



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82642 (13) C2  
(51) МПК (2006)  
A61K 49/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПЕРФТОРАЛКІЛВМІСНИХ КОМПЛЕКСІВ МЕТАЛІВ ЯК КОНТРАСТНИХ РЕЧОВИН  
В МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНІЙ ТОМОГРАФІЇ ДЛЯ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ БЛЯШОК, ПУХЛИН І НЕКРОЗІВ

1

(21) 2003032067  
(22) 23.07.2001  
(24) 12.05.2008  
(86) PCT/EP01/08498, 23.07.2001  
(31) 100 40 380.8  
(32) 11.08.2000  
(33) DE  
(46) 12.05.2008, Бюл.№ 9, 2008 р.  
(72) ПЛАЦЕК ЙОХАННЕС, МАРЕСКІ ПЕТЕР,  
НІДБАЛЛА УЛЬРІХ, РАДЮХЕЛЬ БЕРНД,  
ВАЙНМАНН ХАННС-ЙОАХІМ, МІССЕЛЬВІЦ  
БЕРНД, ДІРІНГ АКСІОНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(56) WO 9901161  
CA 2243316  
(57) 1. Застосування перфторалкілвмісних комплексів гадолінію, які характеризуються критичною концентрацією міцелоутворення менше  $10^{-3}$  молів/л, гідродинамічним діаметром міцел (2Rh) більше 1 нм і релаксаційністю протонів у плазмі ( $R^1$ ) більше 10 л/ммоль-с, як контрастної речовини при магнітно-резонансній томографії (МРТ) для візуалізації атеросклеротичних бляшок.  
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вказані металеві комплекси застосовують також як контрастну речовину при МРТ для візуалізації лімфатичних вузлів.  
3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що вказані металеві комплекси застосовують також як контрастну речовину при МРТ для візуалізації інфарцованої і некротичної тканини.  
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що вказані металеві комплекси застосовують також як контрастну речовину при МРТ для незалежної візуалізації некрозів і пухлин.  
5. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що застосовують металеві комплекси, які характеризуються концентрацією міцелоутворення менше  $10^{-4}$  молів/л.  
6. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що застосовують металеві комплекси, які характеризуються гідродинамічним діаметром міцел, що дорівнює або більше 3 нм, переважно більше 4 нм.  
7. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що застосовують металеві комплекси, які характеризуються релаксаційністю протонів у плазмі більше 13 л/ммоль-с, переважно більше 15 л/ммоль-с.

2

8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, яке **відрізняється** тим, що як перфторалкілвмісні металеві комплекси застосовують сполуки загальної формули I:



у якій

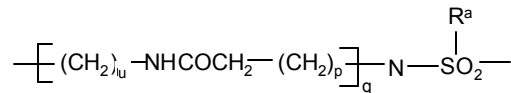
$R^F$  означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули

 $-C_nF_{2n}E$ , де

E являє собою кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а

n означає числа від 4 до 30,

L означає прямий зв'язок, метиленову групу,  $-NHCO$ -групу, групу



де

p означає числа від 0 до 10,

q і u незалежно один від одного означають числа 0 або 1, i

$R^a$  являє собою атом водню, метильну групу,  $-CH_2-OH$ -групу,  $-CH_2-CO_2H$ -групу або  $C_2-C_{15}$ -ланцюг, який необов'язково перерваний 1-3 атомами кисню, 1-2  $>CO$ -групами або необов'язково заміщеною арильною групою і/або заміщений 1-4 гідроксильними групами, 1-2  $C_1-C_4$ алкоксигрупами, 1-2 карбоксигрупами, групою  $-SO_3H$ , або означає прямий, розгалужений, насичений або ненасичений  $C_2-C_{30}$ -вуглецевий ланцюг, який необов'язково містить від 1 до 10 атомів кисню, від 1 до 3  $-NR^a$ -груп, від 1 до 2 атомів сірки, піперазин,  $-CONR^a$ -групу,  $-NR^aCO$ -групу,  $-SO_2$ -групу,  $-NR^aCO_2$ -групу, від 1 до 2  $-CO$ -груп, групу  $-CO-N-T-N(R^a)-SO_2-R^F$  або від 1 до 2 необов'язково заміщених арильних груп і/або перерваний вказаними групами і/або необов'язково заміщений 1-3  $-OR^a$ -групами, 1-2 оксогрупами, 1-2  $-NH-COR^a$ -групами, 1-2  $-CONHR^a$ -групами, 1-2  $-(CH_2)_p-CO_2H$ -групами, 1-2 групами  $-(CH_2)_p-(O)_q-CH_2CH_2-R^F$ , де  $R^a$ ,  $R^F$ , p і q мають вищевказані значення, а

T являє собою  $C_2-C_{10}$ -ланцюг, який необов'язково перерваний 1-2 атомами кисню або 1-2  $-NHCO$ -групами, i

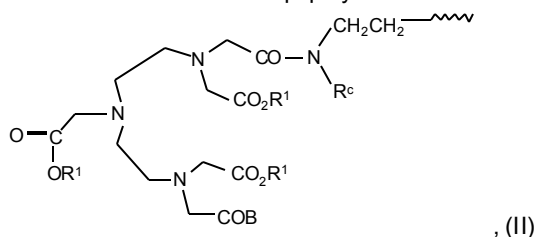
K означає комплексоутворювач або металевий комплекс або їх солі з органічними і/або неорганіч-

(13) C2

(11) 82642

(19) UA

ними основами або амінокислотами або аміді амінокислот, а саме, означає комплексоутворювач або комплекс загальної формули II



у якій  $R^c$ ,  $R^1$  і  $B$  мають незалежні один від одного значення, і

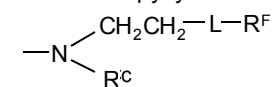
$R^c$  має вказані для  $R^a$  значення або означає - $(CH_2)_m-L-R^F$ , де

$m$  означає 0, 1 або 2, а

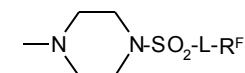
$L$  і  $R^F$  мають вказані вище значення,

$R^1$  у кожному випадку незалежно означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 22-29, 42-46 або 58-70, і

$B$  означає групу  $-OR^1$  або групу



або



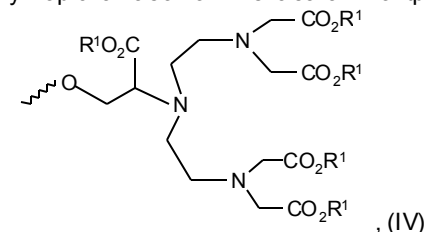
де  $R^1$ ,  $L$ ,  $R^F$  і  $R^c$  мають вказані вище значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули III

, (III)

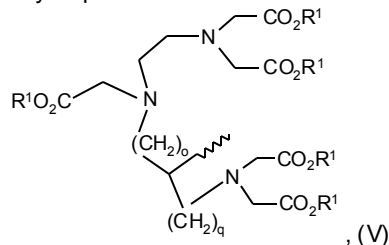
у якій

$R^c$  і  $R^1$  мають вказані вище значення, а

$R^b$  має вказані для  $R^a$  значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули IV



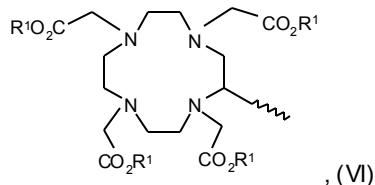
у якій  $R^1$  має вказані вище значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули V



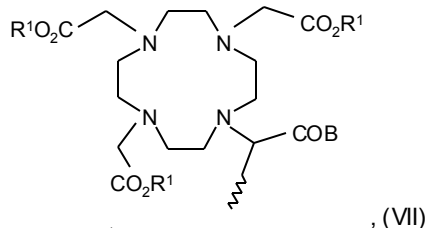
у якій

$R^1$  має вказані вище значення, а

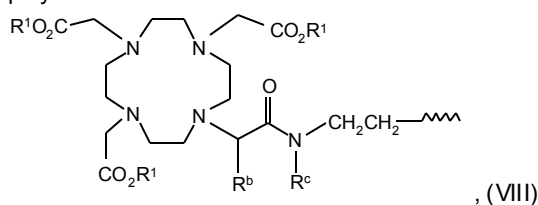
$o$  і  $q$  означають числа 0 або 1, при цьому сума  $o+q=1$ , або комплексоутворювач або комплекс загальної формули VI



у якій  $R^1$  має вказані вище значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули VII

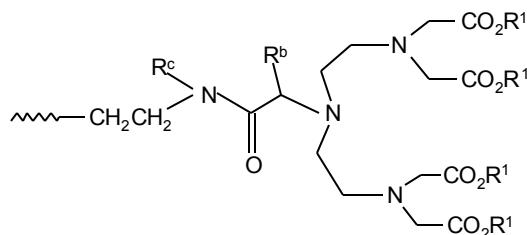


у якій  $R^1$  і  $B$  мають вказані вище значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули VIII

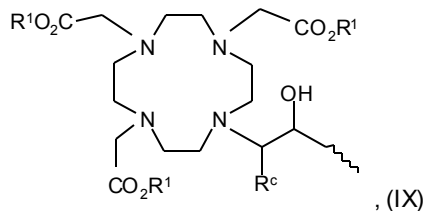


у

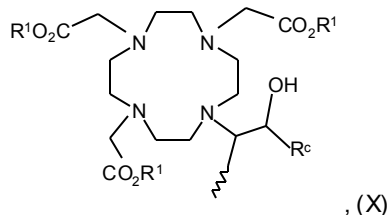
якій



$R^c$  і  $R^1$  мають вказані вище значення, а  $R^b$  має вказані вище для  $R^a$  значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули IX

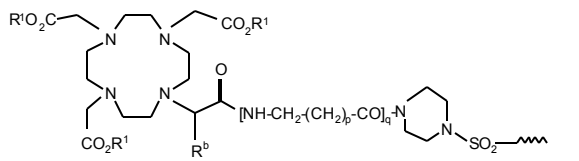


у якій  $R^c$  і  $R^1$  мають вказані вище значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули X



у якій  $R^c$  і  $R^1$  мають вказані вище значення, або комплексоутворювач або комплекс загальної формули XI

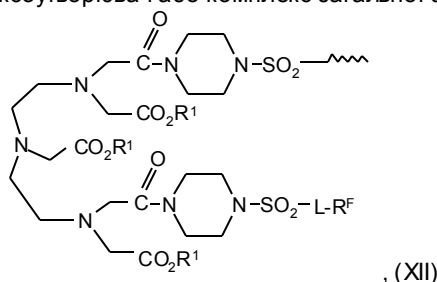
5



(XI)

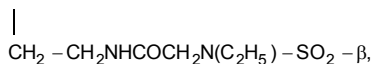
у якій

$R^1$ ,  $p$  і  $q$  мають вказані вище значення, а  $R^b$  має вказані вище для  $R^a$  значення, або комплексують або комплекс загальної формули XII

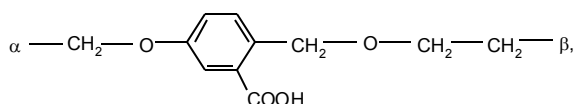


, (XII)

$\alpha$  -  $CH_2$  -  $\beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2CH_2$  -  $\beta$ ,  $\alpha$  -  $(CH_2)_s$  -  $\beta$ , де  $s = 3-15$ ,  $\alpha$  -  $CH_2O$  -  $CH_2CH_2$  -  $\beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2$  -  $(O - CH_2 - CH_2 -)_t$  -  $\beta$ , де  $t = 2-6$ ,  $\alpha$  -  $CH_2$  -  $NH - CO - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2$  -  $NH - CO - CH_2 - N(CH_2COOH) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2NH - CO - CH_2 - N(C_2H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NH - CO - CH_2 - N(C_{10}H_{21}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NH - CO - CH_2 - N(C_6H_{13}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NH - CO - (CH_2)_{10} - N(C_2H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NH - CO - CH_2 - N(-CH_2 - C_6H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NH - CO - CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - OH)SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NHCO - (CH_2)_{10} - S - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2NHCOCH_2 - O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2NHCO(CH_2)_{10} - O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - C_6H_4 - O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - O - CH_2 - C(CH_2 - OCH_2CH_2 - C_6F_{13})_2 - CH_2 - OCH_2 - CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - NHCOCH_2CH_2CON - CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}$



$\alpha$  -  $CH_2 - O - CH_2 - CH(OC_{10}H_{21}) - CH_2 - O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $(CH_2NHCO)_4 - CH_2O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $(CH_2NHCO)_3 - CH_2O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - OCH_2C(CH_2OH)_2 - CH_2 - O - CH_2CH_2 - \beta$ ,



$\alpha$  -  $CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NHCO - CH_2 - CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NHCO - CH_2 - O - CH_2CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - CH_2 - N(CH_2COOH) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - CH_2N(C_2H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NHCO - CH_2 - N(C_{10}H_{21}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - CH_2 - N(C_6H_{13}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - (CH_2)_{10} - N(C_6H_{13}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - CH_2 - N(-CH_2 - C_6H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - CH_2 - N(-CH_2 - CH_2 - OH)SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $NH - CO - CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - O - C_6H_4 - O - CH_2 - CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $CH_2 - C_6H_4 - O - CH_2 - CH_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(C_2H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(C_6H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(C_{10}H_{21}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(C_6H_{13}) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(C_2H_4OH) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(CH_2COOH) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N(CH_2C_6H_5) - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N - [CH(CH_2OH)_2] - SO_2 - \beta$ ,  $\alpha$  -  $N - [CH(CH_2OH)CH(CH_2OH)] - SO_2 - \beta$ ,

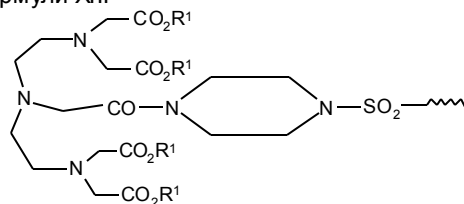
де  $\alpha$  означає місце приєднання до комплексують або металевого комплексу К, а  $\beta$  означає місце приєднання до фторзаміщеного залишку.

10. Застосування за п. 8 або 9, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки формули I, у якій  $n$  у формулі  $-C_nF_{2n}E$  означає числа від 4 до 15 і/або  $E$  у цій формулі означає атом фтору.

82642

6

у якій  $L$ ,  $R^F$  і  $R^1$  мають вказані вище значення, або комплексують або комплекс загальної формули XIII



, (XIII)

у якій  $R^1$  має вказані вище значення.

9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули I, у якій  $L$  означає

11. Застосування за будь-яким з пп. 8-10, яке **відрізняється** тим, що застосовують наступні сполуки:

- гадолінієвий комплекс 10-[1-метил-2-оксо-3-аза-5-оксо-{4-перфторооктилсульфонілпіперазин-1-іл}пентил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-оксо-7-окса-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-

гептадекафторгептадецил]-1,4,7-  
трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-  
тетраазациклододекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5,9-  
діоксо-9-[4-перфтороктилпіперазин-1-іл]ноніл]-  
1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-  
тетраазациклододекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-  
оксо-7-аза-7-(перфтороктилсульфоніл)ноніл]-1,4,7-  
трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-  
тетраазациклододекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-окса-  
1Н,1Н,2Н,3Н,3Н,5Н,5Н,6Н,6Н-  
перфтортетрадецил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-  
1,4,7,10-тетраазациклододекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-  
оксо-7-окса-  
10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,  
18,19,19-генікозафторнонадецил]-1,4,7-  
трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-  
тетраазациклододекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-  
оксо-11-аза-11-  
(перфтороктилсульфоніл)тридецил]-1,4,7-  
трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-  
тетраазациклододекану,  
- гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-  
оксо-7-аза-7-(перфтороктилсульфоніл)-8-  
фенілоктил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-  
тетраазациклододекану.

12. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, яке **відрізняється** тим, що як перфторалкілвмісні металеві комплекси застосовують сполуки загальної формули Ia

$A-R^F$ , (Ia)

у якій

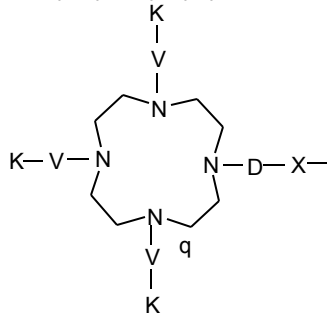
A являє собою фрагмент молекули, що містить 2-6 металевих комплексів, які безпосередньо або через лінкер приєднані до атома азоту циклічного ланцюга-скелета, і

$R^F$  являє собою перфторований прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули  $-C_nF_{2n}E$ , де

E означає кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а

n означає числа від 4 до 30,

при цьому вказаний фрагмент молекули A має наступну структуру:



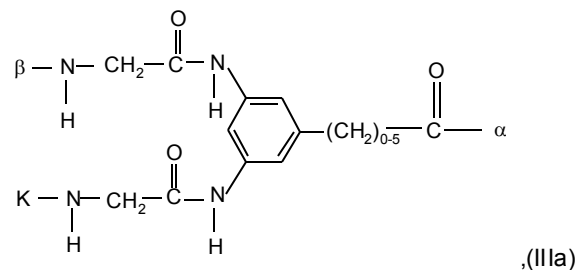
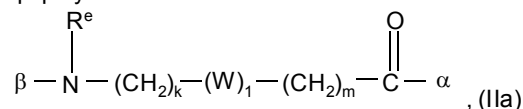
у якій q означає число 0, 1, 2 або 3,

K означає комплексоутворювач або металевий комплекс або їх солі з органічними і/або неорганічними основами або амінокислотами або аміди амінокислот,

X означає прямий зв'язок з перфторалкільною групою, феніленову групу або  $C_1$ - $C_{10}$ алкіленовий ланцюг, що необов'язково містить 1-15 атомів кисню, 1-5 атомів сірки, 1-10 карбонільних груп, 1-10 ( $NR^d$ )-груп, 1-2  $NR^dSO_2$ -групи, 1-10  $CONR^d$ -груп, 1 піперидинову групу, 1-3  $SO_2$ -групи, 1-2 феніленові групи або необов'язково заміщений 1-3 залишками  $R^F$ , при цьому

$R^d$  являє собою атом водню, фенільну, бензильну або  $C_1$ - $C_{15}$ алкілну групу, яка необов'язково містить 1-2  $NHCO$ -групи, 1-2  $CO$ -групи, 1-5 атомів кисню і необов'язково заміщена 1-5 гідроксигрупами, 1-5 метоксигрупами, 1-3 карбоксигрупами, 1-3 залишками  $R^F$ ,

V означає прямий зв'язок або ланцюг загальної формули IIa або IIIa



де

$R^e$  являє собою атом водню, фенільну групу, бензильну групу або  $C_1$ - $C_7$ алкілну групу, яка необов'язково заміщена карбокси-, метокси- або гідроксигрупою,

W являє собою прямий зв'язок, групу полігліколевого ефіру, що містить до 5 глікольних ланок, або фрагмент молекули загальної формули IVa  $-CH(R^h)-$ , (IVa)

у якій

$R^h$  означає  $C_1$ - $C_7$ карбонову кислоту, фенільну групу, бензольну групу або  $-(CH_2)_{1-5}-NH-K$ -групу,

$\alpha$  означає зв'язок з атомом азоту ланцюга-скелета,

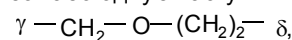
$\beta$  означає зв'язок з комплексоутворювачем або металевим комплексом K,

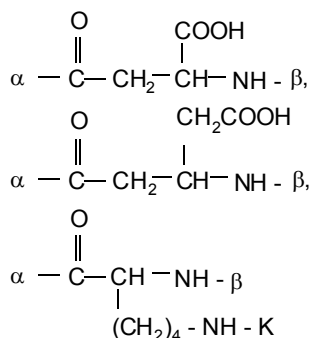
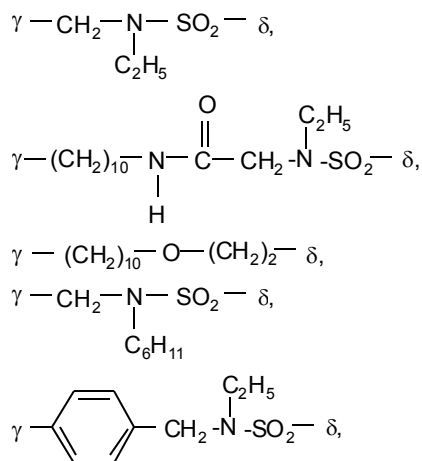
k і m означають натуральні числа від 0 до 10 і l означає 0 або 1, і

D являє собою  $CO$ - або  $SO_2$ -групу.

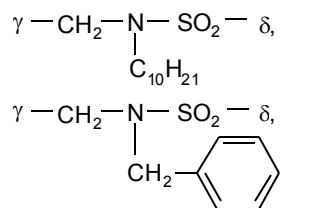
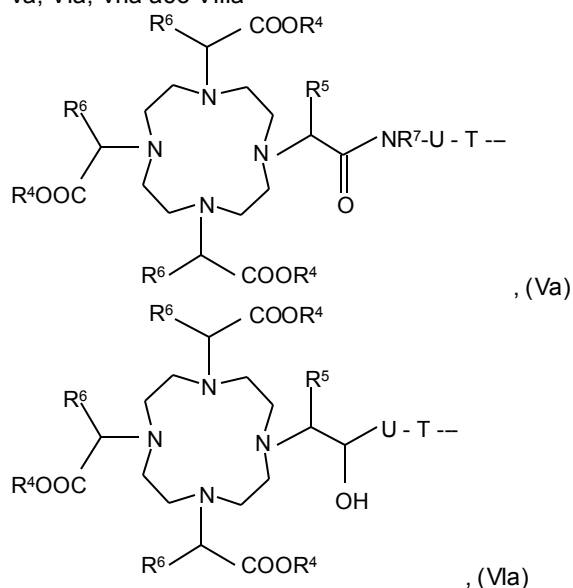
13. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ia, у якій q означає число 1.

14. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ia, у якій фрагмент молекули X являє собою алкіленовий ланцюг, що містить 1-10  $CH_2CH_2O$ -груп або 1-5  $COCH_2NH$ -груп, або являє собою далі прямий зв'язок або одну з наступних структур:



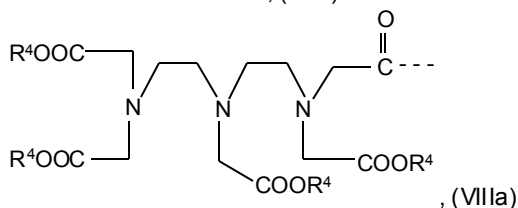
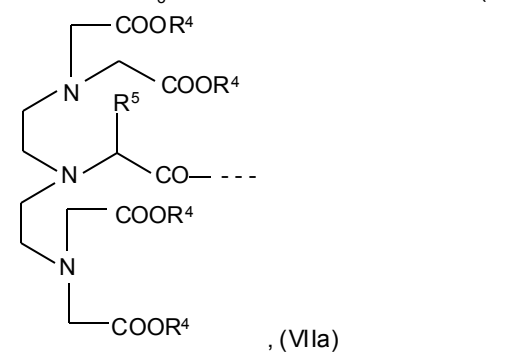
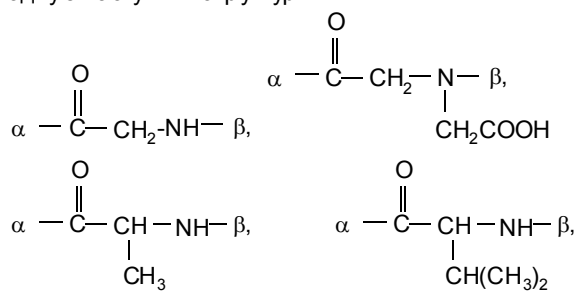


16. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ia, у якій К являє собою комплекс загальної формули Va, VIa, VIIa або VIIIa



де  $\gamma$  означає приєднання до  $D$ , а  $\delta$  означає приєднання до  $R^F$ .

15. Застосування за п. 12, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ia, у якій V являє собою фрагмент молекули, що має одну з наступних структур:

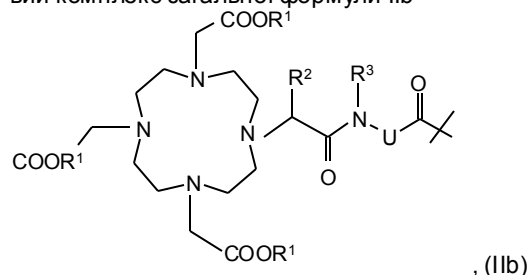
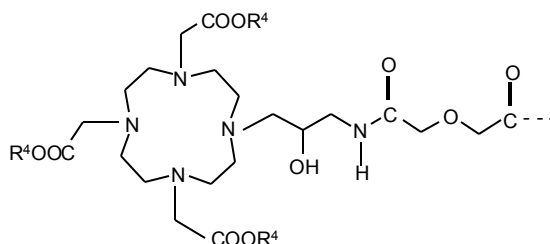
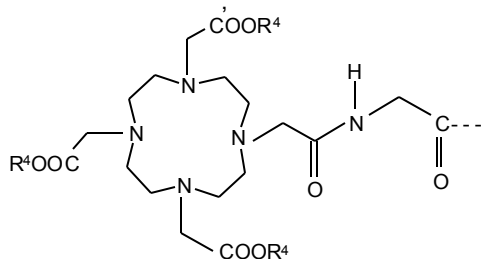


де  $R^4$  у кожному випадку незалежно означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70.

R<sup>6</sup> означає атом водню, лінійний або розгалужений C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкільний залишок, фенільний залишок або бензильний залишок,

R<sup>7</sup> означає атом водню, метильну або етильну групу, яка необов'язково заміщена гідрокси- або карбоксигрупою,

У означає лінійну, розгалужену, насичену або ненасичену C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкіленову групу, яка необов'язково містить 1-5 іміногруп, 1-3 феніленові групи, 1-3 феніленоксигрупи, 1-3 феніленіміногрупи, 1-5 амідних груп, 1-2 підрозидні групи, 1-5 карбонільних груп, 1-5 етиленоксигруп, 1 сечовинну групу, 1 тіосечовинну групу, 1-2 карбоксіалкіліміногрупи, 1-2 групи складного ефіру, 1-10 атомів кисню, 1-5 атомів сірки і/або 1-5 атомів азоту і/або необов'язково заміщену 1-5 гідроксигрупами, 1-2 меркаптогрупа-



L<sup>1</sup> являє собою лінійну або розгалужену C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>алкіленову групу, яка необов'язково перервана 1-10 атомами кисню, 1-5 -NH-CO-групами, 1-5 -CO-NH-групами, необов'язково заміщеною карбоксил-ом фенолієноюю групою, 1-3 атомами сірки, 1-2 -N(B<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-групами і/або 1-2 -SO<sub>2</sub>-N(B<sup>1</sup>)-групами, де B<sup>1</sup> має вказані для A<sup>1</sup> значення або означає

NHCO-групу, CONH-групу, N(B<sup>1</sup>)-SO<sub>2</sub>-групу або -SO<sub>2</sub>-N(B<sup>1</sup>)-групу і/або необов'язково заміщена залишком R<sup>F</sup>, і

R<sup>F</sup> являє собою лінійний або розгалужений перфторований алкільний залишок формули C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E, де

n означає числа від 4 до 30, а

E означає кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, при цьому необов'язково присутні кислотні групи необов'язково можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або у вигляді амідів амінокислот.

23. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ib, у якій R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>9</sup> незалежно один від одного означають водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільну групу.

24. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ib, у якій A означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>алкільний залишок, залишок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>3</sub>, залишок C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-O-CH<sub>3</sub>, залишок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH, залишок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>, залишок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, залишок C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH, залишок C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>OH, залишок C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>OH, залишок C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>OH, залишок C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>OH, залишок CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, залишок CH(OH)CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, залишок CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>11</sub>CH<sub>2</sub>OH, залишок CH[CH<sub>2</sub>(OH)]CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, залишок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, залишок (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOH, зали-

шок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)<sub>t</sub>-CH<sub>2</sub>COOH або залишок C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)<sub>t</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E,

де

s означає цілі числа від 1 до 15,

t означає цілі числа від 0 до 13,

u<sup>1</sup> означає цілі числа від 1 до 10,

n означає цілі числа від 4 до 20, і

E означає атом водню, фтору, хлору, бром або йоду,

а також застосовують, якщо це можливо, їх розгалужені ізомери.

25. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ib, у якій A означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкіль, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-O-CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)<sub>x</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)<sub>x</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH, CH<sub>2</sub>[CH(OH)]<sub>y</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH[CH<sub>2</sub>(OH)]CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>COOH, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>COOH або C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O)<sub>x</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E,

де

x означає цілі числа від 0 до 5,

y означає цілі числа від 1 до 6,

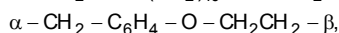
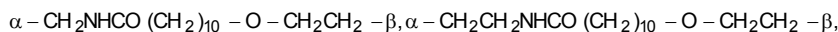
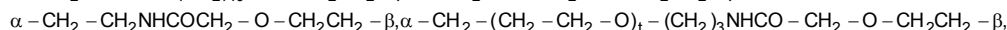
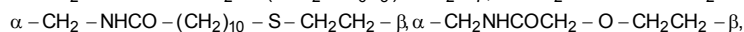
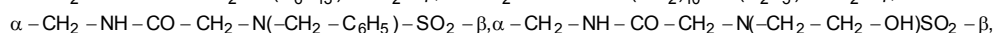
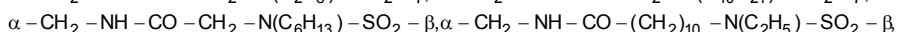
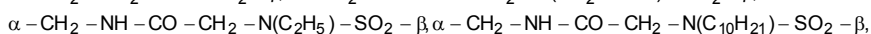
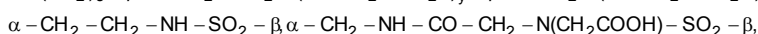
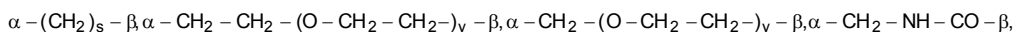
w означає цілі числа від 1 до 10,

n означає цілі числа від 4 до 15, і

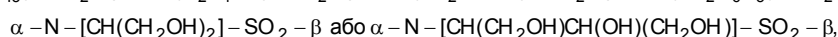
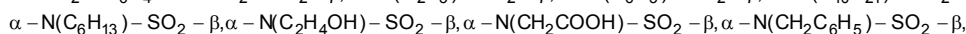
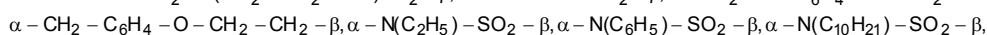
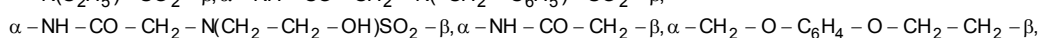
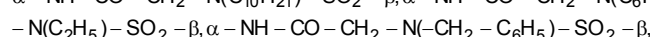
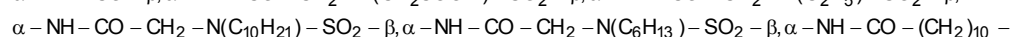
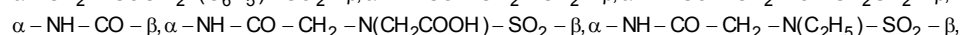
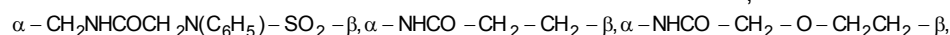
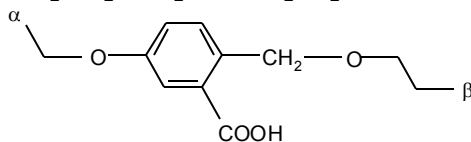
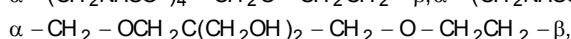
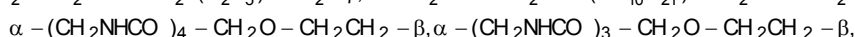
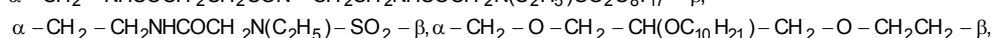
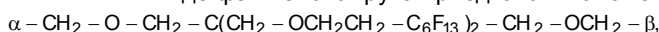
E означає атом фтору,

а також застосовують, якщо це можливо, їх розгалужені ізомери.

26. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ib, у якій L<sup>1</sup> означає



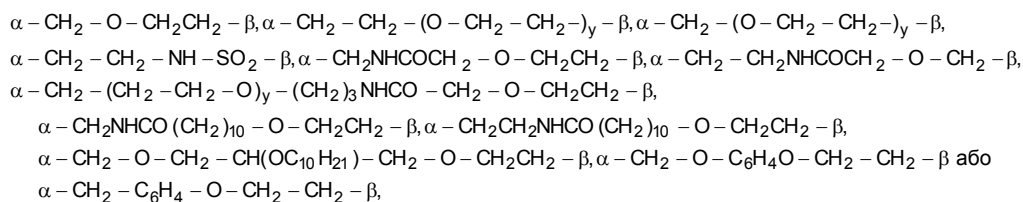
де феніленова група приєднана в положенні 1,4 або 1,3,



де s означає цілі числа від 1 до 15, а

у означає цілі числа від 1 до 6.

27. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ib, у якій L<sup>1</sup> означає



де u означає цілі числа від 1 до 6.

28. Застосування за п. 22, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ib, у якій R<sup>F</sup> означає лінійний або розгалужений перфторований алкільний залишок формули C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E, де n означає числа від 4 до 15, а E являє собою кінцевий атом фтору.

29. Застосування за будь-яким з пп. 22-28, яке **відрізняється** тим, що застосовують наступні сполуки:

-1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(2,3-дигідроксипропіл)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід-1,4,7,10-

тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс, -1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадецил)-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід-1,4,7,10-

тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс, -1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-5-гідрокси-3-оксапентил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід-1,4,7,10-

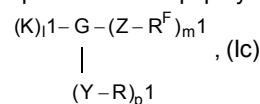
тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс, -1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-3,6,9,15-тетраокса-12-аза-15-оксо(C<sub>17</sub>-

C<sub>26</sub>гептадекафтор)гексакозил]амід-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс, -1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(2-метоксіетил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід-1,4,7,10-

тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс.

30. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, яке **відрізняється** тим, що як перфторалкільмісні металеві

комплекси застосовують сполуки з залишками цукрів загальної формули Ic



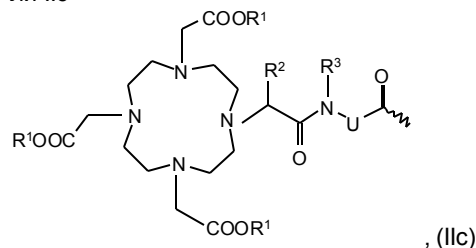
у якій

R означає приєднаний через 1-OH- або 1-SH-положення моно- або олігосахаридний залишок,

R<sup>F</sup> означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E, де

E являє собою кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а n означає числа 4-30,

K означає металевий комплекс загальної формули IIc



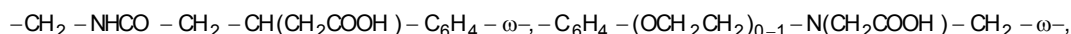
у якій

R¹ являє собою атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70,

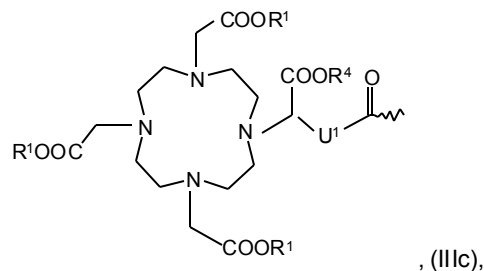
за умови, що принаймні два радикали R¹ означають еквіваленти іонів металів,

R² і R³ незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, бензил, феніл, -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, і

U являє собою -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - O - CH<sub>2</sub> - ω-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub> - ω-, феніленову групу,



або необов'язково перервану одним або декількома атомами кисню, 1-3 -NHCO-групами, 1-3 -CONH-групами і/або заміщену 1-3 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>COOH-групами C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкіленову або C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-групу, при цьому ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули IIIc



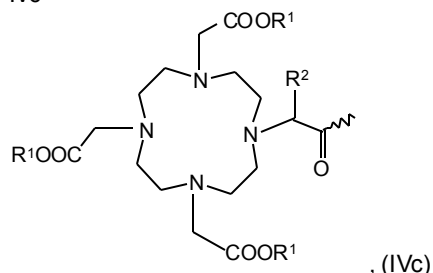
у якій

R¹ має вищевказані значення,

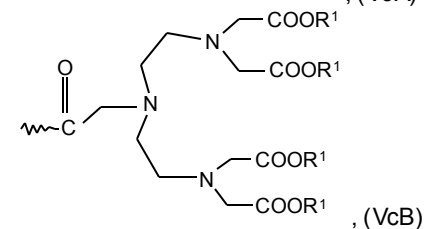
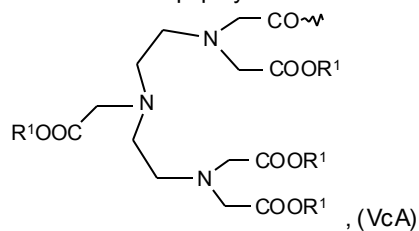


$R^4$  означає водень або вказаний для  $R^1$  еквівалент іона металу, і

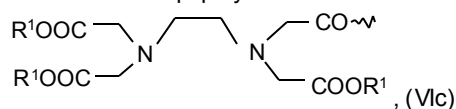
$U^1$  означає  $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ , де  $\omega$  означає місце приєднання до  $-CO-$ , або загальної формули IVc



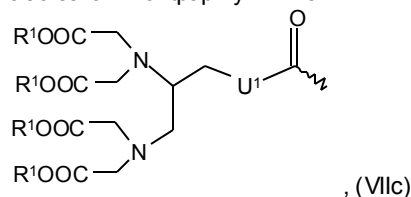
у якій  $R^1$  і  $R^2$  мають вказані вище значення, або загальної формули VcA або VcB



у якій  $R^1$  має вказані вище значення, або загальної формули VIc

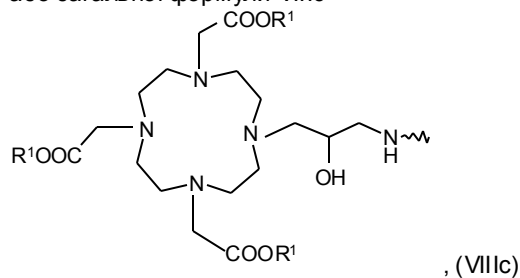


у якій  $R^1$  має вказані вище значення, або загальної формули VIIc



у якій  $R^1$  має вказані вище значення, а

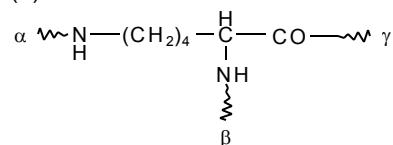
$U^1$  означає  $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ , де  $\omega$  означає місце приєднання до  $-CO-$ , або загальної формули VIIIc



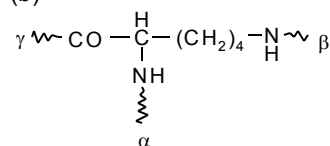
у якій  $R^1$  має вказані вище значення, при цьому необов'язково присутні в залишку К вільні кислотні групи необов'язково можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або у вигляді амідів амінокислот,

Г у тому випадку, якщо К означає металеві комплекси формул IIc-VIIc, являє собою принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний з наступних залишків (a)-(j):

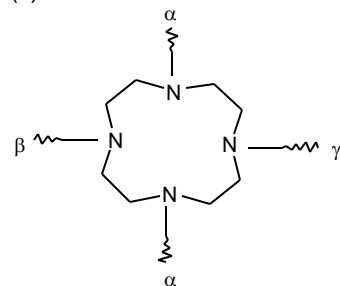
(a)



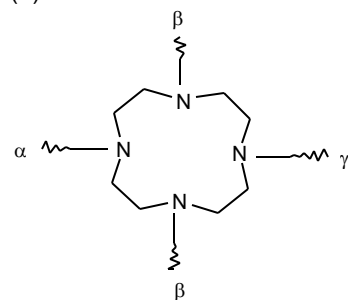
(b)



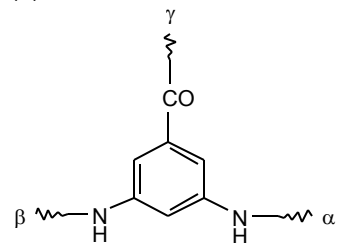
(c)



(d)

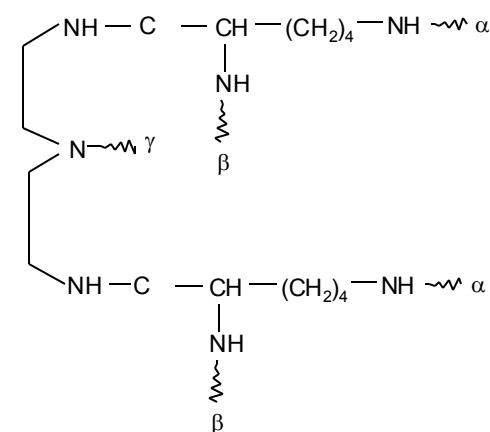


(e)

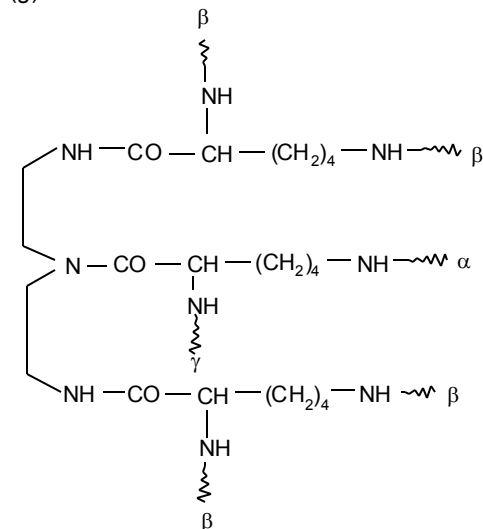


(f)

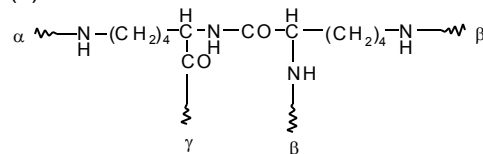
19



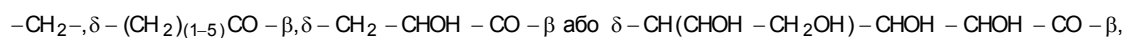
(g)



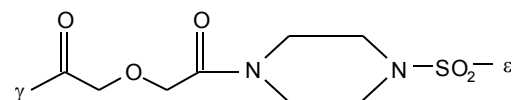
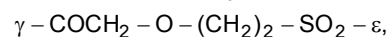
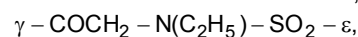
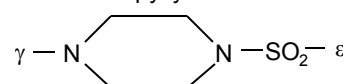
(h)



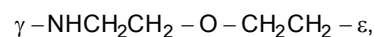
(i)



де  $\delta$  означає місце приєднання до залишку цукру R, а  $\beta$  означає місце приєднання до залишку G, Z означає групу

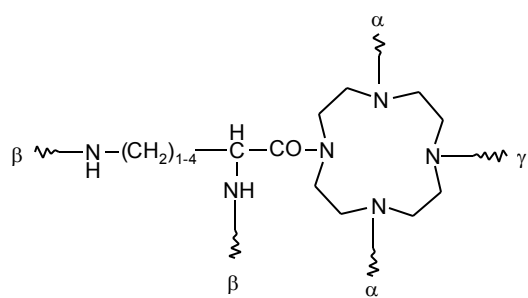


або

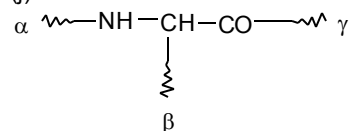


82642

20

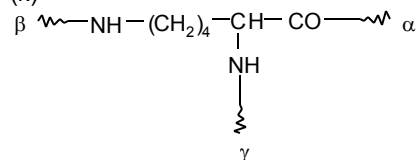


(j)

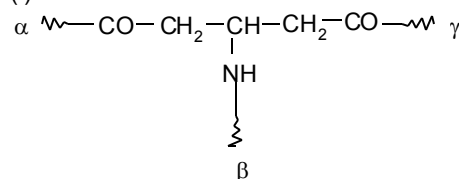


G у тому випадку, якщо K означає металевий комплекс формули VIIIc, являє собою принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний із залишків (k) і (l):

(k)



(l)



при цьому  $\alpha$  означає місце приєднання G до комплексу K,  $\beta$  означає місце приєднання G до залишку Y, а  $\gamma$  означає місце приєднання G до залишку Z, Y означає

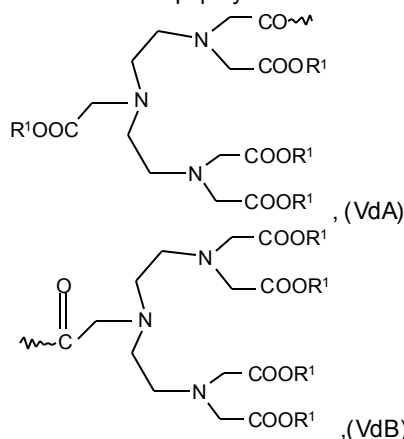
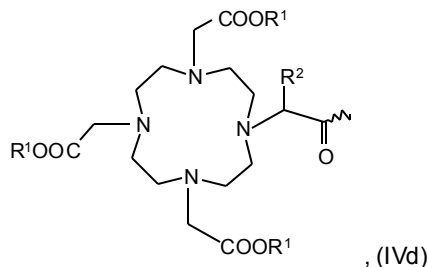
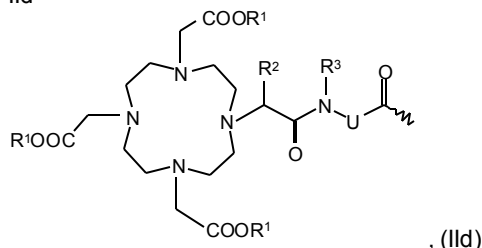
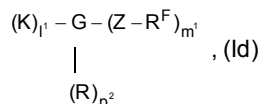
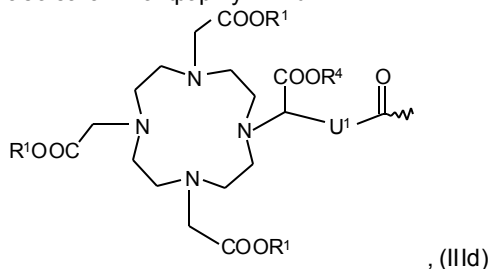
де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку R<sup>F</sup>,

$l^1$ ,  $m^1$  незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2,  $i$

$p^1$  означає цілі, числа від 1 до 4.

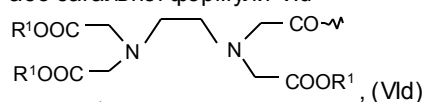
31. Застосування за п. 30, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ic, у якій R означає моносахаридний залишок з 5-6 C-атомами або його дезоксисполуку, переважно глюкозу, манозу або галактозу.

32. Застосування за п. 30, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Ic, у якій R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно один від одного означають водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл і/або E у формулі -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E означає атом фтору.

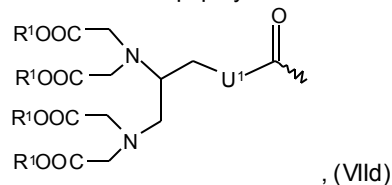
$$\gamma - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} - \text{SO}_2 - \epsilon$$


у якій  $R^1$  має вказані вище значення,

або загальної формули VIId



у якій  $\text{R}^1$  має вказані вище значення, або загальної формули VIId



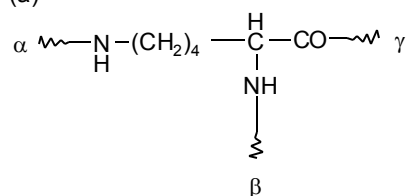
у якій

$\text{R}^1$  має вказані вище значення, а

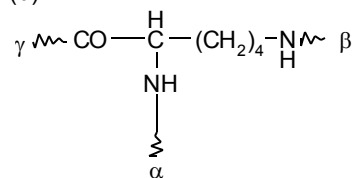
$\text{U}^1$  означає  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$ , де

$\omega$  означає місце приєднання до  $-\text{CO}-$ , при цьому необов'язково присутні в залишку К вільні кислотні групи необов'язково можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або у вигляді амідів амінокислот, G означає принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний з наступних залишків (a)-(i):

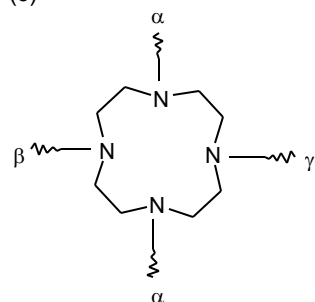
(a)



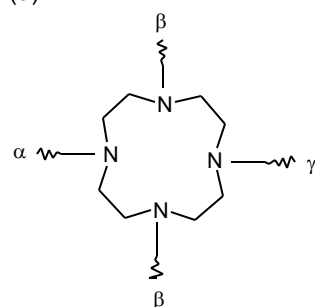
(b)



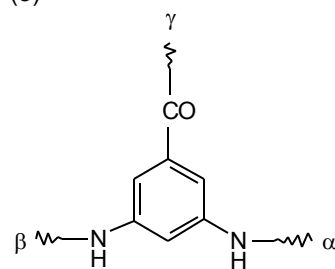
(c)



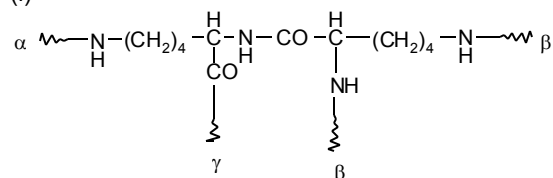
(d)



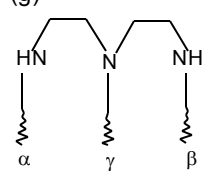
(e)



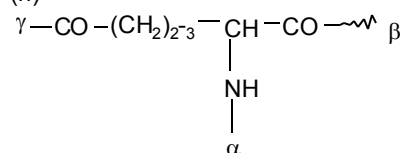
(f)



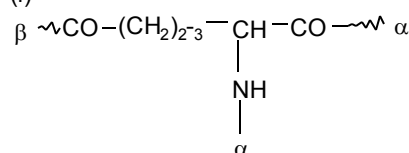
(g)



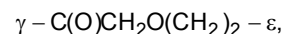
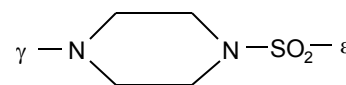
(h)



(i)



де  $\alpha$  означає місце приєднання G до комплексу K,  $\beta$  означає місце приєднання G до залишку R, а  $\gamma$  означає місце приєднання G до залишку Z, Z означає групу



де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку  $\text{R}^F$ ,

R являє собою полярний залишок, вибраний з комплексів K загальних формул IId-VIId, причому в цьому випадку  $\text{R}^1$  означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 20, 23-29, 42-46 або 58-70, а залишки  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ , U і  $\text{U}^1$  мають вказані вище значення,

або являє собою залишок фолієвої кислоти або приєднаний через  $-\text{CO}-$ ,  $\text{SO}_2-$  або прямим зв'язком до залишку G вуглецевий ланцюг з 2-30 C-атомами, який є прямим або розгалуженим, насиченим або ненасиченим і який необов'язково перерваний 1-10 атомами кисню, 1-5  $-\text{NHCO}-$  групами, 1-5  $-\text{CONH}-$  групами, 1-2 атомами сірки, 1-

5 -NH-групами або 1-2 феніленовими групами, які необов'язково можуть бути заміщені 1-2 OH-групами, 1-2 NH<sub>2</sub>-групами, 1-2 -COOH-групами або 1-2 -SO<sub>3</sub>H-групами, або необов'язково заміщений 1-8 OH-групами, 1-5 -COOH-групами, 1-2 SO<sub>3</sub>H-групами, 1-5 NH<sub>2</sub>-групами, 1-5 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупами, і l<sup>1</sup>, m<sup>1</sup>, p<sup>2</sup> незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2.

38. Застосування за п. 37, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Id, у якій К означає металевий комплекс загальної формули IId, IIId, VdB або VIId.

39. Застосування за п. 37, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Id, у якій полярний залишок R має вказані для комплексу К значення, переважно означає комплекс К загальної формули IId, IIId, VdA або VIId.

40. Застосування за п. 37, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Id, у якій полярний залишок R має наступні значення:

-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -  
C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -  
C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -  
-C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>NH-  
C(O)CH<sub>2</sub>COOH, -  
-C(O)CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH, -  
SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-  
-(m-COOH)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-(m-COOH)<sub>2</sub>, -  
C(O)CH<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-m-SO<sub>3</sub>H, -  
-C(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH, -  
C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH, -  
-C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -  
C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-  
-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, -  
C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -  
-C(O)CH(OH)CH(OH)CH<sub>2</sub>OH, -C(O)CH<sub>2</sub>O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-9</sub>-  
CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>1-9</sub>H, -  
-C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, -  
C(O)CH<sub>2</sub>OCH(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>, -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-  
-(m-OCH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>, -CO-CH<sub>2</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-  
(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, переважно  
-C(O)CH<sub>2</sub>O[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O]<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>.

41. Застосування за п. 37, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Id, у якій полярний залишок R являє собою залишок фолієвої кислоти.

42. Застосування за п. 37, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Id, у якій G являє собою залишок лізину (a) або (b).

43. Застосування за п. 37, яке **відрізняється** тим, що застосовують сполуки загальної формули Id, у якій U у металевому комплексі К являє собою групу -CH<sub>2</sub>- або -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - O - CH<sub>2</sub> - ω,

де ω означає місце приєднання до -CO-.

44. Застосування за будь-яким з пп. 37-43, яке **відрізняється** тим, що застосовують гадолінієвий комплекс [1-(4-

перфтороктилсульфонілпіперазин)аміду 2,6-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину.

45. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, яке **відрізняється** тим, що як перфторалкілвмісні металеві комплекси застосовують галенові композиції, які містять парамагнітні перфторалкілвмісні металеві

комплекси загальних формул I, Ia, Ib, Ic і/або Id і діамагнітні перфторалкілвмісні речовини, переважно у вигляді розчину у водному розчиннику.

46. Застосування за п. 45, яке **відрізняється** тим, що як діамагнітні перфторалкілвмісні речовини застосовують такі загальної формули XX

R<sup>F</sup>-L<sup>2</sup>-B<sup>2</sup>, (XX)

у якій

R<sup>F</sup> означає лінійний або розгалужений перфторалкільний залишок з 4-30 атомами вуглецю,

L<sup>2</sup> означає лінкер, і

B<sup>2</sup> означає гідрофільну групу.

47. Застосування за п. 46, яке **відрізняється** тим, що лінкер L<sup>2</sup> являє собою прямий зв'язок, -SO<sub>2</sub>-групу або прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить до 20 атомів вуглецю і який може бути заміщений однією або декількома групами -OH, -COO-, -SO<sub>3</sub> і/або необов'язково містить одну або декілька -O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR<sup>9</sup>-, -NR<sup>9</sup>CO-, -SO<sub>2</sub>-, -PO<sub>4</sub>-, -NH-, -NR<sup>9</sup>-груп, арильне кільце або піперазин, при цьому R<sup>9</sup> означає C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкільний залишок, який у свою чергу може містити один або декілька O-атомів і/або може бути заміщений -COO- або SO<sub>3</sub>-групами.

48. Застосування за п. 46, яке **відрізняється** тим, що гідрофільна група B<sup>2</sup> являє собою моно- або дисахарид, одну або декілька суміжних -COO<sup>-</sup> або -SO<sub>3</sub>-груп, дикарбонову кислоту, ізофталевою кислоту, піколінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, тетрагідропірандикарбонову кислоту, 2,6-піридиндикарбонову кислоту, іон четвертинного амонію, амінополікарбонову кислоту, амінодиполіетиленглікольсульфонову кислоту, амінополіетиленглікольну групу, SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH-групу, полігідроксильний ланцюг принаймні з двома гідроксильними групами або один або декілька поліетиленглікольних ланцюгів принаймні з двома глікольними ланками, при цьому поліетиленглікольні ланки закінчуються групою -OH або -OCH<sub>3</sub>.

49. Застосування за п. 45, яке **відрізняється** тим, що як діамагнітні перфторалкілвмісні речовини застосовують кон'югати α-, β-, або γ-циклодекстрину і сполук загальної формули XXII

A<sup>2</sup>L<sup>3</sup>-R<sup>F</sup>, (XXII)

у якій

A<sup>2</sup> означає молекулу адамантану, біфенілу або антрацену,

L<sup>3</sup> означає лінкер, і

R<sup>F</sup> означає лінійний або розгалужений перфторалкільний залишок з 4-30 атомами вуглецю, при цьому лінкер L<sup>3</sup> являє собою прямий вуглеводневий ланцюг з 1-20 атомами вуглецю, який може бути перерваний одним або декількома атомами кисню, однією або декількома CO-, SO<sub>2</sub>-, CONH-, NHCO-, CONR<sup>10</sup>-, NR<sup>10</sup>CO-, NH-, NR<sup>10</sup>-групами або піперaziном, при цьому R<sup>10</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільний залишок.

50. Застосування за п. 45, яке **відрізняється** тим, що як діамагнітні перфторалкілвмісні речовини застосовують такі загальної формули XXI

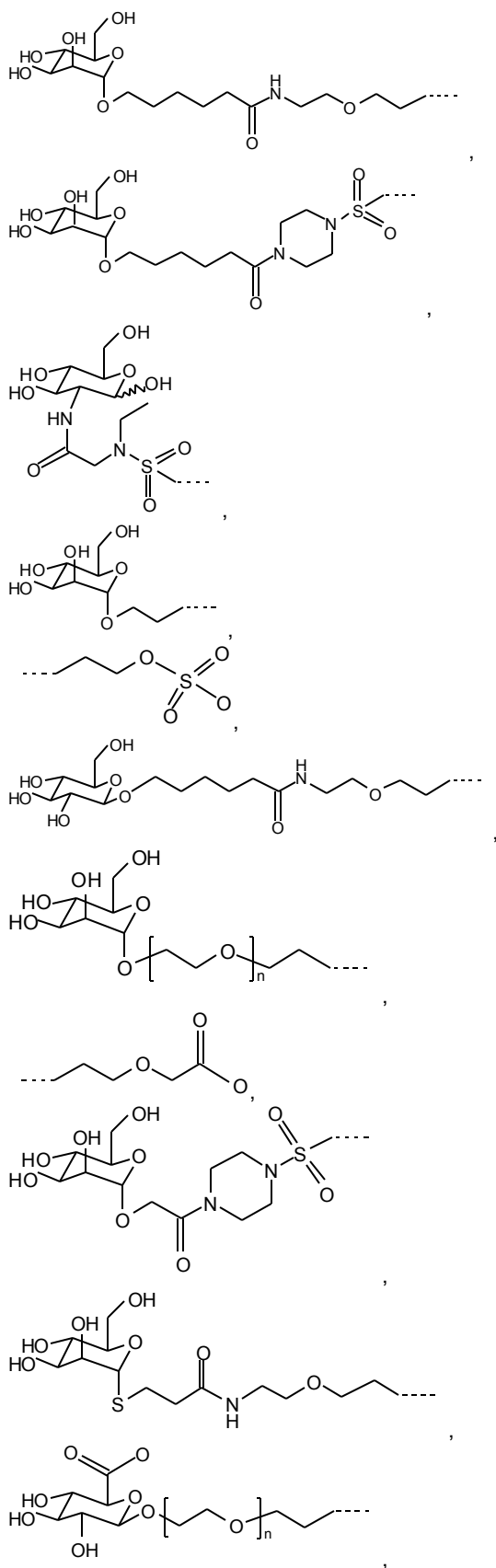
R<sup>F</sup>-X<sup>1</sup>, (XXI)

у якій

R<sup>F</sup> означає лінійний або розгалужений перфторалкільний залишок з 4-30 атомами вуглецю, а

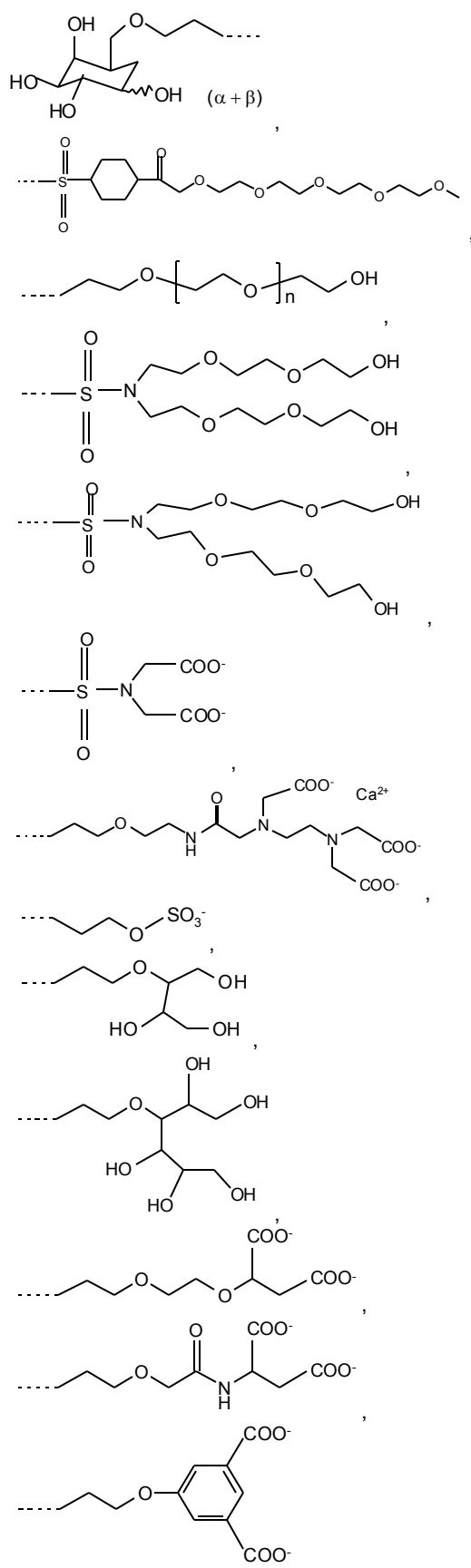
X<sup>1</sup> означає залишок, вибраний із групи наступних залишків (при цьому n означає число від 1 до 10):

27



82642

28



Даний винахід стосується застосування перфторалкільмісних комплексів металів, які характеризуються критичною концентрацією міцелоутворення менше  $10^{-3}$  молів/л, гідродинамічним діаметром міцел (2Rh) більше 1 нм і релаксаційністю протонів у плазмі ( $R^1$ ) більше 10 л/ммоль-с, як контрастних речовин в магнітно-резонансній (МР) томографії для візуалізації бляшок, лімфатичних вузлів, інфарцованої і некротичної тканини, а також для незалежної візуалізації некротичної тканини і пухлинної тканини. При створенні винаходу було встановлено, що перфторалкільмісні комплекси металів, які мають вказані вище властивості, найбільш придатні для незалежної візуалізації бляшок, пухлин і некрозів за допомогою МР-томографії й одночасно дозволяють охопити галузь томографії, яка відіграє важливу роль у діагностиці інфарктів і некрозів.

Артеріосклероз являє собою хворобливу зміну артерій, що має найбільш важливе значення і найбільш часто зустрічається, що супроводжується ущільненням і потовщенням їх стінок, втратою їх стінками еластичності і стенозом. Артеріосклероз є найбільш частою причиною смерті в західних промислово розвинутих країнах. Зміни стінок судин приводять у результаті відкладання ліпідів, розростання сполучної тканини і кальцинозу з нерівномірним розподілом до нестабільності стінок судин, їх звуження і до відкладення згустків. Подібне захворювання зумовлене різноманітними екзогенними й ендогенними факторами, відповідно хворобами, наприклад гіпертонією, гіперліпідемією, гіперфібриногенемією, цукровим діабетом, токсинами, нікотинном, комплексами антиген-антитіло, запальними процесами, гіпоксією, психічним стресом, віком і проблемами в сімейних відносинах. Під впливом усіх подібних факторів порушується цілісність внутрішньої оболонки судин, порушується контроль за ростом гладеньком'язових клітин стінок судин, а також порушується процес розкладання компонентів постарілих клітин. Власне артеріосклероз у принципі не піддається лікуванню, і тому всі лікарські зусилля переважно зводяться до попередження цього захворювання за рахунок зменшення факторів ризику його виникнення, наприклад за рахунок використання засобів, які знижують рівень ліпідів у крові.

Для діагностики артеріосклерозу в даний час у клінічній практиці переважно використовується ангиографія, яка у цій галузі є свого роду "золотим стандартом". Однак усі методи, засновані на вимірюванні ступеня зменшення просвіту судини, обмежені діагностикою тієї ранньої стадії розвитку захворювання, для якого характерне потовщення стінки судини при нормальному її просвіті [див. Glagov S., Zarins C.K., Quantitating atherosclerosis, Clinical Diagnosis of Atherosclerosis. Quantitative Methods of Evaluation, під ред. Bond M.G., Insull W., Glagov S., Chandler A.B., Cornhill J.F., вид-во Springer Verlag, New York 1983, стор.11-35]. Іншим методом, який дозволяє в діагностичних цілях оцінити стан стінки судини і її просвіт, є внутрішньосудинне або черезшкірне ультразвукове дослідження.

Томографія, заснована на методі ядерного магнітного резонансу (ЯМР-томографія або МРТ), є сучасним, неінвазивним радіологічним методом, який дозволяє з винятково високим просторовим та часовим розділенням візуалізувати фізіологічні і патофізіологічні структури. Застосування ж при подібній томографії особливих контрастних речовин, здатних селективно накопичуватися у певних тканинах і органах, дозволяє істотно підвищити її цінність як методу діагностичного дослідження. Очевидно, що композиції на основі контрастних речовин, здатних селективно накопичуватися в атеросклеротичних бляшках, дозволили б визначати в більш ранній момент часу місцезнаходження вогнища захворювання і ступінь його розвитку і тим самим забезпечили б можливість цілеспрямованого лікування і профілактики того чи іншого захворювання, і тому пошук придатних для цієї мети контрастних речовин проводиться вже досить давно.

Так, наприклад, у [патенті US 4577636] було запропоновано використовувати гематопорфіринові похідні як контрастні речовини для виявлення атеросклеротичних бляшок. Як методи дослідження в вказаному патенті названі сцинтиграфія, рентгенографія, засновані на флюоресценції методи, а для парамагнітних металопорфіринів - також ЯМР-спектронетрія. Як парамагнітні іони в вказаній публікації згадані Gd, Cr, Co, Ni, Ag і Eu. Недолік усіх цих сполук полягає в тому, що порфірини відкладаються в шкірі і змінюють її колір, цей ефект може зберігатися протягом декількох тижнів. Крім цього такі сполуки викликають фотосенсибілізацію. Крім того, при тривалому перебуванні цих сполук *in vivo* існує небезпека "втрати" металу металопорфірином.

У [заявці WO 95/09856] описані металопорфірини (дейтеропорфірини), призначені для діагностики і терапії бляшок. Як діагностичний метод у цій публікації згадана МРТ. Однак і порфірини, що належать до цього типу, також змінюють колір шкіри.

У [заявці WO 95/09013] описані кон'югати із поліпептидів і комплексів металів, які специфічно зв'язуються. Відповідно до вказаної заявки ці сполуки повинні також зв'язуватися з бляшками і тим самим забезпечувати можливість їх діагностики і терапії. Як діагностичні методи в цій публікації згадані сцинтиграфія, комп'ютерна томографія і МРТ. У цій заявці експериментально підтверджені дані наведені лише для сцинтиграфії, тоді як для МРТ які-небудь дані відсутні.

У [патенті US 5807536] описані мічені фікоціаніни, призначені для застосування як контрастні речовини для візуалізації бляшок. Як діагностичні методи в цій публікації згадані рентгенографія, комп'ютерна томографія, сцинтиграфія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) і МРТ. Експериментально підтверджені дані наведені в вказаному патенті тільки для сцинтиграфії.

З літератури відомі численні контрастні речовини для візуалізації інфарктів і некрозів. Спроби підвищити ефективність локалізації, тобто визначення місцезнаходження, інфарктів і некрозів за

рахунок застосування контрастних речовин при неінвазивних методах, таких як сцинтиграфія або ЯМР-томографія, починалися вже досить давно. При цьому велике число опублікованих робіт присвячено експериментальним дослідженням з використання порфіринів для візуалізації некрозів. Однак отримані при подібних дослідженнях результати носять суперечливий характер. Так, зокрема, у [роботі Winkelman і Hoyes, опублікованій в *Nature*, 200 (1967), стор.903], йдеться про селективне нагромадження марганець-5,10,15,20-тетракіс(4-сульфонатфеніл)порфірину (ТФПС) у некротичній ділянці пухлини.

На відміну від цього в роботі [Lyon і ін. (*Magn. Res. Med.* 4 (1987), стор.24)] йдеться про той ефект, який спостерігався цими авторами, що марганець-ТФПС розподіляється по суті по всьому організмі, а саме, накопичується в нирках, печінці, пухлині і лише незначно в м'язових тканинах. Особливий інтерес при цьому представляє той факт, що концентрація вказаної речовини в пухлині досягає максимуму тільки на 4-й день після введення, і то лише після підвищення дози з 0,12ммоль/кг до 0,2ммоль/кг. Тому авторами робиться також висновок про неспецифічне нагромадження ТФПС у пухлинній тканині. У роботі [Bockhurst і ін., опублікованої в *Acta Neurochir.* 60 (1994, доповн.), стор.347], знову йдеться про селективне зв'язування Mn-ТФПС із пухлинними клітинами.

У свою чергу за результатами досліджень, які проводилися [Foster і ін. (*J. Nucl. Med.* 26 (1985), стор.756)], було встановлено, що  $^{111}\text{In}$ -5,10,15,20-тетракіс(4-N-метилпіридині)порфірин (ТМПіП) накопичується не в некротичній ділянці, а в живих крайових шарах, що її оточують. На основі цього можна було б зробити очевидний висновок про наявність взаємодії між порфірином і тканиною, що, однак, не обов'язково відповідає дійсності.

У роботі [Ni і ін., опублікованій в *Circulation*, т. 90, №4, частина 2, стор.1468, Реферат №2512 (1994)], повідомлялося про можливість візуалізації уражених інфарктом ділянок за допомогою марганець-тетрафенілпорфірину (Mn-ТФП) і гадоліній-мезопорфірину (Gd-МП). Відповідно до [заявки WO 95/31219] обидві ці речовини використовувалися для візуалізації інфарктів і некрозів. У цій заявці, авторами якої є Marchal і Ni, йдеться (див. приклад 3), що при використанні сполуки Gd-МП вміст металу в ураженій інфарктом нирці знаходилося на тому ж рівні, що й у неінфарцованому органі, тоді як у міокарді вміст металу в інфарцованій тканині (див. приклад 1) у дев'ять разів перевищувало його вміст у неінфарцованій тканині. Несподіваним є при цьому той факт, що при МРТ співвідношення між інтенсивністю сигналу, який формується інфарцованою тканиною, і інтенсивністю сигналу, який формується здоровою тканиною, в обох випадках знаходився на порівняно високому рівні і становив 2,10 і 2,19 відповідно. Інші металопорфірини описані в [заявці DE 19835082 (на ім'я Schering AG)].

Порфірини мають тенденцію накопичуватися в шкірі, що приводить до її фотосенсибілізації. Подібна сенсибілізація може зберігатися протягом декількох днів, а іноді і протягом декількох тижнів. У цьому полягає небажаний побічний ефект, який

виявляється при застосуванні порфіринів які діагностиків. Крім цього порфірини мають лише винятково низький терапевтичний індекс, оскільки, наприклад, у випадку Mn-ТФПС його дія виявляється тільки при його використанні в дозі 0,2ммоль/кг, тоді як його летальна доза ЛД<sub>50</sub> становить вже 0,5ммоль/кг.

Інші контрастні речовини, які не є похідними порфіринового каркасу і призначені для візуалізації некрозів і інфарктів, описані в [заявках DE 19744003 (на ім'я Schering AG), DE 19744004 (на ім'я Schering AG) і WO 99/17809 (на ім'я EPIX)].

Так, зокрема, у [заявці DE 19744003] описані олігомерні сполуки, які складаються з ядра, з яким зв'язано від 1 до 3 комплексів металів.

У [заявці DE 19744004] описані ліпофільні комплекси металів для візуалізації некрозів і інфарктів. До таких сполук належать металеві комплекси поліамінополікарбонових кислот, поліамінополіфосфонових кислот, порфіринів, тексафіринів, сапфіринів, пептидів.

У поданій на ім'я EPIX [заявці WO 99/17809] описане застосування похідних ДТПК (дітилен-триамінпентаоцтової кислоти) для візуалізації некрозів. Найбільш значимою сполукою при цьому є гадолінійєвий комплекс фосфодієфіру гідроксиметил-ДТПК (MS-325).

Відомо також застосування перфторалкілвмісних комплексів металів як контрастних речовин в МР-томографії. Так, зокрема, у [заявках WO 97/26017 (на ім'я Schering) і WO 99/01161 (на ім'я Schering)] описане застосування перфторалкілвмісних комплексів металів як контрастних речовин в лімфографії. У [заявці WO 99/01161] йдеться, крім того, про придатність цих сполук для візуалізації внутрішньосудинної порожнини (контрастні речовини для візуалізації пулів крові).

У літературі описане також застосування контрастних речовин для індивідуальної візуалізації пухлин і некрозів за допомогою МР-томографії.

Так, зокрема, у [заявці EP 417870 A1] описані сполуки, призначені для діагностики і терапії пухлин. У цій заявці йдеться також про можливість візуалізації інфарктів і ішемій. Однак у вказаній заявці не представлено ніяких експериментально отриманих даних, які підтверджували б подібну можливість. Описані в цій заявці сполуки являють собою хелатні комплекси типів  $\text{N}_2\text{S}_2$  і  $\text{N}_3\text{S}$  з радіоізотопами. Як діагностичний метод у цій заявці згадана сцинтиграфія.

Сцинтиграфія використовується як діагностичний метод і в [заявці DE 19646762]. У цій публікації описані хелатні комплекси металів, що застосовуються як радіосенсибілізатори для терапії зумовлених гіпоксією пухлин і для діагностики зумовлених гіпоксією станів і некрозів. В описовій частині цієї заявки як діагностичні методи згадуються ЯМР-діагностика, рентгенодіагностика і радіонуклідна діагностика.

У [заявці DE 19824653] описані порфірини як речовини, що мають афінність по відношенню до некрозів, призначені для терапії пухлин. У цій заявці йдеться, зокрема, що ці сполуки накопичуються в некротичних і гіпоксичних ділянках пухлин. Такі сполуки можуть застосовуватися в діагности-



чних цілях у вигляді їх металевих похідних з параманітними іонами, відповідно радіоізотопами.

Загальним для обох вказаних заявок - [DE 19646762 і DE 19824653] - є той факт, що в них не передбачена можливість візуалізації некрозів незалежно від візуалізації пухлин (чи навпаки), а можлива лише візуалізація некрозу як частини пухлини.

В основу даного винаходу була покладена задача запропонувати придатні для МР-томографії контрастні речовини, які дозволяли б не лише візуалізувати бляшки, лімфатичні вузли, інфарцовану і некротичну тканину, але і дозволяли б візуалізувати некрози незалежно від візуалізації пухлин (чи навпаки).

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що перфторалкілвмісні комплекси металів, які характеризуються критичною концентрацією міцелутворення менше  $10^{-3}$  молів/л, гідродинамічним діаметром міцел ( $2R_h$ ) більше 1 нм і релаксаційністю протонів у плазмі ( $R^1$ ) більше 10 л/ммоль-с, найвищою мірою придатні для застосування як контрастні речовини в МР-томографії для візуалізації бляшок. Крім цього такі сполуки можуть використовуватися також для візуалізації лімфатичних вузлів, інфарцованої і некротичної тканини, а також для незалежної візуалізації некротичної і пухлинної тканин.

Під придатними для передбаченого винаходом застосування перфторалкілвмісними комплексами металів маються на увазі амфіфільні сполуки, у молекулі яких як неполярний фрагмент є перфторалкільний боковий ланцюг, який необов'язково зв'язаний із усією молекулою ліпофільним лінкером. Полярний фрагмент запропонованих у винаході сполук утворений одним або декількома металевими комплексами і необов'язково присутніми іншими полярними групами.

У водних системах подібні амфіфільні молекули виявляють характерні для традиційних ПАВ (таких, наприклад, як додецилсульфат натрію, ДСН) властивості. Так, наприклад, ці молекули знижують поверхневий натяг води. За допомогою тензіометрії можна визначити так звану критичну концентрацію міцелутворення (ККМ, у молях/л). З цією метою визначають поверхневий натяг залежно від концентрації аналізованої речовини. ККМ можна обчислити на основі характеристики зміни отриманої функції поверхневого натягу (с). Критична концентрація міцелутворення у запропонованих у винаході сполук повинна бути менше  $10^{-3}$  молів/л, переважно менше  $10^{-4}$  молів/л.

Запропоновані у винаході амфіфільні сполуки асоційовані в розчині і представлені у вигляді агрегатів. Розмір ( $2R_h$ ) подібних агрегатів (що мають, наприклад, форму міцел, паличок, облаток і т.п.) можна визначати за допомогою фотонно-кореляційної спектроскопії (ФКС).

Відповідно до цього другим критерієм є гідродинамічний діаметр міцел  $2R_h$ , який повинен бути більше 1 нм. Більш переважними є відповідно до винаходу ті перфторалкілвмісні комплекси мета-

лів, величина  $2R_h$  яких дорівнює або перевищує 3 нм, найбільш переважно перевищує 4 нм.

Методика визначення ККМ, а також фотонно-кореляційна спектроскопія описані в [H.-D. DSrfler, "Grenzflächen- und Kolloidchemie", вид-во VSH, Wernheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, 1994].

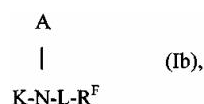
Третім критерієм служить релаксаційність протонів у плазмі ( $R^1$ ) при 40°C і напруженості поля 0,47 тесла. Релаксаційність, яка виражається в [л/ммоль-с], є кількісною мірою, що характеризує зменшення часу релаксації  $T_1$  протонів. Для передбаченого винаходом застосування така релаксаційність повинна бути гранично високою і повинна становити більше 10 л/ммоль-с, переважно більше 13 л/ммоль-с, найбільш переважно більше 15 л/ммоль-с.

Релаксаційність  $R^1$  [л/ммоль-с] запропонованих у винаході контрастних речовин для МР-томографії визначали за допомогою приладу Minispec P 20 фірми Bruker. Виміру проводили при 40°C і напруженості поля 0,47 тесла. Для кожної  $T_1$ -послідовності: 180°-T1-90°, режим "інверсія-відновлення", вимірювання проводили в 8 точках. Як середовище при вимірюваннях використовували бичачу плазму, яка постачається фірмою Kraeber. Концентрація контрастної речовини в аналізованих сумішах становила від 0,30 до 1,16 ммолів/л.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу переважними для застосування є сполуки загальної формули I згідно із пп.8-11 формули винаходу. При цьому мова йде про відомі сполуки, описані у [заявці WO 97/26017]. Спосіб одержання таких сполук також описаний у цій заявці. Несподівано було встановлено, що ці сполуки придатні і для застосування як контрастні речовини при МРТ для візуалізації бляшок. Найбільш переважно при цьому застосовувати сполуки, які представляють собою металеві комплекси I-IV, VI і XI-XIII (див. також таблицю 1).

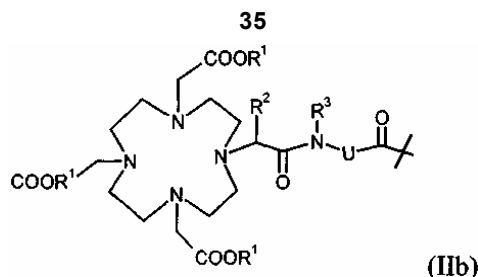
В іншому варіанті здійснення даного винаходу переважними для застосування є сполуки загальної формули Ia згідно із пп.12-21. Ці сполуки відомі й описані в [заявці WO 99/01161]. Однак можливість застосування таких сполук як контрастних речовин при МРТ для візуалізації бляшок дотепер у літературі описана не була. Серед цих сполук особливо переважно застосовувати металевий комплекс XIV (див. таблицю 1).

Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу можна застосовувати макроциклічні перфторалкілні сполуки загальної формули Ib



у якій

K являє собою комплексоутворювач або металевий комплекс загальної формули IIb



де  
R¹ означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70,

R² і R³ означають атом водню, C₁-C₇алкільну групу, бензильну групу, фенільну групу, -CH₂OH або -CH₂-OCH₃ і

U² являє собою залишок L¹, при цьому L¹ і U² незалежно один від одного можуть мати ідентичні або різні значення,

A¹ являє собою атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₃₀алкільну групу, яка необов'язково перервана 1-15 атомами кисню і/або необов'язково заміщена 1-10 гідроксигрупами, 1-2 COOH-групами, фенільною групою, бензильною групою і/або 1-5 -OR⁹-групами, де R⁹ означає атом водню або C₁-C₇алкільний залишок, або -L¹-R¹⁷,

L¹ являє собою лінійну або розгалужену C₁-C₃₀алкіленову групу, яка необов'язково перервана 1-10 атомами кисню, 1-5 -NH-CO-групами, 1-5 -CO-NH-групами, необов'язково заміщеною COOH-групою феніленовою групою, 1-3 атомами сірки, 1-2 -N(B¹)-SO₂-групами і/або 1-2 -SO₂-N(B¹)-групами, де B¹ має вказані для A¹ значення або означає NHCO-групу, CONH-групу, -N(B¹)-SO₂-групу або -SO₂-N(B¹)-групу і/або необов'язково заміщена залишком Rᶠ, і

Rᶠ являє собою лінійний або розгалужений перфторований алкільний залишок формули CₙF₂ₙE,

де

n означає числа від 4 до 30, а

E означає кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, при цьому необов'язково присутні кислотні групи за певних умов можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або амідів амінокислот.

Оскільки запропоновані у винаході сполуки призначені для їх застосування при ЯМР-діагностиці, іон металу групи, яка формує сигнал, повинен бути парамагнітним. До подібних іонів належать насамперед дво- і тривалентні іони елементів порядкових номерів 23-29, 42-46 і 58-70. Як приклад придатних для застосування в вказаних цілях іонів можна назвати іони хрому(III), заліза(II), кобальту(II), нікелю(II), міді(II), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III) і ітербію(III). Найбільш переважні при цьому з урахуванням їх високого магнітного моменту іони гадолінію(III), тербію(III), диспрозію(III), гольмію(III), ербію(III), заліза(III) і марганцю(II).

Переважні іони марганцю(II), заліза(II), заліза(III), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III), гадолінію(III) і ітербію(III), насамперед диспрозію(III).

Алкільні групи, вказані як значення для R², R³, R⁹, можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. Як приклади таких груп можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил і 1,2-диметилпропіл.

Переважними значеннями R², R³ і R⁹ є водень і C₁-C₄алкільні групи, а найбільш переважними є водень і метильна група.

Бензильна і фенільна група, вказані як значення для R², A¹ і B¹, можуть бути заміщені у фенільному кільці. Як замісник при цьому розглядається COOH-група.

Якщо в сполучі формули Ib одночасно присутні залишки L¹ і U², то кожен їх цих залишків L¹ і U² може мати значення, відмінне від значення іншого залишку.

C₁-C₃₀алкіленові групи, вказані як значення для U², можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. Як приклад таких груп можна назвати метилен, етилен, пропілен, ізопропілен, н-бутилен, 1-метилпропілен, 2-метилпропілен, н-пентил, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, 3-метилбутилен і 1,2-диметилпропілен.

Переважними значеннями для U², коли він являє собою алкілен, є C₁-C₁₀алкіленові групи, найбільш переважно C₁-C₄алкіленові групи.

C₁-C₃₀алкільні групи, вказані як значення для A¹, можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,2-диметилпропіл і н-гексил.

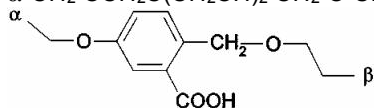
Крім цього C₁-C₃₀алкільні групи, вказані як значення для A¹, можуть бути перервані 1-15 атомами кисню і/або можуть бути заміщені 1-10 гідроксигрупами, 1-5 алкоксигрупами або 1-2 COOH-групами, і відповідно до цього можуть являти собою, наприклад C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₜ-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₜ-C₂H₄-OCH₃, де t=0-13, C₂H₄OH, C₃H₆OH, C₄H₈OH, C₅H₁₀OH, C₆H₁₂OH, C₇H₁₄OH, а також їх розгалужені ізомери, CH(OH)CH₂OH, CH(OH)CH(OH)CH₂OH, CH₂[CH(OH)]ᵤ₁CH₂OH, де u¹=1-10, CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH, C₂H₄CH(OH)CH₂OH, (CH₂)ₛCOOH, де s=1-15, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₜ-C₂H₄COOH, де t=0-13, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₜ-C₂H₄-CₙF₂ₙE, де t=0-13, n=4-20, а E означає атом фтору, водню, хлору, бром або йоду.

Переважними значеннями A¹ є водень, C₁-C₁₀алкіл, C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₓ-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₓ-C₂H₄-OCH₃, де x=0-5, C₂H₄OH, C₃H₆OH, CH₂[CH(OH)]ᵤCH₂OH, де у 1-6, CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH, (CH₂)ᵥCOOH, де w=1-10, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₓ-CH₂COOH, де x=0-5, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)ₓ-C₂H₄-CₙF₂ₙE, де x=0-5, n=4-15, а E означає атом фтору.

Якщо в сполучі загальної формули Ib присутні два залишки L¹-Rᶠ, то вони можуть мати різні, не залежні один від одного значення.

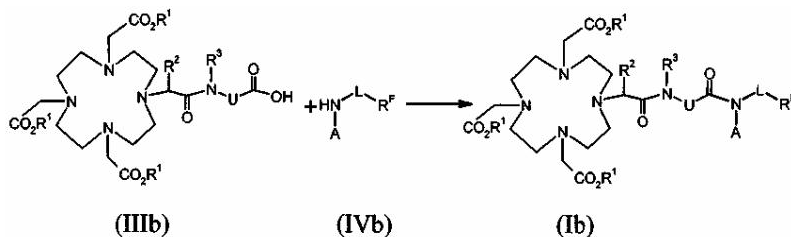
Як приклад значення залишку L¹ можна назвати наступні, при цьому α означає зв'язок з атомом азоту, а β означає зв'язок із залишком Rᶠ: α-(CH₂)ₛ-β, де s=1-15, α-CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)ᵧ-β, де у=1-6, α-CH₂-(O-CH₂-CH₂)ᵧ-β, де у=1-6, α-CH₂-NH-CO-β,

$\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ , H-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) <sub>$\gamma$</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ , де  $\gamma=1-6$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ , при цьому фенолінова група приєднана в положенні 1,4 або 1,3,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(OC<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -(CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -(CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,



$\alpha$ -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NHCO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -NH-CO-CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>]-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(OH)(CH<sub>2</sub>OH)]-SO<sub>2</sub>- $\beta$ .

Переважають, зокрема, такі залишки:  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) <sub>$\gamma$</sub> - $\beta$ , де  $\gamma=1-6$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) <sub>$\gamma$</sub> - $\beta$ , де  $\gamma=1-6$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-SO<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O) <sub>$\gamma$</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ , де  $\gamma=1-6$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(OC<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ ,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- $\beta$ .



Необов'язково активовану in situ карбонову кислоту формули IIIb, у якій R<sup>1</sup> являє собою еквівалент іона металу, піддають взаємодії в умовах реакції сполучення з аміном формули IVb з одержанням аміду формули Ib.

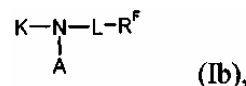
Відповідно до винаходу найбільш переважні залишки L<sup>1</sup>, вказані в наведених нижче в прикладах сполуках.

До значень U<sup>2</sup> належать наведені вище залишки як значення L<sup>1</sup> і вказані як переважні і найбільш переважні залишки, а також наведені вище для значення "алкілен" і за певних умов вказані як переважні і найбільш переважні залишки, за умови, що в а-положенні не повинен бути присутнім атом азоту, а в кінцевому положенні (β-положенні) не повинна бути присутньою SO<sub>2</sub>- або CO-група.

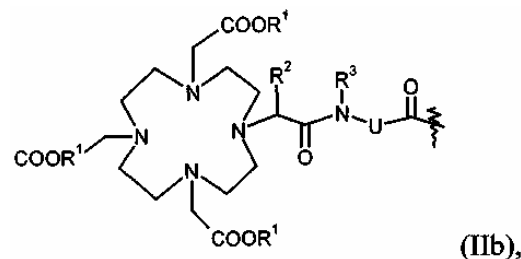
Переважаючими значеннями залишку V<sup>1</sup> є водень, лінійні або розгалужені C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкільні залишки, які необов'язково перервані 1-5 атомами кисню і/або необов'язково заміщені 1-5 гідроксигрупами, 1-2 COOH-групами, необов'язково заміщеною COOH-групою фенольною групою, бензильною групою і/або 1-5 -(OR<sup>9</sup>-групами, де R<sup>9</sup> являє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкільний залишок.

Переважаючими значеннями залишку R<sup>F</sup> є лінійні або розгалужені перфторовані алкільні залишки формули C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E, у якій n означає числа від 4 до 15, а E являє собою кінцевий атом фтору.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули Ib



у якій K являє собою комплексоутворювач або комплекс металу загальної формули IIb



можна одержувати за розглянутими нижче методами.

Метод А

Карбонова кислота формули IIIb уже містить еквівалент іона металу R<sup>1</sup>.

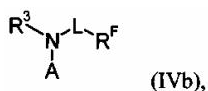
Цей метод одержання металевих комплексів амідів карбонових кислот відомий з [DE 19652386].

Використовувану в реакції сполучення суміш, що складається з металевого комплексу карбонової кислоти IIIb, присутні у якій за певних умов карбокси- і/або гідроксигрупи представлені в захище-

ній формі, і принаймні однієї речовини, яка сприяє розчиненню, в кількості до 5, переважно від 0,5 до 2, молярних еквіваленти у перерахунку на металевий комплекс карбонової кислоти, або можна одержувати на попередній реакційній стадії, виділяти (наприклад шляхом упарювання, сублімаційного сушіння або розпилювального сушіння або водного розчину компонентів, що змішується з водою, або ж шляхом осадження з подібного розчину органічним розчинником) і потім піддавати взаємодії в ДМСО з дегідратуючим реагентом (осушувачем) і необов'язково з допоміжним агентом сполучення, або можна одержувати *in situ* необов'язково за рахунок додавання до суспензії металевого комплексу карбонової кислоти в ДМСО речовини(речовин), що сприяє(-ють) розчиненню, дегідратуючого реагенту і необов'язково допоміжного агента сполучення.

Отриманий одним з цих методів реакційний розчин для його попередньої обробки (активування кислоти) протягом 1-24 год, переважно 3-12 год, витримують при температурі від 0 до 50°C, переважно при кімнатній температурі.

Після цього в реакційний розчин додають амін загальної формули IVb



у якій залишки  $R^3$ ,  $L^1$ ,  $R^F$  і  $A^1$  мають вказані вище значення, який використовують без розчинника або в розчиненому вигляді, наприклад у диметилсульфоксиді, спиртах, таких як метанол, етанол, ізопропанол або їх суміші, формамід, диметилформамід, вода або суміші вказаних розчинників, переважно в диметилсульфоксиді, у воді або в змішаних з водою розчинниках. Потім для утворення аміду отриманий таким шляхом реакційний розчин витримують для проведення реакції сполучення при температурі від 0 до 70°C, переважно від 30 до 60°C, протягом 1-48 год, переважно 8-24 год.

У деяких випадках, як було встановлено, амін переважно використовувати в реакції у вигляді його солі, наприклад у вигляді гідроброміду або гідрохлориду. Для вивільнення аміну додають основу, таку, наприклад, як триетиламін, діізопропілетиламін, N-метилморфолін, піридин, трипропіламін, трибутиламін, гідроксид літію, карбонат літію, гідроксид натрію або карбонат натрію.

Після цього усе ще присутні за певних умов захисні групи відщеплюють.

Реакційний продукт виділяють відомими методами, переважно осадженням органічними розчинниками, переважно ацетоном, 2-бутанолом, діетиловим ефіром, етиловим ефіром оцтової кислоти, метил-трет-бутиловим ефіром, ізопропанолом або їх сумішами. Наступне очищення можна проводити, наприклад, шляхом хроматографії, кристалізації або ультрафільтрації.

Для застосування як речовини, що сприяють розчиненню, придатні солі лужних металів, солі лужноземельних металів, солі триалкіламонію, солі тетраалкіламонію, сечовини, N-гідроксидіміди, гідроксиарилтриазоли, заміщені феноли і солі ге-

тероциклічних амінів. При цьому як конкретні приклади можна назвати хлорид літію, бромід літію, йодид літію, бромід натрію, йодид натрію, метансульфонат літію, метансульфонат натрію, п-толуолсульфонат літію, п-толуолсульфонат натрію, бромід калію, йодид калію, хлорид натрію, бромід магнію, хлорид магнію, йодид магнію, п-толуолсульфонат тетраетиламонію, п-толуолсульфонат тетраметиламонію, п-толуолсульфонат піридинію, п-толуолсульфонат триетиламонію, 2-морфоліноетилсульфонову кислоту, 4-нітрофенол, 3,5-динітрофенол, 2,4-дихлорфенол, N-гідроксисукцинімід, N-гідроксифталімід, сечовину, тетраметилсечовину, N-метилпіролідон, формамід, а також циклічні сечовини, при цьому серед вказаних вище п'ять перших з них переважні.

Як дегідратуючі реагенти можна використовувати усі відомі фахівцям засоби. При цьому як приклад можна назвати карбодііміди й онієві реагенти, такі як дициклогексилкарбодіімід (ДЦКД), 1-етил-3-(3-

диметиламінопропіл)карбодіімідгідроксихлорид (ЕДК), гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (БОФ) і гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (ГБТУ), переважно ДЦКД.

Нижче як приклад представлені літературні джерела, у яких описані прийнятні методи:

- активування карбонових кислот: [оглядова інформація в Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, том XV/2, вид-во Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (i J. Chem. Research (S) 1996, стор.302)];

- активування карбодіімідами: [R. Schwyzer i H. Kappeler, Helv. 46 (1963), стор.1550];

- [E. Wunsch i ін., B. 100 (1967), стор.173];

- активування карбодіімідами/гідроксисукцинімідом: [J. Am. Chem. Soc. 86 (1964), стор.1839, а також J. Org. Chem. 53 (1988), стор.3583, Synthesis 453 (1972)];

- ангідридний метод, 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін: [B. Belleau i ін., J. Am. Chem. Soc. 90 (1968), стор.1651, H. Kunz i ін., Int. J. Pept. Prot. Res., 26 (1985), стор.493, i J. R. Voughn, Am. Soc. 73 (1951), стор.3547];

- імідазоліний метод: [B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91 (1969), стор.2691];

- методи з хлорангідридами кислот, тіонілхлорид: [Helv., 42 (1959), стор.1653];

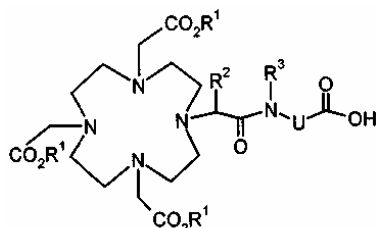
- оксалілхлорид: [J. Org. Chem., 29 (1964), стор.843].

Для застосування як необов'язково використовувани допоміжні агенти сполучення придатні усі відомі фахівцям агенти [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, т XV/2, вид-во Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974]. Як приклад при цьому можна назвати 4-нітрофенол, N-гідроксисукцинімід, 1-гідроксибензотриазол, 1-гідрокси-7-азабензотриазол, 3,5-динітрофенол і пентафторфенол. Серед цих сполук переважні 4-нітрофенол і N-гідроксисукцинімід, а найбільш переважним є перший із вказаних агентів.

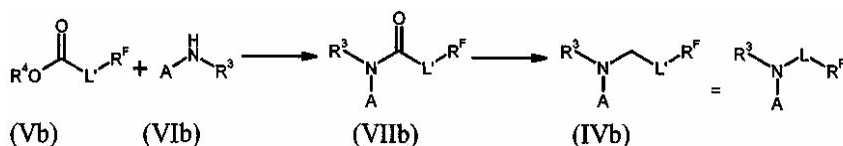
Захисні групи відщеплюють за відомими методами, наприклад шляхом гідролізу, гідрогенолізу,

лужного омилення складних ефірів лугом у водно-спиртовому розчині при температурі від 0 до 50°C, кислотного омилення мінеральними кислотами або - у випадку, наприклад, складних трев-бутилових ефірів - за допомогою трифтороцтової кислоти [Protective Groups in Organic Synthesis, 2-е вид., T.W. Greene і P.G.M. Wuts, вид-во John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991], а у випадку простих бензилових ефірів - за допомогою водню в присутності паладію на вугіллі.

Спосіб одержання вихідного матеріалу, тобто сполук формули IIIb



(IIIb),



де  $R^F$ ,  $A$ ,  $L$  і  $R^3$  мають вказані вище значення,  $L$  має вказані для групи  $L$  значення, у якій ще відсутня  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-група, і

$R^9$  означає водень або металну групу.

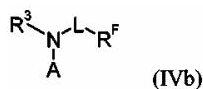
Кислоту формули Vb перед її взаємодією з аміном формули VIb активують за методами, уже розглянутими вище для активування карбонової кислоти формули IIIb і описаними у літературі. Якщо  $R^9$  означає металну групу, то проводять аміноліз.

Сполуки загальної формули Vb являють собою наявні в продажі продукти (Fluorochem, ABCR) або їх одержують за способом, описаним в [DE 19603033].

Сполуки формули VIb являють собою наявні в продажі продукти (Fluorochem, ABCR) або їх можна одержувати за методом, описаним в [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, т.XI/2,

відомий з [DE 19652386].

Аміни загальної формули IVb



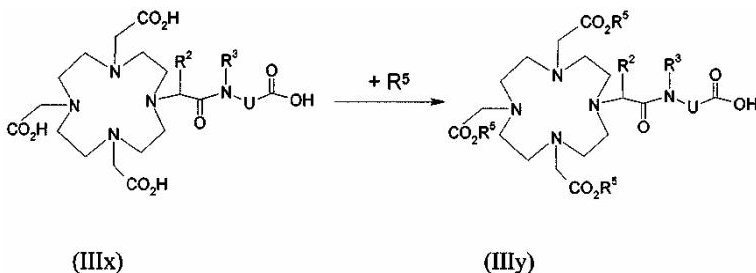
являють собою наявні в продажі продукти (Fluorochem, ABCR) або їх можна одержувати наступним методом зі сполук загальної формули Vb взаємодією з аміном загальної формули VIb і наступним відновленням сполук загальної формули VIIb:

розділ "Stickstoffverbindungen", вид-во Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, стор.680; J.E. Rickman і T. Atkins, Am. Chem. Soc, 96 (1974), стор.2268; F. Chavez і A.D. Sherry, J. Org. Chem., 54 (1989), стор.2990].

Сполуки загальної формули IVb одержують за відомим методом [Helv. Chim. Acta, 77 (1994), стор.23] відновленням сполук загальної формули VII, наприклад, дибораном або алюмогідридом літію і наступним відщепленням захисних груп.

Метод Б

Вихідним матеріалом служить карбонова кислота формули IIIx, де  $R^1$  означає водень, яка ще не містить еквівалент іона металу  $R^1$ . Карбоксильні групи захищають відомими методами з одержанням сполуки формули IIIy, де  $R^5$  являє собою будь-яку прийнятну захисну групу, а  $R^5$  являє собою її попередник.

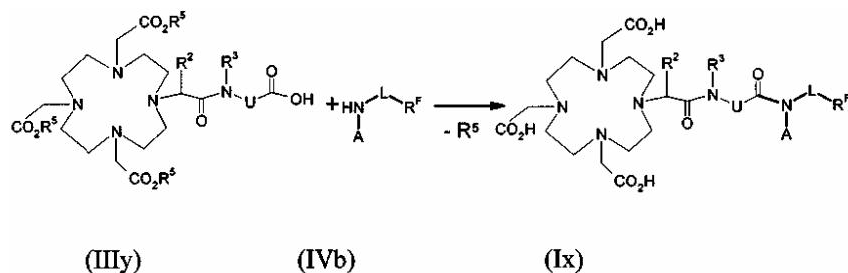


(IIIx)

(IIIy)

Як карбоксизахисні групи можуть розглядатися, наприклад, лінійні або розгалужені C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільні, арильні й аралкільні групи, наприклад метильна, етильна, пропільна, бутильна, феніль-

на, бензильна, дифенілметильна, трифенілметильна, біс(п-нітрофеніл)метильна, а також триалкілсилільна групи. Переважна трет-бутильна група.



Взаємодія захищеної карбонової кислоти формули IIIy з аміном формули IVb і відщеплення захисних груп проводять за описаною для методу А методикою і на наступній стадії отриману карбонову кислоту формули Ix додатково піддають взаємодії принаймні з одним оксидом металу або однією сіллю металу необхідного з порядковим номером, як це описано, наприклад, у [DE 19525924].

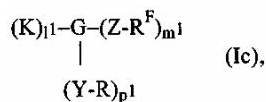
Якщо отриманий за методом А або методом Б комплекс металу усе ще містить вільні COOH-групи, то ці групи можуть бути також представлені у вигляді солей фізіологічно прийнятних неорганічних або органічних основ.

Можливо ще присутні вільні карбоксигрупи в цьому випадку нейтралізують за допомогою неорганічних основ (наприклад гідроксидів, карбонатів або бікарбонатів), наприклад, натрію, калію, літію, магнію або кальцію, і/або органічних основ, зокрема первинних, вторинних і третинних амінів, таких, наприклад, як етаноламін, морфолін, глюкамін, N-метил- і N,N-диметилглюкамін, а також основних амінокислот, таких, наприклад, як лізин, аргінін і орнітин, амідів або первинно нейтральних або кислих амінокислот.

Найбільш переважними для передбаченого винаходу застосування є металеві комплекси V, VII, VIII, IX і X (див. таблицю 1).

Ці сполуки загальної формули Ib при їх застосуванні як контрастні речовини в МРТ особливо придатні для візуалізації бляшок.

Відповідно до іншого переважного варіанта здійснення винаходу можна використовувати перфторалкілвмісні комплекси з залишками цукрів загальної формули Ic

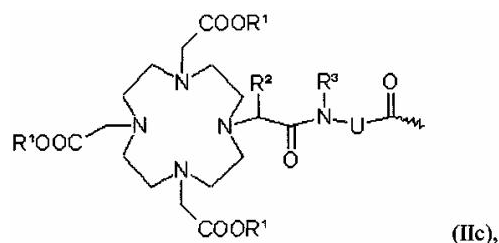


у якій

R означає приєднаний через 1-OH- або 1-SH-положення моно- або олігосахаридний залишок,

R<sup>F</sup> означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули -C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>E, де E являє собою кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а n означає числа 4-30,

K означає металевий комплекс загальної формули IIc

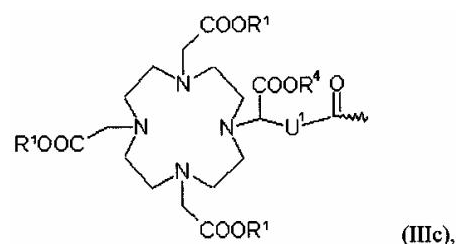


у якій

R<sup>1</sup> являє собою атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70, за умови, що принаймні два радикали R<sup>1</sup> означають еквіваленти іонів металів,

R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, бензил, феніл, -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> і

U являє собою -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-ω-, феніленову групу, -CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>COOH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-ω-, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-CH<sub>2</sub>-ω- або необов'язково перервану одним або декількома атомами кисню, 1-3 -NHCO-групами, 1-3 -CONH-групами і/або заміщену 1-3 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>COOH-групами C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкіленову або C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-групу, при цьому ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули IIIc

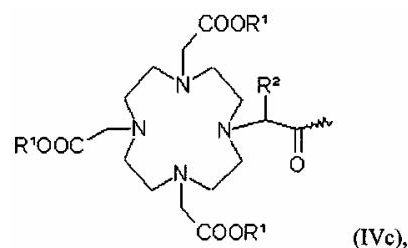


у якій

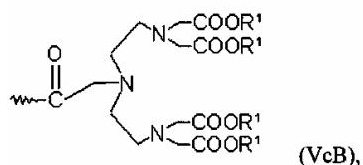
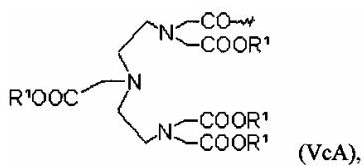
R<sup>1</sup> має вищевказані значення,

R<sup>4</sup> означає водень або вказаний для R<sup>1</sup> еквівалент іона металу і

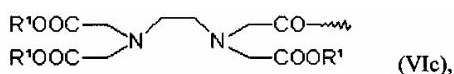
U<sup>1</sup> означає -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, де ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули IVc



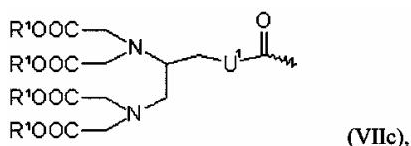
у якій  $R^1$  і  $R^2$  мають вказані вище значення,  
або загальної формули VcA або VcB



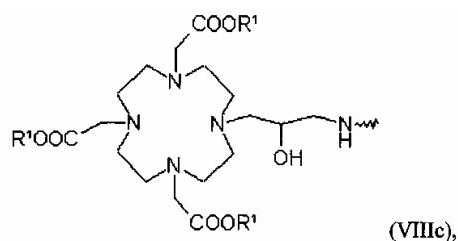
у якій  $R^1$  має вказані вище значення,  
або загальної формули VIc



у якій  
 $R^1$  має вказані вище значення,  
або загальної формули VIIc



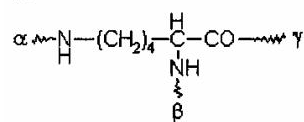
у якій  
 $R^1$  має вказані вище значення, а  
 $U^1$  означає  $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ , де  $\omega$  означає місце  
приєднання до  $-CO-$ ,  
або загальної формули VIIIc



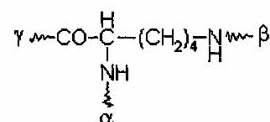
у якій  $R^1$  має вказані вище значення,  
при цьому необов'язково присутні в залишку К  
вільні кислотні групи необов'язково можуть бути  
представлені у вигляді солей органічних і/або не-  
органічних основ або амінокислот або у вигляді  
амідів амінокислот,

Г у тому випадку, якщо К означає металевий  
комплекс IIc-VIc, являє собою принаймні трикрат-  
но функціоналізований залишок, вибраний з на-  
ступних залишків а)-j):

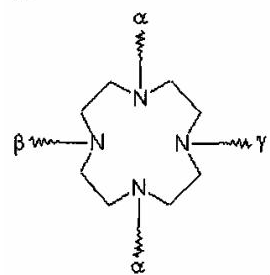
(a)



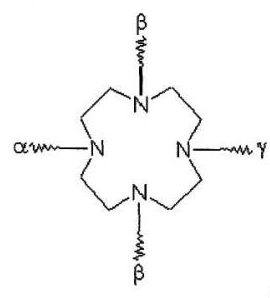
(b)



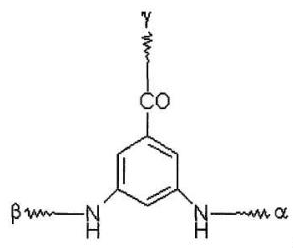
(c)



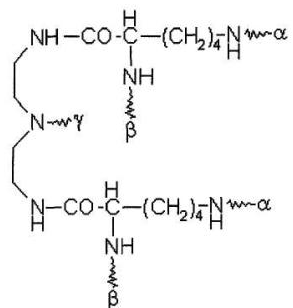
(d)



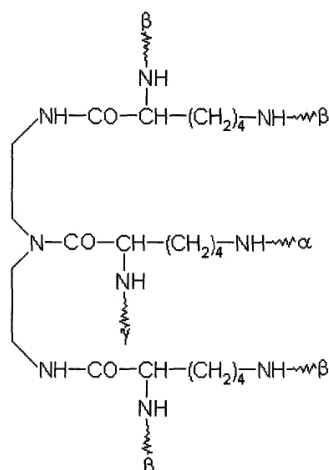
(e)



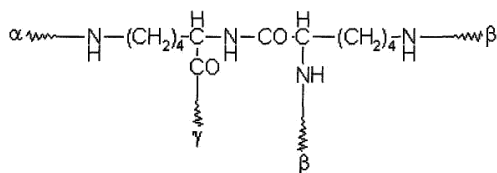
(f)



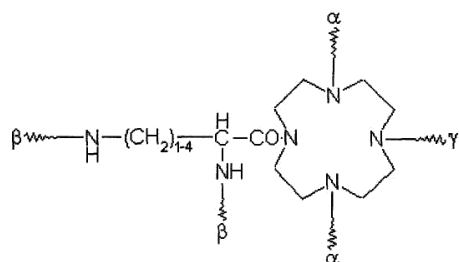
(g)



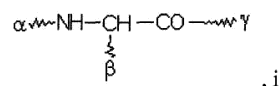
(h)



(i)

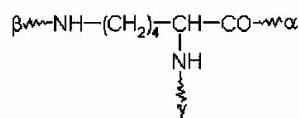


(j)

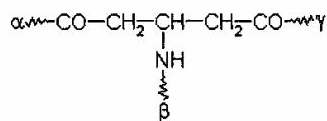


G у тому випадку, якщо K означає металевий комплекс VIIIc, являє собою принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний із залишків k) і l):

(k)



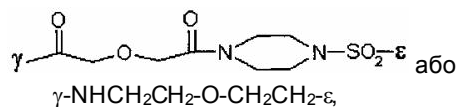
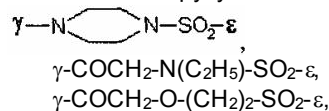
(l)



при цьому  $\alpha$  означає місце приєднання G до комплексу K,  $\beta$  означає місце приєднання G до

залишку Y, а  $\gamma$  означає місце приєднання G до залишку Z,

$\gamma$  означає  $-\text{CH}_2-$ ,  $\delta-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CO}-\beta$ ,  $\delta-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  або  $\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$ , де  $\delta$  означає місце приєднання до залишку цукру R, а  $\beta$  означає місце приєднання до залишку G, Z означає групу



де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку  $\text{R}^F$ ,

$l^1$ ,  $m^1$  незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2 і

$r^1$  означає цілі числа від 1 до 4.

Оскільки запропоновані у винаході сполуки призначені для їх застосування при ЯМР-діагностиці, іон металу групи, яка формує сигнал, повинен бути парамагнітним. До подібних іонів належать насамперед дво- і тривалентні іони елементів порядкових номерів 23-29, 42-46 і 58-70. Як приклад придатних для застосування вказаних цілях іонів можна назвати іони хрому(III), заліза(II), кобальту(II), нікелю(II), міді(II), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III) і ітербію(III). Найбільш переважні при цьому з урахуванням їх високого магнітного моменту іони гадолінію(III), тербію(III), диспрозію(III), гольмію(III), ербію(III), заліза(III) і марганцю(II).

Переважні іони марганцю(II), заліза(II), заліза(III), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III), гадолінію(III) і ітербію(III), насамперед диспрозію(III).

Присутні за певних умов у  $\text{R}^1$  кислотні атоми водню, тобто атоми, які не заміщені центральним іоном, необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на катіони неорганічних і/або органічних основ або амінокислот або амідів амінокислот.

Як приклад прийнятних неорганічних катіонів можна назвати іон літію, іон калію, іон кальцію і насамперед іон натрію. Прийнятними катіонами органічних основ є, зокрема, такі первинних, вторинних або третинних амінів, таких, наприклад, як етаноламін, діетаноламін, морфолін, глюкамін, N,N-диметилглюкамін і насамперед N-метилглюкамін. Як приклад прийнятних катіонів амінокислот можна назвати катіони лізину, аргініну й орнітину, а також амідів в іншому кислих або нейтральних амінокислот.

До найбільш переважних сполук загальної формули Ic належать сполуки, які містять макроцикл K загальної формули IIc.

Залишок U у металевому комплексі K переважно означає  $-\text{CH}_2-$  або  $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$ , де  $\omega$  являє собою місце приєднання до  $-\text{CO}-$ .

Вказані як значення  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  алкільні групи в макроциклі загальної формули IIc можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. При цьому як при-



клади можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,2-диметилпропіл. Переважно  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного означають водень або  $C_1$ - $C_4$ алкіл.

В одному з особливо переважних варіантів  $R^2$  означає метил, а  $R^3$  означає водень.

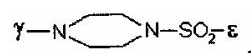
Вказана як значення  $R^2$  або  $R^3$  бензильна група або фенільна група в макроциклі K загальної формули Іс може бути також заміщена в кільці.

Залишок R у загальній формулі Іс означає приєднаний через 1-OH- або 1-SH-положення моно- або олігосахаридний залишок або залишок тіоцукру, причому в цьому випадку відповідно до винаходу мова може також йти про дезоксицукри, які замість однієї або більше OH-груп містять Н-атом. В одному з переважних варіантів здійснення винаходу R означає моносахаридний залишок з 5 або 6 С-атомами, переважно глюкозу, манозу, галактозу, рибозу, арабінозу або ксилозу або їх дезоксицукри, такі, наприклад, як 6-дезоксигалактоза (фукоза) або 6-дезоксиманоза (рамноза), або їх тіоцукри, при цьому найбільш переважна глюкоза, маноза і галактоза.

Серед запропонованих у винаході сполук загальної формули Іс переважні далі сполуки, у яких  $R^F$  означає  $-C_nF_{2n+1}$ . При цьому n переважно означає числа від 4 до 15. Найбільш переважні залишки  $-C_4F_9$ ,  $-C_6F_{13}$ ,  $-C_8F_{17}$ ,  $-C_{12}F_{25}$  і  $-C_{14}F_{29}$ , а також залишки розглянутих у прикладах сполук.

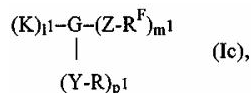
Принаймні трикратно функціоналізований залишок G у загальній формулі Іс, що є "скелетом", в одному з переважних варіантів здійснення винаходу означає залишок лізину (а) або (b).

Y і Z являють собою вказаний для загальної формули Іс лінкер, при цьому незалежно один від одного Z переважно означає групу

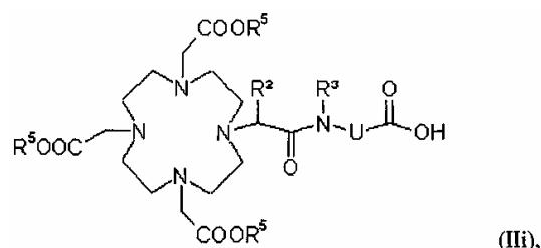


а Y переважно означає групу  $\delta-CH_2CO-\beta$ .

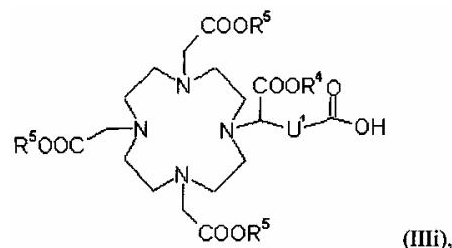
Спосіб одержання перфторалкілвісних комплексів металів із залишками цукрів загальної формули Іс



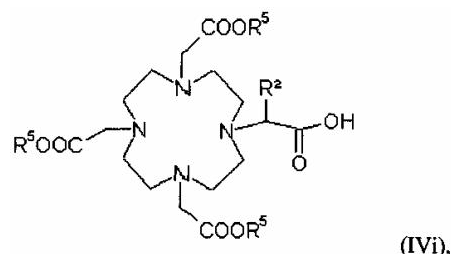
у якій K означає один з металевих комплексів загальних формул ІІс-VІІс, а G являє собою одну з груп формул а)-j), при цьому Y, Z, R,  $R^F$ ,  $m^1$ ,  $p^1$  і  $l^1$  мають вказані вище значення, полягає в тому, що карбонову кислоту загальної формули ІІі



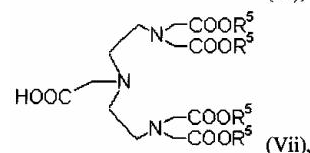
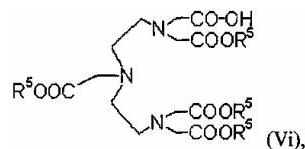
у якій  $R^5$  означає еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70 або карбоксизахисну групу, а  $R^2$ ,  $R^3$  і U мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули ІІіі



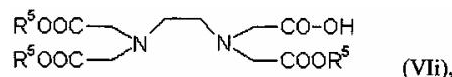
у якій  $R^4$ ,  $R^5$  і  $U^1$  мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули ІVі



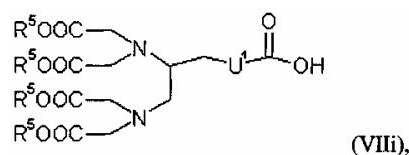
у якій  $R^5$  і  $R^2$  мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Vі або Vіі



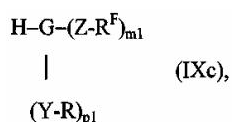
де  $R^5$  має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Vіі



у якій  $R^5$  має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VІІі

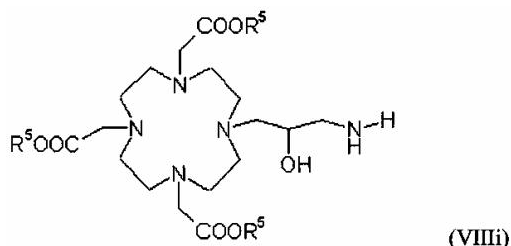


у якій  $R^5$  і  $U^1$  мають вказані вище значення, необов'язково в активованій формі піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з аміном загальної формули ІХс

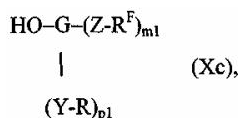


у якій G означає одну з груп формул a)-j), а i R, R<sup>F</sup>, Y, Z, m<sup>1</sup> і p<sup>1</sup> мають вказані вище значення, і потім при необхідності відщеплюють присутні за певних умов захисні групи з одержанням у результаті комплексу металу загальної формули Ic або, якщо R<sup>5</sup> являє собою захисну групу, після відщеплення таких захисних груп на наступній стадії піддають взаємодії за відомою методикою принаймні з одним оксидом металу або сіллю металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70, після чого при необхідності присутні за певних умов кислотні атоми водню заміщають катіонами неорганічних і/або органічних основ, амінокислот або амідів амінокислот.

Спосіб одержання запропонованих у винаході сполук загальної формули Ic, у якій K означає комплекс металу загальної формули VIIIc, а G являє собою групу формули k) або l), полягає в тому, що амін загальної формули VIIIi



у якій R<sup>5</sup> означає еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70 або карбоксизахисну групу, піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з необов'язково активованою карбоною кислотою загальної формули Xc



у якій G означає групу формули k) або l), а R, R<sup>F</sup>, Y, Z, m<sup>1</sup> і p<sup>1</sup> мають вказані вище значення, і потім при необхідності відщеплюють присутні за певних умов захисні групи з одержанням у результаті комплексу металу загальної формули Ic або, якщо R<sup>5</sup> являє собою захисну групу, після відщеплення таких захисних груп на наступній стадії піддають взаємодії за відомою методикою принаймні з одним оксидом металу або сіллю металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70, після чого при необхідності присутні за певних умов кислотні атоми водню заміщають катіонами неорганічних і/або органічних основ, амінокислот або амідів амінокислот.

Використовувані в описаних вище реакціях карбонові кислоти загальних формул Ii-VIIIi або є відомими сполуками, або їх одержують за описаними у прикладах методам. Так, зокрема, спосіб

одержання карбонових кислот загальної формули Iii відомий з [DE 19652386]. Спосіб одержання карбонових кислот загальної формули IVi описаний у [DE 19728954].

Попередником сполук загальної формули VcA є N<sup>3</sup>-(2,6-діоксоморфоліноетил)-N<sup>6</sup>-(етоксикарбонілметил)-3,6-діазпробова кислота, яка описана в [EP 263059].

Сполуки загальної формули VcB є похідними ізомерної діетилентриамінпентаоцтової кислоти (ДТПК), яка приєднана через оцтову кислоту, яка знаходиться біля центрального N-атома. Ця ДТПК описана в [DE 19507819 і DE 19508058].

Сполуки загальної формули VIc є похідними N-(карбоксиметил)-N-[2-(2,6-діоксо-4-морфолініл)етил]гліцину, спосіб одержання якого описаний у [J. Am. Oil. Chem. Soc, 59 (2) (1982), стор.104-107].

Сполуки загальної формули VIc є похідними 1-(4-карбоксиметоксибензил)етилендіамінтетраоцтової кислоти, яка описана в [патенті US 4622420].

Використовувані як вихідні речовини пербензиловані цукрові кислоти можна одержувати аналогічно до методу, описаному в [Lockhoff у Angew. Chem., 110, №24 (1998), стор.3634 і далі]. Так, наприклад, 1-О-оцтову кислоту одержують з пербензилглюкози в дві стадії, а саме, через трихлорацетимідат і взаємодію з етиловим ефіром гідроксіоцтової кислоти, при каталізі за допомогою BF<sub>3</sub> у ТГФ із наступним омиленням за допомогою NaOH у MeOH/ТГФ.

В одному з переважних варіантів використовувані як вихідні речовини пербензиловані цукрові кислоти можна також одержувати розчиненням пербензилованого 1-ОН-цукру в органічному розчиннику, що не змішується з водою, з наступною взаємодією з алкілувальним агентом загальної формули XIc



де Nu являє собою нуклеофоб, L означає -(CH<sub>2</sub>)<sub>(1-5)</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CHOH-, -CH(CHOH-CH<sub>2</sub>OH)-CHOH-CHOH-, а Sg являє собою захисну групу, у присутності основи і необов'язково міжфазного каталізатора. Алкілувальний агент загальної формули XIc може містити як нуклеофоб, наприклад, -Cl, -Br, -J, -OTs, -OMs, -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> або -OSO<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>. Під захисною групою мається на увазі звичайно використовувана в подібних цілях кислотозахисна група. Такі захисні групи добре відомі фахівцям [див., наприклад, Protective Groups in Organic Syntheses, T.W. Greene і P.G.M. Wuts, 2-е вид., вид-во John Wiley & Sons Inc., New York 1991].

Розглянуту вище взаємодію можна проводити при температурі від 0 до 50°C, переважно від 0°C до кімнатної температури. Тривалість реакції становить від 10хв до 24год, переважно від 20хв до 12год.

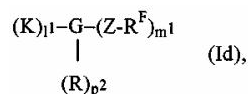
Основу додають або у твердому вигляді, переважно у вигляді тонкоподібленого порошку, або у вигляді 10-70%-ного, переважно 30-50%-ного водного розчину. Переважними основами при цьому є NaOH і KOH.

Як органічний розчинник, що не змішується з водою, в запропонованому у винаході методі алкілювання можна використовувати, наприклад, толуол, бензол, CF<sub>3</sub>-бензол, гексан, циклогексан, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, дихлорметан, МТБ або їх суміші.

Як міжфазні каталізatori у запропонованому у винаході способі використовують відомі за їх застосуванням з цією метою солі четвертинної амонієвої основи або фосфонію або ж краун-ефіри, такі, наприклад, як [15]-краун-5 або [18]-краун-6. Переважні при цьому солі четвертинної амонієвої основи з чотирма ідентичними або різними вуглеводневими групами в катіона, вибраними з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу і ізобутилу. Вуглеводневі групи в катіона повинні бути досить великими для того, щоб забезпечити хорошу розчинність алкілувального агента в органічному розчиннику. Відповідно до винаходу найбільш переважно при цьому використовувати N(бутил)<sub>4</sub><sup>+</sup>-Cr<sup>-</sup>, N(бутил)<sub>4</sub><sup>+</sup>-HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, а також N(метил)<sub>4</sub><sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>.

Серед сполук загальної формули Ic найбільш переважно використовувати відповідно до винаходу металевий комплекс XV, представлений у таблиці 1 (приклад 1).

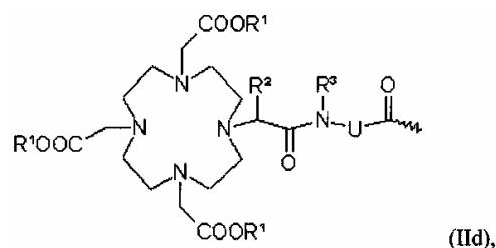
Згідно із ще одним переважним варіантом здійснення винаходу пропонується використовувати перфторалкілвмісні комплекси з полярними залишками загальної формули Id



у якій

R<sup>F</sup> означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули -C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>E, де E являє собою кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а n означає числа 4-30,

K означає металевий комплекс загальної формули IId



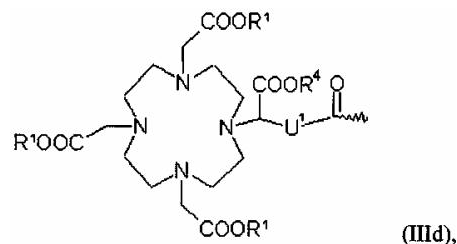
у якій

R¹ означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70, за умови, що принаймні два радикали R¹ означають еквіваленти іонів металів,

R² і R³ незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, бензил, феніл, -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> і

U означає -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-(O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-ω-, феніленову групу, -CH<sub>2</sub>NHCO-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>COOH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-ω-, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-CH<sub>2</sub>-ω- або необов'язково перервану одним або декількома атомами кисню, 1-3 -NHCO-групами, 1-3 -CONH-групами і/або заміщену 1-3 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>COOH-

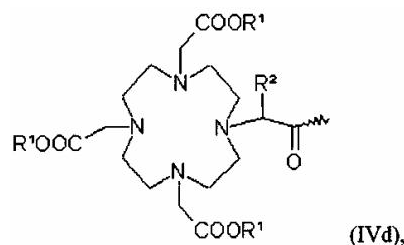
групами C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкіленову або C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-групу, де ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули IIIId



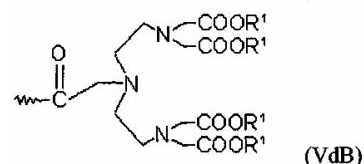
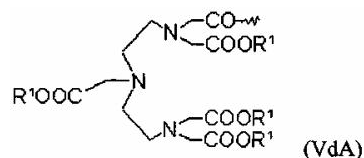
у якій

R¹ має вказані вище значення, R⁴ означає водень або вказаний для R¹ еквівалент іона металу і

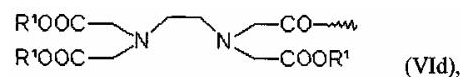
U¹ означає -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, де ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули IVd



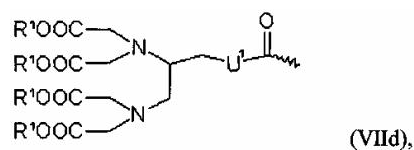
у якій R¹ і R² мають вказані вище значення, або загальної формули VdA або VdB



де R¹ має вказані вище значення, або загальної формули VId



де R¹ має вказані вище значення, або загальної формули VIId

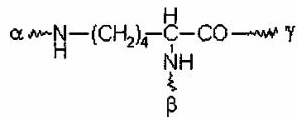


у якій

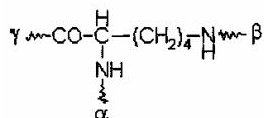
R¹ має вказані вище значення, а

U<sup>1</sup> означає -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, де ω означає місце приєднання до -CO-, при цьому необов'язково присутні в залишку К вільні кислотні групи необов'язково можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або у вигляді амідів амінокислот, G означає принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний з наступних залишків а)-і):

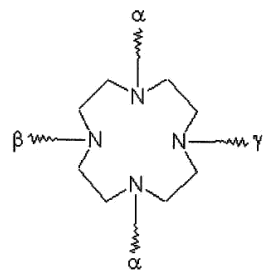
(a)



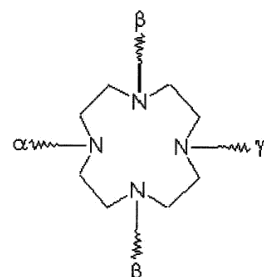
(b)



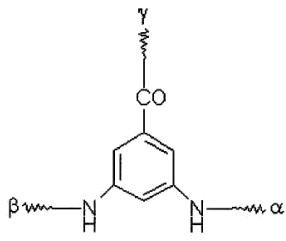
(c)



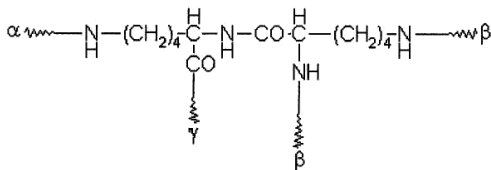
(d)



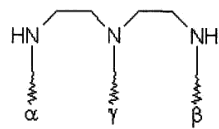
(e)



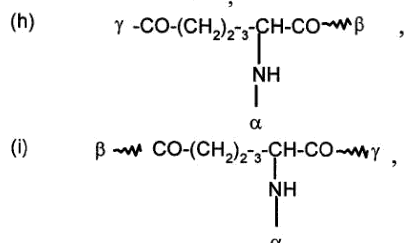
(f)



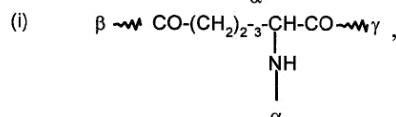
(g)



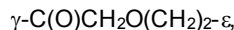
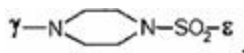
(h)



(i)



де α означає місце приєднання G до комплексу К, β означає місце приєднання G до залишку R, а γ означає місце приєднання G до залишку Z, Z означає групу



де γ означає місце приєднання Z до залишку G, а ε означає місце приєднання Z до перфторованого залишку R<sup>F</sup>,

R являє собою полярний залишок, вибраний з комплексів К загальних формул IId-VId, причому в цьому випадку R<sup>1</sup> означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 20, 23-29, 42-46 або 58-70, а залишки R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, U і U<sup>1</sup> мають вказані вище значення, або являє собою залишок фолієвої кислоти або приєднаний через -CO-, SO<sub>2</sub>- або прямий зв'язок до залишку G вуглецевий ланцюг з 2-30 C-атомами, який є прямим або розгалуженим, насиченим або ненасиченим і який необов'язково перерваний 1-10 атомами кисню, 1-5 -NHCO-групами, 1-5 -CONH-групами, 1-2 атомами сірки, 1-5 -NH-групами або 1-2 феніленовими групами, які необов'язково можуть бути заміщені 1-2 OH-групами, 1-2 NH<sub>2</sub>-групами, 1-2 -COOH-групами або 1-2 -SO<sub>3</sub>H-групами, або необов'язково заміщений 1-8 OH-групами, 1-5 -COOH-групами, 1-2 SO<sub>3</sub>H-групами, 1-5 NH<sub>2</sub>-групами, 1-5 Si-C<sub>4</sub>алкоксигрупами, і

i<sup>1</sup>, m<sup>1</sup>, p<sup>2</sup> незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2.

Оскільки запропоновані у винаході сполуки призначені для їх застосування при ЯМР-діагностиці, іон металу групи, яка формує сигнал, повинен бути парамагнітним. До подібних іонів належать насамперед дво- і тривалентні іони елементів порядкових номерів 23-29, 42-46 і 58-70. Як приклад придатних для застосування в вказаних цілях іонів можна назвати іони хрому(III), заліза(II), кобальту(II), нікелю(II), міді(II), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III) і ітербію(III). Найбільш переважні при цьому з урахуванням їх високого магнітного моменту іони гадолінію(III), тербію(III), диспрозю(III), гольмію(III), ербію(III), заліза(III) і марганцю(II).

Переважні іони марганцю(II), заліза(II), заліза(III), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III),

гадолінію(III) і ітербію(III), насамперед диспро-  
зію(III).

Присутні за певних умов у  $R^1$  кислотні атоми водню, тобто атоми, які не заміщені центральним іоном, необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на катіони неорганічних і/або органічних основ або амінокислот або амідів амінокислот.

Як приклад прийнятних неорганічних катіонів можна назвати іон літію, іон калію, іон кальцію і насамперед іон натрію. Прийнятними катіонами органічних основ є, зокрема, такі первинних, вторинних або третинних амінів, таких, наприклад, як етаноламін, діетаноламін, морфолін, глюкамін, N,N-диметилглюкамін і насамперед N-метилглюкамін. Як приклад прийнятних катіонів амінокислот можна назвати катіони лізину, аргініну й орнітину, а також амідів в іншому кислотних або нейтральних амінокислот.

До найбільш переважних сполук загальної формули Id належать сполуки, які містять макроцикл K загальної формули IId, IIId, VdA або VIId.

Залишок U у металевому комплексі K переважно означає  $-CH_2-$  або  $C_6H_4-O-CH_2-$ , де  $\omega$  являє собою місце приєднання до  $-CO-$ .

Вказані як значення  $R^2$  і  $R^3$  алкільні групи в макроциклі загальної формули IId можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. При цьому як приклади можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,2-диметилпропіл. Переважно  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного означають водень або  $C_1-C_{40}$  алкіл.

В одному з особливо переважних варіантів  $R^2$  означає метил, а  $R^3$  означає водень.

Вказана як значення  $R^2$  або  $R^3$  бензильна група або фенільна група в макроциклі K загальної формули IId може бути також заміщена в кільці.

Полярний залишок R у загальній формулі Id в одному з переважних варіантів являє собою комплекс K, яким переважно крім  $Gd^{3+}$  або  $Mn^{2+}$ -комплексу може також бути  $Ca^{2+}$ -комплекс. Найбільш переважні як полярні залишки R комплекси K загальних формул IId, IIId, VdA і VIId. Як  $R^1$  вони в особливо переважному варіанті містять еквівалент іона металу з порядковим номером 20, 25, 39 або 64.

Згідно із ще одним переважним варіантом полярний залишок R має наступні значення:  $-C(O)CH_2CH_2SO_3H$ ,  $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2NH-C(O)CH_2NH-C(O)CH_2NH-C(O)CH_2COOH$ ,  $-C(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2CH_2COOH$ ,  $-SO_2CH_2CH_2COOH$ ,  $-C(O)-C_6H_3-(m-COOH)_2$ ,  $-C(O)CH_2O(CH_2)_2-C_6H_3-(m-COOH)_2$ ,  $-C(O)CH_2O-C_6H_4-m-SO_3H$ ,  $-C(O)CH_2NHC(O)CH_2NHC(O)CH_2OCH_2COOH$ ,  $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2COOH$ ,  $-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2O-CH_2CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OCH_2-CH(OH)-CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2SO_3H$ ,  $-C(O)CH_2CH_2COOH$ ,  $-C(O)CH(OH)CH(OH)CH_2OH$ ,  $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_{1-9}-CH_3$ ,  $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_{1-9}-H$ ,  $-C(O)CH_2OCH(CH_2OH)_2$ ,  $-C(O)CH_2OCH(CH_2OCH_2COOH)_2$ ,  $-C(O)-C_6H_3-(m-$

$OCH_2COOH)_2$ ,  $-CO-CH_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ , переважно  $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_4-CH_3$ .

В іншому переважному варіанті полярний залишок R являє собою залишок фолієвої кислоти.

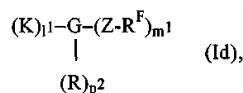
Серед запропонованих у винаході сполук загальної формули Id переважні далі сполуки, у яких  $R^F$  означає  $-C_nF_{2n+1}$ , n переважно означає числа від 4 до 15. Найбільш переважні залишки  $-C_4F_9$ ,  $-C_6F_{13}$ ,  $-C_8F_{17}$ ,  $-C_{12}F_{25}$  і  $-C_{14}F_{29}$ .

Принаймні трикратно функціоналізований залишок G у загальній формулі Id, який є "скелетом", в одному з переважних варіантів здійснення винаходу означає залишок лізину (a) або (b).

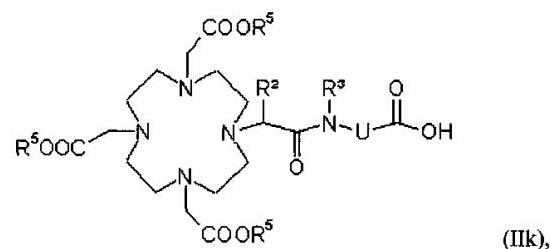
Z означає вказаний для загальної формули Id лінкер, при цьому переважна група



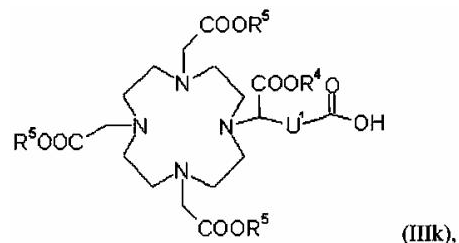
Спосіб одержання перфторалкілвмісних комплексів металів з полярними залишками загальної формули Id



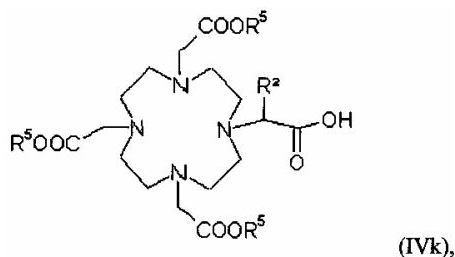
у якій K, G, R, Z,  $R^F$ ,  $I^1$ ,  $m^1$  і  $p^2$  мають вказані вище значення, полягає в тому, що карбонову кислоту загальної формули IIIk



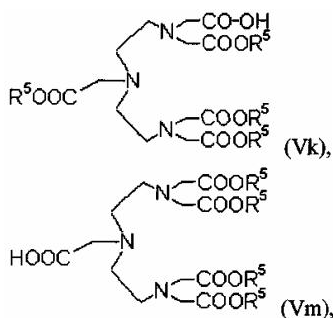
у якій  $R^5$  являє собою еквівалент іона металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70 або карбоксизахисну групу, а  $R^2$ ,  $R^3$  і U мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IIIk



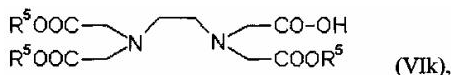
у якій  $R^4$ ,  $R^5$  і  $U^1$  мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IVk



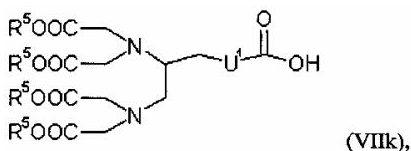
у якій  $R^5$  і  $R^2$  мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Vk або Vm



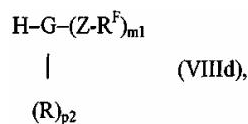
де  $R^5$  має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Vlk



у якій  $R^5$  має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VIk



у якій  $R^5$  і  $U^1$  мають вказані вище значення, не обов'язково в активованій формі піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з аміном загальної формули VIIId



у якій G, R, Z,  $R^F$ ,  $m^1$  і  $p^2$  мають вказані вище значення, і потім при необхідності відщеплюють присутні за певних умов захисні групи з одержанням у результаті комплексу металу загальної формули Id або, якщо  $R^5$  являє собою захисну групу, після відщеплення вказаних захисних груп на наступній стадії піддають взаємодії за відомою методикою принаймні з одним оксидом металу або сіллю металу з порядковим номером 23-29, 42-46 або 58-70, після чого при необхідності присутні за певних умов кислотні атоми водню заміщають катіонами неорганічних і/або органічних основ, амінокислот або амідів амінокислот.

Використовувані в описаних вище реакціях карбонові кислоти загальних формул IIk-VIIk або є відомими сполуками, або їх одержують за описаними у прикладах методами. Так, зокрема, спосіб одержання карбонових кислот загальної формули IIk відомий з [DE 19652386]. Спосіб одержання карбонових кислот загальної формули IVk описаний у [DE 19728954].

Попередником сполук загальної формули VdA є  $N^3$ -(2,6-діоксоморфоліноетил)- $N^6$ -(етоксикарбонілметил)-3,6-діазпробкова кислота, що описана в [EP 263059].

Сполуки загальної формули VdB є похідними ізомерної діетилентриамінпентаоцтової кислоти (ДТПК), яка приєднана через оцтову кислоту, яка знаходиться біля центрального N-атома. Ця ДТПК описана в [DE 19507819 і DE 19508058].

Сполуки загальної формули VId є похідними N-(карбоксиметил)-N-[2-(2,6-діоксо-4-морфолініл)етил]гліцину, спосіб одержання якого описаний у [J. Am. Oil. Chem. Soc, 59 (2) (1982), стор.104-107].

Сполуки загальної формули VIId є похідними 1-(4-карбоксиметоксибензил)етилентриамінтетраоцтової кислоти, яка описана в [патенті US 4622420].

Серед сполук загальної формули Id найбільш переважно застосовувати відповідно до винаходу металевий комплекс XVI, представлений нижче а таблиці 1.

В іншому переважному варіанті здійснення винаходу можна застосовувати галенові композиції, які містять парамагнітні і діамагнітні перфторалкілвмісні речовини. Такі парамагнітні перфторалкілвмісні речовини переважно застосовувати у вигляді розчину у водному розчиннику.

Як парамагнітні перфторалкілвмісні сполуки у таких композиціях можуть застосовуватися відповідно до винаходу усі вищевказані комплекси металів загальних формул I, Ia, Ib, Ic і/або Id.

Діамагнітні перфторалкілвмісні речовини являють собою сполуки загальної формули XX:



у якій  $R^F$  означає лінійний або розгалужений перфторалкільний залишок з 4-30 атомами вуглецю,  $L^2$  означає лінкер, а  $B^2$  означає гідрофільну групу. Лінкер  $L^2$  являє собою прямий зв'язок,  $-SO_2$ -групу або прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить до 20 атомів вуглецю і який може бути заміщений однією або декількома групами  $-OH$ ,  $-COO^-$ ,  $-SO_3^-$  і/або не обов'язково містить одну або декілька  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONR^9-$ ,  $-NR^9CO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-PO_4^-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^9$ -груп, арильне кільце або піперазин, при цьому  $R^9$  означає  $C_1$ - $C_{20}$ алкільний залишок, який у свою чергу може містити один або декілька O-атомів і/або може бути заміщений  $-COO^-$  або  $SO_3$ -групами.

Гідрофільна група  $B^2$  являє собою моно- або дисахарид, одну або декілька суміжних  $-COO^-$  або  $-SO_3^-$ -груп, дикарбонову кислоту, ісофталеву кислоту, піколінову кислоту, бензолсульфову кислоту, тетрагідропірандикарбонову кислоту, 2,6-піридиндикарбонову кислоту, іон четвертинного амонію, амінополікарбонову кислоту, амінодиполі-

етилєнглїкольсульфонову кислоту, аїнополїетїленглїкольну групу,  $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$ -групу, полїїдрокїалкїльний ланцюг принаймні з двома гїдрокїльними групами або один або декїлька полїетїленглїкольних ланцюгїв принаймні з двома глїкольними ланками, при цьому полїетїленглїкольні ланки закінчуються групою  $\text{-OH}$  або  $\text{-OCH}_3$ . Подїбні речовини уже частково відомї, а частково були знову синтезованї для одержання запропонованих у винаходї композицїй. Відомї перфторалкїлвмісні речовини і їх одержання описанї в наступних публїкацїях:

- [J. G. Riess, Journal of Drug Targeting, 1994, т.2, стор.455-468;  
J. B. Nivet і ін., Eur. J. Med. Chem, 1991, т.26, стор.953-960;  
M.-P. Krafft і ін., Angew. Chem, 1994, т.106, №10, стор.1146-1148;  
M. Lanier і ін. Tetrahedron Letters, 1995, т.36, №14, стор.2491-2492;  
F. Guillod і ін. Carbohydrate Research, 1994, т.261, стор.37-55;  
S. Achilefu і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1995, т.70, стор.19-26;  
L. Clary і ін. Tetrahedron, 1995, т.51, №47, стор.13073-13088;  
F. Szoni і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1989, т.42, стор.59-68;  
H. Wu і ін. Supramolecular Chemistry, 1994, т.3, стор.175-180;  
F. Guileri і ін. Angew. Chem. 1994, т.106, №14, стор.1583-1585;  
M.-P. Krafft і ін. Eur. J. Med. Chem, 1991, т.26, стор.545-550;  
J. Greiner і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1992, т.56, стор.285-293;  
A. Milius і ін. Carbohydrate Research, 1992, т.229, стор.323-336;  
J. Riess і ін. Colloids and Surfaces A, 1994, т.84, стор.33-48;  
G. Merhi і ін. J. Med. Chem, 1996, т.39, стор.4483-4488;  
V. Cirkva і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1997, т.83, стор.151-158;  
A. Ould Amanetoullah і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1997, т.84, стор.149-153;  
J. Chen і ін. Inorg. Chem, 1996, т.35, стор.1590-161;  
L. Clary і ін. Tetrahedron Letters, 1995, т.36, №4, стор.539-542;  
M.M. Chaabouni і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1990, т.46, стор.307-315;  
A. Milius і ін. New J. Chem, 1991, т.15, стор.337-344;  
M.-P. Krafft і ін. New J. Chem, 1990, т.14, стор.869-875;  
J.-B. Nivet і ін. New J. Chem, 1994, т.18, стор.861-869;  
C. Santaella і ін. New J. Chem, 1991, т.15, стор.685-692;  
C. Santaella і ін. New J. Chem, 1992, т.16, стор.399-404;  
A. Milius і ін. New J. Chem, 1992, т.16, стор.771-773;  
F. Szönyi і ін. Journal of Fluorine Chemistry, 1991, т.55, стор.85-92;

C. Santaella і ін. Angew. Chem, 1991, т.103, №5, стор.584-586;

M.-P. Krafft і ін. Angew. Chem, 1993, т.105, №5, стор.783-785;

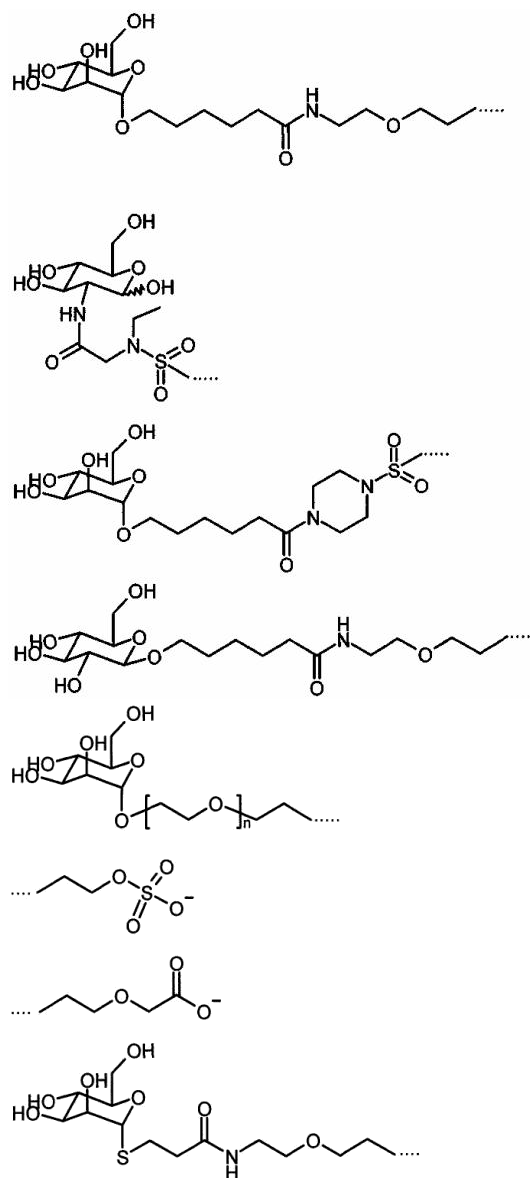
EP 0548096 B1].

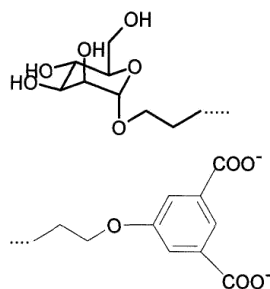
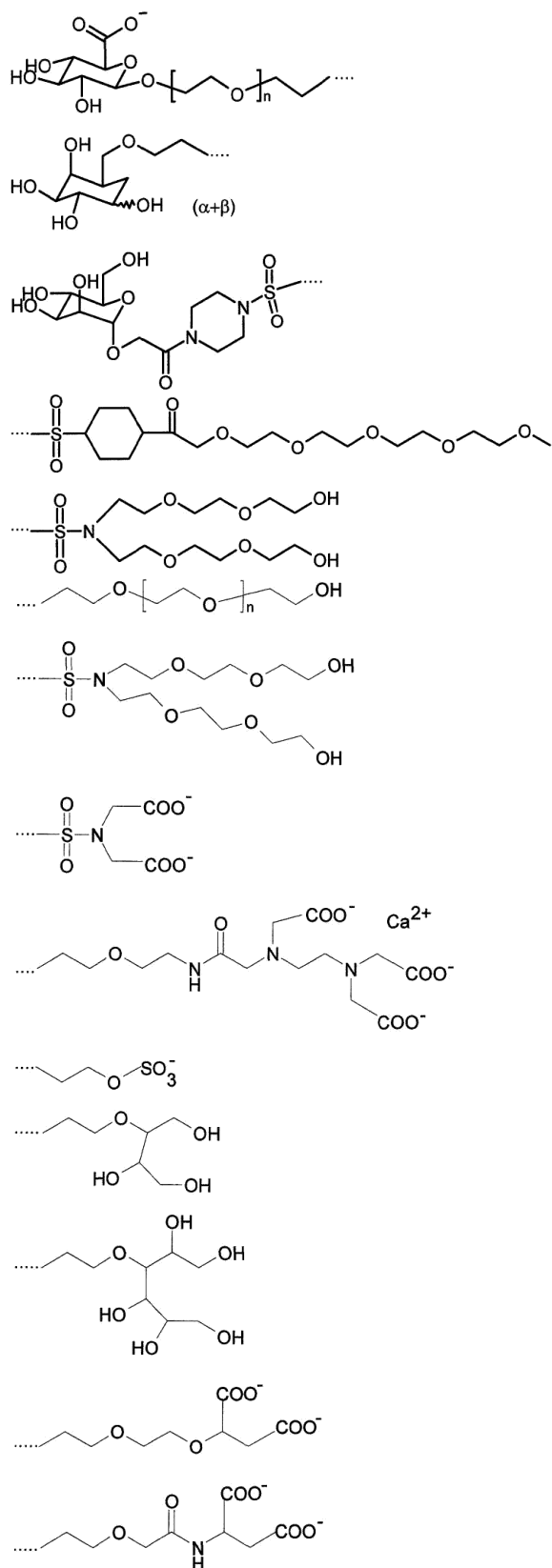
Одержання нових перфторалкїлвмісних речовин аналогїчно до одержання вищевказаних відомих з лїтератури сполук і описано в прикладах. При цьому мова йде про речовини загальної формули XXI



у якїй

$\text{R}^{\text{F}}$  означає лїнійний або розгалужений перфторалкїльний залишок з 4-30 атомами вуглецю, а  $\text{X}^1$  означає залишок, вибраний із групи наступних залишків (при цьому n означає число від 1 до 10):





Переважними діамантними перфторалкілвмісними речовинами є такі, які містять моносахарид як гідрофільну групу  $B^2$ .

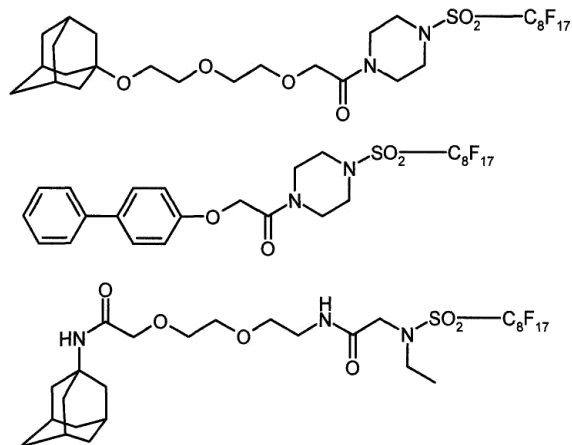
Особливо переважні діамантні перфторалкілвмісні сполуки містять перфторалкільний залишок  $R^1$  з 6-12 атомами вуглецю, лінкер  $L^2$ , яким є  $-SO_2$ -група або прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, число атомів вуглецю в якому становить до 20 і який у свою чергу містить одну або декілька  $-O-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-CONR-$ ,  $-NRCO-$ ,  $-SO_2$ -груп або піперазин, де  $R$  має вказані вище значення, і моносахарид як гідрофільну групу  $B^2$ .

Іншими прийнятними діамантними перфторалкілвмісними сполуками є кон'югати циклодекстрину і перфторалкілвмісних сполук. Такі кон'югати складаються з  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстрину і сполук загальної формули XXII

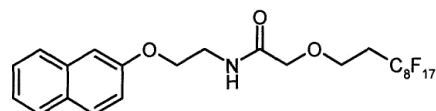
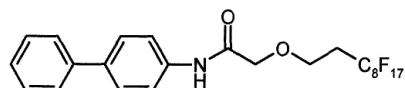
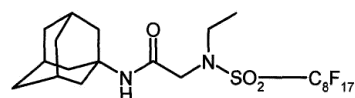
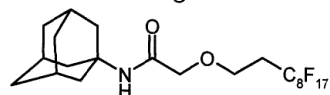
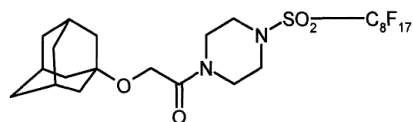
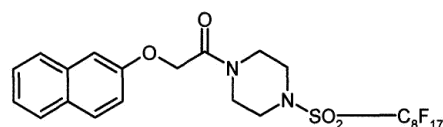


у якій  $A^1$  означає молекулу адамантану, біфенілу або антрацену,  $L^3$  означає лінкер, а  $R^F$  означає лінійний або розгалужений перфторалкільний залишок з 4-30 атомами вуглецю. Лінкер  $L^3$  являє собою при цьому прямий вуглеводневий ланцюг з 1-20 атомами вуглецю, який може бути перерваний одним або декількома атомами кисню, однією або декількома  $CO-$ ,  $SO_2-$ ,  $CONH-$ ,  $NHCO-$ ,  $CONR-$ ,  $NRCO-$ ,  $NH-$ ,  $NR$ -групами або піперазином, при цьому  $R$  являє собою  $C_1$ - $C_8$ алкільний залишок.

Переважними є, зокрема, такі сполуки:







Співвідношення в суміші між парамагнітними і діамагнітними перфторалкілвмісними сполуками в складі запропонованих у винаході галенових композицій становить від 5:95 до 95:5. Більш переважно, щоб співвідношення в суміші між обома речовинами становило від 40:60 до 60:40. Обидві ці речовини використовують у мілімолярних концентраціях. При цьому їх концентрація становить від 0,5 до 1000 ммолів/л розчинника. Як розчинник переважно використовувати воду. Концентрація металу або металів у композиціях становить від 50 до 250 ммолів/л.

Переважні суміші з парамагнітних і діамагнітних перфторалкілвмісних сполук, у яких довжина перфторалкілних ланцюгів становить від 6 до 12 атомів вуглецю. Більш переважні суміші, у яких і парамагнітні, і діамагнітні перфторалкілвмісні сполуки мають перфторалкільний ланцюг з 8 атомами вуглецю.

Технологія одержання галенових композицій полягає в тому, що парамагнітні перфторалкілвмісні сполуки (компонент А) і діамагнітні перфторалкілвмісні речовини (компонент Б) змішують між собою з таким розрахунком, щоб мольна частка одного з компонентів А або Б становила від 0,05 до 0,95, і розчиняють у придатному для цієї мети розчиннику. Найбільш переважно при цьому використовувати воду як розчинник. До цього розчину потім у надлишку додають звичайно застосовувані у галенових формах добавки, такі, наприклад, як буферні розчини, і Са-сіль комплексотворювача. Далі розчин інтенсивно перемішують при температурі від 10 до 100°C. Альтернативно розчин можна піддавати при температурі від 10 до 100°C обробці ультразвуком. Згідно із ще одним варіантом розчин можна піддавати обробці мікрохвильовим випромінюванням.

До речовин, які як окремі компоненти не розчинні у воді, переважно додавати гідротропний солюбілізатор, такий як спирт (наприклад метанол або етанол), або інший розчинник, який змішується з водою, і потім повільно відганяти його. Подібну відгонку можна проводити у вакуумі. Після цього залишок розчиняють у воді й отриманий розчин фільтрують. Існує також можливість окремо розчиняти кожний з компонентів у відповідному розчиннику, а потім об'єднувати отримані розчини і піддавати їх подальшій обробці за описаною вище методикою. Було встановлено, що доцільно спочатку готувати порівняно висококонцентрований розчин (більше 100 ммолів) комплексу металу (компонент А), а потім у чистому вигляді додавати до цього розчину компонентів Б і після цього за описаною вище методикою перемішувати отриманий розчин або обробляти його ультразвуком, відповідно мікрохвильовим випромінюванням.

Резюмуючи все сказане вище, слід зазначити, що передбаченим даним винаходом критеріям задовольняють представлені нижче в таблиці 1 гадолінієві комплекси I-XVI, які є найбільш важливими для запропонованого у винаході застосування сполуками. Фізичні характеристики цих металевих комплексів I-XVI наведені в таблиці 2.

Слід також зазначити, що запропоновані у винаході парамагнітні сполуки загальних формул I, Ia, Ib, Ic і Id, так само як і запропоновані у винаході композиції, які містять парамагнітні і діамагнітні перфторалкілвмісні речовини, найвищою мірою придатні для застосування як контрастні речовини в МР-томографії для візуалізації бляшок, пухлин і некрозів.

Таблиця 1: Найбільш переважні для передбаченого винаходом застосування металеві комплекси

Комплекс	Літературне джерело, назва
I	WO 97/26017, приклад 33f: гадолінієвий комплекс 10-[1-метил-2-оксо-3-аза-5-оксо-{4-перфторооктилсульфонілпіперазин-1-іл}пентил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
II	WO 97/26017, приклад 2с: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-оксо-7-окса-10,10,11,11, 12,12, 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-гептадекафторгептадецил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
III	WO 97/26017, приклад 34b: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5,9-діоксо-9-{4-перфтороктил}піперазин-1-іл}ноніл]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
IV	WO 97/26017, приклад 1с: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-оксо-7-аза-7-(перфтороктилсульфоніл)ноніл]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
V	Приклад 2в, даний опис: 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(2,3-дигідроксипропіл)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолинієвий комплекс
VI	WO 97/26017, приклад 3с: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-окса-1Н,1Н,2Н,3Н,3Н,5Н,5Н,6Н,6Н-перфтортетрадецил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
VII	Приклад 5д, даний опис: 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(3,6,9,12,15-пентаокса)гексадецил]-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолинієвий комплекс
Комплекс	Літературне джерело, назва
VIII	Приклад 3в, даний опис: 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(5-гідрокси-3-оксапентил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолинієвий комплекс
IX	Приклад 6б, даний опис: 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(3,6,9,16-тетраокса-13-аза-14-оксо-С <sub>19</sub> -С <sub>26</sub> гептадекафтор)гексакозил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолинієвий комплекс
X	Приклад 1в, даний опис: 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(2-метоксіетил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолинієвий комплекс

XI	WO 97/26017, приклад 32с: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-оксо-7-окса-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-генікозафторнонадecil]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
XII	WO 97/26017, приклад 38d: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-оксо-11-аза-11-(перфтороктилсульфоніл)тридецил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
XIII	WO 97/26017, приклад 35d: гадолінієвий комплекс 10-[2-гідрокси-4-аза-5-оксо-7-аза-7-(перфтороктилсульфоніл)-8-фенілоктил]-1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану
XIV	WO 99/01161, приклад 1g: 1,4,7-трис{1,4,7-трис(N-карбоксилатометил)-10-[N-1-метил-3,6-діаза-2,5,8-триоксооктан-1,8-дііл]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс}-10-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканойл]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс
XV	Приклад 21e, даний опис: [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-N-(пентанойл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс
XVI	Приклад 54б, даний опис: [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентанойл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

Таблиця 2: Фізико-хімічні характеристики застосовуваних відповідно до винаходу комплексів, представлених у таблиці 1

Комплекс №	ККМ (моль/л)	2Rh (нм)	R <sup>1</sup> у плазмі (л/ммоль-с)
I	$1,86 \times 10^{-6}$	4,6	35,7
II	$2,30 \times 10^{-5}$	14	33
III	$7,06 \times 10^{-6}$	3,2	24,9
IV	$1,0 \times 10^{-6}$	31,5	29,7
V	$3,9 \times 10^{-6}$	4,4	19,6
VI	$1,44 \times 10^{-5}$	3,2	27,5
VII	$5,20 \times 10^{-5}$	3,0	30,3
VIII	$2,92 \times 10^{-5}$	25	21,2
IX	$2,65 \times 10^{-6}$	6,0	13,3
X	$7,90 \times 10^{-6}$	5,4	25,7
XI	$2,88 \times 10^{-6}$	35,5	24,8
XII	$1,07 \times 10^{-5}$	7,4	30,5
XIII	$3,25 \times 10^{-6}$	4,3	34,0
XIV	$8,90 \times 10^{-4}$	2,2	19,5
XV	$2,50 \times 10^{-6}$	4,4	15,9
XVI	$3,90 \times 10^{-5}$	4,9	21,3

Примітка:

ККМ означає критичну концентрацію міцелоутворення;

2Rh означає гідродинамічний діаметр міцел;

R<sup>1</sup> означає релаксаційність.

Приклади здійснення винаходу

Приклад 1

а) N-(2-метокси)етиламід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоля) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметан додають 8,90г (70ммолів) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину 4,51г (60ммолів) 2-метоксietiламіну і 6,07г (60ммолів) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 30,28г (91% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,10 H 2,44 N 2,42 F 55,76

виявл.: C 30,87 H 2,58 N 2,35 F 55,51

б) N-(2-метоксietiл)-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридециламід

30г (51,79ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфиду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C і по краплях додають 200мл метанол, після чого досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 8год перемішують при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 26,93г (92% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 31,87 H 2,85 N 2,48 F 57,14

виявл.: C 31,69 H 3,10 N 2,27 F 56,88

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(2-метоксietiл)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амід]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, гадолінієвий комплекс (металевий комплекс X)

10г (15,88ммоля) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоіл)етил]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоля) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 8,98г (15,88ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1б. Суміш перемішують протягом 10хв, а потім додають 7,42г (30ммолів) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксиноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 15,14г (81% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 5,7%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,70 H 3,77 N 7,14 F 27,44 Gd 13,36

виявл.: C 34,51 H 3,94 N 7,02 F 27,25 Gd 13,18

Приклад 2

а) N-(2,3-дигідроксипропіл)амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоля) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммолів) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C додають по краплях до розчину з 5,47г (60ммолів) 2,3-дигідроксипропіламіну і 6,07г (60ммолів) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 29,70г (87% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 30,32 H 2,20 N 2,36 F 54,35

виявл.: C 30,12 H 2,41 N 2,18 F 54,15

б) N-(2,3-дигідроксипропіл)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амін

30г (48,8ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 2а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 50мл 10М борандиметилсульфиду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі

зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C і по краплях додають 300мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 8год перемішують при 60°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 24,07г (85% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,05 H 2,61 N 2,41 F 55,66

виявл.: C 31,91 H 2,78 N 2,33 F 55,47

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(2,3-дигідроксипропіл)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс (металевий комплекс V)

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію розчиняють при 60°C у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,21г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу/води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,09г (85% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,26 H 3,64 N 7,05 F 27,10 Gd 13,19

виявл.: C 34,12 H 3,83 N 6,91 F 26,88 Gd 12,93

Приклад 3

а) N-(5-гідрокси-3-оксапентил)амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 6,25г (60ммоль) 5-гідрокси-3-оксапентиламіну і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну

фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 32,20г (92% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,54 H 2,65 N 2,30 F 53,01

виявл.: C 31,61 H 2,84 N 2,14 F 52,85

б)

N-(5-гідрокси-3-оксапентил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амін

30г (49,24ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурани і додають 31мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурани). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 10год перемішують при 50°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 26,09г (89% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,28 H 3,05 N 2,35 F 54,25

виявл.: C 32,12 H 3,21 N 2,18 F 54,09

в)

1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(5-гідрокси-3-оксапентил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс (металевий комплекс VIII)

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,45г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,10г (84% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 5,7%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,83 H 3,84 N 6,96 F 26,76 Gd 13,03

виявл.: C 34,65 H 3,96 N 6,84 F 26,62 Gd 12,91

Приклад 4

а) N-(2-гідроксіетил)амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоля) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммолів) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 3,66г (60ммолів) 2-аміноетанолу і 6,07г (60ммолів) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,90г (89% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 29,75 H 2,14 N 2,48 F 57,14

виявл.: C 29,61 H 2,29 N 2,37 F 57,01

б) N-(2-гідроксіетил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амін

28г (49,54ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 10год перемішують при 50°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 25,12г (92% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 30,50 H 2,56 N 2,54 F 58,59

виявл.: C 30,32 H 2,71 N 2,48 F 58,43

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(2-гідроксіетил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амінамід-1,4,7,10-тетраазациклодекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоля) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоля) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 8,75г (15,88ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммолів) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетило-

вого ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,81г (91% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 7,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,08 H 3,64 N 7,23 F 27,77 Gd 13,52

виявл.: C 33,91 H 3,82 N 7,14 F 27,58 Gd 13,41

Приклад 5

а) Амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоля) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммолів) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 200мл дихлорметану. Потім розчин при 0°C барботують газоподібним аміаком протягом приблизно 2год. Після цього суміш перемішують протягом 4год при 0°C, а потім протягом 2год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,85г (93% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 27,66 H 1,55 N 2,69 F 61,97

виявл.: C 27,49 H 1,72 N 2,54 F 61,81

б) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридециламін, гідрохлорид

27г (51,8ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 400мл етанолу і 100мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 60°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок перекристалізують з невеликої кількості етанолу/діетилового ефіру.

Вихід: 26,75г (95% від теорії) безбарвної, кристалічної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 2,51 H 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52

виявл.: C 26,37 H 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl 6,38

в) N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амід 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканової кислоти

До 26,5г (48,74ммоля) вказаної в заголовку прикладу 5б сполуки і 14,8г (146,2ммоля) триетиламіну, розчинених у 300мл дихлорметану, при 0°C додають 14,24г (50ммолів) хлорангідриду 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканової кислоти і перемішують протягом 3год при 0°C. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 30хв. Органічну фазу відді-

ляють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 32,03г (87% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 36,57 Н 4,00 N 1,85 F 42,75

виявл.: С 36,46 Н 4,12 N 1,76 F 42,53

г) N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадецил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н-3-оксаперфтортридецил)амін

31г (41,03ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5в, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 25мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 8год перемішують при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 27,68г (91% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 37,26 Н 4,35 N 1,89 F 43,56

виявл.: С 37,11 Н 4,51 N 1,73 F 43,41

д) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадецил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс (металевий комплекс VII)

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 11,77г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5г. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 18,05г (84% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 37,28 Н 4,47 N 6,21 F 23,87 Gd 11,62

виявл.: С 37,11 Н 4,61 N 6,03 F 23,64 Gd 11,42

Приклад 6

а) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(12-аміно-3,6,9-триоксадодецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти, 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію і 3,66г (31,76ммоль) N-гідроксисукциніміду при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 3,51г (17ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 5год при 15°C. Для відділення сечовини розчин фільтрують. До фільтрату додають 14,66г (60ммоль) 1,12-діаміно-3,6,9-триоксадодекану і 2,02г (20ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 1500мл діетилового ефіру і 50мл n-бутанолу і перемішують протягом 30хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 12,66г (69% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 3,5%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 30,16 Н 4,54 N 8,49 F 27,96 Gd 13,61

виявл.: С 30,02 Н 4,68 N 8,35 F 27,81 Gd 13,45

б) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(3,6,9,16-тетраокса-13-аза-14-оксо-С<sub>19</sub>-С<sub>26</sub>гептадекафтор)гексакозил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

(металевий комплекс IX)

11,3г (21,64ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти, 0,85г (20ммоль) хлориду літію і 4,95г (43ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють при 25°C у 150мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C, додають 6,19г (30ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 5год при 15°C. Для відділення сечовини розчин фільтрують. До фільтрату додають 12,5г (10,82ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 6а, і 3,29г (32,47ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 1300мл діетилового ефіру і 100мл ацетону і перемішують протягом 30хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 13,01г (90% від теорії).

Вміст води: 6,7%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 36,86 Н 4,30 N 7,34 F 24,17 Gd 11,77

виявл.: С 36,68 Н 4,41 N 7,25 F 24,03 Gd 11,55

Приклад 7

1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти, 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію і 3,66г (31,76ммоль) N-гідроксисукциніміду при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 3,51г (17ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 5год при 15°C. Для відділення сечовини розчин фільтрують. До фільтрату додають 8,63г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5б, і 5,06г (50ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 1500мл діетилового ефіру і 100мл ацетону і перемішують протягом 30хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 13,86г (78% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 9,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 33,28 H 3,42 N 7,51 F 28,87 Gd 14,05

виявл.: C 33,12 H 3,61 N 7,37 F 28,69 Gd 13,89

Приклад 8

а) N-(2,3,4,5,6-пентагідрокси)гексиламід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 10,87г (60ммоль) глюкаміну і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в суміші з 150мл дихлорметану і 150 діоксану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 8год при кімнатній температурі. Далі додають 400мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 5:1).

Вихід: 30,71г (78% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 31,55 H 2,94 N 2,04 F 47,13

виявл.: C 31,44 H 3,09 N 1,97 F 47,01

б) N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)-N-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридециламін

30г (43,77ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 50мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 48год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 500мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 500мл етанолу і 100мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 15год перемішують при 60°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 400мл 5%-ного водного їдкого натрію і п'ятикратно екстрагу-

ють хлороформом порціями по 400мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 3:1).

Вихід: 19,69г (67% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,20 H 3,30 N 2,09 F 48,11

виявл.: C 32,05 H 3,43 N 1,97 F 47,93

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(2,3,5,6-пентагідрокси)гексил-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 15,88г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,10г (79% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,64 H 3,93 N 6,55 F 25,17 Gd 12,26

виявл.: C 34,49 H 4,13 N 6,48 F 25,03 Gd 12,11

Приклад 9

а) N-(2,2-диметил-5-гідрокси-1,3-діоксепан-6-іл)амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 9,67г (60ммоль) 5-аміно-2,2-диметил-1,3-діоксепан-6-олу і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 5год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл води і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 27,62г (85% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 34,30 H 3,03 N 2,11 F 48,54

виявл.: C 34,15 H 3,19 N 2,04 F 48,37



б) N-(1-гідроксиметил-2,3-дигідроксипропіл)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амін

27г (40,58ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 9а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 26мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 20год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 300мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 100мл 10%-ної водної соляної кислоти і протягом 6год перемішують при 60°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 400мл 5%-ного водного їдкого натрію і п'ятикратно екстрагують хлороформом порціями по 250мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 6:1).

Вихід: 20,09г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,44 H 2,97 N 2,29 F 52,83

виявл.: C 31,26 H 3,11 N 2,18 F 52,67

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(1-гідроксиметил-2,3-дигідроксипропіл)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,71г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 9б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 13,40г (69% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 9,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,37 H 3,79 N 6,87 F 24,41 Gd 12, 86

виявл.: C 34,18 H 3,95 N 6,71 F 24,25 Gd 12, 70

Приклад 10

а) N-[(2-бензилоксикарбоніламіно)етил]амід перфтороктилсульфонової кислоти

40г (173,4ммоль) гідрохлориду 1-бензилоксикарбоніламіно-2-аміноетану, 87,1г (173,4ммоль) перфтороктилсульфофториду і 35,42г (350ммоль) триетиламіну нагрівають до 80°C і витримують при цій температурі протягом 10год. Далі охолоджують до кімнатної температури і безпосередньо вносять у силікагелеву колонку

для хроматографічного очищення (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 42,22г (36% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,97 H 1,94 N 4,14 F 47,75 S 4,74

виявл.: C 31,83 H 2,11 N 4,03 F 47,63 S 4,63

б) N-[(2-аміно)етил]амід перфтороктилсульфонової кислоти

30г (44,36ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 10а, розчиняють у 300мл метанолу, додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C) і гідрують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 24,05г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 22,15 H 1,30 N 5,17 F 59,57

виявл.: C 22,04 H 1,41 N 5,05 F 59,62

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[(2-перфтороктилсульфоніламіно)етил]амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-

тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти, 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію і 3,66г (31,76ммоль) N-гідроксисукциніміду при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C, додають 3,51г (17ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіміду і перемішують протягом 5год при 15°C. Для відділення сечовини розчин фільтрують. До фільтрату додають 8,61г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 10б, і 2,02г (20ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 1500мл діетилового ефіру і 100мл ацетону і перемішують протягом 30хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 15,76г (86% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,5%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 30,19 H 3,06 N 8,50 F 27,99 Gd 13,63 S 2,78

виявл.: C 30,03 H 3,18 N 8,41 F 27,81 Gd 13,50 S 2,61

Приклад 11

а) N-(2-бензилоксикарбоксиаміноетил)амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 13,84г (60ммоль) гідрохлориду 1-бензилоксикарбоніламіно-2-аміноетану і 12,14г (120ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану.

Суміш перемішують протягом 3 год при 0°C, а потім протягом 5 год при кімнатній температурі. Далі додають 300 мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15 хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 33,30 г (83% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,84 H 2,74 N 4,01 F 46,25

виявл.: C 37,67 H 2,89 N 3,88 F 46,11

б) N-[(2-аміно)етил]амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

30 г (42,96 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 11а, розчиняють у 500 мл метанолу, додають 5 г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C) і гідрують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 24,24 г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 29,80 H 2,32 N 4,96 F 57,24

виявл.: C 29,67 H 2,41 N 4,88 F 57,15

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[3-аза-6-окса-4-оксо-(C<sub>9</sub>-C<sub>16</sub>гептадекафтор)гексадецил]амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10 г (15,88 ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти, 1,35 г (31,76 ммоль) хлориду літію і 3,66 г (31,76 ммоль) N-гідроксисукциніміду при 60°C розчиняють у 100 мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C, додають 3,51 г (17 ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 5 год при 15°C. Для відділення сечовини розчин фільтрують. До фільтрату додають 8,96 г (15,88 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 11б, і 2,02 г (20 ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12 год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 1500 мл діетилового ефіру і 100 мл ацетону і перемішують протягом 30 хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 15,31 г (82% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 33,71 H 3,51 N 8,34 F 27,46 Gd 13,37

виявл.: C 33,61 H 3,63 N 8,17 F 27,31 Gd 13,20

Приклад 12

а) N-[(2-гідрокси)етил]амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфторундеканової кислоти

До 24,25 г (57,45 ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300 мл дихлорметану додають 8,90 г (70 ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12 год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100 мл дихлорметану і при

0°C по краплях додають до розчину з 3,66 г (60 ммоль) етаноламіну і 6,07 г (60 ммоль) триетиламіну в 200 мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3 год при 0°C, а потім протягом 6 год при кімнатній температурі. Далі додають 300 мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15 хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 24,86 г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 30,98 H 2,60 N 3,01 F 53,09

виявл.: C 30,71 H 2,81 N 2,87 F 52,82

б) N-(2-гідроксіетил)-N-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфторундецил)амін

24 г (51,59 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 12а, розчиняють у 300 мл тетрагідрофурану і додають 31 мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 12 год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200 мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300 мл етанолу і 50 мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8 год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300 мл 5%-ного водного їдкового натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300 мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 20,95 г (90% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,94 H 3,13 N 3,10 F 54,73

виявл.: C 31,71 H 3,31 N 3,01 F 54,58

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[(2-гідрокси)етил-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфторундецил]амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10 г (15,88 ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35 г (31,76 ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100 мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 8,98 г (15,88 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 12б. Суміш перемішують протягом 10 хв і потім додають 7,42 г (30 ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12 год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200 мл ацетону і 1300 мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2 год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 14,01 г (83% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,03 H 3,98 N 7,91 F 23,24 Gd 14,79

виявл.: C 34,85 H 4,19 N 7,75 F 23,05 Gd 14,58

Приклад 13

а) N-(3,6,9,12-тетраоксатридецил)амід  
2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфторундеканової  
кислоти

До 24,25г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфторундеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 12,44г (60ммоль) 3,6,9,12-тетраоксатридециламіну і 6,07г (60ммоль) третиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 31,61г (90% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,33 H 4,29 N 2,29 F 40,40

виявл.: C 37,15 H 4,41 N 2,12 F 40,18

б) N-(3,6,9,12-тетраоксатридецил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфторундецил)амін

31г (50,7ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 13а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 32мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурани). Далі протягом 16год кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,17г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,20 H 4,72 N 2,34 F 41,34

виявл.: C 38,05 H 4,83 N 2,40 F 41,50

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[(3,6,9,12-тетраокса)тридецил-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфторундецил]амід}}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,49г (15,88ммоль) спо-

луки, вказаної в заголовку прикладу 13б. Суміш перемішують протягом 10хв, а потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-

дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,13г (84% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 37,75 H 4,67 N 6,95 F 20,43 Gd 13,01

виявл.: C 37,91 H 4,81 N 6,83 F 20,60 Gd 13,15

Приклад 14

а) трет-Бутиловий ефір 2-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амінооцтової кислоти

До 32,0г (58,65ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5б, і 24,89г (180ммоль) карбонату калію в 300мл ацетонітрилу при 50°C по краплях додають 6,523г (40ммоль) трет-бутилового ефіру бромцтової кислоти і перемішують протягом 3год при цій температурі. Далі додають 300мл дихлорметану, що випали в осад солі відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,11г (57% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,80 H 3,24 N 2,25 F 51,98

виявл.: C 34,98 H 3,31 N 2,20 F 52,16

б) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[(трет-бутилоксикарбонілметил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амід}}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,87г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 14а. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-

дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,64г (85% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 36,04 H 3,92 N 6,82 F 26,19 Gd 12,72

виявл.: C 35,92 H 3,83 N 6,91 F 26,29 Gd 12,84

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-{{(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[(карбоксиметил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-

окса)перфтортридецил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (8,11ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 14б, розчиняють у 50мл трифтороцтової кислоти і протягом 5год перемішують при кімнатній температурі. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води). Після упарювання фракцій, що містять продукт, залишок розчиняють у воді і значення рН установлюють на 7,2 за допомогою 5%-ного водного їдкого натрію. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 10,48г (91% від теорії).

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 33,06 Н 3,28 N 7,01 F 26,94 Gd 13,12 Na 1,92

виявл.: С 33,19 Н 3,40 N 7,20 F 27,14 Gd 13,25 Na 2,00

Приклад 15

а) N-(2-гідроксietил)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 32г (56,61ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4а, додають 2,96г (74ммоль) гідриду натрію (з 60%-ного гідриду натрію в парафіновому маслі) у 300мл тетрагідрофурани і перемішують протягом 3год при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Далі по краплях додають 7,67г (74ммоль) трет-бутилового ефіру бромцтової кислоти, розчиненого в 20мл тетрагідрофурани, і перемішують протягом 5год при 50°C. Далі додають 50мл метанолу і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 23,46г (61% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 35,36 Н 3,26 N 2,06 F 47,54

виявл.: С 35,52 Н 3,40 N 2,17 F 47,40

б) N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)-N-[4-трет-бутилоксикарбоніл-3-окса)бутил]амін

35,0г (51,52ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 15а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурани і додають 31мл 10М борандиметилсульфиду (у тетрагідрофурани). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 31,88г (93% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 36,10 Н 3,64 N 2,11 F 48,54

виявл.: С 35,90 Н 3,75 N 2,20 F 48,71

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-[(4-трет-

бутилоксикарбоніл-3-окса)бутил)-N-

(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 10,57г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 15б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,63г (82% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 36,68 Н 4,10 N 6,58 F 25,29 Gd 12,31

виявл.: С 36,81 Н 4,20 N 6,41 F 25,40 Gd 12,19

г) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(4-карбокси-3-окса)бутил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

12г (9,40ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 15в, розчиняють у 50мл трифтороцтової кислоти і протягом 5год перемішують при кімнатній температурі. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурани/ацетонітрилу/води). Після упарювання фракцій, що містять продукт, залишок розчиняють у воді і значення рН установлюють на 7,2 за допомогою 5%-ного водного їдкого натрію. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 11,41г (92% від теорії).

Вміст води: 5,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 33,82 Н 3,49 N 6,76 F 25,98 Gd 12,65 Na 1,85

виявл.: С 33,95 Н 3,60 N 6,88 F 26,15 Gd 12,49 Na 1,93

Приклад 16

а) N-(2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 32,62г (60ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5б, і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної

кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 52,87г (91% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 28,50 Н 1,49 N 1,38 F 63,87

виявл.: С 28,65 Н 1,61 N 1,50 F 64,01

б) N-біс[(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амін 52г (51,42ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 16а, розчиняють у 500мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 400мл етанолу і 70мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 400мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 400мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 47,18г (92% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 28,90 Н 1,72 N 1,40 F 64,77

виявл.: С 30,03 Н 1,81 N 1,55 F 65,00

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-біс(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклодекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 15,84г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 16б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 20,95г (82% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 32,10 Н 2,82 N 5,22 F 40,14 Gd 9,77

виявл.: С 29,87 Н 2,91 N 5,09 F 40,28 Gd 9,98

Приклад 17

а) N-гідрокси-3-оксапентил)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканої кислоти

До 32г (52,52ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3а, додають 2,80г (70ммоль) гідриду натрію (з 60%-ного гідриду натрію в парафі-

новому маслі) у 300мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 3год при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Потім по краплях додають 9,68г (70ммоль) трет-бутилового ефіру бромової кислоти в 20мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 5год при 50°C. Далі додають 50мл метанолу і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 19,31г (59% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 32,76 Н 2,91 N 2,25 F 51,82

виявл.: С 32,98 Н 2,99 N 2,36 F 51,98

б) N-(3,6-діоксагептил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амін

32г (51,34ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 17а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,47г (91% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 33,51 Н 3,31 N 2,30 F 53,01

виявл.: С 33,63 Н 3,41 N 2,21 F 52,87

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(3,6-діокса)гептил-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклодекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,68г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 17б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,09г (83% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 35,41 Н 3,96 N 6,88 F 26,45 Gd 12,88

виявл.: С 35,57 Н 4,11 N 6,72 F 26,58 Gd 12,97

Приклад 18

а) N-(гексил)амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 6,07г (60ммоль) н-гексиламіну і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 30,95г (89% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 35,72 H 3,33 N 2,31 F 53,35

виявл.: C 35,60 H 3,45 N 2,43 F 53,63

б) N-(гексил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амін 31г (51,21ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,16г (93% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 36,56 H 3,75 N 2,37 F 54,62

виявл.: C 36,40 H 3,82 N 2,27 F 54,81

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(гексил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 10,98г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі

RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,29г (84% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 36,94 H 4,19 N 6,99 F 26,85 Gd 13,07

виявл.: C 37,18 H 4,31 N 7,18 F 26,67 Gd 13,19

Приклад 19

а) N-[(10-трет-бутилоксикарбоніл)децил]амід 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 15,45г (60ммоль) трет-бутилового ефіру 11-аміноундеканової кислоти і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 42,04г (92% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 42,58 H 4,76 N 1,84 F 42,41

виявл.: C 42,74 H 4,90 N 1,73 F 42,61

б) N-(10-трет-бутилоксикарбонілдецил)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амін

39г (51,21ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 400мл етанолу і 70мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 350мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 400мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 34,84г (91% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 43,38 H 5,12 N 1,87 F 43,20

виявл.: C 43,22 H 5,23 N 1,96 F 43,33

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(10-трет-бутилоксикарбоніл)децил]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчи-

няють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 11,87г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 17,92г (83% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 40,65 H 4,89 N 6,18 F 23,76 Gd 11,57

виявл.: C 40,81 H 4,99 N 6,32 F 23,94 Gd 11,73

г) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(10-карбокси)децил-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амід]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, гадолінієвий комплекс, натрієва сіль

12г (8,83ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19в, розчиняють у 50мл трифтороцтової кислоти і протягом 5год перемішують при кімнатній температурі. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води). Після упарювання фракцій, що містять продукт, залишок розчиняють у воді і значення рН установлюють на 7,2 за допомогою 5%-ного водного їдкого натрію. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 12,48г (92% від теорії).

Вміст води: 6,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,07 H 4,34 N 6,34 F 24,37 Gd 11,87 Na 1,73

виявл.: C 37,89 H 4,44 N 6,22 F 24,51 Gd 12,01 Na 1,80

Приклад 20

а) N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амід 15-бензил-3,6,9,12,15-пентаоксагексадецилової кислоти

До 19,67г (57,45ммоль) 15-бензил-3,6,9,12,15-пентаоксагексадецилової кислоти в 250мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 32,62г (60ммоль) гідрохлориду

1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-оксаперфтортридециламіну і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 44,91г (94% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 41,89 H 4,12 N 1,68 F 38,84

виявл.: C 42,02 H 4,25 N 1,83 F 39,07

б) N-15-бензил-3,6,9,12,15-пентаоксагексадецил]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амін

43г (51,72ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 20а, розчиняють у 400мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 400мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 350мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 400мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 39,32г (93% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 42,60 H 4,12 N 1,68 F 38,84

виявл.: C 42,45 H 4,23 N 1,57 F 38,99

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(15-бензил-3,6,9,12,15-пентаокса)гексадецил-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)тридецил]амід]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 12,98г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 20б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 18,84г (83% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 40,34 H 4,51 N 5,88 F 22,60 Gd 11,00

виявл.: C 40,50 H 4,62 N 5,76 F 22,73 Gd 11,16

г) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(14-гідрокси-3,6,9,12-тетраокса)тетрадецил-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-окса)перфтортридецил]амід]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, гадолінієвий комплекс

12г (8,40ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 20в, розчиняють у 150мл метанолу, до-

дають 1,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C) і гідрують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 10,13г (95% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 38,80 H 4,61 N 1,10 F 25,45 Gd 12,39

виявл.: C 38,87 H 4,73 N 1,20 F 25,58 Gd 12,50

Приклад 21

а) 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину

100,0г (356,7ммоль) 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину розчиняють у суміші з 1000мл етилового ефіру трифтороцтової кислоти і 500мл етанолу і протягом 24год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 128,9г (96% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

Температура плавлення: 98,5°C.

Елементний аналіз:

розр.: C 51,07 H 5,09 N 7,44 F 15,14

виявл.: C 51,25 H 5,18 N 7,58 F 15,03

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину

До 125,0г (332,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21а, і 188,7г (332,0ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 750мл тетрагідрофурану при 0°C додають 164,2г (0,664ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 286,0г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Температура плавлення: 92°C.

Елементний аналіз:

розр.: C 36,30 H 2,83 N 6,05 F 41,01 S 3,46

виявл.: C 36,18 H 2,94 N 5,98 F 40,87 S 3,40

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину

Розчин з 280,0г (302,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21б, у 2000мл етанолу при 0°C протягом однієї години барботують газоподібним аміаком. Потім суміш перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 243,5г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,60 H 3,28 N 6,75 F 38,89 S 3,86

виявл.: C 37,55 H 3,33 N 6,68 F 38,78 S 3,81

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O-α-D-карбонілметил(2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)]-L-лізину

До розчину з 100,0г (120,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, 72,1г (120,4ммоль)

1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіранози і 13,86г (120,4ммоль) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 41,27г (200,0ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 136,1г (87% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

виявл.: C 57,38 H 5,07 N 4,22 F 24,78 S 2,39

д)

1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину

130,0г (100,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21г, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 91,7г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,07 H3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

виявл.: C 33,91 H3,72 N 6,04 S 3,40 F 35,31

е)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс (металевий комплекс XV)

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0 ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,28 H4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Приклад 22

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-



оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 76,0г (92,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 6,88%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,90 H 3,93 N 8,32 S 2,12 F 21,33 Gd 10,38

виявл.: C 34,81 H 4,02 N 8,27 S 2,09 F 21,22 Gd 10,19

Приклад 23

а) Метиловий ефір 2-[4-(3-оксаетилпропіонат)]фенілоцтової кислоти

До 200,0г (1204,0ммоль) метилового ефіру 4-гідроксифенілоцтової кислоти і 212,0г (2000,0ммоль) карбонату натрію в 2000мл ацетону додають 233,8г (1400,0ммоль) етилового ефіру 2-бромоецтової кислоти і протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Тверду речовину відфільтровують і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етиловий ефір оптової кислоти в співвідношенні 15:1).

Вихід: 288,5г (95,0% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 61,90 H 6,39

виявл.: C 61,75 H 6,51

б) Метиловий ефір 2-[4-(3-оксаетилпропіонат)]феніл-2-бромоецтової кислоти

До 285,0г (1130,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 23а сполуки, розчиненої в 2000мл чотирхлористого вуглецю, додають 201,0г (1130,0ммоль) N-бромсукциніміду і 100,0мг дибензоїлпероксиду і протягом 8год кип'ятять зі зворотним холодильником. Далі охолоджують на льодяній бані, суццинімід, який випав в осад, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок очищають на силікагелі (елюент: н-гексан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 359,2г (96,0% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 47,28 H 4,57 Br 24,16

виявл.: C 47,19 H 4,71 Br 24,05

в) Метиловий ефір 2-[4-(3-оксаетилпропіонат)]феніл-2-[1-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-іл)оцтової кислоти

До 603,0г (3500,0ммоль) 1,4,7,10-тетраазациклододекану в 6000мл хлороформу додають 350,0г (1057,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23б, і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Далі тричі екстрагують водою порціями по 3000мл, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок без додаткового очищення використовують у наступній реакції (приклад 23г).

Вихід: 448,0г (кількісний) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 59,70 H 8,11 N 13,26

виявл.: C 59,58 H 8,20 N 13,18

г) 2-[4-(3-оксапропіонова кислота)]феніл-2-[1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]оцтова кислота

445,0г (1053,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23в, і 496,0г (5270,0ммоль) хлороцтової кислоти розчиняють у 4000мл води. Значення рН за допомогою 30%-ного водного їдкого натрію встановлюють на 10 і перемішують протягом 8год при 70°C. Після цього значення рН реакційного розчину встановлюють на 13 змішуванням з 30%-ним водним їдким натрієм і протягом 30хв кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім розчин охолоджують на льодяній бані і додаванням концентрованої соляної кислоти значення рН установлюють на 1. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 4000мл метанолу і протягом години перемішують при кімнатній температурі. Кухонну сіль, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат упарюють досуха і залишок очищають на С RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 403,0г (69,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 51,98 H 6,18 N 10,10

виявл.: C 51,80 H 6,31 N 10,01

д) 2-[4-(3-оксапропіонова кислота)]феніл-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]оцтова кислота, Gd-комплекс

До 400г (721,3ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23г, у 2000мл води додають 130,73г (360,65ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 511г (кількісний) аморфної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 40,67 H 4,41 N 7,98 Gd 22,19

виявл.: C 40,51 H 4,52 N 8,03 Gd 22,05

е) [1-(4-перфторотилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]оцтова кислота]]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21д, 6,28 г (54,55ммоль) N-

гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 38,66г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23д, розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу). Отриманий продукт розчиняють у невеликій кількості води і значення рН розчину встановлюють на 7,4 за допомогою водного їдкого натрію. Після цього розчин, який містить продукт, ліофілізують.

Вихід: 79,1г (89% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,86 H 3,77 N 6,88 S 1,97 F 19,82 Gd 9,65

виявл.: C 36,75 H 3,84 N 6,80 S 2,03 F 19,75 Gd 9,57

Приклад 24

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(трет-бутилоксикарбонілметил)-10-карбоксиметил-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-карбонілметил]-2-N-(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину 15,0г (26,19ммоль) 1,4,7-трис(трет-бутилоксикарбонілметил)-10-карбоксиметил-1,4,7,10-тетраазаціклододекану, 24,0г (26,19ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21д, і 3,01г (26,19ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 150мл диметилформаміду і при 0°C додають 8,25г (40,0ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Речовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 35,45г (92,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 44,08 H 5,69 N 7,62 F 21,95 S 2,18

виявл.: C 44,01 H 5,81 N 7,53 F 21,87 S 2,03

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-карбонілметил]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

30,0г (20,39ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 24а, розчиняють у 50мл хлороформу і додають 300мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 10хв при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 300мл води. Далі додають 3,69г (10,19ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Розчин досуха упарюють у вакуумі й очищають на силікагелі (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 11,0г (37,0% від теорії) безбарвної й аморфної твердої речовини.

Вміст води: 11,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,62 H 3,87 N 7,69 F 22,16 S 2,20 Gd 10,97

виявл.: C 34,57 H 3,95 N 7,60 F 22,05 S 2,13 Gd 10,90

Приклад 25

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6,9-трис(карбоксиметил)-3,6,9-триазанонандикарбонова кислота-1-карбокси-11-оїл]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину

До 24,0г (26,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 21д сполуки, розчиненої в суміші з 100мл диметилформаміду і 30мл піридину, додають 12,10г (30,0ммоль) 3-N-(2,6-діоксоморфоліноетил)-6-N-(етоксикарбонілметил)-3,6-діазпробкової кислоти і перемішують протягом 5год при 50°C. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200мл води і значення рН отриманого розчину встановлюють на 13 додаванням 20%-ного водного їдкого натрію. Суміш перемішують протягом 8год при 22°C і значення рН, що дорівнює 13. Далі значення рН розчину встановлюють на 7,2 додаванням концентрованої соляної кислоти і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 17,26г (51,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 9,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37, 19 H 4,21 N 7,59 F 25,00 S 2,48

виявл.: C 37, 10 H 4,30 N 7,48 F 25,07 S 2,42

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6,9-трис(карбоксилатометил)-3,6,9-триазанонандикарбонова кислота-1-карбокси-11-оїл]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

До 10,0г (7,74ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 25а, у 100мл води додають 1,40г (3,87ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 2год при 70°C. Після цього розчин фільтрують. Значення рН фільтрату встановлюють на 7,4 за допомогою 2н. їдкого натрію і ліофілізують.

Вихід: 11,36г (кількісний) аморфної твердої речовини.

Вміст води: 10,5%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 32,72 H 3,43 N 6,68 S 2,18 Gd 10,71 Na 1,57 F 22,00

виявл.: C 32,65 H 3,51 N 6,71 S 2,08 Gd 10,61 Na 1,68 F 21,87

Приклад 26

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-

тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, 6,93г (60,20ммоль) N-гідроксисукциніміду, 5,09г (120,0ммоль) хлориду літію і 37,91г (60,20ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл) розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 20,63г (100,0ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,53г (87,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

виявл.: C 37,39 H 4,02 N 8,70 S 2,16 F 22,29 Gd 10,75

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-лізину, Gd-комплекс

70,0г (48,53ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21г, розчиняють у суміші з 500мл води і 100мл етанолу, змішують з 5,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після відділення каталізатора вакуум-фільтрацією ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 75мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 63,5г (кількісний).

Вміст води: 9,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

виявл.: C 37,39 H 4,03 N 8,65 S 2,20 F 22,31 Gd 10,78

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (38,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26б, 4,40г (38,22ммоль) N-гідроксисукциніміду, 3,39г (80,0ммоль) хлориду літію і 22,88г (38,22ммоль) 11-O- $\alpha$ -D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіранози розчиняють при помірному нагріванні (30-40°C) у 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 10,32г (50,0ммоль) N,N-

дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 64,25г (89,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 46,42 H 4,54 N 6,67 S 1,70 F 17,10 Gd 8,33

виявл.: C 46,36 H 4,71 N 6,60 S 1,61 F 17,19 Gd 8,21

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,8,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-лізину, Gd-комплекс

60,0г (31,77ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26в, розчиняють у 500мл етанолу і змішують з 6,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 150мл) і досуха концентрують у вакуумі.

Вихід: 48,55г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,37 H 4,02 N 8,25 S 2,10 F 21,13 Gd 10,29

виявл.: C 35,28 H 4,13 N 8,17 S 2,03 F 21,05 Gd 10,20

Приклад 27

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До 50,0г (113,5ммоль) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану і 66,42г (113,5ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [отриманої згідно із DE 19603033] у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 49,46г (200,0ммоль) EEDX (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 65,2г (57% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 42,91 H 3,80 N 6,95 F 32,05 S 3,18

виявл.: C 42,85 H 3,90 N 6,87 F 31,98 S 3,15

б) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-10-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-

бензилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До 60,0г (59,53ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 27а, і 35,64г (59,53ммоль) 1-О-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіранози, [отриманої згідно із DE 19728954], у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 24,73г (100ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 76,6г (81,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 54,44 Н 4,70 N 4,41 F 20,33 S 2,02

виявл.: С 54,37 Н 4,81 N 4,35 F 20,27 S 1,96

в) 1-[2-(N-етил-N-

перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-7-(1-О-α-D-карбонілметилманопіраноза)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

70г (44,07ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 27б, розчиняють у 800мл етанолу і додають 8г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 42,3г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 35,04 Н 3,99 N 7,30 F 33,65 S 3,34

виявл.: С 35,15 Н 4,13 N 7,13 F 33,48 S 3,26

г) 1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-

1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-10-(1-О-α-D-карбонілметилманопіраноза)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс

20г (20,84ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 27в, 5,09г (120ммоль) хлориду літію і 37,78г (60ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 29,67г (120ммоль) ЕЕДХ і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 13,2г (29,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 36,31 Н 4,34 N 9,62 S 1,47 F 14,79 Gd 14,41

виявл.: С 36,24 Н 4,27 N 9,58 S 1,51 F 14,85 Gd 14,25

Приклад 28

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-10-[пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл]-[1,4,7-

трис(карбоксилатометил)-Gd-комплекс-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

50,0г (49,61ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 27а, 5,71г (49,61ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,24г (100ммоль) хлориду літію і 31,24г (49,61ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(пентаноїл-3-азаоксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 350мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 15,47г (75ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 65,1г (81,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 40,79 Н 4,11 N 8,65 S 1,98 F 19,94 Gd 9,72

виявл.: С 40,71 Н 4,20 N 8,58 S 2,03 F 19,87 Gd 9,68

б)

1-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-7-{(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-10-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс]}-1,4,7,10-тетраазациклододекан

60,0г (37,05ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 28а, розчиняють у 600мл етанолу і додають 6,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 50,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 34,67 Н 4,03 N 10,37 S 2,37 F 23,90 Gd 11,64

виявл.: С 34,58 Н 4,15 N 10,28 S 2,30 F 23,84 Gd 11,57

в)

1-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-4,10-біс[1-О-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-7-{(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]-Gd-комплекс}-1,4,7,10-тетраазациклододекан

40,0г (29,60ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 28б, 2,54г (60,0ммоль) хлориду літію і 44,9г (75,0ммоль) 1-О-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіранози розчиняють при помірному нагріванні в 300мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 24,73г (100,0ммоль) ЕЕДХ і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силіка-

гель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 31,98г (43,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,5%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 53,06 H 5,05 N 5,57 S 1,28 F 12,85 Gd 6,26

виявл.: C 52,95 H 5,19 N 5,48 S 1,23 F 12,77 Gd 6,14

г) 1-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-4,10-біс[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза]-7-[(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]-Gd-комплекс]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

30,0г (11,94ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 28в, розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 30мл води і додають 4,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі, каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 21,39г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,4%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,87 H 4,39 N 7,82 S 1,79 F 18,03 Gd 8,78

виявл.: C 36,80 H 4,50 N 7,85 S 1,68 F 17,91 Gd 8,70

Приклад 29

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6-біс(карбоксиметил)октан-1,8-дикарбонова кислота-1-карбокси-8-оїл]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметилманопіраноза)лізину

До 27,5г (30,0 ммолів) вказаної в заголовку прикладу 21д сполуки, розчиненої в суміші з 300мл диметилформаміду і 100мл піридину, додають 25,62г (100,0ммолів) діангідриду етилендіамін-N,N',N'-тетраоцтової кислоти і перемішують протягом 5год при 50°C. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 300мл води, значення рН додаванням 20%-ного водного їдкого натрію встановлюють на 10, потім значення рН лужного розчину, який містить продукт, додаванням концентрованої соляної кислоти встановлюють на 3 і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 18,22г (51,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,31 H 3,98 N 7,06 F 27,12 S 2,69

виявл.: C 36,23 H 4,07 N 6,98 F 27,05 S 2,62

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6-біс(карбоксилатометил)октан-1,8-дикарбонова кислота-1-карбоксилато-8-оїл]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметилманопіраноза)-L-лізину, Mn-комплекс, натрієва сіль

10г (8,397ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 29а, розчиняють у 200мл води. Далі додають 965мг (8,397ммоль) карбонату марганцю(II) і перемішують протягом 3год при 60°C. Потім значення рН розчину встановлюють на 7,4 за допомогою 5%-ного водного їдкого натрію, фільтрують і після цього ліофілізують.

Вихід: 10,52г (99,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,16 H 3,50 N 6,64 S 2,53 F 25,52 Mn 4,34 Na 1,82

виявл.: C 34,06 H 3,61 N 6,58 S 2,47 F 25,47 Mn 4,30 Na 1,97

Приклад 30

а) 1,2,3,4,6-пента-O-ацетил- $\alpha$ , $\beta$ -D-манопіраноза

Аналогічно до методу, описаному в літературі [MX. Wolfrom і A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 53, стор.211-215 (1963)], у результаті взаємодії 150г (832,5ммоль)  $\alpha$ , $\beta$ -D-манопіранози із сумішшю з 1500мл абсолютного піридину і 1500мл оцтового ангідриду після переробки одержують 315г (96,7%) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту у формі в'язкого і безбарвного масла. Співвідношення між обома  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерами в отриманій таким шляхом вказаній в заголовку сполуці становить 4:1 за даними  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу. Для проведення наступних реакцій вказану вище в заголовку сполуку можна не розділяти на окремі  $\alpha$ ,  $\beta$ -аномери.

Елементний аналіз:

розр.: C 49,21 H 5,68

виявл.: C 49,12 H 5,78

б) 1-O- $\alpha$ -D-(5-етоксикарбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-O-ацетилманопіраноза

Аналогічно до методу, описаному в літературі для синтезу арилглікопіранозидів [J. Conchie і G.A. Lewy, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 90, стор.345-347 (1963)], у результаті взаємодії 156,2г (400ммолів) вказаної в заголовку прикладу 21а сполуки у вигляді суміші  $\alpha$ , $\beta$ -аномерів з 67мл (400ммолів) етилового ефіру 6-гідроксигексанової кислоти і 60,8мл (520ммолів) хлориду олова(IV) у 1,2-дихлоретані загальною кількістю 600мл після очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 100,05г (51% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу отриманої таким шляхом вказаної в заголовку сполуки свідчать про те, що ця сполука являє собою тільки чистий  $\alpha$ -аномер.

Елементний аналіз:

розр.: C 52,94 H 6,77

виявл.: C 52,80 H 6,78

в) 1-O- $\alpha$ -D-(5-карбокси)пентил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза

Перемішану суспензію 141,0г (289ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 30б, у 200мл діоксану при кімнатній температурі і при одночасно інтенсивному перемішуванні порціями змішують з вискодисперсним порошковим гідроксидом калію загальною кількістю 238,5г (4,26моля). Реакційну суміш для підвищення її розмішуваності змішують ще з 200мл діоксану, отриману в результаті суспензію потім нагрівають до температури кипіння і при цій температурі протягом двох годин по краплях змішують з бензил бромідом загальною кількістю 372мл (3,128моля). Після проведення реакції протягом 4год при 110°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі реакційну суміш для її переробки повільно зливають у суміш води з льодом загальною кількістю 2,5л і водну фазу потім повністю екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання отриманої таким шляхом ефірної фази і наступного її сушіння над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і діетиловий ефір видаляють у вакуумі. Після цього надлишок бензилброміду кількісно відганяють з реакційної суміші у вакуумі, який створюється масляною помпою, при температурі масляної бані 180°C. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 172,2г (91,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 75,68 H 7,16

виявл.: C 75,79 H 7,04

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза]-L-лізину

100,0г (134,0ммоль) отриманої в прикладі 30в карбонової кислоти і 32,4г (281,4ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 500мл диметилформаміду, при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 58,0г (281,4ммоль) і потім перемішують протягом 3год при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 111,3г (134,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 21в сполуки в 300мл диметилформаміду і перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і після цього відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1, хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етанолу).

Вихід: 132,5г (67,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 54,02 H 4,88 N 3,82 F 22,01 S 2,19

виявл.: C 53,87 H 4,85 N 4,02 F 22,55 S 2,06

д)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізину 120,0г (81,77ммоль) отриманої в прикладі 30г сполуки розчиняють у 800мл етанолу, змішують з 4,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню (приблизно протягом 8год). Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, потім ретельно промивають етанолом (приблизно 200мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 78,5г (98,7% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 37,04 H 4,25 N 5,76 F 33,20 S 3,30

виявл.: C 36,96 H 4,85 N 5,41 F 34,13 S 3,22

е)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізину, Gd-комплекс

99,8г (158,4ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 30д) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 6,7г безводного хлориду літію (158,4ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 800мл абсолютного диметилсульфоксиду. Далі при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 18,2г (158,4ммоль) і 70,0г (71,96ммоль) вказаної в заголовку прикладу 30д сполуки, розчиненої в 250мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 32,7г (158,4ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім отриману суспензію змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для його знесолювання і очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат (речовина, що не пройшла через фільтраційну мембрану) на завершення ліофілізують.

Вихід: 93,0г (81,6% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 9,53%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 S 2,02 Gd 9,92

виявл.: C 36,92 H 4,50 N 7,68 F 19,77 S 1,91 Gd 10,08

Приклад 31

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-

$\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-6-N-{2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]оцтова кислота}-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

Перемішану суспензію 5,0г (9,06ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23д, у 15мл абсолютного диметилсульфоксиду при 70°C змішують з 0,68г (15,9ммоль) хлориду літію. Після 30-хвилинного перемішування при 70°C прозорий реакційний розчин порціями змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,83г (15,9ммоль) і реакційну суміш витримують ще протягом 1год при цій температурі. Після охолодження до 0°C змішують з 4,52г (23,85ммоль) дициклогексилкарбодііміду і реакційний розчин перемішують ще протягом 1год при 0°C, а потім протягом 12год при 22°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин N-гідроксисукцинімідоєфіру сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23д, при 22°C по краплях змішують з розчином 4,0г (4,12ммоль) вказаної в заголовку прикладу 30д сполуки в 15мл абсолютного диметилсульфоксиду і перемішують ще протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин при 22°C по краплях додають до 900мл ацетону, при цьому вказана в заголовку сполука випадає у вигляді безбарвного осаду. Цей осад відділяють вакуум-фільтрацією, розчиняють у 200мл дистильованої води і потім значення рН цього розчину встановлюють точно на 7,2 за допомогою 1-молярного їдкого натрію. Отриманий таким шляхом водний розчин, який містить продукт, для зне-солювання і для відділення низькомолекулярних компонентів тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Отриманий у результаті ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 6,33г (92,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату із вмістом води 7,38%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,48 H 4,13 N 6,65 F 19,16 S 1,90 Gd 9,33 Na 1,36

виявл.: C 39,52 H 4,12 N 6,67 F 19,70 S 1,89 Gd 9,30 Na 1,41

Приклад 32

а) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3,5-бісбензилоксикарбоніламінобензойної кислоти

20г (47,5ммоль) 3,5-

бісбензилоксикарбоніламінобензойної кислоти [синтез відповідно до методу, описаному в Skulnick Harvey L., Johnson Paul D., Aristoff Paul A., Morris Jeanette K., Lovasz Kristine D. і ін., J. Med. Chem., 40, 7, (1997), стор.1149-1164], а також 4,78г (47,5ммоль) триетиламіну розчиняють у суміші розчинників, що складається з 125мл сухого тетрагідрофурану і 125мл сухого діоксану. Після охолодження до -15°C при перемішуванні по краплях повільно додають розчин 6,56г (48ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 30мл сухого тетрагідрофурану, при цьому внутрішню температуру слід підтримувати нижче -10°C. Після

проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C додають розчин 58,6г (47,5ммоль) 1-аміно-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксоперфтортридекану і 4,78г (47,5ммоль) триетиламіну в 100мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом однієї години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 200мл і однократно водою порцією 300мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 10; 5:1) як елюенту.

Вихід: 36,2г (82,5% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 46,82 H 3,27 N 4,55 F 34,97

виявл.: C 47,21 H 3,31 N 4,61 F 34,48

б) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3,5-діамінобензойної кислоти

30,0г (32,4ммоль) отриманого в прикладі 32а амід у розчиняють у 300мл етанолу і змішують з 1,2г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 300мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого жовтуватого масла.

Вихід: 20,12г (94,8% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 36,66 H 2,77 N 6,41 F 49,28

виявл.: C 36,07 H 2,87 N 6,23 F 49,43

в) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3-N-(1-О- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-5-амінобензойної кислоти

10,95г (18,30ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозиди [оде-ржання відповідно до патенту DE 19728954 C1] розчиняють у 150мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 2,09г (18,3ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 3,78г (18,3ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом 3год по краплях повільно додають розчин 24,0г (36,6ммоль, 2 молярних еквіваленти в перерахунку на використовувану кількість карбонової кислоти) отриманої в прикладі 32б діаміносполуки в 350мл диметилформаміду. Далі перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промива-

ють 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 13:1). Таким шляхом одержують 16,8г (74,3% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. За рахунок підвищення полярності елюенту зміною співвідношення між н-гексаном і ізопропанолом до 5:1 у наступних хроматографічних фракціях рекуперують у цілому 10,15г діаміносполуки з прикладу 32б, що не прореагувала, яку знову можна використовувати в реакції відповідно до розглянутої вище методики.

Елементний аналіз:

розр.: С 54,42 Н 4,40 N 3,40 F 26,13

виявл.: С 54,32 Н 4,49 N 3,48 F 25,94

г) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-5-амінобензойної кислоти

Аналогічно до методу синтезу сполуки, вказаної в заголовку прикладу 32б, у результаті гідрогенлізу 12,0г (9,70ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 32в, з використанням 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) у суміші етанолу і води (у співвідношенні 9:1) після переробки одержують 8,08г (96,7% від теорії) вказаної вище у заголовку сполуки у вигляді в'язкого масла жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розр.: С 37,64 Н 3,28 N 4,88 F 37,49

виявл.: С 37,32 Н 3,17 N 4,97 F 37,55

д) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-5-N-{2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]оцтова кислота} бензойної кислоти, Gd-комплекс, натрієва сіль

13,6г (19,2ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 32г) описаного в прикладі 23д Gd-комплексу і 0,81г безводного хлориду літію (19,2ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 2,2г (19,2ммоль) і з 7,5г (8,7ммоль) вказаної в заголовку прикладу 32г сполуки, розчиненої в 50мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,96г (19,2ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 11,51г (84,5% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,77%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 40,05 Н 3,94 N 6,29 F 20,71 Gd 10,08 Na 1,47

виявл.: С 39,98 Н 4,00 N 6,31 F 20,73 Gd 10,11 Na 1,42

Приклад 33

а) 3,5-біс(бензилоксикарбоніламіно)-1-{N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]} бензамід 10г (23,75ммоль) 3,5-

бісбензилоксикарбоніламінобензойної кислоти [синтез відповідно до методу, описаному в Skulnick Harvey I., Johnson Paul D., Aristoff Paul A., Morris Jeanette K., Lovasz Kristine D. і ін., J. Med. Chem., 40, 7 (1997), стор.1149-1164], а також 2,39г (23,75ммоль) триетиламіну розчиняють у суміші розчинників, що складається з 60мл сухого тетрагідрофурану і 70мл сухого діоксану. Після охолодження до -15°C при перемішуванні по краплях повільно додають розчин 3,28г (24ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 20мл сухого тетрагідрофурану, при цьому внутрішня температура не перевищує -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C додають розчин 23,0г (23,75ммоль) перфтороктилсульфонілпіперазину і 2,39г (23,75ммоль) триетиламіну в 50мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 200мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 300мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 15:5:1) як елюенту.

Вихід: 18,35г (79,6% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 43,31 Н 2,80 N 5,77 F 33,27 S 3,30

виявл.: С 43,21 Н 2,75 N 5,61 F 33,38 S 3,22

б) 3,5-діаміно-1-{N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]}бензамід 9,70г (10,0ммоль) отриманого в прикладі 33а амід у розчиняють у 100мл етанолу і змішують з 0,4г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 150мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого жовтуватого масла.

Вихід: 6,9г (98,2% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 32,49 Н 2,15 N 7,98 F 45,98 S 4,56



виявл.: C 32,56 H 2,17 N 8,09 F 45,63 S 4,61  
в) N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-аміно-3-N-(1-О-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)бензойної кислоти

5,48г (9,15ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1] розчиняють у 100мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,04г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,89г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Після повторного охолодження до 0°C протягом 3год по краплях повільно додають розчин з 12,85г (18,30ммоль, 2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) описаної в прикладі 33б діаміносполуки в 250мл диметилформаміду. Після цього перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 100мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат промивають двічі 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 13:1). Таким шляхом одержують 8,14г (69,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. За рахунок підвищення полярності елюенту зміною в процесі хроматографії співвідношення між його компонентами (н-гексаном і ізопропанолом) до 6:1 у наступних хроматографічних фракціях рекуперують у цілому ще 4,36г діаміносполуки з прикладу 33б, що не прореагувала, яку знову можна використовувати в реакції відповідно до розглянутої вище методики.

Елементний аналіз:

розрах.: C 51,49 H 4,01 N 4,37 F 25,17 S 2,50

виявл.: C 51,60 H 4,19 N 4,28 F 25,14 S 2,44

г) N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

5-аміно-3-N-(1-О-α-D-карбонілметилманопіраноза)бензойної кислоти

Аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаної в заголовку прикладу 33б сполуки, у результаті гідрогенолізу 6,4г (5,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 33в сполуки з використанням 0,3г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) у суміші етанолу і води (у співвідношенні 8:1) після переробки одержують 4,43г (96,2% від теорії) вказаної вище у заголовку сполуки у вигляді в'язкого масла жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розрах.: C 35,15 H 2,95 N 6,07 F 35,01 S 3,48

виявл.: C 35,32 H 3,02 N 5,89 F 35,05 S 3,58

д) N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

3-N-(1-О-α-D-карбонілметилманопіраноза)-5-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-

тетраазациклододекан]бензойної кислоти, Gd-комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 33г) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37гМ безводного хлориду літію (8,8ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,7г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 33г сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 5,36г (87,4% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,77%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 36,01 H 3,61 N 8,22 F 21,05 Gd 10,25 S 2,09

виявл.: C 35,87 H 3,70 N 8,22 F 20,91 Gd 10,18 S 2,16

Приклад 34

а) Діамід 1,4,7-триазагептан-1,7-біс(2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину)

100г (107,9ммоль) отриманої в прикладі 21а карбонової кислоти і 26,1г (226,59ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 500мл диметилформаміду, при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 46,7г (226,59ммоль) і потім перемішують протягом 3год при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 5,57г (53,95ммоль) діетилентриаміну в 60мл диметилформаміду і перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок після цього хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 15:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етанолу).

Вихід: 26,0г (58,8% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного амінового компонен-

та) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 52,74 Н 5,78 N 11,96 F 13,90

виявл.: С 52,66 Н 5,89 N 11,88 F 14,02

б) 1,7-біс(2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізін)діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

До розчину з 20г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 34а діаміду в суміші, що містить 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу, при 0°C в атмосфері азоту додають 16,18г (27,0ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [одержання згідно із DE 19603033], розчиненої в 50мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін], залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 15:1). Таким шляхом одержують 24,74г (72,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 42,01 Н 3,96 F 31,19 N 8,00 S 2,29

виявл.: С 41,92 Н 4,07 F 31,22 N 7,87 S 2,34

в) 1,7-біс(6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізін)діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

22,0г (15,7ммоль) отриманої в прикладі 34б сполуки розчиняють у 100мл етанолу і при 0°C цей розчин протягом 40хв барботують газоподібним аміаком. Після цього перемішують протягом 4год при 0°C, а потім протягом 3год при кімнатній температурі і досуха концентрують у вакуумі при температурі бані 40°C. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дицлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 20:10:1) як елюенту.

Вихід: 12,92г (98,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 44,22 Н 4,64 N 9,38 S 2,68 F 27,03

виявл.: С 44,31 Н 4,72 N 9,30 S 2,74 F 26,99

г) 1,7-біс[6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-L-лізін]діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

5,47г (9,15ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1] розчиняють у 80мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,05г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,9г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом 3год по краплях повільно додають розчин 7,65г (9,15ммоль) отриманої в прикладі 34в аміно-

сполуки в 50мл диметилформаміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 100мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 50мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 17,01г (78,9% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 59,13 Н 5,43 N 4,76 F 13,71 S 1,36

виявл.: С 59,22 Н 5,39 N 4,85 F 13,70 S 1,40

д) 1,7-біс[2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізін]діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

15,0г (6,36ммоль) отриманого в прикладі 34г амід розчиняють у 150мл етанолу і змішують з 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 100мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого, жовтуватого масла.

Вихід: 8,54г (97,2% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: С 39,13 Н 5,04 N 8,11 F 23,38 S 2,32

виявл.: С 39,07 Н 4,98 N 8,18 F 23,40 S 2,30

е) 1,7-біс[2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекано]-L-лізін]діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан, дидадолінієвий комплекс

Перемішану суспензію 5,7г (9,06ммоль) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекано-1,4,7-триоцтової кислоти в 75мл абсолютного диметилсульфоксиду при 70°C змішують з 0,68г (15,9ммоль) хлориду літію. Після 30-хвилинного перемішування при 70°C прозорий реакційний розчин порціями змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,83г (15,9ммоль) і реакційну суміш витримують ще протягом 1год при цій температурі. Після охолодження до 0°C змішують з 4,52г (23,85ммоль) дициклогексилкарбодііміду і реакційний розчин перемішують ще протягом 1год при 0°C, а потім протягом 12год при 22°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин N-гідроксисукцинімідоєфіру Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекано-1,4,7-триоцтової кислоти при 22°C по краплях змішують з розчином 2,84 г (2,06ммоль) вказаної в заголовку прикладу 34д сполуки в 15 мл абсолютного диметилсульфоксиду і потім перемішують протягом

12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин по краплях додають при 22°C до 500мл ацетону, при цьому вказана в заголовку сполука випадає у вигляді безбарвного осаду. Цей осад відділяють вакуум-фільтрацією, розчиняють у 200мл дистильованої води і для знесолювання і для відділення низькомолекулярних компонентів тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Отриманий у результаті ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 4,80г (89,6% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату із вмістом води 8,98%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 38,28 H 4,84 N 9,68 F 12,40 S 1,23 Gd 12,07

виявл.: C 38,20 H 4,91 N 9,77 F 12,45 S 1,19 Gd 12,10

Приклад 35

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До розчину 10,75г (24,4ммоль) 1,7-біс[бензилоксикарбоніл]-1,4,7,10-тетраазациклододекану в суміші, що складається з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу, при 0°C в атмосфері азоту додають 16,56г (24,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 35д сполуки, розчиненої в 150мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін], залишають на ніч при кімнатній температурі для перемішування і потім концентрують у вакуумі. Отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 12:1). Таким шляхом одержують 17,22г (64,3% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) моноаміду, а також 3,8г (8,8% від теорії) діаміду як побічний продукт. Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 43,41 H 3,92 F 29,18 N 7,59 S 2,60

виявл.: C 43,52 H 4,07 F 29,24 N 7,67 S 2,55

б) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-1-О-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

10,0г (13,4ммоль) отриманої в прикладі 30в карбонової кислоти і 3,24г (28,1ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 100мл диметилформаміду, при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 5,8г (28,1ммоль) і потім перемішують протягом 3год при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 14,83г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 35а сполуки в 100мл диметилформаміду і перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом

12год при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти).

Вихід: 18,3г (78,2% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 55,11 H 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

виявл.: C 54,87 H 4,85 N 4,92 F 18,55 S 1,86

в) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

17,0г (9,75ммоль) отриманої в прикладі 34б, сполуки розчиняють у 150мл етанолу, змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 75мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 10,76г (99,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 38,78 H 4,61 N 7,54 F 8,97 S 2,88

виявл.: C 38,86 H 4,65 N 7,41 F 29,02 S 2,92

г) 1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-2-оксаацетил]-10-[1-О-α-D-карбонілпентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс

24,86г (39,46ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 35 ) [описаної в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутіл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,67г безводного хлориду літію (39,46ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 200мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 4,53г (39,46ммоль) і з 10,0г (8,97ммоль) вказаної в заголовку прикладу 34в сполуки, розчиненої в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 8,14г (39,46ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчини-

лась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 16,37г (79,3% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 7,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,01 H 4,61 N 9,58 F 13,81 S 1,37 Gd 13,45

виявл.: C 37,92 H 4,55 N 9,58 F 13,77 S 1,31 Gd 13,48

д) Моно[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-оксапентан-1,5-дикарбонової кислоти

25г (44,0ммоля) 1-

перфтороктилсульфонілпіперазину розчиняють у 150мл тетрагідрофурану, змішують при кімнатній температурі з ангідридом дигліколевої кислоти загальною кількістю 5,1г (44,0ммоля) і отриманий таким шляхом реакційний розчин протягом 12год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури концентрують досуха й отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/2-пропанолу (у співвідношенні 16:1) як елюенту.

Вихід: 27,94г (92,8% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 58,52 H 4,27 N 1,98 S 2,26 F 2,80

виявл.: C 58,42 H 4,41 N 1,80 S 2,28 F 23,02

Приклад 36

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-(10-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан)

У 750мл сухого тетрагідрофурану розчиняють 68,5г (91,79ммоля) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1] і потім додають 9,25г (91,79ммоля) триетиламіну. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі і при перемішуванні по краплях повільно додають розчин 12,64г (92,5ммоля) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 150мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 101,6г (91,79ммоля) вказаної в заголовку прикладу 35а сполуки і 9,25г (91,79ммоля) триетиламіну в 500мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 450мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 300мл і

однократно водою порцією 400мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 10:20:1) як елюенту.

Вихід: 130,6 г (81,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 55,11 H 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

виявл.: C 55,20 H 5,09 N 4,91 F 18,48 S 1,80

б) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

110,0г (63,08ммоля) отриманої в прикладі 36а сполуки розчиняють у 1000мл етанолу, змішують з 5,0 г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і підрують до кількісного поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, після чого промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 92,61г (99,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 52,10 H 5,12 N 5,70 F 21,89 S 2,17

виявл.: C 52,20 H 5,09 N 5,71 F 21,87 S 2,20

в) 1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дидадолінієвий комплекс

55,4г (88,0ммолів, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента з прикладу 33г) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 3,7г безводного хлориду літію (88,0ммолів) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 500мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 10,1г (88,0ммолів) і з 29,5г (20,0ммолів) вказаної в заголовку прикладу 36б сполуки, розчиненої в 200мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 18,2г (88,0ммолів) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 35,96г (76,9% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,98%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,01 H 4,61 N 8,22 F 13,81 Gd 13,45 S 1,37

вияв л.: C 37,87 H 4,70 N 8,22 F 13,90 Gd 13,48 S 1,36

Приклад 37

а) 5-(етоксикарбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-манопіранозид

Аналогічно до методу, описаному в літературі для синтезу арилглікопіранозидів [J. Conchie і G.A. Lewy, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 90, стор.345-347 (1963)] у результаті взаємодії 156,2г (400ммолів) пентаацетату D-манози у вигляді суміші α,β-аномерів (співвідношення між α і β становить 4:1) [синтез 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-α,β-D-манопіранози див. у M.L. Wolfrom і A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 53, стор.211-215 (1963)] з 67мл (400ммолів) етилового ефіру 6-гідроксигексанової кислоти і 60,8мл (520ммолів) хлориду олова(IV) у 1,2-дихлоретані загальною кількістю 600мл після очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 100,05г (51% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла. Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу отриманої таким шляхом вказаної в заголовку сполуки свідчать про те, що ця сполука являє собою тільки чистий α-аномер.

Елементний аналіз:

розр.: C 52,94 H 6,77

виявл.: C 52,80 H 6,78

б) 5-(карбоксі)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозид

Перемішану суспензію 141,0г (289ммолів) вказаної в заголовку прикладу 37а сполуки в 200мл діоксану при кімнатній температурі й одночасному інтенсивному перемішуванні порціями змішують з вискодисперсним порошковою гідроксидом калію загальною кількістю 238,5г (4,26моля). Реакційну суміш для підвищення її розмішуваності змішують ще з 200мл діоксану й отриману в результаті суспензію потім нагрівають до температури кипіння і при цій температурі протягом двох годин по краплях змішують з бензилбромідом загальною кількістю 372мл (3,128моля). Після проведення реакції протягом 4год при 110°C, а потім протягом 12 год при кімнатній температурі реакційну суміш для переробки повільно зливають у суміш води з льодом загальною кількістю 2,5л і водну фазу потім повністю екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання отриманої таким шляхом ефірної фази і наступного її сушіння над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і діетиловий ефір відганяють у вакуумі. Після цього надлишок бензилброміду кількісно відганяють з реакційної суміші у вакуумі, який створюється масляною пом-

пою, при температурі масляної бані 180°C. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 172,2г (91,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 75,68 H 7,16

виявл.: C 75,79 H 7,04

в) 5-[(карбоксі)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозид]-N-гідроксисукцинімідоефір

60,0г (91,5ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 37б, розчиняють у 750мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 10,4г (91,5ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 18,9г (91,5ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Розчинник відганяють у вакуумі, отриманий залишок змішують з 100мл етилового ефіру оцтової кислоти і охолоджують до 0°C. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 61,23г (89,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 70,29 H 6,57 N 1,86

виявл.: C 70,39 H 5,64 N 1,91

г) Метиловий ефір 2,6-біс[6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O-α-D-карбонілпентил-(2,3,4,6-тетра-О-бензил)манопіраноза]-L-лізину]

До охолодженого до 0°C розчину з 4,26г (18,30ммоль), 0,5 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) дигідрохлориду метилового ефіру L-лізину (постачається фірмою Bachem) і 4,05г (40,26ммоль) триетиламіну в 100мл диметилформаміду по краплях додають розчин 27,51г (36,6ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37в сполуки в 150мл диметилформаміду. По завершенні цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 39,56г (75,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 72,88 H 7,31 N 1,95

виявл.: C 72,90 H 7,29 N 2,02

д) 2,6-біс[6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O-α-D-6-карбонілпентил-(2,3,4,6-тетра-О-бензил)манопіраноза]]-L-лізін

У 150мл етанолу розчиняють 30,0г (20,92ммоль) отриманої в прикладі 37г сполуки. Далі додають розчин 4г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 10мл дистильованої води і перемішують протягом 3год при 50°C. Згідно із хроматограмою тонкошарової хроматографії омилення є кількісним. Після цього суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 13:1). Таким шляхом одержують 25,56г (88,5% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 72,88 Н 7,31 N 1,95

виявл.: С 72,78 Н 7,33 N 1,96

е) N-гідроксисукцинімідоефір 2,6-біс[6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O-α-D-6-карбонілпентил-(2,3,4,6-тетра-О-бензил)манопіраноза]-L-лізину]

14,0г (9,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 37д, розчиняють у 100мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,04г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,89г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодіїміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Далі розчинник відганяють у вакуумі, отриманий залишок змішують з 100мл етилового ефіру оцтової кислоти і охолоджують до 0°C. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 12,94г (92,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 71,40 Н 7,05 N 2,74

виявл.: С 71,39 Н 7,14 N 2,81

ж) 1,7-(1,4,7-триазагептан)діамід 2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(6-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

До охолодженого до 0°C розчину 0,47г (4,57ммоль) діетилентриаміну в 25мл диметилформаміду по краплях повільно додають розчин 14,0г (9,15ммоль; 2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного аміну) вказаної в заголовку прикладу 37е сполуки в 100мл диметилформаміду. По завершенні цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 200мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 50мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким

шляхом одержують 9,53г (71,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 72,79 Н 7,42 N 3,36

виявл.: С 72,90 Н 7,39 N 3,32

з) Метилловий ефір 2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N-(бензилоксикарбоніл)-L-лізину

20,8г (35,6ммоль)

2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти, а також 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну розчиняють у 200мл диметилформаміду і додають 4,09г (35,6ммоль) N-гідроксисукциніміду. Далі охолоджують до 0°C і додають 7,34г (35,6ммоль) дициклогексилкарбодіїміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом 10хв по краплях додають розчин 11,77г (35,6ммоль) гідрохлориду метилового ефіру 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину і 4,0г (40,0ммоль) триетиламіну в 100мл диметилформаміду. Суміш перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 100мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етилловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 27,43г (88,0% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 38,41 Н 3,45 N 4,80 F 36,89 S 3,66

виявл.: С 38,45 Н 3,38 N 4,88 F 37,02 S 3,71

і) 2-N<sub>ε</sub>-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N<sub>ε</sub>-(бензилоксикарбоніл)-L-лізину

У 150 мл етанолу розчиняють 25,0 г (28,55ммоль) отриманої в прикладі 37з сполуки. Далі додають розчин 4г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 10мл дистильованої води і перемішують протягом 3год при 50°C. Згідно із хроматограмою тонкошарової хроматографії омилення є кількісним. Після цього досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 10:1). Таким шляхом одержують 22,73г (92,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 37,64 Н 3,28 N 4,88 F 37,49 S 3,72

виявл.: С 37,65 Н 3,38 N 4,88 F 37,52 S 3,73

к) 1,4,7-триазагептан-4-[2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N-бензилоксикарбоніл]-L-лізінамід-1,7-біс[2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізіндіамід]

15,33г (17,8ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37і сполуки, а також 1,80г (17,8ммоль) триетиламіну розчиняють у 250мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження реакційного розчину до температури в інтервалі від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,6ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 50мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 52,0г (17,8ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37ж сполуки і 1,80г (17,8ммоль) триетиламіну в 300мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/ягексану (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 54,6г (81,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 65,09 H 6,45 N 3,72 F 8,58 S 0,85

виявл.: C 65,13 H 4,41 N 3,69 F 8,52 S 0,90

л) 1,4,7-триазагептан-4-{2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил}-L-лізінамід-1,7-біс{2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізидіамід}

50,0г (13,28ммоль) отриманої в прикладі 37к сполуки розчиняють у 500мл етанолу, змішують з 4,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 400мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 26,85г (93,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 45,85 H 6,35 N 6,44 F 14,86 S 1,47

виявл.: C 45,76 H 6,35 N 6,41 F 14,92 S 1,39

м) 1,4,7-триазагептан-4-{2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізінамід-1,7-біс{2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізидіамід}, гадолінієвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 37л) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-

1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г безводного хлориду літію (8,8ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 1,84г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37л сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують і дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 8,77г (78,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,43%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 43,98 H 5,97 N 7,54 F 11,59 Gd 5,64 S 1,15

виявл.: C 43,97 H 6,02 N 7,62 F 11,61 Gd 10,18 S 1,15

Приклад 38

а) Метиловий ефір 2-N<sub>α</sub>-6-N<sub>ε</sub>-біс[1-O-α-D-карбонілнілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза]-L-лізіну]

10,95г (18,30ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-O-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1] розчиняють у 150мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 2,09г (18,3ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 3,78г (18,3ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом години по краплях додають розчин 2,13 г (9,15ммоль, 0,5 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) дигідрохлориду метилового ефіру L-лізіну (постачається фірмою Bachem) і 2,02г (20,13ммоль) триетиламіну в 70мл диметилформаміду. По завершенні цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 10,05г (82,3% від теорії) вказа-

ної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 71,94 H 6,79 N 2,10

виявл.: C 71,90 H 6,79 N 2,09

б) 2-N<sub>α</sub>-6-N<sub>ε</sub>-біс[1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізин

Аналогічно до методу, описаному в прикладі 37д для синтезу вказаної в його заголовку сполуки, у результаті омилення 15г (11,23ммоль) метилового ефіру сполуки, вказаної в заголовку прикладу 38а, одержують 13,89г (93,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 71,80 H 6,71 N 2,12

виявл.: C 71,84 H 6,69 N 2,15

в) N-гідроксисукцинімідоєфір 2-N<sub>α</sub>-6-N<sub>ε</sub>-біс[1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

12,09г (9,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 38б, розчиняють у 100мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,04г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,89г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C а потім протягом 4год при кімнатній температурі. Далі розчинник відганяють у вакуумі, отриманий залишок змішують з 100мл етилового ефіру оцтової кислоти і охолоджують до 0°C. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексан (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 12,24г (94,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 70,27 H 6,47 N 2,96

виявл.: C 70,31 H 6,44 N 3,01

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензілоксикарбоніл-2-N-[[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)]-L-лізил]-L-лізину

19,0г (13,4ммоль) отриманого в прикладі 38в N-гідроксисукцинімідоєфіру карбонової кислоти розчиняють у 75мл диметилформаміду і при 0°C по краплях змішують з охолодженим до 0°C розчином 11,13г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 21 в сполуки в 50,0мл диметилформаміду. Отриманий реакційний розчин перемішують ще протягом 2год при 0°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім розчинник відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дицлорметан/етанол у співвідношенні 28:1, при цьому хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи в процесі хроматографії частку використовуваного в

елюенті його полярного компонента (у даному випадку етанолу)].

Вихід: 25,28г (88,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 59, 10 H 5,34 N 3,94 F 15,13 S 1,50

виявл.: C 59, 18 H 5,35 N 4,02 F 15,15 S 1,56

д)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил]-L-лізину

20,0г (9,37ммоль) отриманої в прикладі 38г сполуки розчиняють у 200мл етанолу, змішують з 1,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями приблизно по 100 мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 11,62г (97,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 38,50 H 4,65 N 6,57 F 25,25 S 2,51

виявл.: C 38,46 H 4,65 N 6,51 F 25,23 S 2,52

е)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-2-N-[[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил]-L-лізину, Gd-комплекс

9,98г (15,84ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 38д) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,67г безводного хлориду літію (15,84ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,82г (15,84ммоль) і з 9,19г (7,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 38д сполуки, розчиненої в 50мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,27г (15,84ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для одночасного очищення від можливо ще присутніх у ньому низькомолекулярних компонентів піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретенат на завершення ліофілізують.

Вихід: 11,85г (87,2% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.



H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,54%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,12 H 4,64 N 8,15 F 20,38 S 1,70 Gd 8,32

виявл.: C 38,16 H 4,59 N 8,18 F 20,37 S 1,68 Gd 8,28

Приклад 39

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До розчину 10,75г (24,4ммоль) 1,7-біс[бензилоксикарбоніл]-1,4,7,10-тетраазациклододекану в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 12,74г (24,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 39ж сполуки, розчиненої в 150мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін], залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: я-гексан/ізопропанол у співвідношенні 16:1). Таким шляхом одержують 15,89г (69,0% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) моноаміду, а також 3,8г (8,8% від теорії) діаміду як побічний продукт. Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 45,77 H 3,95 F 34,19 N 5,93

виявл.: C 45,72 H 4,01 F 34,22 N 5,88

б) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-10-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етил-2,3,4,6-тетра-О-ацетилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

7,09г (13,4ммоль) N-гідроксисукцинімідоефіру 3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тіо-α-D-манопіранозил)пропіонової кислоти [одержання відповідно до методу, описаному в J. Haensler і ін., Bioconjugate Chem. 4, 85 (1993); Chipowsky S. і Lee Y.C., Synthesis of 1-thio-aldosides, Carbohydrate Research 31(1973), стор.339-346] розчиняють у 100мл диметилформаміду і при 0°C по краплях змішують з попередньо охолодженим до 0°C розчином 12,65г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 39а сполуки в 100 мл диметилформаміду. Суміш перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку, який потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етилловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти).

Вихід: 16,23г (88,9% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 46,70 H 4,36 N 4,11 F 23,69 S 2,35

виявл.: C 46,66 H 4,35 N 4,12 F 23,65 S 2,30

в)

1-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-7-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етил-2,3,4,6-тетра-О-ацетилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

15,0г (11,0ммоль) отриманої в прикладі 39б сполуки розчиняють у 150мл етанолу, змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 75мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 11,56г (96,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 40,59 H 4,33 N 5,12 F 29,50 S 2,93

виявл.: C 40,63 H 4,35 N 5,11 F 29,52 S 2,92

г)

1-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-7-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

10,0г (9,13ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 39в, суспендують у 100мл абсолютноного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год при кімнатній температурі дані контролю за перебігом реакції тонкошарової хроматографії (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 4:1) вказують уже на кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією, після чого промивають метанолом і отриманий таким шляхом метанольний фільтрат переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий маслянистий залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/н-гексан/етилловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 15:20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти). Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії J<sub>1,2</sub>=0,9Гц зробити однозначний висновок про наявність α-конфігурації в аномерному центрі D-манопіранози. Подібна α-конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, тобто кількість можлива утвореного аномеру вказаної в заголовку сполуки з β-конфігурацією знаходиться тим самим нижче порога виявлення при <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього, вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномеру з α-конфігурацією.

Вихід: 8,28г (98,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,59 H 4,24 N 6,05 F 34,85 S 3,46

виявл.: C 37,57 H 4,28 N 6,02 F 34,85 S 3,44

д)

1-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-7-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-4,10-біс[1,4,7-

трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигадолінієвий комплекс

2,48г (3,94ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента з прикладу 39г) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 167мг безводного хлориду літію (3,94ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 453мг (3,94ммоль) і з 980мг (0,895ммоль) вказаної в заголовку прикладу 39г сполуки, розчиненої в 10мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 814мг (3,946ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 1,32г (69,1% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 7,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,43 H 4,45 N 9,12 F 15,02 S 1,49 Gd 14,63

виявл.: C 37,42 H 4,50 N 9,18 F 15,07 S 1,51 Gd 14,58

е) трет-Бутиловий ефір 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

25,0г (53,8ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтор-1-деканолу [постачається фірмою Lancaster] розчиняють у 250мл абсолютного толуолу і при кімнатній температурі змішують з каталітичною кількістю (приблизно 0,75г) гідросульфату тетра-н-бутиламонію. Після цього при 0°C додають у цілому 7,55г (134,6ммоль, 2,5 еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного спиртового компонента) вискодисперсного порошкового гідроксиду калію, а потім 15,73г (80,7ммоль, 1,5 еквіваленти в перерахунку на використовувану кількість спиртового компонента) трет-бутилового ефіру бромцтової кислоти і перемішують ще протягом 2год при 0°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин перемішують протягом 12год при кімнатній температурі і потім для переробки змішують з етиловим ефіром оцтової кислоти загальною кількістю 500мл і з 250мл води. Органічну фазу відділяють і двічі промивають водою. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і розчинник відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням

етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 26,3г (84,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 33,23 H 2,61 F 55,85

виявл.: C 33,29 H 2,61 F 55,90

ж)

3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканкарбонова кислота

20,0г (34,58ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 39е, при кімнатній температурі суспендують при перемішуванні в 200мл суміші, що складається з метанолу і 0,5-молярного їдкого натрію в пропорції 2:1, і потім нагрівають до 60°C. Після проведення реакції протягом 12год при 60°C прозору реакційну суміш для її переробки нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий у результаті метанолно-водний фільтрат переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий аморфно-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:3) як елюенту.

Вихід: 16,0г (88,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 27,60 H 1,35 F 61,85

виявл.: C 27,58 H 1,36 F 61,90

Приклад 40

а) Метиловий ефір 6-бензилоксикарбоніл-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

До 8,0г (24,4ммоль) гідрохлориду метилового ефіру  $\epsilon$ -карбонілоксибензил-L-лізину (постачається фірмою Bachem), розчиненого в суміші з 150мл тетрагідрофурану, 15мл хлороформу і 2,62г (26,0ммоль) триетиламіну, при 0°C в атмосфері азоту по краплях додають 16,18г (27,0ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [одержання згідно із DE 19603033], розчиненої в 50мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ

[2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Після цього концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: w-гексан/ізопропанол у співвідношенні 15:1). Таким шляхом одержують 17,0г (79,6% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного первинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 38,41 H 3,45 F 36,89 N 4,80 S 3,66

виявл.: C 38,42 H 3,47 F 36,92 N 4,87 S 3,64

б)

Метиловий ефір 2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

15,0г (20,23ммоль) отриманої в прикладі 40а сполуки розчиняють у 200мл етанолу, змішують з 800мг каталізатора Перлмана (20%-ний Pd на активованому вугіллі) і гідрують до поглинання розрахункової кількості водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно

промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 14,68г (97,9% від теорії)

Елементний аналіз:

розр.: C 32,40 H 3,26 F 43,56 N 5,67 S 4,32

виявл.: C 32,42 H 3,27 F 43,60 N 5,67 S 4,34

в) Метилловий ефір 6-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

У 500мл сухого тетрагідрофурану розчиняють 21,31г (35,6ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-O-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1], а також 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну. Після охолодження реакційного розчину до температури в інтервалі від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,6ммоль) ізобутилового ефіру хлорурашиної кислоти в 75мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 26,39г (35,6ммоль) вказаної в заголовку прикладу 40б сполуки і 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну в 100мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 38,12г (81,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 49,92 H 3,92 N 2,53 F 29,18 S 2,90

виявл.: C 49,99 H 4,11 N 2,69 F 29,22 S 3,01

г) 6-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

27,65г (20,92ммоль) отриманої в прикладі 40в сполуки розчиняють у 250мл метанолу. Далі додають розчин 4,0г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 10мл дистильованої води і перемішують протягом 3год при 50°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує на вже кількісне омилення метилового ефіру. Після цього суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: «-гексан/хлороформ/ізопропанол у співвідношенні 15:10:1). Таким шляхом одержують

24,31г (88,9% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 51,46 H 4,70 N 3,21 F 24,71 S 2,45

виявл.: C 51,49 H 4,71 N 3,19 F 24,72 S 2,41

д) 6-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

20,0г (15,30ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 40г, розчиняють у суміші з 250мл 2-пропанолу і 25мл води і змішують з 1,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі і тиску водню одна атмосфера. Далі каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200мл метанолу і реакційний продукт осаджують змішуванням з діетиловим ефіром загальною кількістю 800мл. Після відділення отриманої таким шляхом твердої речовини вакуум-фільтрацією її сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 14,32г (99,0% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,56 H 3,84 N 4,44 S 3,39 F 34,15

виявл.: C 35,58 H 3,81 N 4,45 S 3,40 F 34,17

е) N-{2-гідроксипроп-3-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-іл]}амід 6-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину, Gd-комплекс

7,48г (7,91ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 40д, при 40°C розчиняють у 50мл диметилсульфоксиду і додають 1,00г (8,70ммоль) N-гідроксисукциніміду. Далі охолоджують до 20°C і додають 1,795г (8,7ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Після цього перемішують протягом години при 20°C, а потім протягом 4год при 40°C. Далі при цій температурі протягом 10хв по краплях додають розчин 4,53г (7,91ммоль) гадолінієвого комплексу 10-(2-гідрокси-3-амінопропіл)-4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклодеканіну [одержання див. у WO 97/02051] у 20мл диметилсульфоксиду. Суміш перемішують протягом години при 40°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману таким шляхом суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,71г (81,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,97%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,16 H 4,16 N 7,45 F 21,48 Gd 10,46 S 2,13

виявл.: C 35, 17 H 4,20 N 7,42 F 21,49 Gd 10,48 S 2,09

#### Приклад 41

а) Метилловий ефір 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

5,23г (8,0ммолів) описаного в прикладі 30в 5-(карбокси)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозиду, 1,3г (8,0ммолів) 1-гідроксибензотриазолу і 2,6г (8,0ммолів) тетрафторборату 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуранію (ТБТУ; фірма Peboc Limited, Великобританія) розчиняють у 75мл ДМФ і перемішують протягом 15хв. Цей розчин потім змішують з 5,16мл (30ммолів) N-етилдіізопропіламіну і з 5,93г (8,0ммолів) описаного в прикладі 40б аміну і перемішують протягом 1,5 днів при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку, який потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 30:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти).

Вихід: 9,70г (88,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

#### Елементний аналіз:

розр.: C 52,29 H 4,97 N 3,05 F 23,43 S 2,33

виявл.: C 52,33 H 4,95 N 3,12 F 23,50 S 2,30

б) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

9,0г (12,40ммоль) отриманої в прикладі 41а сполуки розчиняють у 150мл метанолу. Далі додають розчин 2,48г (62,0ммоль) гідроксиду натрію в 15мл дистильованої води і перемішують протягом 3год при 50°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує вже на кількісне омиллення метилового ефіру після закінчення вказаного вище часу реакції. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/хлороформ/ізопропанол у соотношенні 25:10:1). Таким шляхом одержують 15,88г (93,9% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

#### Елементний аналіз:

розр.: C 51,95 H 4,88 N 3,08 F 23,67 S 2,35

виявл.: C 51,99 H 4,91 N 3,09 F 23,70 S 2,33

в) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

13,0г (9,52ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 41б, розчиняють у суміші з 150мл 2-пропанолу і 25мл води і додають 1,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12год при тиску водню 1 атмосфера і кімнатній температурі. Після

цього каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/хлороформ/ізопропанол у співвідношенні 15:10:1). Таким шляхом одержують 9,09г (95,1% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

#### Елементний аналіз:

розр.: C 37,10 H 4,22 N 4,9 F 32,18 S 3,10

виявл.: C 37,09 H 4,21 N 4,19 F 32,20 S 3,13

г) N-{2-гідроксипроп-3-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]}амід 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину, Gd-комплекс

7,93г (7,91ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 41в, розчиняють при 40°C у 75мл диметилсульфоксиду і змішують з 1,00г (8,70ммоль) N-гідроксисукциніміду. Далі охолоджують до кімнатної температури і додають у цілому 1,795г (8,7ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 20°C, а потім протягом 4год при 40°C. До цього розчину активованого складного ефіру сполуки, вказаної в заголовку прикладу 41в, потім при 40°C протягом 10хв по краплях додають розчин 4,53г (7,91ммоль) гадолінієвого комплексу 10-(2-гідрокси-3-амінопропіл)-4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододеканіну [одержання див. у WO 97/02051] у 20мл диметилсульфоксиду. Суміш перемішують протягом години при 40°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману таким шляхом суспензію потім змішують з достатньою кількістю суміші ацетон/2-пропанол (у співвідношенні 2:1) до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, після чого промивають етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать, розчиняють у воді, дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, відфільтровують і фільтрат для знеособлення і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,71г (78,8% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,97 H 4,52 N 7,19 F 20,71 Gd 10,08 S 2,06

виявл.: C 37,02 H 4,50 N 7,22 F 20,69 Gd 10,08 S 2,09

#### Приклад 42

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[4-[2,3-біс(N,N-біс(трет-бутилокси)карбонілметил)аміно)пропіл]феніл]-3-оксапропіоніл-2-N-(1- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину

5,25г (7,72ммоль) тетра-тре-я-бутилового ефіру "Тур-ЕДТК-карбонової кислоти" і 781мг (7,72ммоль) триетиламіну розчиняють у 50мл метилхлориду. Далі протягом 5хв при -15°C по

краплях додають розчин 1,16г (8,5ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 10мл метилхлориду і перемішують ще протягом 20хв при -15°C. Після цього розчин охолоджують до -25°C, протягом 30хв по краплях додають розчин 7,07г (7,72ммоль) вказаної в заголовку прикладу 30д сполуки і 2,12г (21,0ммоль) триетиламіну в 70мл тетрагідрофурану і потім перемішують ще протягом 30хв при -15°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у вакуумі й отриманий маслянистий залишок розчиняють у 250мл хлороформу. Хлороформну фазу двічі екстрагують 10%-ним водним розчином хлориду амонію порціями по 100мл, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: метилхлорид/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 9,60г (79,0% від теорії) безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 46,39 H 5,55 N 5,32 F 20,45 S 2,03

виявл.: C 46,42 H 5,51 N 5,29 F 20,49 S 2,09

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-{[2,3-біс(N,N-біс(карбоксиметил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-2-N-(1-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину

9,0г (5,70ммоль) отриманої в прикладі 42а сполуки розчиняють у 150мл метанолу. Далі додають розчин 4,0г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 25мл дистильованої води і перемішують протягом 6год при 60°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує на вже кількісне омилання тетра-трет-бутилового ефіру після закінчення вказаного вище часу реакції. Після цього суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у теплих умовах у 50мл диметилсульфоксиду і потім змішують з достатньою кількістю суміші ацетону з етиловим ефіром оцтової кислоти (у співвідношенні 1:1) до повного осадження вказаної вище в заголовку сполуки, після чого отриманий таким шляхом осад відділяють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать, розчиняють у воді, значення рН розчину, який містить продукт, встановлюють на 3,5 за допомогою 1-молярної соляної кислоти, відфільтровують можливо присутні нерозчинні компоненти і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 6,76г (87,6% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,30%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 39,89 H 4,09 N 6,20 F 23,84 S 2,37

виявл.: C 39,92 H 4,15 N 6,22 F 23,92 S 2,29

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-{[2,3-біс(N,N-

біс(карбоксилатометил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-2-N-(1-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину, Mn-комплекс, динатрієва сіль

3,0г (2,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 42б, розчиняють при температурі кипіння в 150мл суміші води з етанолом (у співвідношенні 3:1) і при 80°C порціями змішують з 0,25г (2,22ммоль) карбонату марганцю(II). Після цього отриманий таким шляхом реакційний розчин протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури суміш розчинників повністю відганяють у вакуумі й отриманий залишок розчиняють у суміші 200мл дистильованої води з н-бутанолом (у співвідношенні 1:1). Далі значення рН при інтенсивному перемішуванні встановлюють на 7,2 змішуванням з 1н. їдким натрієм. Після повної відгонки н-бутанолу у вакуумі водну фазу, що залишилася, для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 3,19г (99,0% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,08%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 37,23 H 3,54 F 22,25 Mn 3,78 N 5,79 Na 3,17 S 2,21

виявл.: C 37,30 H 3,49 F 22,29 Mn 3,81 N 5,76 Na 3,19 S 2,18

Приклад 43

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-бензилоксикарбоніламіноглутарової кислоти

Перемішаний розчин 25,0г (94,96ммоль) ангідриду 3-N-(бензилоксикарбоніл)глутарової кислоти [синтез згідно із Hatanaka Minoru, Yamamoto Yuichi, Nitta Hajime, Ishimaru Toshiyasu, TELEAY; Tetrahedron Lett., EN, 22, 39 (1981), стор.3883-3886] у 150мл абсолютного тетрагідрофурану при перемішуванні по краплях змішують з розчином 53,97г (95,0ммоль) 1-

перфтороктилсульфонілпіперазину в 150мл тетрагідрофурану й отриманий таким шляхом реакційний розчин протягом 12год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури концентрують досуха й отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/2-пропанолу (у співвідношенні 20:1) як елюенту.

Вихід: 75,80г (96,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 36,11 H 2,67 N 5,05 S 3,86 F 38,84

виявл.: C 36,12 H 2,61 N 5,08 S 3,88 F 38,82

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-аміноглутарової кислоти

31,50г (37,88ммоль) отриманої відповідно до прикладу 43б сполуки розчиняють у 300мл етанолу, змішують з 2,5г каталізатора Перлмана (20%-

ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню при тиску водню 1 атмосфера. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

Вихід: 25,22г (95,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 29,28 H 2,31 N 6,03 S 4,06 F 46,31

виявл.: C 29,32 H 2,29 N 6,08 S 4,08 F 46,28

в)

[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-N-(1- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)глутарової кислоти

21,52г (18,96ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1] розчиняють при кімнатній температурі в 100мл абсолютного диметилформаміду і при 0°C змішують з 2,56г (22,2ммоль) N-гідроксисукциніміду, а потім з 4,55г (22,2ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після проведення реакції протягом 60хв при 0°C і протягом 3год при 22°C дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, відфільтровують і отриманий так шляхом прозорий розчин активованого ефіру вказаної вище у заголовку сполуки при 0°C по краплях повільно додають до перемішаного розчину 13,22г (18,96ммоль) сполуки з прикладу 43б у 100мл диметилформаміду. Після проведення реакції протягом 12год при кімнатній температурі розчинник відганяють у вакуумі й отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти, після чого сечовину відфільтровують і органічний фільтрат двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл, однократно 100мл 10%-ного водного розчину лимонної кислоти й однократно 200мл води. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:15) як елюенту.

Вихід: 21,39г (88,3% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 49,81 H 4,10 N 3,29 F 25,27 S 2,51

виявл.: C 49,89 H 4,11 N 3,32 F 25,22 S 2,51

г)

[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-N-(1- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)глутарової кислоти

19,55г (15,30ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 43в, розчиняють у суміші з 250мл 2-пропанолу і 25мл води і змішують з 1,5г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі і тиску водню одна атмосфера. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200мл метанолу і реакційний продукт осаджують змішуванням з діетиловим ефіром загальною кількістю 800мл. Після відділення отри-

маної таким шляхом твердої речовини вакуум-фільтрацією її сушать у вакуумі при 40°C.

Вихід: 17,49г (97,5% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,73 H 3,08 N 4,58 S 3,49 F 35,20

виявл.: C 32,68 H 3,15 N 4,55 S 3,50 F 35,17

д)

3-N-(1- $\alpha$ -D-

карбонілметилманопіраноза)глутаровакислота-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід-5-N-(2-гідроксипроп-3-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл])амід, Gd-комплекс

14,43г (15,84ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 43г, і 0,67 г безводного хлориду літію (15,84ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,82г (15,84ммоль) і з розчином 9,08г (15,84ммоль) гадолінієвого комплексу 10-(2-гідрокси-3-амінопропіл)-4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклододеканіну [одержання див. у WO 97/02051] у 50мл диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,27г (15,84ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для одночасного очищення від можливо ще присутніх у ньому низькомолекулярних компонентів піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретенат на завершення ліофілізують.

Вихід: 18,71г (80,2% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,87%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,24 H 3,83 N 7,61 F 21,92 S 2,18 Gd 10,67

виявл.: C 34,26 H 3,79 N 7,58 F 21,87 S 2,18 Gd 10,68

Приклад 44

а)

1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)]-І-лізил-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

До розчину 27,0г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 35а вторинного аміну в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 33,04г (25,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 38в сполуки, розчиненої в 250мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ

[2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Потім суміш до-

суха концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: я-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 45,87г (78,0% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 59,30 Н 5,39 F 13,40 N 4,65 S 1,33

виявл.: С 59,32 Н 5,37 F 13,37 N 4,70 S 1,34

б) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

24,1г (10,0ммолів) отриманої в прикладі 44а і вказаної в її заголовку сполуки розчиняють у 250мл етанолу і змішують з 1,4г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню, після чого каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Продукт одержують у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 12,80г (90,1% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 39,72 Н 4,89 F 22,73 N 7,88 S 2,26

виявл.: С 39,72 Н 4,87 F 22,77 N 7,90 S 2,24

в) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигадолінєвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 44б) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 5,68г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 44б сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 8,52г (80,6% від теорії; у перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,09%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 38,61 Н 4,76 N 9,53 F 12,21 Gd 11,89 S 1,12

виявл.: С 38,57 Н 4,82 N 9,52 F 12,21 Gd 11,93 S 1,15

Приклад 45

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)]-L-лізил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До розчину 27,0г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 35а вторинного аміну в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 35,80г (25,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37д сполуки, розчиненої в 250мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 49,48г (80,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 60,47 Н 5,79 F 12,80 N 4,44 S 1,27

виявл.: С 60,52 Н 5,77 F 12,77 N 4,50 S 1,30

б) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза)]-L-лізил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

25,2г (10,0ммолів) отриманої в прикладі 45а і вказаного в його заголовку сполуки розчиняють у 250мл етанолу і змішують з 1,8г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню, після чого каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Продукт одержують у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 14,11г (92,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 49,60 Н 7,20 F 21,17 N 7,34 S 2,10

виявл.: С 49,62 Н 7,17 F 21,20 N 7,30 S 2,14

в) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза)]-L-лізил-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигадолінєвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 45б) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу

10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 6,10г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 456 сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,26г (84,0% від теорії; у перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,89%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 40,52 H 5,16 N 9,15 F 11,72 Gd 11,41 S 1,16

виявл.: C 40,57 H 5,20 N 9,12 F 11,69 Gd 11,43 S 1,18

Приклад 46

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-бутилоксикарбоніл-2-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину

19,02г (50,0ммоль) α-N-(бензилоксикарбоніл)-ε-N'-(трет-бутилоксикарбоніл)-L-лізину (постачається фірмою Bachem) розчиняють у 150мл абсолютного тетрагідрофурану. Далі при 0°C по краплях додають 8,31г (50,0ммоль) карбонілдімідазолу і 5,03г (50,0ммоль) триетиламіну, розчинених у 75мл сухого тетрагідрофурану, і протягом 10хв перемішують при цій температурі. Потім при 0°C по краплях додають розчин 48,42г (50,0ммоль) перфтороктилсульфонілпіперазину і 5,03г (50,0ммоль) триетиламіну в 250мл сухого тетрагідрофурану. Після перемішування протягом ночі тетрагідрофурани відганяють у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: n-гексан/ізопропанол у співвідношенні 15:1). Таким шляхом одержують 49,48г (80,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 40,01 H 3,79 N 6,02 F 34,70 S 3,45

виявл.: C 40,07 H 3,82 N 6,02 F 34,67 S 3,48

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-бутилоксикарбоніл-L-лізину

30,0г (32,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 46а, розчиняють у 300мл ізопропанолу і змішують з 1,5г каталізатора Перлмана (20%-ний гідроксид паладію на вугіллі). Після цього гідрують протягом 10год при кімнатній температурі, при цьому контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує вже на кількісне гідрогенолітичне відщеплення бензилоксикарбонілазисної групи після закінчення вказаного вище часу реакції. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: n-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 25,13г (98,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,68 H 3,67 F 40,55 N 7,03 S 4,03

виявл.: C 34,72 H 3,70 F 40,60 N 7,01 S 3,98

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-бутилоксикарбоніл-2-N-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етил-2,3,4,6-тетра-О-ацетилманопіраноза]-L-лізину

15,53г (35,60ммоль) 3-(2,3,4,6-тетра-О-

ацетил-1-тіо-α-D-манопіранозил)пропіонової кислоти [одержання згідно із J. Haensler і ін., Bioconjugate Chem. 4 (1993), стор.85; Chipowsky S. і Lee Y.C., Synthesis of 1-thio-aldosides, Carbohydrate Research 31 (1973), стор.339-346], а також 3,60г (35,60ммоль) триетиламіну розчиняють у 300мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,60ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 75мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при 20°C повільно додають розчин 28,35г (35,60ммоль) вказаної в заголовку прикладу 426 сполуки і 3,60г (35,60ммоль) триетиламіну в 200мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок хроматографують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/n-гексану (у співвідношенні 1:25) як елюенту.

Вихід: 34,21г (79,1% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 39,54 H 4,23 N 4,61 F 26,58 S 5,28

виявл.: C 39,49 H 4,21 N 4,59 F 26,52 S 5,31

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-



бутилоксикарбоніл-2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-L-лізину

29,93г (24,64ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 46в, суспендують у 400мл абсолютного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год при кімнатній температурі контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 9:1) вказує на вже кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite® IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий аморфний залишок очищають хроматографією на силікагелі з використанням 2-пропанолу/етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:1:15) як елюенту.

Вихід: 23,42г (90,8% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 36,72 H 4,14 N 5,35 F 30,85 S 6,13

виявл.: C 36,69 H 4,11 N 5,35 F 30,82 S 6,11

д)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-L-лізину

20,93г (20,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 46г сполуки при 0°C розчиняють при інтенсивному перемішуванні в суміші з 50мл трифтороцтової кислоти і 100мл дихлорметану і перемішують протягом 10хв при цій температурі. Після цього суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 150мл води. Значення рН цього водного розчину, який містить продукт, встановлюють на 9,5, додаючи по краплях 2-молярний водний їдкий натрій. Далі водний розчин, який містить продукт, для знесолювання і для одночасного очищення від можливо ще присутніх у ньому низькомолекулярних компонентів піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 17,79г (94,2% від теорії) вільного аміну у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,09%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 34,26 H 3,73 N 5,92 F 34,12 S 6,77

виявл.: C 34,26 H 3,79 N 5,88 F 34,07 S 6,80

е)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іппентаноїл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан]-L-лізину, гадолінієвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 46д) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г безводного хлориду літію

(8,8ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,78г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 46д сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 5,17г (83,0% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,43%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 35,45 H 4,07 N 8,09 F 20,72 Gd 10,09 S 4,11

виявл.: C 35,50 H 4,01 N 8,12 F 20,68 Gd 10,13 S 4,14

Приклад 47

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилглюкопіраноза)-L-лізину

8,02г (13,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку [описаного в заявці DE 19728954 C1] прикладу 46а [1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-O-бензил- $\beta$ -D-глюкопіранозид] і 3,24г (28,14ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 100мл диметилформаміду і при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 5,80г (28,14ммоль). Потім перемішують протягом 3год при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 11,13г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 21в сполуки, розчиненої в 50мл диметилформаміду, і перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етанолу).

Вихід: 12,67г (67,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 52,77 H 4,50 N 3,97 F 22,89 S 2,27

виявл.: C 52,75 H 4,61 N 3,98 F 22,94 S 2,26

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(1-O-β-D-карбонілметилглюкопіраноза)-L-лізину

11,52г (8,17ммоль) отриманої в прикладі 47а сполуки розчиняють у 100мл етанолу, змішують з 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (тричі порціями приблизно по 40мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 7,36г (98,4% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 34,07 H 3,63 N 6,11 F 35,24 S 3,50

виявл.: C 34,11 H 3,59 N 6,08 F 35,23 S 3,52

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(1-O-β-D-карбонілметилглюкопіраноза)-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(аза-4-оксо-5-метил-5-імпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклодекан]-L-лізину, Gd-комплекс

9,98г (15,84ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 47б) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,67г (15,84ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 80мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,82г (15,84ммоль) і з 7,25г (7,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 47б сполуки, розчиненої в 30мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,27г (15,84ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,11г (83,0% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,02%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,37 H 4,02 N 8,25 F 21,13 S 2,10 Gd 10,29

виявл.: C 35,42 H 4,07 N 8,18 F 21,09 S 2,06 Gd 10,34

Приклад 48

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-L-лізину

10,0г (11,46ммоль) отриманої в прикладі 21б сполуки розчиняють у 100мл етанолу, змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 8,85г (97,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 30,31 H 2,54 N 7,07 F 47,95 S 4,05

виявл.: C 30,36 H 2,50 N 7,11 F 47,99 S 4,00

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

До охолодженого до 0°C розчину 29,0г (36,6ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 48а, і 4,05г (40,26ммоль) триетиламіну в 100мл диметилформаміду по краплях додають розчин 27,51г (36,6ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37в сполуки в 150мл диметилформаміду. По завершенні цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Компоненти, що не розчинилися, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 42,05г (80,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 50,42 H 4,51 N 7,96 F 26,59 S 2,24

виявл.: C 50,38 H 4,50 N 7,91 F 26,62 S 2,20

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

20,0г (14,0ммоль) отриманої в прикладі 48б сполуки розчиняють у 150мл етанолу. Далі додають розчин 2,8г (70,0ммоль) гідроксиду натрію в 25мл дистильованої води і перемішують протягом 0,5год при 50°C. Згідно із хроматограмою тонкошарової хроматографії до цього моменту часу відбувається кількісне відщеплення захисної групи. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі і шляхом багатократної спільної перегонки з етанолом видаляють сліди води. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 16,66г (89,3% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 52,25 H 4,91 N 4,20 F 24,22 S 2,41

виявл.: C 52,30 H 4,90 N 4,18 F 24,22 S 2,38

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізину

15,0г (11,25ммоль) отриманої в прикладі 48в сполуки розчиняють у 150мл суміші етанолу і води

в співвідношенні 10:1 і змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню при кімнатній температурі і при тиску водню одна атмосфера. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, залишок промивають сумішшю етанолу і води (у співвідношенні 10:1) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 10,77г (98,4% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 37,04 H 4,25 N 5,76 F 33,20 S 3,30

виявл.: C 37,06 H 4,20 N 5,81 F 33,19 S 3,30

д) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(S-карбоніл)пентилманопіраноза]-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізину, Gd-комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 48г) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,89г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 48г сполуки, розчиненої в 60 мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 4,81г (75,9% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 8,98%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 Gd 9,92 S 2,02

виявл.: C 37,27 H 4,40 N 8,02 F 20,31 Gd 10,00 S 1,98

Приклад 49

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилгалактопіраноза)-10-{3-оксапентан-1,5-дикарбоновакислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До розчину 27,0г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 35а вторинного аміну в суміші з 150мл

тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 35,80г (25,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 37д сполуки, розчиненої в 250мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Потім досуха концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 32,11г (78,0% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 54,09 H 4,72 F 19,14 N 4,98 S 1,90

виявл.: C 54,12 H 4,77 F 19,17 N 5,03 S 1,90

б) 1-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметилгалактопіраноза)-7-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан

30,0г (17,77ммоль) отриманої в прикладі 49а і вказаної в її заголовку сполуки розчиняють у 250мл етанолу і змішують з 3,0г каталізатора Перлмана (20%-ного Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню, після чого каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Продукт одержують у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 17,89г (95,1% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 36,30 H 4,09 F 30,50 N 7,94 S 3,03

виявл.: C 36,26 H 4,12 F 30,46 N 7,90 S 3,04

в) 1-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметилгалактопіраноза)-7-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дидадолінієвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 49б) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 2,11г (2,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 49б сполуки, розчиненої в 25мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонен-

тів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 3,29г (72,2% від теорії; у перерахунку на кількість використаного амінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,99%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 36,84 H 4,37 N 9,82 F 14,15 Gd 19,63 S 1,40

виявл.: C 36,87 H 4,40 N 9,82 F 14,09 Gd 19,59 S 1,38

Приклад 50

а) Метилловий ефір 3-(1-О-α-D-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-N-бензилоксикарбоніл-L-серину

У 500мл сухого ацетонітрилу розчиняють 21,42г (39,61ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранози [одержання згідно із F. Kong і ін., J. Carbohydr. Chem., 16, 6 (1997), стор.877-890]. Після охолодження реакційного розчину до 5°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 13,23г (59,52ммоль) триметилсилілового ефіру трифторметансульфонові кислоти в 30 мл ацетонітрилу, а потім розчин 20,06г (79,21ммоль) метилового ефіру N-бензилоксикарбоніл-L-серину (постачається фірмою Bachem) у 50мл ацетонітрилу, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала 10°C. Після проведення реакції протягом 15год при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/я-гексану (у співвідношенні 1:5) як елюенту.

Вихід: 23,60г (76,8% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 71,21 H 6,37 N 1,81

виявл.: C 71,19 H 6,41 N 1,79

б) 3-(1-О-α-D-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-N-бензилоксикарбоніл-L-серин

10,0г (12,90ммоль) отриманої в прикладі 50а сполуки розчиняють у суміші з 20мл метанолу, 20мл води і 50мл тетрагідрофурану. Далі при кімнатній температурі додають 0,47г (19,35ммоль) гідроксиду літію, розчиненого в 25мл дистильованої води, і потім перемішують протягом 6год при 60°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: метиленхлорид/метанол у співвідношенні 10:1) вказує на вже кількісне омилення метилового ефіру з прикладу 50а після закінчення вказаного вище часу реакції. Для переробки розчин, який містить продукт, досуха концентрують у вакуумі й отриманий залишок у

теплих умовах (приблизно 60°C) розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти. Після цього отриману таким шляхом етил ацетатну фазу двічі промивають 15%-ною водною соляною кислотою порціями по 50мл і однократно дистильованою водою порцією 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 5:1). Таким шляхом одержують 8,40г (85,7% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 70,94 H 6,22 N 1,84

виявл.: C 70,97 H 6,30 N 1,78

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-(1-О-α-D-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-N-бензилоксикарбоніл-L-серину

До 13,86г (24,40ммоль) 1-

перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033], розчиненого в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу, при 0°C в атмосфері азоту по краплях додають 20,57г (27,0ммоль) отриманої відповідно до прикладу 50б карбонової кислоти, розчиненої в 50мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,60ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин концентрують у вакуумі й отримане винятково в'язке масло хроматографують на силікагелі з використанням суміші н-гексан/ізопропанол (у співвідношенні 15:1) як елюенту. Таким шляхом одержують 17,0г (79,6% від теорії, у перерахунку на кількість використаного первинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 51,53 H 4,23 N 3,15 F 25,65 S 2,41

виявл.: C 51,48 H 4,27 N 3,10 F 25,71 S 2,35

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-(1-О-α-D-манопіраноза)-L-серину

15,0г (11,41ммоль) отриманої відповідно до прикладу 50в сполуки розчиняють у 200мл етанолу і змішують з 1,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього реакційний розчин підрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню (приблизно протягом 8год). Для переробки каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями приблизно по 100мл) і етанольний фільтрат, який містить продукт, досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 8,79г (94,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 30,78 H 3,20 N 5,13 F 39,41 S 3,91

виявл.: C 30,87 H 3,14 N 5,19 F 39,50 S 3,88

д)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-(1-О-α-D-манопіраноза)-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-

метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-

тетраазациклододекан]-L-серину, Gd-комплекс

Перемішану суспензію 5,7г (9,06ммоль, відповідає 1,5 молярних еквіваленти у перерахунку на кількість використовуваної сполуки, вказаної в заголовку прикладу 50г (первинного аміну)) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 3h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти в 75мл абсолютного диметилсульфоксиду при 70°C змішують з 0,68г (15,9ммоль) хлориду літію. Після 30-хвилинного перемішування при 70°C прозорий реакційний розчин порціями змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,83г (15,9ммоль) і реакційну суміш витримують ще протягом 1год при 70°C. Після охолодження до 10°C змішують з 4,52г (23,85ммоль) дициклогексилкарбодіміду і реакційний розчин перемішують ще протягом 1год при 0°C, а потім протягом 12год при 22°C. Отриманий таким шляхом розчин N-гідроксисукцинімідофіру Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти потім по краплях змішують при 22°C з розчином 4,94г (6,03ммоль) вказаної в заголовку прикладу 50г сполуки в 15мл абсолютного диметилсульфоксиду і після цього перемішують ще протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин при 22°C по краплях повільно додають до суміші розчинників, що складається з 250мл ацетону і 250мл 2-пропанолу, при цьому вказана в заголовку сполука протягом 12год повністю випадає в осад при 10°C у вигляді масла ясно-жовтого кольору. Надосадовий елюент обережно декантують і маслянистий продукт розчиняють у 200мл дистильованої води, при цьому такий продукт повністю переходить у розчин з утворенням водного розчину вказаної вище в заголовку сполуки, що має ясно-жовте забарвлення. Далі цей водний розчин, який містить продукт, спочатку фільтрують через мембранний фільтр, а потім для знесолювання і для відділення низькомолекулярних компонентів його тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Отриманий у результаті ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 8,63г (80,2% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної сполуки, вказаної в заголовку прикладу 50г) у вигляді безбарвного ліофілізату із вмістом води 7,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 33,57 H 3,80 N 7,83 F 22,57 Gd 10,99 S 2,24

виявл.: C 33,57 H 3,76 N 7,82 F 22,63 Gd 11,06 S 2,18

Приклад 51

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-глюконозил]-L-лізину

До перемішаного розчину 4,98г (6,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, у 40мл абсолютного диметилсульфоксиду при кімнатній температурі по краплях додають розчин

13,3г (37,2ммоль) O-β-D-галактопіранозил-(1→)-D-глюконо-1,5-лактону [лактобіонолактон; одержання згідно із (а) Williams T.J., Plessas N.R., Goldstein I.J., Carbohydr. Res. 67, Cl. (1978); (б) Kobayashi K., Sumitomo H., Ina Y., Polym. J. 17 (1985), стор.567; (в) Hiromi Kitano, Katsuko Sohda і Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 6 (1995), стор.131-134] у 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім перемішують протягом 14год при 40°C. Для переробки цей розчин змішують при кімнатній температурі з 500мл абсолютного 2-пропанолу, отриманий безбарвний осад відділяють вакуум-фільтрацією за допомогою фрити G4 і потім ретельно промивають абсолютним 2-пропанолом загальною кількістю 250мл. Отриману таким шляхом тверду речовину далі розчиняють у 300мл дистильованої води і тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Подібна трикратна ультрафільтрація дозволяє відокремити від цільового продукту надлишок лактобіонолактону, а також можливо ще присутні низькомолекулярні компоненти. Осад на ультрафільтраційній мембрані на завершення повністю розчиняють у 300 мл дистильованої води і ліофілізують.

Вихід: 6,51г (92,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

Вміст води: 10,03%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 38,98 H 4,05 N 4,79 F 27,58 S 2,74

виявл.: C 39,04 H 4,09 N 4,82 F 27,61 S 2,71

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-глюконозил]-L-лізину

5,0г (4,27ммоль) отриманої в прикладі 51а сполуки розчиняють у 100мл етанолу, змішують з 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню при тиску водню 1 атмосфера. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, потім промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Вихід: 4,36г (98,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 34,76 H 3,99 N 5,40 F 31,51 S 3,09

виявл.: C 34,78 H 4,04 N 5,34 F 31,51 S 3,15

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-глюконозил]-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-

тетраазациклододекан]-L-лізину, Gd-комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 51б) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 3h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,85г

(4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 51б сполуки, розчиненої в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіміду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону/2-пропанолу (у співвідношенні 1:1) до повного осадження вказаної вище в заголовку сполуки й осад відділяють вакуум-фільтрацією. Отриманий таким шляхом осад потім розчиняють у 300 мл води і відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась. Фільтрат тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Подібна трикратна ультрафільтрація дозволяє відокремити від цільового продукту надлишок Gd-комплексу, а також можливо ще присутні низькомолекулярні компоненти. Осад на ультрафільтраційній мембрані на завершення повністю розчиняють у 500мл дистильованої води і ліофілізують.

Вихід: 4,64г (70,4% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 10,08%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 35,70 Н 4,22 N 7,65 F 1,59 Gd 9,54 S 1,95

виявл.: С 35,77 Н 4,17 N 7,71 F 19,61 Gd 9,60 S 1,99

Приклад 52

а) 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніллізину

100г (356,7ммоль) 6-N-бензилоксикарбоніллізину розчиняють у суміші з 1000мл етилового ефіру трифтороцтової кислоти і 500мл етанолу і протягом 24год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 128,9г (96% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

Елементний аналіз:

розрах.: С 51,07 Н 5,09 F 15,14 N 7,44

виявл.: С 51,25 Н 5,18 F 15,03 N 7,58

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніллізину

До 125г (332ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52а, і 188,7г (332ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 80 мл тетрагідрофурану при 0°C додають 164,2г (0,664ммоль) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 286г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 36,30 Н 2,83 F 41,01 N 6,05 S 3,46

виявл.: С 36,18 Н 2,94 F 40,87 N 5,98 S 3,40

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніллізину

Розчин 280г (302,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52б, у 2000мл етанолу при 0°C барботують протягом години газоподібним аміаком. Потім суміш перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок відділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 243,5г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 37,60 Н 3,28 F 38,89 N 6,75 S 3,86

виявл.: С 37,15 Н 3,33 F 38,78 N 6,68 S 3,81

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину

До 50г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, і 7,10г (70ммоль) триетиламіну в 350мл дихлорметану при 0°C по краплях додають розчин 19,93г (70ммоль) хлорангідриду 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканої кислоти [отриманого згідно із Liebigs Ann. Chem. (6), (1980), стор.852-862] у 50мл дихлорметану і перемішують протягом 3год при 0°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1)

Вихід: 53,7г (93% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 33,83 Н 4,94 F 3,34 N 5,84 S 33,69

виявл.: С 33,75 Н 5,05 F 3,29 N 5,78 S 33,75

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину

50г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52г, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 27,68 Н 5,01 F 39,17 N 6,79 S 3,89

виявл.: С 27,60 Н 5,13 F 39,09 N 6,68 S 3,81

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклодекано-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину, Gd-комплекс

20г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52д, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазациклодекано розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі

при 10°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 300мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,21г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 31,78 H 4,84 F 22,49 N 8,78 S 2,23 Gd 10,95

виявл.: C 31,74 H 4,98 F 22,39 N 8,69 S 2,15 Gd 10,87

Приклад 53

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)-6-карбонілметил]-2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксаксадеканоїл)лізину

До розчину 20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52д, 14,88г (24,08ммоль) біс(трет-бутилового ефіру) 3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонової кислоти і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 31,61г (91% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 40,80 H 6,71 F 22,39 N 6,80 S 2,22

виявл.: C 40,72 H 6,82 F 22,30 N 6,75 S 2,14

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[6-карбонілметил-3,9-біс(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекандикарбонова кислота-1-карбокси-11-карбоксилато]-2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксаксадеканоїл)лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

30г (20,8ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 53а, розчиняють у 300мл трифтороцтової кислоти і протягом 5год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха, залишок розчиняють у 300мл води і значення рН установлюють на 2,5 за допомогою 10%-ного водного NaOH. Далі додають 3,77г (10,4ммоль) оксиди гадолінію і перемішують протягом 3год при 60°C. Після цього суміші дають охолонути до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію. Потім упарюють досуха і залишок очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/ацетонітрилу).

Вихід: 19,18г (67% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води 9,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 28,80 H 4,25 F 23,47 N 7,12 S 2,33 Gd 11,48 Na 1,67

виявл.: C 28,67 H 4,34 F 23,38 N 7,03 S 2,27 Gd 11,37 Na 1,74

Приклад 54

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід лізину

20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, розчиняють у 300мл етанолу і додають 4г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 16,77г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,04 H 3,04 F 46,38 N 8,04 S 4,60

виявл.: C 30,97 H 3,15 F 46,31 N 7,98 S 4,51

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс (металевий комплекс XVI)

10г (14,36ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 54а, 3,34г (29ммолів) N-гідроксисукциніміду, 2,54г (ммоль) хлориду літію і 18,26г (29ммолів) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 12,38г (60ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,02г (69% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,03 H 4,04 F 16,82 N 10,21 S 1,67 Gd 16,38

виявл.: C 34,96 H 4,13 F 16,74 N 10,16 S 1,61 Gd 16,33

Приклад 55

а) Метиловий ефір 2-[4-(3-оксаєтилпропіонат)]фенілоцтової кислоти

До 200г (1,204ммоль) метилового ефіру 4-гідроксифенілоцтової кислоти і 212г (2ммоль) карбонату натрію в 2000мл ацетону додають 233,8г (1,4ммоль) етилового ефіру 2-бromoцтової кислоти і протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Тверду речовину відфільтровують і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: w-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 15:1).

Вихід: 288,5г (95% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 61,90 H 6,39

виявл.: C 61,75 H 6,51

б) Метиловий ефір 2-[4-(3-оксаєтилпропіонат)]феніл-2-бromoцтової кислоти

До 285г (1,13моля) вказаної в заголовку прикладу 55а сполуки, розчиненої в 2000мл чотирьохлористого вуглецю, додають 201г (1,13моля) N-бромсукциніміду і 100мг дибензилпероксида і протягом 8год кип'яють зі зворотним холодильником. Далі охолоджують на льодяній бані, сукцинімід, який випав в осад, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок очищають на силікагелі (елюент: н-гексан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 359,2г (96% від теорії) безбарвного, в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 47,28 Н 4,57 Вг 24,16

виявл.: С 47,19 Н 4,71 Вг 24,05

в) Метиловий ефір 2-[4-(3-оксаєтилпропіонат)]феніл-2-[1-(1,4,7,10-тетраазаціклододекан-7-іл)оцтової кислоти До 603г (3,5моля) 1,4,7,10-тетраазаціклододекану в 6000мл хлороформу додають 350г (1,057моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 55б, і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Далі тричі екстрагують 3000мл води, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок без додаткового очищення використовують у наступній реакції (приклад 55г).

Вихід: 448г (кількісний) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 59,70 Н 8,11 N 13,26

виявл.: С 59,58 Н 8,20 N 13,18

г) 2-[4-(3-оксапропіоновакислота)]феніл-2-[1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]оцтова кислота

445г (1,053моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 55в, і 496г (5,27моля) хлороцтової кислоти розчиняють у 4000мл води. Потім значення рН установлюють на 10 за допомогою 30%-ного водного їдкого натрію. Далі суміш нагрівають до 70°C і значення рН додаванням 30%-ного водного їдкого натрію підтримують на рівні 10. Суміш перемішують протягом 8год при 70°C. Після цього значення рН установлюють на 13 і протягом 30хв кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім розчин охолоджують на льодяній бані і додаванням концентрованої соляної кислоти значення рН установлюють на 1. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 4000мл метанолу і перемішують протягом години при кімнатній температурі. Кухонну сіль, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат упарюють досуха і залишок очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 403г (69% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 51,98 Н 6,18 N 10,10

виявл.: С 51,80 Н 6,31 N 10,01

д) 2-[4-(3-оксапропіоновакислота)]феніл-2-[1,4,7-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]оцтова кислота, Gd-комплекс

До 400г (721,3ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 55г, у 2000мл води додають

130,73г (360,65ммоля) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 511г (кількісний) аморфної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 40,67 Н 4,41 Gd 22,19 N 7,98

виявл.: С 40,51 Н 4,52 Gd 22,05 N 8,03

е) [4-перфтороктилсульфоніл]піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]оцтова кислота-та]лізину, дигадолінієвий комплекс, динатрієва сіль

10г (14,36ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 54а, 3,45г (30ммолів) N-гідроксисукциніміду, 2,54г (60ммолів) хлориду літію і 21,26г (30ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 55д, розчиняють при помірному нагріванні в 250мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,51г (80ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу). Цю речовину розчиняють у невеликій кількості води, значення рН установлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію і ліофілізують.

Вихід: 21,02г (69% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 37,36 Н 3,66 F 15,22 Gd 14,82 N 7,92

Na 2,17 S 1,51

виявл.: С 37,28 Н 3,74 F 15,14 Gd 14,75 N 8,03

Na 2,23 S 1,46

Приклад 56

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[6-карбонілметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину

До розчину 10г (14,36ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 54а, 18,53г (30ммолів) біс(трет-бутилового ефіру) 3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-6-карбоксиметил-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонової кислоти і 3,45г (30ммолів) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 10,32г (50ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: диіхлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 19,60г (72% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 49,41 Н 6,75 F 17,03 N 7,39 S 1,69

виявл.: С 49,35 Н 6,82 F 16,92 N 7,32 S 1,62



б) 2,6-N,N-біс[6-карбонілметил-3,9-біс(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекандикарбонова кислота-1-карбокси-11-карбоксилатолізін-1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс, натрієва сіль]

15г (7,91ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 56а, розчиняють у 50мл хлороформу і додають 200мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 10хв при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 150мл води. Далі додають 2,87г (7,91ммоля) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Потім суміші дають охолонути до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою 2н. їдкого натрію. Розчин досуха упарюють у вакуумі й очищають на RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 8,11г (57% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 9,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 30,70 Н 3,08 Gd 17,48 N 7,78 Na 2,56 S 1,78

виявл.: С 30,58 Н 3,19 Gd 17,42 N 7,71 Na 2,68 S 1,72

Приклад 57

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[6-карбоксиметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)] лізину

До розчину 20г (24,08ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, 14,88г (24,08ммоля) біс(трет-бутилового ефіру) 3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-6-карбоксиметил-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонової кислоти і 2,88г (25ммолів) N-гідроксисукциніміду в 100мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25 г (40 молів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,21г (79% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 47,03 Н 5,64 F 22,58 N 6,85 S 2,24

виявл.: С 46,94 Н 5,58 F 22,65 N 6,84 S 2,31

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[карбонілметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину

25г (17,48ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 57а, розчиняють у 350мл етанолу і додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 22,66г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 44,48 Н 5,75 F 24,92 N 7,56 S 2,47

виявл.: С 44,59 Н 5,81 F 25,03 N 7,46 S 2,52

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[6-карбонілметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину, Gd-комплекс

20г (15,43ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 57б, 1,78г (15,43ммоля) N-гідроксисукциніміду, 1,48г (35ммолів) хлориду літію і 9,72г (15,43ммоля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірно-му нагріванні в 150мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 5,16г (25ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2500мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 22,94г (78% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 42,22 Н 5,29 F 16,95 Gd 8,25 N 8,82 S 1,68

виявл.: С 42,15 Н 5,41 F 16,87 Gd 8,13 N 8,70 S 1,60

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-2-N-[6-карбонілметил-3,9-біс(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекан-дикарбонова кислота-карбокси-11-карбоксилато-2]лізину, дигадолінієвий комплекс, натрієва сіль

20г (10,49ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 57в, розчиняють у 200мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 60хв при кімнатній температурі. Далі досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 150мл води. Потім додають 1,90г (5,25ммоля) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Суміші дають охолонути до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію. Розчин досуха упарюють у вакуумі й очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 11,89г (61% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 10,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 32,97 Н 3,47 F 17,39 Gd 16,93 N 9,05 Na 1,24 S 1,73

виявл.: С 32,90 Н 3,53 F 17,31 Gd 16,87 N 8,92 Na 1,33 S 1,67

Приклад 58

а) трет-Бутиловий ефір 5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексанової кислоти

100г (376,2ммоль) 1,2-ди-О-бензилгліцерину [отриманого згідно із Chem. Phys. Lipids, 43(2) (1987), стор.113-127] і 5г гідросульфату тетрабутиламонію розчиняють у суміші з 400мл толуолу і 200мл 50%-ного водного їдкого натрію. Далі при 0°C протягом 30хв по краплях додають 78г (400ммоль) трет-бутилового ефіру 2-бромової кислоти і потім перемішують протягом 3год при 0°C. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: N-гексан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 133,4г (94% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 71,48 H 7,82

виявл.: C 71,61 H 7,92

б) 5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексанова кислота 130г (336,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 58а, розчиняють у 200мл дихлорметану і при 0°C додають 100мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 4год при кімнатній температурі і потім упарюють досуха. Залишок кристалізують з пентану/діетилового ефіру.

Вихід: 102,2г (92% від теорії) воскоподібної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 69,07 H 6,71

виявл.: C 69,19 H 6,82

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

50г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, 6,93г (60,20ммоль) N-гідроксисукциніміду, 5,09г (120ммоль) хлориду літію і 37,91г (60,20ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 20,63г (100ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10 хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,53г (87% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,48 H 3,84 F 22,39 Gd 10,90 N 8,74 S 2,22

виявл.: C 37,39 H 4,02 F 22,29 Gd 10,75 N 8,70 S 2,22

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-

тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

70г (48,53ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 58в, розчиняють у суміші з 500мл води і 100 л етанолу і додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 63,5г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 9,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,48 H 3,84 F 22,39 Gd 10,90 N 8,74 S 2,22

виявл.: C 37,39 H 4,03 F 22,31 Gd 10,78 N 8,65 S 2,20

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексаноїл]-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

10г (7,64ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 58г, 3,30г (10ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 58б, 0,85г (20ммоль) хлориду літію і 1,15г (10ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють при помірному нагріванні в 150мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 3,10г (15ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 8год при кімнатній температурі. Реакційний розчин зливають у 2000мл ацетону і виділяють осад, що випав. Вказану в заголовку сполуку очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 11,14г (90% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 4,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 41,51 H 4,29 F 19,93 N 7,78 Gd 9,70 S 1,98

виявл.: C 41,45 H 4,38 F 19,84 N 7,70 Gd 9,58 S 1,90

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-(5,6-дигідрокси-3-оксагексаноїл)-2-N-[1,4,7-трискарбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

10г (6,17ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 58д, розчиняють у 200мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 8,89г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,03 H 3,99 F 22,42 Gd 10,92 N 8,75 S 2,23

виявл.: C 34,95 H 4,12 F 22,30 Gd 10,78 N 8,71 S 2,18

Приклад 59

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексаноїл]лізину

До розчину з 20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, 9,91г (30ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 58б, і 3,45г (30ммолів) N-гідроксисукциніміду в 100мл диметилформаміду при 0°C додають 9,28г (45ммолів) N,N-дициклогексилкарбодіміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 24,50г (89% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 47,29 H 4,14 F 28,26 N 4,90 S 2,81

виявл.: C 47,14 H 4,26 F 28,17 N 4,91 S 2,69

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(5,6-дигідрокси-3-оксагексаноїл)лізину

20г (17,5ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 59а, розчиняють у 300мл етанолу і додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 17,65г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 44,05 H 4,10 F 32,02 N 5,55 S 3,18

виявл.: C 43,96 H 4,21 F 31,94 N 5,48 S 3,24

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

15г (14,87ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 59б, 1,73г (15ммолів) N-гідроксисукциніміду, 1,27г (30ммолів) хлориду літію і 9,48г (15ммолів) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 100мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 5,16г (25ммоль) N,N-дициклогексилкарбодіміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 1500мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,28г (80% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 41,51 H 4,29 F 19,93 Gd 9,70 N 7,78 S 1,98

виявл.: C 41,37 H 4,40 F 19,88 Gd 9,58 N 7,67 S 1,85

Приклад 60

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-

бензилоксикарбоніл-2-N-[2,6-N,N'-біс(бензилоксикарбоніл)лізил]лізину

20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, і 2,53г (25ммолів) триетиламіну розчиняють у 200мл тетрагідрофурану (ТГФ) і додають 14,46г (27ммолів) ди-N,N'-паранітрофенолового ефіру Z-лізину. Суміш перемішують протягом 5год при 50°C. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,07г (95% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 46,99 H 4,19 F 26,32 N 6,85 S 2,61

виявл.: C 47,08 H 4,32 F 26,21 N 6,75 S 2,54

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(лізил)лізину, тригідробромід

До 25г (20,37ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 60а, додають 100мл бромистоводневої кислоти в льодяній оцтовій кислоті (48%-ний) і перемішують протягом 2год при 40°C. Далі охолоджують до 0°C, по краплях додають 1500мл діетилового ефіру і тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують. Після сушіння у вакуумі (60°C) одержують 21,52г (99% від теорії) кристалічної твердої речовини ясно-жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розр.: C 27,01 H 3,40 Br 22,46 F 30,26 N 7,87 S 3,00

виявл.: C 26,92 H 3,53 Br 22,15 F 30,14 N 7,69 S 2,87

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[2,6-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізил]лізину, тригадолінієвий комплекс

31,49г (50ммолів) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанової кислоти, 6,91г (60ммолів) N-гідроксисукциніміду і 4,24г (100ммолів) хлориду літію розчиняють при помірному нагріванні в 350мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,51г (80ммолів) N,N-дициклогексилкарбодіміду і перемішують протягом 5год при 10°C. До цієї суміші додають 10г (9,37ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 60б, і 3,03г (30ммолів) триетиламіну і перемішують протягом 12год при 60°C. Далі суміші дають охолонути до кімнатної температури і після цього її зливають у 3000мл ацетону. Осад, що випав, відфільтровують і очищують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 16,7г (67% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,58 H 4,43 F 12,14 Gd 17,74 N 11,06 S 1,14

10г (14,24ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 626, 3,45г (30ммолів) N-гідроксисукциніміду, 2,54г (60 молів) хлориду літію і 18,89г (30ммолів) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанової кислоти розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 10,32г (50ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують

протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,74г (72% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,55 H 3,72 F 16,77 Gd 16,33 N 10,18 S 1,67

виявл.: C 35,48 H 3,84 F 16,58 Gd 16,24 N 10,07 S 1,58

Приклад 63

а) трет-Бутиловий ефір 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканкарбонової кислоти

25,0г (53,8ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтор-1-деканолу [постачається фірмою Lancaster] розчиняють у 250мл абсолютного толуолу і при кімнатній температурі змішують з каталітичною кількістю (приблизно 0,75г) гідросульфату тетра-н-бутиламонію. Далі при 0°C додають у цілому 7,55г (34,6ммоль, 2,5 еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного спиртового компонента) вискодисперсного порошкового гідроксиду калію, а потім 15,73г (80,7ммоль, 1,5 еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного спиртового компонента) трет-бутилового ефіру бромової кислоти і залишають на 2год для перемішування при 0°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім перемішують протягом 12год при кімнатній температурі і для переробки змішують з етиловим ефіром оцтової кислоти загальною кількістю 500мл і 250мл води. Органічну фазу відділяють і двічі промивають водою. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і розчинник відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 26,3г (84,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 33,23 H 2,61 F 55,85

виявл.: C 33,29 H 2,61 F 55,90

б) 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканкарбонова кислота

20,0г (34,58ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 63а, при перемішуванні суспендують при кімнатній температурі в 200мл суміші, що складається з метанолу і 0,5-молярного їдкого натрію в співвідношенні 2:1, і потім нагрівають до 60°C. Після проведення реакції протягом 12год при 60°C прозору реакційну суміш для переробки нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite® IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольно-водний фільтрат переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий аморфно-маслянистий залишок очищують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцто-

вої кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:3) як елюенту.

Вихід: 16,0г (88,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 27,60 H 1,35 F 61,85

виявл.: C 27,58 H 1,36 F 61,90

в) 1,7-біс{[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан}діетилентриамін, дигадолінівий комплекс

2,48г (3,94ммоль, 2,05 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного діетилентриаміну) [описаного в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 167мг безводного хлориду літію (3,94ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 453мг (3,94ммоль). Після охолодження до кімнатної температури отриманий таким шляхом реакційний розчин змішують з 814мг (3,946ммоль) НМ'-дициклогексилкарбодііміду і протягом 2год перемішують при кімнатній температурі. Отриману суспензію активованого ефіру потім змішують з 198,3мг (1,92ммоль) діетилентриаміну, розчиненого в 5мл абсолютного диметилсульфоксиду, і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційну суміш змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 1,85г (72,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,89%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,03 H 5,24 N 13,73 Gd 23,71

виявл.: C 37,98 H 5,20 N 13,69 Gd 23,78

г) 1,7-біс{[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан}-4-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканол)діетилентриамін, дигадолінівий комплекс

До розчину 3,23г (2,44ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 63в, у суміші з 30мл диметилсульфоксиду і 3мл тетрагідрофурану при 50°C в атмосфері азоту по краплях додають 1,27г (2,44ммоль) вказаної в заголовку прикладу 63б сполуки, розчиненої в суміші з 15мл тетрагідрофурану і 15мл диметилсульфоксиду. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 1,80г (3,66ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішу-

вання при кімнатній температурі. Отриманий реакційний розчин потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище в заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують компоненти, що не розчинилися, і фільтрат піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да), що забезпечує повне знеолювання вказаної в заголовку сполуки й одночасно її очищення від низькомолекулярних компонентів. Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 3,54г (79,4% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,87%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 35,43 H 4,07 N 9,95 F 17,64 Gd 17,18

виявл.: C 35,42 H 4,01 N 9,89 F 17,67 Gd 17,18

Приклад 64

а) 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізин

100,0г (356,7ммоля) 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину розчиняють у суміші з 1000мл етилового ефіру трифтороцтової кислоти і 500мл етанолу і протягом 24год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 128,9г (96% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

Температура плавлення: 98,5°C.

Елементний аналіз:

розн.: C 51,07 H 5,09 N 7,44 F 15,14

виявл.: C 51,25 H 5,18 N 7,58 F 15,03

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину

До 125,0г (332,0ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52а, і 188,7г (332,0ммоля) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 750мл тетрагідрофурану при 0°C додають 164,2г (0,664ммоля) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 286,0г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Температура плавлення: 92°C.

Елементний аналіз:

розн.: C 36,30 H 2,83 N 6,05 F 41,01 S 3,46

виявл.: C 36,18 H 2,94 N 5,98 F 40,87 S 3,40

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину

Розчин 280,0г (302,2ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52б, у 2000мл етанолу при 0°C барботують протягом години газоподібним аміаком. Після цього суміш перемішують протягом 4год при 0°C. Далі упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 243,5г (97,0% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розн.: C 37,60 H 3,28 N 6,75 F 38,89 S 3,86

виявл.: C 37,55 H 3,33 N 6,68 F 38,78 S 3,81

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід L-лізину

200,0г (240,8ммоля) отриманої в прикладі 64в сполуки розчиняють у 1000мл етанолу, змішують з 5,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (тричі порціями приблизно по 100мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 162,5г (96,9% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: C 31,04 H 3,04 N 8,05 F 46,38 S 4,60

виявл.: C 31,11 H 3,09 N 8,08 F 46,33 S 4,62

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-2N-біс{4-[2,3-біс(N,N-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)аміно)пропіл]феніл}-3-окса-пропіоніл-L-лізину

5,25г (7,72ммоля) 4-[2,3-біс(N,N-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіонової кислоти і 781,0мг (7,72ммоля) триетиламіну розчиняють у 50мл метиленхлориду. Далі при -15°C по краплях протягом 5хв додають розчин 1,16г (8,5ммоля) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 10мл метилхлориду і перемішують ще протягом 20хв при -15°C. Далі розчин охолоджують до -25°C, протягом 30хв по краплях додають розчин з 2,68г (3,86ммоля) вказаної в заголовку прикладу 64г сполуки і 2,12г (21,0ммоля) триетиламіну в 70мл тетрагідрофурану, після чого перемішують ще протягом 30хв при -15°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у вакуумі й отриманий маслянистий залишок розчиняють у 250мл хлороформу. Хлороформну фазу двічі екстрагують 10%-ним водним розчином хлориду амонію порціями по 100мл, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: метиленхлорид/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 5,37г (68,8% від теорії) безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 52,27 H 6,43 N 5,54 F 15,97 S 1,59

виявл.: C 52,22 H 6,51 N 5,49 F 15,99 S 1,63

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-2N-біс{4-[2,3-біс(N,N-біс(карбоксилатометил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-L-лізину, октанатрієва сіль

5,0г (2,47ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 64д, розчиняють у 60мл абсолютного дихлорметану. Після цього отриманий розчин при 0°C по краплях змішують із трифтороцтовою кислотою загальною кількістю 75мл. Після проведення реакції протягом 12год при кімнатній температурі суміш досуха концентрують у вакуумі.

Отриманий залишок змішують з 100мл води і знову переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок розчиняють у 200мл дистильованої води і водний розчин вказаної вище в заголовку сполуки, який містить продукт, двічі екстрагують діетиловим ефіром порціями по 60мл. Загальний об'єм отриманого водного розчину, який містить продукт, доводять змішуванням з водою до 300мл, відфільтровують компоненти, що не розчинилися, і фільтрат піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да), що забезпечує повне знеособлення вказаної в заголовку сполуки й одночасно її очищення від низькомолекулярних компонентів. Загальний об'єм ретентата змішуванням з водою доводять до 200мл і потім значення рН цього розчину встановлюють на 10,0 за допомогою 15%-ного їдкого натрію. Лужний водний розчин, який містить продукт, на завершення ліофілізують.

Таким шляхом одержують 4,0г (92,8% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді октанта-трієвої солі у формі аморфного ліофілізату.

Вміст води: 5,37%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,46 H 3,28 N 6,41 F 18,47 S 1,83 Na 10,52

виявл.: C 38,42 H 3,31 N 6,39 F 18,51 S 1,87 Na 10,38

ж) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-2N-біс(4-[2,3-біс(N,N-біс(карбоксиметил)аміно)пропіл]феніл)-3-оксапропіоніл-L-лізину, димарганцевий комплекс, тетранатрієва сіль

1,94г (1,11ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 64е, розчиняють у 100мл дистильованої води і значення рН отриманого розчину встановлюють на 4,0 змішуванням з 1-молярною водною соляною кислотою. Далі при 80°C порціями змішують з 0,25г (2,22ммоль) карбонату марганцю(II). Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури значення рН водного розчину, який містить продукт, встановлюють при інтенсивному перемішуванні на 7,2 змішуванням з 1н. їдким натрієм і для знеособлення і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 1,80г (92,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 7,28%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,07 H 3,25 F 18,28 Mn 6,22 N 6,34 Na 5,20 S 1,81

виявл.: C 38,01 H 3,29 F 18,29 Mn 6,21 N 6,36 Na 5,28 S 1,78

Приклад 65

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-

(бензилоксикарбоніл)-2-N-[(N-птероїл)-L-глутамініл]лізину

20г (45,31ммоль) фолієвої кислоти розчиняють у 300мл диметилсульфоксиду і при 10°C додають 9,49г (46ммоль) N,N-дициклогексилкарбодіміду. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Далі до цієї суміші додають 29,1г (35ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, і 20мл піридину і перемішують протягом 3год при 50°C. Потім охолоджують до кімнатної температури і додають суміш з 1500мл діетилового ефіру і 1500мл ацетону. Осад, що випав, відфільтровують і очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт

води/етанолу/тетрагідрофурану).

Вихід: 21,59г (38% від теорії) жовтої твердої речовини.

Вміст води: 2,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 43,10 H 3,54 F 25,76 N 11,29 S 2,56

виявл.: C 43,02 H 3,62 F 25,68 N 11,21 S 2,48

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[(N-птероїл)-L-глутамініл]лізину

До 20г (15,95ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 65а, додають 200мл бромистоводневої кислоти в льодяній оцтовій кислоті (48%-ній) і перемішують протягом 2год при 40°C. Далі охолоджують до 0°C, по краплях додають 2000мл діетилового ефіру і тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують. Після сушіння у вакуумі (60°C) одержують 18,96г (99% від теорії) кристалічної твердої речовини жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,01 H 3,27 Br 6,65 F 26,90 N 12,83 S 2,67

виявл.: C 36,91 H 3,42 Br 6,31 F 29,75 N 12,72 S 2,56

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-2-N-[(N-птероїл)-L-глутамініл]лізину, Gd-комплекс

0,92г (8ммоль) N-гідроксисукциніміду, 0,68г (16 ммоль) хлориду літію і 5,04г (8ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклодекану розчиняють при помірному нагріванні в 80мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 2,06г (10ммоль) N,N-дициклогексилкарбодіміду і потім перемішують протягом 3год при кімнатній температурі. До цього реакційного розчину додають 5г (4,16ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 65б, і 10мл піридину. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчин зливають у 1000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і після цього очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу). Продукт розчиняють у невеликій кількості води, значення рН установлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію і ліофілізують.

Вихід: 3,87г (53% від теорії) жовтої твердої речовини.

Вміст води: 5,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 38,36 Н 3,74 F 18,42 Gd 8,97 N 12,78 Na 1,31 S 1,83

виявл.: С 38,28 Н 3,85 F 18,33 Gd 8,85 N 12,69 Na 1,42 S 1,75

Приклад 66

а) N-(2,3-дигідроксипропіл)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 5,47г (60ммоль) 2,3-дигідроксипропіламіну і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 29,70г (87% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 30,32 Н 2,20 N 2,36 F 54,35

виявл.: С 30,12 Н 2,41 N 2,18 F 54,15

б) N-(2,3-дигідроксипропіл)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амін

30г (48,8ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 66а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 50мл 10М борандиметилсульфіду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'яють зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 300мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 60°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 24,07г (85% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 31,05 Н 2,61 N 2,41 F 55,66

виявл.: С 31,91 Н 2,78 N 2,33 F 55,47

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(2,3-дигідроксипропіл)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоіл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,21г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 66б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохіноліну. Після цього перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,09г (85% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 34,26 Н 3,64 N 7,05 F 27,10 Gd 13,19

виявл.: С 34,12 Н 3,83 N 6,91 F 26,88 Gd 12,93

Приклад 67

1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоіл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти, 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію і 3,66г (31,76ммоль) N-гідроксисукциніміду при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C, додають 3,51г (17ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 5год при 15°C. Для відділення сечовини розчин фільтрують. До фільтрату додають 8,63г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 66б, і 5,06г (50ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 1500мл діетилового ефіру і 100мл ацетону і перемішують протягом 30хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 13,86г (78% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 9,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 33,28 Н 3,42 N 7,51 F 28,87 Gd 14,05

виявл.: С 33,12 Н 3,61 N 7,37 F 28,69 Gd 13,89

Приклад 68

а) Амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 200мл дихлорметану. Потім



розчин при 0°C барботують газоподібним аміаком протягом приблизно 2год. Після цього суміш перемішують протягом 4год при 0°C, а потім протягом 2год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,85г (93% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 27,66 Н 1,55 N 2,69 F 61,97

виявл.: С 27,49 Н 1,72 N 2,54 F 61,81

б) 1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-

оксаперфтортридециламін, гідрохлорид

27г (51,8ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 68а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 400мл етанолу і 100мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 60°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок перекристалізують з невеликої кількості етанолу/діетилового ефіру.

Вихід: 26,75г (95% від теорії) безбарвної кристалічної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 26,51 Н 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52

виявл.: С 26,37 Н 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl 6,38

в) N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-

окса)перфтортридецил)амід 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканової кислоти

До 26,5г (48,74ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 68б, і 14,8г (146,2ммоль) триетиламіну, розчинених у 300мл дихлорметану, при 0°C додають 14,24г (50ммоль) хлорангідриду 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканової кислоти і перемішують протягом 3год при 0°C. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 30хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 32,03г (87% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 36,57 Н 4,00 N 1,85 F 42,75

виявл.: С 36,46 Н 4,12 N 1,76 F 42,53

г) N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадецил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н-3-окса)перфтортридецил)амід

31г (41,03ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 68в, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 25мл 10М борандиметилсульфід (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 8год при 40°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного

водного їдкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 27,68г (91% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 37,26 Н 4,35 N 1,89 F 43,56

виявл.: С 37,11 Н 4,51 N 1,73 F 43,41

д) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-((3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-[N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадецил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил]амід)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 11,77г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 68г. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Суміш перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 18,05г (84% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 6,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 37,28 Н 4,47 N 6,21 F 23,87 Gd 11,62

виявл.: С 37,11 Н 4,61 N 6,03 F 23,64 Gd 11,42

Приклад 69

а) N-(5-гідрокси-3-оксапентил)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 30г (57,45ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти в 300мл дихлорметану додають 8,90г (70ммоль) оксалілхлориду і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха. Залишок розчиняють у 100мл дихлорметану і при 0°C по краплях додають до розчину з 6,25г (60ммоль) 5-гідрокси-3-оксапентиламіну і 6,07г (60ммоль) триетиламіну в 200мл дихлорметану. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі додають 300мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують протягом 15хв. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 32,20г (92% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 31,54 Н 2,65 N 2,30 F 53,01

виявл.: C 31,61 H 2,84 N 2,14 F 52,85  
б) N-(5-гідрокси-3-оксапентил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)амін

30г (49,24ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 69а, розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 31мл 10М борандиметилсульфиду (у тетрагідрофурані). Далі протягом 16год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього охолоджують до 0°C, по краплях додають 200мл метанолу і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 50мл 10%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 10год при 50°C. Суміш досуха упарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 300мл 5%-ного водного ідкого натрію і тричі екстрагують дихлорметаном порціями по 300мл. Органічні фази сушать над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/2-пропанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 26,09г (89% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,28 H 3,05 N 2,35 F 54,25

виявл.: C 32,12 H 3,21 N 2,18 F 54,09

в) 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксогексан-5-іл)-кислота-N-(5-гідрокси-3-оксапентил)-N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-окса)перфтортридецил)амід]-1,4,7,10-тетраазазациклодекан, гадолінієвий комплекс

10г (15,88ммоль) гадолінієвого комплексу 10-[1-(карбоксиметилкарбамоїл)етил]-1,4,7,10-тетраазазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,35г (31,76ммоль) хлориду літію при 60°C розчиняють у 100мл диметилсульфоксиду. Далі охолоджують до 15°C і додають 9,45г (15,88ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 69б. Суміш перемішують протягом 10хв і потім додають 7,42г (30ммоль) 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідроксіноліну. Суміш перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Розчин зливають у суміш з 200мл ацетону і 1300мл діетилового ефіру і перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Осад, що випав, відфільтровують, розчиняють у суміші з невеликої кількості етанолу і води і хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт тетрагідрофурану/ацетонітрилу/води).

Вихід: 16,10г (84% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Вміст води: 5,7%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,83 H 3,84 N 6,96 F 26,76 Gd 13,03

виявл.: C 34,65 H 3,96 N 6,84 F 26,62 Gd 12,91

Приклад 70

а) 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- $\alpha,\beta$ -D-манопіраноза

Аналогічно до описаного в літературі методу [M.L. Wolfrom і A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.X. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.ІІ, 53, стор.211-215 (1963)] у результаті взаємодії 150г (832,5ммоль)  $\alpha,\beta$ -D-манопіранози із сумішшю з 1500мл абсолютного піридину і 1500мл

оцтового ангідриду після переробки одержують 315г (96,7%) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту у формі в'язкого і безбарвного масла. Співвідношення між обома  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерами в отриманій таким шляхом вказаній в заголовку сполуці становить 4:1 за даними  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу. Для проведення наступних реакцій вказану вище в заголовку сполуку можна не розділяти на окремі  $\alpha,\beta$ -аномери.

Елементний аналіз:

розр.: C 49,21 H 5,68

виявл.: C 49,12 H 5,78

б) Етиловий ефір 6-[1-О- $\alpha$ -(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-манопіранозил)]гексанової кислоти

Аналогічно до методу, описаному в літературі для синтезу арилглікопіранозидів [J. Conchie і G.A. Lewy, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.ІІ, 90, стор.345-347 (1963)] у результаті взаємодії 156,2г (400ммоль) вказаної в заголовку прикладу 70а у вигляді суміші  $\alpha,\beta$ -аномерів з 67мл (400ммоль) етилового ефіру 6-гідроксигексанової кислоти і 60,8мл (520ммоль) хлориду олова(IV) у 1,2-дихлоретані загальною кількістю 600мл після очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 100,05г (51% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу отриманої таким шляхом вказаної в заголовку сполуки свідчать про те, що ця вказана в заголовку сполука являє собою тільки чистий  $\alpha$ -аномер.

Елементний аналіз:

розр.: C 52,94 H 6,77

виявл.: C 52,80 H 6,78

в) 6-[1-О- $\alpha$ -(2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-манопіранозил)]гексанова кислота

Перемішану суспензію з 141,0г (289ммоль) вказаної в заголовку прикладу 70б сполуки в 200мл діоксану порціями змішують при кімнатній температурі й одночасно інтенсивному перемішуванні з високодисперсним порошковою гідроксидом калію загальною кількістю 238,5г (4,26ммоль). Реакційну суміш для підвищення її розмішуваності змішують ще з 200мл діоксану, отриману в результаті суспензію потім нагрівають до температури кипіння і при цій температурі протягом двох годин по краплях змішують з бензилбромідом загальною кількістю 372мл (3,128ммоль). Після проведення реакції протягом 4год при 110°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі реакційну суміш для переробки повільно зливають у суміш води з льодом загальною кількістю 2,5л і водну фазу потім повністю екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання отриманої таким шляхом ефірної фази і її наступного сушіння над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і діетиловий ефір відганяють у вакуумі. Після цього надлишок бензилброміду кількісно відганяють з реакційної суміші у вакуумі, який створюється масляною помпою, при температурі масляної бані 180°C. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 172,2 г (91,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 75,68 H 7,16

виявл.: C 75,79 H 7,04

г) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-

перфтортридецил)амід 6-[1-О-α-(2,3,4,6-тетра-О-бензил-D-манопіранозил)гексанової кислоти

100 г (134 ммоль) описаної в прикладі 70 в кислоти, а також 13,5 г (134 ммоль) триетиламіну розчиняють у 1200 мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження до -15°C по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 18,45 г (135 ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 200 мл сухого тетрагідрофурану, при цьому внутрішня температура не повинна перевищувати -10°C. Після проведення реакції протягом 15 хв при -15°C по краплях при -20°C додають розчин 165,5 г (134 ммоль) 1-аміно-1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордекану і 13,5 г (134 ммоль) триетиламіну в 250 мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 300 мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають 400 мл насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 400 мл і однократно водою порцією 500 мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 10:5:1) як елюенту.

Вихід: 143,8 г (86,9% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 57,38 H 4,98 N 1,13 F 26,15

виявл.: C 57,30 H 5,44 N 1,01 F 26,25

д) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-

перфтортридецил)амід 6-[1-О-α-D-манопіранозил)гексанової кислоти

40,0 г (32,38 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 70 г, розчиняють у 750 мл 2-пропанолу і змішують з 2,0 г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Потім реакційний розчин гідрують протягом 12 год при 22°C і тиску водню 1 атмосфера. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують досуха. Отриманий залишок розчиняють у 300 мл диметилсульфоксиду і з отриманого таким шляхом розчину, який містить продукт, змішуванням з діетиловим ефіром загальною кількістю 1000 мл і після відділення твердої речовини, що випала в осад, вакуум-фільтрацією одержують 21,52 г (88,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного кристалічного порошку з температурою плавлення 88,5°C (з розкладанням).

Елементний аналіз:

розр.: C 36,01 H 5,92 N 1,75 F 40,34

виявл.: C 36,07 H 6,08 N 1,76 F 40,66

е) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 6-[1-О-α-D-манопіранозил)гексанової кислоти

До 35 мл розчину металевого комплексу I (280 ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4, 0,25 мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають 3,17 г (4,2 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 70 д, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 98 мл. Далі витримують протягом 2 год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2 мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100 ммоль/л).

Приклад 71

а)

1-О-α-D-[(1-перфтороктилсульфоніл)піперазин-4-карбоніл)пентил-5]-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза

У 800 мл суміші з тетрагідрофурану й ацетонітрилу (у співвідношенні 7:3) розчиняють 74,59 г (100 ммоль) описаної в прикладі 7 і в кислоти, а також 10,11 г (100 ммоль) триетиламіну. Після цього при кімнатній температурі по краплях змішують з 500 мл розчину 58,0 г (102,0 ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину в тетрагідрофурані, 10,11 г (100 ммоль) триетиламіну і 16,84 г (110 ммоль) 1-гідроксибензотриазолу. Отриманий таким шляхом реакційний розчин змішують при -5°C з розчином 22,7 г (110 ммоль) дициклогексилкарбодііміду в 100 мл тетрагідрофурану і потім перемішують при -5°C протягом двох наступних годин. Після відтавання реакційного розчину його перемішують при кімнатній температурі ще протягом 12 год, дициклогексилсечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 600 мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 300 мл і двічі водою порціями по 300 мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/ацетону/2-пропанолу (у співвідношенні 16:2:1) як елюенту.

Вихід: 113,01 г (79,8% від теорії) безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 58,52 H 4,27 N 1,98 S 2,26 F 22,80

виявл.: C 58,42 H 4,41 N 1,80 S 2,28 F 23,02

б)

1-О-α-D-[(1-перфтороктилсульфоніл)піперазин-4-карбоніл)пентил-5]-манопіраноза

50 г (35,30 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 71 а, розчиняють у суміші з 500 мл 2-пропанолу і 50 мл води і додають 2 г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12 год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200 мл метанолу і реакційний продукт осаджують змішуванням з діетиловим

ефіром загальною кількістю 800мл. Після відділення отриманої таким шляхом твердої речовини вакуум-фільтрацією її сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 29,51г (99% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 34,13 Н 3,46 N 3,32 S 3,80 F 38,23

виявл.: С 34,28 Н 3,81 N 3,25 S 3,80 F 38,01

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс II і 1-О-α-D-[(1-перфтороктилсульфоніл)піперазин-4-карбоніл)пентил-5]манопіранозу

До 47мл розчину металевого комплексу II (250ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині хлориду натрію додають 9,92г (11,75ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 71б, і протягом 10хв нагрівають у мікрохвильовій печі. Розчин охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 250ммолів/л.)

Приклад 72

а) 2-ацетамідо-2-дезоксид-1,3,4,6-(тетра-О-бензил)-α,β-D-глюкопіраноза

До перемішаної суспензії 20,16г (700ммолів) гідриду натрію (80%-ний у мінеральному маслі) у 150мл диметилсульфоксиду при кімнатній температурі по краплях додають у цілому 24,0г (108,5ммоль) 2-ацетамідо-2-дезоксид-α,β-D-глюкопіранози, розчиненої в 500мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після цього на 120хв залишають для перемішування при кімнатній температурі і потім по краплях додають 159,5г (1,26моль) бензилхлориду. Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім перемішують ще протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин повільно зливають у 1,5л суміші води з льодом і після цього практично повністю екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані діетилові фази потім двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 600мл і двічі водою порціями по 800мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і розчинник відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:5) як елюенту.

Вихід: 48,68г (73,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 70,92 Н 6,45 N 6,89

виявл.: С 71,43 Н 6,44 N 7,02

б) 1-О-бензил-3,4,6-три-О-бензил-2-аміно-2-дезоксид-α,β-D-глюкопіраноза

30,0г (49,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 72а, суспендують у суміші з 750мл метанолу і 215мл води і при кімнатній температурі по краплях змішують з 0,112-молярним водним розчином перхлорної кислоти загальною кількістю 440мл (49,2ммоль). По завершенні цього додавання реакційний розчин перемішують ще протягом 10хв при кімнатній температурі й отриманий у

результаті гомогенний реакційний розчин потім досуха концентрують у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок кристалізують його змішуванням із сумішшю гексану і дихлорметану, узятими в рівній пропорції. Кристалічний реакційний продукт відділяють вакуум-фільтрацією, промивають гексаном і сушать у вакуумі при кімнатній температурі.

Вихід: 27,08г (86% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді її перхлорату, що представляє собою безбарвну кристалічну сполуку.

Температура плавлення: 180,5-181,5°C.

Елементний аналіз:

розрах.: С 63,68 Н 5,98 N 2,19 Cl 5,54

виявл.: С 63,43 Н 6,04 N 2,02 Cl 5,71

в) 1,3,4,6-тетра-О-бензил-2-дезоксид-2-[ацетил-(2-аміно-N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]-1-α,β-D-глюкопіраноза

20,8г (35,6ммоль) 2-[N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]оцтової кислоти і 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну розчиняють у 350мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,6ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 75мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 22,78г (35,6ммоль) перхлорату вказаної в заголовку прикладу 72б сполуки і 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну в 100мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідроксиду натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:5) як елюенту.

Вихід: 33,3г (84,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 49,92 Н 3,92 N 2,53 F 29,18 S 2,90

виявл.: С 49,99 Н 4,11 N 2,69 F 29,22 S 3,01

г) 2-дезоксид-2-[ацетил-(2-аміно-N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]-1-α,β-D-глюкопіраноза

20,0г (18,06ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 72в, розчиняють у 250мл 2-пропанолу і змішують з 1,5г палладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Реакційний розчин підрують протягом 12год при 22°C і тиску водню 1 атмосфери. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують досуха. Отриманий залишок розчиняють у 300мл диметилсульфоксиду і з

отриманого таким шляхом розчину, який містить продукт, змішуванням з 750мл суміші діетилового ефіру й етилового ефіру оцтової кислоти, узятими в рівних пропорціях, і після відділення твердої речовини, що випала в осад, вакуум-фільтрацією одержують 12,65г (93,8% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного кристалічного порошку. Ця вказана вище в заголовку сполука представлена у вигляді суміші  $\alpha/\beta$ -аномерів, при цьому співвідношення між обома можливими аномерами становить за даними  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу приблизно 1:1,2. Відповідно до цього вказана в заголовку сполука являє собою суміш  $\alpha/\beta$ -аномерів із практичним однаковому співвідношенням між ними.

Температура плавлення: 132,5-133°C.

Елементний аналіз:

розр.: C 28,97 H 2,57 N 3,75 F 43,27 S 4,30

виявл.: C 29,09 H 2,56 N 3,84 F 43,36 S 4,42

д) Одержання композиції, що містить металевий комплекс XIV і 2-дезоксид-2-[ацетил-(2-аміно-N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]-1- $\alpha$ , $\beta$ -D-глюкопіранозу

До 51мл розчину металевого комплексу XIV (300ммолів/л) у 0,45%-ному розчині хлориду натрію (рН 7,4; 0,25мг/л  $\text{CaNa}_2\text{ATPA}$ ) додають розчин 4,90г (6,57ммоль) вказаної в заголовку прикладу 3г сполуки в 200мл етанолу і перемішують протягом 2год при 50°C. Далі розчин досуха концентрують у вакуумі й об'єм залишку додаванням дистильованої води доводять до 153мл. Суміш перемішують протягом 10хв при 40°C і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 73

а) 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіраноза

Аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаної в заголовку прикладу 70а сполуки, у результаті взаємодії 100г (555,0ммолів)  $\alpha$ -D-глюкопіранози із сумішшю з 1000мл абсолютного піридину і 1000мл оцтового ангідриду після переробки і перекристалізації з 95%-ного водного етанолу одержують 190,6г (88,0%) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвної кристалічної сполуки. В отриманій таким шляхом вказаній в заголовку сполуці співвідношення між обома можливими  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерами становить за даними  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу приблизно 98:2. Відповідно до цього вказана в заголовку сполука представлена тільки у вигляді аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Температура плавлення: 110,5°C.

Елементний аналіз:

розр.: C 49,21 H 5,68

виявл.: C 49,24 H 5,68

б) 5-(етоксикарбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіранозид

Аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаної в заголовку прикладу 70б сполуки, у результаті взаємодії 130,0г (332,8ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4а, з 55,8мл (332,8ммоль) етилового ефіру

гідроксигексанової кислоти і 50,6мл (520ммолів) хлориду олова(IV) у 500мл 1,2-дихлоретану після очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 101,85г (62,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=8,8\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність  $\beta$ -конфігурації в аномерному центрі, яка, крім того, є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку можна одержати тільки у вигляді аномера з  $\beta$ -конфігурацією.

Елементний аналіз:

розр.: C 52,94 H 6,77

виявл.: C 52,77 H 6,70

в) 5-(карбоксі)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-глюкопіранозид

Перемішану суспензію 100,0г (204,96ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 73б, у 150мл діоксану при кімнатній температурі й одночасному інтенсивному перемішуванні порціями змішують із загальною кількістю 169,14г (3,02ммоль) високодисперсного порошкового гідроксиду калію. Реакційну суміш для підвищення її розмішуваності змішують ще з 150мл діоксану, отриману в результаті суспензію потім нагрівають до температури кипіння і при цій температурі протягом двох годин по краплях змішують з бензилбромідом загальною кількістю 264мл (2,218ммоль). Після проведення реакції протягом 4год при 110°C, а потім протягом 12год при кімнатній температурі реакційну суміш для переробки повільно зливають у суміш води з льодом загальною кількістю 2,0л і водну фазу потім повністю екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання отриманої таким шляхом ефірної фази і наступного сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і діетиловий ефір відганяють у вакуумі. Після цього надлишок бензилброміду кількісно відганяють з реакційної суміші у вакуумі, який створюється масляною помпою, при температурі масляної бані 180°C. Отриманий таким шляхом маслянистий залишок очищують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 128,8г (84,3% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 75,68 H 7,16

виявл.: C 75,66 H 7,23

г) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-1-О- $\beta$ -D-[6-гексанова кислота-N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід]глюкопіраноза

68,5г (91,79ммоль) описаної в прикладі 73в кислоти, а також 9,25г (91,79ммоль) триетиламіну розчиняють у 825мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 12,64г (92,5ммоль) ізобутилового ефіру хормурашиної кислоти в 150мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного до-

давання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала  $-10^{\circ}\text{C}$ . Після проведення реакції протягом 15хв при  $-15^{\circ}\text{C}$  по краплях при  $-20^{\circ}\text{C}$  повільно додають розчин 46,40г (91,79ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н-гептадекафторо-1-(2-аміноетокси)декану і 9,25г (91,79ммоль) триетиламіну в 200мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при  $-15^{\circ}\text{C}$ , а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 300мл і однократно водою порцією 400мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок хроматографують на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 10:5:1) як елюенту.

Вихід: 104,7г (92,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 57,38 Н 4,98 N 1,13 F 26,15

виявл.: С 57,27 Н 5,09 N 1,11 F 26,08

д) 1-О-β-D-[6-гексанова кислота-N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід]глюкопіраноза

40,0г (32,38ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 73г, розчиняють у 750мл 2-пропанолу і змішують з 2,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Реакційний розчин ідрують протягом 12год при  $22^{\circ}\text{C}$  і тиску водню 1 атмосфера. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують досуха. Отриманий залишок розчиняють у 300 мл диметилсульфоксиду і з отриманого таким шляхом розчину, який містить продукт, змішуванням з діетиловим ефіром загальною кількістю 1000мл і наступного відділення твердої речовини, що випала в осад, вакуум-фільтрацією одержують 22,05г (90,2% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного кристалічного порошку з температурою плавлення  $122-124^{\circ}\text{C}$  (з розкладанням).

Елементний аналіз:

розр.: С 36,01 Н 5,92 N 1,75 F 40,34

виявл.: С 36,07 Н 6,08 N 1,76 F 40,66

е) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 12 у [заявці WO 99/01161] сполуку (1,4,7-трис(1,4,7-трис(N-карбоксилатометил)-10-(N-1-метил-3-аза-2,5-діоксопентан-1,5-діл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс)-10-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазациклододекан) і 1-О-β-D-[6-гексанова кислота-N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід]глюкопіранозу

До 37мл розчину 1,4,7-трис(1,4,7-трис(N-карбоксилатометил)-10-(N-1-метил-3-аза-2,5-діоксопентан-1,5-діл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс)-10-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазациклододекану (300ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (pH 7,4;

0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 20,29г (25,9ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 73д, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 111мл. Далі витримують протягом 2год при  $60^{\circ}\text{C}$ , піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення pH установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдкою натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммоль/л.)

Приклад 74

а) 1-О-(1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородецил)-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил)-α-D-манопіраноза

Взаємодією 50г (128,09ммоль) вказаної в заголовку прикладу 70а сполуки, яку використовують у вигляді суміші α,β-аномерів у співвідношенні між ними 4:1, з розчином 75,84г (128,1ммоль) 1-гідрокси-1Н, 1Н,2Н,2Н-перфтородекану в 150мл 1,2-дихлоретану, а також із хлоридом олова(IV) загальною кількістю 19,47г (166,53ммоль) аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаних у заголовках прикладів 1б і 4б сполук, після переробки і очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 74,2г (63,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді в'язкого безбарвного масла. Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=1,3\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність α-конфігурації в аномерному центрі, яка, крім того, є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, і тому вказану вище в заголовку сполуку можна одержати тільки у вигляді чистого аномера з α-конфігурацією.

Елементний аналіз:

розр.: С 44,65 Н 2,53 F 35,32

виявл.: С 44,77 Н 2,61 F 35,09

б) 1-О-(1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородецил)-α-D-манопіраноза 25г (27,33ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 74а, суспендують у 400мл абсолютного метанолу і при  $5^{\circ}\text{C}$  змішують з каталітичною кількістю метанолу натрію. Після проведення реакції протягом 3год при кімнатній температурі дані контролю за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 9:1) указують уже на кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий кристалічний залишок очищають двократною перекристалізацією з етанолу. Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=1,0\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність α-конфігурації в аномерному центрі. Подібна α-конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, тобто кількість можливо утвореного аномера вказаної в заголовку сполуки з β-конфігурацією знаходиться

нижче порога виявлення при  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Вихід: 16,2г (94,6% від теорії) безбарвної кристалічної твердої речовини.

Температура плавлення: 172-174°C (з розкладанням).

Елементний аналіз:

розр.: С 30,69 Н 2,41 F 51,57

виявл.: С 30,57 Н 2,48 F 51,65

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс II і 1-О-(1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородецил)- $\alpha$ -D-манопіранозу

До 50мл розчину металевого комплексу II (150ммолів/л) у 0,45%-ному розчині хлориду натрію (рН 7,4; 0,25мг/л  $\text{CaNa}_2\text{ДТПА}$ ), додають розчин 2,01г (3,21ммоль) вказаної в заголовку прикладу 74б сполуки в 200мл етанолу і перемішують протягом 2год при 50°C. Далі розчин досуха концентрують у вакуумі й об'єм залишку додаванням дистильованої води доводять до 75мл. Суміш перемішують протягом 10хв при 40°C і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 75

а) 1-О-(1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородецил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-манопіраноза

Взаємодією 35г (89,66ммоль) вказаної в заголовку прикладу 70а сполуки, яку використовують у вигляді суміші  $\alpha$ , $\beta$ -аномерів у співвідношенні між ними 4:1, з розчином 50,60г (89,7ммоль) 1-гідрокси-1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородекану в 100мл 1,2-дихлоретану, а також із хлоридом олова(IV) загальною кількістю 13,63г (16,61ммоль) аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаних у заголовках прикладів 1б, 4б і 5б сполук, і після переробки й очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 62,49г (68,7% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді в'язкого безбарвного масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=1,4\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність  $\alpha$ -конфігурації в аномерному центрі, яка, крім того, є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, і тому вказану вище в заголовку сполуку можна одержати тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Елементний аналіз:

розр.: С 42,62 Н 2,28 F 39,32

виявл.: С 42,55 Н 2,38 F 39,40

б) 1-О-(1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородецил)- $\alpha$ -D-манопіраноза 25г (24,64ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 75а, суспендують у 400мл абсолютного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год при кімнатній температурі дані контролю за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 9:1) указують уже на кількісне перетворення. Для переробки прозо-

рий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 ( $\text{H}^+$ -форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий кристалічний залишок очищають двократною перекристалізацією із суміші 2-пропанолу з етанолом (у співвідношенні 1:1). Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=0,9\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність  $\alpha$ -конфігурації в аномерному центрі. Подібна  $\alpha$ -конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, тобто кількість можливо утвореного аномера вказаної в заголовку сполуки з  $\beta$ -конфігурацією знаходиться нижче порога виявлення при  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Вихід: 16,96г (90,8% від теорії) безбарвної кристалічної твердої речовини.

Температура плавлення: 187-188°C (з розкладанням).

Елементний аналіз:

розр.: С 29,77 Н 2,08 F 54,93

виявл.: С 29,70 Н 2,28 F 54,83

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс VI і 1-О-(1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородецил)- $\alpha$ -D-манопіранозу

До 52мл розчину металевого комплексу VI (180ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині хлориду натрію додають 1,70г (2,34ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 75б, і протягом 10хв нагрівають у мікрохвильовій печі. Розчин охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 180ммолів/л.)

Приклад 76

а) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-О- $\alpha$ -D-[3,6,9-триокса( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{19}$ гептадекафтор)нонадецил]манопіраноза

Взаємодією 20г (51,23ммоль) вказаної в заголовку прикладу 70а сполуки, яку використовують у вигляді суміші  $\alpha$ , $\beta$ -аномерів у співвідношенні між ними 4:1, з розчином 30,54г (51,23ммоль) 1-гідрокси-трис-(1Н,1Н,2Н,2Н-О)-1Н,1Н,2Н,2Н-перфтородекану в 100мл 1,2-дихлоретану, а також із хлоридом олова(IV) загальною кількістю 5,98 г (51,23ммоль) аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаних у заголовках прикладів 1б, 4б і 5б сполук, після переробки й очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 1:1) одержують 34,22г (72,1% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді в'язкого безбарвного масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=1,1\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність  $\alpha$ -конфігурації в аномерному центрі, яка, крім того, є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, і тому вказану вище в заголовку сполуку мож-

на одержати тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Елементний аналіз:

розрах.: C 38,89 H 3,81 F 34,86

виявл.: C 39,02 H 3,77 F 34,90

б) 1-O- $\alpha$ -D-[3,6,9-триокса(C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub>гептадекафтор)нонадецил]манопіраноза 20г (21,58ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 76а, суспендують у 350мл абсолютного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год при кімнатній температурі дані контролю за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 6:1) указують уже на кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий кристалічний залишок очищають двократною перекристалізацією із суміші етилового ефіру оцтової кислоти з 2-пропанолом і етанолом (у співвідношенні 1:0,5:1). Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії J<sub>1,2</sub>=1,0Гц зробити однозначний висновок про наявність  $\alpha$ -конфігурації в аномерному центрі. Подібна  $\alpha$ -конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, тобто кількість можливо утвореного аномера вказаної в заголовку сполуки з  $\beta$ -конфігурацією знаходиться нижче порога виявлення при <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Вихід: 15,20г (92,9% від теорії) безбарвної кристалічної твердої речовини.

Температура плавлення: 141°C.

Елементний аналіз:

розрах.: C 34,84 H 3,59 F 42,58

виявл.: C 34,72 H 3,66 F 42,67

в) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 68 сполуку і 1-O- $\alpha$ -D-[3,6,9-триокса(C<sub>12</sub>-C<sub>19</sub>гептадекафтор)нонадецил]манопіранозу

До 38мл розчину вказаної в заголовку прикладу 68 сполуки (300ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають 3,71г (4,89ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 76б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 114мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммоль/л.)

Приклад 77

а) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1- $\alpha$ -D-[3-тіопропіонова кислота-N-(3-окса-

1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-

перфтортридецил)амід]манопіраноза

У 500мл сухого тетрагідрофурану розчиняють 25,0г (57,28ммоль) 3-(тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-манопіранозилмеркапто)пропіонової кислоти [одержання згідно із Ponpipom Mitree M., Bugianesi Robert L., Robbins James C., Doebber T.W., Shen T.Y., J. Med. Chem., 24, 12 (1981), стор.1388-1395], а також 5,77г (57,28ммоль) триетиламіну. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 7,82г (57,28ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 100мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 29,05г (57,28ммоль) 1H,1H,2H,2H-гептадекафтор-1-(2-аміноетокси)декану і 5,77г (57,28ммоль) триетиламіну в 200мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 200мл і однократно водою порцією 300мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 8:5:1) як елюенту.

Вихід: 44,90г (84,7% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 37,63 H 3,48 N 1,51 S 3,46 F 34,89

виявл.: C 37,77 H 3,37 N 1,61 S 3,57 F 35,21

б) 1- $\alpha$ -D-[3-тіопропіонова кислота-N-(3-окса-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-

перфтортридецил)амід]манопіраноза

30г (32,41ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 77а, суспендують у 400мл абсолютного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год при кімнатній температурі дані контролю за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 9:1) указують уже на кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий кристалічний залишок очищають перекристалізацією із суміші етилового ефіру оцтової кислоти з метанолом (у співвідношенні 0,5:1). Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії J<sub>1,2</sub>=1,1Гц зробити однозначний висновок про наявність  $\alpha$ -конфігурації в аномерному



центрі. Подібна  $\alpha$ -конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, тобто кількість можливо утвореного аномера вказаної в заголовку сполуки з  $\beta$ -конфігурацією знаходиться нижче порога виявлення при  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Вихід: 23,76г (96,8% від теорії) безбарвної кристалічної твердої речовини.

Температура плавлення: 113-114,5°C.

Елементний аналіз:

розрах.: С 33,30 Н 3,19 N 1,85 S 4,23 F 42,64

виявл.: С 33,21 Н 3,26 N 1,96 S 4,08 F 42,77

в) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 66 сполуку і 1- $\alpha$ -D-[3-тіопропіонова кислота-N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід]манопіранозу

До 47мл розчину вказаної в заголовку прикладу 66 сполуки (330ммолів/л) у 0,45%-ному розчині хлориду натрію (рН 7,4; 0,25мг/л  $\text{CaNa}_2\text{ДТПА}$ ) додають розчин 27,41г (36,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 77б сполуки в 200мл етанолу і перемішують протягом 2год при 50°C. Далі розчин досуха концентрують у вакуумі й об'єм залишку додаванням дистильованої води доводять до 155мл. Суміш перемішують протягом 10хв при 40°C і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 78

а) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1- $\beta$ -D-[3,6,9-триокса(C<sub>12</sub>-С<sub>19</sub>гептадекафтор)нонадецил]глюкопіранозилурон ова кислота

20,2г (50,85ммоль) метил(1-бром-2,3,4-три-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіранозид)уронату [одержання згідно із Pelzer, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 314 (1949), стор.234, 237, а також Goebel, Babers, J. Biol. Chem., 111 (1935), стор.347, 350, і Bollenback і ін., J. Amer. Chem. Soc, 77 (1955), стор. 3310, 3313] і 60,64г (101,7ммоль) 3,6,9-триокса(C<sub>12</sub>-С<sub>19</sub>гептадекафтор)нонадекан-1-олу розчиняють у 250мл безводного ацетонітрилу і при кімнатній температурі змішують з 13,0г свіжо оса-дженого оксиду срібла. Після проведення реакції протягом 12год при кімнатній температурі солі срібла, що не розчинилися, відфільтровують, після чого солі ретельно промивають дихлорметаном і отриманий таким шляхом фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий залишок очищають колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 3:1).

Вихід: 22,99г (53,3% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного, високо-в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 41,05 Н 3,92 F 38,06

виявл.: С 41,20 Н 3,76 F 38,22

б) 1-О- $\beta$ -D-[3,6,9-триокса(C<sub>12</sub>-С<sub>19</sub>гептадекафтор)нонадецил]глюкопіранозилурон ова кислота

10,0г (11,78ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 78а, при кімнатній температурі суспендують при перемішуванні в 200мл суміші, що складається з метанолу і 0,5-молярного їдкого натрію в співвідношенні 2:1. Після проведення реакції протягом 12год при кімнатній температурі прозору реакційну суміш для її переробки нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольно-водний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий кристалічний залишок очищають перекристалізацією із суміші етилового ефіру оцтової кислоти з метанолом (у співвідношенні 0,25:1). Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії  $J_{1,2}=9,2\text{Гц}$  зробити однозначний висновок про наявність  $\beta$ -конфігурації в аномерному центрі. Подібна  $\beta$ -конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерії конфігурацією, тобто кількість можливо утвореного аномера вказаної в заголовку сполуки з  $\alpha$ -конфігурацією знаходиться нижче порога виявлення при  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномера з  $\beta$ -конфігурацією.

Температура плавлення: 78,5°C.

Елементний аналіз:

розрах.: С 34,21 Н 3,26 F 41,81

виявл.: С 34,38 Н 3,26 F 41,90

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і 1-О- $\beta$ -D-[3,6,9-триокса(C<sub>12</sub>-С<sub>19</sub>гептадекафтор)нонадецил]глюкопіранозилурон ову кислоту

До 38мл розчину металевого комплексу I (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л  $\text{CaNa}_2\text{ДТПА}$ ) додають 19,18г (24,83ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 78б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 53,2мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 200ммолів/л.)

Приклад 79

а) 6-(2-окса-1Н,1Н,3Н,3Н,4Н,4Н-перфтордецил)-О<sup>1</sup>,О<sup>2</sup>,О<sup>3</sup>,О<sup>4</sup>-діізопропіліден- $\alpha$ -D-галактопіраноза

До перемішаної суспензії 2,01г (70,0ммолів) гідриду натрію (80%-ний у мінеральному маслі) у 25мл диметилформаміду при кімнатній температурі по краплях додають у цілому 12,15г (46,66ммоль) О<sup>1</sup>,О<sup>2</sup>,О<sup>3</sup>,О<sup>4</sup>-діізопропіліден- $\alpha$ -галактопіранози [одержання згідно із Levene, Meyer, J. Biol. Chem., 64 (1925), стор.473, а також

McCreath, Smith, J. Chem. Soc. 1939, стор.387, 389 і Freudenberg, Nixon, Chem. Ber., 56 (1923), стор.2119, 2122], розчиненої в 200мл абсолютного диметилформаміду. Після цього залишають ще на 120хв для перемішування при кімнатній температурі і потім по краплях повільно додають у цілому 30,09г (48,0ммолів) 1-бром-1Н,1Н,2Н,2Н-перфторододекану, розчиненого в 150мл абсолютного диметилформаміду. Потім отриманий таким шляхом реакційний розчин перемішують протягом наступних 12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин повільно зливають у 1л суміші води з льодом, після чого практично повністю екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази потім двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 200мл і двічі водою порціями по 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і розчинник відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 29,8г (79,3% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді в'язкого безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 35,75 Н 2,87 F 49,47

виявл.: С 35,64 Н 2,98 F 49,54

б) 6-(2-окса-1Н,1Н,3Н,3Н,4Н,4Н-перфтордецил)- $\alpha$ -D-галактопіраноза 20г (24,8ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 79а, змішують з 300мл 1%-ного водного розчину сірчаної кислоти і перемішують протягом 3год при 80°C. Після охолодження до кімнатної температури нейтралізують змішуванням з водним розчином гідроксиду барію, після чого сульфат барію, що випав в осад, відфільтровують і отриманий таким шляхом прозорий водний розчин, який містить продукт, ліофілізують. Дані <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють зробити однозначний висновок про наявність обох можливих конфігурацій в аномерному центрі, при цьому співвідношення між присутніми в центрі аномерії  $\alpha/\beta$ -конфігураціями становить згідно із даним <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопічного аналізу 1:1,4 ( $\alpha:\beta$ ). Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку виділяють тільки у вигляді суміші  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерів при співвідношенні між ними 1:1,4, тобто отриману сполуку не розділяють на окремі аномери.

Вихід: 15,28г (98,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного ліофілізату.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 35,75 Н 2,87 F 49,47

виявл.: С 35,64 Н 2,98 F 49,54

в) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 67 сполуку і 6-(2-окса-1Н,1Н,3Н,3Н,4Н,4Н-перфтордецил)- $\alpha$ -D-галактопіранозу

До 43мл розчину вказаної в заголовку прикладу 67 сполуки (250ммолів/л) у 0,45%-ному розчині хлориду натрію (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають розчин 1,68г (2,69ммоль) вказаної в заголовку прикладу 79б сполуки в 200мл етанолу і пере-

мішують протягом 2год при 50°C. Далі розчин досуха концентрують у вакуумі й об'єм залишку додаванням дистильованої води доводять до 107,5мл. Суміш перемішують протягом 10хв при 40°C і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 80

а) 1-О- $\alpha$ -D-[(1-перфтороктилсульфонілпіперазин-4-карбоніл)метил]манопіраноза

30г (52,8ммоль)

1-перфтороктилсульфонілпіперазину [одержання описане в DE 19603033] і 31,73г (53ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-карбоксиметилманопіранози [одержання описане в DE 19728954] розчиняють у 300мл тетрагідрофурану. Далі при 0°C додають 24,73г (100ммолів) ЕЕДХ (етиловий ефір 1,2-дигідро-2-етоксигінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Далі розчин досуха упарюють у вакуумі і залишок очищають експрес-хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 10:1). Утримуючі продукт фракції упарюють досуха, залишок розчиняють у суміші з 200мл метанолу і 150мл дихлорметану і протягом 8год гідрують над паладієм на вугіллі (2г 10%-ного Pd/C). Після цього каталізатор підрування відфільтровують і фільтрат упарюють досуха. Залишок перекристалізують з ацетон/діетилового ефіру.

Вихід: 30,39г (73% від теорії) воскоподібної безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 30,47 Н 2,68 F 40,96 N 3,55 S 4,07

виявл.: С 30,61 Н 2,75 F 41,00 N 3,46 S 4,12

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і 1-О- $\alpha$ -D-[(1-перфтороктилсульфонілпіперазин-4-карбоніл)метил]манопіранозу

До 32мл розчину металевого комплексу I (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають 4,71г (5,97ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 80а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 55мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдкового натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 200ммолів/л.)

Приклад 81

а) 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканова кислота, натрієва сіль

20г (38,3ммоль) 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-

перфтортридеканової кислоти [одержання описане в DE 19603033] розчиняють у 300мл етанолу і додають 7,7мл 5Н. водного їдкового натрію. Після

цього упарюють досуха і залишок сушать у вакуумній сушильній шафі (8 год, 60°C).

Вихід: 20,85г (кількісний) безбарвного кристалічного порошку.

Елементний аналіз:

розр.: C 26,49 H 1,11 F 59,35 Na 4,22

виявл.: C 26,60 H 1,19 F 59,47 Na 4,30

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і натрієву сіль 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

До 32мл розчину металевого комплексу I (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 2,09г (3,84ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 81а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 90мл. Далі витримують протягом 2 год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдконого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і натрієву сіль 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

До 32мл розчину металевого комплексу I (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 1,00г (1,84ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 81а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 90мл. Далі витримують протягом 2 год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдконого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

г) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і натрієву сіль 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

До 32мл розчину металевого комплексу I (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 0,54г (1,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 81а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 90мл. Далі витримують протягом 2 год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдконого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 82

а) 1-перфтороктилсульфоніл-4-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)піперазин

20г (35,2ммоль) перфтороктилсульфонілпіперазину (див. приклад 80а) розчиняють у 300мл дихлорметану і додають 5,06г (50ммолів) триетиламіну. Далі охолоджують до 0°C, після чого по краплях протягом 20хв додають 14,24г (50ммолів) хлорангідриду 3,6,9,12,15-пентаоксагексанової кислоти і перемішують протягом 3 год при 0°C. Далі додають 400мл 5%-ної водної соляної кислоти і ретельно перемішують. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 26,44 (92% від теорії) воскоподібної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 33,83 H 3,58 N 3,43 F 39,55 S 3,93

виявл.: C 33,96 H 3,66 N 3,50 F 39,67 S 3,82

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і 1-перфтороктилсульфоніл-4-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)піперазин

До 47мл розчину металевого комплексу I (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 4,61г (5,64ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 82а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 66мл. Далі витримують протягом 2 год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2Н. їдконого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 200ммолів/л.)

Приклад 83

а) Ефір 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил-и-толуолсульфонової кислоти

20г (43,1ммоль)

1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордеканолу розчиняють у 200мл піридину і при 0°C порціями додають 9,53г (50ммолів) хлорангідриду п-толуолсульфонової кислоти. Суміш перемішують протягом 5 год при кімнатній температурі. Далі розчин зливають у 1000мл суміші води з льодом і перемішують протягом 10хв. Осад відфільтровують, промивають великою кількістю води і після цього перекристалізують з ацетону.

Вихід: 22,04г (97% від теорії) безбарвної кристалічної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 22,78 H 0,76 F 61,26 S 6,08

виявл.: C 22,89 H 0,70 F 61,39 S 6,15

б) C<sub>18</sub>-C<sub>25</sub>гептадекафтор-3,6,9,12,15-пентаоксапентакозан-1-ол

20г (37,94ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 83а, 35,74г (150ммолів) пентаетиленгліколю і 1г краун-ефіру 18-краун-6 розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і додають 10,1г (180ммолів) високодисперсного порошкового гідроксиду калію. Суміш перемішують протягом 10 год при кімнатній температурі. Після цього тверду речовину відфільтровують і фільтрат досуха концен-

трують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 15:1).

Вихід: 5,45г (21% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 35,10 Н 3,68 F 47,19

виявл.: С 35,22 Н 3,77 F 47,10

в) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 69 сполуку і С<sub>18</sub>-С<sub>25</sub>гептадекафтор-3,6,9,12,15-пентаоксапентакозан-1-ол

До 53мл розчину вказаної в заголовку прикладу 69 сполуки (310ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині хлориду натрію додають 44,98г (65,72ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 83б, і протягом 10хв нагрівають у мікрохвильовій печі. Розчин охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 310ммолів/л.)

Приклад 84

а) Амід N,N-біс(8-гідрокси-3,6,-діоксаоктил)перфтороктилсульфонової кислоти

15г (29,23ммоль) аміду перфтороктилсульфонової кислоти і 22,16г (87,7мл) 9-(тетрагідропіран-2-іл)-3,6,9-триоксанонілхлориду розчиняють у 200мл ацетонітрилу. Далі додають 41,46г (300ммолів) карбонату калію і 1г (6ммолів) йодиду калію і протягом 10год кип'ять зі зворотним холодильником. Тверду речовину відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 400мл етанолу і додають 30мл 10%-ної водної соляної кислоти. Суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі. Далі значення рН установлюють на 7 за допомогою їдкого натрію і розчин концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 10:1).

Вихід: 11,38г (51% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 31,46 Н 3,43 N 1,83 F 42,30 S 4,20

виявл.: С 31,59 Н 3,50 N 1,90 F 42,46 S 4,08

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс І і амід N,N-біс(8-гідрокси-3,6,-діоксаоктил)перфтороктилсульфонової кислоти

До 37мл розчину металевого комплексу І (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають 7,91г (10,36ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 84а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 104мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 85

а) Амід N,N-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)перфтороктилсульфонової кислоти

20г (38,97ммоль) аміду перфтороктилсульфонової кислоти і 20,73г (150ммоль) карбонату калію суспендують у 200мл ацетону і додають 17,56г (90ммолів) трет-бутилового ефіру бромової кислоти. Далі протягом 3год кип'ять зі зворотним холодильником. Тверду речовину відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 10:1).

Вихід: 23,53г (83% від теорії) безбарвної воскоподібної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 33,02 Н 3,05 F 44,40 N 1,93 S 4,41

виявл.: С 33,19 Н 3,11 F 44,30 N 1,99 S 4,32

б) Амід N,N-біс(карбоксиметил)перфтороктилсульфонової кислоти, динатрієва сіль

23г (31,62ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 85а, розчиняють у 300мл трифтороцтової кислоти і протягом 5год перемішують при кімнатній температурі. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок перекристалізовують з ацетону. Кристали відділяють вакуум-фільтрацією і сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 17,7г (91% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

17г (27,63ммоль) отриманої таким шляхом дікислоти розчиняють у суміші з 100мл води і 300мл етанолу і додають 9,2мл 3н. водного їдкого натрію. Суміш перемішують протягом 20 хв при кімнатній температурі і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок сушать у вакуумі (60°C, 8год).

Вихід: 18,2г безбарвного кристалічного порошку.

Елементний аналіз:

розр.: С 21,87 Н 0,61 N 2,12 F 49,00 S 4,86 Na 6,98

виявл.: С 22,00 Н 0,70 N 2,20 F 49,17 S 4,93 Na 7,10

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс ІІ і динатрієву сіль аміду N-біс(карбоксиметил)перфтороктилсульфонової кислоти

До 41мл розчину металевого комплексу ІІ (250ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають 2,89г (4,39ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 85б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 52мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 200ммолів/л.)

Приклад 86

а) Моноефір 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордодецилїрчаної кислоти, натрієва сіль 10г (17,73ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордодеканолу розчиняють у 300мл хлороформу і при 0°C додають 2,82г (17,73ммоль) комплексу з триоксиду сірки і піридину. Суміш перемішують протягом години при 0°C і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 300мл етанолу і змішують з 17,8мл 1н. водного їдкого натрію. Розчин упарюють досуха і залишок сушать у вакуумі (60°C, 2год).

Вихід: 11,81г (кількісний).

Елементний аналіз:

розр.: С 21,64 Н 0,61 F 59,89 Na 3,45 S 4,81

виявл.: С 21,70 Н 0,72 F 60,00 Na 3,57 S 4,92

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс VI і натрієву сіль моноефіру 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордодецилїрчаної кислоти

До 38мл розчину металевого комплексу VI (290ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині хлориду натрію додають 4,90г (7,35ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 86а, і протягом 10хв нагрівають у мікрохвильовій печі. Розчин охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 290ммоль/л.)

Приклад 87

а) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфторпентадеканова кислота, натрієва сіль 10г (16,07ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфторпентадеканової кислоти розчиняють у 300мл етанолу і змішують з 16,1мл 1н. водного їдкого натрію. Розчин упарюють досуха і залишок сушать у вакуумі (60°C, 2год).

Вихід: 10,35г (кількісний) безбарвного аморфного порошку.

Елементний аналіз:

розр.: С 26,10 Н 0,94 F 61,94 Na 3,57

виявл.: С 26,22 Н 1,00 F 62,05 Na 3,66

б) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 66 сполуку і натрієву сіль 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфторпентадеканової кислоти

До 45мл розчину вказаної в заголовку прикладу 66 сполуки (270ммоль/л) у 0,45%-ному розчині хлориду натрію (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають розчин 3,36г (5,21ммоль) вказаної в заголовку прикладу 87а сполуки в 200мл етанолу і перемішують протягом 2год при 50°C. Далі розчин досуха концентрують у вакуумі й об'єм залишку додаванням дистильованої води доводять до 122мл. Суміш перемішують протягом 10хв при 40°C і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммоль/л.)

Приклад 88

а) N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)моноамід етилендіамін-N,N-тетраоцтової кислоти

До 30г (117,1ммоль) бісангідриду ЕДТК, суспендованого в 200мл диметилформаміду і 50мл піридину, при 50°C порціями додають 10,14г (20ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридециламіну і перемішують протягом 6год при 50°C. Далі додають 10мл води, перемішують протягом 10хв при 50°C і залишок упарюють досуха. Далі залишок розчиняють у невеликій кількості води і значення рН установлюють на 4 за допомогою льодяної оцтової кислоти. Осад, що не розчинився, відфільтровують і хроматографують на RP-18 (елюент: градієнт ацетонітрилу/води).

Вихід: 9,58г (61% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8%.

Елементний аналіз:

розр.: С 33,64 Н 3,59 N 5,35 F 41,12

виявл.: С 33,51 Н 3,69 N 5,44 F 41,24

б) N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)моноамід етилендіамін-N,N-тетраоцтової кислоти, кальцієва сіль, натрієва сіль

9,0г (11,46ммоль) вказаної в заголовку прикладу 88а сполуки суспендують у 300мл води і додають 11,4мл 1н. водного їдкого натрію. Після цього додають 1,15г (11,46ммоль) карбонату кальцію і перемішують протягом 5год при 50°C. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 9,7г (100% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 7,5%.

Елементний аналіз:

розр.: С 31,25 Н 2,98 N 4,97 F 38,20 Na 2,72 Ca 4,74

виявл.: С 31,40 Н 3,09 N 5,10 F 38,07 Na 2,81 Ca 4,82

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і кальцієву сіль і натрієву сіль N-(1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридецил)моноаміду етилендіамін-N,N-тетраоцтової кислоти

До 43мл розчину металевого комплексу I (280ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>2</sub>ДТПА) додають 2,54г (3,01ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 88б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 121мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммоль/л.)

Приклад 89

а) Простий 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил(2,2-диметил-5-гідрокси-1,3-діоксепан-6-іловий) ефір

30г (64,64ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н-

перфтордеканолу розчиняють у 200мл тетрагідрофурану і при 0°C додають 1,68г (70ммоль) гідриду натрію. Суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі, а потім протягом 4год

при 60°C. Далі розчин поміщають у металевий автоклав, після чого додають 9,31г (64,64ммоль) 2,2-диметил-1,3,6-триоксабіцикло[5.1.0]октану і потім протягом 10год витримують при 150°C. Після цього реакційний розчин зливають у суміш води з льодом і двічі екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази упарюють досуха і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 10:1)

Вихід: 16,12г (41% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 33,57 H 2,82 F 53,10

виявл.: C 33,69 H 2,90 F 53,35

б) Простий 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил(1-гідроксиметил-2,3-дигідроксипропіловий) ефір

15г (24,66ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 89а, розчиняють у 300мл етанолу і додають 30мл 10%-ної водної соляної кислоти. Далі протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім значення рН установлюють на 7 за допомогою їдкого натрію, після чого концентрують досуха і залишок хроматографують на RP-18 (елюент: градієнт ацетонітрилу/води).

Вихід: 12,75г (91% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 4,5%.

Елементний аналіз:

розр.: C 29,59 H 2,31 F 56,84

виявл.: C 29,48 H 2,37 F 56,99

в) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 12 у [WO 99/01161] сполуку (1,4,7-трис{1,4,7-трис(N-карбоксилатометил)-10-(N-1-метил-3-аза-2,5-діоксопентан-1,5-дііл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, Gd-комплекс}-10-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазаціклододекан) і простий 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил(1-гідроксиметил-2,3-дигідроксипропіловий) ефір

До 37мл розчину 1,4,7-трис{1,4,7-трис(N-карбоксилатометил)-10-(N-1-метил-3-аза-2,5-діоксопентан-1,5-дііл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан, Gd-комплекс}-10-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазаціклододекану (300ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л СаІаЗДТПА) додають 9,46г (16,65ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 89б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 111мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммоль/л.)

Приклад 90

а) Простий 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил[1,2-біс(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-2-гідроксietiловий]ефір

30г (64,64ммоль)

1Н,1Н,2Н,2Н-

перфтордеканолу розчиняють у 200мл тетрагід-

рофурану і при 0°C додають 1,68г (70ммоль) гідриду натрію. Суміш перемішують протягом 2год при кімнатній температурі, а потім протягом 4год при 60°C. Далі розчин поміщають у металевий автоклав, після чого додають 15,78г (64,64ммоль) 1,2-біс-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)оксирану і потім протягом 10год витримують при 150°C. Після цього реакційний розчин зливають у суміш води з льодом і двічі екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази упарюють досуха і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 10:1)

Вихід: 14,2г (31% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,30 H 3,56 F 45,59

виявл.: C 37,48 H 3,66 F 45,71

б) Простий 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил[1,2-біс(1,2-дигідроксietiтил)-2-гідроксietiловий]ефір

14г (19,76ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 90а, розчиняють у 300мл етанолу і додають 30мл 10%-ної водної соляної кислоти. Далі протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім значення рН установлюють на 7 за допомогою їдкого натрію, після чого концентрують досуха і залишок хроматографують на RP-18 (елюент: градієнт ацетонітрилу/води).

Вихід: 10,55г (85% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,2%.

Елементний аналіз:

розр.: C 30,59 H 2,73 F 51,41

виявл.: C 30,73 H 2,81 F 51,58

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс II і простий 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил[1,2-біс(1,2-дигідроксietiтил)-2-гідроксietiловий]ефір

До 41мл розчину металевого комплексу II (300ммоль/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л СаNaЗДТПА) додають 11,98г (19,07ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 90б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 64мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 200ммоль/л.)

Приклад 91

а) N,N-біс[(8-сірчана кислота-моноефір, натрієва сіль)-3,6-діоксоактил]амід перфтороктилсульфонові кислоти

13,54г (17,73ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 84а, розчиняють у 300мл хлороформу і при 0°C додають 2,82г (17,73ммоль) комплексу триоксиду сірки з піридином. Суміш перемішують протягом години при 0°C і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 300мл етанолу і змішують з 17,8мл 1н. водного їдкого натрію. Розчин упарюють досуха і залишок сушать у вакуумі (60°C, 2год).

Вихід: 17,15г (кількісний).

Елементний аналіз:

розрах.: C 24,83 H 2,50 F 33,83 N 1,45 S 9,94 Na 4,75

виявл.: C 24,96 H 2,62 F 33,97 N 1,53 S 10,05 Na 4,86

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс I і N,N-біс[(8-сірчана кислота-моноєфір, натрієва сіль)-3,6-діоксаоктил]амід перфтороктилсульфонової кислоти

До 43мл розчину металевого комплексу I (380ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 142,29г (147,06ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 91а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 164мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 92

а) Діетиловий ефір 2-(2Н,2Н,3Н,3Н,5Н,5Н,6Н,6Н-1,4-діоксаперфтортетрадец-1-ил)янтарної кислоти

30г (59,03ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканола розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і при 0°C додають 1,68г (70ммолів) гідриду натрію. Далі перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 5год при 40°C. Потім до цього нагрітого до 40°C розчину по краплях протягом 10хв додають 20,25г (80ммолів) діетилового ефіру 2-бромаянтарної кислоти, після чого перемішують протягом 12год при цій температурі. Далі додають 500мл суміші води з льодом і двічі екстрагують 300мл діетилового ефіру. Об'єднані органічні фази досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 12,05г (30% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 35,31 H<sub>3</sub>,11 F 47,47

виявл.: C 35,19 H 3,20 F 47,59

б) 2-(2Н,2Н,3Н,3Н,5Н,5Н,6Н,6Н-1,4-діоксаперфтортетрадец-1-ил)янтарна кислота, динатрієва сіль

До 11,5г (16,90ммоль) вказаної в заголовку прикладу 92а сполуки, розчиненої в 300мл метанолу, додають 50мл 3н. водного їдкого натрію і протягом 8год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після цього упарюють досуха і залишок розчиняють у 300мл води. Далі водні фази двічі екстрагують 300мл діетилового ефіру. Після цього водні фази підкисляють концентрованою соляною кислотою до рН 1 і двічі екстрагують 300мл хлороформу. Об'єднані хлороформні фази сушать над сульфатом магнію й упарюють досуха. Залишок розчиняють у 300мл води і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою 5%-ного водного їдкого натрію. На завершення ліофілізують.

Вихід: 10,50г (93% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 5,7%.

Елементний аналіз:

розрах.: C 28,76 H 1,66 F 48,33 Na 6,88

виявл.: C 28,88 H 1,71 F 48,25 Na 6,95

в) Одержання композиції, що містить металевий комплекс II і динатрієву сіль 2-(2Н,2Н,3Н,3Н,5Н,5Н,6Н,6Н-1,4-діоксаперфтортетрадец-1-ил)янтарної кислоти

До 57мл розчину металевого комплексу II (300ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 1,14г (1,71ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 92б, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 154мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 93

а) N-(сукцин-2-іл)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 20г (38,30ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти і 9,21г (80ммолів) N-гідроксисукцинімід, розчиненим у 150мл диметилформаміду, при 0°C додають 16,51г (80ммолів) N,N'-дициклогексилкарбодіімід і перемішують протягом 3год при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру додають охолоджений до 0°C розчин 5,10г (38,30ммоль) L-аспарагінової кислоти в 300мл 5%-ного водного розчину карбонату натрію і перемішують протягом 2год при 0°C. Далі зливають у 500мл суміші води з льодом, дициклогексилсечовину, що випала в осад, відфільтровують і значення рН установлюють на 1 за допомогою концентрованої соляної кислоти. Після цього тричі екстрагують 300мл хлороформу. Об'єднані органічні фази концентрують досуха і залишок хроматографують на RP-18 (елюент: градієнт ацетонітрилу/води). Отриману таким шляхом дікислоту розчиняють у 400мл води і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою 1н. водного їдкого натрію. Після цього фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вміст води: 6,3%.

Вихід: 21,13г (81% від теорії) безбарвного аморфного порошку.

Елементний аналіз:

розрах.: C 28,21 H 1,48 N 2,06 F 47,41 Na 6,75

виявл.: C 28,30 H 1,53 N 2,11 F 47,53 Na 6,83

б) Одержання композиції, що містить металевий комплекс XIV і N-(сукцин-2-іл)амід 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканової кислоти

До 37мл розчину металевого комплексу XIV (300ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 422мг (0,62ммоль) сполуки, вказаної в заголовку

прикладу 93а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 111мл. Далі витримують впродовж 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

#### Приклад 94

Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 67 сполуку і натрієву сіль перфтороктансульфонової кислоти

До 43мл розчину вказаної в заголовку прикладу 67 сполуки (250ммолів/л) у 0,45%-ному розчині хлориду натрію (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають розчин 1,34г (2,69ммоль) натрієвої солі перфтороктансульфонової кислоти в 200мл етанолу і перемішують протягом 2год при 50°C. Далі розчин досуха концентрують у вакуумі й об'єм залишку додаванням дистильованої води доводять до 108мл. Суміш перемішують протягом 10хв при 40°C і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм. Фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

#### Приклад 95

Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 68 сполуку і натрієву сіль перфтордекансульфонової кислоти

До 49мл розчину вказаної в заголовку прикладу 68 сполуки (310ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині хлориду натрію додають 3,03г (5,06ммоль) натрієвої солі перфтордекансульфонової кислоти і протягом 10хв нагрівають у мікрохвильовій печі. Розчин охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 310ммолів/л.)

#### Приклад 96

а) Простий (1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил)-5-[(1,3-дикарбокси, динатрієва сіль)феніловий]ефір

До 20г (80,62ммоль) тринатрієвої солі 5-гідроксіізофталевої кислоти в 300мл диметилформаміду додають 42,5г (80,62ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 14а, і перемішують протягом 10год при 60°C. Після цього зливають у 1500мл суміші води з льодом і значення рН установлюють на 1 за допомогою концентрованої соляної кислоти. Далі тричі екстрагують 300мл хлороформу. Об'єднані органічні фази упарюють і залишок хроматографують на RP-18 (елюент: градієнт ацетонітрилу/води). Очищену таким шляхом дицилоту розчиняють у 400мл води і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою 1н. водного їдкого натрію. На завершення фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 20,05г (37% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 5,0%.

Елементний аналіз:

розрах.: С 32,16 Н 1,05 F 48,05 Na 6,84

виявл.: С 32,30 Н 1,15 F 48,20 Na 6,95

б) Одержання композиції, що містить вказану в заголовку прикладу 12 у [WO 99/01161] сполуку (1,4,7-трис(1,4,7-трис(Н-карбоксилатометил)-10-(N-1-метил-3-аза-2,5-діоксопентан-1,5-дііл)-1,4,7,10-тетраазациклодекан, Gd-комплекс)-10-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазациклодекан) і простий (1Н,1Н,2Н,2Н-перфтордецил)-5-[(1,3-дикарбокси, динатрієва сіль)феніловий]ефір

До 51мл розчину 1,4,7-трис(1,4,7-трис(Н-карбоксилатометил)-10-(N-1-метил-3-аза-2,5-діоксопентан-1,5-дііл)-1,4,7,10-тетраазациклодекан, Gd-комплекс)-10-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазациклодекану (300ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 6,86г (10,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 96а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 153мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

#### Приклад 97

Одержання композиції, що містить металевий комплекс XIV і натрієву сіль 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

До 4мл розчину металевого комплексу XIV (320ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 434мг (0,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 80а, і об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 12,8мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

#### Приклад 98

а) трет-Бутиловий ефір (адамант-1-іл)-3-оксапропіонової кислоти

До 15,22г (100ммолів) 1-адамантанолу в 300мл 50%-ного водного їдкого калію і 200мл толуолу при 0°C додають 29,26г (150ммолів) шрет-бутилового ефіру бромцтової кислоти й інтенсивно перемішують протягом 2год. Після цього зливають у 1500мл води і двічі екстрагують 300мл діетилового ефіру. Об'єднані органічні фази су-



шать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/діетиловий ефір у співвідношенні 20:1).

Вихід: 21,58г (81% від теорії) в'язкого безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 72,14 Н 9,84

виявл.: С 72,26 Н 9,95

б) (Адамант-1-ил)-3-оксапропіонова кислота

20г (75ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 98а, при 0°C розчиняють у 200мл трифтороцтової кислоти і протягом 8год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок перекристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 14,68г (93% від теорії) безбарвної речовини у вигляді лусочок або пластівців.

Елементний аналіз:

розр.: С 68,55 Н 8,63

виявл.: С 68,41 Н 8,74

в) 1-(перфтороктилсульфоніл)-4-[(адамант-1-ил)оксапропіоніл]піперазин 14г (66,6ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 98б, і 37,50г (66,6ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину розчиняють у 300мл тетрагідрофурану і при 0°C додають 32,15г (130ммолів) етилового ефіру 1,2-дигідро-2-етоксисінолін-1-карбонової кислоти (ЕЕДХ). Суміш перемішують протягом 5год при кімнатній температурі. Потім розчин досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/діетиловий ефір у співвідношенні 30:1).

Вихід: 43,05г (85% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 37,90 Н 3,31 N 3,68 S 4,22 F 42,47

виявл.: С 38,04 Н 3,42 N 3,49 S 4,11 F 42,30

г) Композиція, що містить 0,5 частини металевго комплексу І і 0,5 частини сполуки включення у вигляді гідрату β-циклодекстрину і 1-(перфтороктил сул ьфоніл)-4-[(адамант-1-ил)оксапропіоніл]піперазину

До 32мл розчину металевго комплексу І (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 6,81г (8,96ммоль) вказаної в заголовку прикладу 98в сполуки і 10,33г (8,96ммоль) моногідрату β-циклодекстрину й об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 98мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкогo натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 99

а) N-(1-адамантил)амід 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

До 15,12г (100ммолів) 1-аміноадамантану, 52,21 (100ммолів) 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти і 11,51г (100ммолів)

N-гідроксисукциніміду, розчинених у 300мл тетрагідрофурану, при 0°C додають 30,95г (150ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат упарюють досуха і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 30:1).

Вихід: 54,4г (83% від теорії) воскоподібної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 40,32 Н 3,38 N 2,14 F 49,28

виявл.: С 40,47 Н 3,49 N 2,03 F 49,09

б) Композиція, що містить 0,6 частини металевго комплексу ІІ і 0,4 частини сполуки включення у вигляді гідрату β-циклодекстрину і N-(1-адамантил)аміду 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової кислоти

До 41мл розчину металевго комплексу ІІ (250ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 4,48г (6,83ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 99а, і 7,87г (6,83ммоль) моногідрату β-циклодекстрину й об'єм за допомогою 0,9%-ного водного розчину кухонної солі доводять до 103мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкогo натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 100

а) N-(адамантил)амід 2-[N-(етил)-N-(перфтороктилсульфоніл)аміно]оцтової кислоти

До 15,12г (100ммолів) 1-аміноадамантану, 58,52г (100ммолів) N-(етил)-N-(перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти і 11,51г (100ммолів) N-гідроксисукциніміду, розчинених у 300 мл тетрагідрофурану, при 0°C додають 30,95г (150ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 2год при 0°C, а потім протягом 6год при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат упарюють досуха і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 30:1).

Вихід: 55,65г (79% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 37,51 Н 3,29 F 45,85 N 1,99 S 4,55

виявл.: С 37,64 Н 3,41 F 45,99 N 2,12 S 4,43

б) Композиція, що містить 0,6 частини металевго комплексу І і 0,4 частини сполуки включення у вигляді гідрату β-циклодекстрину і N-(1-адамантил)аміду 2-[N-(етил)-N-(перфтороктилсульфоніл)аміно]оцтової кислоти

До 32мл розчину металевго комплексу І (280ммолів/л) у 0,45%-ному водному розчині кухонної солі (рН 7,4; 0,25мг/л CaNa<sub>3</sub>ДТПА) додають 4,20г (5,97ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 100а, і 6,88г (5,97ммоль) моногідрату β-циклодекстрину й об'єм за допомогою 0,9%-ного

водного розчину кухонної солі доводять до 90мл. Далі витримують протягом 2год при 60°C, піддаючи суміш впливу ультразвуку. Розчин охолоджують до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою водного 2н. їдкого натрію. Після цього фільтрують через фільтр із розміром пор 0,2мкм і фільтрат розфасовують у флакони. Отриманий таким шляхом розчин можна безпосередньо використовувати для проведення біологічних експериментів. (Концентрація Gd становить 100ммолів/л.)

Приклад 101

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл)лізину

До 50г (60,20ммоль) вказаної в заголовку прикладу 52в сполуки і 7,10г (70ммолів) триетиламіну, розчинених у 350мл дихлорметану, при 0°C по краплях додають розчин 16,85г (70ммолів) хлорангідриду 3,6,9,12-тетраоксатридеканоїлової кислоти в 50мл дихлорметану і перемішують протягом 3год при 0°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1)

Вихід: 30,94г (92% від теорії) безбарвного, в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 40,63 H 4,19 F 31,21 N 5,41 S 3,10  
виявл.: C 40,75 H 4,08 F 31,29 N 5,58 S 3,25

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл)лізину

53,96г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 101а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 36,01 H 4,14 F 35,86 N 6,22 S 3,56  
виявл.: C 36,20 H 4,23 F 35,99 N 6,38 S 3,71

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-(3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл)лізину, Gd-комплекс

21,84 (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 101б, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммолів) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протя-

гом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,21г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 36,53 H 4,33 F 21,36 N 8,34 S 2,12 Gd 10,40

виявл.: C 36,64 H 4,48 F 21,39 N 8,29 S 2,15 Gd 10,57

Приклад 102

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину

До 50г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, і 7,10г (70ммолів) триетиламіну, розчинених у 250мл сухого тетрагідрофурану, при 50°C по краплях додають розчин 7,33г (60молів) пропансульфону в 50мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 3год при 60°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 45,16г (79% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 36,56 H 3,49 F 33,90 N 5,88 S 6,73  
виявл.: C 36,72 H 3,35 F 33,79 N 5,78 S 6,75

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину

49,68г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 102а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 42,69г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 30,81 H 3,32 F 39,46 N 6,84 S 7,83  
виявл.: C 30,64 H 4,1 F 39,29 N 6,68 S 7,89

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину, Gd-комплекс

19,85г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 102б, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммолів) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин

зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,13г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину)

розр.: C 33,27 H 3,70 F 22,36 N 8,73 S 4,44 Gd 10,89

виявл.: C 32,41 H 3,88 F 22,49 N 8,69 S 4,35 Gd 10,97

Приклад 103

а)

перфтороктилсульфоніл]піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N,N-біс(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину

До 50г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 52в, і 12,14г (120ммоль) триетиламіну, розчинених у 250мл сухого тетрагідрофурану, при 50°C по краплях додають розчин 14,65г (120ммоль) 1,3-пропансульфону в 100мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 3год при 60°C. Далі додають 400мл 5%-ної водної соляної кислоти, перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі, змішують із хлоридом натрію, органічну фазу відділяють, сушать її над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 52,24г (81% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,76 H 3,66 F 30,05 N 5,21 S 8,95

виявл.: C 35,75 H 3,55 F 30,19 N 5,08 S 9,04

б)

перфтороктилсульфоніл]піперазин]амід 2-N,N-біс(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину

53,74г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 103а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 49,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 30,64 H 3,54 F 34,33 N 5,96 S 10,23

виявл.: C 30,69 H 3,71 F 34,19 N 6,08 S 10,38

в)

перфтороктилсульфоніл]піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодо декан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N,N-біс(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину, Gd-комплекс, динатрієва сіль

38,76г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 103б, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-

дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 31,63г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 32,07 H 3,57 F 20,06 N 7,83 S 5,97 Gd 9,76 Na 2,86

виявл.: C 31,94 H 3,48 F 20,19 N 7,69 S 5,85 Gd 9,87 Na 2,99

Приклад 104

а) 5-бензиловий ефір N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

100г (421,5ммоль) 5-бензинового ефіру L-глутамінової кислоти розчиняють у суміші з 1000мл етилового ефіру трифтороцтової кислоти і 500мл етанолу і перемішують протягом 24год при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 140,47г (96% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

Елементний аналіз:

розр.: C 50,46 H 4,23 F 17,10 N 4,20

виявл.: C 51,35 H 4,18 F 17,03 N 4,28

б)

N-біс(2-гідроксietил)амід 5-бензинового ефіру 2-N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

До розчину 24,9г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104а, 2,53г (24,08ммоль) діетаноламіну і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 9,11г (90% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 51,43 H 5,51 F 13,56 N 6,66

виявл.: C 51,22 H 5,41 F 13,40 N 6,75

в)

N-біс(2-гідроксietил)моноамід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти 21,92г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104б, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 40,01 H 5,19 F 17,26 N 8,48

виявл.: C 39,84 H 5,13 F 17,09 N 8,68

г)

Трифторацетил-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксietил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл]піперазин]амід

До 10,96г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104а, і 18,87г (33,2ммоль) 1-

перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 30,93г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 39,61 Н 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

виявл.: С 39,68 Н 2,74 F 35,81 N 6,13 S 3,40

д) L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксietил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 30,24г (30,22ммоль) вказаної в заголовку прикладу 104б у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 26,55г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 41,12 Н 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

виявл.: С 41,15 Н 2,83 F 35,78 N 6,28 S 3,71

е) N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксietил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

211,96г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104д, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентаноа кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 27,43г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 34,41 Н 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

виявл.: С 34,34 Н 3,98 F 23,29 N 9,19 S 2,15 Gd 11,07

Приклад 105

а) N-диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід 5-бензилового ефіру N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

До розчину 8,03г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104а, 3,98г (24,08ммоль) диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)аміну і 2,77г

(24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 110,53г (91% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 50,00 Н 5,66 F 11,86 N 7,18

виявл.: С 50,17 Н 5,82 F 11,80 N 7,15

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-бензилового ефіру N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

25,05г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 105а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 20,36г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 40,00 Н 5,42 F 14,60 N 7,18

виявл.: С 40,10 Н 5,53 F 14,69 N 7,28

в) N-трифторацетил-L-глутамінова кислота-N-диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До 12,96г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 105б, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 800мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,42г (91% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 31,93 Н 3,00 F 40,40 N 5,96 S 3,41

виявл.: С 32,08 Н 2,94 F 40,57 N 5,88 S 3,31

г) L-глутамінова кислота-N-[диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 28,41г (30,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 105в, у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 24,74г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 32,71 Н 3,46 F 38,24 N 6,63 S 3,80

виявл.: С 32,75 Н 3,33 F 38,38 N 6,68 S 3,81

д) 2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-N-[диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

20,48г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 105г, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етаноли/ацетонітрилу).

Вихід: 29,05г (83% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,12 H 3,91 F 22,38 N 8,73 S 2,22 Gd 10,90

виявл.: C 34,24 H 3,98 F 22,39 N 8,69 S 2,15 Gd 10,87

Приклад 106

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-бензилового ефіру N-трифторметилацетил-L-глутамінової кислоти

До 11,06г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104а, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,28г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,35 H 2,40 F 43,01 N 4,76 S 3,63

виявл.: C 35,48 H 2,51 F 42,87 N 4,73 S 3,50

б) 5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід N-трифторанетил-L-глутамінової кислоти

21,92г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 106а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 41,37г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 28,76 H 1,91 F 47,89 N 5,30 S 4,04

виявл.: C 28,84 H 2,03 F 47,79 N 5,28 S 4,19

в) N-трифторацетил-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До розчину 24,9г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 106а, 2,53г (24,08ммоль) діетаноламіну і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду

при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 9,11г (90% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,37 H 2,75 F 43,15 N 6,36 S 3,64

виявл.: C 31,22 H 2,61 F 43,30 N 6,25 S 3,81

г) L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 26,61г (30,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 106в, у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 23,93г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 30,89 H 3,09 F 39,56 N 6,86 S 3,93

виявл.: C 30,75 H 3,13 F 39,78 N 6,75 S 3,81

д) N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

16,43г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 106г, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,10г (83% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину)

розр.: C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

виявл.: C 34,44 H 4,98 F 23,19 N 8,89 S 2,15 Gd 11,17

Приклад 107

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-бензилового ефіру N-трифторацетилглутамінової кислоти

До 11,06г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 104а, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого

згідно із DE 19603033] у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,28г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,35 H 2,40 F 43,01 N 4,76 S 3,63

виявл.: C 35,48 H 2,54 F 42,87 N 4,73 S 3,40

б) 5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

21,92г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 107а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 41,37г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 28,76 H 1,91 F 47,89 N 5,30 S 4,04

виявл.: C 28,84 H 1,81 F 47,79 N 5,28 S 4,16

Приклад 108

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексаноїл)-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, у 500мл сухого тетрагідрофурану при 50°C по краплях додають розчин 21,45г (120,4ммоль) 5-глюконолактону в 50мл тетрагідрофурану. Суміш перемішують протягом 3год при 60°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 98,37г (82% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 38,10 H 3,70 F 32,02 N 5,55 S 3,18

виявл.: C 38,22 H 3,79 F 32,02 N 5,42 S 3,29

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексаноїл)-L-лізину

100,9г (100,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 108а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 87,46г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,96 H 3,57 N 6,41 S 3,67 F 36,93

виявл.: C 32,91 H 3,72 N 6,34 S 3,50 F 36,78

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-

карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Приклад 109

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексаноїл)-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, і 12,18г (120,4ммоль) триетиламіну в 500мл сухого тетрагідрофурану при 50°C по краплях додають розчин 21,45г (120,4ммоль) 5-глюконолактону в 50мл тетрагідрофурану. Суміш перемішують протягом 3год при 60°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього додають 400мл 5%-ної водної соляної кислоти, перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі, змішують із хлоридом натрію, органічну фазу відділяють, сушать її над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 100,97г (82% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,58 H 3,45 F 31,58 N 5,48 S 3,14

виявл.: C 37,72 H 3,59 F 31,72 N 5,42 S 3,29

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексаноїл)-L-лізину

100,9г (100,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 108а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 87,46г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,96 H 3,57 N 6,41 S 3,67 F 36,93

виявл.: C 32,91 H 3,72 N 6,34 S 3,50 F 36,78

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Приклад 110

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензілоксикарбоніл-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-(2,3,4,6-тетра-О-бензилглюкопіраноза)]-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, 72,1г (120,4ммоль) 1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилглюкопіранози і 13,86г (120,4ммоль) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 41,27г (200,0ммоль) N<sub>5</sub>N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 136,1г (87% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

виявл.: C 57,48 H 5,04 N 4,20 F 24,69 S 2,38

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилглюкопіраноза]-L-лізину

130,0г (100,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 110а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 91,7г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

виявл.: C 33,92 H 3,71 N 6,02 S 3,42 F 35,33

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилглюкопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 110б, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,26 H 4,18 N 8,14 S 2,158 F 21,01 Gd 10,13

Приклад 111

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензілоксикарбоніл-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-(2,3,4,6-тетра-О-бензилгалактопіраноза)]-L-лізину

До розчину 50,0г (60,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, 36,05г (60,2ммоль) 1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилгалактопіранози і 6,93г (60,2ммоль) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 20,64г (100,0ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 68,1г (87% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

виявл.: C 57,47 H 5,05 N 4,19 F 24,72 S 2,29

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилгалактопіраноза]-L-лізину

65,0г (50,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 111а, розчиняють у 1000мл етанолу і додають 5,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 45,85г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 34,07 Н 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

виявл.: С 33,93 Н 3,74 N 6,01 S 3,39 F 35,05

в) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-

тетраазациклодекано-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-

оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-

карбонілметилгалактопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 111б, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклодекано розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають

16,88г (81,8ммоль) НН-

дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (RP-18, елюент: градієнт водо-/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 37,95г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 35,34 Н 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: С 35,22 Н 4,17 N 8,18 S 2,19 F 20,91 Gd 10,12

Приклад 112

а) Монобензиловий ефір N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

100г (421,5ммоль) монобензинового ефіру L-глутамінової кислоти розчиняють у суміші з 1000мл етилового ефіру трифтороцтової кислоти і 500мл етанолу і протягом 24год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 140,47г (96% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

Елементний аналіз:

розр.: С 50,46 Н 4,23 F 17,10 N 4,20

виявл.: С 51,35 Н 4,18 F 17,03 N 4,28

б) 5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-

пентагідроксигексил)амід монобензинового ефіру 2-N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

До розчину 24,9г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 112а, 2х г (24,08ммоль) N-метилглуксаміну і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 109,40г (89% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 51,43 Н 5,51 F 13,56 N 6,66

виявл.: С 51,22 Н 5,41 F 13,40 N 6,75

в) N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

21,9х г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 112б, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 40,01 Н 5,19 F 17,26 N 8,48

виявл.: С 39,84 Н 5,13 F 17,09 N 8,68

г) Трифторацетил-L-глутамінова кислота-5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До 10,96г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 112в, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,67г (92% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 39,61 Н 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

виявл.: С 39,68 Н 2,74 F 35,81 N 6,13 S 3,40

д) L-глутамінова кислота-5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 28,36г (30,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 112г, у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 24,19г (95% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 41,12 Н 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

виявл.: С 41,15 Н 2,83 F 35,78 N 6,28 S 3,71

е) N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклодекано-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин] амід, Gd-комплекс

20,43г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 112д, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазациклодекано розчиняють при помірно нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі



при 10°C додають 8,2 г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,45г (79% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

виявл.: C 34,34 H 3,98 F 23,29 N 9,19 S 2,15 Gd 11,07

Приклад 113

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил(2,3,4-три-O-бензилглюкуронова кислота-бензиловий ефір)]-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, 73,77г (120,4моля) бензинового ефіру 1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметил-2,3,4-три-O-бензилглюкуронової кислоти і 13,86г (120,4моля) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 41,27г (200,0ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 147,58г (86% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 52,25 H 4,31 N 3,93 F 22,66 S 2,45

виявл. л.: C 52,38 H 4,17 N 4,12 F 22,78 S 2,39

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилглюкуроновакислота]-L-лізину

142,52г (100,0ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 113а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього підрують протягом 12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 93,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 33,56 H 3,36 N 6,02 S 3,45 F 34,71

виявл.: C 33,31 H 3,42 N 6,04 S 3,40 F 35,51

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)]-1,4,7,10-тетраазаціклодо декан-10-N-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилглюкуронова кислота]-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

50,76г (54,55моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 113б, 6,28г (54,55моля) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0моля) хлориду літію і 34,35г (54,55моля) Gd-комплексу 1,4,7-

трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-

тетраазаціклододекану розчиняють при помірно-му нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8моля) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,14,9г (88,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 34,53 H 3,80 N 8,05 Na 1,47 S 2,05 F 20,63 Gd 10,05

виявл.: C 34,38 H 3,95 N 8,19 Na 1,63 S 2,15 F 20,83 Gd 10,14

Приклад 114

а) 6-N-бензилоксикарбоніл-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

До розчину 31,82г (113,5ммоль) 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину і 66,42г (113,5ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [отриманої згідно із DE 19603033] у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 49,46г (200,0ммолів) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 55,79г (58% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 36,85 H 3,09 N 4,96 F 38,11 S 3,78

виявл.: C 36,85 H 3,19 N 4,87 F 38,28 S 3,95

б) N-метил-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

До розчину 51,02г (60,2моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 114а, 11,75г (60,2моля) N-метилглюкаміну і 6,93г (60,2моля) N-гідроксисукциніміду в 250мл диметилформаміду при 0°C додають 20,64г (100,0ммолів) N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 53,05г (86% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 38,68 H 4,03 N 5,47 F 31,52 S 3,13

виявл.: C 38,49 H 4,17 N 5,32 F 31,70 S 3,29

в) N-метил-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід 2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

102,48г (100,0ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 114б, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього підрують протягом

12год при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 89,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: С 33,72 Н 3,96 N 6,29 S 3,60 F 36,26

виявл.: С 33,91 Н 3,82 N 6,14 S 3,47 F 36,31

г) N-метил-N-(2,3,4,5,6-

пентагідроксигексил)амід 6-N-[1,4,7-

трис(карбоксилатометил)]-1,4,7,10-

тетраазаціклододекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-

оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[2-(N-етил-N-

перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину,

Gd-комплекс

48,58г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 114в, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірно-му нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10 хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 73,27г (89,4% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 35,18 Н 4,23 N 4,23 S 2,13 F 21,50 Gd 10,47

вияв л.: С 35,28 Н 4,15 N 4,19 S 2,18 F 21,33 Gd 10,61

Приклад 115: Візуалізація атеросклеротичних бляшок за допомогою МРТ після внутрішньовенного введення запропонованих у винаході металевих комплексів

У кроликів з генетично індукованим артеріосклерозом (кролики Ватанабе) через 5-60хв, а також через 24год і 48год після внутрішньовенного (в.в.) введення запропонованих у винаході сполук з концентрацією Gd 25мкмоль/кг ваги тіла на T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (TR 11,1мс, TE 4,3мс, кут повороту спінів а 15), спостерігалось істотне збільшення інтенсивності сигналу, який формується атеросклеротичними бляшками. На відміну від цього контрастна речовина не накопичувалася зовсім або накопичувалася лише незначно в стінках здорових судин, для яких тому на T<sub>1</sub>-завислих зображеннях не було зафіксоване збільшення інтенсивності сигналу або було зафіксовано лише незначне збільшення інтенсивності сигналу. Завдяки яскраво вираженому контрасту між бляшкою, яка формує інтенсивний сигнал, і стінкою здорової судини, яка формує слабкий сигнал, вдалося діагностувати атеросклеротичні зміни стінки судини.

На Фіг.1 показані отримані при МР-томографії зображення аорти до введення, а також через 24год і 48год після внутрішньовенного введення кроликам Ватанабе (з генетично індукованим артеріосклерозом) металевому комплексу XV з розрахунку 25 мкмоль Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; TR: 11,1мс, TE: 4,3мс; NA: 2; матриця: 213×256; товщина шару: 1,0мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу, який формується атеросклеротичною бляшкою. Місцезнаходження бляшок, насамперед у дузі аорти, а також у місцях відгалуження судин, підтверджували фарбуванням суданом-III.

Приклад 116: Візуалізація атеросклеротичних бляшок за допомогою МРТ після внутрішньовенного введення кроликам Ватанабе металевому комплексу XV, а також кореляція з посмертним зображенням, отриманим при фарбуванні суданом-III

На Фіг.2 показані отримані при МР-томографії зображення аорти до введення, а також через 35хв, 60хв і 24год після внутрішньовенного введення кроликам Ватанабе (з генетично індукованим артеріосклерозом) гадолінієвого металевому комплексу XV з розрахунку 10мкмоль Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (MPRange; 1,5Тл; TR: 11,1мс, TE: 4,3мс; NA: 2; матриця: 213×256; товщина шару: 1,0мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу, який формується атеросклеротичною бляшкою. Місцезнаходження бляшок, насамперед у дузі аорти, а також у місцях відгалуження судин, підтверджували фарбуванням суданом-III. Після цього знову досліджували поміщений в агар препарат, одержуючи його МР-зображення на основі T<sub>1</sub>-завислої послідовності градієнтної луни (MPRange; 1,5Тл; TR 11,1мс, TE 4,3мс, кут повороту спінів а 15°; NA: 2; матриця: 213×256), а також послідовності спінової луни (1,5Тл; TR: 400мс, TE: 15мс; NA: 16; матриця: 256×256) (посмертні зображення). При цьому була виявлена винятково висока кореляція між результатами, отриманими для ділянок аорти, у яких після введення металевому комплексу спостерігалось значне збільшення інтенсивності формованого ними сигналу, і результатами, отриманими при фарбуванні бляшок гістологічним барвником, що свідчить про нагромадження запропонованих у винаході сполук в атеросклеротичних бляшках.

Приклад 117: Візуалізація інфаркту (МРТ) після внутрішньовенного введення щурам металевому комплексу XV

На Фіг.3 показані отримані при МР-томографії зображення серця (in vivo і посмертні) через 24год після внутрішньовенного введення щурам з індукованим гострим інфарктом міокарда металевому комплексу XV з розрахунку 100мкмоль Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі спінової луни (1,5Тл; TR: 400мс, TE: 6мс; NA: 4; матриця: 128×128; товщина шару: 2,5мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу в ураженій інфарктом ділянці. Успішну індукцію гострого інфаркту міокарда підтверджували фарбуванням NBT.

Приклад 1.18: Візуалізація інфаркту (МРТ) після внутрішньовенного введення щурам металевого комплексу I

На Фіг.4 показані отримані при МР-томографії зображення серця (in vivo і посмертні) через 24год після внутрішньовенного введення щурам з індукованим гострим інфарктом міокарда металевого комплексу I з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі спінової луни (1,5Тл; TR: 400мс, TE: 6мс; NA: 4; матриця: 128×128; товщина шару: 2,5мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу в ураженій інфарктом ділянці. Успішну індукцію гострого інфаркту міокарда підтверджували фарбуванням NBT.

Приклад 119: Візуалізація лімфатичних вузлів (МРТ) після внутрішньовенного введення металевого комплексу XV кроликам з пухлинними клітинами VX2

На Фіг.5 показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 24-годинного періоду після внутрішньовенного введення кроликам із внутрішньом'язово (в.м.) імплантованими пухлинними клітинами VX2 металевого комплексу XV з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу, який формується здоровими тканинами лімфатичних вузлів. Ті ділянки в межах лімфатичного вузла, у яких інтенсивність сигналу не збільшувалася, були діагностовані як метастази, що підтверджували гістологічно (фарбування зрізів лімфатичних вузлів за допомогою Н/Е). Однак у більш пізні моменти часу після введення контрастної речовини (через 24год) несподівано була виявлена зворотна зміна інтенсивності сигналу. Іншими словами, у здоровій тканині лімфатичних вузлів інтенсивність формованого ними сигналу знизилася, тоді як у метастазі, навпаки, спостерігалось значне збільшення інтенсивності формованого їм сигналу.

Слід зазначити той несподіваний факт, що уже відразу ж після введення контрастної речовини спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, який формується первинною пухлиною (насамперед у її периферії). У більш пізні моменти часу (через 24год після введення) інтенсивність сигналу поступово збільшувалася й у напрямку до центра пухлини.

Приклад 120: Візуалізація пухлин (МРТ) після внутрішньовенного введення металевого комплексу I кроликам з пухлинними клітинами VX2

На Фіг.6 показані отримані при МР-томографії зображення клубового лімфатичного вузла і первинної пухлини (внутрішньом'язово імплантовані пухлинні клітини VX2), зареєстровані до введення контрастної речовини, а також через 60хв і через 20год після внутрішньовенного введення кроликам металевого комплексу Ic з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15°), видно значне збільшення інтенсивності сигналу,

який формується здоровими тканинами лімфатичного вузла. У більш ранній момент часу після введення (через 60хв після введення) спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, який формується первинною пухлиною (насамперед у її периферії). У більш пізній момент часу (через 20год після введення) інтенсивність сигналу поступово збільшувалася й у напрямку до центра пухлини.

Особливо слід зазначити збільшення інтенсивності сигналу, який формується патологічною структурою (ймовірно вторинною пухлиною або некрозом) на контралатеральному боці, що стало помітно лише на отриманому в більш пізній момент часу зображенні ("пізніє збільшення інтенсивності").

Металевий комплекс X

Приклад 121: Візуалізація інфаркту (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.7 показані отримані при МР-томографії зображення серця (in vivo і посмертні) через 6год після внутрішньовенного введення щурам з гострим індукованим інфарктом міокарда полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс X) з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих, ЕКГ-ініційованих зображеннях, отриманих на основі спінової луни (1,5Тл; TR (ефективний): 400мс, TE: 12мс; NA: 4; матриця: 128×128; товщина шару: 2,5мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу в ураженій інфарктом ділянці. Успішну індукцію гострого інфаркту міокарда підтверджували фарбуванням за допомогою NBT.

Приклад 122: Розподіл контрастної речовини в органах (включаючи нагромадження в лімфатичних вузлах) після її внутрішньовенного введення щурам

Після внутрішньовенного введення щурам полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс X) з розрахунку 100мкмолів загального гадолінію на кг ваги тіла через 24год після введення визначали вміст металу в різних органах, а також у лімфатичних вузлах (дані за якими згруповані у вигляді даних для брижових і периферичних лімфатичних вузлів) (у таблиці вказані середні значення, n=2).

Орган	Концентрація Gd у мкмоль/л	% від введенної дозы
печінка	104	2,34
стегно	3	0,01
нирки	150	0,65
головний мозок	1	0,01
скелет	192	34,01
кров	1	0,01
шлунок	49	0,18
кишечник	65	1,22
селезінка	54	0,07
підшлункова залоза	6	0,02
серце	3	0,01
легеня	18	0,05
м'язи	1	0,00
брижові лімфо-	19	0,01

вузли		
периферичні лімфовузли	11	0,01
Усього		38,58

Приклад 123: Візуалізація лімфатичних вузлів (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.8 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення підколінних лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 60-хвилинного періоду часу після внутрішньовенного введення щурам металевго комплексу X з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла, що спостерігається вже через короткий інтервал часу після ін'єкції. Так, зокрема, інтенсивність сигналу через 15хв після введення становила 263% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 254% від вихідного рівня.

Приклад 124: Візуалізація лімфатичних вузлів (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини кроликам з пухлинними клітинами VX2

На Фіг.9 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 60-хвилинного періоду часу після внутрішньовенного введення кроликам із внутрішньом'язово імплантованими пухлинними клітинами VX2 металевго комплексу X з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла. Інтенсивність сигналу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, через 15хв після введення становила 382% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 419% від вихідного рівня. Ті ділянки в межах лімфатичного вузла, у яких інтенсивність сигналу не збільшувалася, були діагностовані як метастази, що підтверджували гістологічно (фарбування зрізів лімфатичних вузлів за допомогою Н/Е). Співвідношення між інтенсивністю сигналу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, і інтенсивністю сигналу, який формується метастазом, становило 3,0 через 15хв після введення і 3,4 через 60хв після введення.

Слід зазначити той несподіваний факт, що уже відразу ж після введення контрастної речовини спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, який формується не тільки лімфатичним вузлом, але і первинною пухлиною (насамперед у її периферії) (через 15хв після введення інтенсивність сигналу склала 277% від вихідного рівня). У більш пізні моменти часу (протягом 24год після введення) інтенсивність сигналу поступово збільшувалася й у напрямку до центра пухлини (через

24год після введення інтенсивність сигналу становила 217% від вихідного рівня).

Металевий комплекс V

Приклад 125: Візуалізація інфаркту (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.10 показані отримані при МР-томографії зображення серця (in vivo і посмертні) через 24год після внутрішньовенного введення щурам з гострим індукованим інфарктом міокарда полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс V) з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих, ЕКГ-ініційованих зображеннях, отриманих на основі спінової луни (1,5Тл; TR (ефективний): 400мс, TE: 12мс; NA: 4; матриця: 128×128; товщина шару: 2,5мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу в ураженій інфарктом ділянці. Успішну індукцію гострого інфаркту міокарда підтверджували фарбуванням за допомогою NBT.

Приклад 126: Розподіл контрастної речовини в органах (включаючи нагромадження в лімфатичних вузлах) після її внутрішньовенного введення щурам

Після внутрішньовенного введення щурам полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс V) з розрахунку 200мкмолів загального гадолінію на кг ваги тіла через 24год після введення визначали вміст металу в різних органах, а також у лімфатичних вузлах (дані за якими згруповані у вигляді даних для брижових і периферичних лімфатичних вузлів) (у таблиці вказані середні значення, n=2).

Орган	Концентрація Gd у мкмоль/л	% від введенної дози
печінка	344	6,34
стегно	13	0,05
нирки	436	1,77
головний мозок	4	0,02
скелет	268	37,93
кров	15	0,18
шлунок	28	0,08
кишечник	113	1,56
селезінка	116	0,17
підшлункова залоза	30	0,05
серце	14	0,02
легеня	62	0,17
м'язи	9	0,02
брижові лімфовузли	70	0,05
периферичні лімфовузли	44	0,02
Усього		48,43

Приклад 127: Візуалізація лімфатичних вузлів (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.11 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення підколінних лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 60-хвилинного періоду часу після внутрішньовенного введення щурам металевго комплексу V з

розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла, що спостерігається вже через короткий інтервал часу після ін'єкції. Так, зокрема, інтенсивність сигналу через 15хв після введення становила 147% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 230% від вихідного рівня.

Приклад 128: Візуалізація лімфатичних вузлів (MPT) після внутрішньовенного введення контрастної речовини кроликам з пухлинними клітинами VX2

На Фіг.12 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 60-хвилинного періоду часу після внутрішньовенного введення кроликам із внутрішньом'язово імплантованими пухлинними клітинами VX2 металевому комплексу V з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла. Інтенсивність сигналу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, через 15хв після введення становила 246% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 282% від вихідного рівня. Ті ділянки в межах лімфатичного вузла, у яких інтенсивність сигналу не збільшувалася, були діагностовані як метастази, що підтверджували гістологічно (фарбування зрізів лімфатичного вузла за допомогою Н/Е). Співвідношення між інтенсивністю сигналу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, і інтенсивністю сигналу, який формується метастазом, становило 2,5 через 15хв після введення і 1,7 через 60хв після введення.

Слід зазначити той несподіваний факт, що уже відразу ж після введення контрастної речовини спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, який формується не тільки лімфатичним вузлом, але і первинною пухлиною (насамперед у її периферії) (через 15хв після введення інтенсивність сигналу становила 350% від вихідного рівня). У більш пізні моменти часу (протягом 24год після введення) інтенсивність сигналу поступово збільшувалася й у напрямку до центра пухлини (через 24год після введення інтенсивність сигналу становила 106% від вихідного рівня).

Металевий комплекс XIV

Приклад 129: Візуалізація інфаркту (MPT) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.13 показані отримані при МР-томографії зображення серця (in vivo і посмертні) через 3год після внутрішньовенного введення щурам з гострим індукованим інфарктом міокарда полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс XIV) з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих, ЕКГ-ініційованих зображеннях, отриманих на основі спінової луни (1,5Тл; TR (ефективний): 400мс,

TE: 12мс; NA: 4; матриця: 128×128; товщина шару: 2,5мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу в ураженій інфарктом ділянці. Успішну індукцію гострого інфаркту міокарда підтверджували фарбуванням за допомогою NBT.

Приклад 130: Розподіл контрастної речовини в органах (включаючи нагромадження в пухлині і лімфатичних вузлах) після її внутрішньовенного введення щурам з раком передміхурової залози

Після внутрішньовенного введення щурам (копулятивний інбридинг, за 12 днів до проведення дослідів тваринам внутрішньом'язово імплантували клітини раку передміхурової залози лінії Dunning R3327 MAT-Lu) полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс XIV) з розрахунку 200мкмолів загального гадолінію на кг ваги тіла через 10хв, 1год і 24год після введення (п.в.) визначали вміст металу в різних органах, у пухлині, а також у лімфатичних вузлах (дані за якими згруповані у вигляді даних для брижових і периферичних лімфатичних вузлів) (у таблиці вказані середні значення ± середньоквадратичне відхилення, n=3).

	Металевий комплекс XIV					
	Концентрація Gd [мкмоль/л]			% від введеної дози		
	через 10 хв п.в.	через 1 год п.в.	через 24 год п.в.	через 10 хв п.в.	через 1 год п.в.	через 24 год п.в.
Печінка	192±12	147±7	64±4	2,62±0,11	2,04±0,15	0,96±0,05
Селезінка	200±13	123±10	69±5	0,13±0,01	0,08±0,01	0,06±0,00
Панкреатична залоза	191±14	139±26	25±1	0,35±0,02	0,21±0,05	0,03±0,01
Нирки	761±60	1181±232	338±49	1,76±0,14	2,84±0,61	0,81±0,09
Легеня	603±30	415±39	44±4	1,04±0,02	0,80±0,06	0,09±0,01
Серце	320±8	190±15	19±0	0,32±0,01	0,19±0,01	0,02±0,00
Головний мозок	38±6	22±2	4±4	0,10±0,03	0,06±0,00	0,01±0,01
М'язи****	93±5	56±3	8±1	0,06±0,02	0,04±0,00	0,00±0,00
Пухлина	246±25	266±87	56±4	0,25±0,05	0,37±0,14	0,04±0,01
Сечовий міхур	115±3	81±10	9±1	0,39±0,02	0,28±0,03	0,03±0,00
Брижові лімфовузли	291±29	179±16	50±6	0,08±0,01	0,05±0,01	0,02±0,00
Периферичні лімфовузли	284±19	254±14	51±5	0,13±0,00	0,14±0,02	0,02±0,00
Шлунково-спорожнинний	244±17	165±21	19±2	0,56±0,07	0,40±0,05	0,05±0,00
Кишечник (спорожнинний)	242±15	201±32	36±5	1,55±0,09	1,16±0,22	0,26±0,04
Кров**	957±38	575±56	22±1	26,73±0,84	16,13±1,77	0,61±0,03
Решта організму*	419±27	392±25	42±0	70,71±2,74	64,27±5,50	6,81±0,16
Сеча, 0-24 год	-	-	619±19	-	-	79,86±3,13
Кал, 0-24 год	-	-	781±11	-	-	6,00±4,91
Сума за всіма органами***				80,06±2,84	72,94±5,83	9,21±0,27
Баланс****				-	-	95,07±2,41

Примітка:

\*зразки крові містяться в решті організму;

\*\*58 мл крові на кг ваги тіла;

\*\*\*баланс без значень для зразків крові, оскільки вони містяться в решті організму;

\*\*\*\*тільки аліквотна проба тканини.

Приклад 131: Візуалізація лімфатичних вузлів (MPT) після внутрішньовенного введення контрастної речовини морським свинкам

На Фіг.14 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення клубових і пахвинних лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 24-годинного періоду часу після внутрішньовенного введення морським свинкам із стимульованими лімфатичними вузлами (ад'ювантом Фрейнда) металевому комплексу XIV з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (2,0Тл; TR 10мс, TE 5мс, а 40), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичних вузлів, що спостерігається вже через короткий інтервал часу після ін'єкції. Так, зокрема, інтенсивність сигналу через 60хв після введення становила 127% від вихідного рівня.

Приклад 132: Візуалізація лімфатичних вузлів (MPT) після внутрішньовенного введення контраст-

ної речовини кроликам з пухлинними клітинами VX2

На Фіг.15 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 23-годинного періоду часу після внутрішньовенного введення кроликам із внутрішньом'язово імплантованими пухлинними клітинами VX2 металевго комплексу XIV з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла. Інтенсивність сигналу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, через 10хв після введення становила 297% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 269% від вихідного рівня. Ті ділянки в межах лімфатичного вузла, у яких інтенсивність сигналу не збільшувалася, були діагностовані як метастази, що підтверджували гістологічно (фарбування зрізів лімфатичного вузла за допомогою Н/Е). Співвідношення між інтенсивністю сигналу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, і інтенсивністю сигналу, який формується метастазом, становило 5,1 через 10хв після введення і 1,9 через 60хв після введення.

Слід зазначити той несподіваний факт, що уже відразу ж після введення контрастної речовини спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, який формується не тільки лімфатичними вузлами, але і первинною пухлиною (насамперед у її периферії) (через 15хв після введення інтенсивність сигналу склала 594% від вихідного рівня). У більш пізні моменти часу (протягом 24год після введення) інтенсивність сигналу поступово збільшувалася й у напрямку до центра пухлини (через 120хв після введення інтенсивність сигналу становила 162% від вихідного рівня).

#### Металевий комплекс III

Приклад 133: Візуалізація інфаркту (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.16 показані отримані при МР-томографії зображення серця (in vivo і посмертні) через 22год після внутрішньовенного введення щурам з гострим індукованим інфарктом міокарда полярного Gd-хелату з перфторованим боковим ланцюгом (металевий комплекс III) з розрахунку 100мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих, ЕКГ-ініційованих зображеннях, отриманих на основі спінової луни (1,5Тл; TR (ефективний): 400мс, TE: 12мс; NA: 4; матриця: 128×128; товщина шару: 2,5мм), видно істотне збільшення інтенсивності сигналу в ураженій інфарктом ділянці. Успішну індукцію гострого інфаркту міокарда підтверджували фарбуванням за допомогою NBT.

Приклад 134: Розподіл контрастної речовини в органах (включаючи нагромадження в лімфатичних вузлах) після її внутрішньовенного введення щурам

Після внутрішньовенного введення щурам полярного Gd-хелату з перфторованим бічним ланцюгом (металевий комплекс III) з розрахунку 200мкмолів загального гадолінію на кг ваги тіла

через 24год після введення визначали вміст металу в різних органах, а також у лімфатичних вузлах (дані за якими згруповані у вигляді даних для брижових і периферичних лімфатичних вузлів) (у таблиці вказані середні значення, n=2).

Орган	Концентрація Gd у мкмоль/л	% від введеної дози
печінка	1222	26,28
стегно	76	0,32
нирки	489	1,97
головний мозок	10	0,05
скелет	242	36,30
кров	83	1,15
шлунок	165	0,57
кишечник	230	3,56
селезінка	464	0,89
підшлункова залоза	203	0,48
серце	82	0,13
легеня	338	0,96
м'язи	28	0,04
брижові лімфовузли	455	0,33
периферичні лімфовузли	279	0,18
Усього		73,20

Приклад 135: Візуалізація лімфатичних вузлів (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини щурам

На Фіг.17 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 60-хвилинного періоду часу після внутрішньовенного введення щурам металевго комплексу III з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла, що спостерігається вже через короткий інтервал часу після ін'єкції. Так, зокрема, інтенсивність сигналу через 15хв після введення становила 320% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 401% від вихідного рівня.

Приклад 136: Візуалізація лімфатичних вузлів (МРТ) після внутрішньовенного введення контрастної речовини кроликам з пухлинними клітинами VX2

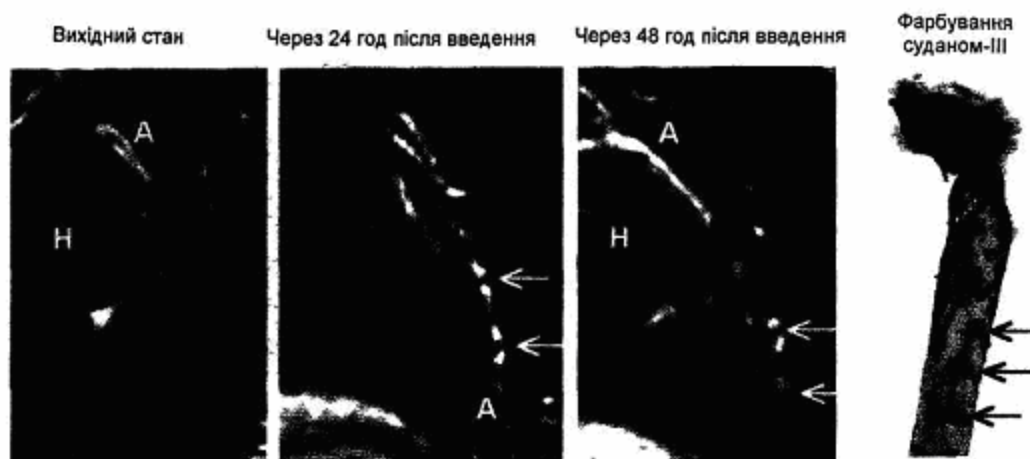
На Фіг.18 як приклад показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 60-хвилинного періоду часу після внутрішньовенного введення кроликам із внутрішньом'язово імплантованими пухлинними клітинами VX2 металевго комплексу III з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T<sub>1</sub>-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс, а 15), видно значне збільшення інтенсивності сигналу в здоровій тканині лімфатичного вузла. Інтенсивність сиг-

налу, який формується здоровою тканиною лімфатичного вузла, через 15хв після введення становила 195% від вихідного рівня, а через 60хв після введення становила 233% від вихідного рівня. Ті ділянки в межах лімфатичного вузла, у яких інтенсивність сигналу не збільшувалася, були діагностовані як метастази, що підтверджували гістологічно (фарбування зрізів лімфатичного вузла за допомогою Н/Е). Співвідношення між інтенсивністю сигналу, який формується здоровою тканиною

лімфатичного вузла, і інтенсивністю сигналу, який формується метастазом, становило 1,9 через 15хв після введення і 1,8 через 60хв після введення.

Слід зазначити той несподіваний факт, що уже відразу ж після введення контрастної речовини спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, який формується не тільки лімфатичним вузлом, але і первинною пухлиною (насамперед у її периферії) (через 15хв після введення інтенсивність сигналу становила 232% від вихідного рівня).

Фіг.1

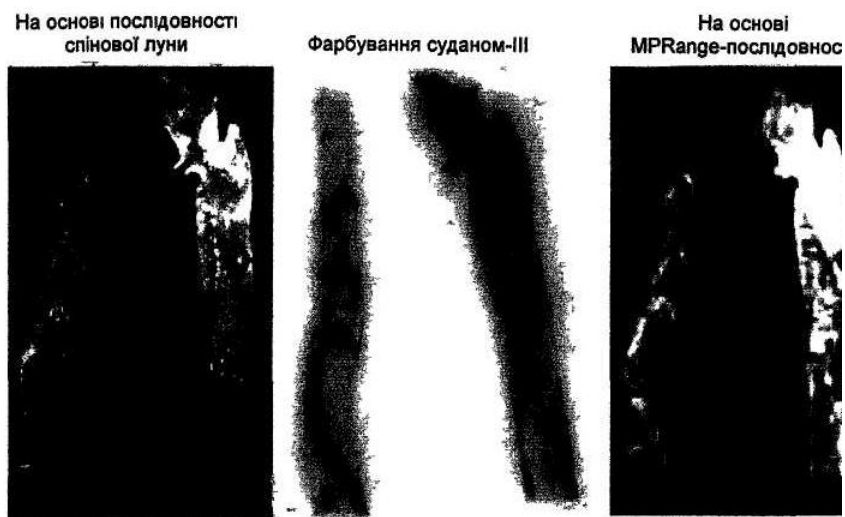


Металевий комплекс XV; 25 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha 15^\circ$  (кролики Ватанабе; А: аорта; Н: серце; стрілки: відгалуження судин; MPR-проекція; гістологія після фарбування суданом-III)

Фіг. 2



Металевий комплекс XV 10 мкмолів/кг в в ; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15 ° (кролики Ватанабе, Н серце, А аорта, стрілки атеросклеротичні бляшки)



Металевий комплекс XV. 10 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15 ° (кролики Ватанабе; препарат аорти через 24 год після введення; гістологія після фарбування суданом-III); посмертне МР-зображення аорти, розташованої в агарі

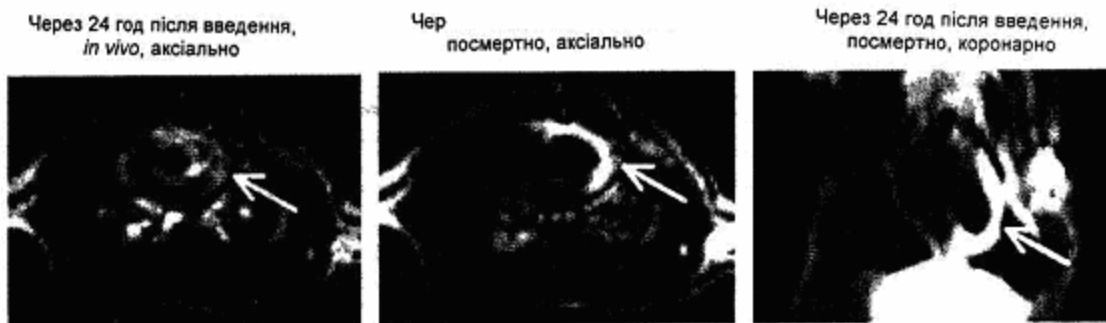


Фіг.3



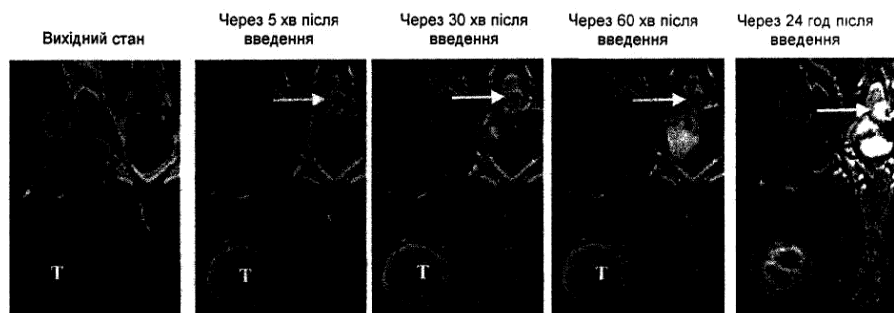
Металевий комплекс XV: 100 мкмолів/кг в.в.; T1-SE, TR/TE 400/6 мс  
(стрілка: інфаркт міокарда)

Фіг.4

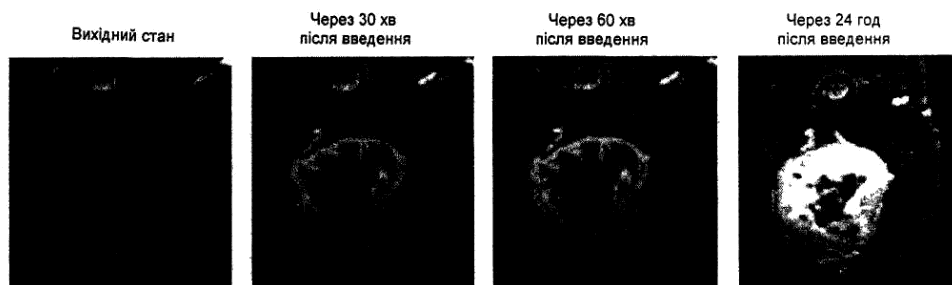


Металевий комплекс I: 100 мкмолів/кг в.в.; SE, TR/TE 400/6 мс  
(стрілка: інфаркт міокарда)

Фіг. 5



Металевий комплекс XV: 200 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15°  
(стрілка: метастаз; Т: пухлина)



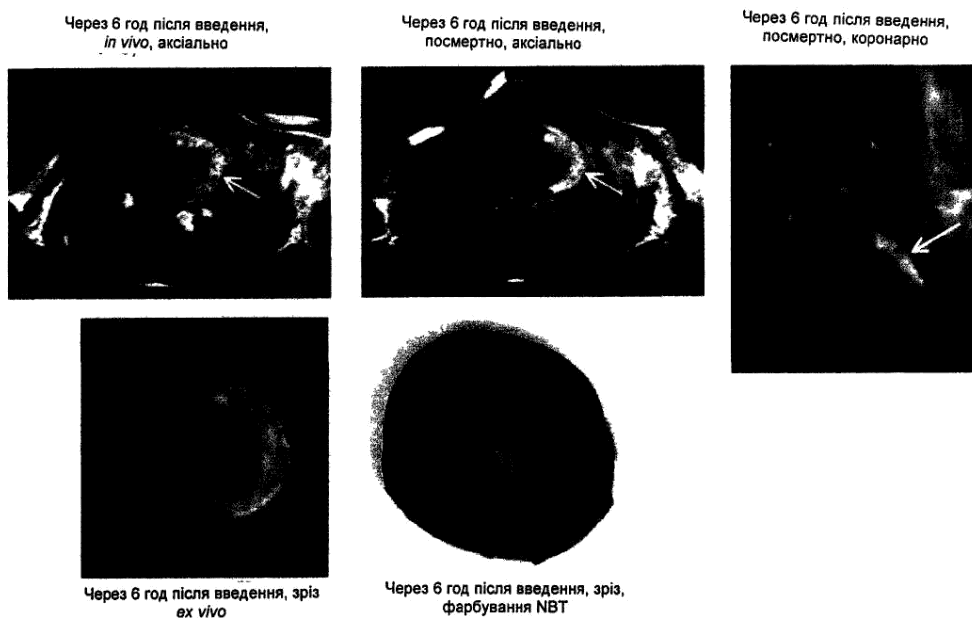
Металевий комплекс XV: 200 мкмолів/кг в.в.; TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15°; первинна пухлина

Фіг. 6



Металевий комплекс I: 100 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15°  
(стрілка із забарбованим кінцем: лімфатичний вузол; Т: пухлина; стрілка з незабарбованим кінцем: пізні збільшення інтенсивності сигналу)

Fig. 7



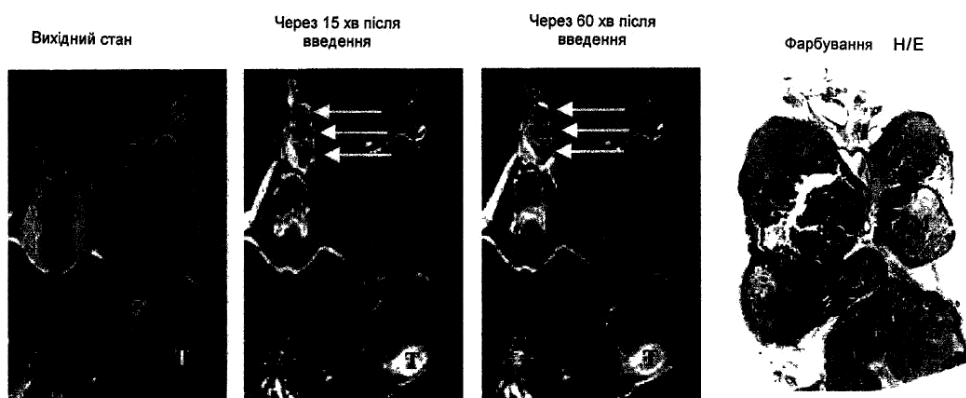
Металевий комплекс X: 100 мкмолів/кг в.в.; SE, TR/TE 400/12 мс  
(стрілка: інфаркт міокарда)

Fig. 8



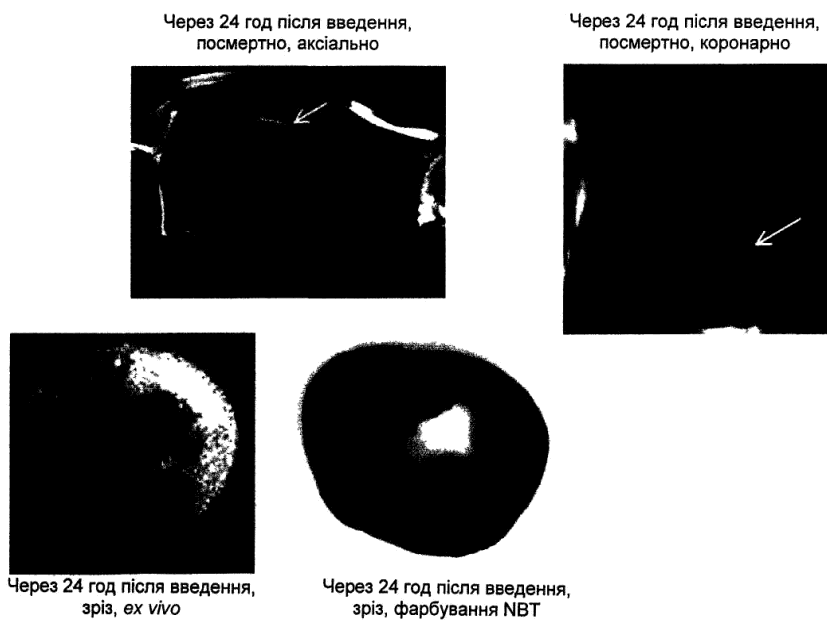
Металевий комплекс X: 100 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3  
(стрілка: підколінний лімфатичний вузол)

Фіг. 9



Металевий комплекс X: 200 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  
 $\alpha$  15° (стрілки: М: метастази; Т: пухлина)

Фіг. 10



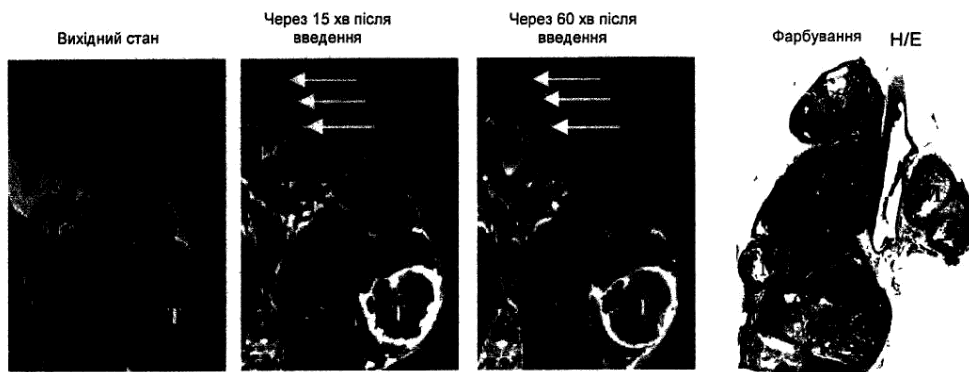
Металевий комплекс V: 100 мкмолів/кг в.в.; SE, TR/TE 400/12 мс  
 (стрілка: інфаркт міокарда)

Fig. 11

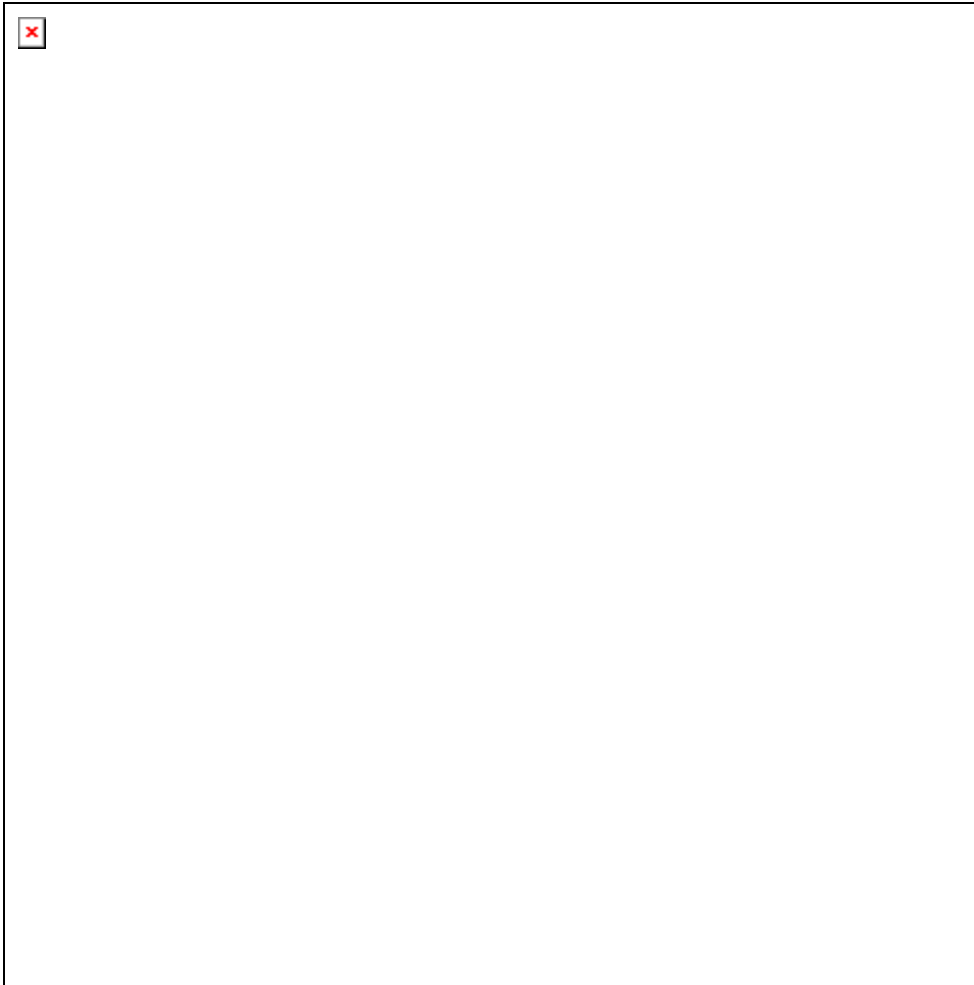


Металевий комплекс III: 200 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15° (стрілка: підколінний лімфатичний вузол)

Fig. 12

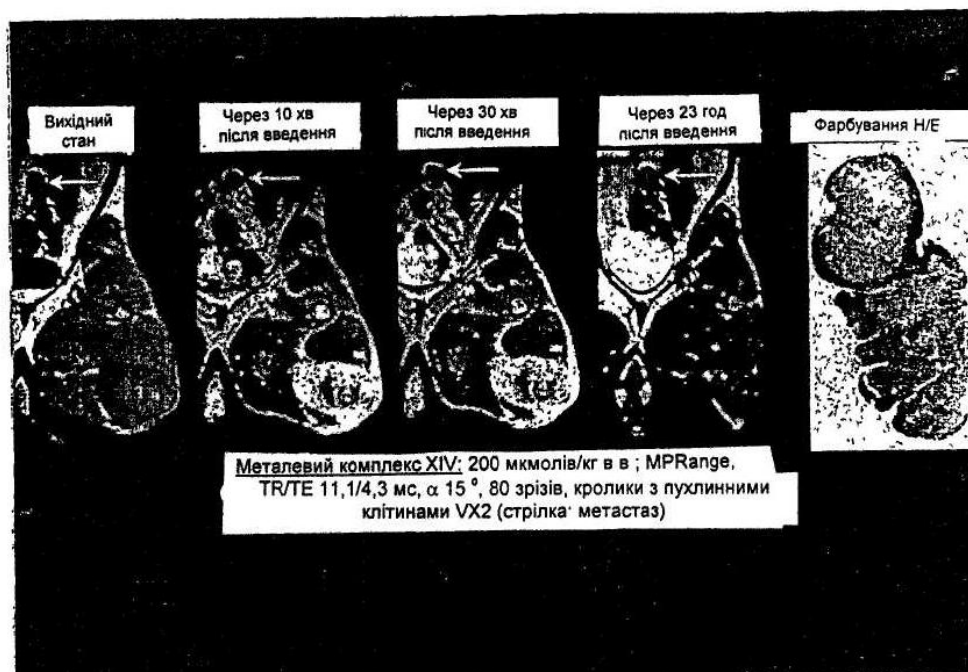


Металевий комплекс V: 200 мкмолів/кг в.в.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  15° (стрілки: М: метастази; Т: пухлина)

**Фіг. 14**

Металевий комплекс XIV: 200 мкмолів/кг в.в.; flash outphase, TR/TE 11,1/4,3 мс,  $\alpha$  40°  
(стрілка: клубові та пахвинні лімфатичні вузли)

Фіг. 15



Фіг. 16

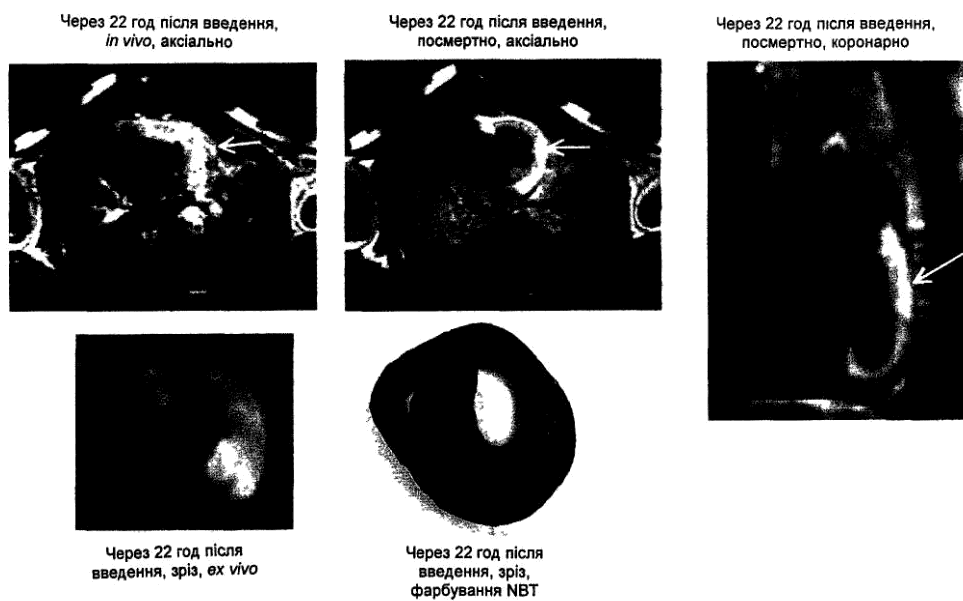


Fig. 17

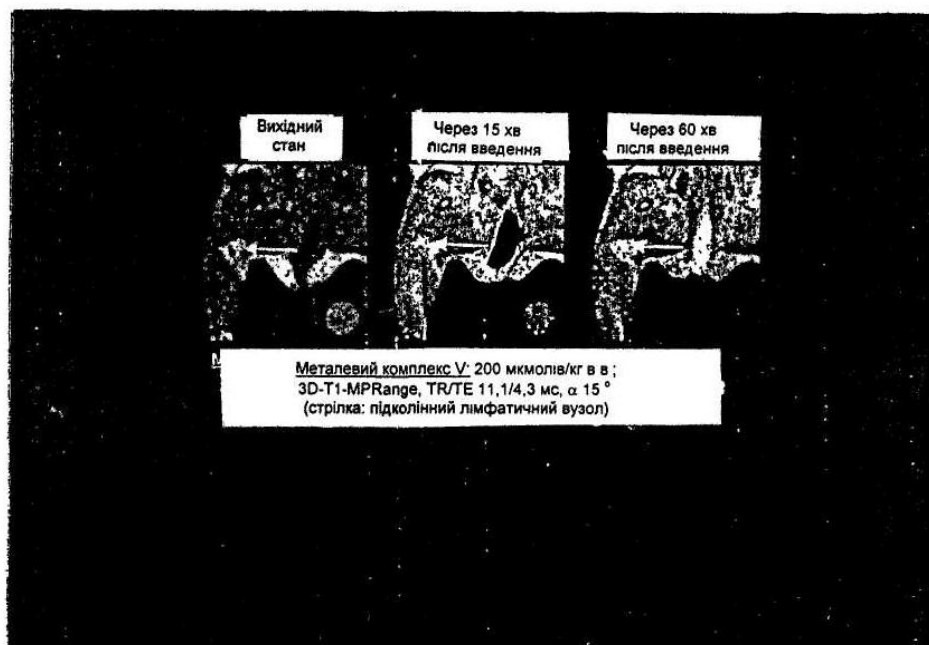


Fig. 18

