakaitą R^{52} ;

R^{52} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

jungtis su L_n , $-\text{CO}_2R^{53}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{53}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2R^{53a}$
 $-\text{N}(R^{53})_2$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NHR}^{53}$ ir $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^{53} , R^{53a} yra pasirinkti kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis ir $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkilas;

R^{80} pasirenka kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{85}$;

$\text{C}_2\text{-C}_5\text{1-alkenas}$ su 0-3 pakaitais R^{84} ;

$\text{C}_2\text{-C}_5\text{1-alkinas}$ su 0-3 pakaitais R^{84} ;

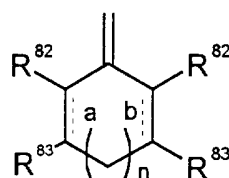
arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

nesotus heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

R^{81} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

H ir $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilas;

arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} kartu sudaro parodytą divalentį anglies radikalą



kuriame R^{82} ir R^{83} gali būti nepriklausomai pasirinkti iš grupės:

H ir R^{84} ;

arba kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinį arba heterociklinį žiedą;

a ir **b** nurodo galimų dvigubų jungčių padėtis ir

n yra 0 arba 1,

R^{84} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{85}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{85})_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{85}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{85}$,

$-\text{OR}^{85}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{N}(\text{R}^{85})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^{85} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, C_1 - C_3 alkilas.

5. Reagentas pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad

Q yra aktyvioji molekulė, pasirinkta iš grupės:

II b/III a receptorių antagonistai ir chemotaksiniai peptidai;

d yra 1;

L_n yra:

$-(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_g - [\text{Y}^1(\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_f\text{Y}^2]_r - (\text{CR}^{55}\text{R}^{56})_{g''}$,

kurioje:

g'' yra 0-5;

f yra 0-5;

f yra 1-5;

Y^1 ir Y^2 yra pasirinkti nepriklausomai kiekvienu atveju iš:

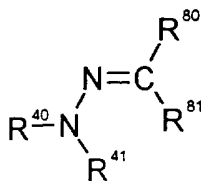
O, NR^{56} , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{O}$,

$\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$, $\text{C}=\text{NR}^{56}$, S, $\text{NHC}(=\text{O})$,

$(\text{NH})_2\text{C}(=\text{O})$, $(\text{NH})_2\text{C}=\text{S}$;

R^{55} ir R^{56} yra vandenilis;

H_z yra stabilus hidrazonas, turintis formulę:



kurioje:

R^{40} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

heterociklas, turintis pakaitą R^{52} ;

R^{41} yra vandenilis;

R^{52} yra jungtis su L_n ;

R^{80} yra pasirinktas nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2\text{R}^{85}$;

C_2 - C_3 1-alkenas su 0-1 pakaitu R^{84} ;

arilas, turintis 0-1 pakaitą R^{84} ;

nesotus heterociklas, turintis 0-1 pakaitą R^{84} ;

R^{81} yra H;

R^{84} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CH}_2R^{85}$;

$-\text{OR}^{85}$;

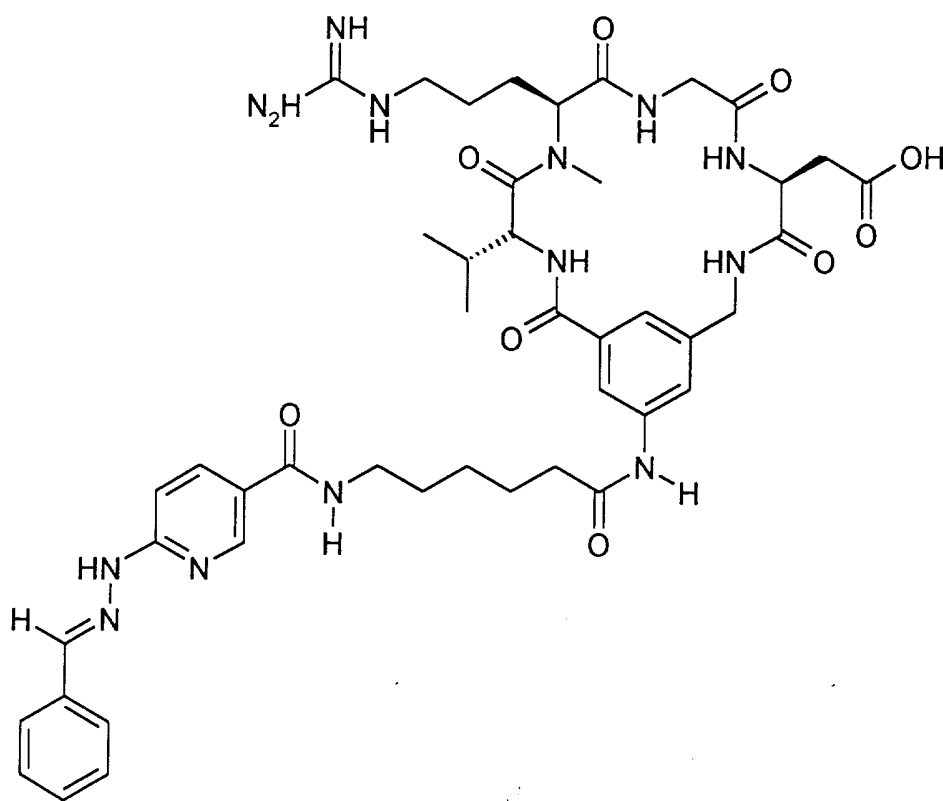
$-\text{SO}_3\text{H}$;

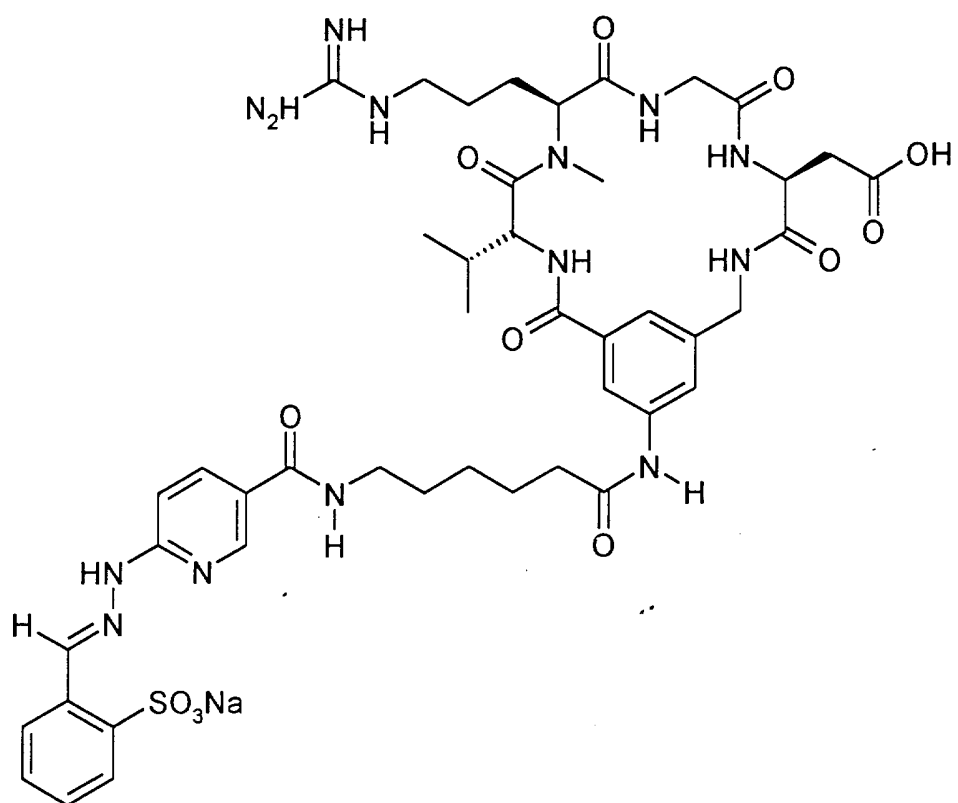
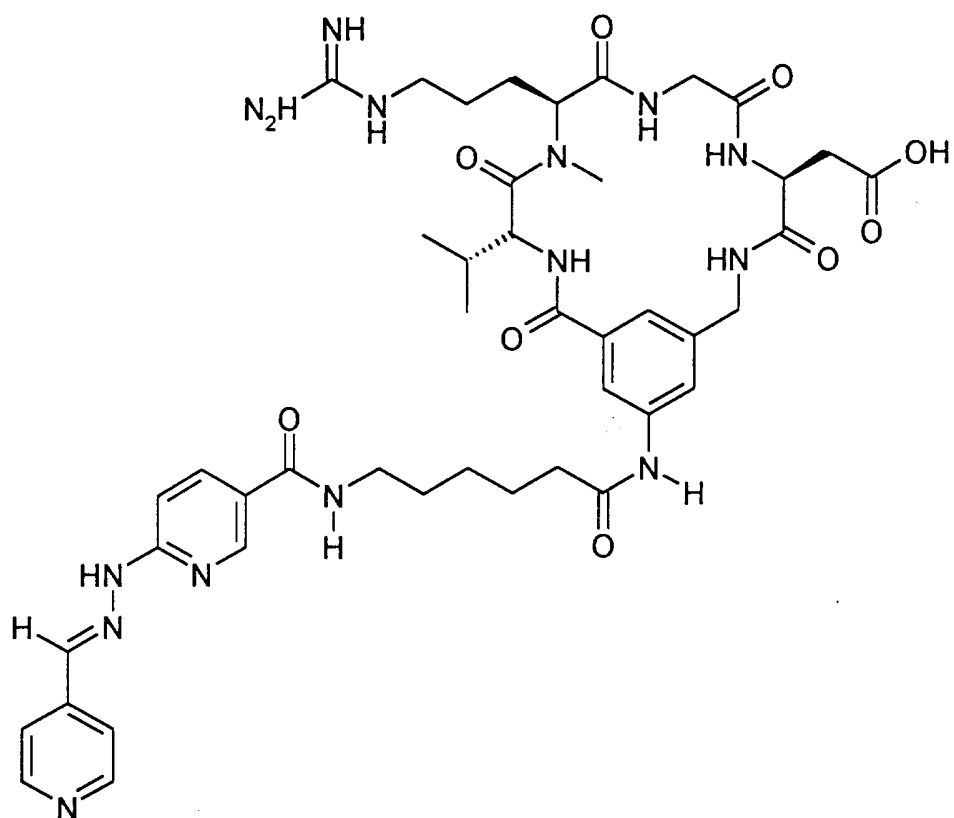
$-\text{N}(R^{85})_2$;

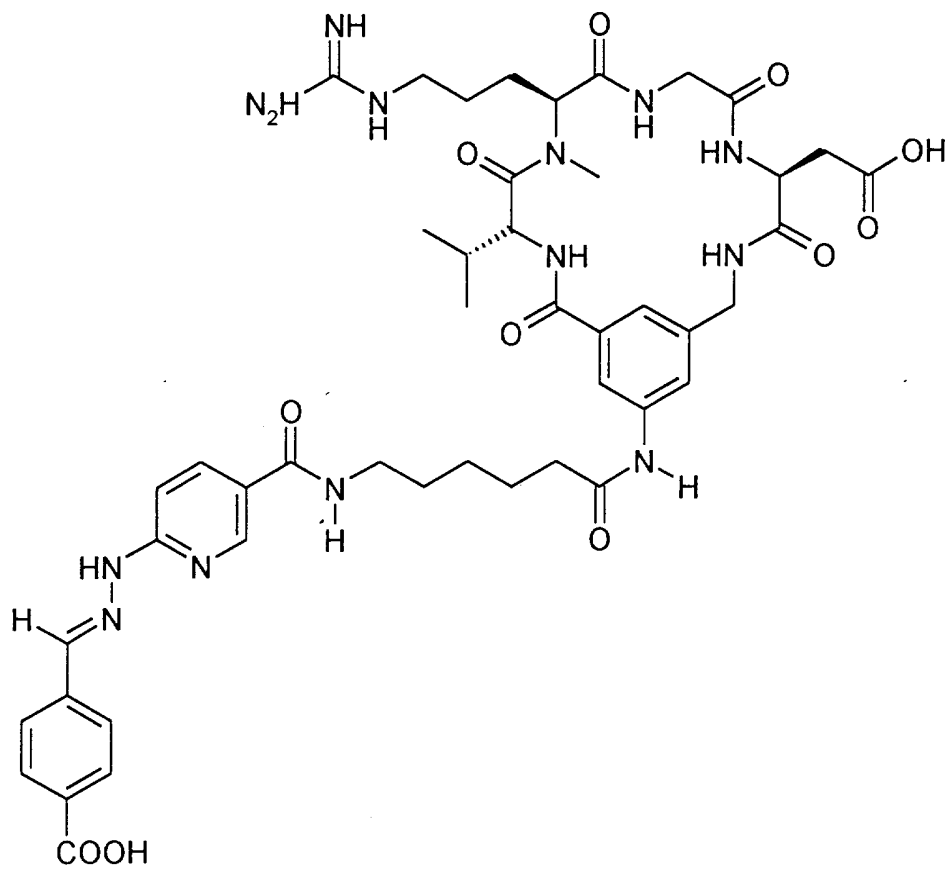
R^{85} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

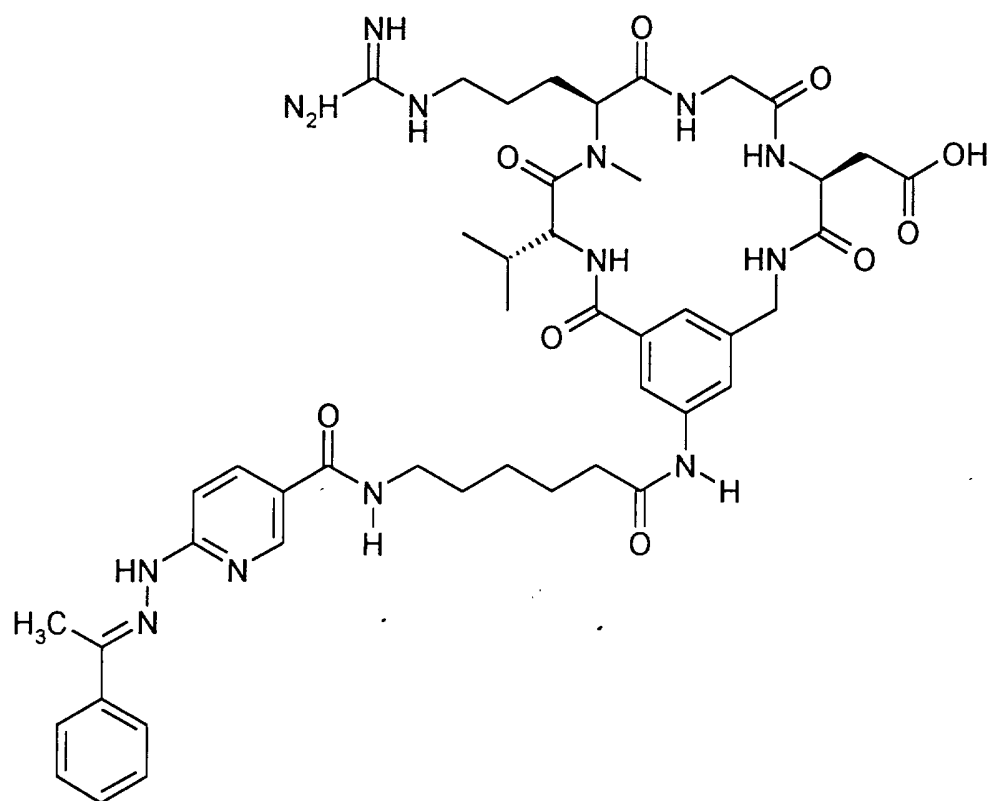
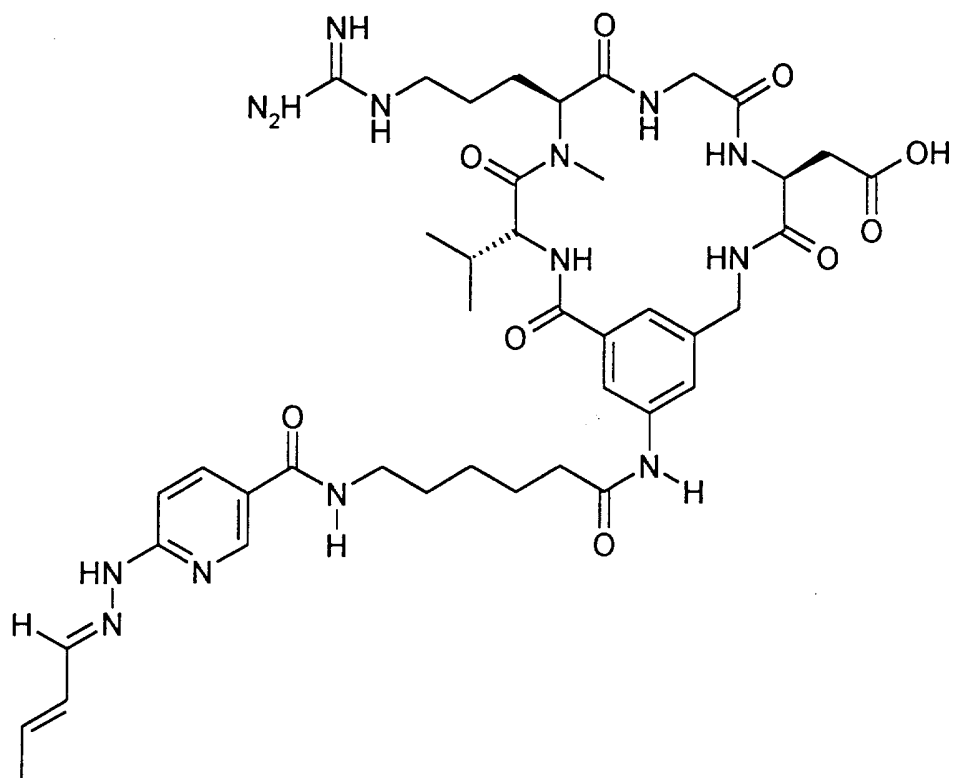
H ir metilas.

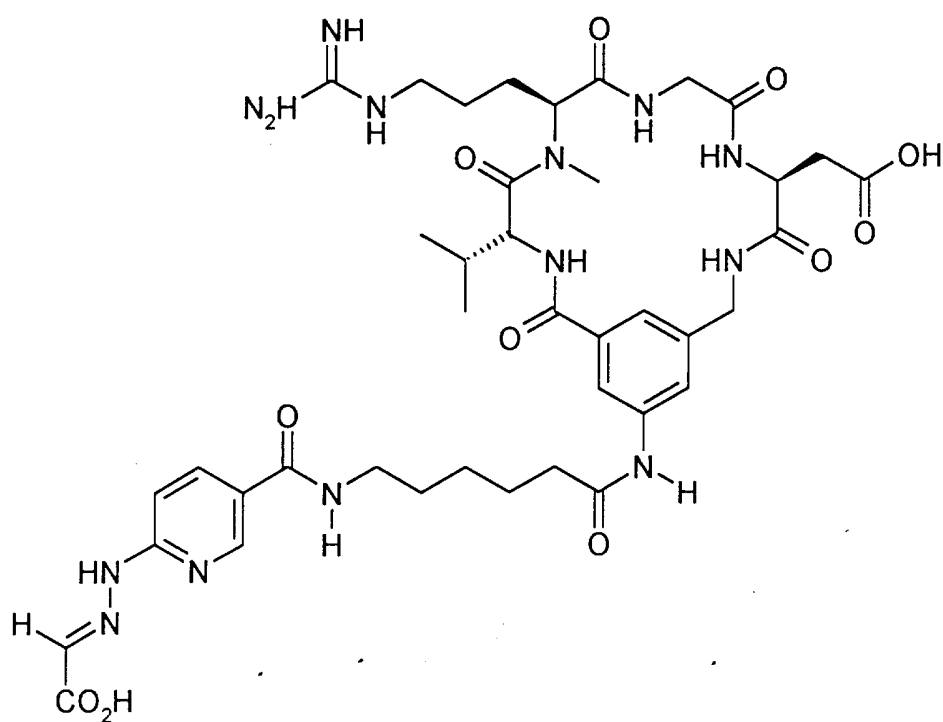
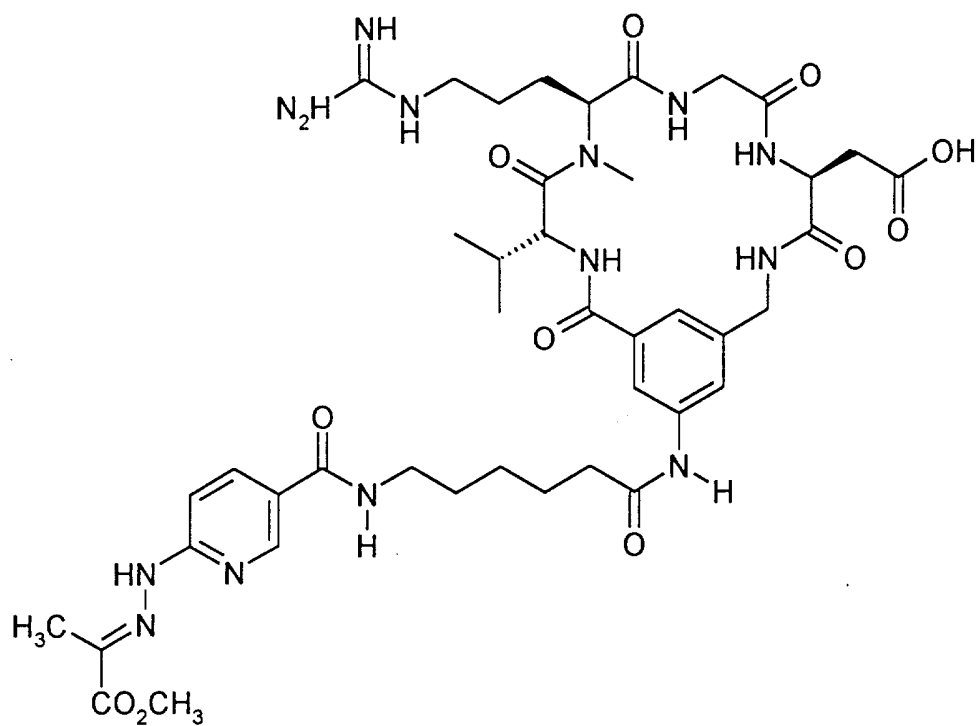
6. Reagentai pagal 3 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra

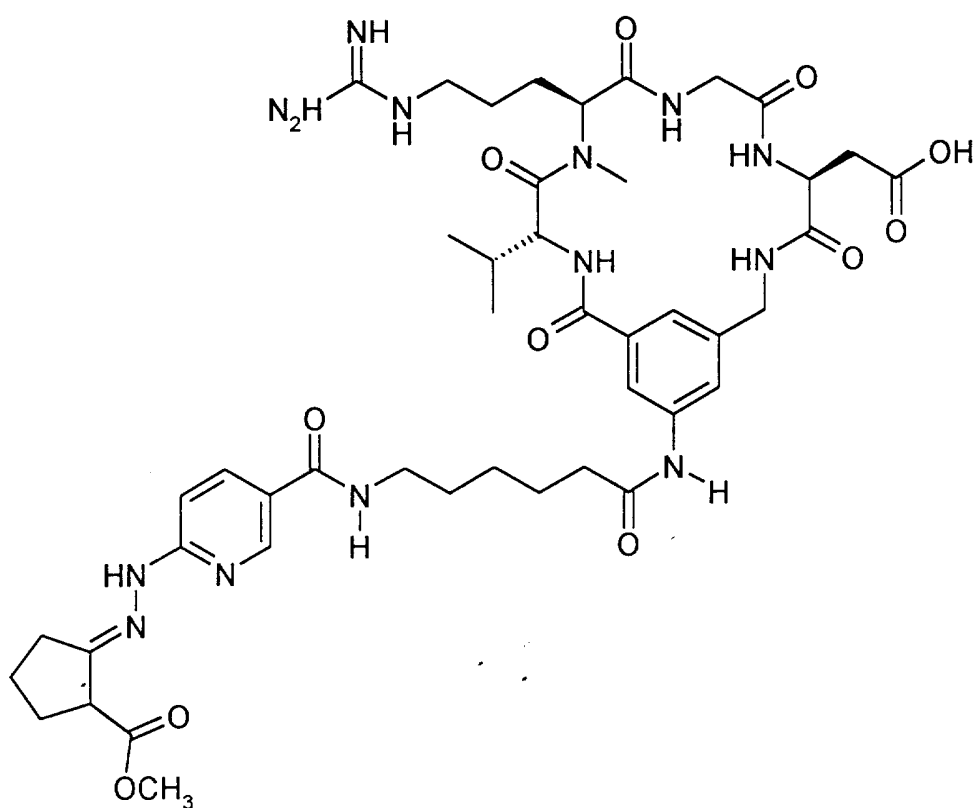
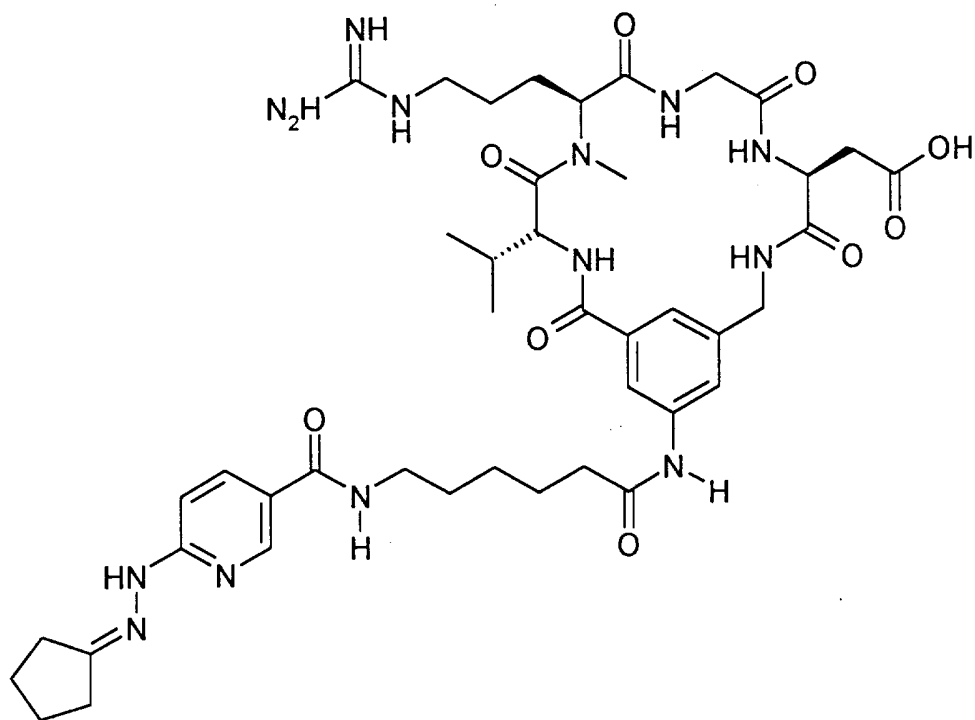












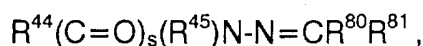
7. Rinkiny's radioaktyviam farmaciniam preparatui gauti, besiskiriantis tuo, kad jį sudaro:

- (a) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reagento pagal bet kurį iš 1-6 punktų nustatytas kiekis,
- (b) vieno ar daugiau sterilių, farmakologiškai tinkamų pagalbinių ligandų nustatytas kiekis,
- (c) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reduktoriaus nustatytas kiekis,
- (d) esant reikalui, sterilaus, farmakologiškai tinkamo komponento, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš pernešimo ligandų, buferių, liofilizatorių, stabilizatorių, soliubilizatorių ir bakteriostatų, nustatytas kiekis.

8. Rinkinys radioaktyviam farmaciniam preparatui gauti, besiskiriantis tuo, kad jį sudaro:

- (a) bet kurio sterilaus, farmakologiškai tinkamo reagento pagal 1-6 punktą nustatytas kiekis;
- (b) dviejų sterilių, farmakologiškai tinkamų pagalbinių ligandų nustatytas kiekis;
- (c) sterilaus, farmakologiškai tinkamo reduktoriaus nustatytas kiekis ir
- (d) esant reikalui, sterilaus, farmakologiškai tinkamo komponento, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš pernešimo ligandų, buferių, liofilizatorių, stabilizatorių, soliubilizatorių ir bakteriostatų, nustatytas kiekis.

9. Stabilus hidrazono junginys, tinkantis sintetinti reagentams pagal 1 punktą, kurio formulė:



kurioje:

s yra 0 arba 1;

R^{44} yra pasirinktas iš grupės:

arilas, turintis 1 pakaitą R^{59} ;

ir heterociklas, turintis 1 pakaitą R^{59} ;

R^{45} yra pasirinktas iš grupės:

vandenilis ir C_1 - C_6 alkilas,

R^{59} yra chemiškai reakinga liekana, pasirinkta iš grupės:

alkilas su halogeno pakaitu;

rūgšties anhidridas;

halogenanhidridas;

aktyvusis esteris;

izotiocianatas;

maleimidas;

R^{80} ir R^{81} yra pasirinkti nepriklausomai iš grupės:

H;

C_1 - C_{10} alkilas;

-CN;

$-CO_2R^{85}$;

$-C(=O)R^{85}$;

$-C(=O)N(R^{85})_2$;

C_2 - C_{10} 1-alkenas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} 1-alkinas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

nesotus heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ; ir

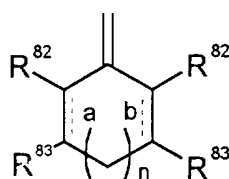
nesotus karbociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

su sąlyga, kad kai vienas iš R^{80} ir R^{81} yra H arba alkilas, tai kitas

nėra H arba alkilas;

arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} gali kartu sudaryti parodytą divalentį

anglies radikalą:



kuriame:

R^{82} ir R^{83} yra pasirinkti nepriklausomai iš grupės:

H;

R^{84} ;

C_1 - C_{10} alkilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} alkenilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_{10} alkinilas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ir

karbociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

arba, kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinį ciklą arba heterociklą; ir

a ir **b** nurodo galimų dvigubų ryšių padėtis ir

n yra 0 arba 1,

R^{84} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės

$=O$, F , Cl , Br , I , $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R^{85}$, $-C(=O)R^{85}$,
 $-C(=O)N(R^{85})_2$, $-CH_2OR^{85}$, $-OC(=O)R^{85}$,
 $-OC(=O)OR^{85a}$, $-OR^{85}$, $-OC(=O)N(R^{85})_2$, $-NR^{85}C(=O)R^{85}$,
 $-NR^{86}C(=O)OR^{85a}$, $-NR^{85}C(=O)N(R^{85})_2$, $-SO_3Na$,
 $-NR^{86}SO_2N(R^{85})_2$, $-NR^{86}SO_2R^{85a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R^{85a}$, $-SR^{85}$,
 $-S(=O)R^{85a}$, $-SO_2N(R^{85})_2$, $-N(R^{85})_2$, $N(R^{85})_{3+}$,
 $-NHC(=NH)NHR^{85}$, $-C(=NH)NHR^{85}$, $=NOR^{85}$,
 $-C(=O)NHOR^{85}$, $-OCH_2CO_2H$,
 2-(1-morfolino)etoksigrupė;

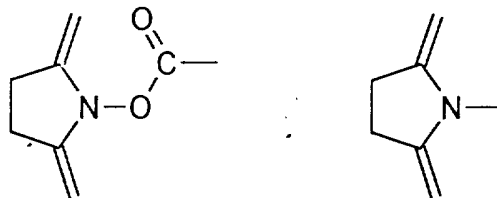
R^{85} , R^{85a} ir R^{86} yra pasirinkti kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

vandenilis, C_1 - C_6 alkilas.

10. Junginys pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

$s = 0$;

R^{59} yra pasirinktas iš grupės:



R^{80} yra pasirinktas nepriklausomai iš grupės:

$-CO_2R^{85}$;

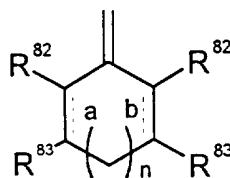
C_2 - C_5 1-alkenas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

C_2 - C_5 1-alkinas su 0-3 pakaitais R^{84} ;

arilas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

nesotus heterociklas, turintis 0-3 pakaitus R^{84} ;

R^{81} yra pasirinktas nepriklausomai iš grupės: H ir C_1-C_5 alkilas;
arba, kitu atveju, R^{80} ir R^{81} gali kartu sudaryti parodytą divalentį
anglies radikalą:



kuriame R^{82} ir R^{83} gali būti pasirinkti nepriklausomai iš grupės: H ir R^{84} ;
arba, kitu atveju, R^{82} , R^{83} gali kartu sudaryti kondensuotą aromatinį

ciklą arba heterociklą; ir

a ir **b** nurodo galimų dvigubų ryšių padėtis;

n yra 0 arba 1,

R^{84} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{85}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^{85})_2$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{85}$, $-\text{OC}(=\text{O})R^{85}$,
 $-\text{OR}^{85}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{N}(R^{85})_2$, $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

R^{85} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:
vandenilis ir C_1-C_3 alkilas.

11. Junginys pagal 10 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame:

R^{80} yra pasirinktas nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{85}$;

C_2-C_3 1-alkenas su 0-1 pakaitu R^{84} ;

arilas, turintis 0-1 pakaitą R^{84} ;

nesotus heterociklas, turintis 0-1 pakaitą R^{84} ;

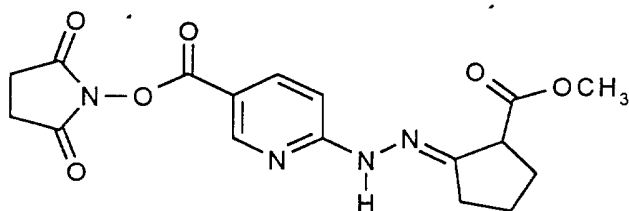
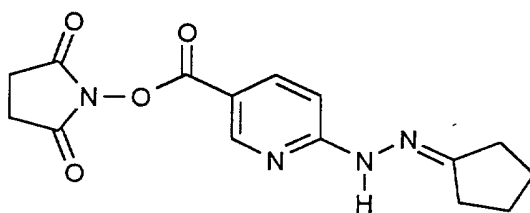
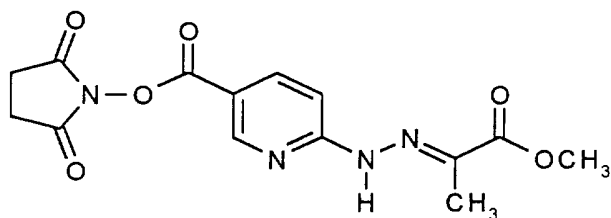
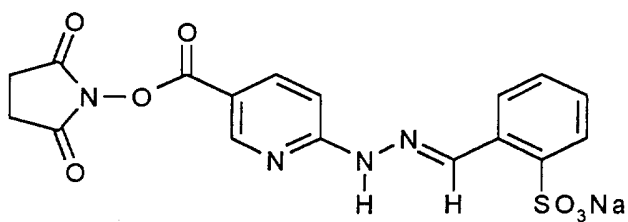
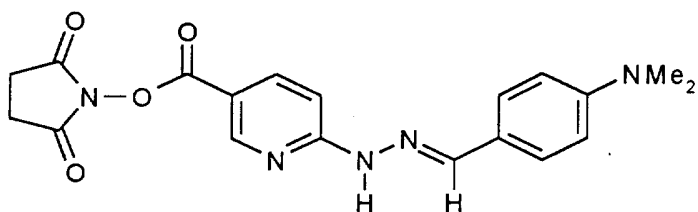
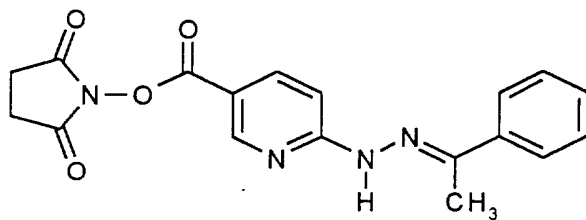
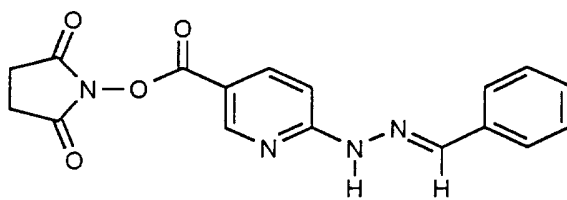
R^{81} yra H;

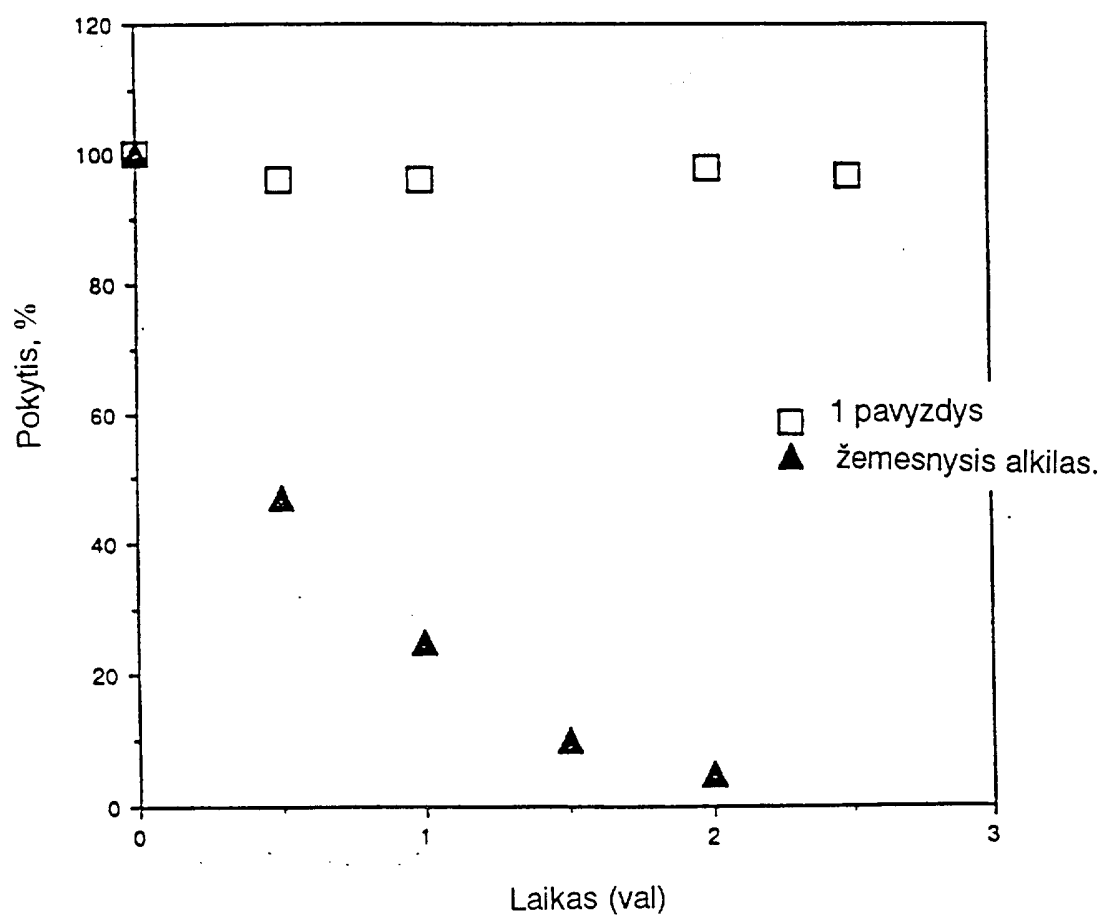
R^{84} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:

$-\text{CO}_2R^{85}$, $-\text{OR}^{85}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{N}(R^{85})_2$;

R^{85} yra pasirinktas kiekvienu atveju nepriklausomai iš grupės:
vandenilis ir metilas.

12. Junginiai pagal 9 punktą, besiskiriantys tuo, kad jie yra:





1 fig.