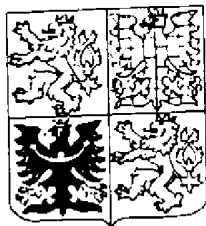


ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 1369-95

(13) A3

6(51)

C 07 D 257/10

A 61 K 49/00

(22) 29.09.94

(32) 30.09.93

(31) 93/129870

(33) US

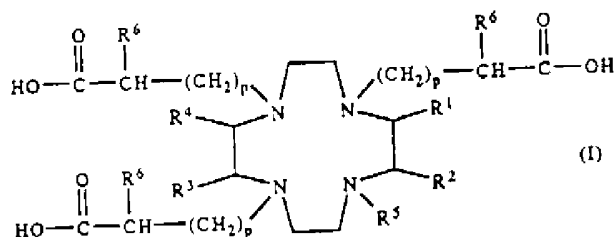
(40) 13.12.95

(71) BRACCO INTERNATIONAL B.V., Amsterdam, NL;

(72) Desreux Jean-Francois, Angleur, BE;  
Tweedle Michael F., Princeton, NJ, US;  
Ratsep Peter C., Hamilton Square, NJ, US;  
Wagler Thomas R., Princeton, NJ, US;  
Marinelli Edmund R., Lawrenceville, NJ, US;

(54) **Hepatobiliární kontrastní látky pro magnetickou rezonanci, farmaceutický prostředek obsahující tyto látky a způsob diagnostického zobrazení**

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  a  $R^6$  řadu specifikovaných významů a  $p$  je nula nebo jedna, a kovové cheláty těchto sloučenin, které jsou zejména vhodné pro MRI zobrazení (metodou magnetické rezonance) hepatobiliárního systému. Farmaceutický prostředek obsahující tyto látky, kovový chelát obsahující tyto sloučeniny a způsob diagnostického zobrazení.



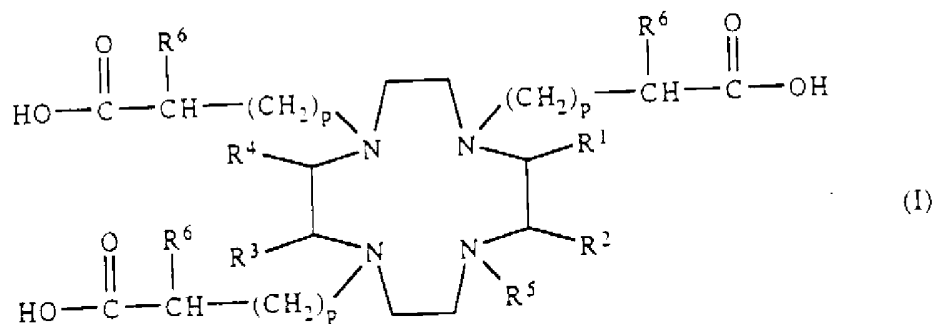
Hepatobiliární kontrastní látky pro magnetickou rezonanci,  
farmaceutický prostředek obsahující tyto látky a způsob  
diagnostického zobrazení

### Oblast techniky

Vynález se týká nových sloučenin, které jsou vhodné například jako chelatační ligandy s kovy nebo ve formě kovových komplexů. Tyto sloučeniny podle vynálezu jsou zejména vhodné jako diagnostické kontrastní látky. V případě, že je uvedeným kovem v tomto komplexu paramagnetický kov, potom jsou tyto diagnostické kontrastní látky vhodné pro zobrazení magnetickou rezonanční metodou a zejména jsou vhodné pro magnetické rezonanční zobrazení (MRI) jater a žlučovodu. Do rozsahu uvedeného vynálezu náleží rovněž farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a metoda diagnostického zobrazení využívající tato činidla.

### Podstata uvedeného vynálezu

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou tvořeny tetraazocykloodekanovým makrocylem obsahujícím přinejmenším jeden kondenzovaný cyklohexylový kruh, přičemž jsou reprezentovány následujícím obecným vzorcem I :



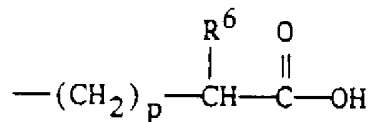
ve kterém :

$R^1$  a  $R^2$  a dále  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě tvoří společně s atomy uhlíku v uvedeném tetraazacyklododekanovém makrocyklu, ke kterému jsou připojeny, kondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo je substituován jedním nebo více atomy halogenu, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, přičemž může být kromě toho nakondenzován na karbocyklický kruh,

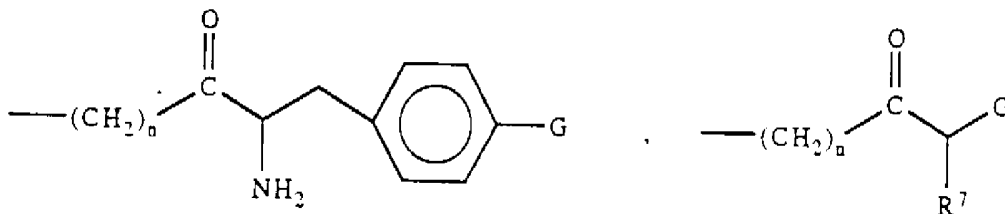
nebo  $R^1$  a  $R^2$  představují každý atomy vodíku a  $R^3$  a  $R^4$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který byl již definován shora,

nebo  $R^1$  a  $R^2$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který byl již definován výše, a  $R^3$  a  $R^4$  představují atomy vodíku,

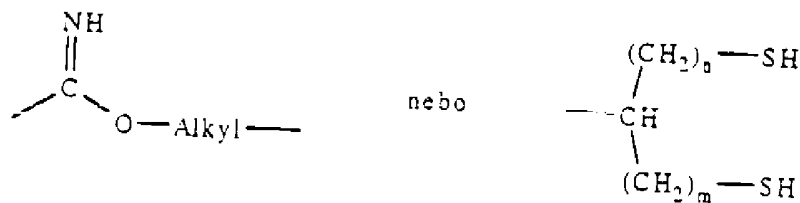
$R^5$  představuje skupinu



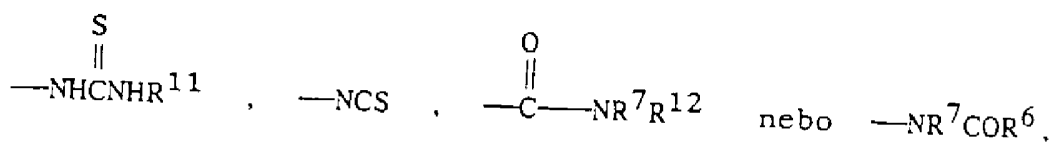
nebo znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkoxykupinu, hydroxyalkylovou skupinu,







$R^9$  a  $R^{10}$  každý znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu skupinu  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,



$R^{11}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu,

$R^{12}$  znamená atom vodíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

X znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

$m$  a  $n$  představují každý nezávisle nulu nebo celé číslo od jedné do pěti,

$p$  je nula nebo jedna, a

$q$  je celé číslo od 1 do 5,

a do rozsahu vynálezu rovněž náleží i soli odvozené od těchto sloučenin.

V následujícím popisu je uveden přehled definic a různých termínů použitých při popisu uvedeného vynálezu. Tyto definice se vztahují na termíny používané v tomto popisu uvedeného vynálezu, pokud není v konkrétním případě uvedeno jinak, resp. není v konkrétních případech rozsah těchto definic omezen, což platí jak o jednotlivých skupinách tak i o uvedených skupinách jako část větších skupin.

Termínem "alkylová skupina" a "alkoxyskupina" se míní jak skupiny s přímým řetězcem tak i skupiny s rozvětveným nesubstituovaným řetězcem uhlíkových atomů. Do výhodného provedení podle vynálezu spadají skupiny obsahující 1 až 5 atomů uhlíku. Mezi zejména výhodné alkylové skupiny a alkokyskupiny patří podle vynálezu methylová skupina a methoxyskupina.

Termínem "arylová skupina" se míní fenylová skupina a substituovaná fenylová skupina. Do skupiny výhodných substituovaných fenylových skupin patří tyto fenylové skupiny substituované jedním nebo dvěma nebo třemi atomy halogenu, hydroxylovými skupinami, hydroxyalkylovými skupinami, alkylovými skupinami, alkokyskupinami, karbamoylovými skupinami, karboxamidovými skupinami, acylaminovými skupinami nebo karboxylovými skupinami.

Termín "hydroxyalkylová skupina" se vztahuje na alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden nebo více hydroxylových zbytků, jako jsou například skupiny  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$  a podobné další skupiny, viz. například publikace *Sovak M., Editor, Radiocontrast Agents, Springer-Verlag, 1984, str. 1-125.*

Termín "aralkylová skupina" se vztahuje na arylové skupiny s připojenou alkylovou skupinou.

Termínem "etherová skupina" se míní alkyloxid nebo aryloxid obecného typu  $-\text{R}-\text{O}-\text{R}$ , kde každý ze substituentů R znamená nezávisle alkylovou skupinu nebo arylovou skupinu.

Termín "karbocyklický kruh" se vztahuje na kruhový systém, ve kterém všechny atomy v kruhu jsou atomy uhlíku, jako je například fenylová skupina nebo cyklohexylová skupina. Tento kruh může být nesubstituován nebo substituován, například alkylovou skupinou, halogenem, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou, alkanoylovou skupinou, alkanoyloxyskupinou, aminovou skupinou, alkylaminovou skupinou, dialkylaminovou skupinou, alkanoylaminovou skupinou, thiolovou skupinou, alkylthiolovou skupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou, sulfonamidovou skupinou a podobnými dalšími substituenty.

Termínem "halogen" se míní brom, chlor, fluor nebo jod.

Termínem "alkanoylová skupina" se míní skupina  $\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})-$ ,

Termínem "alkanoyloxy skupina" se míní skupina  $\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,

Termín "aminoskupina" se vztahuje na skupinu  $-\text{NH}_2$ .

Termínem "alkylaminoskupina" se míní skupina  $-\text{NHR}$ , kde R znamená alkylovou skupinu,

Termínem "dialkylaminová skupina" se míní skupina  $-\text{NRR}'$ , ve které R a R' každý nezávisle představují alkylovou skupinu.

Termín "alkanoylaminová skupina" se vztahuje na skupinu  $\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ .

Termínem "thiolová skupina" se míní skupina  $-\text{SH}$ .

Termínem "alkylthiolová skupina" se míní skupina  $-\text{SR}$ , ve které R znamená alkylovou skupinu.

Termín "nitroskupina" se vztahuje na skupinu  $-\text{NO}_2$ .

Termín "kyanoskupina" se vztahuje na skupinu  $-\text{CN}$ .

Termínem "karboxyskupina" se míní skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$  nebo skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ , ve které R znamená alkylovou skupinu.

Termín "alkylsulfonylová skupina" se vztahuje na skupinu  $\text{alkyl}-\text{SO}_2-$ .

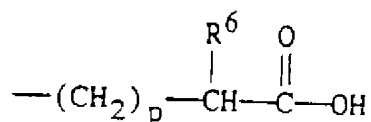
Termín "sulfonamidová skupina" se vztahuje na skupinu  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , skupinu  $-\text{SO}_2\text{NHR}$  nebo na skupinu  $-\text{SO}_2\text{NRR}'$ , ve kterých R a R' každý nezávisle představují alkylovou skupinu.

Termínem "karbamoylová skupina" se míní skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$  nebo skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ , ve kterých R a R' každý nezávisle představují alkylovou skupinu, alkoxykupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu.

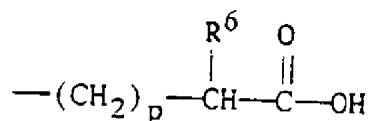
Termínem "karboxamidová skupina" se míní skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ , skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$  nebo skupina  $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ , ve kterých R a R' každý nezávisle představují alkylovou skupinu.

Terminem "acylaminová skupina" se vztahuje na skupinu  $\text{—NH—C(O)—R}$ , ve které R znamená alkylovou skupinu.

Výhodnými sloučeninami podle uvedeného vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých  $R^5$  představuje skupinu



Nejvýhodnějšími sloučeninami podle uvedeného vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých jak  $R^1$  a  $R^2$  tak  $R^3$  a  $R^4$  tvoří nakondenzovaný zcela nasycený cyklohexylový kruh, přičemž substituent  $R^5$  znamená skupinu



$R^6$  znamená atom vodíku a  $p$  je nula.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu a soli odvozené od těchto sloučenin je možno použít k vytvoření komplexu s paramagnetickým atomem kovu a použít tento komplex jako činidlo podporující uvolňování pro zobrazování (snímkování) metodou magnetické rezonance. Tato činidla, jestliže se podají savci jako hostiteli (jako je například člověk), potom se distribuují v různých koncentracích do různých tkání a katalyzují v těchto tkáních uvolňování protonů, které byly excitovány absorpcí radiofrekvenční energie z magnetického rezonančního zobrazovače. Jestliže je tento hostitel skanován magnetickým rezonančním zobrazovačem, potom toto akcelerování rychlosti uvolňování excitovaných protonů vytváří snímek o různém

kontrastu. Tento magnetický rezonanční zobrazovač se použije k zaznamenání snímků v různých časových intervalech, obecně řečeno to může být jak před podáním těchto činidel tak po jejich podání nebo pouze po podání těchto činidel, přičemž rozdíl ve vytvořených snímcích získaných při současné přítomnosti uvedených činidel ve tkáních se použijí pro diagnózu. Při provádění zobrazení pomocí protonové magnetické rezonance se ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu použije jako kovů komplexně spojených s ligandy výše uvedeného obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu takových paramagnetických atomů kovů, jako jsou gadolinium (v mocenství III), mangan (v mocenství II), chrom (v mocenství III) a železo (v mocenství III), přičemž všechny tyto kovy představují paramagnetické atomy kovů s příznivými elektronovými vlastnostmi. Nejvýhodnějším kovem pro vytváření uvedených kovových komplexů je gadolinium (v mocenství III), neboť tento kov má nejvyšší stupeň paramagnetismu, má malou toxicitu při vytváření komplexů se vhodným ligandem a koordinačně vázaná voda má velkou nestabilitu.

Tyto kovové chelatační ligandy podle uvedeného vynálezu je možno použít pro tvorbu komplexů s lanthanidy (atomové číslo 58 až 71), které je možno aplikovat jako činidla s chemickým posunem při magnetickém zobrazení nebo pro magnetickou rezonanční spektroskopii *in vivo*.

Paramagnetické kovové komplexy podle uvedeného vynálezu jsou zejména vhodné jako hepatobiliární činidla, to znamená jako činidla pro magnetické rezonanční snímání jater a žlučovodu.

I když výše uvedené použití těchto kovových chelatačních ligandů podle uvedeného vynálezu je výhodné, pro odborníky pracující v oboru diagnostiky je zřejmé, že tyto ligandy je možno rovněž použít pro vytváření komplexů s jinými vhodnými kovy a aplikovat je jako kontrastní činidla v jiných zobrazovacích metodách, jako je například rentgenové snímkování, radionuklidové snímkování a ultrazvukové snímkování, a rovněž je možno je použít v radioterapii.

Ligandy podle uvedeného vynálezu je možno použít, jak již bylo uvedeno, pro zobrazování neboli snímkování, přičemž se nejprve tyto ligandy použijí k přípravě komplexů se vhodným kovem. Toto je možno provést běžným způsobem obvykle prováděným podle dosavadního stavu techniky. Například je možno kov dodat do vody ve formě oxidu nebo ve formě halogenidu nebo acetátu a potom je možno tento roztok zpracovat ekvimolárním množstvím ligandu podle uvedeného vynálezu. Tento ligand je možno přidat ve formě vodného roztoku nebo suspenze. K udržení vhodné hodnoty pH je možno do tohoto prostředí podle potřeby přidat zředěnou kyselinu nebo bazickou látku. K usnadnění vytvoření komplexu je někdy vhodné použít zahřívání na teplotu vysokou až asi 100 °C, což se provádí po dobu až 24 hodin nebo po interval ještě delší, přičemž to zda je aplikováno toto zpracování záleží na použitém kovu a na chelatonu a na jejich koncentracích.

Jako zobrazovacích činidel je možno rovněž použít farmaceuticky přijatelných solí odvozených od kovových komplexů obsahujících ligandy podle uvedeného vynálezu. Tyto farmaceuticky přijatelné soli je možno připravit za použití bazických látek (jako jsou například hydroxidy alkalických kovů, meglumin, arginin nebo lysin), které se používají

k neutralizování takto připravených výše uvedených kovových komplexů, jestliže jsou ještě tyto komplexy v roztoku. Některé z těchto kovových komplexů jsou formálně ve formě nemající žádný náboj a proto nevyžadují použití iontu s opačným nábojem. Tyto neutrální komplexy mohou představovat přednostně používaná činidla v případě intravenózně podávaných rentgenových a NMR zobrazovacích činidel před komplexy s nábojem, neboť mohou vytvářet roztoky o větší fyziologické toleranci vzhledem k jejich osmolalitě. Ovšem v případě použití uvedených látek jako hepatobiliárních činidel je výhodné použít ligandů se záporným nábojem.

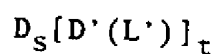
Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo sůl této sloučeniny, případně ve formě komplexu s kovem, a farmaceuticky přijatelné vehikulum nebo ředidlo. Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží způsob diagnostického zobrazení, který zahrnuje stupeň podání hostiteli sloučeniny obecného vzorce I, nebo soli této sloučeniny, která je ve formě komplexu s kovem, a získání diagnostického zobrazení nebo snímku tohoto hostitele, ve výhodném provedení zobrazení metodou magnetické rezonance.

Sterilní vodné roztoky chelátových komplexů podle uvedeného vynálezu se ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu podávají savcům (jako například lidem) perorálně, intratekálně a zejména výhodně intravenózně, v koncentracích pohybujících se v rozmezí od 0,003 do 1,0 M. Ve výhodném provedení se uvedených kovových komplexů podle vynálezu používá jako hepatobiliárních činidel. Například je možno uvést, že pro snímkování jater se ve výhodném provedení používá dávka v rozmezí od 0,03 do 0,3 milimolu/kilogram.

I když snímkování jater a žlučovodu patří k výhodné aplikaci těchto činidel, je třeba poznamenat, že těchto výše uvedených činidel je možno použít ke snímkování i jiných míst. Například je možno uvést, že ke snímkování lézí mozku za použití snímkování metodou magnetické rezonance, je možno použít gadoliniového komplexu obsahujícího ligand obecného vzorce I, který se podává intravenózně v dávce 0,05 až 0,5 milimolu komplexu na kilogram tělesné hmotnosti, ve výhodném provedení v dávce 0,1 do 0,3 milimolů/kilogram. Pro snímkování ledvin se ve výhodném provedení používá dávky v rozmezí od 0,05 do 0,20 milimolů/kilogram. Pro snímkování srdce se ve výhodném provedení používá dávky v rozmezí od 0,05 do 0,3 milimolů/kilogram.

Hodnota pH formulace obsahující kovový komplex podle uvedeného vynálezu se ve výhodném provedení pohybuje v rozmezí od asi 6,0 do 8,0, nejvýhodněji v rozmezí od asi 6,5 do asi 7,5. Rovněž mohou být ve formulacích podle vynálezu přítomny fyziologicky přijatelné pufrы (jako je například tris(hydroxymethyl)aminomethan) a ostatní jiná fyziologicky přijatelná aditiva (jako jsou například stabilizátory, například parabeny).

Rovněž je výhodné použít duálních zachycovacích činidel, jako jsou například látky popisované v související patentové přihlášce Spojených států amerických č. 032,763, která byla podána 15. března 1993, a jejíž název zní "*Dual functioning excipient for metal chelate contrast agents*", která je zde uvedena pouze jako odkazový materiál. Tyto excipienty mají obecný vzorec :



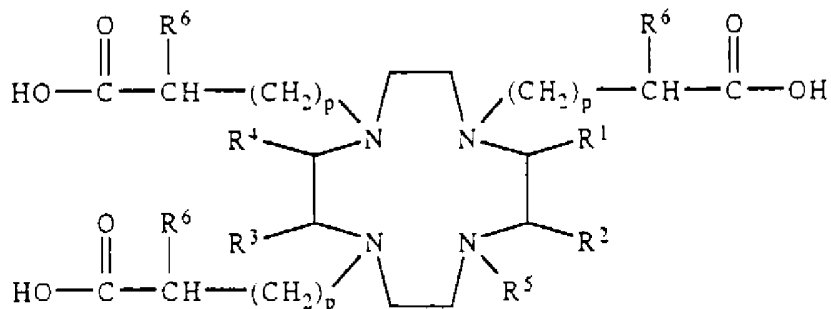
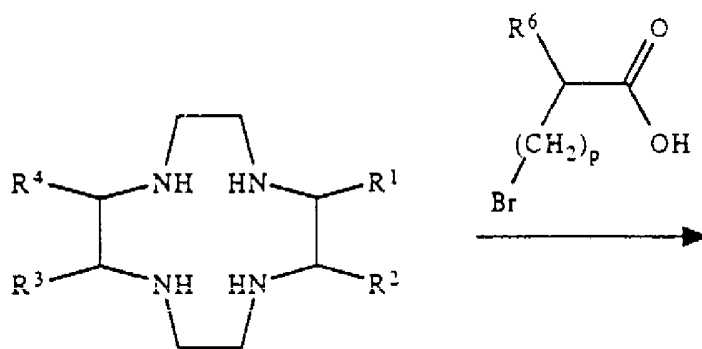
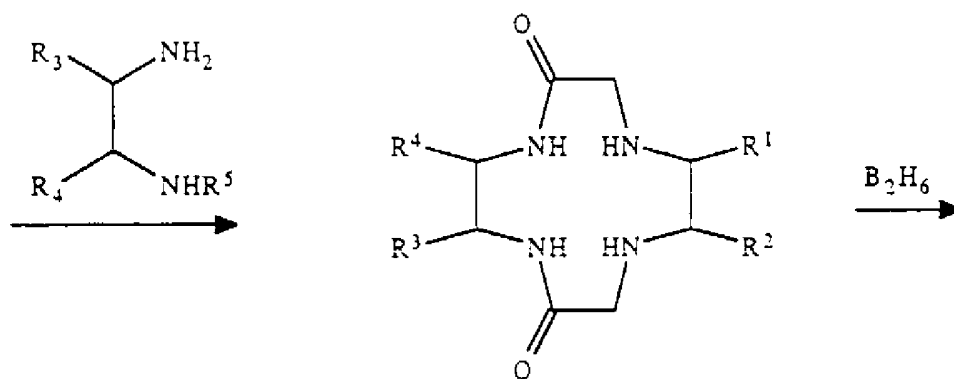
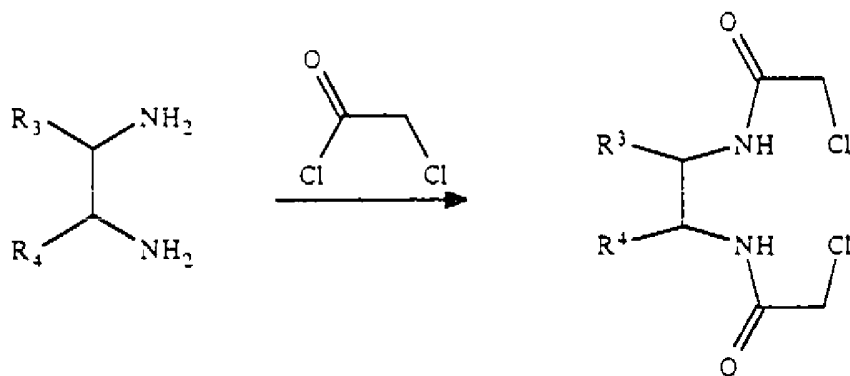
ve kterém :

D a D' nezávisle znamenají vápník Ca nebo zinek Zn.

L' představuje organický ligand, který může být stejný nebo odlišný jako ligand použitý pro komplex s kovem, a  $\underline{s}$  a  $\underline{t}$  jsou nezávisle 1, 2 nebo 3.

Sloučeniny obecného vzorce I podle uvedeného vynálezu je možno připravit postupem podle následujícího reakčního schématu.

Reakční schéma



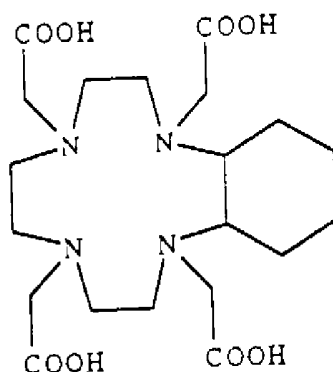
Do rozsahu uvedeného vynálezu patří všechny stereoisomery sloučenin a komplexů podle uvedeného vynálezu, ať již samostatné (to znamená v podstatě neobsahující jiné isomery, nebo ve směsi s určitými stereoisomery (jako například ve formě racemátu) nebo ve formě jiné libovolné směsi těchto látek.

### Příklady provedení vynálezu

Hepatobiliární kontrastní látky podle uvedeného vynálezu, postup jejich přípravy a jejich použití budou v dalším blíže popsány pomocí konkrétních příkladů, které jsou pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

#### P ř í k l a d 1

Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.



(A) Postup přípravy 4,9-dioxo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.

Podle tohoto provedení byly uhličitán sodný (v množství 226 gramů, což představuje 2.13 mmolu

a trans-1,2-diaminocyklohexan (v množství 14,1 mililitru, což odpovídá 117 mmolům) přidány do roztoku obsahujícího N,N-dichloracetylethylendiamin (v množství 25 gramů, což představuje 117 mmolů) v suchém acetonitrilu (3,75 litru), což bylo provedeno pod atmosférou dusíku. Tento N,N'-dichloracetylethylendiamin byl připraven postupem podle publikace *Monat. Chem.* 1985, 116, 217-221 "New multidentate potential ionophors of ether-amide type". Takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Vytvořený nerozpustný materiál byl zfiltrován a objem filtrátu byl zmenšen na 1 litr odpařením. Potom se pomalu při teplotě místnosti vytvořily krystaly monomeru. Tento podíl byl oddělen odfiltrováním a získaný produkt byl přečištěn krystalizací z acetonitrilu.

Výtěžek : 7,43 gramu bílé pevné látky.

Acetonitrilový roztok získaný po odfiltrování sloučeniny (A) byl zkoncentrován a několik krystalizačních frakcí bylo odděleno. Potom byly zaznamenány hodnoty hmotového spektra (FAB) a  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR pro každou frakci a tyto frakce obsahující hlavně stejnou uvedenou sloučeninu byly spojeny. Každá frakce byla krystalována dvakrát z acetonitrilu.

(B) Postup přípravy 2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]-hexadekanu.

Podle tohoto provedení byla usušená sloučenina (A) (v množství 2,54 gramu, což je 10 mmolů) přidána pod atmosférou dusíku k 1 M roztoku  $\text{BH}_3$  v tetrahydrofuranu (100 mililitrů, což představuje 100 mmolů). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem

po dobu přes noc. Po ochlazení byla přidávána po kapkách voda tak dlouho, dokud nebyl zcela eliminován přebytek  $BH_3$ . Tato výsledná suspenze byla potom usušena v rotačním odpařováku a zbývající pevná látka byla potom přidána do 140 mililitrů 6 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Teplota byla potom udržována na 100 °C, což trvalo po dobu přes noc. V dalším postupu byla eliminována voda za použití vakua a pevný zbytek byl potom rozpuštěn v minimálním množství vody. Potom byl přidán hydrát hydroxidu lithného  $LiOH \cdot H_2O$ , přičemž se upravila hodnota pH na 12 až 13. Tato směs byla potom extrahována třikrát methylenchloridem. Spojené organické frakce byly potom usušeny (za použití síranu hořečnatého), zfiltrovány a odpařeny, čímž byly získány 2 gramy sloučeniny (B) ve formě bílé pevné látky.

(C) Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.

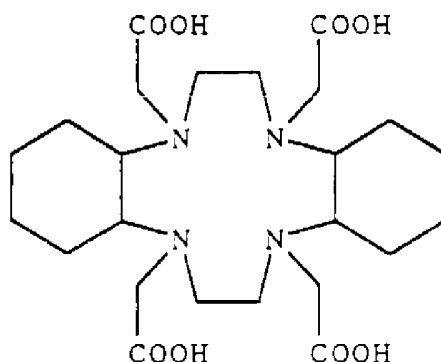
Podle tohoto provedení byla kyselina bromoctová (v množství 11,9 gramu, což je 86 mmolů) rozpuštěna ve vodě (25 mililitrů). Teplota tohoto roztoku byla potom snížena na 5 °C na ledové lázni a získaná kyselina byla neutralizována vodným roztokem hydroxidu sodného (v množství 3,43 gramu, což představuje 86 mmolů ve 13 mililitrech vody). Potom byla přidána k tomuto roztoku bromacetátu sodného sloučenina (B) (v množství 3,24 gramu, což je 14,3 mmolu), přičemž teplota byla zvýšena na 70 až 80 °C. Hodnota pH byla udržována v rozmezí od 9 do 10 přidáváním roztoku hydroxidu sodného (v množství 3,43 gramu, což je 86 mmolů) ve vodě (13 mililitrů, což bylo prováděno po kapkách). Na konci tohoto přidávání byla tato teplota 70 až 80 °C udržována po dobu 6 hodin. Objem reakční směsi byl potom snížen na 40 mililitrů a hodnota pH byla upravena na 3 okyselením,

k čemuž bylo použito přídavku 6 M kyseliny chlorovodíkové. V tomto okamžiku se rychle tvořil nerozpustný podíl. Tento podíl byl potom zfiltrován a rekrystalován ve vodě dokud nebyly nalezeny metodou NMR žádné stopy glykolové kyseliny. Druhý podíl této titulní sloučeniny byl získán po dalším zkoncentrování této reakční směsi. Tyto dvě frakce byly potom spojeny, přičemž po rekrystalizaci ve vodě bylo získáno 3,6 gramu titulní sloučeniny ve formě bílé pevné látky.

Hmotové spektrum (FAB) : m/e 459 (M+H) a 481 (M + Na).

#### P ř í k l a d 2

Postup přípravy 2,5,12,15-tetrakarboxymethyl-2,5,12,15-tetraazatricyklo[14.4.0.0<sup>6,11</sup>]ikosanu.



(A) Postup přípravy 3,14-dioxo-2,5,12,15-tetraazatricyklo-[14.4.0.0<sup>6,11</sup>]ikosanu.

Podle tohoto provedení byl připraven N,N'-bis(chloracetyl)-*trans*-1,2-diaminocyklohexan způsobem popsaným v publikaci Saburi, M a Yoshikawa S., "Stereochemical studies of N-methyl-(S)-alaninato-cobalt (III) komplexes with chiral tetraamines, II. Cobalt (III)-N-methyl(S)- and (R)-alaninate-N,N'-bis(β-

*aminoethyl*)-1(*R*), 2(*R*)-diaminocyclohexane systems", *Bull. Shem. Soc., Jpn.*, 1974, 47, 1184-1189. Potom byl k roztoku obsahujícímu 33,4 gramu (což představuje 125 mmolů) tohoto *N,N'*-bis(chloracetyl)-*trans*-1,2-diaminocyklohexanu a 15 mililitrů (což znamená 125 mmolů) *trans*-1,2-diaminocyklohexanu ve 3750 mililitrech acetonitrilu přidán bezvodý uhličitan sodný (v množství 250 gramů, což představuje 2,36 molu). Teplota této reakční směsi byla potom zvýšena na 82 °C a tato reakční směs byla intenzivně promíchávána po dobu 20 hodin. Na konci této reakce byl eliminován uhličitan sodný odfiltrováním, přičemž použité rozpouštědlo bylo odpařeno za použití vakua. Pevný zbytek byl potom rekrystalován z ethanolu. Při postupujícím zkoncentrovávání ethanolického roztoku za použití vakua bylo získáno až pět vsázek požadované sloučeniny.

Výtěžek : 9,6 gramu sloučeniny (A) ve formě bílého prášku.

(B) Postup přípravy 2,5,12,15-tetraazatricyklo[14.4.0<sup>6,11</sup>]-ikosanu.

Podle tohoto provedení byl 1 M roztok BH<sub>3</sub> v tetrahydrofuranu (v množství 265 mililitrů) pomalu přidáván k 10,2 gramu (což představuje 33,1 mmolů) sloučeniny (A). Takto získaný roztok byl potom zahříván při teplotě varu po dobu 24 hodin. Potom byla po kapkách přidávána voda za účelem rozložení přebytku BH<sub>3</sub> a tato reakční směs byla potom usušena. Pevný zbytek byl potom přidán do 265 mililitrů 6 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu po dobu přes noc. Kyselina chlorovodíková byla eliminována za použití vakua. Zbytek byl digеровán v ethanolu, tento podíl byl zfiltrován a rozpuštěn ve vodě. Potom byl přidáván koncentrovaný amoniak tak dlouho, dokud hodnota pH nebyla

silně bazická. Takto vzniklá anorganická sraženina byla potom zfiltrována a filtrát byl extrahován za použití methylenchloridu, čímž bylo získáno po odstranění rozpouštědla 6,3 gramu sloučeniny (B) ve formě bílé pevné látky.

(C) Postup přípravy 2,5,12,15-tetrakarboxymethyl-2,5,12,15-tetraazatricyklo[14.4.0.0<sup>6,11</sup>]ikosanu.

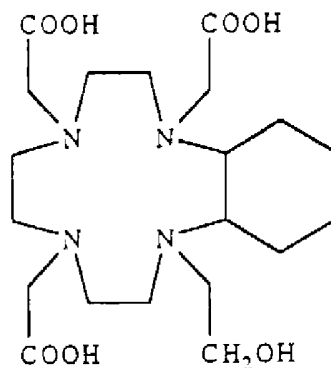
Podle tohoto provedení byla připravena suspenze v 90 mililitrech dimethylformamidu, přičemž k její přípravě bylo použito 1,88 gramu (což představuje 6,7 mmolu) sloučeniny (B), 3,72 mililitru (což představuje 33,5 mmolu)  $\text{Br-CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$  a 4,63 gramu (což představuje 33,5 mmolu) uhličitanu draselného. Takto získaná směs byla potom zahřívána při teplotě 90 °C pod atmosférou dusíku po dobu 12 hodin. Tato suspenze byla potom zfiltrována a k filtrátu byl přidán roztok hydrátu hydroxidu lithného  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (v množství 3,09 gramu, což je 73,6 mmolu) v 90 mililitrech vody. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua a zbytek byl rozpuštěn v minimálním množství vody. Hodnota pH byla potom upravena na 3 až 4 za pomoci přidavku koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž vykrystalovala bezbarvá sloučenina. Tato sloučenina snadno rekrystalovala ve vroucí vodě. Po usušení, které bylo provedeno za použití vakua, bylo získáno 1,05 gramu požadované titulní sloučeniny ve formě bílého prášku.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 320 K, silně kyselé pH, ppm versus TMS) :  
174,2, 66,8, 58,3, 52,8, 52,1, 49,6, 27,8,  
26,9, 26,5.

Hmotové spektrum (FAB) : m/e 231 (M + H).

### P ř í k l a d 3

Postup přípravy 2,5,11-trikarboxymethyl-8-(2'-hydroxyethyl)-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.



(A) Postup přípravy 3,10-dioxo-8-(2'-hydroxyethyl)-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.

Podle tohoto provedení bylo do 5 litrové Erlenmeyerovy baňky obsahující 5 litrů bezvodého acetonitrilu umístěno 17,4 gramu (což představuje 65 mmolu) N,N'-bis(chloracetyl)-*trans*-1,2-diaminocyklohexanu (viz příklad 2), dále 6,8 gramu (což představuje 65 mmolů) 2-(2-aminoethylamino)ethanolu a 130 gramů (což je 1,23 mmolu) uhličitanu sodného. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 82 °C pod atmosférou dusíku po dobu 50 hodin. Po odstranění uhličitanu sodného, které bylo provedeno odfiltrováním, byl acetonitril odstraněn za sníženého tlaku, přičemž objem byl snížen na 500 mililitrů. Při tomto postupu se okamžitě vytvořila sraženina a reakční směs byla potom promíchávána po dobu několika hodin při teplotě místnosti. Získaná sraženina byla odfiltrována a promyta několika mililitry acetonitrilu a potom byla usušena za použití vakua. Tímto

postupem bylo získáno 8,2 gramu sloučeniny (A) ve formě bílé pevné látky.

(B) Postup přípravy 8-(2'-hydroxyethyl)-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.

Podle tohoto provedení byly do suché nádoby pod atmosférou dusíku umístěny 3,00 gramy (což představuje 10 mmolů) sloučeniny (A) a 100 mililitrů 1 M roztoku  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  v bezvodém tetrahydrofuranu. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Potom byla po kapkách přidávána voda dokud nenastávala žádná reakce s přebytkem  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ . Použité rozpouštědlo bylo odstraněno stripováním za použití rotačního odpařovačku po přidavku několika mililitrů methanolu za účelem eliminování nadměrného pění. Získaný pevný zbytek byl potom zpracován 10 mililitry koncentrovaného roztoku  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , přičemž hodnota pH dosáhla hodnoty 12 až 13. Tato vodná fáze byla potom extrahována šestkrát 100 mililitry methylenchloridu. Extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen síranem hořečnatým. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua, čímž bylo získáno 2,62 gramu sloučeniny (B) ve formě bílého prášku, který byl potom použit pro další postup bez čištění.

(C) Postup přípravy 2,5,11-trikarboxymethyl-8-(2'-hydroxyethyl)-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]-hexadekanu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku obsahujícímu 3,19 gramu (což představuje 23 mmolů) kyseliny bromoctové v 10 mililitrech vody, který byl ochlazen na ledové lázni,

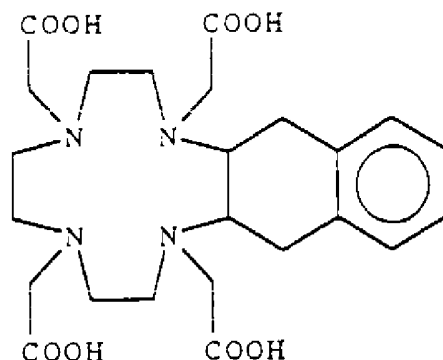
přidáno po kapkách 0,92 gramu (což je 23 mmolu) hydroxidu sodného, který byl rozpuštěn v 5 mililitrech vody, přičemž teplota byla udržována pod 5 °C. Tato reakční směs byla potom přidána do roztoku obsahujícího 1,38 gramu (což je 5,1 mmolu) sloučeniny (B), která byla rozpuštěna v 5 mililitrech vody. Tato reakční směs byla potom zahřáta na teplotu v rozmezí 70 až 80 °C, načež byl potom po kapkách přidáván roztok obsahující 0,92 gramu hydroxidu sodného (23 mmolů) v 5 mililitrech vody, přičemž hodnota pH byla udržována v rozmezí od 9 do 10. Po dokončení přidavku hydroxidu sodného byla reakční směs promíchávána po dobu dalších 12 hodin při teplotě v rozmezí od 70 do 80 °C. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit na teplotu místnosti, přičemž hodnota pH byla upravena na 3 přidavkem 6 M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Tento roztok byl potom aplikován na kationtovou iontovýmennou pryskyřici (v H<sup>+</sup> formě). Po promytí vodou byl makrocyclický ligand eluován 0,5 M vodným roztokem amoniaku. Po zpracování v rotačním odpařováku bylo získáno 1,66 gramu požadované titulní sloučeniny ve formě amonné soli. Kyselinová forma byla získána eluováním v koloně naplněné aniontovýmennou pryskyřicí (mravenčanová forma) 0,5 M roztokem kyseliny mravenčí.

<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 320 K, silně kyselé pH, ppm versus TMS) :  
177,6, 175,4, 170,4, 170,4, 67,7, 59,9, 57,9,  
57,2, 54,9, 53,4, 52,2, 51,9, 49,9, 48,9, 48,3,  
26,0 - 25,6.

Hmotové spektrum (FAB) : titulní sloučenina v kyselé formě :  
m/e 445 (M + H).

#### P ř í k l a d 4

Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-14,15-benzo-  
2,5,8,11-tetraazabicyklo[10.4.0]hexadekanu.



(A) Postup přípravy 4,9-dioxo-14,15-benzo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,1,0]hexadekanu.

Podle tohoto provedení byl nejdříve připraven *trans*-2,3-diamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen, přičemž při jeho přípravě se postupovalo metodou popsanou v publikaci *Yano, T., Kobayashi, H. a Ueno, K. "Stereospecific syntheses and acid dissociation of 2,3-diaminotetralins and 2,3-diamino-trans-decalins", Bull. Chem. Soc. Jpn., 1973, 46, 985-990*. Potom bylo do dvoulitrové nádoby, která byla vybavena mechanickým míchadlem a zpětným chladičem umístěno 5,38 gramu (což představuje 33,16 mmolu) *trans*-2,3-diamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a jeden litr bezvodého acetonitrilu. K tomuto roztoku byl potom přidán *N,N'*-dichloracetylethylendiamin (v množství 7,06 gramu, což je 33,16 mmolu) a 64 gramů (což odpovídá 0,60 molu) bezvodého uhličitanu sodného. Potom byla tato reakční směs udržována po dobu 20 hodin při teplotě 90 °C, načež byla tato reakční směs zfiltrována a filtrát byl odpařen, přičemž objem byl zmenšen na 500 mililitrů. Za těchto podmínek se začala pomalu tvořit sraženina, jestliže byl ponechán tento roztok stát při teplotě místnosti po dobu přes noc. Tato sraženina byla zfiltrována a usušena za použití vakua.

Výtěžek byl 5.52 gramu hnědavého prášku. Sloučenina (A) byla oddělena přidáním tohoto prášku k 500 mililitrům vody při teplotě 50 °C. Hnědý vizkozni olej se nerozpustil a byl oddělen filtrací. Zbývající vodný roztok byl zkoncentrováván za použití vakua, dokud se nezačaly tvořit bílé krystalky. Potom byl tento roztok ponechán stát po dobu přes noc při teplotě místnosti, načež bylo filtrací odděleno 3,73 gramu sloučeniny (A). Tato reakční směs byla ponechána v klidu po oddělení sloučeniny (A), přičemž potom byla zkoncentrována dalším odpařením acetonitrilu, ovšem byla získána pouze dimerní forma.

Teplota tání : 230 - 231 °C.

(B) Postup přípravy 14,15-benzo-2,5,8,11-tetraazabicyklo-[10,4,0]hexadekanu.

Redukce sloučeniny (A) byla podle tohoto provedení dosažena přidáním 1,5 gramu (což představuje 4,96 mmolu) této látky pod proudem dusíku do 50 mililitrů 1 M roztoku  $BH_3$ .THF v suchém tetrahydrofuranu. Tato reakční směs byla potom zpracovávána varem po dobu 12 hodin. Potom byla tato reakční směs ochlazená na ledové lázni a dále byla pomalu přidávána voda, což trvalo tak dlouho, dokud nebyl pozorován vývoj vodíku. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno na rotačním odpařováku a zbývající pevná látka byla suspendována v 50 mililitrech 6 M kyselině chlorovodíkové. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu přes noc. Těkavé látky byly potom odstraněny na rotačním odpařováku. Přebytková kyselina chlorovodíková byla potom odstraněna rozpuštěním zbývajícího podílu pevné látky ve vodě a odpařením roztoku za sníženého tlaku. Tento postup byl opakován třikrát. Zbytkový podíl pevné látky, získaný po odstranění kyseliny chlorovodíkové,

byl v přebytku rozpuštěn ve 30 mililitrech vody a dále byl přidán koncentrovaný roztok hydrátu hydroxidu lithného  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , přičemž tato látka byla přidávána tak dlouho, dokud hodnota pH nedosáhla 12 až 13. Tento roztok byl potom extrahován 200 mililitry dichlormethanu. Organická fáze byla potom oddělena dekantováním a potom byla usušena (za pomoci síranu hořečnatého), zfiltrována a odpařena, čímž bylo získáno 1,06 gramu žlutavé sklovité pevné látky. Analyticky čistý vzorek byl získán rekrystalizací tohoto tetraminu ve formě hydrochloridové soli.

(C) Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-14,15-benzo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.

Podle tohoto provedení byla kyselina bromoctová (v množství 7,14 gramu, což představuje 51,4 mmolu) rozpuštěna ve 20 mililitrech vody a potom byl tento roztok pomalu neutralizován přidavkem roztoku obsahujícího 2,05 gramu (což je 51,2 mmolu) hydroxidu sodného v 10 mililitrech vody, což bylo prováděno po kapkách, a teplota byla udržována pod 5 °C. Tato reakční směs byla potom přidána k roztoku obsahujícímu 2,35 gramu (což představuje 8,57 mmolu) sloučeniny (B) v 10 mililitrech vody. Teplota byla potom zvýšena na 70 až 80 °C a hodnota pH byla udržována v rozsahu mezi 9 a 10 tím, že byl po kapkách přidáván vodný roztok hydroxidu sodného (v množství 2,05 gramu, což je 51,42 mmolu v 10 mililitrech vody). Přídavek hydroxidu sodného byl dokončen po 5 hodinách a získaná reakční směs byla potom ponechána při teplotě v rozmezí od 70 do 80 °C po dobu přes noc. Po ochlazení byl objem této reakční směsi zmenšen na 45 mililitrů na rotačním odpařováku, načež byl přidán 6 M roztok kyseliny chlorovodíkové, přičemž tento přídavek byl prováděn po kapkách dokud hodnota pH nebyla

snížena na 3. Za těchto podmínek se okamžitě vytvořila béžová sraženina (množství této sraženiny bylo 3,5 gramu). Tato sraženina byla oddělena zfiltrováním, načež byla tato látka rekrystalována ve vodě (bezbarvé jehličky) a usušena za použití vakua.

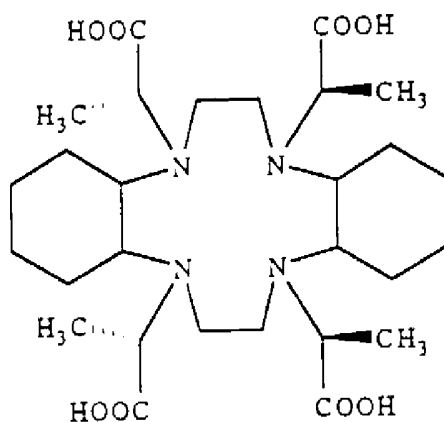
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , silně bazické médium, ppm versus TMS) :

182,2, 182,1, 161,9, 161,8, 140,9, 140,3, 129,9, 129,5,  
128,8, 128,2, 64,0, 60,7, 59,9, 58,1, 57,3, 56,1,  
55,1, 54,9, 51,0, 50,6, 50,4, 46,6, 28,4.

Hmotové spektrum (FAB) : m/e 507 (M+H).

#### P ř í k l a d 5

Postup přípravy eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraaza-  
cyklododekan-5,8,13,16-tetraoctové kyseliny.



(A) Postup přípravy N,N'-(1,2-cyklohexylen)-bis(2-chloro-  
acetamidu).

Podle tohoto provedení byl roztok 1,2 diaminocyklohexanu (v množství 100 gramů, což je 0,88 molu) v methylenchloridu (875 mililitrů) ochlazen na teplotu 5 °C za použití ledové lázně. Takto získaná reakční směs byla

současně zpracována :

(1) roztokem chloracetylchloridu (v množství 298 gramu, což je 2,64 mmolu) v methylenchloridu (1050 mililitrů) a  
(2) roztokem uhličitanu draselného (v množství 279 gramů, což je 2,02 molu) ve vodě (280 mililitrů),  
což bylo prováděno přidáváním těchto látek po kapkách. Po dokončení přidavku byla takto získaná reakční směs promíchávána po dobu další 2 hodiny při teplotě okolí. Tato reakční směs byla potom odfiltrována. Tato reakce byla potom opakována stejným způsobem. Po zfiltrování získané reakční směsi byla pevná látka spojena s výše uvedeným vzorkem a oba tyto podíly byly promyty dvěma podíly ledově chladné vody (po 1000 mililitrech), čímž bylo získáno 278 gramů (výtěžek 60 %) sloučeniny (A) ve formě bílé pevné látky.

(B) Postup přípravy eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododekan-6,15-dionu.

Podle tohoto postupu byl roztok *trans*-1,2-diaminocyklohexanu (v množství 25 mililitrů, což je 125 mmolů) a sloučeniny (A) (v množství 33,4 gramu, což je 125 mmolů) v acetonitrilu (3000 mililitrů) zpracováván uhličitanem sodným (250 gramů, což představuje 2,36 mmolu) a takto získaná reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku. Průběh této reakce byl monitorován metodou vysokotlakové kapalinové chromatografie HPLC, přičemž bylo zjišťováno vymizení výchozích látek společně se vznikem nového píku odpovídajícího požadovanému produktu. Tato reakční směs byla potom ochlazená na teplotu okolí a potom zfiltrována za účelem odstranění uhličitanu sodného. Tento roztok byl potom zkoncentrován za použití vakua, čímž byl připraven surový produkt, který byl potom rekrystalován z absolutního

ethanolu. Tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 9,2 gramu (výtěžek 24 %) *trans-syn-trans* isomeru, sloučeniny (B), ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 251 - 271 °C.

(C) Postup přípravy eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododekanu.

Podle tohoto provedení byla suspenze obsahující sloučeninu (B) (v množství 5,1 gramu, což představuje 16,5 mmolu) v čerstvě destilovaném tetrahydrofuranu (250 mililitrů) ochlazená na teplotu 0 °C pod atmosférou dusíku, načež byla tato reakční směs zpracovávána přidáváním roztoku diboranu v tetrahydrofuranu (1 M, 132 mililitrů, což je 132 mmolů), přičemž toto přidávání bylo prováděno po kapkách. Po dokončení tohoto přidavku byla reakční směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem a pod atmosférou dusíku po dobu přes noc. Po 24 hodinách byla tato reakční směs ochlazená na teplotu 0 °C, přičemž přebytek diboranu byl odbourán přidáváním 20 % roztoku vody v tetrahydrofuranu (asi 100 mililitrů), přičemž toto předávání bylo prováděno po kapkách. Použitě rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný zbytek byl zpracován 132 mililitry 6 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, načež byla tato reakční směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu přes noc. Tato směs byla potom zkoncentrována do sucha za použití vakua. Vzniklý zbytek byl potom vložen do vody a hodnota pH byla upravena na 12,5 pomocí přidavku koncentrovaného hydroxidu sodného. Tento produkt byl potom extrahován methylenchloridem a zkoncentrován za použití vakua, čímž bylo získáno 3,4 gramu (výtěžek 74 %) požadované sloučeniny (C) v formě bílé pevné látky.

(D) Postup přípravy (L)-benzyl-2-triflyloxypropionátu.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující L-benzyl-laktát (v množství 7,95 gramu, což představuje 44,1 mmolu) a pyridin (v množství 3,66 gramu, což je 46,3 mmolu) v methylenchloridu (40 mililitrů) zpracováván při teplotě 0 °C a pod atmosférou dusíku anhydridem kyseliny triflové (neboli trifluormethansulfonové) (v množství 12,44 gramu, což je 44,1 mmolu), který byl přidáván po kapkách prostřednictvím stříkačky. Po 20 hodinách, kdy byla provedena analýza metodou chromatografie v tenké vrstvě TLC na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a methylenchloridu (v poměru 1 : 1, obj./obj.), byla indikována tvorba jediné skvrny, stejně jako vymizení výchozího laktátu. Takto získaný pyridiniumtriflát byl zfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za použití vakua, čímž byl získán surový produkt. Tento materiál byl potom mžikově chromatografován na 200 gramech silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito hexanu a methylenchloridu (v poměru 2 : 1, obj./obj.). Frakce obsahující produkt byly shromážděny, přičemž tímto způsobem bylo získáno 5,4 gramu (výtěžek 39 %) sloučeniny (D) ve formě bezbarvého světlého oleje.

(E) postup přípravy tetrakis-5,8,13,16(benzyloxykarbonyl)-methylesteru eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododekan-5,8,13,16-tetraoctové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující sloučeninu (C) (v množství 1,37 gramu, což je 4,91 mmolu) v acetonitrilu (25 mililitrů) pod atmosférou dusíku zpracováván práškovým uhličitánem draselným (v množství 3,38 gramu, což je 24,5 mmolu). Takto získaná reakční směs byla

potom zpracovávána sloučeninou (D) (v množství 6,75 gramu, což je 21,6 mmolu), která byla přidávána po kapkách pomocí stříkačky. Po 22 hodinách byla takto získaná reakční směs zředěna 50 mililitry acetonitrilu a zfiltrována. Získaný filtrát byl zkoncentrován za použití vakua. Zbytek byl suspendován ve 100 mililitrech vody a tento podíl byl potom extrahován čtyřmi podíly methylenchloridu po 100 mililitrech. Organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen (za pomoci síranu hořečnatého) a zkoncentrován za použití vakua, čímž bylo získáno 4,6 gramu (což je výtěžek 101 %) produktu ve formě světle žlutého oleje. Tento produkt byl potom podroben mžikovému chromatografickému zpracování za použití 450 gramů silikagelu a jako elučního činidla 4 litrů směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 3 : 1 (obj./obj.), přičemž potom následovalo eluování za pomoci 2 litrů směsi hexanů a ethylacetátu (v poměru 1 : 1, obj./obj.). Frakce obsahující produkt byly potom shromážděny, čímž bylo získáno 1,62 gramu (výtěžek 35 %) sloučeniny (E) ve formě vizkozního světle žlutého oleje.

(F) Postup přípravy eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododekan-5,8,13,16-tetraoctové kyseliny.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující sloučeninu (E) v methanolu (6 mililitrů) ve 2 M vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové (2,5 mililitru) zpracováván 10 % Pd/C (ve vlhké formě, typ Degussa) a takto získaná reakční směs byla potom podrobena působení stálého proudu plynného vodíku o tlaku 0,1 MPa. Po 22 hodinách byla získaná reakční směs zfiltrována přes celit a promyta 2 M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Filtrát byl potom zkoncentrován za použití vakua a lyofilizován z vody, čímž

bylo získáno 870 miligramů (výtěžek 73 %) soli 4-hydrochloridové kyseliny. Tato látka byla potom spojena se 75 miligramy produktu získaného podle stejného předchozího postupu a výsledný podíl pevných látek byl rozpuštěn ve 100 mililitrech vody. Hodnota pH tohoto roztoku byla potom upravena na 7,5 za pomoci přidavku koncentrovaného hydroxidu amonného. Konečný roztok byl potom nalit do kolony o rozměrech 2,5 x 45 centimetrů naplněné aniontovýmennou pryskyřicí (mravenčanová forma) AG-1-X2, přičemž jako elučního činidla bylo použito vody za účelem odstranění anorganických solí. Sloučenina byla eluována s gradientem od 2000 mililitrů vody do 2000 mililitrů 0,2 N roztoku kyseliny mravenčí. Odděleny byly dvě frakce, které byly lyofilizovány.

Frakce 1 : 425 miligramů (40 % výtěžek vztaženo na teoretickou hodnotu), čistota zjištěná vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC (viz níže) = 99,4 %.

Frakce 2 : 100 miligramů (10 % výtěžek vztaženo na teoretickou hodnotu), čistota zjištěná vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC (viz níže) = 94,8 %.

Doba retence : 8,39 minuty.

Čistota : 99,4 %.

Podmínky :

kolona - PRP-X-100 5 $\mu$ -100' A, 250 x 4,6 milimetru vnitřní průměr,

rozpouštědlo - CH<sub>3</sub>CN/50 mM fosfátový pufr, pH 6,2 (1 : 4, obj./obj.),

průtočné množství - 1 mililitr/minutu,

detekce - UV při 220 nm.

IR : (KBr) 2942 a 2866 (CH protažení vazby), 1723 a 1623 (C = O)  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotové spektrum : (FAB)  $569^+$  (M + H) $^+$ ,  $523^+$  (M + H - COOH) $^+$ ,  $497^+$  (M - H - CH(CH<sub>3</sub>)COOH) $^+$ .

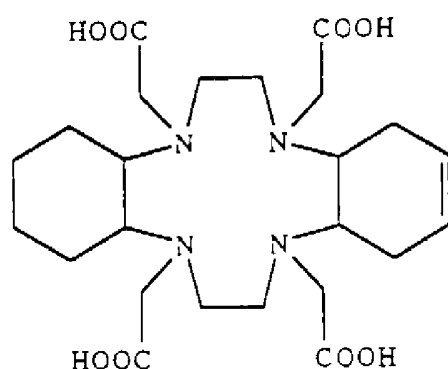
Analýza pro C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · 2,56 H<sub>2</sub>O (614,8) :

vypočteno : 54,70 % C    8,71 % H    9,11 % N    27,48 % O

nalezeno : 54,31 % C    8,94 % H    8,91 % N.

### P ř í k l a d      6

Postup přípravy 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9,12,12a,13,14,15,-16,16a-oktadekahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklo-dodecin-5,8,13,16-tetraoctové kyseliny.



(A) Postup přípravy dihydrochloridu *trans*-4-cyklohexen-1,2-diaminu.

Podle tohoto provedení byl ve dvouhrdlové nádobce s kulatým dnem, která byla vybavena Dewarovým chladičem a přepážkou a která byla vysušena v peci, ochlazen na teplotu -50 °C promíchávaný roztok čerstvě oddestilovaného fumaryldichloridu (v množství 13,0 mililitrů, což představuje 110 mmolů) v suchém ethyletheru (50 mililitrů), což bylo prováděno pod atmosférou suchého dusíku. Potom byl

prostřednictvím kanyly k tomuto roztoku přidán kondenzovaný butadien (40 mililitrů) a tato reakční směs byla potom ponechána ohřát na teplotu místnosti. Tento roztok byl potom ponechán spontánně zahřívát při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, načež byl přebytečný butadien a ethylether odstraněn za použití vakua. Takto získaný bezbarvý olej byl potom rozpuštěn v suchém 1,4-dioxanu (50 mililitrů), přičemž získaný roztok byl zpracován azidotrimethylsilanem (v množství 34 mililitrů, což je 250 mmolů). Potom bylo iniciováno uvolnění dusíku, což bylo provedeno za použití olejové lázně zahřáté na teplotu 80 až 85 °C, a reakční směs byla zahřívána při teplotě 105 °C po dobu přes noc. Takto získaný roztok byl potom ochlazen na teplotu místnosti, zředěn acetonem (75 mililitrů) a potom byl opatrně zpracován koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (35 mililitrů). Takto získaná hydrochloridová sůl diaminu byla shromážděna odfiltrováním a potom byla promyta acetonem a ethyletherem. Tímto způsobem bylo získáno 14,4 gramu (což je výtěžek 64,69 %) sloučeniny (A) ve formě bílého prášku.

(B) Postup přípravy N,N'-(1,2-cyklohexylen)-bis-(2-chloracetamidu).

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 1,2-diaminocyklohexan (v množství 50,0 gramů, což představuje 438 mmolů) v methylenchloridu (v množství 438 mililitrů) ochlazen na teplotu v rozmezí 0 až 5 °C a intenzivně promícháván mechanickým míchadlem. K tomuto roztoku byly potom přidány současně roztoky chloracetylchloridu (v množství 105 mililitrů, což je 1,28 mmolu) v methylenchloridu (430 mililitrů) a uhličitanu draselného (v množství 139,5 gramu, což je 1,01 molu) ve

vodě (279 mililitrů), což bylo provedeno v intervalu 4 hodin a získaná výsledná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu přes noc. Takto získaná suspenze byla zfiltrována a pevná látka byla řádně promyta ledově chladnou vodou za účelem odstranění uhličitanu draselného. Jednotlivé vrstvy ve filtrátu byly odděleny a organická vrstva byla zkoncentrována až téměř do sucha. Tato směs byla zfiltrována a pevný podíl byl zpracováván stejným způsobem jako je uvedeno shora. Takto oddělené pevné látky byly spojeny a spojený podíl byl usušen ve vakuové peci při teplotě 50 °C za použití oxidu fosforečného. Výtěžek sloučeniny (B), která byla získána ve formě bílé pevné látky, byl 109,77 gramu (což je 93,84 %).

(C) Postup přípravy 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9,12,12a-13,14,15,16,16a-oktadekahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododecin-6,15-dionu.

Podle tohoto provedení byla suspenze obsahující sloučeninu (B) (v množství 33,4 gramu, což představuje 125 mmolů) sloučeninu (A) (v množství 23,1 gramu, což je 125 mmolů, tato sloučenina byla použita ve formě své hydrochloridové soli) a bezvodý uhličitan sodný (v množství 250 gramů, což je 2,36 mmolů) v acetonitrilu (3750 mililitrů) intenzivně promíchávána a zahřívána pod zpětným chladičem po dobu 26 hodin. Po ochlazení byl uhličitan sodný odstraněn ofiltrováním, přičemž takto získaný filtrát byl odpařen do sucha za sníženého tlaku. Získaný pevný zbytek (v množství 22,1 gramu) byl rekrystalován z ethanolu (150 mililitrů), čímž bylo získáno 7,95 gramu látky, která obsahovala dva isomery. Po druhém rekrystalizačním stupni byl získán jediný čistý isomer (v množství 1,28 gramu). Z původního matečného louhu bylo získáno dalších 1,97 gramů

isomerního materiálu. Matečný louh ze druhé krystalizace byl usušen za použití vakua a spojen se druhým podílem krystalů. Takto získaný podíl materiálu (v množství 3,22 gramu) byl přečištěn chromatografickou metodou na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 4 : 1 (obj./obj.). čímž bylo získáno dalších 2,104 gramu (výtěžek 65 %) čistého produktu. Celkový výtěžek byl 9,92 gramu (což představuje 26 %) směsného isomerního produktu.

(D) Postup přípravy trihydrochloridu 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,-  
8a,9,12,12a,13,14,15,16,16a-oktadekahydrodibenzo[b,h]-  
[1,4,7,10]tetraazacyklododecinu.

Podle tohoto provedení byla směs, která obsahovala sloučeninu (C) (v množství 3,45 gramu, což představuje 11,3 mmolu) a 1 M lithiualuminiumhydrid (40 mililitrů) v tetrahydrofuranu (100 mililitrů), zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 21 hodin, což bylo prováděno pod atmosférou suchého dusíku. Takto získaný roztok byl potom ochlazen a přebytkový LAH, lithiualuminiumhydrid, byl rozložen opatrným přidavkem nasyceného vodného roztoku Rochellovy soli (10 mililitrů). K této suspenzi byl potom přidán absolutní ethanol (50 mililitrů) a tato směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu přes noc. Po zfiltrování takto získaného produktu byl zbytkový podíl ve filtračním koláči extrahován zpracováním tohoto pevného podílu horkým ethanolem (dva podíly po 100 mililitrech). Získané filtráty byly spojeny a tento spojený podíl byl potom odpařen, čímž byly získány 4,0 gramy hnědavé hmoty. Krystalizací z acetonitrilu byly získány šedavé krystaly, přičemž tento podíl byl potom rozpuštěn v ethyletherových a hexanových

promývacích podílech. Část tohoto materiálu (400 miligramů, což představuje 1,6 mmolu) byla potom převedena na hydrochloridovou sůl zpracováním s methanolickým roztokem kyseliny chlorovodíkové (7 mililitrů).

(E) Postup přípravy 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9,12,12a,13,-  
14,15,16,16a-oktadekahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-  
tetraazacyklododecin-5,8,13,16-tetraoctové kyseliny.

Při provádění tohoto postupu byla směs, která obsahovala surovou sloučeninu (D) (v množství 1,05 gramu, což představuje 3,77 mmolu), bezvodý uhličitán draselný (v množství 2,61 gramu, což je 18,8 mmolu) a t-butylbromacetát (v množství 3,23 gramu, což je 16,6 mmolu), zahřívána při teplotě v rozmezí od 50 do 55 °C po dobu přes noc a pod atmosférou suchého dusíku. Po ochlazení byla tato reakční směs zředěna acetonitrilem (10 mililitrů), zfiltrována a filtrační koláč byl potom promyt dalším podílem 10 mililitrů acetonitrilu. Získané filtráty byly spojeny a odpařeny za sníženého tlaku. Zbytek byl suspendován ve vodě (25 mililitrů) a tento podíl byl extrahován methylenchloridem (použity 4 podíly po 10 mililitrech). Organická vrstva byla promyta solankou (40 mililitrů), usušena síranem hořečnatým a odpařena do sucha, čímž bylo získáno 2,35 gramu surového tetraesteru. Odstranění chránících skupin z tohoto surového tetraesteru bylo provedeno zpracováním tohoto esteru anisolem (12 mililitrů) a TFA (100 mililitrů), což bylo prováděno po dobu přes noc v atmosféře suchého dusíku. Použitý TFA byl odstraněn za použití vakua a zbytek byl znovu rozpuštěn ve vodě a potom byl tento podíl zkoncentrován za sníženého tlaku, což bylo prováděno tak dlouho, dokud nebylo odstraněno zakalení. Surový produkt (v množství 2,0 gramy)

byl rozpuštěn ve vodě (50 mililitrů), neutralizován na pH 7,0 a potom přečištěn chromatografickou metodou na aniontovýmenné pryskyřici AG-1 (v koloně o rozměrech 1,5 x 30 centimetrů, pryskyřice v mravenčanové formě). Tato kolona byla potom promyta lineárním gradientem kyseliny mravenčí (0 až 0,2 N kyselina mravenčí, 2 litry každý podíl) a získaný produkt byl eluován přibližně 0,05 N kyselinou mravenčí. Frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a tento spojený podíl byl odpařen do sucha, rozpuštěn ve vodě a lyofilizován, čímž bylo získáno 541 miligramů (výtěžek 45 %) požadované titulní sloučeniny ve formě vločkovitého bílého materiálu.

Vysokotlaká kapalinová chromatografie HPLC :

kolona - PRPX-100, 5  $\mu$ , 250 x 4,6 mm;

podmínky : 20 % CH<sub>3</sub>CN v 50 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 6,2);

průtoková rychlost - 1,0 mililitr/minutu;

detektor - UV při 220 nm;

$\tau_r$  = 7,21 minuty.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) :

2940 (CH protažení vazby), 1717 (C=O protažení), 1636 (C=C protažení).

Hmotové spektrum MS (PPINCI NH<sub>3</sub>/dep 100, m/z) : 511 (M+H)<sup>+</sup>.

Analýza pro C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> · 2,28 H<sub>2</sub>O:

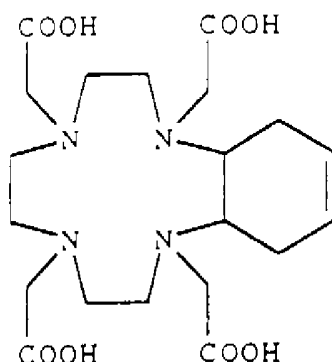
vypočteno : 52,26 % C    7,78 % H    10,16 % N    29,81 % O

nalezeno : 52,27 % C    7,84 % H    10,01 % N    7,44 % H<sub>2</sub>O.

(desorpce KF).

P ř í k l a d        7

Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadec-14-enu.



(A) Postup přípravy 4,9-dioxo-2,5,8,11-tetraazabicyclo-  
[10,4,0]hexadec-14-enu.

Postup syntetické přípravy *trans*-4-cyklohexen-1,2-diaminu je uveden v publikaci *Witiak a kol. J. Med. Chem. 1987, 30, 1327-1336*. Tento *trans*-4-cyklohexen-1,2-diamin (v množství 9,25 gramu, což představuje 82,5 mmolu) a *N,N'*-dichloracetylendiamin (v množství 17,55 gramu, což představuje 82,5 mmolu) byly rozpuštěny ve 2700 mililitrech acetonitrilu. Potom byl k tomuto roztoku přidán bezvodý uhličitan sodný (v množství 158 gramů, což představuje 1,5 molu) a takto získaná směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 23 hodin. Po ochlazení byla nerozpustná sůl odfiltrována a filtrát byl odpařen do sucha. Pevný zbytek byl rekrystalován z asi 20 mililitrů horkého ethanolu.

Teplota tání : 203 - 205 °C.

(B) Postup přípravy 2,5,8,11-bicyklo[10,4,0]hexadec-14-enu.

Podle tohoto postupu byla sloučenina (A) (v množství 0,8 gramu, což představuje 3,17 mmolu) přidána pod atmosférou dusíku ke 100 mililitrům diglymu, který byl sušen a destilován přes lithiualuminiumhydrid. Tato sloučenina

byla rozpuštěna při zvýšení teploty. K tomuto horkému roztoku byl potom přidán lithiualuminiumhydrid (v množství 3,91 gramu, což je 0,1 molu) a teplota byla upravena na 100 °C. Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 15 dní. Po ochlazení byl přebytkový hydrid rozštěpen opatrným přidavkem ethylacetátu ve vodě. Nerozpustný podíl byl odfiltrován a promyt vodou a ethanolem. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno za použití vakua při teplotě 80 °C. Zbytek byl rozpuštěn v 6 M kyselině chlorovodíkové a tento roztok byl potom usušen na rotačním odpařováku. Tento zbytek byl potom přidán k asi 20 mililitrům ethanolu. Tato suspenze byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny a potom byla udržována po dobu přes noc při teplotě 4 °C. Vzniklá sraženina byla potom zfiltrována a usušena za použití vakua. Volný amin byl získán přidavkem tohoto hydrochloridu k trichlormethanu a nasycením suchým amoniakem. Tato suspenze byla potom promíchávána po dobu přes noc, přičemž nerozpustný chlorid amonný byl odfiltrován. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno, přičemž zůstala viskózní kapalina.

Hmotové spektrum : (FAB), vzorek ve 3-nitrobenzylalkoholu) :  
m/e 225 (M+H).

(C) Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadec-14-enu.

Podle tohoto postupu byla kyselina bromoctová (v množství 0,63 gramu, což je 4,5 molu) rozpuštěna ve vodě a potom byla pomalu neutralizována při teplotě pod 5 °C vodným roztokem hydroxidu sodného (v množství 0,18 gramu, což je 4,55 mmolu, ve 2 mililitrech vody). Tento roztok byl potom přidán k roztoku obsahujícímu sloučeninu (B)

(v množství 0,17 gramu, což je 0,76 mmolu) ve 3 mililitrech vody. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 70 až 80 °C, načež byl přidán roztok hydroxidu sodného (0,18 gramu, což je 4,55 mmolu, ve 2 mililitrech vody), což bylo prováděno po kapkách po dobu 5 hodin, přičemž hodnota pH byla udržována v rozmezí od 9 do 10. Potom bylo prováděno promíchávání této reakční směsi po dobu přes noc při teplotě 80 °C. Hodnota pH byla potom snížena na 3 použitím přídatku koncentrované kyseliny chlorovodíkové a tato reakční směs byla potom pomalu zkoncentrovávána pod proudem vzduchu. Uvedená titulní sloučenina snadno tvořila krystalky, přičemž byla rekrystalována z malého objemu vody. Výtěžek : 45 %, 0,15 gramu.

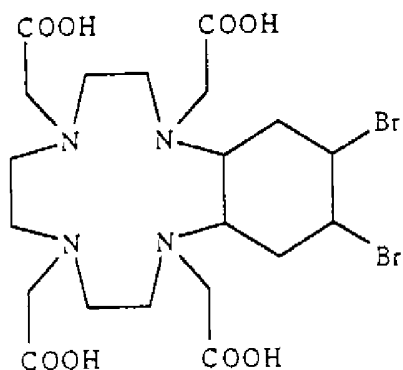
$^{13}\text{C}$  NMR (v  $\text{D}_2\text{O}$ , protonovaná forma) :

177,6, 177,0, 173,0, 172,8, 127,5, 124,,7, 64,5,  
58,4, 57,3, 57,0, 55,7, 53,6, 52,5, 52,4, 50,2,  
48,8, 47,6, 26,0, 25,4.

Hmotové spektrum (vzorek ve 3-nitrobenzylalkoholu) :  
m/e 479 (M + Na), 501 (M - H + 2 Na).

#### P ř í k l a d 8

Postup přípravy 2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-16(14)-brom-14(16)-hydroxy-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekanu.



Podle tohoto příkladu byla dihydrochloridová sůl sloučeniny podle příkladu 7 (v množství 0,2 gramu, což je 0,38 mmolu) rozpuštěna ve 4 mililitrech vody, přičemž hodnota pH byla upravena na 6. Potom byl přidán k tomuto roztoku při teplotě 10 °C N-bromsukcinimid (v množství 0,07 gramu, což je 0,38 mmolu). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě 10 °C po dobu jedné hodiny, dokud nebyl veškerý N-bromsukcinimid rozpuštěn. Tento čirý roztok byl potom udržován při teplotě 4 °C po dobu přes noc. Použité rozpouštědlo bylo odstraněno stripováním na rotačním odpařováku a v tmavém prostředí. Pevná látka představující zbytek byla potom rozpuštěna v minimálním množství methanolu, načež byl přidáván aceton tak dlouho, dokud nepřešel roztok do mírně zakaleného stavu. Sloučenina byla ponechána krystalovat po dobu přes noc při teplotě 4 °C a potom byla oddělena krystalizací v tmavém prostředí. Výtěžek : 45 %.

$^{13}\text{C}$  NMR (v  $\text{D}_2\text{O}$ , protonovaná forma) :  
179,2, 178,6, 173,1, 172,5, 71,6, 63,2, 62,8, 58,5,  
58,4, 57,2, 56,7, 56,0, 53,7, 52,9, 52,6, 51,7,  
50,2, 49,4, 48,0, 47,7, 29,2, 28,9, 27,8, 27,1.

Hmotové spektrum : (vzorek ve 3-nitrobenzylalkoholu) :  
m/e 575 a 577 (M + Na), 597 a 599 (M - H + 2 Na).

#### P ř í k l a d 9

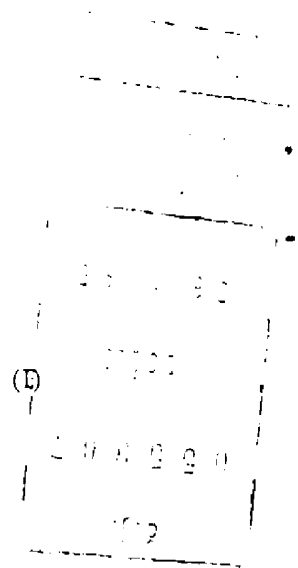
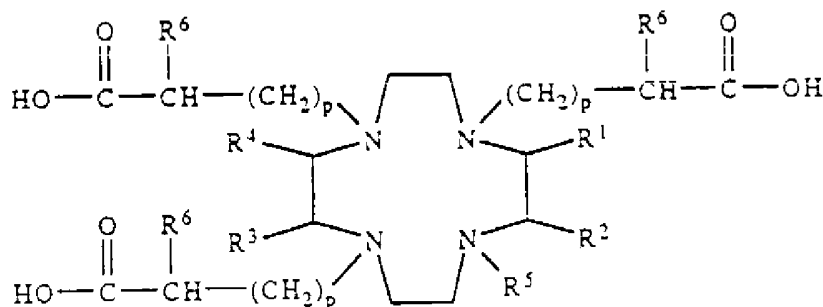
Postup přípravy gadoliniových (v mocenství III) komplexů ligandů uvedených v příkladech 1 až 8.

Všechny gadoliniové (v mocenství III) komplexy byly připraveny úpravou hodnoty pH stechiometrické směsi chloridu gadolinitého a jednoho z ligandů uvedených v příkladech 1 až

8 ve vodě. Tyto komplexační reakce byly zahájeny při hodnotě pH asi 3 a připravené roztoky byly zahřívány při teplotě 60 °C po dobu asi 10 minut, načež ke každému roztoku bylo přidáno několik kapek zředěného vodného roztoku hydroxidu sodného. Přídavek tohoto roztoku hydroxidu sodného byl zastaven v okamžiku, kdy hodnota pH dosáhla 6,5. Tyto komplexační reakce byly dokončeny v intervalu minimálně 3 až 4 hodiny. Každý tento roztok byl potom zkoncentrován a získané produkty byly přečištěny preparativní vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC. Odpařením vhodných frakcí byly získány bezbarvé pevné látky.

# PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I :



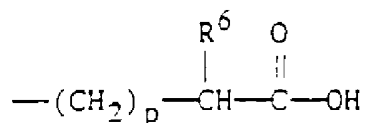
ve kterém :

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> a dále R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> nezávisle na sobě tvoří společně s atomy uhlíku v uvedeném tetraazacyklododekanovém makrocyklu, ke kterému jsou připojeny, kondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo je substituován jedním nebo více atomy halogenu, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, přičemž může být kromě toho nakondenzován na karbocyklický kruh,

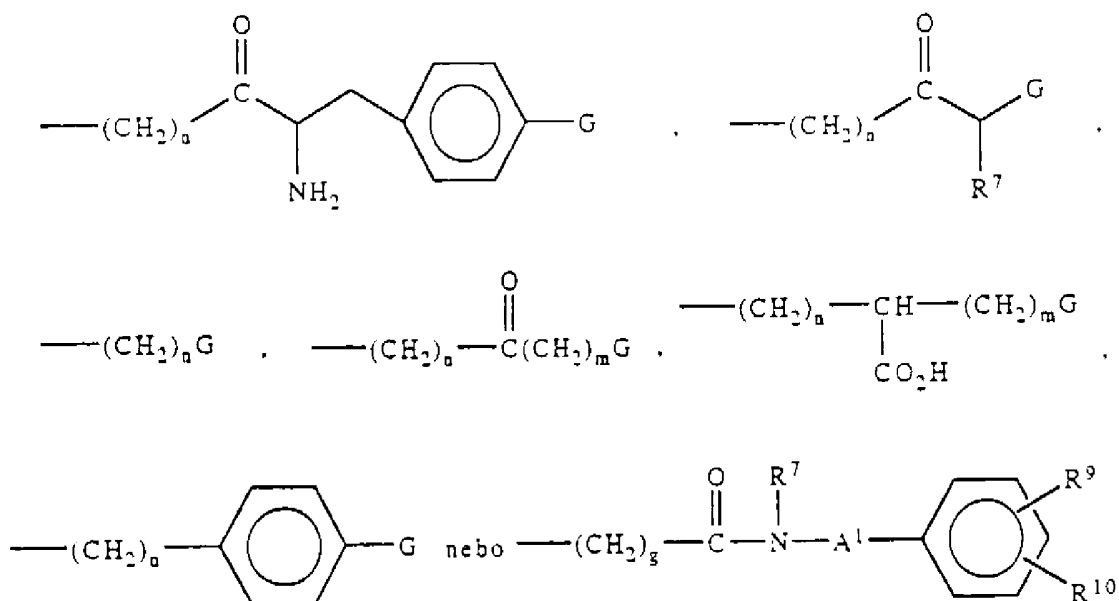
nebo R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> představují každý atomy vodíku a R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který byl již definován shora,

nebo R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který byl již definován výše. a R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> představují atomy vodíku.

R<sup>5</sup> představuje skupinu



nebo znamená atom vodíku, alkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, arylovou skupinu, alkoxy skupinu, hydroxyalkylovou skupinu,

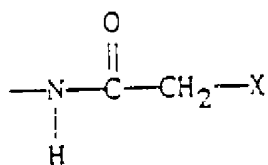


A<sup>1</sup> znamená skupinu  $-(\text{CH}_2)_q-$  ,  $-(\text{CH}=\text{CH})-$  ,  $-(\text{CH}=\text{CH})_2-$  nebo jednoduchou vazbu, přičemž každá skupina  $-(\text{CH}_2)_q-$  může být nezávisle substituována alkylovou skupinou nebo hydroxyalkylovou skupinou,

R<sup>6</sup> představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

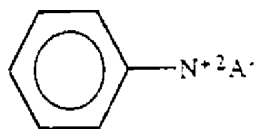
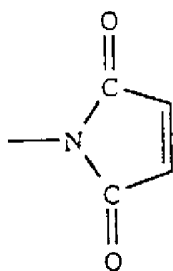
R<sup>7</sup> představuje atom vodíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

G znamená skupinu  $-\text{NH}_2$  ,  $-\text{NCS}$  ,

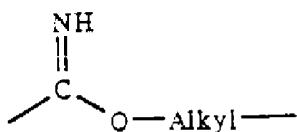


—CO<sub>2</sub>H , —NHR<sup>8</sup> , —N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub> nebo —CN.

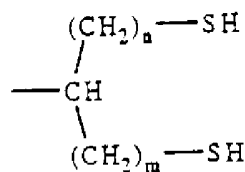
R<sup>8</sup> představuje alkylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu,



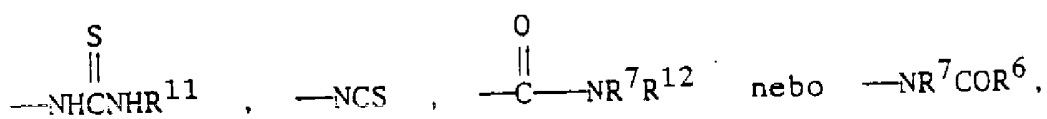
(kde A je anion)



nebo



R<sup>9</sup> a R<sup>10</sup> každý znamenají nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu skupinu —NO<sub>2</sub> , —NH<sub>2</sub> ,



R<sup>11</sup> představuje atom vodíku, alkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu,

R<sup>12</sup> znamená atom vodíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxy skupinu, alkylovou skupinu, arylovou skupinu nebo aralkylovou skupinu,

X znamená atom chloru, bromu nebo jodu,

$m$  a  $n$  představují každý nezávisle nulu nebo celé číslo od jedné do pěti.

$p$  je nula nebo jedna, a

$q$  je celé číslo od 1 do 5,

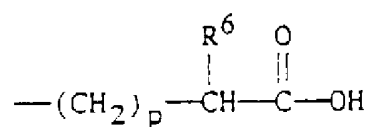
nebo sůl odvozená od této sloučeniny.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^1$  a  $R^2$  představují každý atom vodíku a  $R^3$  a  $R^4$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více halogeny, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, a který může být dále nakondenzován na karbocyklický kruh.

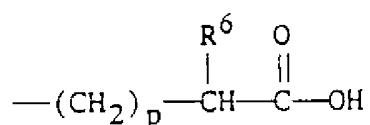
3. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^3$  a  $R^4$  představují každý atom vodíku a  $R^1$  a  $R^2$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více halogeny, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, a který může být dále nakondenzován na karbocyklický kruh.

4. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^1$  a  $R^2$  a  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více halogeny, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, a který může být dále nakondenzován na karbocyklický kruh.

5. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $R^5$  představuje skupinu :



6. Sloučenina podle nároku 1, ve které  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^4$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený cyklohexylový kruh,  $\text{R}^5$  představuje skupinu :



$\text{R}^6$  představuje atom vodíku a  $p$  je nula.

7. Sloučenina podle nároku 1, která je vybrána ze skupiny zahrnující :

2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo-[10,4,0]hexadekan.

2,5,12,15-tetrakarboxymethyl-2,5,12,15-tetraazatricyklo-[14,4,0,0<sup>6,11</sup>]ikosan.

2,5,11-trikarboxymethyl-8-(2'-hydroxyethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekan.

2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-14,15-benzo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekan.

eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazacyklododekan-5,8,13,16-tetraoctovou kyselinu.

1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9,12,12a,13,14,15,16,16a-oktadekahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododecin-

5,8,13,16-tetraoctovou kyselinu.

2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo-[10,4,0]hexadec-14-en, a

2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-16(14)-brom-14(16)-hydroxy-2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekan.

8. Kovový chelát obsahující sloučeninu podle nároku 1, ve formě komplexu s atomem kovu.

9. Kovový chelát podle nároku 8, ve kterém je uvedený kov vybrán z atomů o atomovém čísle 21 až 29, 42, 44, a 57 až 83.

10. Kovový chelát podle nároku 8, ve kterém je uvedeným kovem gadolinium.

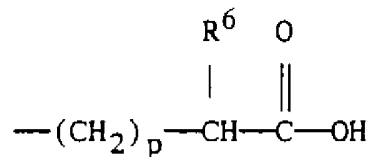
11. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 ve formě komplexu s kovem k přípravě diagnostického zobrazovacího přípravku.

12. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které  $R^1$  a  $R^2$  představují každý atom vodíku a  $R^3$  a  $R^4$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více halogeny, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, a který může být dále nakondenzován na karbocyklický kruh, k přípravě diagnostického zobrazovacího přípravku.

13. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které  $R^3$  a  $R^4$  představují každý atom vodíku a  $R^1$  a  $R^2$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více halogeny, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, a který může být dále nakondenzován na karbocyklický kruh, k přípravě diagnostického zobrazovacího přípravku.

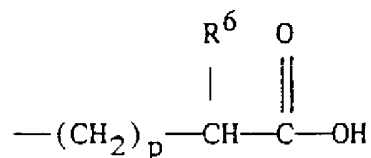
14. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které  $R^1$  a  $R^2$  a  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle na sobě tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený nearomatický cyklohexylový kruh, který je nesubstituován nebo substituován jedním nebo více halogeny, alkylovými skupinami, etherovými skupinami, hydroxyskupinami nebo hydroxyalkylovými skupinami, a který může být dále nakondenzován na karbocyklický kruh, k přípravě diagnostického zobrazovacího přípravku.

15. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které  $R^5$  představuje skupinu :



k přípravě diagnostického zobrazovacího přípravku.

16. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které  $R^1$  a  $R^2$  a  $R^3$  a  $R^4$  tvoří nakondenzovaný zcela nebo částečně nasycený cyklohexylový kruh,  $R^5$  představuje skupinu :



$R^6$  představuje atom vodíku a  $p$  je nula,

k přípravě diagnostického zobrazovacího přípravku.

17. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, která je vybrána ze souboru zahrnujícího :

2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo-  
[10,4,0]hexadekan,  
2,5,12,15-tetrakarboxymethyl-2,5,12,15-tetraazatricyklo-  
[14,4,0.0<sup>6</sup>,1<sup>1</sup>]ikosan,  
2,5,11-trikarboxymethyl-8-(2'-hydroxyethyl-2,5,8,11-  
tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekan,  
2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-14,15-benzo-2,5,8,11-  
tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekan,  
eikosahydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazacyklododekan-  
5,8,13,16-tetraoctovou kyselinu,  
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a,9,12,12a,13,14,15,16,16a-oktadeka-  
hydrodibenzo[b,h][1,4,7,10]-tetraazacyklododecin-  
5,8,13,16-tetraoctovou kyselinu,  
2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-2,5,8,11-tetraazabicyklo-  
[10,4,0]hexadec-14-en, a  
2,5,8,11-tetrakarboxymethyl-16(14)-brom-14(16)-hydroxy-  
2,5,8,11-tetraazabicyklo[10,4,0]hexadekan,  
pro přípravu diagnostického zobrazovacího přípravku.

18. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu diagnostického zobrazovacího přípravku pro metodou zobrazování magnetickou rezonancí.

19. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 18, ve které uvedeným kovem je gadolinium, pro přípravu diagnostického zobrazovacího přípravku pro zobrazení hepatobiliárního systému.

20. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1, případně ve formě komplexu s kovem, a farmaceuticky přijatelné vehikulum nebo ředidlo.

Zastupuje:

Dr. Pavel Zelený