

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00805415.0

[51] Int. Cl.

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 39/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1261416C

[22] 申请日 2000.3.15 [21] 申请号 00805415.0

[30] 优先权

[32] 1999.3.22 [33] DE [31] 19914101.0

[86] 国际申请 PCT/EP2000/002285 2000.3.15

[87] 国际公布 WO2000/056723 德 2000.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.24

[71] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 约翰内斯·普拉策克

乌尔里希·尼德巴尔拉

德特勒夫·苏尔策尔

沃尔夫冈·施莱克

贝恩德·拉杜切尔

汉斯-约阿希姆·魏因曼

托马斯·弗伦策尔

贝恩德·米塞尔维茨

沃尔夫冈·艾伯特

审查员 李 捷

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 8 页 说明书 67 页 附图 4 页

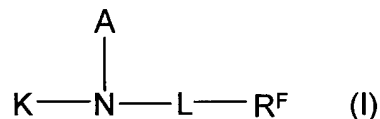
[54] 发明名称

全氟烷基酰胺、其制备方法以及在诊断中的应用

[57] 摘要

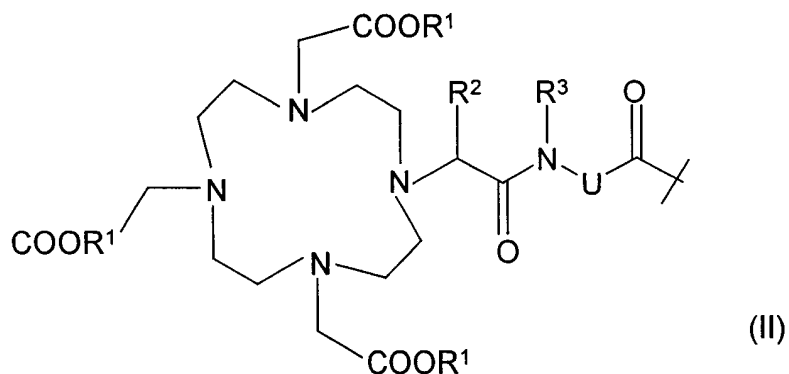
本发明涉及大环全氟烷基酰胺、其制备方法以及在诊断中的应用。

1、以下通式 I 的金属络合物：



其中

K 代表通式 II 的金属络合物：



其中

R^1 代表氢原子或者原子序数为 21—29、39、42、44 或 57—83 的金属离子等价物，

R^2 代表 C_1 — C_7 烷基，

R^3 代表氢原子，而且

U 代表 C_{1-4} 亚烷基，

A 代表氢原子、直链或支链 C_1 — C_{30} 烷基或 $-\text{L}-\text{R}^{\text{F}}$ ，所述 C_1 — C_{30} 烷基可任选地插有 1—15 个氧原子和/或任选地被 1—10 个羟基、1—2 个 COOH 基团和/或 1—5 个 OR^4 基团取代，其中 R^4 代表氢原子或者 C_1 — C_7 烷基，

L 代表直链或支链 C_1 — C_{30} 亚烷基，该亚烷基任选地插有 1—10 个氧原子、1—5 个 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 基团和/或 1—2 个 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 基团，而且

R^{F} 代表通式 $\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{X}$ 的直链或支链全氟烷基，

其中 $4 \leq n \leq 15$, 而且

X 代表端部氟原子、氯原子、碘原子或氢原子,
而且任选存在的酸基可任选地以有机和/或无机碱或氨基酸或氨基酸酰胺的盐的形式存在。

2、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 金属离子等价物 R^1 是原子序数为 27、29、39、62、64、70、75 或 77 的元素。

3、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R^2 代表 C_1-C_4 烷基, R^3 代表氢, 而 R^4 代表氢或 C_1-C_4 烷基。

4、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, A 代表:

氧原子、 C_{1-15} 烷基、

$C_2H_4-O-CH_3$ 、 $C_3H_6-O-CH_3$ 、

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-OH$ 、

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-OCH_3$ 、

C_2H_4OH 、 C_3H_6OH 、 C_4H_8OH 、 $C_5H_{10}OH$ 、 $C_6H_{12}OH$ 、 $C_7H_{14}OH$ 、

$CH(OH)CH_2OH$ 、

$CH(OH)CH(OH)CH_2OH$ 、 $CH_2[CH(OH)]_uCH_2OH$ 、

$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$ 、

$C_2H_4CH(OH)CH_2OH$ 、

$(CH_2)_sCOOH$ 、

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-CH_2COOH$ 、或

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-C_nF_{2n}X$,

其中

$s=1-15$ 的整数,

$t=0-13$ 的整数, 其中
 $u=1-10$ 的整数,
 $n=4-15$ 的整数, 以及
 $X=\text{氟、氯、溴或碘原子}$,
以及它们的分枝异构体。

5、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, A 代表:
氢、 C_1-C_{10} 烷基,
 $C_2H_4-OCH_3$ 、 $C_3H_6-O-CH_3$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OH$ 、 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4$
 $-OCH_3$,
 C_2H_4OH 、 C_3H_6OH ,
 $CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$,
 $CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,
 $(CH_2)_wCOOH$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-CH_2COOH$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-C_pF_{2p}X$,
其中

$x=0-5$ 的整数,
 $y=1-6$ 的整数,
 $w=1-10$ 的整数,
 $p=4-15$ 的整数, 以及
 $X=\text{氟原子}$ 。

6、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, L 代表以下基团:
 $\alpha-(CH_2)_k-\beta$,

- $$\begin{aligned} & \alpha - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - (\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2)_r - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - (\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2)_r - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{SO}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 \text{NHCOCH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \text{NHCOCH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_r - (\text{CH}_2)_3 \text{NHCO} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \\ & \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 \text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10} - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{NHCO}(\text{CH}_2)_{10} - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{CH}_2 - \text{OCH}_2 \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{F}_{13})_2 - \text{CH}_2 - \text{OCH}_2 - \\ & \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OC}_{10}\text{H}_{21}) - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - (\text{CH}_2 \text{NHCO})_4 - \text{CH}_2 \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - (\text{CH}_2 \text{NHCO})_3 - \text{CH}_2 \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{CH}_2 - \text{OCH}_2 \text{C}(\text{CH}_2 \text{OH})_2 - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{NHCO} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{NHCO} - \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{NHCO} - \beta , \\ & \alpha - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5) - \text{SO}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{N}(\text{C}_{10}\text{H}_{21}) - \text{SO}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{N}(\text{C}_6\text{H}_{13}) - \text{SO}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{N}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}) - \text{SO}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{N}(\text{CH}_2\text{COOH}) - \text{SO}_2 - \beta , \\ & \alpha - \text{N}[\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2] - \text{SO}_2 - \beta , \end{aligned}$$



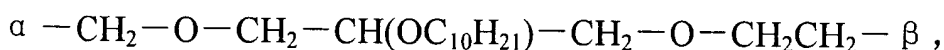
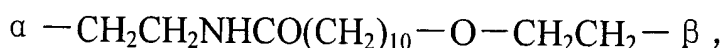
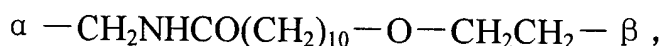
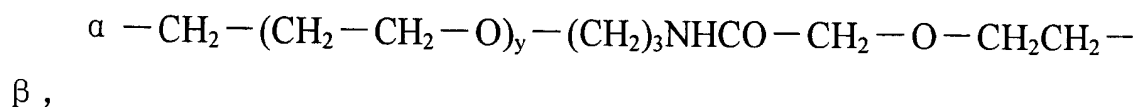
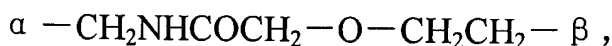
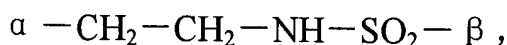
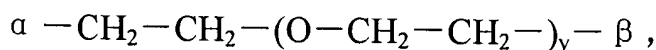
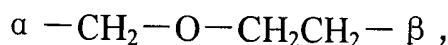
其中 $k=1-15$ 的整数,

$r=1-6$ 的整数,

α 代表与氮原子连接的键, 以及

β 代表与基团 R^{F} 连接的键。

7、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, L 是以下基团:



其中 $y=1-6$ 的整数,

α 代表与氮原子连接的键, 以及

β 代表与基团 R^{F} 连接的键。

8、如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, X 代表端部氟原子。

9、如权利要求 1 所述的化合物在制备间接淋巴照相术用造影剂中的应用。

10、如权利要求 1 所述的化合物在制备用于诊断淋巴系统变化的淋巴特异性造影剂中的应用。

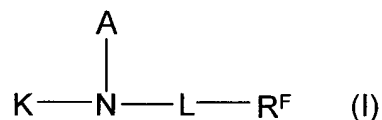
11、如权利要求 1 所述的化合物在制备 i.v.淋巴照相术用造影剂中的应用。

12、如权利要求 2 所述的化合物在制备 NMR 一和 X 射线诊断用造影剂中的应用。

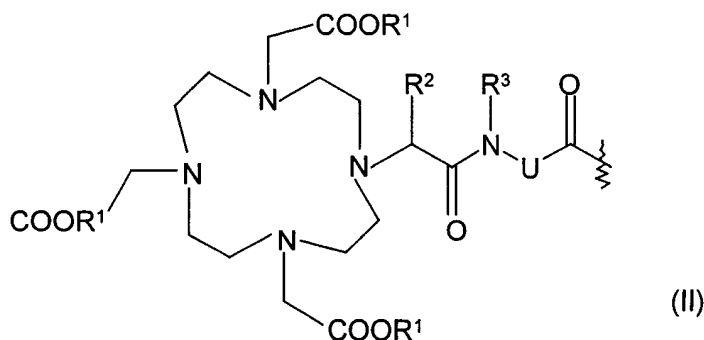
13、如权利要求 3 所述的化合物在制备放射诊断和放射治疗用造影剂中的应用。

14、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 1 所述的生理相容性化合物、以及任选的药剂学中常规的添加剂。

15、制备以下通式 I 的化合物的方法：



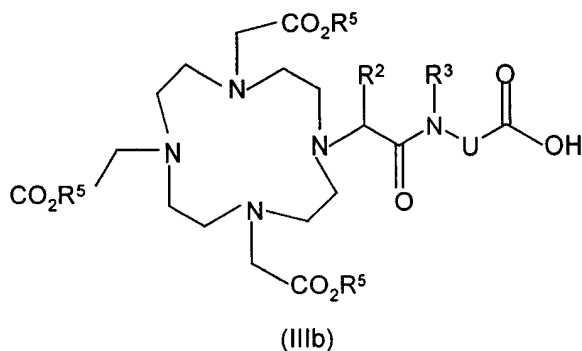
其中 K 代表通式 II 的金属络合物，



其中基团 R^2 、 R^3 、和 U 与权利要求 1 中的定义相同，而 R^1 代表氢原子或者原子序数为 21—29、39、42、44 或 57—83 的金属离子等价物，

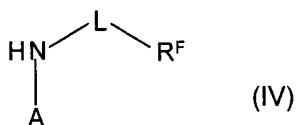
而且 L 、 R^F 和 A 与权利要求 1 中的定义相同，

该方法的特征在于，按照已知的方法使通式 IIIb 的化合物



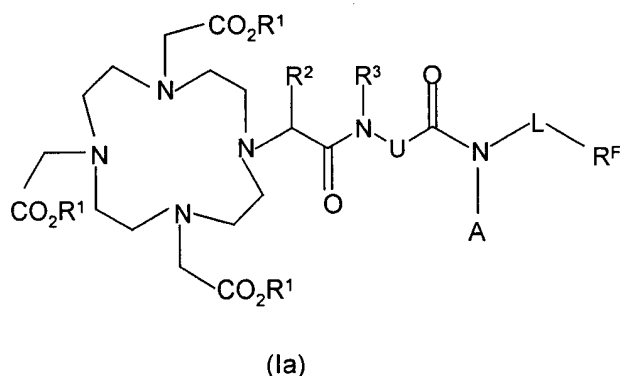
其中 R^5 代表原子序数为 21—29、39、42、44 或 57—83 的金属离子等价物或者羧基保护基，

任选以活化形式与通式 IV 的胺进行偶联反应，



其中 A 、 L 和 R^F 与权利要求 1 中的定义相同，

并任选随后断裂任选存在的保护基，形成通式 Ia 的化合物：



其中 R^2 、 R^3 、 U 、 L 、 R^F 和 A 与权利要求 1 中的定义相同，而 R^1 代表原子序数为 21—29、39、42、44 或 57—83 的金属离子等价

物，

或者，如果 R^5 代表保护基，则按照已知的方法在随后的步骤中断裂该保护基，然后与原子序数为 21—29、39、42、44 或 57—83 的元素的金属氧化物或者金属盐反应，如果需要，任选存在的酸氢原子用无机和/或有机碱的阳离子、氨基酸或氨基酸酰胺置换。

全氟烷基酰胺、其制备方法以及在诊断中的应用

本发明涉及在权利要求书中表征的主题，即、大环全氟烷基酰胺、其制备方法以及在诊断中的应用。

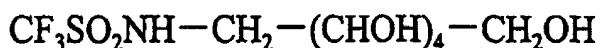
在核磁共振中，元素氟是第二重要的，仅次于元素氢。

- 1、氟具有高灵敏度，为氢的 83%。
- 2、氟仅有一个 NMR 活性同位素。
- 3、氟的共振频率类似于氢——氟和氢可用相同的系统测量。
- 4、氟在生理上是惰性的。

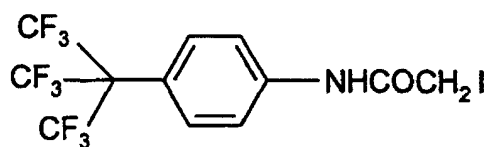
5、氟在生理物质中不存在（除牙以外），并因此可相对于没有干扰信号的背景用作探测或者造影剂。

这些性质的作用是氟在以核磁共振为基础的诊断专利文献中占据很宽的范围：氟-19—成像、功能诊断、光谱学。

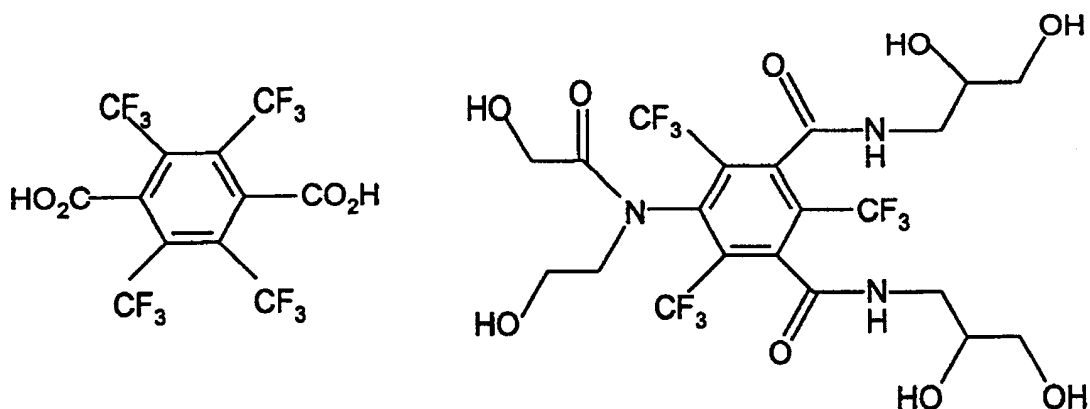
第 4,639,364 号美国专利（Mallinckrodt）因此建议使用三氟甲烷磺酰胺作为氟-19—成像用的造影剂：



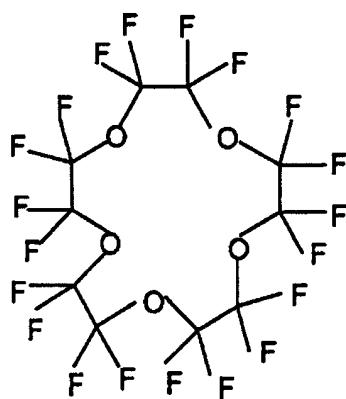
德国专利 DE 4203254（Max-Planck-Gesellschaft）也涉及氟-19—成像，其中提议使用苯胺衍生物：



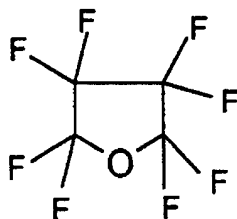
氟-19—成像是 WO 93/07907（Mallinckrodt）的主题，其中苯基衍生物也作为造影剂：



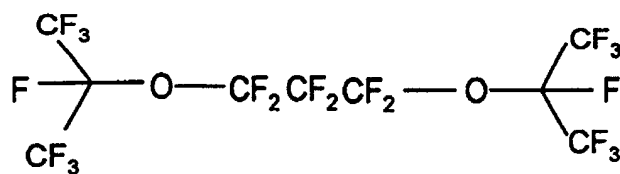
结构更为简单的化合物也可用于氟-19-成像。因此，第 4,586,511 号美国专利 (Children's Hospital Medical Center) 提到全氟辛基溴： $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{-Br}$ 。欧洲专利 EP 307863 (Air Products) 提到全氟-15-冠-5-醚：



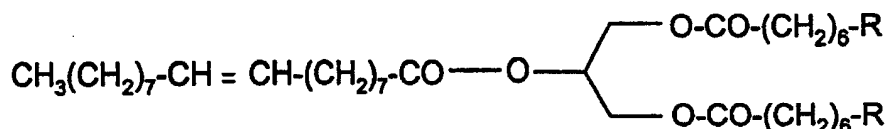
而第 4,558,279 号美国专利 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) 提到全氟化碳化合物，如全氟环壬烷或者全氟环辛烷，全氟化醚如全氟化四氢呋喃：



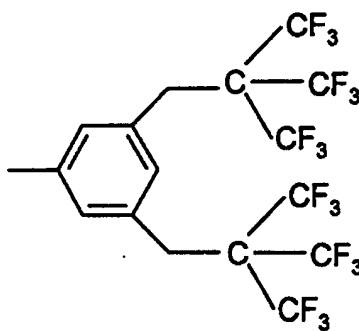
或者二醚如全氟丙二醇二醚：



在 WO 94/22368 (Molecular Biosystems) 中提到的化合物也可用于氟-19-成像, 这些化合物例如是:



其中 R 是以下基团:

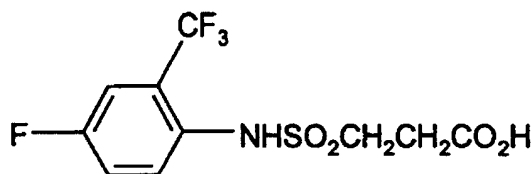


其作为含氟基团具有全氟-1H, 1H-新戊基。

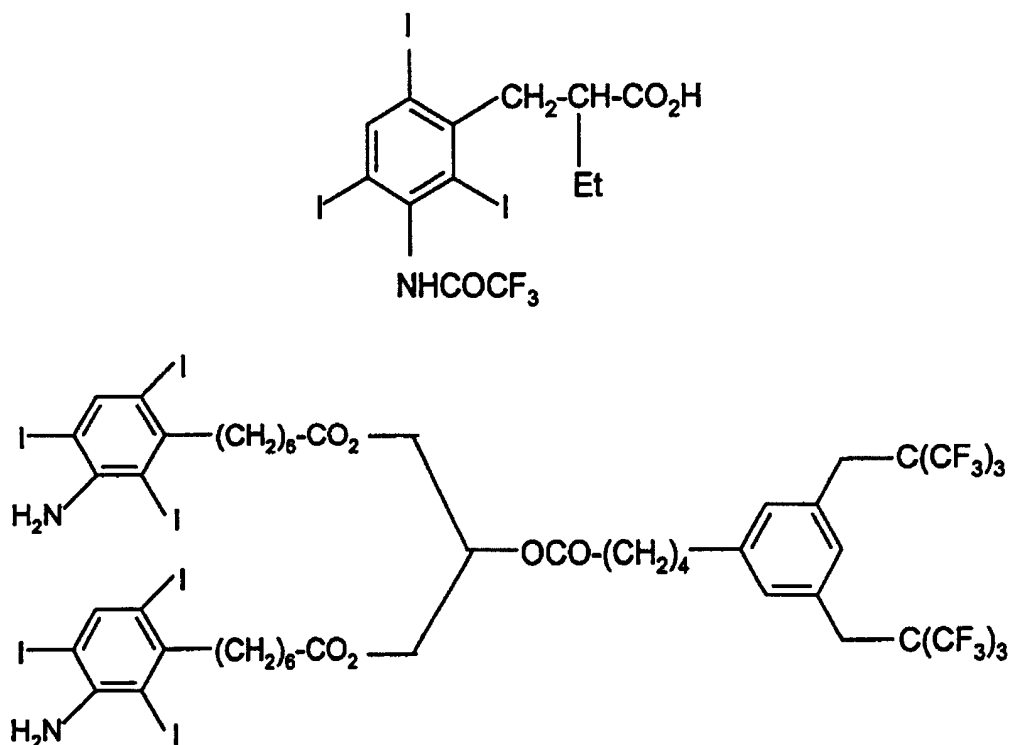
第 5,362,478 号美国专利 (VIVORX) 指出其他结构类型具有更宽的诊断应用, 其中氟化碳/聚合物壳组合可用于成像目的。提到了全氟壬烷和人血清白蛋白。另外, 证明该组合对于使用氟原子作为局部温度测量以及测定部分氧压的探针是合适的。

第 4,586,511 号美国专利中还提到全氟碳类化合物还可用于氧测定。

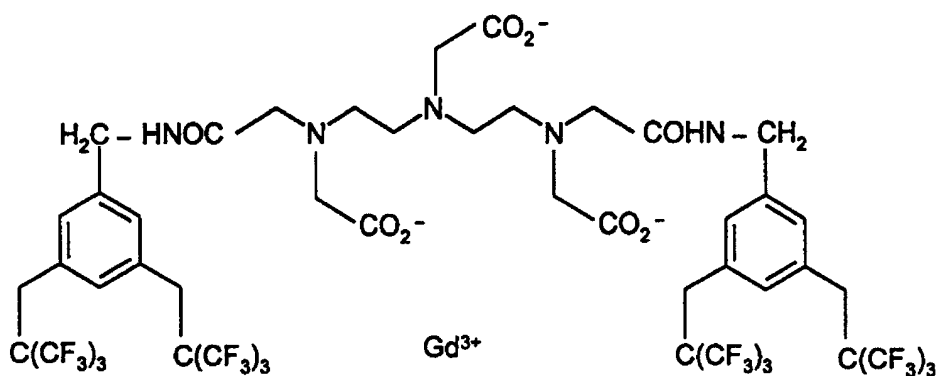
在德国专利 DE 4008179 (Schering) 中指出含氟的苯磺酰胺可用作 pH 探针:



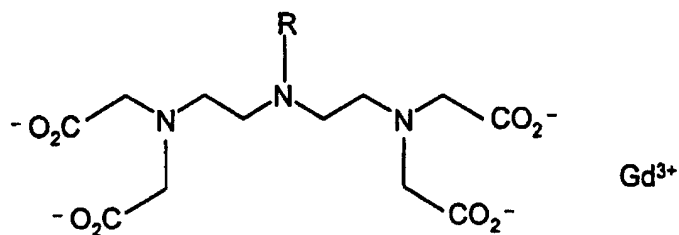
对于 NMR 诊断, WO 94/05335 和 WO 94/22368 (都是 Molecular Biosystems) 指出包含碘和氟原子的化合物也可用作对比增强剂:

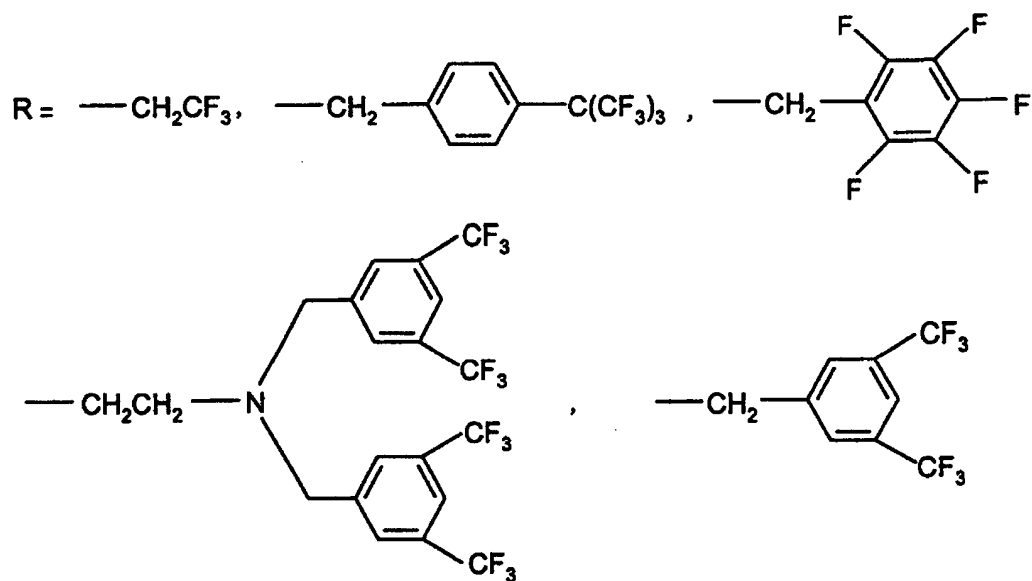


氟-顺磁金属离子组合也可用于氟-19-成像, 特别是开链络合物, 在 WO 94/22368 (Molecular Biosystems) 中例如是:

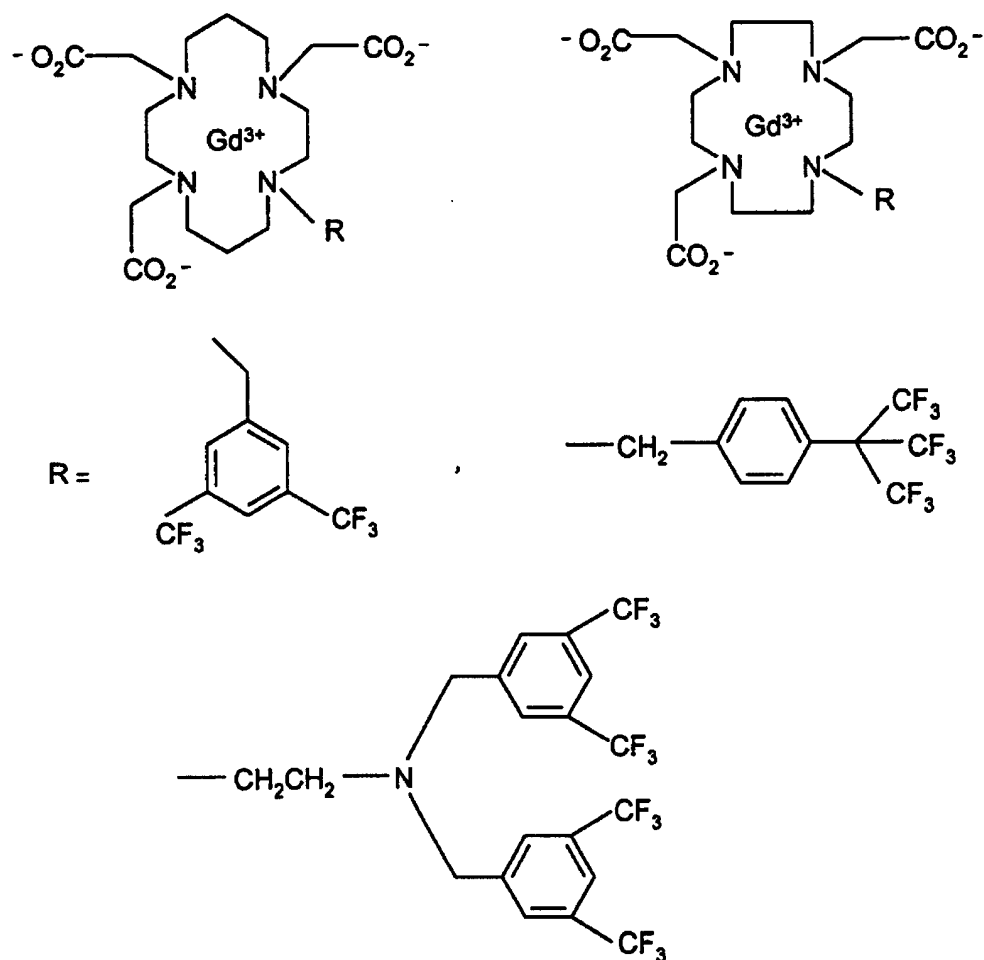


在 EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) 中例如是:



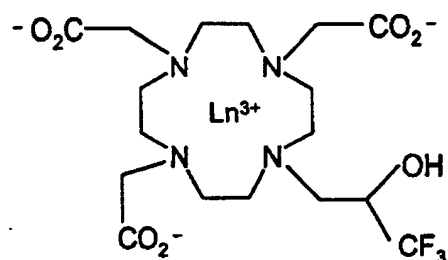


对于环状化合物，在 EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha) 中例如是：



DE 4317588 (Schering) 指出氟原子—稀土金属组合也可用于 NMR

—光谱温度测量:



其中 Ln 是指稀土: La、Pr、Dy、Eu。

虽然在包含氟和碘元素的化合物中在两个核之间没有发生相互作用,但在包含氟和顺磁性中心(基团、金属离子)的化合物中的确发生强的相互作用,其表现为氟核具有短的弛豫时间。该作用的大小取决于金属离子之未成对电子的数量($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$),而且还取决于顺磁离子和 ^{19}F 原子之间的消除。

金属离子存在越多的未成对电子,而且它们与氟越接近,则氟核弛豫时间的缩短就越大。

弛豫时间的缩短随着距顺磁离子的距离而变化,该弛豫时间的缩短在所有含不均匀自旋数的核中都是明显的,因此在质子中也是如此,而钆化合物由此在核自旋断层 X 射线照相法(Magnevist[®]、Prohance[®]、Omniscan[®]、Dotarem[®])中广泛用作造影剂。

但是在 ^1H -MR 成像(^1H -MRI)中,测量质子的弛豫时间 T^1 或 T^2 并用于成像,即、主要是水的质子,而不是氟核的弛豫时间。弛豫时间缩短的定量量度是弛豫性(relaxivity)($L/mmol \cdot s$)。顺磁离子的络合物成功地用于缩短弛豫时间。在下表中示出了一些市售制剂的弛豫性:

	在水中的 T^1 -弛豫性 (L/mmol · s, 39°C, 0.47 T)	在血浆中的 T^1 -弛豫性 (L/mmol · s, 39°C, 0.47 T)
MAGNEVIST®	3.8	4.8
DOTAREM®	3.5	4.3
OMNISCAN®	3.8	4.4
PRO HANCE®	3.7	4.9

在这些化合物中，仅在质子和钆离子之间发生了相互作用。对于这些在水中的造影剂，由此观察到约 4 L/mmol · s 的弛豫性。

因此，对于 MR 成像已成功地使用了用于氟-19-成像的氟化合物以及不含氟的化合物，前者中使用了氟核的缩短弛豫时间，而后者中则测量了水质子的弛豫时间。

在顺磁性造影剂中引入含全氟碳的基团，即、组合已知仅对氟成像化合物合适的性质，利用用于质子成像的化合物也足以令人惊奇地快速增加了与水质子有关的弛豫性。其现在已达到了 10—50 L/mmol · s 的值，而与之相比，在上表中一些市售产品的值在 3.5—3.8 L/mmol · s 之间。

由 DE 196 03 033.1 中已知包含全氟烷基的金属络合物。然而，本发明的化合物的特征在于具有更好的性质，例如在三个连续的淋巴结站（station）中更高的淋巴结累积，更好的消除作用，更高的相容性（这对于 i. v. 淋巴系造影术尤其有利），以及在间隙给药时非常好的局部相容性。这为以更高的剂量添加化合物敞开了可能性。

MRI 造影剂主要是用于使恶性肿瘤显影。

恶性肿瘤成群地转移至区域淋巴结中，由此有可能还牵涉多个淋巴结站。因此，在约 50—69% 的恶性肿瘤患者中发现了淋巴结转移瘤 (Elke,

Lymphographie, In: Frommhold, Stender, Thurn(编辑), 临床和实际中的放射学诊断(Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis), 第 IV 卷, Thieme Verlag Stuttgart, 第 7 版, 434-496, 1984)。转移侵害淋巴结的诊断对于治疗和诊断恶性疾病是非常重要的。利用现代成像法(CT、US 和 MRI), 还不足以检测出恶性肿瘤的淋巴转移部位, 这是因为在大多数情况下, 仅使用淋巴结的大小作为诊断标准。因此, 在未增大的淋巴结中的小转移瘤($< 2\text{ cm}$) 不能与未被恶性肿瘤侵害的淋巴结增生区别(Steinkamp 等人, 声波照相术及核自旋断层 X 射线照相术: 颈部反应性淋巴结增生和淋巴结转移瘤的区别诊断 (Sonographie und Kernspintomographie: Differential Diagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergroesserung und Lymphknotenmetastasen am Hals), Radiol. Diagn. 33: 158, 1992)。

如果具有转移瘤侵害的淋巴结和增生淋巴结能够用特定的造影剂区分, 将是非常令人希望的。

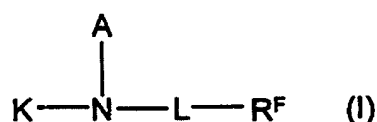
已知直接 X 射线淋巴照相术(在已准备好的淋巴管中注射油性造影剂悬浮液)是一种侵入性方法, 其并不经常使用, 而且仅可使小的淋巴引流站显影。

荧光标记的葡聚糖也可在动物试验中经验性地使用, 能够在间隙给药后观察淋巴引流。所有通常在间隙/皮内给药后用于使淋巴轨迹和淋巴结显影的标记物具有以下共同点: 它们是具有颗粒性质的物质(“颗粒”, 如乳液和毫微晶体悬浮液)或者是大的聚合物(参见上述 WO 90/14846)。但是, 由于它们不具有局部以及全身性的相容性, 而且它们的淋巴通路小, 上述制剂证明对于非直接淋巴照相术仍然是不适合的。

因为使淋巴结显影对于在癌症患者中早期检测转移瘤侵害是重中之重, 仍非常需要淋巴结特异性的造影剂制剂, 用于诊断淋巴系统的相应变化。

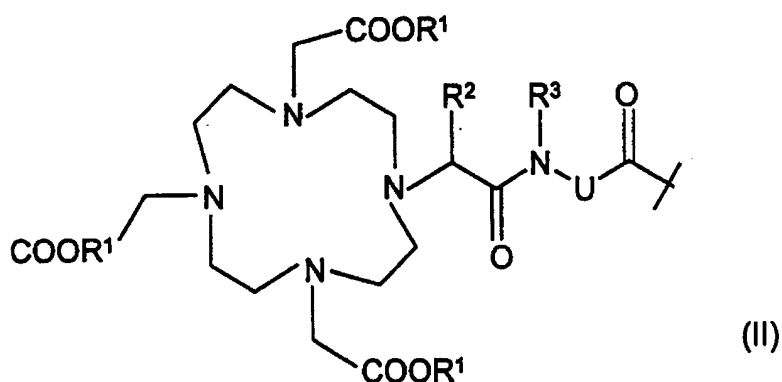
最高可能的造影剂浓度和高的稳定性，与诊断相关性的、在几个淋巴站中具有最均匀可能淋巴浓度一样，也是令人希望的。由于快速而且完全排泄出造影剂，在整个机体中的负担应保持较低。如果在给药造影剂后的几小时内，尽可能快地快速启动，对于放射学实践也是重要的。良好的相容性是必须的。

本发明的目的是由以下通式 I 的大环全氟烷基化合物实现的：



其中

K 代表配位剂或者通式 II 的金属络合物：



其中

R¹ 代表氢原子或者原子序数为 21—29、31、32、37—39、42—44、49 或 57—83 的金属离子等价物，

R² 和 R³ 代表氢原子、C₁—C₇ 烷基、苄基、苯基、—CH₂OH 或 —CH₂—OCH₃，而且

U 代表基团 L，其中 L 和 U 相互独立并且可以相同或不同，

A 代表氢原子、直链或支链 C₁—C₃₀ 烷基或 —L—R^F，所述 C₁—C₃₀ 烷基可任选地插有 1—15 个氧原子和/或任选地被 1—10 个羟基、1—2 个 COOH 基团、苯基、苄基和/或 1—5 个 OR⁴ 基团取代，其中 R⁴ 代表氢原子或者 C₁—C₇ 烷基

L 代表直链或支链 C_1-C_{30} 亚烷基, 该亚烷基任选地插有 1-10 个氧原子、1-5 个 $-NH-CO-$ 基团、1-5 个 $-CO-NH-$ 基团、任选地被 $COOH$ 基团取代的亚苯基、1-3 个硫原子、1-2 个 $-N(B^1)-SO_2-$ 基团和/或 1-2 个 $-SO_2-N(B^1)-$ 基团, 其中 B^1 代表 A, 和/或所述亚烷基任选地被 R^F 基团取代, 而且

R^F 代表通式 $C_nF_{2n}X$ 的直链或支链全氟烷基,

其中 $4 \leq n \leq 20$, 而且

X 代表端部氟原子、氯原子、碘原子或氢原子,

任选存在的酸基可任选地以有机和/或无机碱或氨基酸或氨基酸酰胺的盐的形式存在。

根据本发明权利要求 1 之通式 I 的包含全氟烷基的新化合物包括配位剂和金属络合物。其中不存在键合于大环 K 上的金属离子等价物的通式 I 化合物称为配位剂, 而具有键合于大环 K 上的金属离子等价物的化合物则称为金属络合物。

作为金属离子等价物, 并取决于本发明化合物所希望的应用, 以下金属是合适的:

1、当用于 NMR 诊断和 X 射线诊断中时: 具有原子序数为 21-29、39、42、44 和 57-83 的元素的离子的络合物;

2、当用于放射诊断和放射治疗中时: 具有原子序数为 27、29、31、32、37-39、43、49、62、64、70、75 和 77 的元素的放射性同位素的络合物。

原子序数为 21-29、39、42、44 和 57-83 的元素的离子是优选的。

钆是特别优选的。

烷基 R^2 、 R^3 、 R^4 可以是直链或支链的, 例如可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、和 1, 2-二甲基丙基。

对于 R^2 、 R^3 和 R^4 ，优选是氢和 C_1-C_4 烷基，特别优选氢和甲基。

苄基和苯基 R^2 、A 和 B^1 在苯环中可以是取代的。作为取代基，COOH 基团是合适的。

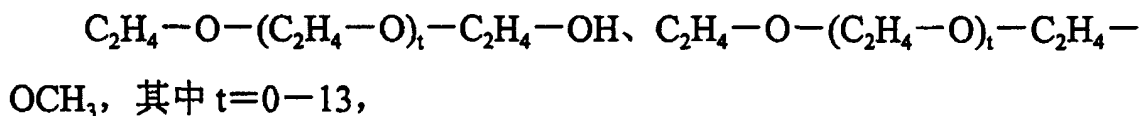
如果通式 I 的化合物同时包含基团 L 和 U，则 L 和 U 是相互不同的。

C_1-C_{30} 亚烷基可以是直链或支链的，例如是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚正丁基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚正戊基、1-甲基亚丁基、2-甲基亚丁基、3-甲基亚丁基、和 1, 2-二甲基亚丙基。

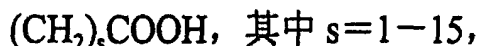
对于代表亚烷基的 U，优选是 C_1-C_{10} 亚烷基；特别优选是 C_1-C_4 亚烷基。

C_1-C_{30} 烷基 A 可以是直链或支链的，例如可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、和 1, 2-二甲基丙基。

C_1-C_{30} 烷基 A 可插有 1-15 个氧原子和/或被 1-10 个羟基、1-5 个烷氧基或 1-2 个 COOH 基团取代，例如：



C_2H_4OH 、 C_3H_6OH 、 C_4H_8OH 、 $C_5H_{10}OH$ 、 $C_6H_{12}OH$ 、 $C_7H_{14}OH$ 以及它们的分枝异构体，



$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-CH_2COOH$, 其中 $t=0-13$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-C_nF_{2n}X$, 其中 $t=0-13$, $n=4-20$,

而 $X=$ 氟、氯、溴或碘原子。

A 优选为氢、 C_1-C_{10} 烷基,

$C_2H_4-OCH_3$ 、 $C_3H_6-O-CH_3$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OH$ 、 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OCH_3$, 其中 $x=0-5$,

C_2H_4OH 、 C_3H_6OH ,

$CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$, 其中 $y=1-6$,

$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,

$(CH_2)_wCOOH$, 其中 $w=1-10$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-CH_2COOH$, 其中 $x=0-5$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-C_pF_{2p}X$, 其中 $x=0-5$, $p=4-15$,

而 $X=$ 氟原子。

如果通式 I 的化合物包含两个 $L-R^F$ 基团, 这些基团相互可以是不同的。

对于基团 L, 例如是以下基团, 其中 α 代表与氮原子连接的键, 而 β 代表与基团 R^F 连接的键:

$\alpha-(CH_2)_k-\beta$, 其中 $k=1-15$,

$\alpha-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_r-\beta$, 其中 $r=1-6$,

$\alpha-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_r-\beta$, 其中 $r=1-6$,

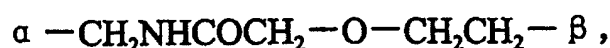
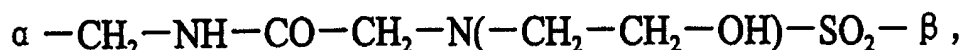
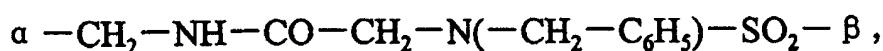
$\alpha-CH_2-NH-CO-\beta$,

$\alpha-CH_2-CH_2-NH-SO_2-\beta$,

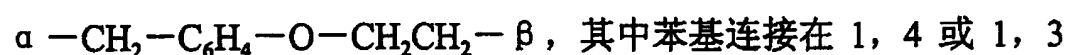
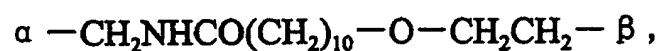
$\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-\beta$,

$\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-\beta$,

$\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_{10}H_{21})-SO_2-\beta$,



β , 其中 $r=1-6$,



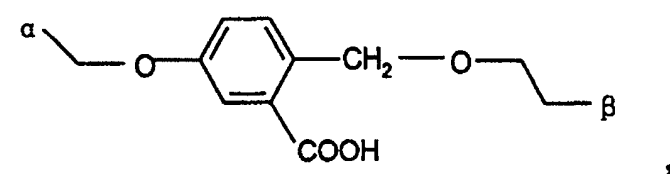
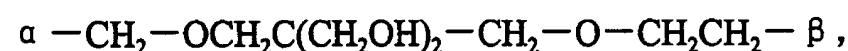
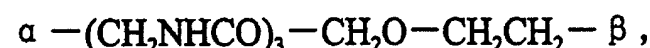
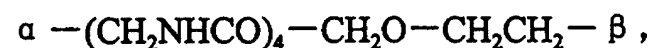
位上,

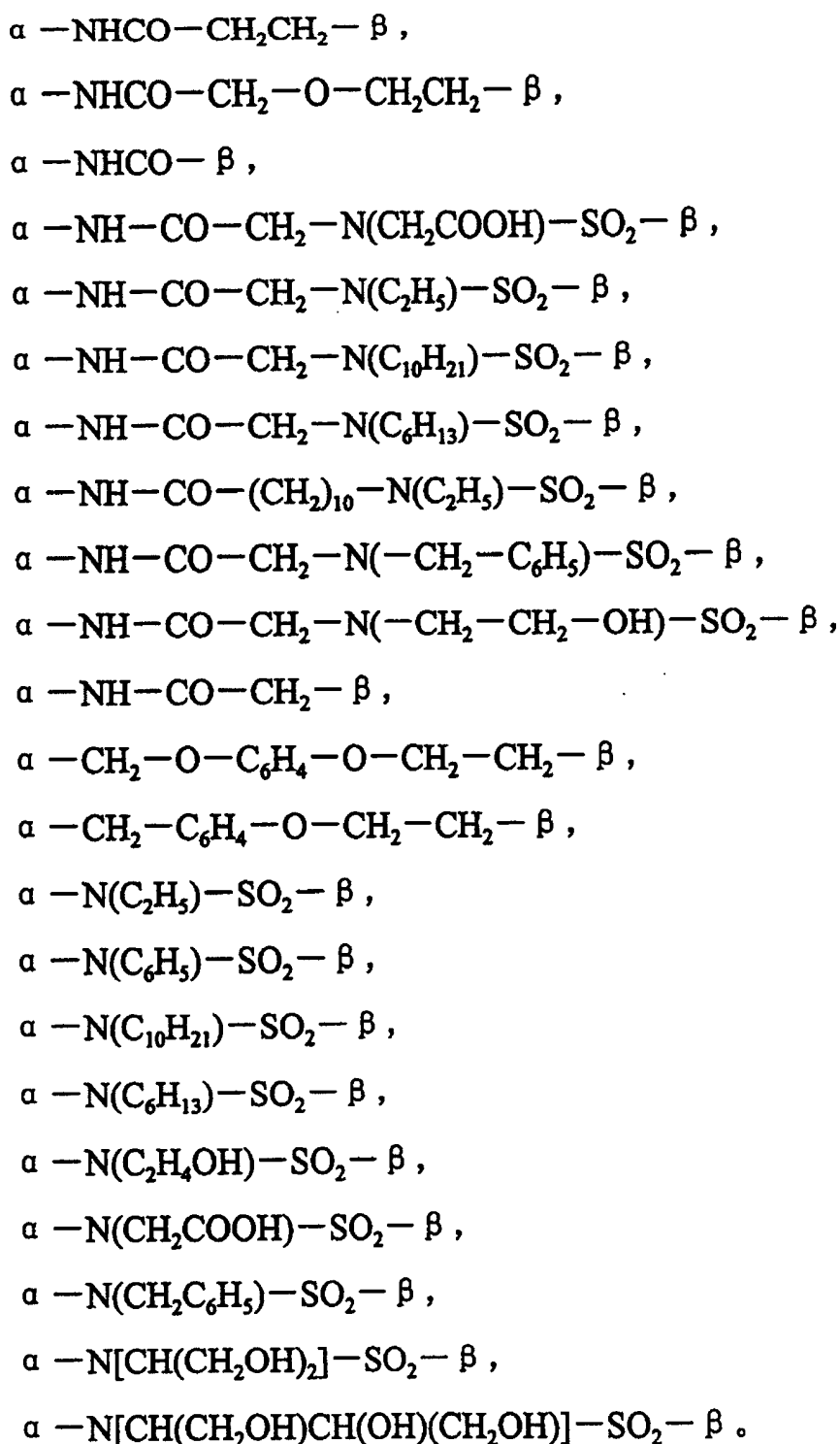


$\text{CH}_2 - \beta ,$

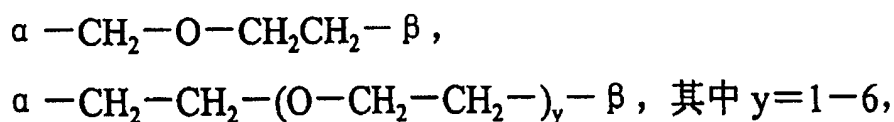


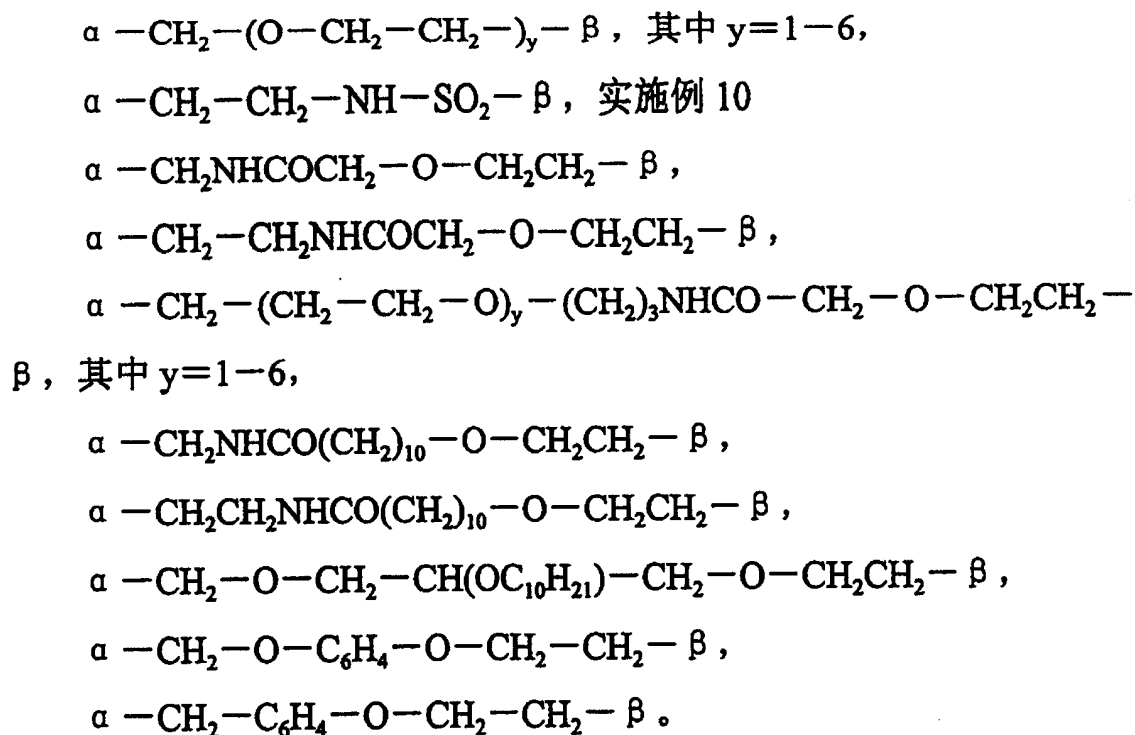
$\text{SO}_2\text{C}_8\text{H}_{17} - \beta ,$





优选的是:





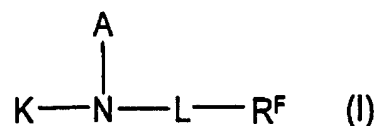
根据本发明特别优选的是在本发明说明书的实施例部分中提到的化合物的基团 L。

U 被认为是代表上述基团 L、优选和特别优选的基团，以及上述提到的亚烷基、优选和特别优选的基团，其条件是不必须存在 α 一位氮原子以及端部 (β 一位) SO_2 基团或 CO 基团。

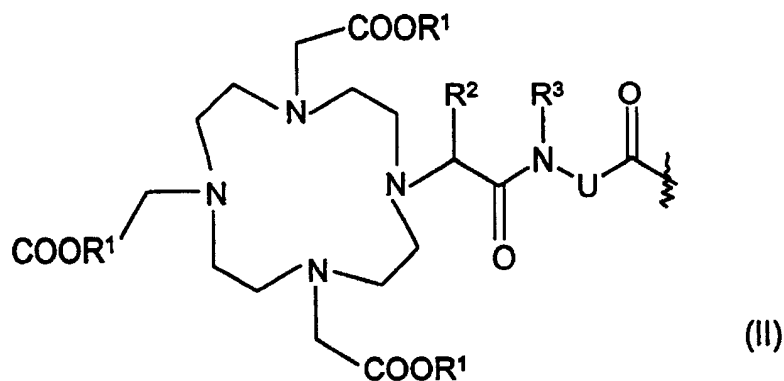
优选的 B^1 是氢、直链或支链 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基，所述 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基可任选地插有 1—5 个氧原子和/或任选地被 1—5 个羟基、1—2 个 COOH 基团、任选被 COOH 基团取代的苯基、苄基和/或 1—5 个 OR^4 基团取代，其中 R^4 代表氢原子或者 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基。

优选的基团 R^F 代表通式 $\text{C}_p\text{F}_{2p}\text{X}$ 的直链或支链全氟烷基，其中 $4 \leq p \leq 15$ ，而且 X 代表端部氟原子。

可根据以下方法制备通式 I 的本发明化合物：

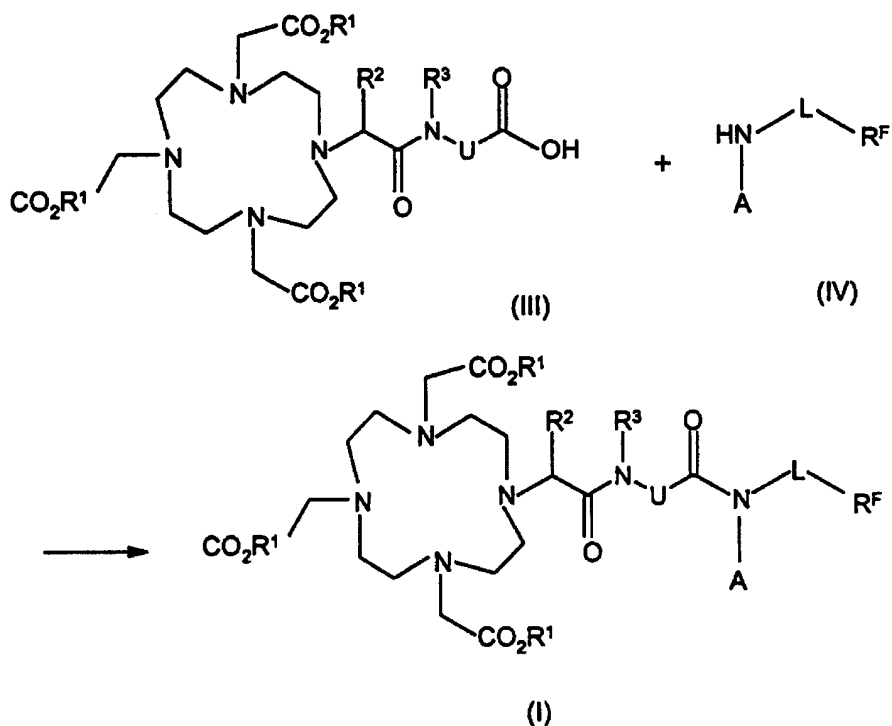


其中 K 代表配位剂或通式 II 的金属络合物。



方法 A

通式 III 的羧酸已包含金属等价物 R¹:



其中 R¹ 代表金属离子等价物并任选经原位活化的羧酸 III 与胺 IV 在偶联反应中反应，形成酰胺 I。

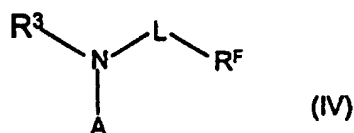
该制备金属络合物羧酸酰胺的方法公开在 DE 196 52 386 中。

在偶联反应中所用的金属络合物羧酸可任选包含保护形式的已有羧基和/或羟基，在上游反应步骤中可制备该金属络合物羧酸 III 的混合物以及至少一种增溶性物质，该物质的量相对于金属络合物羧酸为最多 5、

优选 0.5—2 摩尔当量，（例如通过蒸发浓缩、冻干或者喷雾干燥各成分的水溶液或水混溶性溶液，或者用有机溶剂从所述溶液中沉淀）分离，然后在 DMSO 中与脱水剂以及任选的偶联佐剂反应，并通过在 DMSO 悬浮液中添加增溶性物质，由金属络合物羧酸、脱水试剂以及任选的偶联佐剂原位形成。

根据其中一种方法制得的反应溶液在 0—50℃、优选在室温下保持 1—24 小时、优选 3—12 小时，用于预处理（酸活化）。

然后，添加通式 IV 的胺：



其中基团 R^3 、L、 R^F 和 A 与上述定义相同，在添加时可以不使用溶剂或者溶解在例如二甲基亚砷、醇、甲酰胺、二甲基甲酰胺、水或者上述溶剂的混合物中，所述醇例如是甲醇、乙醇、异丙醇或它们的混合物，优选在二甲基亚砷、水或者与水混合的溶剂中。对于酰胺偶联，所得到的反应溶液在 0—70℃、优选 30—60℃ 下保持 1—48 小时、优选 8—24 小时。

在有些情况下，在反应中使用盐形式的酰胺证明是有利的，例如盐酸盐或氢溴酸盐。为释放胺，添加碱，如三乙胺、二异丙基乙基胺、N—甲基吗啉、吡啶、三丙基胺、三丁基胺、氢氧化锂、碳酸锂、氢氧化钠或碳酸钠。

任选仍存在的保护基则可脱除。

反应产物可根据本领域技术人员已知的方法分离，优选用有机溶剂进行沉淀，优选的溶剂是丙酮、2—丁酮、乙醚、乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、异丙醇或它们的混合物。可例如通过色谱分离、结晶或超滤进行另外的纯制步骤。

作为增溶性物质，碱金属盐、碱土金属盐、三烷基铵盐、三烷基铵

盐、脲、N-羟基酰亚胺、羟基芳基三唑、取代的苯酚以及杂环胺的盐都是合适的。它们例如可以是：氯化锂、溴化锂、碘化锂、溴化钠、碘化钠、甲烷磺酸锂、甲烷磺酸钠、对甲苯磺酸锂、对甲苯磺酸钠、溴化钾、碘化钾、氯化钠、溴化镁、氯化镁、碘化镁、四乙基对甲苯磺酸铵、四甲基对甲苯磺酸铵、对甲苯磺酸吡啶、三乙基对甲苯磺酸铵、2-吗啉基乙基磺酸、4-硝基苯酚、3, 5-二硝基苯酚、2, 4-二氯苯酚、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、脲、四甲基脲、N-甲基吡咯烷酮、甲酰胺以及环脲，其中头5个是优选的。

作为脱水剂，可使用本领域已知的所有脱水剂。例如可使用碳化二亚胺或翁类化合物，如二环己基碳化二亚胺（DCC1）、1-乙基-3-（3-二甲基氨基丙基）-碳化二亚胺-盐酸盐（EDC）、苯并三唑-1-基氧基三（二甲基氨基）六氟磷酸磷（BOP）和 O-（苯并三唑-1-基）-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸 uronium（HBTU），优选 DCC1。

在文献中，例如描述了以下合适的方法：

- 活化羧酸：见 Houben-Weyl, 有机化学的方法（*Methoden der Organischen Chemie*），第 XV/2 卷，Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974（以及 J. Chem. Research (S) 1996, 302）。

- 用碳化二亚胺活化：R. Schwyzer 和 H. Kappeler, *Helv.* 46: 1550 (1963)。

- E. Wuensch 等人，第 100 卷：173 (1967)。

- 用碳化二亚胺/羟基琥珀酰亚胺活化：J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) 以及 J. Org. Chem. 53: 3583 (1988); *Synthesis* 453 (1972)。

- 酸酐法，2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉：B. Belleau 等人，J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1968); H. Kunz 等人，*Int. J. Pept. Prot. Res.*, 26: 493 (1985); 以及 J. R. Voughn, *Am. Soc.* 73: 3547 (1951)。

- 咪唑法：B. F. Gisin, R. B. Menifield, D. C. Tosteen, *Am. Soc.* 91:

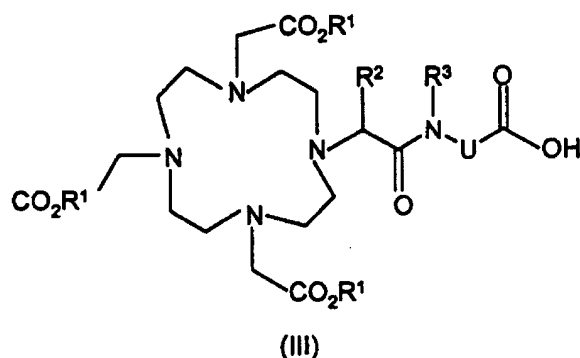
2691 (1969)。

- 酰氯法，亚硫酰氯：Helv., 42: 1653 (1959)。
- 草酰氯：J. Org. Chem., 29: 843 (1964)。

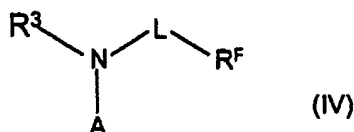
对于可任选使用的偶联辅剂，所有本领域技术人员已知的都是合适的 (Houben-Weyl, 有机化学的方法 (Methoden der Organischen Chemie), 第 XV/2 卷, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974)。例如可使用 4-硝基苯酚、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂-1-苯并三唑、3, 5-二硝基苯酚和五氟苯酚。优选 4-硝基苯酚和 N-羟基琥珀酰亚胺，在此特别优选第一个物质。

保护基的断裂可根据本领域技术人员已知的方法来进行，例如通过水解、氢解、在水-醇溶液中于 0-50°C 下用碱金属对酯进行碱性皂化、用矿物酸进行酸性皂化、或者在例如叔丁基醚时用三氟乙酸 (有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), 第 2 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991)、在苄基醚时用氢/钨/碳。

作为起始物的式 III 化合物的制备见 DE 196 52 386:

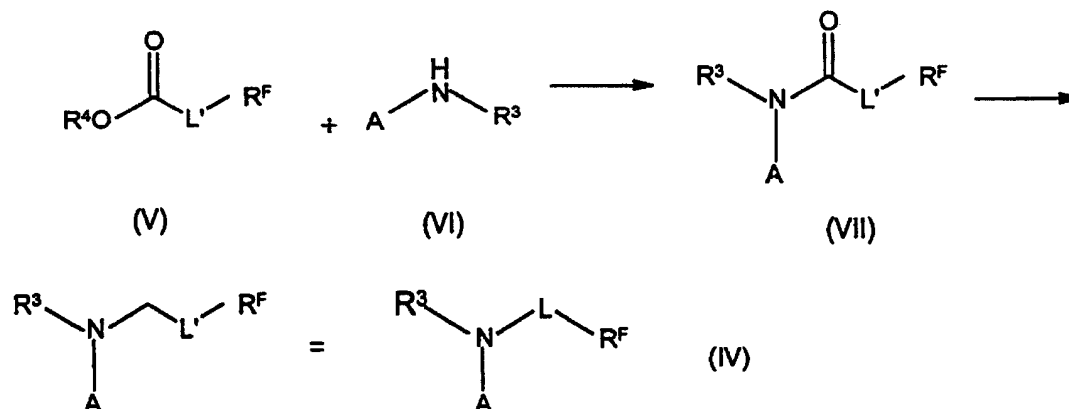


通式 IV 的胺



是市售商品 (Fluorochem, ABCR) 或者可根据以下方法由通式 V 的化

合物通过与通式 VI 的胺反应、然后还原通式 VII 的化合物而制得：



其中：

R^{F} 、A、L 和 R^3 与上述定义相同，而 L' 与基团 L 的定义相同，其中没有 α - CH_2 基团，而且

R^4 代表氢或甲基。

根据上述在文献中描述的活化羧酸 III 的方法，酸 V 在与胺 VI 反应之前活化。对于代表甲基的 R^4 ，可进行氨解。

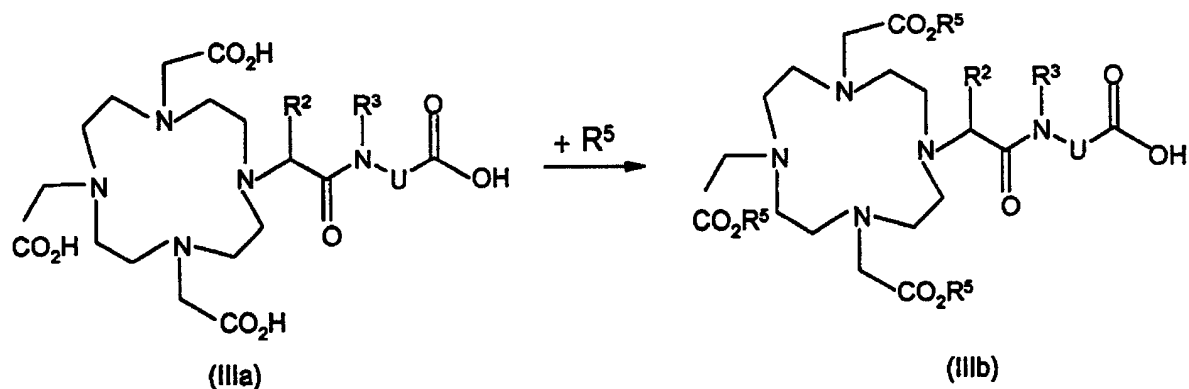
通式 V 的化合物是市售产品 (Fluorochem, ABCR) 或者是如 DE 196 03 033 所述进行制备。

通式 VI 的化合物是市售产品 (Fluorochem, ABCR) 或者根据以下文献中描述的方法来制备：Houben-Weyl, 有机化学的方法：XI/2 氮化合物 (Mothoden der Organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, 第 680 页；J. E. Rickman 和 T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96: 2268, 1974, 96: 2268；F. Chavez 和 A. D. Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54: 2990。

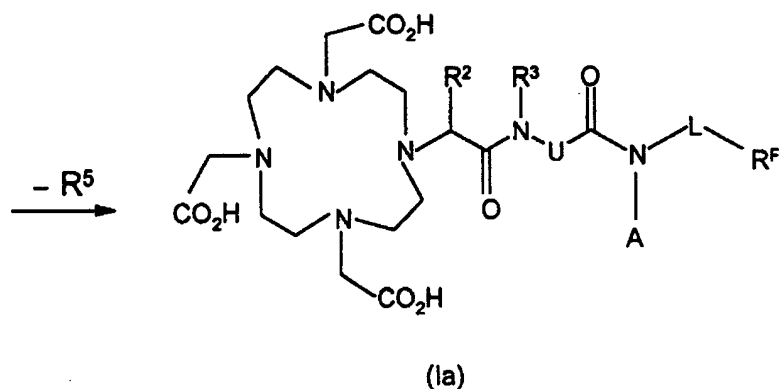
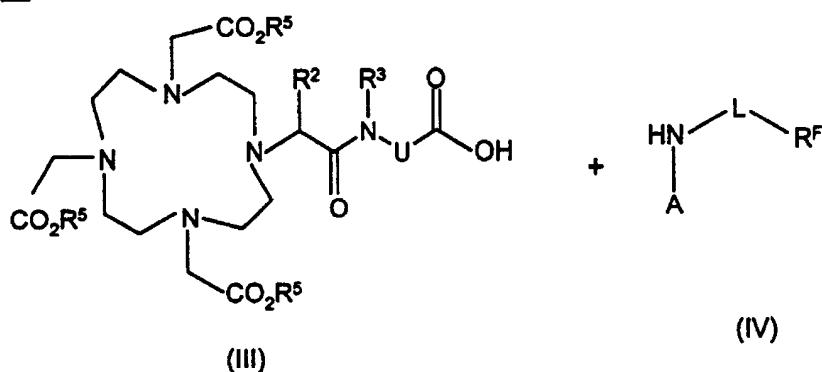
通式 IV 的化合物可按文献 (Helv. Chim. Acta, 77: 23 (1994)) 中已知的方法通过还原通式 VII 的化合物以及断裂保护基来制得，还原反应可例如用二硼烷或氢化铝锂进行。

方法 B:

作为起始物, 使用其中 R^1 为氢的通式 IIIa 羧酸, 其不包含任何金属离子等价物 R^1 。羧基根据本领域技术人员已知的方法进行保护, 得到通式 IIIb 的化合物, 其中 R^5 代表任何保护基。



对于羧基保护基, 以下基团是合适的: 直链或支链 C_1-C_6 烷基、芳基和芳烷基, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、二(对硝基苯基)一甲基以及三烷基甲硅烷基。优选的是叔丁基。



经保护的羧酸 IIIb 与通式 IV 胺的反应以及保护基的断裂是如方法 A 中所述进行的，并且在随后的步骤中，如在 DE 195 25 924 中所述，所得的羧酸 Ia 与至少一种具有所希望原子序数的元素的金属氧化物或者金属盐反应。

如果由方法 A 或 B 得到的金属络合物包含游离 COOH 基团，这些基团也可以生理相容性无机或有机碱的盐的形式存在。

然后借助例如钠、钾、锂、镁或钙的无机碱（例如氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）和/或有机碱如伯、仲和叔胺，如乙醇胺、吗啉、葡糖胺、N-甲基葡糖胺和 N，N-二甲基葡糖胺，以及碱性氨基酸如赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸，或者原始中性或酸性氨基酸的酰胺，对任选仍存在的游离羧基进行中和。

对于产生中性络合物，例如在酸性络合物盐的水溶液或悬浮液中添加足够的所希望的碱，以达到中和点。得到的溶液可真空蒸发至干。通过添加水混溶性溶剂来沉淀所形成的中性盐通常是有利的，所述溶剂例如是低级醇（甲醇、乙醇、异丙醇等）、低级酮（丙酮等）、极性醚（四氢呋喃、二恶烷、1，2-二甲氧基乙烷等），并由此得到容易分离和纯制的晶体。证明在反应混合物的络合期间添加所希望的碱是特别有利的，并由此节省反应步骤。

利用本发明的化合物，与用细胞外造影剂相比可实现更高的血液浓度。在 i. v. 给药后它们仅分散在血管内空间中，因此与细胞外造影剂相比具有决定性的优势。

通过肾由血液中消除，确保对整个机体产生较小的负担。

本发明化合物的特征在于具有更高的相容性，在三个连续的淋巴结站中更高的淋巴结浓度（这对于 i. v. 淋巴系造影术尤其有利）。因此它们尤其适合用于 MRT 淋巴造影术中。

根据本发明的化合物适合用于 NMR 诊断和 X 射线诊断而且还适合

放射诊断和放射治疗。

因此，本发明的目的还包括本发明的化合物在制备用于 NMR 诊断和 X 射线诊断以及用于放射诊断和放射治疗的造影剂中的应用。

本发明的目的还在于包括至少一种通式 I 的生理相容性化合物以及任选在药剂学中常规使用的添加剂的药物组合物。

制备根据本发明的药物组合物是按照本领域已知的方法进行的，其中根据本发明的络合物以及任选添加的药剂学中常规使用的添加剂，悬浮或者溶解在含水介质中，然后任选对悬浮液或溶液进行灭菌。合适的添加剂例如是生理无害的缓冲剂（如三甲胺）、配位剂的添加剂或者弱的络合物（如二亚乙基三胺五乙酸或者相应于根据本发明的金属络合物的 Ca 络合物），或者如果需要添加电解质如氯化钠，或者如果需要添加抗氧剂如抗坏血酸。

如果根据本发明的药物在水或者生理盐水溶液中的悬浮液或溶液是用于肠道或者非胃肠道给药或其他目的，它们可与一种或多种药剂学上常规使用的辅剂（例如甲基纤维素、乳糖、甘露醇）和/或表面活性剂（如卵磷脂、Tween®、Myrj®）和/或用于口味校正的调味剂（如精油）混合。

基本上无需分离络合物就可制得根据本发明的药物组合物。在任何情况下，在螯合时需要特别小心，以使根据本发明的络合物基本上没有未络合的毒性金属离子。

这可例如借助颜色指示剂例如二甲苯酚橙通过制备过程中的对照滴定来确保。因此，本发明还涉及制备络合物及其盐的方法。最后还需纯制经分离的络合物。

在体内给药根据本发明的药物时，后者可与合适的载体如血清或生理盐水溶液以及其他的蛋白如人血清白蛋白（HAS）一起给药。

根据本发明的药物通常是经由非胃肠道途径给药，优选 i. v.途径给

药。它们也可通过血管内或间隙/皮内途径给药，这取决于待研究的身体血管或组织。

根据本发明的药物组合物优选包含 $0.1 \mu\text{mol} - 1 \text{ mol/l}$ 的络合物，剂量通常为 $0.0001 - 5 \text{ mmol/kg}$ 。

以下实施例用于更为详细的说明本发明，而不是对本发明范围的限制。

实施例 1

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2-甲氧基)-乙基-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内，然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中，然后于 0°C 下滴加于 4.51 g (60 mmol) 2-甲氧基乙基胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0°C 下搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液，并充分搅拌 15 分钟。分离有机相，在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离（流动剂：二氯甲烷/丙酮=20:1）。

产率：30.28 g（理论值的 91%）的无色固体

元素分析：

计算：C 31.10 H 2.44 N 2.42 F 55.76

实测：C 30.87 H 2.58 N 2.35 F 55.51

b) N-(2-甲氧基乙基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷胺

30 g (51.79 mmol) 实施例 1a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋

喃中，然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫（在四氢呋喃中）。回流 16 小时。冷却至 0℃，滴加 200 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中，并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取三次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=20: 1）。

产率：26.93 g（理论值的 92%）的无色固体

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 31.87 H 2.85 N 2.48 F 57.14

实测：C 31.69 H 3.10 N 2.27 F 56.88

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-酸-N-（2-甲氧基乙基）-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂）-全氟十三烷基）-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 8.98 g（15.88 mmol）实施例 1b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g（30 mmol）的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：15.14 g（理论值的 81%）的无色、非晶形粉末

水含量: 5.7%

元素分析 (相对于无水物质):

计算: C 34.70 H 3.77 N 7.14 F 27.44 Gd 13.36

实测: C 34.51 H 3.94 N 7.02 F 27.25 Gd 13.18

实施例 2

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2, 3-二羟基丙基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0°C 下滴加于 5.47 g (60 mmol) 2, 3-二羟基丙基胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0°C 下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/乙醇=15:1)。

产率: 29.70 g (理论值的 87%) 的无色固体

元素分析:

计算: C 30.32 H 2.20 N 2.36 F 54.35

实测: C 30.12 H 2.41 N 2.18 F 54.15

b) N-(2, 3-二羟基丙基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

30 g (48.8 mmol) 实施例 2a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 50 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16

小时。冷却至 0℃，滴加 300 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中，并在 60℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取三次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/甲醇 = 15: 1）。

产率：24.07 g（理论值的 85%）的无色固体

元素分析：

计算：C 31.05 H 2.61 N 2.41 F 55.66

实测：C 31.91 H 2.78 N 2.33 F 55.47

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-N-（2, 3-二羟基丙基）-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂）-全氟十三烷基）-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 9.21 g（15.88 mmol）实施例 2b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g（30 mmol）的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：16.09 g（理论值的 85%）的无色、非晶形粉末

水含量：6.3%

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 34.26 H 3.64 N 7.05 F 27.10 Gd 13.19

实测：C 34.12 H 3.83 N 6.91 F 26.88 Gd 12.93

实施例 3

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(5-羟基-3-氧杂-戊基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内，然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中，然后于 0℃下滴加于 6.25 g (60 mmol) 5-羟基-3-氧杂戊基胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0℃下搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液，并充分搅拌 15 分钟。分离有机相，在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离（流动剂：二氯甲烷/丙酮 = 15: 1）。

产率：32.20 g（理论值的 92%）的无色固体

元素分析：

计算：C 31.54 H 2.65 N 2.30 F 53.01

实测：C 31.61 H 2.84 N 2.14 F 52.85

b) N-(5-羟基-3-氧杂-戊基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

30 g (49.24 mmol) 实施例 3a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中，然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫（在四氢呋喃中）。回流 16 小时。冷却至 0℃，滴加 200 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物放

入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中，并在 50℃ 下搅拌 10 小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取三次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=20:1）。

产率：26.09 g（理论值的 89%）的无色固体

元素分析：

计算：C 32.28 H 3.05 N 2.35 F 54.25

实测：C 32.12 H 3.21 N 2.18 F 54.09

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-N-（5-羟基-3-氧杂-戊基）-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂）-全氟十三烷基）-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 9.45 g (15.88 mmol) 实施例 3b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：16.10 g（理论值的 84%）的无色、非晶形粉末

水含量：5.7%

元素分析（相对于无水物质）：

计算: C 34.83 H 3.84 N 6.96 F 26.76 Gd 13.03

实测: C 34.65 H 3.96 N 6.84 F 26.62 Gd 12.91

实施例 4

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2-羟基乙基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0℃下滴加于 3.66 g (60 mmol) 2-氨基乙醇和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0℃下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 28.90 g (理论值的 89%)

元素分析:

计算: C 29.75 H 2.14 N 2.48 F 57.14

实测: C 29.61 H 2.29 N 2.37 F 57.01

b) N-(2-羟基乙基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

28 g (49.54 mmol) 实施例 4a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 50℃下搅拌 10 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中,

然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取三次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=15: 1）。

产率：25.12 g（理论值的 92%）的无色固体

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 30.50 H 2.56 N 2.54 F 58.59

实测：C 30.32 H 2.71 N 2.48 F 58.43

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-N-（2-羟基乙基）-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂）-全氟十三烷基）-胺-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂在 60℃下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 8.75 g（15.88 mmol）实施例 4b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g（30 mmol）的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：16.81 g（理论值的 91%）的无色、非晶形粉末

水含量：7.2%

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 34.08 H 3.64 N 7.23 F 27.77 Gd 13.52

实测：C 33.91 H 3.82 N 7.14 F 27.58 Gd 13.41

实施例 5

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 200 ml 二氯甲烷中, 然后于 0℃下向溶液中通入氨气 2 小时。在 0℃下再搅拌 4 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 27.82 g (理论值的 93%)

元素分析:

计算: C 27.66 H 1.55 N 2.69 F 61.97

实测: C 27.49 H 1.72 N 2.54 F 61.81

b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷胺盐酸盐

27 g (51.8 mmol) 实施例 5a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 400 ml 乙醇/100 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 60℃下搅拌 10 小时。真空蒸发至干, 残留物用少量的乙醇/乙醚重结晶。

产率: 26.75 g (理论值的 95%) 的无色晶体

元素分析:

计算: C 26.51 H 2.04 N 2.58 F 59.41 Cl 6.52

实测: C 26.37 H 2.21 N 2.46 F 59.25 Cl 6.38

c) 3, 6, 9, 12, 15-五氧杂十六烷酸-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基)-酰胺

14.24 g (50 mmol) 的 3, 6, 9, 12, 15-五氧杂十六烷酰氯于 0℃ 下滴加于 26.5 g (48.74 mmol) 实施例 5b 的标题化合物和 14.8 g (146.2 mmol) 三乙胺在 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在 0℃ 下搅拌 3 小时。添加 300 ml 的 5% 乙酸水溶液, 并充分混合 30 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮: 20: 1)。

产率: 32.03 g (理论值的 87%) 的无色油状物

元素分析:

计算: C 36.57 H 4.00 N 1.85 F 42.75

实测: C 36.46 H 4.12 N 1.76 F 42.53

d) N-(3, 6, 9, 12, 15-五氧杂十六烷基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-氧杂)-全氟十三烷基)-胺

31 g (41.03 mmol) 实施例 5c 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 25 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中, 然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取三次。在硫酸镁上干燥有机相, 真空蒸发至干, 然后在硅胶上色谱分离残留物 (流动剂: 二氯甲烷/2-丙醇=15: 1)。

产率: 27.68 g (理论值的 91%)

元素分析:

计算: C 37.26 H 4.35 N 1.89 F 43.56

实测: C 37.11 H 4.51 N 1.73 F 43.41

e) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-酸-[N-(3, 6, 9, 12, 15-五氧杂-十六烷基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60°C 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15°C, 并添加 11.77 g (15.88 mmol) 实施例 5d 的标题化合物。搅拌 10 分钟, 然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 18.05 g (理论值的 84%) 的无色、非晶形粉末

水含量: 6.2%

元素分析(相对于无水物质):

计算: C 37.28 H 4.47 N 6.21 F 23.87 Gd 11.62

实测: C 37.11 H 4.61 N 6.03 F 23.64 Gd 11.42

实施例 6

a) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-[(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-酸-[N-(13-氨基-4, 7, 13-三氧杂-癸基)-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂和 3.66 g (31.76 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺在 60°C 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15°C, 并添加 3.51 g (17 mmol) 的 N, N'-二环己基碳化二亚胺, 并在 15°C 下搅拌 5 小时。过滤溶液以分离脲。在滤液中添加 14.66 g (60 mmol) 的 1, 13-二氨基-4, 7, 13-三氧杂癸烷和 2.02 g (20 mmol) 的三乙胺, 然后在室温下搅拌 12 小时。将溶液倾倒在 1500 ml 乙醚/50 ml 正丁醇中, 并搅拌 30 分钟。过滤出沉淀的固体, 并在硅胶 RP-18 上进行色谱分离 (流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 12.66 g (理论值的 69%) 的无色、非晶形粉末

水含量: 3.5%

元素分析 (相对于无水物质):

计算: C 30.16 H 4.54 N 8.49 F 27.96 Gd 13.61

实测: C 30.02 H 4.68 N 8.35 F 27.81 Gd 13.45

b) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-一酸-[N-4, 7, 10, 17-四氧杂-14-氮杂-17-氧代-C₂₀-C₂₈-十七氟)-二十七烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆络合物

11.3 g (21.64 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸、0.85 g (20 mmol) 氯化锂和 4.95 g (43 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺在 25°C 下溶解于 150 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15°C, 并添加 6.19 g (30 mmol) 的 N, N'-二环己基碳化二亚胺, 然后在 15°C 下搅拌 5 小时。过滤溶液以分离脲。在滤液中添加 12.5 g (10.82 mmol) 实施例 6a 的标题化合物和 3.29 g (32.47 mmol) 的三乙胺, 然后在室温

下搅拌 12 小时。将溶液倾倒在 1300 ml 乙醚/100 ml 丙酮中，并搅拌 30 分钟。过滤出沉淀的固体，并在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：13.01 g（理论值的 90%）

水含量：6.7%

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 36.86 H 4.30 N 7.34 F 24.17 Gd 11.77

实测：C 36.68 H 4.41 N 7.25 F 24.03 Gd 11.55

实施例 7

1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基）-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂和 3.66 g（31.76 mmol）的 N-羟基琥珀酰亚胺在 60℃下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 3.51 g（17 mmol）的 N, N'-二环己基碳化二亚胺，然后在 15℃下搅拌 5 小时。过滤溶液以分离脲。在滤液中添加 8.63 g（15.88 mmol）实施例 5b 的标题化合物和 5.06 g（50 mmol）的三乙胺，然后在室温下搅拌 12 小时。将溶液倾倒在 1500 ml 乙醚/100 ml 丙酮中，并搅拌 30 分钟。过滤出沉淀的固体，并在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：13.86 g（理论值的 78%）的无色、非晶形粉末

水含量：9.3%

元素分析（相对于无水物质）：

计算: C 33.28 H 3.42 N 7.51 F 28.87 Gd 14.05

实测: C 33.12 H 3.61 N 7.37 F 28.69 Gd 13.89

实施例 8

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2, 3, 4, 5, 6-五羟基)-己基酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0℃下滴加于 10.87 g (60 mmol) 葡糖胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 150 ml 二氯甲烷/150 ml 二恶烷中的溶液内。在 0℃下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 8 小时。添加 400 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/甲醇=5:1)。

产率: 30.71 g (理论值的 78%)

元素分析:

计算: C 31.55 H 2.94 N 2.04 F 47.13

实测: C 31.44 H 3.09 N 1.97 F 47.01

b) N-(2, 3, 4, 5, 6-五羟基己基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

30 g (43.77 mmol) 实施例 8a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 50 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 48 小时。冷却至 0℃, 滴加 500 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 500 ml 乙醇/100 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 60℃下搅拌 15

小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 400 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 400 ml 的二氯甲烷分别萃取 5 次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/甲醇=3: 1）。

产率：19.69 g（理论值的 67%）的无色固体

元素分析：

计算：C 32.20 H 3.30 N 2.09 F 48.11

实测：C 32.05 H 3.43 N 1.97 F 47.93

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-{（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-[N-2, 3, 4, 5, 6-五羟基]-己基-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基）-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 15.88 g（15.88 mmol）实施例 8b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g（30 mmol）的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：16.10 g（理论值的 79%）的无色、非晶形粉末

水含量：6.3%

元素分析（相对于无水物质）：

计算: C 36.64 H 3.93 N 6.55 F 25.17 Gd 12.26

实测: C 34.49 H 4.13 N 6.48 F 25.03 Gd 12.11

实施例 9

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2, 2-二甲基-5-羟基-1, 3-dioxepan-6-基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0°C 下滴加于 9.67 g (60 mmol) 5-氨基-2, 2-二甲基-1, 3-dioxepan-6-醇和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0°C 下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 5 小时。添加 300 ml 的水, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=15: 1)。

产率: 27.62 g (理论值的 85%)

元素分析:

计算: C 34.30 H 3.03 N 2.11 F 48.54

实测: C 34.15 H 3.19 N 2.04 F 48.37

b) N-(1-羟甲基-2, 3-二羟基丙基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

27 g (40.58 mmol) 实施例 9a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 26 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 20 小时。冷却至 0°C, 滴加 300 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/100 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 60°C 下搅拌 6

小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 400 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 250 ml 的二氯甲烷分别萃取 5 次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/甲醇 = 6: 1）。

产率：20.09 g（理论值的 81%）的无色固体

元素分析：

计算：C 31.44 H 2.97 N 2.29 F 52.83

实测：C 31.26 H 3.11 N 2.18 F 52.67

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-1-酸-[N-1-羟甲基-2, 3-二羟基丙基]-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基）-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 9.71 g（15.88 mmol）实施例 9b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g（30 mmol）的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：13.40 g（理论值的 69%）的无色、非晶形粉末

水含量：9.1%

元素分析（相对于无水物质）：

计算: C 34.37 H 3.79 N 6.87 F 24.41 Gd 12.86

实测: C 34.18 H 3.95 N 6.71 F 24.25 Gd 12.70

实施例 10

a) 全氟辛基磺酸-N-[(2-苄基氧基羰基氨基)-乙基]-酰胺

40 g (173.4 mmol) 的 1-苄基氧基羰基氨基-2-氨基乙烷盐酸盐、87.1 g (173.4 mmol) 的全氟辛基氟化硫和 35.42 g (350 mmol) 的三乙胺在 80℃下加热 10 小时。冷却至室温, 然后直接在硅胶柱上进行色谱纯制(流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 42.22 g (理论值的 36%) 的无色固体

元素分析:

计算: C 31.97 H 1.94 N 4.14 F 47.75 S 4.74

实测: C 31.83 H 2.11 N 4.03 F 47.63 S 4.63

b) 全氟辛基磺酸-N-[(2-氨基)-乙基]-酰胺

30 g (44.36 mmol) 实施例 10a 的标题化合物溶解在 300 ml 甲醇中, 然后添加 5g 钯催化剂 (10%Pd/C), 并在室温下过夜氢化。过滤出催化剂, 并将滤液真空蒸发至干。

产率: 24.05 g (定量) 的无色固体

元素分析:

计算: C 22.15 H 1.30 N 5.17 F 59.57

实测: C 22.04 H 1.41 N 5.05 F 59.62

c) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)- -酸-N-[(2-全氟辛基磺酰基氨基)-乙基]-酰胺}-1, 4, 7, 10- -四氮杂环十二烷, 钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂和 3.66 g (31.76 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺在 60°C 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15°C, 并添加 3.51 g (17 mmol) 的 N, N'-二环己基碳化二亚胺, 然后在 15°C 下搅拌 5 小时。过滤溶液以分离脬。在滤液中添加 8.61 g (15.88 mmol) 实施例 10b 的标题化合物和 2.02 g (20 mmol) 的三乙胺, 然后在室温下搅拌 12 小时。将溶液倾倒在 1500 ml 乙醚/100 ml 丙酮中, 并搅拌 30 分钟。过滤出沉淀的固体, 并在硅胶 RP-18 上进行色谱分离 (流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 15.76 g (理论值的 86%) 的无色、非晶形粉末

水含量: 6.5%

元素分析 (相对于无水物质):

计算: C 30.19 H 3.06 N 8.50 F 27.99 Gd 13.63 S 2.78

实测: C 30.03 H 3.18 N 8.41 F 27.81 Gd 13.50 S 2.61

实施例 11

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2-苄氧基-羧基氨基-乙基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0°C 下滴加于 13.84 g (60 mmol) 1-苄氧基羰基胺-2-氨基-乙烷盐酸盐和 12.14 g (120 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0°C 下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 5 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸

镁上干燥，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离（流动剂：二氯甲烷/丙酮=20: 1）。

产率：33.30 g（理论值的 83%）的无色固体

元素分析：

计算：C 37.84 H 2.74 N 4.01 F 46.25

实测：C 37.67 H 2.89 N 3.88 F 46.11

b) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-[(2-氨基)-乙基]-酰胺

30 g (42.96 mmol) 实施例 11a 的标题化合物溶解在 500 ml 甲醇中，然后添加 5g 钯催化剂（10%Pd/C），并在室温下过夜氢化。过滤出催化剂，并将滤液真空蒸发至干。

产率：24.24 g（定量）的无色固体

元素分析：

计算：C 29.80 H 2.32 N 4.96 F 57.24

实测：C 29.67 H 2.41 N 4.88 F 57.15

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-{（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-N-[3-氮杂-6-氧杂-4-氧代-（C₉-C₁₆-十七氟）-十六烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂和 3.66 g (31.76 mmol) 的 N-羟基琥珀酰亚胺在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 3.51 g (17 mmol) 的 N, N'-二环己基碳化二亚胺，然后在 15℃ 下搅拌 5 小时。过滤溶液以分离脲。在滤液中添加 8.96 g (15.88 mmol) 实施例 11b 的标题化合

物和 2.02 g (20 mmol) 的三乙胺, 然后在室温下搅拌 12 小时。将溶液倾倒在 1500 ml 乙醚/100 ml 丙酮中, 并搅拌 30 分钟。过滤出沉淀的固体, 并在硅胶 RP-18 上进行色谱分离 (流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 15.31 g (理论值的 82%) 的无色、非晶形粉末

水含量: 6.4%

元素分析 (相对于无水物质):

计算: C 33.71 H 3.51 N 8.34 F 27.46 Gd 13.37

实测: C 33.61 H 3.63 N 8.17 F 27.31 Gd 13.20

实施例 12

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十一烷酸-N-[(2-羟基)-乙基]-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 24.25 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0°C 下滴加于 3.66 g (60 mmol) 乙醇胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0°C 下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 24.86 g (理论值的 93%) 的无色固体

元素分析:

计算: C 30.98 H 2.60 N 3.01 F 53.09

实测: C 30.71 H 2.81 N 2.87 F 52.82

b) N—(2-羟基乙基)—N—(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H—3-氧杂—全氟十一烷基)—胺

24 g (51.59 mmol) 实施例 12a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中，然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫（在四氢呋喃中）。回流 12 小时。冷却至 0℃，滴加 200 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中，并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取 5 次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=20: 1）。

产率：20.95 g（理论值的 90%）的无色固体

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 31.94 H 3.13 N 3.10 F 54.73

实测：C 31.71 H 3.31 N 3.01 F 54.58

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-{（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-酸-N-[(2-羟基)-乙基-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂—全氟十一烷基)-酰胺]}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1-钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 8.98 g (15.88 mmol) 实施例 12b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在

少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：14.01 g（理论值的 83%）的无色、非晶形粉末

元素分析：

计算：C 35.03 H 3.98 N 7.91 F 23.24 Gd 14.79

实测：C 34.85 H 4.19 N 7.75 F 23.05 Gd 14.58

实施例 13

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(3, 6, 9, 12-四氧杂-十三烷基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 24.25 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十一烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内，然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中，然后于 0℃下滴加于 12.44 g (60 mmol) 3, 6, 9, 12-四氧杂-十三烷基胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0℃下搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液，并充分搅拌 15 分钟。分离有机相，在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离（流动剂：二氯甲烷/丙酮=15: 1）。

产率：31.61 g（理论值的 90%）的无色固体

元素分析：

计算：C 37.33 H 4.29 N 2.29 F 40.40

实测：C 37.15 H 4.41 N 2.12 F 40.18

b) N-(3, 6, 9, 12-四氧杂十三烷基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十一烷基)-胺

31 g (50.7 mmol) 实施例 13a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中，然后添加 32 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫（在四氢呋喃中）。回流 16 小时。冷却至 0℃，滴加 200 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中，并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=20: 1）。

产率：28.17 g（理论值的 93%）的无色固体

元素分析（相对于无水物质）：

计算：C 38.20 H 4.72 N 2.34 F 41.34

实测：C 38.05 H 4.83 N 2.40 F 41.50

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-
一酸-N-[(3, 6, 9, 12-四氧杂)-十三烷基-N-(1H, 1H, 2H,
2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十一烷基]-酰胺]-1, 4, 7,
10-四氮杂环十二烷-钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4,
7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76
mmol) 氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并
添加 9.49 g (15.88 mmol) 实施例 13b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然
后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢
喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙
醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在
少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：
四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率: 16.13 g (理论值的 84%)

元素分析:

计算: C 37.75 H 4.67 N 6.95 F 20.43 Gd 13.01

实测: C 37.91 H 4.81 N 6.83 F 20.60 Gd 13.15

实施例 14

a) 2-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-氨基-乙酸-叔丁基酯

于 50℃下将 6.523 g (40 mmol) 的溴乙酸叔丁基酯滴加在 32.0 g (58.65 mmol) 实施例 5b 的标题化合物和 24.89 g (180 mmol) 碳酸钾于 300 ml 乙腈中的溶液内, 并在该温度下搅拌 3 小时。添加 300 ml 二氯甲烷, 过滤出沉淀盐, 然后真空蒸发滤液至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/2-丙醇=20: 1)。

产率: 28.11 g (理论值的 85%) 的无色固体

元素分析:

计算: C 34.80 H 3.24 N 2.25 F 51.98

实测: C 34.98 H 3.31 N 2.20 F 52.16

b) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-酸-N-[(叔丁基氧基羰基甲基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60℃下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃, 并添加 9.87 g (15.88 mmol) 实施例 14a 的标题化合物。搅拌 10 分钟, 然

后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 16.64 g (理论值的 85%)

元素分析:

计算: C 36.04 H 3.92 N 6.82 F 26.19 Gd 12.72

实测: C 35.92 H 3.83 N 6.91 F 26.29 Gd 12.84

c) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-一酸-N-[(羧基甲基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-一钆络合物

10 g (8.11 mmol) 实施例 14b 的标题化合物溶解在 50 ml 三氟乙酸中, 然后在室温下搅拌 5 小时。真空蒸发至干, 残留物然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。蒸发浓缩包含产物的馏分后, 残留物溶解在水中, 并用 5% 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 7.2。过滤溶液, 并将滤液冻干。

产率: 10.48 g (理论值的 91%)

元素分析(相对于无水物质):

计算: C 33.06 H 3.28 N 7.01 F 26.94 Gd 13.12 Na 1.92

实测: C 33.19 H 3.40 N 7.20 F 27.14 Gd 13.25 Na 2.00

实施例 15

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2-羟

基乙基) - 酰胺

将 2.96 g (74 mmol) 氢化钠 (60% 氢化钠在石蜡油中) 在 300 ml 四氢呋喃中的溶液添加在 32 g (56.61 mmol) 实施例 4a 的标题化合物中, 并在氮气中于室温下搅拌 3 小时。将 7.67 g (74 mmol) 溴乙酸叔丁基酯溶解在 20 ml 四氢呋喃中, 然后滴加, 并在 50°C 下搅拌 5 小时。添加 50 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/2-丙醇=20: 1)。

产率: 23.46 g (理论值的 61%)

元素分析:

计算: C 35.36 H 3.26 N 2.06 F 47.54

实测: C 35.52 H 3.40 N 2.17 F 47.40

b) N- (1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基) -N-[4-叔丁氧基羰基-3-氧杂) -丁基]-胺

35.0 g (51.52 mmol) 实施例 15a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0°C, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 40°C 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中, 然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相, 真空蒸发至干, 然后在硅胶上色谱分离残留物 (流动剂: 二氯甲烷/2-丙醇=20: 1)。

产率: 31.88 g (理论值的 93%)

元素分析:

计算: C 36.10 H 3.64 N 2.11 F 48.54

实测: C 35.90 H 3.75 N 2.20 F 48.71

c) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-酸-N-[(叔丁氧基羰基-3-氧杂)-丁基]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60℃下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃, 并添加 10.57 g (15.88 mmol) 实施例 15b 的标题化合物。搅拌 10 分钟, 然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 16.63 g (理论值的 82%)

元素分析:

计算: C 36.68 H 4.10 N 6.58 F 25.29 Gd 12.31

实测: C 36.81 H 4.20 N 6.41 F 25.40 Gd 12.19

d) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-酸-[N-(4-羧基-3-氧杂)-丁基]-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆络合物

12 g (9.40 mmol) 实施例 15c 的标题化合物溶解在 50 ml 三氟乙酸中, 然后在室温下搅拌 5 小时。真空蒸发至干, 残留物然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。蒸发

浓缩包含产物的馏分后，残留物溶解在水中，并用 5%氢氧化钠水溶液调节 pH 为 7.2。过滤溶液，并将滤液冻干。

产率：11.41 g (理论值的 92%)

水含量：5.8%

元素分析 (相对于无水物质)：

计算：C 33.82 H 3.49 N 6.76 F 25.98 Gd 12.65 Na 1.85

实测：C 33.95 H 3.60 N 6.88 F 26.15 Gd 12.49 Na 1.93

实施例 16

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内，然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中，然后于 0℃下滴加于 32.62 g (60 mmol) 实施例 5b 的标题化合物和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0℃下搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 10% 盐酸水溶液，并充分搅拌 15 分钟。分离有机相，在硫酸镁上干燥，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂：二氯甲烷/丙酮 = 15: 1)。

产率：52.87 g (理论值的 91%)

元素分析：

计算：C 28.50 H 1.49 N 1.38 F 63.87

实测：C 28.65 H 1.61 N 1.50 F 64.01

b) N-二(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基)-胺

52 g (51.42 mmol) 实施例 16a 的标题化合物溶解在 500 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫(在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 400 ml 乙醇/70 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 400 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中, 然后用 400 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相, 真空蒸发至干, 然后在硅胶上色谱分离残留物(流动剂: 二氯甲烷/2-丙醇=20: 1)。

产率: 47.18 g (理论值的 92%) 的无色固体

元素分析:

计算: C 28.90 H 1.72 N 1.40 F 64.77

实测: C 30.03 H 1.81 N 1.55 F 65.00

**c) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-[(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-
-酸-N-二(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟
十三烷基)-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钪络合物**

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钪络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃, 并添加 15.84 g (15.88 mmol) 实施例 16b 的标题化合物。搅拌 10 分钟, 然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动

剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率：20.95 g (理论值的 82%)

元素分析：

计算：C 32.10 H 2.82 N 5.22 F 40.14 Gd 9.77

实测：C 29.87 H 2.91 N 5.09 F 40.28 Gd 9.98

实施例 17

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(5-羟基-3-氧杂-戊基)-酰胺

将 2.80 g (70 mmol) 氢化钠 (60%氢化钠在石蜡油中) 在 300 ml 四氢呋喃中的溶液添加在 32 g (52.521 mmol) 实施例 3a 的标题化合物中，并在氮气中于室温下搅拌 3 小时。将 9.68 g (70 mmol) 溴乙酸叔丁基酯溶解在 20 ml 四氢呋喃中，然后滴加，并在 50℃下搅拌 5 小时。添加 50 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=20: 1)。

产率：19.31 g (理论值的 59%)

元素分析：

计算：C 32.76 H 2.91 N 2.25 F 51.82

实测：C 32.98 H 2.99 N 2.36 F 51.98

b) N-(3, 6-二氧杂-庚基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

32 g (51.34 mmol) 实施例 17a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中，然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃，滴加 200 ml 的甲醇，然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中，并在 40℃下搅拌 8

小时。真空蒸发至干，残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中，然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相，真空蒸发至干，然后在硅胶上色谱分离残留物（流动剂：二氯甲烷/2-丙醇=20: 1）。

产率：28.47 g（理论值的 91%）

元素分析：

计算：C 33.51 H 3.31 N 2.30 F 53.01

实测：C 33.63 H 3.41 N 2.21 F 52.87

c) 1, 4, 7-三（羧酸甲基）-10-[（3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基）-一酸-N-（3, 6-二氧杂）-庚基-N-（1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基）-酰胺]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷，钆络合物

10 g（15.88 mmol）的 10-[1-（羧甲基氨甲酰基）-乙基]-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g（31.76 mmol）氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃，并添加 9.68 g（15.88 mmol）实施例 17b 的标题化合物。搅拌 10 分钟，然后添加 7.42 g（30 mmol）的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物，将其溶解在少量乙醇/水的混合物中，然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离（流动剂：四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度）。

产率：16.09 g（理论值的 83%）

元素分析：

计算：C 35.41 H 3.96 N 6.88 F 26.45 Gd 12.88

实测：C 35.57 H 4.11 N 6.72 F 26.58 Gd 12.97

实施例 18

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-(己基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0℃ 下滴加于 6.07 g (60 mmol) 正己胺和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0℃ 下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 30.95 g (理论值的 89%)

元素分析:

计算: C 35.72 H 3.33 N 2.31 F 53.35

实测: C 35.60 H 3.45 N 2.43 F 53.63

b) N-(己基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

31 g (51.21 mmol) 实施例 18a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 300 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 300 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中, 然后用 300 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相, 真空蒸发至干, 然后在硅胶上色谱分离残留物 (流动剂: 二氯甲烷/2-丙

醇=20: 1)。

产率: 28.16 g (理论值的 93%)

元素分析:

计算: C 36.56 H 3.75 N 2.37 F 54.62

实测: C 36.40 H 3.82 N 2.27 F 54.81

c) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-
-酸-[N-(己基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-
3-氧杂-全氟十三烷基)-酰胺]}-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆
络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4,
7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76
mmol) 氯化锂在 60°C 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15°C, 并
添加 10.98 g (15.88 mmol) 实施例 18b 的标题化合物。搅拌 10 分钟,
然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二
氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml
乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解
在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动
剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 16.29 g (理论值的 84%)

元素分析:

计算: C 36.94 H 4.19 N 6.99 F 26.85 Gd 13.07

实测: C 37.18 H 4.31 N 7.18 F 26.67 Gd 13.19

实施例 19

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸-N-[(10-

叔丁氧基羰基)-癸基]-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 30 g (57.45 mmol) 的 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷酸于 300 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0℃下滴加于 15.45 g (60 mmol) 11-氨基-十一烷酸叔丁基酯和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0℃下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 42.04 g (理论值的 92%)

元素分析:

计算: C 42.58 H 4.76 N 1.84 F 42.41

实测: C 42.74 H 4.90 N 1.73 F 42.61

b) N-(10-叔丁氧基羰基-癸基)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-胺

39 g (51.21 mmol) 实施例 19a 的标题化合物溶解在 300 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 400 ml 乙醇/70 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 40℃下搅拌 8 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 350 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中, 然后用 400 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相, 真空蒸发至干, 然后在硅胶上色谱分离残留物 (流动剂: 二氯甲烷/2-丙醇=20: 1)。

产率: 34.84 g (理论值的 91%)

元素分析:

计算: C 43.38 H 5.12 N 1.87 F 43.20

实测: C 43.22 H 5.23 N 1.96 F 43.33

c) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-
-酸-[N-(10-叔丁氧基羰基)-癸基-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H,
4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基)-酰胺]}-1, 4, 7, 10-四氮
杂环十二烷, 钆络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10-[1-(羧甲基氨甲酰基)-乙基]-1, 4,
7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7-三乙酸的钆络合物及 1.35 g (31.76
mmol) 氯化锂在 60℃下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃, 并
添加 11.87 g (15.88 mmol) 实施例 19b 的标题化合物。搅拌 10 分钟,
然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二
氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml
乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解
在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离(流动
剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 17.92 g (理论值的 83%)

元素分析(相对于无水物质):

计算: C 40.65 H 4.89 N 6.18 F 23.76 Gd 11.57

实测: C 40.81 H 4.99 N 6.32 F 23.94 Gd 11.73

d) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-
-酸-[N-(10-羧基)-癸基-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H,
5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺]}-1, 4, 7, 10-四氮杂环
十二烷, 钆络合物, 钠盐

12 g (8.83 mmol) 实施例 19c 的标题化合物溶解在 50 ml 三氟乙酸中, 然后在室温下搅拌 5 小时。真空蒸发至干, 残留物然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离 (流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。蒸发浓缩包含产物的馏分后, 残留物溶解在水中, 并用 5% 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 7.2。过滤溶液, 并将滤液冻干。

产率: 12.48 g (理论值的 92%)

水含量: 6.2%

元素分析 (相对于无水物质):

计算: C 38.07 H 4.34 N 6.34 F 24.37 Gd 11.87 Na 1.73

实测: C 37.89 H 4.44 N 6.22 F 24.51 Gd 12.01 Na 1.80

实施例 20

a) 15-苄基-3, 6, 9, 12, 15-五氧杂-十六烷酸-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基)-酰胺

8.90 g (70 mmol) 的草酰氯添加在 19.67 g (57.45 mmol) 的 15-苄基-3, 6, 9, 12, 15-五氧杂-十六烷酸于 250 ml 二氯甲烷中的溶液内, 然后在室温下搅拌 12 小时。真空蒸发至干。残留物溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 然后于 0°C 下滴加于 32.62 g (60 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂-全氟十三烷基胺盐酸盐和 6.07 g (60 mmol) 三乙胺在 200 ml 二氯甲烷中的溶液内。在 0°C 下搅拌 3 小时, 然后在室温下搅拌 6 小时。添加 300 ml 的 5% 盐酸水溶液, 并充分搅拌 15 分钟。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 然后真空蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱分离 (流动剂: 二氯甲烷/丙酮=20: 1)。

产率: 44.91 g (理论值的 85%) 的无色固体

元素分析:

计算: C 41.89 H 4.12 N 1.68 F 38.84

实测: C 42.02 H 4.25 N 1.83 F 39.07

b) N—(15—苄基—3, 6, 9, 12, 15—五氧杂—十六烷基)—N—(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H—3—氧杂全氟十三烷基)—胺

43 g (51.72 mmol) 实施例 20a 的标题化合物溶解在 400 ml 四氢呋喃中, 然后添加 31 ml 的 10 M 硼烷二甲基硫 (在四氢呋喃中)。回流 16 小时。冷却至 0℃, 滴加 200 ml 的甲醇, 然后真空蒸发至干。残留物放入 400 ml 乙醇/50 ml 10% 盐酸水溶液的混合物中, 并在 40℃ 下搅拌 8 小时。真空蒸发至干, 残留物溶解在 350 ml 的 5% 氢氧化钠水溶液中, 然后用 400 ml 的二氯甲烷分别萃取 3 次。在硫酸镁上干燥有机相, 真空蒸发至干, 然后在硅胶上色谱分离残留物 (流动剂: 二氯甲烷/2—丙醇=20: 1)。

产率: 39.32 g (理论值的 93%)

元素分析:

计算: C 42.60 H 4.12 N 1.68 F 38.84

实测: C 42.45 H 4.23 N 1.57 F 38.99

c) 1, 4, 7—三(羧酸甲基)—10—{(3—氮杂—4—氧代—己烷—5—基)—酸—[N—(15—苄基—3, 6, 9, 12, 15—五氧杂)—十六烷基—N—(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H—3—氧杂)—全氟十三烷基)—酰胺]}—1, 4, 7, 10—四氮杂环十二烷, 钪络合物

10 g (15.88 mmol) 的 10—[1—(羧甲基氨甲酰基)—乙基]—1, 4, 7, 10—四氮杂环十二烷—1, 4, 7—三乙酸的钪络合物及 1.35 g (31.76 mmol) 氯化锂在 60℃ 下溶解于 100 ml 二甲基亚砜中。冷却至 15℃, 并添加 12.98 g (15.88 mmol) 实施例 20b 的标题化合物。搅拌 10 分钟,

然后添加 7.42 g (30 mmol) 的 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1, 2-二氢喹啉。在室温下搅拌 12 小时。将该溶液倾倒在 200 ml 丙酮/1300 ml 乙醚的混合物中, 然后在室温下搅拌 2 小时。过滤出沉淀物, 将其溶解在少量乙醇/水的混合物中, 然后在硅胶 RP-18 上进行色谱分离 (流动剂: 四氢呋喃/乙腈/水构成的梯度)。

产率: 18.84 g (理论值的 83%)

元素分析:

计算: C 40.34 H 4.51 N 5.88 F 22.60 Gd 11.00

实测: C 40.50 H 4.62 N 5.76 F 22.73 Gd 11.16

d) 1, 4, 7-三(羧酸甲基)-10-{(3-氮杂-4-氧代-己烷-5-基)-
一酸-[N-(14-羟基-3, 6, 9, 12-四氧杂)-十四烷基-N-(1H,
1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-氧杂)-全氟十三烷基]-酰胺}
-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷, 钆络合物

12 g (8.40 mmol) 实施例 20c 的标题化合物溶解在 150 ml 甲醇中, 然后添加 1.0 g 的钯催化剂 (10%Pd/C), 并在室温下氢化过夜。过滤出催化剂, 然后将滤液真空蒸发至干。

产率: 10.13 g (理论值的 95%)

元素分析:

计算: C 38.80 H 4.61 N 1.10 F 25.45 Gd 12.39

实测: C 38.87 H 4.73 N 1.20 F 25.58 Gd 12.50

实施例 21

实施例 4c 和 5e 的化合物与 Dy-DTPA 的体内对比

使用三只 350 g 的雄性 (Schering-SPF) 大鼠作为试验动物。向每只动物静脉内给药 0.33-0.37 ml (各种情况下都是 100 mmol/l) 以下造

影剂溶液：含全氟烷基的化合物与（Dy-DTPA）的络合物各 1 份的混合物。给药剂量各种情况下都是 $100 \mu\text{mol}$ 的 Gd 或 Dy 每公斤体重。通过颈总动脉中的插管在以下时间采取血样：1、3、5、10、15、20、30、45、60、90、120 min p.i.。在所得的血样中，使用原子发射光谱法（ICP—AES）平行测量各种情况下钆（Gd）和镱（Dy）的浓度。通过不同标记在相同的动物中比较仍存留于血液空间中的注射化合物（含 Gd 和全氟烷基的化合物与含 Dy 的对比物质）的比例。使用特定软件（Topfit 程序）由血液浓度计算 α —和 β —半衰期、分布体积以及总清除率。这些数据产生以下信息：存留在血管内空间中的化合物、机体中的分布比例以及消除。

结果：在所有检测时间，与细胞外造影剂（Dy-DTPA）相比，含全氟烷基的化合物（实施例 4c 或 5e 中的物质）都得到更高的血液浓度。在此方面，参见图 1 和 2：

图 1，图片 1 显示了在向大鼠（ $n=3$ ）静脉内给药 $100 \mu\text{mol}$ 每公斤体重的剂量后，Gd（实施例 5e）的含全氟烷基的化合物和 Dy（Dy-DTPA）的血液浓度（剂量的%）。

在表 1 中，在向大鼠（ $n=3$ ）静脉内给药 $100 \mu\text{mol}$ 每公斤体重的剂量后，实施例 5e）和 Dy-DTPA 的药代动力学参数（血浆）如下所示：

表 1

		5e	Dy-DTPA
$\alpha - t_{1/2}$	min	3.77 ± 0.75	2.19 ± 0.59
$\beta - t_{1/2}$	min	102.29 ± 24.48	62.59 ± 37.47
Vd ss	L/kg	0.16 ± 0.03	0.29 ± 0.09
总清除率	ml/min · kg	1.22 ± 0.05	4.24 ± 1.52

图 2, 图片 2 显示了在向大鼠 ($n=3$) 静脉内给药 $100\ \mu\text{mol}$ 每公斤体重的剂量后, Gd (实施例 4c) 的含全氟烷基的化合物) 和 Dy (Dy-DTPA) 的血液浓度 (剂量的%)。

表 2

		4c	Dy-DTPA
$\alpha - t_{1/2}$	min	1.01 ± 0.32	0.89 ± 0.32
$\beta - t_{1/2}$	min	79.68 ± 12.26	21.37 ± 2.18
$V_d\ ss$	L/kg	0.12 ± 0.00	0.15 ± 0.03
总清除率	ml/min · kg	1.14 ± 0.19	5.77 ± 1.08

在向大鼠 ($n=3$) 静脉内给药 $100\ \mu\text{mol}$ 每公斤体重的剂量后, 实施例 4c) 和 Dy-DTPA 的药代动力学参数 (血浆) 如表 2 所示。

含全氟烷基的化合物 (实施例 4c 和 5e 中的化合物) 具有更高的血液浓度表明, 与 Dy-DTPA 相比 (参见表 1 和 2 中的 $V_d\ ss$) 具有显著更小的分布体积, 也就是说, 这些含全氟烷基的化合物不象 Dy-DTPA 那样分散在血管内的空间 (血管) 以及细胞外空间, 相反大部分仅分散在血管内空间中 (特别是在早期)。随后, 含全氟烷基的化合物的血液浓度下降, 但消除时间或者 β 一半衰期比其他血池剂 (blood-pool agent) 明显更短。含全氟烷基的化合物的总血液清除率仅略小于 Dy-DTPA, 这表明相对较好的肾消除。

实施例 21 中描述的含全氟烷基的化合物从血液中更有效地消除 (通过肾), 但是如 Dy-DTPA 的细胞外造影剂表现出更小的分布体积。

实施例 22**豚鼠中的淋巴结浓度**

向经刺激的豚鼠（完全 Freund 佐剂，在右和左上、下肢分别为 0.1 ml i.m.；给药测试物质前 2 周）皮下给药（10 μ mol 总钆每公斤体重，后爪 s.c.）后 30 和 90 分钟研究不同的含全氟烷基的钆络合物在三个连续淋巴结站（膝(popliteal)、腹股沟和髂骨）中的淋巴结浓度。在此方面，得到如下结果（使用 ICP—AES 测定钆浓度）：

物质	淋巴结消除 时间	在三个连续淋巴结站中的钆含量[μ mol]		
		(%剂量/g 组织)		
实施例		膝	腹股沟	髂骨
7	30 分钟	452 μ mol/l 13.1%	181 μ mol/l 5.2%	228 μ mol/l 6.6%
6b	30 分钟	442 μ mol/l 12.6%	339 μ mol/l 9.6%	322 μ mol/l 9.1%
5e	30 分钟	581 μ mol/l 16.9%	166 μ mol/l 4.8%	111 μ mol/l 3.2%
3c	90 分钟	346 μ mol/l 10.1%	184 μ mol/l 5.4%	171 μ mol/l 5.0%

实施例 23**间隙给药造影剂后的淋巴结显影（MRT）**

图 3 和 4 显示了膝、腹股沟和髂骨淋巴结在皮下给药（豚鼠，后爪，）实施例 5e（图 3：图片 3 和图片 4）或者实施例 3c（图 4：图片 5 和图片 6）的物质（各种情况下都是 10 μ mol 的 Gd 每公斤体重）之前（图片 3：前造影）以及之后 15 或 30 分钟（图片 4）的 MR 图象。T₁ 加权

的梯度回波图象 (TR 10 ms, flash outphase, TE 5ms, α 40°) 表明与非注射体侧或者预造影图象相比, 注射体侧 (箭头) 的各淋巴结中有强的信号增加。

实施例 24

注射部位处遮光金属的保留

在豚鼠爪中 s.c. 给药 $10\ \mu\text{mol}$ 的总钆每公斤体重后, 在不同的时间研究金属在注射部位处的保留。

物质实施例	注射部位 (爪) 处的钆含量 (剂量的%)		
	30 min p.i.	90 min p.i.	7 天 p.i.
7	54.2%	36.8%	1.3%
6b	66.4%	26.1%	0.6%
5e	8.5%	9.4%	—
3c	6.5%	4.9%	1.7%

实施例 25

在 s.c. 给药后造影剂的器官分布

在经刺激的豚鼠 (完全 Freund 佐剂, 在右和左上、下肢分别为 0.1 ml i.m.; 给药测试物质前 2 周) 的后爪皮下给药 $10\ \mu\text{mol}$ 总钆每公斤体重后, 在给药后 7 天检查肝以及肾和脾中的金属保留。

物质实施例	各种器官中的钆含量 (% 剂量)		
	肝	肾	脾
7	6.2%	0.2%	0.0%
6b	1.5%	0.1%	0.0%
3c	1.3%	0.1%	0.0%

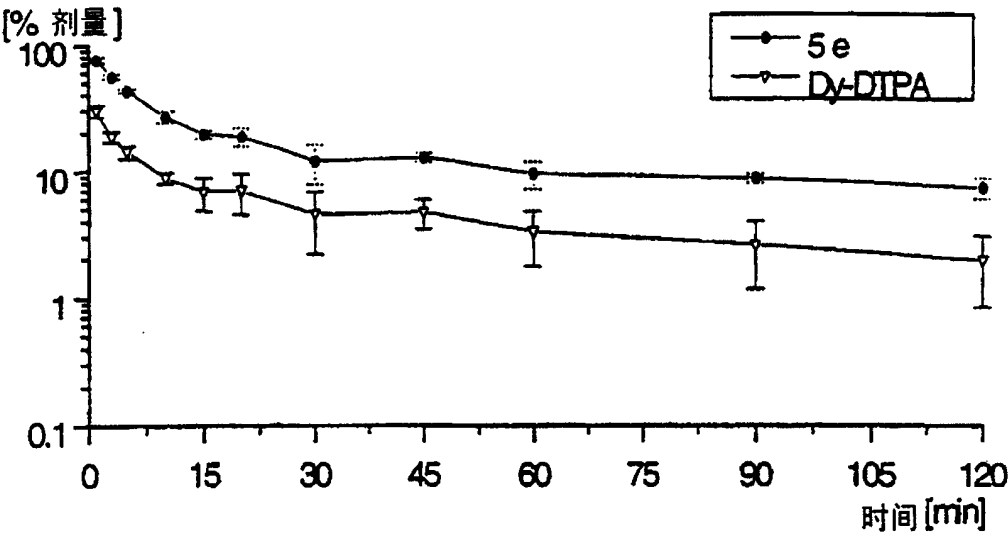
实施例 26**本发明化合物的弛豫性**

物质实施例	在 0.47 T 和 37℃时的 R1 [L/mmol · sec]	
	水	血浆
7	18.1	21.0
6b	11.6	13.3
5e	12.4	30.3
3c	14.0	21.0
1c	13.8	25.7
2c	11.8	19.6
4c	14.4	21.9
10c	21.6	27.8

实施例 27**本发明化合物的相容性**

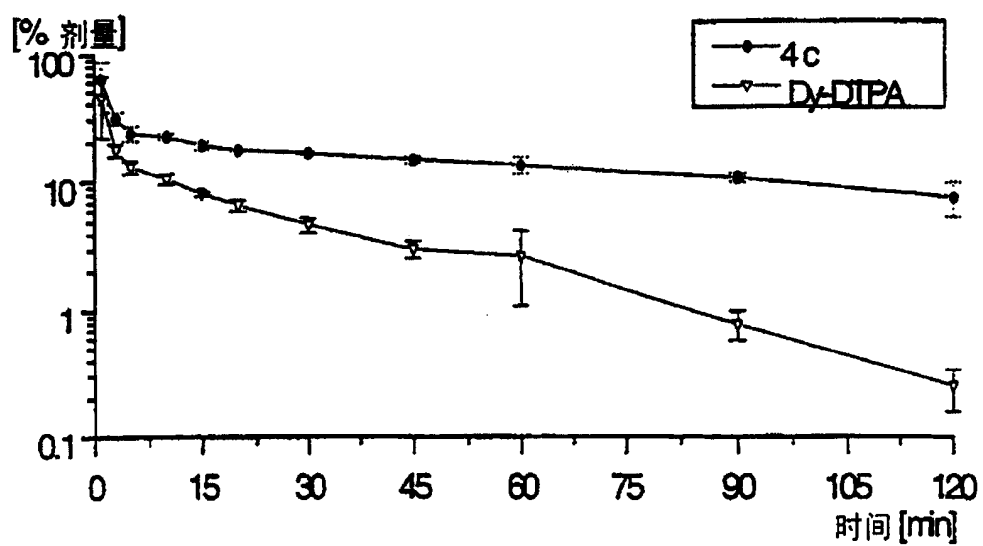
物质实施例	LD50 (mmol Gd/kg 体重)
2c	3
3c	8
4c	0.3
5e	15

图1



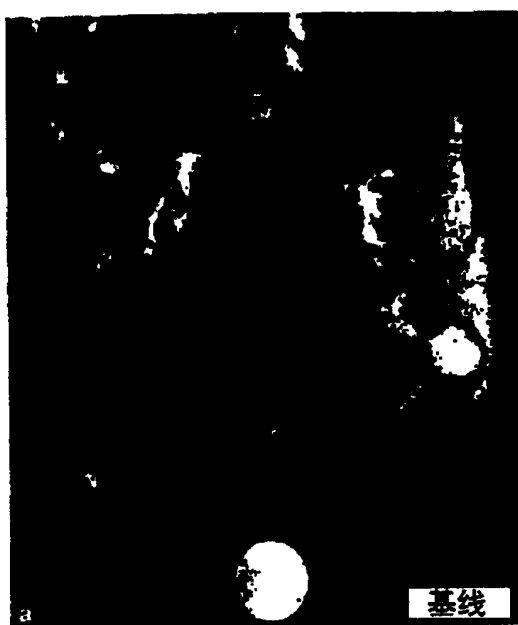
图片1

图2



图片2

图3

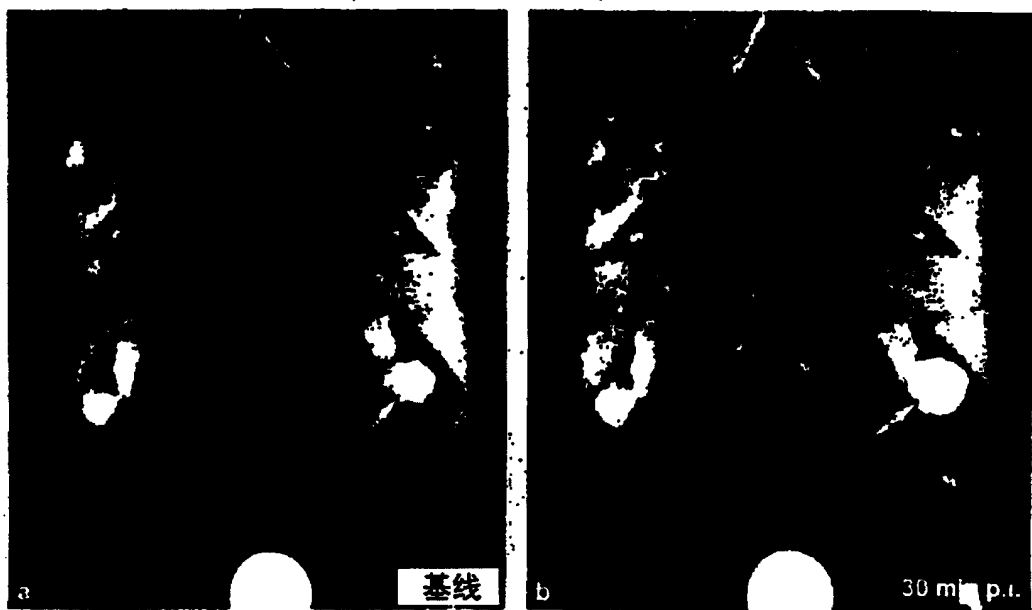


图片3



图片4

图4



图片5

图片6