



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 321535

(13) B1

(51) Int Cl.

C07D 257/02 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61P 39/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014585	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.03.15 PCT/EP00/02285
(22)	Inng.dag	2001.09.21	(85)	Videreføringsdag	2001.09.21
(24)	Løpedag	2000.03.15	(30)	Prioritet	1999.03.22, DE, 19914101
(41)	Alm.tilgj	2001.11.21			
(45)	Meddelt	2006.05.22			
(73)	Innehaver	Schering AG , Müllerstrasse 170-178, 13353 BERLIN, DE Bernd Radüchel, Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin, DE Hanns-Joachim Weinmann, Westhofener Weg 23, 14129 BERLIN, DE Johannes Platzek, Grottkauer Strasse 55, 12621 BERLIN, DE Thomas Frenzel, Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin, DE Ulrich Niedballa, Gosslerstrasse 28 A, 14195 BERLIN, DE Wolfgang Ebert, Ernst-Thälmann-Platz 2, D-15831 Mahlow, DE Bernd Misselwitz, Metzger Strasse 4, 16548 GLIENICKE, DE Wolfgang Schlecker, Altdorf, DE			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Detlev Sülzle, Scheinerweg 4, D-10589 Berlin, DE Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Perfluoralkylamider, deres fremstilling og deres anvendelse innen diagnostikken			
(56)	Anførte publikasjoner				
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår makrosykliske
perfluoralkylamider, deres fremstilling og deres anvendelse innen diagnostikken.

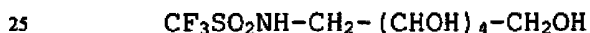
Oppfinnelsen angår den gjenstand som er karakterisert i patentkravene, dvs. makrosykliske perfluoralkylamider, deres fremstilling og deres anvendelse innen diagnostikken.

I den kjernemagnetiske resonans tilkommer elementet fluor den største betydning etter elementet hydrogen.

- 1) Fluor har en høy ømfintlighet på 83% av den for hydrogenet.
- 2) Fluor har bare én NMR-aktiv isotop.
- 10 3) Fluor har en resonansfrekvens som ligner på hydrogenets - fluor og hydrogen kan måles med det samme anlegg.
- 4) Fluor er biologisk inert.
- 5) Fluor forekommer ikke i biologisk materiale (unntak: tenner) og kan derfor anvendes som sonde eller kontrastmiddel
- 15 foran en forstyrrelsessignalfri undergrunn.

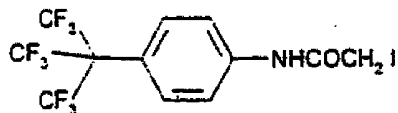
Disse egenskaper førte til at fluor inntar et vidt område i den diagnostiske patentlitteratur med den magnetiske kjerne- resonans som grunnlag: fluor-19-avbildning, funksjonsdiagnose, spektroskopi.

20 Således blir i US patent 4 639 364 (Mallinckrodt) trifluor- metansulfonamider foreslått som kontrastmiddel for fluor-19- avbildning:

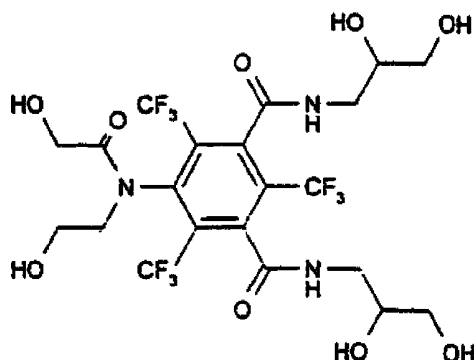
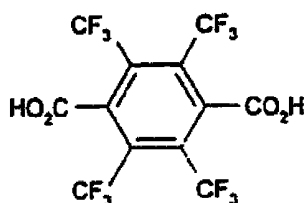


Tysk patent DE 4203254 (Max-Planck-Gesellschaft) beskjeftiger seg likeledes med fluor-19-avbildning, i hvilket et anilinderivat foreslås:

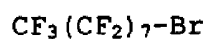
30



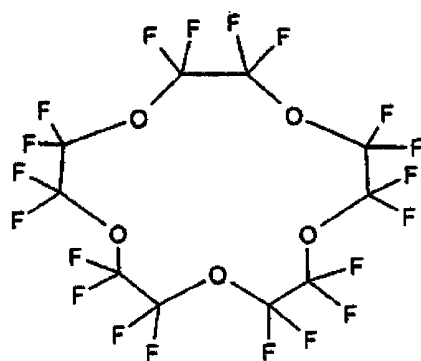
35 Fluor-19-avbildningen er gjenstand for søknaden WO 93/07907 (Mallinckrodt) i hvilken likeledes fenylderivater kreves som kontrastmiddel:



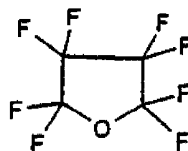
For fluor-19-avbildningen blir også betydelig enklere oppbygde forbindelser krevet. Således blir i US patent 4 586 511 (Children's Hospital Medical Center) perfluoroktylbromidet



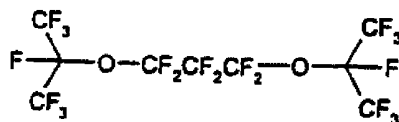
i det europeiske patent EP 307863 (Air Products) perfluor-15-krone-5-eter



og i amerikansk patent US 4 558 279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) perfluorhydrokarbonforbindelser, så som perfluorsyklononan eller -oktan, perfluorete etere, så som tetrahydrofuranet

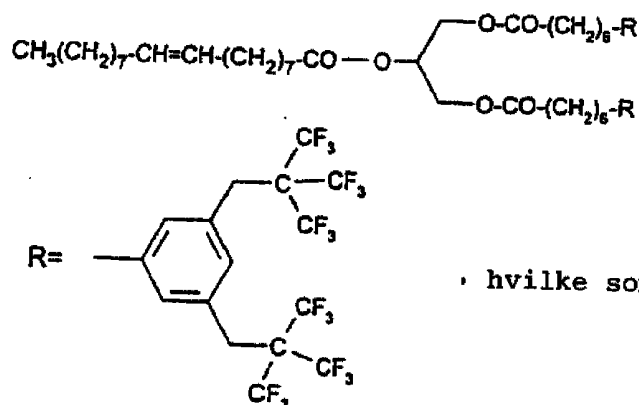


eller dieter, så som perfluorpropylenglykoldieteren



nevt.

Likeledes for fluor-19-avbildningen tjener de i søknad WO 94/22368 (Molecular Biosystems) nevnte forbindelser f.eks.



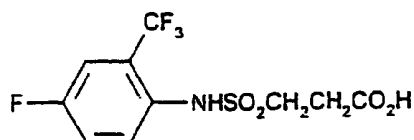
, hvilke som

fluorholdig rest besitter perfluor-1H,1H-neopentylgruppen.

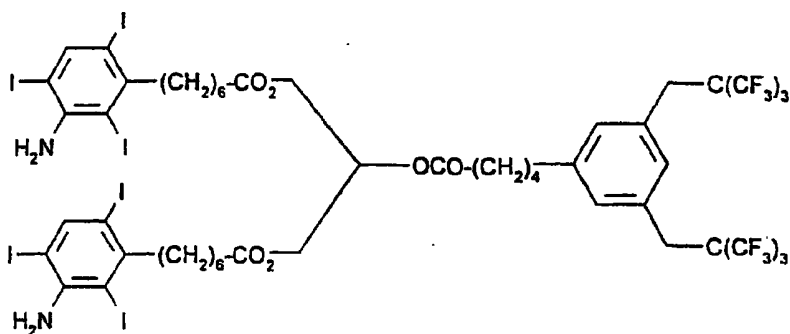
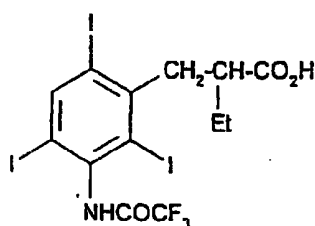
En ytterligere strukturtype med utvidet diagnostisk nytte er vist i det amerikanske patent US 5 362 478 (VIVORX) i hvilket kombinasjonen fluorkarbon/polymer omhylling for avbildningsformål kreves. Perfluornonan og humanserumalbumin nevnes. Denne kombinasjon viser seg i tillegg egnet for å anvende fluoratomet som sonde for lokal temperaturmåling og for bestemmelse av oksygenpartialtrykket.

Perfluorhydrokarboner blir også i US patent 4 586 511 krevet for bestemmelse av oksygen.

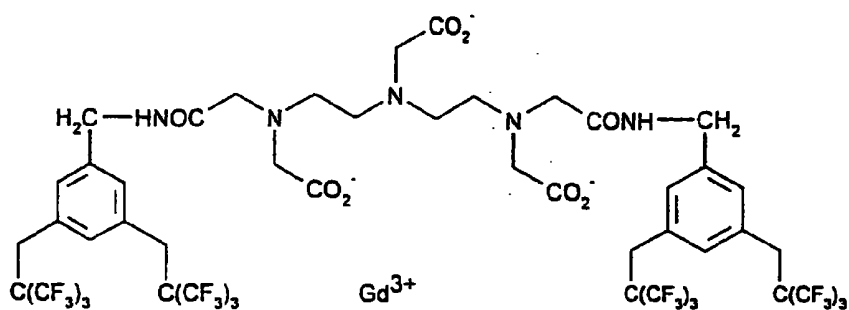
I det tyske patentskrift DE 4008179 (Schering) blir fluorholdige benzensulfonamider krevet som pH-sonder.



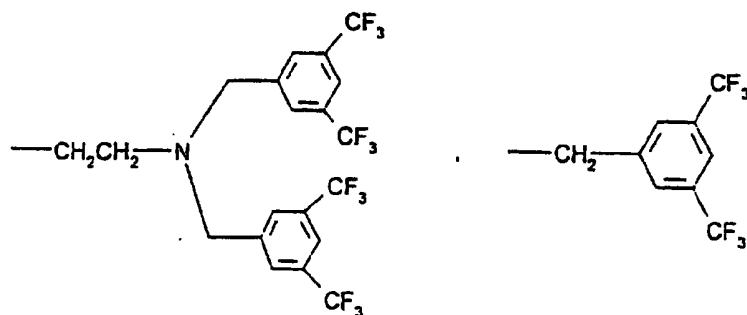
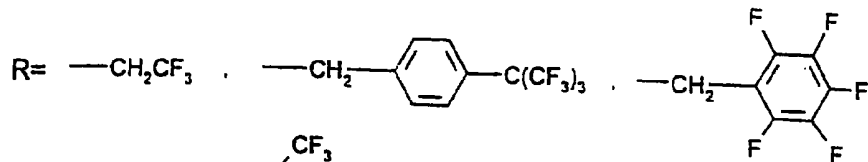
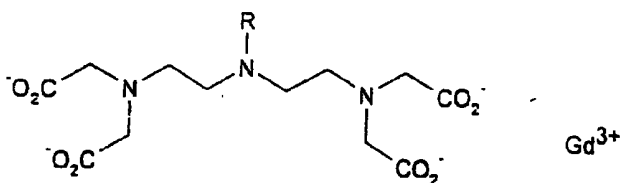
For NMR-diagnostikken blir også forbindelser som inneholder jod- og fluoratomer, krevet som kontrastforsterkende middel, således i WO 94/05335 og WO 94/22368 (begge Molecular Biosystems):



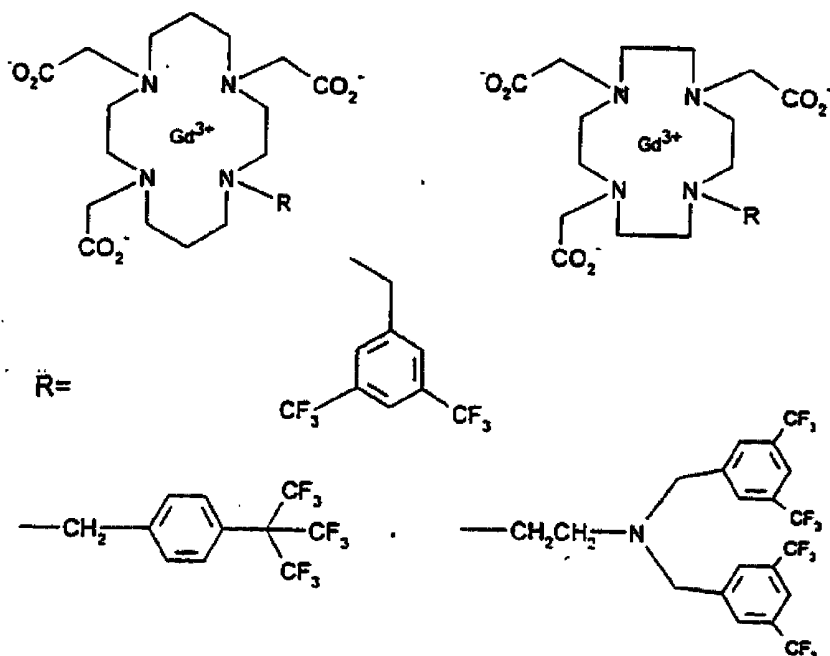
Også kombinasjonen fluor-paramagnetisk metallion blir krevet for fluor-19-avbildningen, og nærmere bestemt for åpenkjedede komplekser i WO 94/22368 (Molecular Biosystems) med f.eks.:



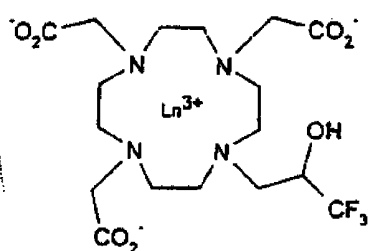
og i EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) med f.eks.:



men også for sykliske forbindelser, så som de som er nevnt i EP
30 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha)



Kombinasjonen av fluoratom-sjeldent jordmetall ble også
 20 krevet for NMR-spektroskopiske temperaturmålinger i DE 4317588
 (Schering):



Ln: Sjeldne jordarter: La, Pr, Dy, Eu

Mens det hos forbindelser som inneholder elementene fluor
 og jod, ikke finner sted noen vekselvirkninger mellom de to
 35 kjerner, forekommer i forbindelser som inneholder fluor og para-
 magnetiske sentre (radikaler, metallioner), en intensiv veksel-
 virkning sted som ytrer seg ved en forkortelse av relaksa-
 sjonstiden. Størrelsen av denne effekt er avhengig av antallet

av uparede elektroner hos metallionet ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$) og av avstanden mellom det paramagnetiske ion og ^{19}F -atomet.

Jo flere uparede elektroner som er til stede i metallionet og jo nærmere disse bringes til fluoret, desto større er forkortelsen av fluorkjernens relaksasjonstid.

Forkortelsen av relaksasjonstiden som funksjon av avstanden fra det paramagnetiske ion blir tydelig for alle kjerner med odde spinntall, således også for protonet, og gadoliniumforbindelser finner derfor utstrakt anvendelse som kontrastmiddel innen kjernespinntomografien ("Magnevist", "Prohance", "Omni-scan", "Dotarem").

Ved 1H -MR-avbildning (1H -MRI) blir imidlertid relaksasjonstiden T^1 eller T^2 for protonene, dvs. fremfor alt protonene i vann, og ikke relaksasjonstiden for fluorkjernene, målt og anvendt for avbildningen. Det kvantitative mål på forkortelsen av relaksasjonstiden er relaksiviteten [$l/mm\cdot s$]. For forkortelse av relaksasjonstidene blir komplekser av paramagnetiske ioner anvendt med godt resultat. I den følgende tabell er relaksiviteten for noen handelspreparater angitt:

20

	T^1-relaksivitet i vann [$l/mm\cdot s$, 39 °C, 0,47 T]	T^1-relaksivitet i plasma [$l/mm\cdot s$, 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

I disse forbindelser finner bare vekselvirkninger mellom protoner og gadoliniumionet sted. For disse kontrastmidler i vann blir følgelig en relaksivitet på ca. 4 [$l/mm\cdot s$] iaktatt.

Det blir følgelig med godt resultat for MR-avbildningen anvendt så vel fluorforbindelser for fluor- ^{19}F -avbildning, hvor den forkortede relaksasjonstid for fluorkjernen blir utnyttet, som også ikke-fluorholdige forbindelser for hvilke relaksasjonstiden for protonene i vann blir målt.

Innføringen av en perfluorhydrokarbonholdig rest i et paramagnetisk kontrastmiddel, dvs. ved den kombinasjon av egen-

skaper som hittil bare var kjent som egnet for fluoravbildningsforbindelser, sammen med forbindelser som er blitt anvendt for protonavbildning, øker overraskende også relaksiviteten hva gjelder proton i vann hurtig. Den når nå verdier på 10-50
 5 [l/mmol·s] sammenlignet med verdier mellom 3,5 og 3,8 [l/mmol·s] slik som de allerede er blitt oppført for noen handelsprodukter i den ovenstående tabell.

Fra DE 196 03 033.1 er perfluoralkylholdige metallkomplekser kjente. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse utmerker seg imidlertid ved bedre egenskaper, så som f.eks.
 10 høyere lymfeknuteanrikning i tre på hverandre følgende lymfeknuteestasjoner, bedre utskillelse, større forlikelighet (hvilket spesielt er interessant for i.v.-lymfografien) og meget god lokal forlikelighet ved den interstitielle administrering. Dette
 15 åpner muligheten for å gi forbindelsene i høyere doser.

MRI-kontrastmidlet blir hovedsakelig anvendt for fremvisning av ondartede svulster.

Ondartede svulster metastaserer hyppig i regionale lymfeknuter, hvorved også flere lymfeknuteestasjoner kan ta del.
 20 Således blir lymfeknutemetastaser funnet hos ca. 50-69% av alle pasienter med ondartede svulster (Elke, Lymphographie, i: Frommhold, Stender, Thurn (red.), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, bind IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7. utg., 434-496, 1984). Diagnosen for et metastatisk tilfelle av lymfe-
 25 knuter er av stor betydning med henblikk på terapien og prognosen for ondartede sykdommer. Med de moderne bildegivende metoder (CT, US og MRI) blir lymfogene kolonier av ondartede svulster bare tilstrekkelig gjenkjent da for det meste bare lymfeknutenes størrelse kan utnyttes som diagnosekriterium.
 30 Dermed kan små metastaser i ikke-forstørrede lymfeknuter (< 2 cm) ikke skilles fra lymfeknutehyperplasien uten ondartet forekomst (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknotenvergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol.diagn.
 35 33:158, 1992).

Det hadde vært ønskelig med anvendelse av spesifikke kontrastmidler å kunne skille mellom lymfeknuter med metastatisk forekomst og hyperplastiske lymfeknuter.

Den direkte røntgen-lymfografi (injeksjon av en oljeaktig kontrastmiddelsuspensjon i et preparert lymfekar) er kjent som en invasiv metode som bare sjelden benyttes og som bare kan vise få lymfeavløpsstasjoner.

5 Eksperimentelt blir ved dyreforsøk også fluorescensmerkede dekstraner anvendt for etter interstitiell applikasjon av disse å kunne iaktta lymfeutstrømningen. Alle brukbare markører for å vise lymfeveier og lymfeknuter eller interstitiell/intrakutan applikasjon har også det til felles at det dreier seg om stoffer
10 med partikkelaktig karakter ("particulates", f.eks. emulsjoner og nanokrystallsuspensjoner) eller store polymerer (se også WO 90/14846). De hittil beskrevne preparater viser seg imidlertid på grunn av deres manglende lokale og systemiske forlikelighet så vel som deres lave lymfegangbarhet, hvilken betinger en util-
15 strekkelig diagnostisk effektivitet, som ennå ikke optimalt egnede for den indirekte lymfografi.

Da fremvisningen av lymfeknuter er av sentral betydning for tidlig erkjennelse av den metastatiske tilstand hos kreftpasi-
enter, foreligger et stort behov for lymfespesifikke kontrast-
20 middelpreparater for diagnose av tilsvarende endringer i lymfe-
systemet.

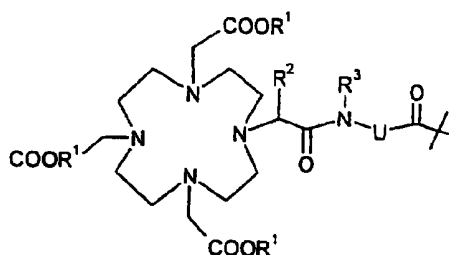
En høyest mulig kontrastmiddelcharge og høy stabilitet er likeledes ønskelig på samme måte som diagnostisk relevant, mest mulig jevn lymfeanrikning over flere lymfestasjoner. Belast-
25 ningen for den samlede organisme bør holdes lav ved hurtig og fullstendig utskillelse av kontrastmidlet. En hurtig virknings-
begynnelse om mulig allerede i løpet av noen få timer etter kontrastmiddelapplikasjon, er av betydning for den radiologiske praksis. En god forlikelighet er nødvendig.

30 Oppfinnelsens oppgave løses med de makrosykliske perfluor-alkylforbindelser med den generelle formel I



hvor

K står for en kompleksdanner eller et metallkompleks med den generelle formel II



(II)

hvorved

R^1 står for en metallionekvivalent med atomnummerne 21-29, 39, 42, 44 eller 57-83,

R^2 og R^3 står for et hydrogenatom, en C_1 - C_7 -alkylgruppe, en benzylgruppe, en fenylgruppe, $-CH_2OH$ eller $-CH_2-OCH_3$,

U står for resten L, hvorved imidlertid L og U uafhængig af hverandre kan være like eller forskellige,

A betyr et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_{30} -alkylgruppe som eventuelt er avbrutt av 1-15 oksygenatomer, og/eller eventuelt er substituert med 1-10 hydroksygrupper, 1-2 COOH-grupper, en fenylgruppe, en benzylgruppe og/eller 1-5 OR^4 -grupper, med R^4 i betydningen av et hydrogenatom eller en C_1 - C_7 -alkylrest, eller betyr $-L-R^F$,

L betyr en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_{30} -alkylengruppe som eventuelt er avbrutt av 1-10 oksygenatomer, 1-5 $-NH-CO$ -grupper, 1-5 $-CO-NH$ -grupper, av en eventuelt med en COOH-gruppe substituert fenylengruppe, 1-3 svovelatomer, 1-2 $-N(B^1)-SO_2$ -grupper, og/eller 1-2 $-SO_2-N(B^1)$ -grupper med B^1 i betydningen for A, og/eller eventuelt er substituert med resten R^F , og

R^F betyr en rettkjedet eller forgrenet, perfluorert alkylrest med formelen $C_pF_{2p}X$,

hvorved 4 er mindre eller lik p som er mindre eller lik 15, og

X står for et endestående fluoratom

og eventuelt tilstedeværende syregrupper kan eventuelt foreligge som salter av organiske og/eller uorganiske baser eller aminosyrer eller aminosyreamider.

De nye oppfinnelsesmessige perfluoralkylholdige forbindelser med den generelle formel I, omfatter så vel kompleksdannere som metallkomplekser. Forbindelser med den generelle formel I i hvilke metallionekvivalenten som er bundet i makrosyklusen K mangler, blir betegnet som kompleksdannere, og forbindelser med en metallionekvivalent som er bundet i makrosyklusen K, blir betegnet som metallkomplekser.

Som metallionekvivalent kommer alt etter den tilsiktede anvendelse av forbindelsene ifølge oppfinnelsen de følgende metaller på tale:

1. For anvendelse innen NMR- og røntgendiagnostikken: komplekser med ionene av elementene med ordningstallene 21-29, 39, 42, 44 og 57-83;
2. Ved anvendelse innen radiodiagnostikken og radioterapien, komplekser med radioisotopene til elementene med ordningstallene 27, 29, 39, 62, 64, 70, 75 og 77.

Gadolinium foretrekkes spesielt.

- For R^2 , R^3 og R^4 foretrekkes hydrogen og C_1 - C_4 -alkylgrupper, spesielt hydrogen og metylgruppen.

Dersom forbindelsen med formelen I samtidig inneholder restene L og U, kan L og U være forskjellige fra hverandre.

- Foretrukne betydninger for A er en C_1 - C_{15} -alkylrest,
- restene $C_2H_4-O-CH_3$, $C_3H_6-O-CH_3$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-OH$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-OCH_3$,
 C_2H_4OH , C_3H_6OH , C_4H_8OH , $C_5H_{10}OH$, $C_6H_{12}OH$, $C_7H_{14}OH$,
 $CH(OH)CH_2OH$,
 $CH(OH)CH(OH)CH_2OH$, $CH_2[CH(OH)]_uCH_2OH$,
 $CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,
 $C_2H_4CH(OH)CH_2OH$,
 $(CH_2)_sCOOH$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-CH_2COOH$ eller
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-C_nF_{2n}X$,
 hvorved

s står for hele tall fra 1 til 15,
 t står for hele tall fra 0 til 13,
 u står for hele tall fra 1 til 10,

n står for hele tall fra 4 til 20, og
 X står for et fluor-, klor-, brom- eller jodatom,
 så vel som, om mulig, deres forgrenede isomerer, så vel som
 hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl,

- 5 $C_2H_4-O-CH_3$, $C_3H_6-O-CH_3$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OH$, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OCH_3$,
 C_2H_4OH , C_3H_6OH ,
 $CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$,
 $CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,

- 10 $(CH_2)_wCOOH$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-CH_2COOH$,
 $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-C_pF_{2p}X$,

hvorved

x står for hele tall fra 0 til 5,

- 15 y står for hele tall fra 1 til 6,

w står for hele tall fra 1 til 10,

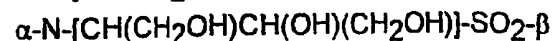
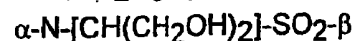
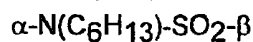
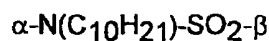
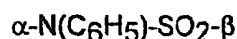
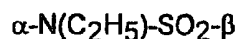
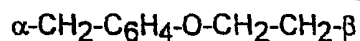
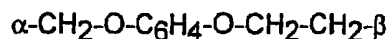
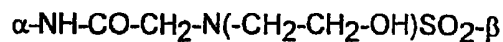
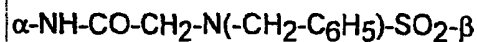
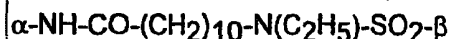
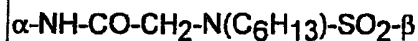
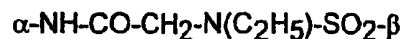
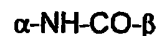
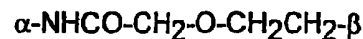
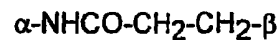
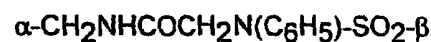
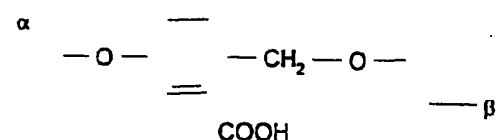
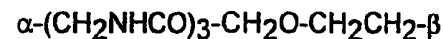
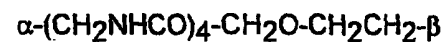
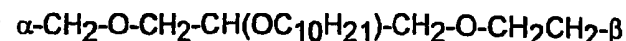
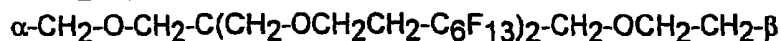
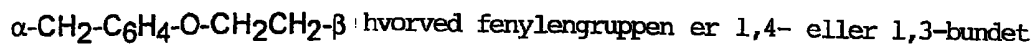
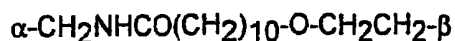
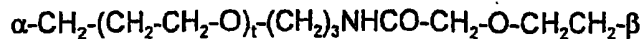
p står for hele tall fra 4 til 15, og

X står for et fluoratom, så vel som, om mulig, deres forgrenede
 isomerer.

- 20 Dersom forbindelsen med den generelle formel I inneholder
 to rester $L-R^F$, kan disse restene være forskjellige fra hver-
 andre.

For restene L skal f.eks. nevnes, hvorved α står for bind-
 ingen til nitrogenatomet og β for bindingen til resten R^F :

- 25 $\alpha-(CH_2)_k-\beta$
 $\alpha-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_r-\beta$
 $\alpha-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_r-\beta$,
 $\alpha-CH_2-NH-CO-\beta$
 $\alpha-CH_2-CH_2-NH-SO_2-\beta$
 30 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_{10}H_{21})-SO_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-NH-CO-(CH_2)_{10}-N(C_2H_5)-SO_2-\beta$
 35 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)-SO_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-NHCO-(CH_2)_{10}-S-CH_2CH_2-\beta$
 $\alpha-CH_2NHCOCCH_2-O-CH_2CH_2-\beta$
 $\alpha-CH_2-CH_2NHCOCCH_2-O-CH_2CH_2-\beta$



hvorved

k står for hele tall fra 1 til 15, og
r står for hele tall fra 1 til 6.

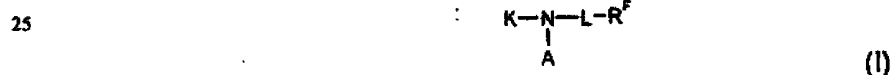
5 Foretrukne er:

- $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_y\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_y\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}\beta$,
 10 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_y\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 15 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH(OC}_{10}\text{H}_{21}\text{)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$ eller
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$,

20 hvorved

y står for hele tall fra 1 til 6.

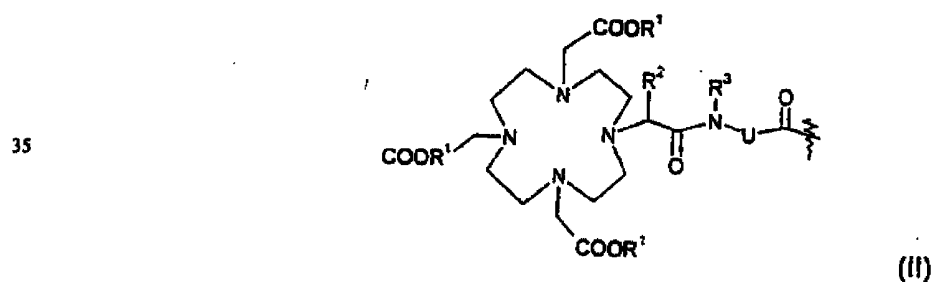
Fremstillingen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den generelle formel



med

K med betydningen en kompleksdanner eller et metallkompleks

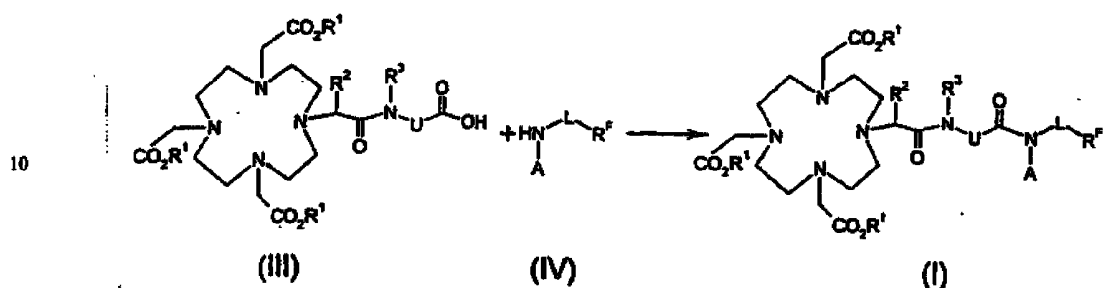
30 med den generelle formel II



kan finne sted i henhold til de følgende fremgangsmåter:

Fremgangsmåte A.

Karboksylsyren med formelen III inneholder allerede
5 metallionekvivalenten R^1 .



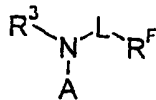
15 Den eventuelt *in situ* aktiverte karboksylsyre III med R^1 med betydningen en metallionekvivalent blir omsatt med et amin IV ved en koblingsreaksjon til et amid I.

Denne fremgangsmåte for fremstilling av metallkomplekskarboksylsyreamider er kjent fra DE 196 52 386.

20 Den for koblingsreaksjonen anvendte blanding av metallkomplekskarboksylsyre III som eventuelt inneholder tilstedeværende karboksy- og/eller hydroksygrupper i beskyttet form, og minst ett løsemiddelformidlende stoff i en mengde inntil 5, fortrinnsvis 0,5-2 molekvivalenter basert på metallkomplekskarboksylsyren, kan så vel fremstilles i et forhåndsinnkoblet reaksjonstrinn og (f.eks. ved inndampning, frysetørking eller forstøvningstørking av en vandig eller med vann blandbar oppløsning av bestanddelene eller ved utfelling med et organisk løsemiddel fra en slik oppløsning) isoleres og deretter i DMSO
30 omsettes med vannavspaltende reagens og eventuelt et koblingshjelpstoff så vel som dannes *in situ* eventuelt ved tilsetning av oppløsningsformidlende stoff(er) til DMSO-suspensjonen av metallkomplekskarboksylsyre, vannavspaltende reagens og eventuelt et koblingshjelpstoff.

35 Reaksjonsoppløsningen fremstilt i henhold til én av disse fremgangsmåter, blir for forbehandling (syreaktivering) holdt i 1 til 24, fortrinnsvis 3 til 12, timer ved temperaturer fra 0 til 50 °C, fortrinnsvis ved romtemperatur.

Deretter blir et amin med den generelle formel IV



5 hvori restene R^3 , L, R^F og A har de ovenfor angitte betydninger, tilsatt uten løsemiddel eller oppløst, f.eks. i dimetylsulfoksid, alkoholer som f.eks. metanol, etanol, isopropanol eller deres blandinger, formamid, dimetylformamid, vann eller blandinger av de angitte løsemidler, fortrinnsvis i dimetylsulfoksid, i vann eller
10 i med vann blandede løsemidler. For amidkoblingen blir den således erholdte reaksjonsoppløsning holdt ved temperaturer fra 0 til 70 °C, fortrinnsvis 30 til 60 °C, i 1 til 48, fortrinnsvis 8 til 24, timer.

I enkelte tilfeller har det vist seg fordelaktig å
15 anvende aminet i form av dets salter, f.eks. som hydrobromid eller hydroklorid, for reaksjonen. For frigjøring av aminet tilsettes en base, som f.eks. trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorfolin, pyridin, tripropylamin, tributylamin, litiumhydroksid, litiumkarbonat, natriumhydroksid eller natriumkarbonat.

20 De eventuelt fremdeles foreliggende beskyttelsesgrupper blir deretter spaltet fra.

Isoleringen av reaksjonsproduktet finner sted i henhold til metoder som er kjente for fagmannen, fortrinnsvis ved utfelling med organiske løsemidler, fortrinnsvis aceton, 2-butanon, dietyl-
25 eter, eddikester, metyl-t-butyleter, isopropanol eller deres blandinger. Den videre rensing kan f.eks. finne sted ved hjelp av kromatografi, krystallisering eller ultrafiltrering.

Som oppløsningsformidlende stoffer er alkali-, jordalkali-, trialkylammonium-, tetraalkylammoniumsalter, urinstoffer, N-
30 hydroksyimid, hydroksyaryltriazoler, substituerte fenoler og salter av heterosykliske aminer egnede. Som eksempler kan nevnes: litiumklorid, litiumbromid, litiumjodid, natriumbromid, natriumjodid, litiummetansulfonat, natriummetansulfonat, litium-p-toluen-sulfonat, natrium-p-toluensulfonat, kaliumbromid, kaliumjodid,
35 natriumklorid, magnesiumbromid, magnesiumklorid, magnesiumjodid, tetraetylammmonium-p-toluensulfonat, tetrametylammmonium-p-toluen-sulfonat, pyridin-p-toluensulfonat, trietylammmonium-p-toluen-sulfonat, 2-morfolinetylsulfonsyre, 4-nitrofenol, 3,5-dinitrofenol, 2,4-diklorfenol, N-hydroksysuccinimid, N-hydroksyftalimid,

urinstoff, tetrametylurinstoff, N-metylpyrrolidon, formamid så vel som sykliske urinstoffer, hvorved de fem førstnevnte er foretrukne.

Som vannavspaltende reagenser tjener alle midler som er kjente for fagmannen. Som eksempler kan nevnes karbodiimider og oniumreagenser, så som f.eks. disykloheksylkarbodiimid (DCCl), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-karbodiimidhydroksyklorid (EDC), benzotriazol-1-yloksytris(dimetylamino)-fosfoniumheksafluorfosfat (BOP) og O-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumheksafluorfosfat (HBTU), fortrinnsvis DCCl.

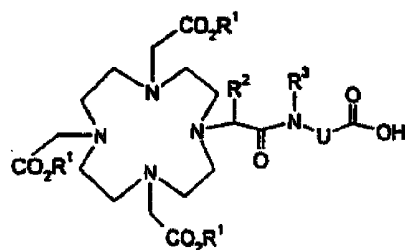
I litteraturen er f.eks. de følgende egnede fremgangsmåter beskrevet:

- Aktivering av karboksylsyrer. Oversikt i Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, bind XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (og J. Chem. Research (S) 1996, 302).
- Aktivering med karbodiimider. R. Schwyzer og H. Kappeler, Helv. 46:1550 (1963).
- E. Wünsch et al., B. 100:173 (1967).
- Aktivering med karbodiimider/hydroksysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86:1839 (1964) så vel som J. Org. Chem. 53:3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- Anhydridmetode, 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90:1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26:493 (1985) og J.R. Voughn, Am. Soc. 73:3547 (1951).
- Imidazolidmetode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91:2691 (1969).
- Syrekloridmetoder, tionylklorid: Helv., 42:1653 (1959).
- Oksalyklorid: J. Org. Chem., 29:843 (1964).

Som koblingshjelpstoffer som eventuelt kan anvendes, er alle egnede som er kjente for fagmannen (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). Som eksempler kan nevnes 4-nitrofenol, N-hydroksysuccinimid, 1-hydroksybenzotriazol, 1-hydroksy-7-azabenzotriazol, 3,5-dinitrofenol og pentafluorfenol. 4-nitrofenol og N-hydroksysuccinimid er foretrukne, og spesielt foretrukket er derved det førstnevnte reagens.

Avspaltningen av beskyttelsesgruppene finner sted i henhold til fremgangsmåter som er kjente for fagmannen, f.eks. ved hydrolyse, hydrogenolyse, alkalisk forsåpning av esterne med alkali i vandig-alkoholisk oppløsning ved temperaturer fra 0 ° til 50 °C, sur forsåpning med mineralsyrer eller i tilfelle av f.eks. tert.-butylestere ved hjelp av trifluoreddiksyre, [Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utg., T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1991], og i tilfelle av benzyletere med hydrogen/palladium/karbon.

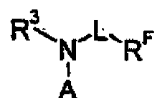
Fremstilling av utgangsmaterialet, forbindelsene med formelen III,



(III).

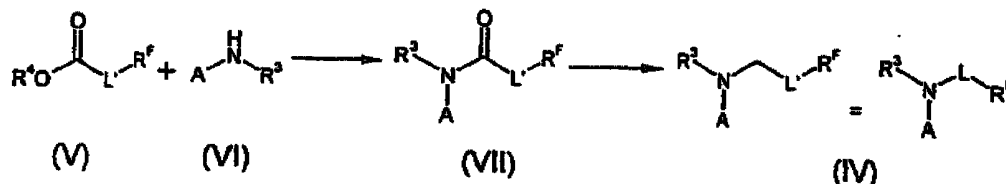
er kjente fra DE 196 52 386.

Aminene med den generelle formel IV



(IV)

er handelsvare (Fluorochem, ABCR) eller kan erholdes i henhold til den følgende fremgangsmåte fra forbindelser med den generelle formel V ved omsetning med et amin med den generelle formel VI og deretter reduksjon av forbindelsene med den generelle formel VII:



i hvilke

R^f , A, L og R^3 har den ovennevnte betydning, og L' har betydningen gruppen L i hvilken $\alpha\text{-CH}_2$ -gruppen ennå mangler, og

R^4 står for hydrogen eller en metylgruppe.

I henhold til de allerede ovenfor åpenbarede i litteraturen beskrevne fremgangsmåter for aktiveringen av karboksylsyren III blir syren V aktivert før omsetningen med aminet VI. For R^4 med betydningen en metylgruppe blir en aminolyse gjennomført.

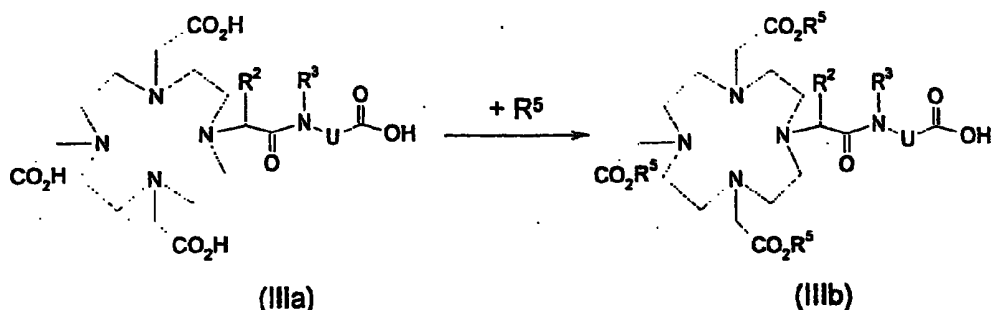
Forbindelsene med den generelle formel V er handelsvare (Fluorochem, ABCR) eller blir fremstilt som åpenbaret i DE 196 03 033.

Forbindelsene med formelen VI er handelsvare (Fluorochem, ABCR) eller kan fremstilles som beskrevet i Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, s. 680; J.E. Rickman og T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96:2268, 1974, 96:2268; F. Chavez og A.D. Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54:2990.

Forbindelsene med den generelle formel IV blir utvunnet på i og for seg kjent måte [Helv. Chim. Acta, 77:23 (1994)] ved reduksjon av forbindelsene med den generelle formel VII f.eks. med diboran eller litiumaluminiumhydrid og avspaltning av beskyttelsesgruppene.

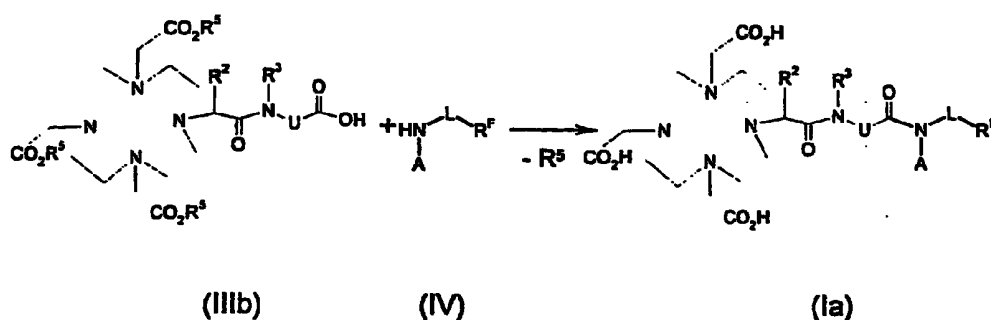
30 Fremgangsmåte B.

Som utgangsmateriale tjener karboksylsyren med formelen IIIa med R^1 med betydningen hydrogen - den inneholder ennå ingen metallionekvivalent R^1 . Karboksylgruppene blir beskyttet i henhold til fremgangsmåter som er kjente for fagmannen, og en forbindelse med formelen IIIb fås, hvorved R^5 betyr en hvilken som helst beskyttelsesgruppe.



10 Som karboksylbeskyttelsesgruppe kommer f.eks. rettkjedede eller forgrenede C₁-C₆-alkyl-, aryl- og aralkylgrupper, f.eks. metyl-, etyl-, propyl-, butyl-, fenyl-, benzyl-, difenylmetyl-, trifenylmetyl-, bis(p-nitrofenyl)-metylgruppen så vel som tri-

alkylsilylgrupper på tale. Foretrukket er t-butylgruppen.



25 Omsetningen av den beskyttede karboksylsyre IIIb med aminet med formelen IV og avspaltningen av beskyttelsesgruppene finner sted som beskrevet under fremgangsmåte A, og i et påfølgende trinn blir den erholdte karboksylsyre Ia i tillegg omsatt med minst ett metalloksid eller metallsalt av et element med det ønskede ord-

ningstall, som åpenbaret f.eks. i DE 195 25 924.

30 Dersom metallkomplekset erholdt fra fremgangsmåtene A eller B også inneholder frie COOH-grupper, kan disse grupper også foreligge som salter av fysiologisk forlikelige uorganiske eller organiske baser.

Nøytraliseringen av eventuelt ennå foreliggende frie karboksyl-
35 grupper finner da sted ved hjelp av uorganiske baser (f.eks. hydroksider, karbonater eller bikarbonater) av f.eks. natrium, kalium, litium, magnesium eller kalsium og/eller organiske baser, så som blant andre primære, sekundære og tertiære aminer, så som f.eks. etanolamin, morfolin, glukamin, N-metyl og N,N-dimetyl-

glutamin, så vel som basiske aminosyrer, så som f.eks. lysin, arginin og ornitin eller av amider av opprinnelig nøytrale eller sure aminosyrer.

For fremstilling av de nøytrale kompleksforbindelser kan man f.eks. tilsette så mye av de ønskede baser til de sure kompleks-salter i vandig oppløsning eller suspensjon at nøytralpunktet nås. Den erholdte oppløsning kan deretter innskrenkes i vakuum til tørrhet. Det er hyppig fordelaktig å utfelle de dannede nøytral-salter ved tilsetning av løsemidler som er blandbare med vann, så som f.eks. lavere alkoholer (metanol, etanol, isopropanol og andre), lavere ketoner (aceton og andre), polare etere (tetrahydrofuran, dioksan, 1,2-dimetoksyetan og andre) og således oppnå krystallisater som er lette å isolere og godt lar seg rense. Det har vist seg spesielt fordelaktig å tilsette den ønskede base til reaksjonsblandingen allerede under kompleksdannelsen og derved spare et fremgangsmåtettrinn.

Med forbindelsene ifølge oppfinnelsen fås høyere blodkonsentrasjoner enn med ekstracellulære kontrastmidler. De fordeler seg etter i.v. administrering bare i intravasalrommet og har dermed en avgjørende fordel sammenlignet med de ekstracellulære kontrastmidler.

En bedre eliminering fra blodet via nyrene sikrer en lav belastning på den samlede organisme.

Forbindelsene i henhold til den foreliggende oppfinnelse fremhever seg ved en bedre forlikelighet, høyere lymfeknute-anrikning i tre på hverandre følgende lymfeknutestasjoner (hvilket er viktig spesielt for i.v.-lymfografien). De er dermed spesielt godt egnede for anvendelse innen MRT-lymfografien.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er egnede for NMR- og røntgendiagnostikken og for radiodiagnostikken og radioterapien.

Oppfinnelsens gjenstand er derfor også anvendelsen av forbindelsene ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et kontrastmiddel for anvendelse innen NMR- og røntgendiagnostikken, for radiodiagnostikken og radioterapien.

Oppfinnelsens gjenstand er videre farmasøytiske midler som inneholder minst én fysiologisk forlikelig forbindelse med den generelle formel I, eventuelt med de innen galenikken vanlige tilsetninger.

Fremstillingen av de farmasøytiske midler ifølge oppfinn-
 elsen finner sted på i og for seg kjent måte idet man suspenderer
 eller oppløser kompleksforbindelsene ifølge oppfinnelsen - even-
 tuelt med tilsetning av de innen galenikken vanlige tilsetninger -
 5 og deretter eventuelt steriliserer suspensjonen eller oppløs-
 ningen. Egnede tilsatser er f.eks. fysiologisk ubetenkelige
 puffere (så som f.eks. trometamin), tilsatser av kompleksdannere
 eller svake komplekser (så som f.eks. dietylentriaminpentaeddik-
 syre eller de Ca-komplekser som svarer til metallkompleksene
 10 ifølge oppfinnelsen) eller - om nødvendig - elektrolytter så som
 f.eks. natriumklorid eller - om nødvendig - antioksidanter så som
 f.eks. askorbinsyre.

Dersom suspensjoner eller oppløsninger av midlene ifølge
 oppfinnelsen i vann eller fysiologisk saltoppløsning er ønsket for
 15 den enterale hhv. parenterale administrering, blir de blandet med
 ett eller flere innen galenikken vanlige hjelpestoffer [f.eks.
 metylcellulose, laktose, mannitt] og/eller tensid(er) [f.eks.
 lecitiner, "Tween", "Myrj"] og/eller aromastoff(er) for smaks-
 korrektur [f.eks. eteriske oljer].

20 Prinsipielt er det også mulig å fremstille de farmasøytiske
 midler ifølge oppfinnelsen uten isolering av kompleksene. I
 ethvert tilfelle må spesielt hensyn til dette vises for å foreta
 chelatdannelsen slik at kompleksene ifølge oppfinnelsen er prak-
 tisk talt frie for ikke-komplekserte, toksisk virkende metall-
 25 ioner.

Dette kan f.eks. sikres ved hjelp av fargeindikatorer, som
 xylenolorange, ved kontrolltitreringer under fremstillingspro-
 sessen. Oppfinnelsen angår derfor også fremgangsmåter for frem-
 stilling av kompleksforbindelsene og deres salter. Som en siste
 30 sikkerhet kommer en rensing av det isolerte kompleks.

Ved *in vivo*-administreringen av midlene ifølge oppfinnelsen
 kan disse gis sammen med en egnet bærer, så som f.eks. serum eller
 fysiologisk koksaltoppløsning og sammen med et annet protein, så
 som f.eks. humanserumalbumin (HSA).

35 Midlene ifølge oppfinnelsen blir vanligvis gitt parenteralt,
 fortrinnsvis i.v. De kan også gis intravasalt eller interstiti-
 elt/intrakutant alt etter hvorvidt kroppskar eller -vev skal
 undersøkes.

De farmasøytiske midler ifølge oppfinnelsen inneholder fortrinnsvis 0,1 µmol - 1 mol/l av komplekset og blir som regel dosert i mengder på 0,0001-5 mmol/kg.

De etterfølgende eksempler tjener til den nærmere forklaring
5 av oppfinnellesgjenstanden.

Eksempel 1

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2-metoksy)-
etylamid

10 Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortri-
dekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol)
oksalylklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inn-
dampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan
og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 4,51 g
15 (60 mmol) 2-metoksyetylamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin
oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og
deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig
vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske
fase fraskilles, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes til
20 tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel:
diklormetan/acetone = 20:1).
Utbytte: 30,28 g (91% av det teoretiske) av et fargeløst, fast
stoff.

Elementæranalyse:

25 ber.:	C 31,10	H 2,44	N 2,42	F 55,76
funn.:	C 30,87	H 2,58	N 2,35	F 55,51

b) N-(2-metoksyetyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-
perfluortridecylamin

30 30 g (51,79 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 1a
oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-
dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker under tilbakeløp i
16 timer. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol tilsettes
dråpevis og deretter inndampes det til tørrhet i vakuum. Resten
35 blir tatt opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig
saltsyre og omrørt i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper i vakuum til
tørrhet, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstra-
herer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske
faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet, og

resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Ubytte: 26,93 g (92% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

5 Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 31,87	H 2,85	N 2,48	F 57,14
funn.:	C 31,69	H 3,10	N 2,27	F 56,88

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-(2-metoksyetyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan, gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-
 15 trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløst i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 8,98 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen ifølge eksempel 1b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer
 20 ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

25 Utbytte: 15,14 g (81% av det teoretiske) av et fargeløst, amorft pulver.

Vanninnhold: 5,7%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 34,70	H 3,77	N 7,14	F 27,44	Gd 13,36
30 funn:	C 34,51	H 3,94	N 7,02	F 27,25	Gd 13,18

Eksempel 2

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridekansyre-N-(2,3-dihydroksypropyl)-amid

35 Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inn-dampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 5,47 g

(60 mmol) 2,3-dihydroksypropylamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske

5 fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/etanol = 15:1).

Utbytte: 29,70 (87% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

10 Elementæranalyse:

ber.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
funn.:	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-dihydroksypropyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-

15 perfluortridecyl)-amin

30 g (48,8 mmol) av tittelforbindelsen ifølge eksempel 2a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 50 ml 10 M boran-dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 300 ml metanol ble dråpevis

20 tilsatt, og deretter blir det inndampet til tørrhet i vakuum.

Resten tas opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 60 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organ-

25 iske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/metanol = 15:1).

Utbytte: 24,07 g (85% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

30 Elementæranalyse:

ber.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
funn.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-

35 yl)-syre-N-(2,3-dihydroksypropyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-

trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses ved 60 °C i 100 ml dimetylsulfoksid. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 9,21 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen ifølge eksempel 2b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 5 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved værelsestemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kroma- 10 tograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).
Utbytte: 16,09 g (85% av det teoretiske) av et fargeløst, amorf pulver.

Vanninnhold: 6,3%.

15 Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 13,19
funn.:	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

Eksempel 3

20 a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(5-hydroksy-3-oksa-pentyl)-amid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det 25 inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis til en oppløsning av 6,25 g (60 mmol) 5-hydroksy-3-oksa-pentylamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig 30 vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/aceton = 15:1).

Utbytte: 32,20 g (92% av det teoretiske) av et fargeløst, fast 35 stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 31,54	H 2,65	N 2,30	F 53,01
funn.:	C 31,61	H 2,84	N 2,14	F 52,85

b) N-(5-hydroksy-3-oksa-pentyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin

30 g (49,24 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 3a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol tilsettes dråpevis og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten blir tatt opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig salt-syre og omrørt i 10 timer ved 50 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 26,09 g (89% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.: C 32,28 H 3,05 N 2,35 F 54,25

funn.: C 32,12 H 3,21 N 2,18 F 54,09

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-(5-hydroksy-3-oksa-pentyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses ved 60 °C i 100 ml dimetylsulfoksid. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 9,45 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 3b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 16,10 g (84% av det teoretiske) av et fargeløst, amorft pulver.

Vanninnhold: 5,7%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

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

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

Eksempel 4

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2-hydroksyetyl)-amid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluor-
 10 tridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol)
 oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det
 inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml
 diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av
 3,66 g (60 mmol) 2-aminoetanol og 6,07 g (60 mmol) trietylamin
 15 oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og
 deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig
 vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske
 fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til
 tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel:
 20 diklormetan/acetone = 20:1).

Utbytte: 28,90 g (89% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 29,75 H 2,14 N 2,48 F 57,14

funn.: C 29,61 H 2,29 N 2,37 F 57,01

b) N-(2-hydroksyetyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-
 perfluortridecyl)-amin

28 g (49,54 mmol) av tittelforbindelsen ifølge eksempel 4a
 oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-
 30 dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under
 tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol tilsettes
 dråpevis og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten blir
 tatt opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig
 saltsyre og omrøres i 10 timer ved 50 °C. Man inndamper til tørr-
 35 het i vakuum, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og
 ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organ-
 iske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i
 vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel:
 diklormetan/2-propanol = 15:1).

Utbytte: 25,12 g (92% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.: C 30,50 H 2,56 N 2,54 F 58,59

5 funn.: C 30,32 H 2,71 N 2,48 F 58,43

c) 1,4,7-tris(karboksyilatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-(2-hydroksyetyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses ved 60 °C i 100 ml dimetylsulfoksid. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 8,75 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel
15 4b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall,
20 oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/-acetonitril/vann).

Utbytte: 16,81 g (91% av det teoretiske) av et fargeløst, amorf pulver.

25 Vanninnhold: 7,2%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

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

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

30 Eksempel 5

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyreamid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det
35 inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 200 ml diklormetan. Deretter blir ammoniakk-gass ledet inn i oppløsningen i ca. 2 timer ved 0 °C. Man etteromrører i 4 timer ved 0 °C og deretter i 2 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase

blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/acetone = 20:1).

Utbytte: 27,85 g (93% av det teoretiske).

5 Elementæranalyse:

ber.:	C 27,66	H 1,55	N 2,69	F 61,97
funn.:	C 27,49	H 1,72	N 2,54	F 61,81

10 b) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorotridecylaminhydroklorid

27 g (51,8 mmol) av tittelforbindelsen ifølge eksempel 5a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M borandimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakebølge. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol tilsettes dråpevis og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten blir tatt opp i en blanding av 400 ml etanol/100 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 60 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum og omkrystalliserer resten fra lite etanol/dietyleter. Utbytte: 26,75 g (95% av det teoretiske) av et fargeløst, krystallinsk, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 26,51	H 2,04	N 2,58	F 59,41	Cl 6,52
funn.:	C 26,37	H 2,21	N 2,46	F 59,25	Cl 6,38

25 c) 3,6,9,12,15-pentaoksaheksadekansyre-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorotridecyl)-amid

Til 26,5 g (48,74 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 5b og 14,8 g (146,2 mmol) trietylamin, oppløst i 300 ml diklormetan, tilsetter man ved 0 °C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-pentaoksaheksadekansyreklorid og omrører i 3 timer ved 0 °C. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 30 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/acetone = 20:1). Utbytte: 32,03 g (87% av det teoretiske) av en fargeløs olje.

Elementæranalyse:

ber.:	C 36,57	H 4,00	N 1,85	F 42,75
funn.:	C 36,46	H 4,12	N 1,76	F 42,53

d) N-(3,6,9,12,15-pentaoksaheksadecyl)-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin

31 g (41,03 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 5c oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 25 ml 10 M boran-
 5 dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir dråpevis tilsatt, og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum,
 10 tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 15:1).

15 Utbytte: 27,68 g (91% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 37,26 H 4,35 N 1,89 F 43,56

funn.: C 37,11 H 4,51 N 1,73 F 43,41

20 e) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-3,6,9,12,15-pentaoksa)-heksadecyl)-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid)-

1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(kar-
 25 boksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses ved 60 °C i 100 ml dimetylsulfoksid. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 11,77 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 5d. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol)
 30 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel
 35 RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Utbytte: 18,05 g (84% av det teoretiske) av et fargeløst, amorft pulver.

Vanninnhold: 6,2%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
funn.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

5 Eksempel 6

a) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-(13-amino-4,7,13-trioksa-decyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid og 3,66 g (31,76 mmol) N-hydroksysuccinimid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 3,51 g (17 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid og omrører i 5 timer ved 15 °C. For fraskillelse av urinstoffet blir oppløsningen filtrert. Til filtratet tilsetter man 14,66 g (60 mmol) 1,13-diamino-4,7,13-trioksadekan og 2,02 g (20 mmol) trietylamin og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i 1 500 ml dietyl-eter/50 ml n-butanol og omrører i 30 minutter. Det utfelte, faste stoff frafiltrereres og kromatograferes på kiselgel RP-18 (løpe-

Utbytte: 12,66 g (69% av det teoretiske) av et fargeløst, amorf pulver.

Vanninnhold: 3,5%.

25 Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 30,16	H 4,54	N 8,49	F 27,96	Gd 13,61
funn.:	C 30,02	H 4,68	N 8,35	F 27,81	Gd 13,45

b) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-4,7,10,17-tetraoksa-14-aza-17-okso-C₂₀-C₂₈-heptadekafluor)-heptakosyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

11,3 g 21,64 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre, 0,85 g (20 mmol) litiumklorid og 4,95 g (43 mmol) N-hydroksysuccinimid oppløses i 150 ml dimetylsulfoksid ved 25 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 6,19 g (30 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid og omrører i 5 timer ved 15 °C. For fraskillelse av urinstoffet blir oppløsningen filtrert. Til filtratet tilsetter man 12,5 g (10,82 mmol) av tittelforbindelsen

fra eksempel 6a og 3,29 g (32,47 mmol) trietylamin og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i 1 300 ml dietyleter/100 ml aceton og omrører i 30 minutter. Det utfelte, faste stoff frafiltreres og kromatograferes på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).
 5 Utbytte: 13,01 g (90% av det teoretiske).

Vanninnhold: 6,7%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 36,86	H 4,30	N 7,34	F 24,17	Gd 11,77
10 funn.:	C 36,68	H 4,41	N 7,25	F 24,03	Gd 11,55

Eksempel 7

1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid]-

15 1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid og 3,66 g (31,76 mmol) N-hydroksysuccinimid oppløses i 100 ml dimetyl-
 20 sulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 3,51 g (17 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid og omrører i 5 timer ved 15 °C. For fraskillelse av urinstoffet blir oppløsningen filtrert. Til filtratet tilsetter man 8,63 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 5b og 5,06 g (50 mmol) trietylamin og omrører i
 25 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i 1 500 ml dietyleter/100 ml aceton og omrører i 30 minutter. Det utfelte, faste stoff frafiltreres og kromatograferes på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Utbytte: 13,86 g (78 av det teoretiske) av et fargeløst, amorft
 30 pulver.

Vanninnhold: 9,3%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
funn.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Eksempel 8

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2,3,4,5,6-pentahydroksy)-heksylamid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortri-dekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inn-dampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan
 5 og blir ved 0 °C dråpevis tilsatt til en oppløsning av 10,87 g (60 mmol) glukamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin, oppløst i 150 ml diklormetan/150 ml dioksan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 8 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 400 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organ-
 10 iske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpe-middel: diklormetan/metanol = 5:1).
 Utbytte: 30,71 g (78 av det teoretiske).

Elementæranalyse:

15 ber.:	C 31,55	H 2,94	N 2,04	F 47,13
funn.:	C 31,44	H 3,09	N 1,97	F 47,01

b) N-(2,3,4,5,6-pentahydroksyheksyl)-N-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin

20 30 g (43,77 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 8a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 50 ml 10 M boran-dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 48 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 500 ml metanol tilsettes dråpevis og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas
 25 opp i en blanding av 500 ml etanol/100 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 15 timer ved 60 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 400 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstra-herer 5 ganger hver gang med 400 ml kloroform. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og
 30 resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/metanol = 3:1).

Utbytte: 19,69 g (67% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

35 ber.:	C 32,20	H 3,30	N 2,09	F 48,11
funn.:	C 32,05	H 3,43	N 1,97	F 47,93

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-{(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-2,3,5,6-penthydroksy)-heksyl-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid)-
1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(kar-
boksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-
5 trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml
dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter
15,88 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 8b. Man
omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-
etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer
10 ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av
200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved rom-
temperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i
en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-
18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).
15 Utbytte: 16,10 g (79% av det teoretiske) av et fargeløst, amorf
pulver.

Vanninnhold: 6,3%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 36,64	H 3,93	N 6,55	F 25,17	Gd 12,26
20 funn.:	C 34,49	H 4,13	N 6,48	F 25,03	Gd 12,11

Eksempel 9

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2,2-
dimetyl-5-hydroksy-1,3-dioksepan-6-yl)-amid

25 Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortri-
dekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol)
oksalylchlorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inn-
dampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan
og tilsettes dråpevis til en oppløsning av 9,67 g (60 mmol) 5-
30 amino-2,2-dimetyl-1,3-dioksepan-6-ol og 6,07 g (60 mmol) trietyl-
amin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C
og deretter i 5 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml vann
og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir
fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i
35 vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklor-
metan/aceton = 15:1).

Utbytte: 27,62 g (85% av det teoretiske).

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 34,30	H 3,03	N 2,11	F 48,54
-------	---------	--------	--------	---------

funn.: C 34,15 H 3,19 N 2,04 F 48,37

b) N-(1-hydroksymetyl-2,3-dihydroksypropyl)-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin

5 27 g (40,58 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 9a
oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 26 ml 10 M boran-
dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 20 timer under
tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 300 ml metanol blir dråpevis
tilsatt og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp
10 i en blanding av 300 ml etanol/100 ml 10%-ig vandig saltsyre og
omrøres i 6 timer ved 60 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum,
tar resten opp i 400 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer
5 ganger hver gang med 250 ml kloroform. De organiske faser tørkes
over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten
15 kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/metanol =
6:1).

Utbytte: 20,09 g (81% av det teoretiske) av et fargeløst, fast
stoff.

Elementæranalyse:

20 ber.: C 31,44 H 2,97 N 2,29 F 52,83

funn.: C 31,26 H 3,11 N 2,18 F 52,67

c) 1,4,7-tris(karboksyatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-
yl)-syre-[N-1-hydroksymetyl-2,3-dihydroksypropyl)-N-

25 (1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid)-
1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(kar-
boksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-
trieddisyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml
30 dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter
9,71 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 9b. Man
omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-
etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer
ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av
35 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved rom-
temperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i
en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-
18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 13,40 g (69% av det teoretiske) av et fargeløst, amorft pulver.

Vanninnhold: 9,1%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

5	ber.:	C 34,37	H 3,79	N 6,87	F 24,41	Gd 12,86
	funn.:	C 34,18	H 3,95	N 6,71	F 24,25	Gd 12,70

Eksempel 10

a) Perfluoroktylsulfonsyre-N-[(2-benzyloksykarbonylamino)-etyl]-amid

10

40 g (173,4 mmol) 1-benzyloksykarbonylamino-2-aminoetanhydroklorid, 87,1 g (173,4 mmol) perfluoroktylsulfofluorid og 35,42 g (350 mmol) trietylamin oppvarmes i 10 timer til 80 °C. Man avkjøler til romtemperatur og foretar direkte en kromatografisk rensing på en kiselgelsøyle (løpemiddel: diklormetan/acetone = 20:1).

15

Utbytte: 42,22 g (36% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

20	ber.:	C 31,97	H 1,94	N 4,14	F 47,75	S 4,74
	funn.:	C 31,83	H 2,11	N 4,03	F 47,63	S 4,63

b) Perfluoroktylsulfonsyre-N-[(2-amino)-etyl]-amid

25

30 g (44,36 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 10a oppløses i 300 ml metanol og tilsettes 5 g palladiumkatalysator (10% Pd/C), og man hydrerer over natten ved romtemperatur. Man frafiltrerer katalysatoren og inndamper filtratet til tørrhet i vakuum.

Utbytte: 24,05 g (kvantitativt) av et fargeløst, fast stoff.

30 Elementæranalyse:

	ber.:	C 22,15	H 1,30	N 5,17	F 59,57
	funn.:	C 22,04	H 1,41	N 5,05	F 59,62

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(2-perfluoroktylsulfonylamino)-etyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

35

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid og 3,66 g

(31,76 mmol) N-hydroksysuccinimid oppløses i 100 ml dimetylsulf-
 oksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 3,51 g
 (17 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid og omrører i 5 timer ved
 15 °C. Oppløsningen filtreres for fraskillelse av urinstoffet. Til
 5 filtratet tilsetter man 8,61 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen
 fra eksempel 10b og 2,02 g (20 mmol) trietylamin og omrører i
 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i
 1 500 ml dietyleter/100 ml aceton og omrører i 30 minutter. Det
 utfelte, faste stoff blir frafiltrert og kromatografert på
 10 kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/aceto-
 nitril/vann).
 Utbytte: 15,76 g (86% av det teoretiske) av et fargeløst, amorf
 pulver.

Vanninnhold: 6,5%.

15 Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 30,19	H 3,06	N 8,50	F 27,99	Gd 13,63	S 2,78
funn.:	C 30,03	H 3,18	N 8,41	F 27,81	Gd 13,50	S 2,61

Eksempel 11

20 a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2-benzyl-
 oksykarboksylamino-etyl)-amid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluor-
 tridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol)
 oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inn-
 25 dampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan
 og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 13,84 g
 (60 mmol) av hydrokloridet av 1-benzyloksykarbonylamin-2-amino-
 etan-hydroklorid og 12,14 g (120 mmol) trietylamin, oppløst i
 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i
 30 5 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig
 saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase
 blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til
 tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel:
 diklormetan/aceton = 20:1).

35 Utbytte: 33,30 g (83% av det teoretiske) av et fargeløst, fast
 stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 37,84	H 2,74	N 4,01	F 46,25
funn.:	C 37,67	H 2,89	N 3,88	F 46,11

b) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-[(2-amino)-etyl]-amid

30 g (42,96 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 11a oppløses i 500 ml metanol og tilsettes 5 g palladiumkatalysator (10% Pd/C). Man hydrerer over natten ved romtemperatur. Man frafiltrerer katalysatoren og inndamper filtratet til tørrhet i vakuum.

Utbytte: 24,24 g (kvantitativt) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

10 ber.:	C 29,80	H 2,32	N 4,96	F 57,24
funn.:	C 29,67	H 2,41	N 4,88	F 57,15

c) 1,4,7-tris-(karboksylatometyl)-10-{(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[3-aza-6-oksa-4-okso-(C₉-C₁₆-heptadekafluor)-heksadecyl]amid}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadolinium-kompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid og 3,66 g (31,76 mmol) N-hydroksysuccinimid oppløses i 100 ml dimetyl-sulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 3,51 g (17 mmol) N,N'-disykloheksylkarbodiimid og omrører i 5 timer ved 15 °C. Oppløsningen filtreres for fraskillelse av urinstoffet. Til filtratet tilsetter man 8,96 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 11b og 2,02 g (20 mmol) trietylamin og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i 1 500 ml dietyleter/100 ml aceton og omrører i 30 minutter. Det utfelte, faste stoff blir frafiltrert og kromatografert på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetone nitril/vann).

Utbytte: 15,31 g (82% av det teoretiske) av et fargeløst, amorft pulver.

Vanninnhold: 6,3%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

35 ber.:	C 33,71	H 3,51	N 8,34	F 27,46	Gd 13,37
funn.:	C 33,61	H 3,63	N 8,17	F 27,31	Gd 13,20

Eksempel 12

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-[(2-hydroksy)-etyl]-amid

Til 24,25 g (57,45 mmol) 2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 3,66 g (60 mmol) etanolamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin, oppløst i 100 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/acetone = 20:1).

Utbytte: 24,86 g (93% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 30,98	H 2,60	N 3,01	F 53,09
funn.:	C 30,71	H 2,81	N 2,87	F 52,82

b) N-(2-hydroksyetyl)-N-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorundecyl)-amin

24 g (51,59 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 12a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M borandimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 12 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol tilsettes dråpevis og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 20,95 g (90% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 31,94	H 3,13	N 3,10	F 54,73
-------	---------	--------	--------	---------

funn.: C 31,71 H 3,31 N 3,01 F 54,58

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(2-hydroksy)-etyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluorundecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-triendiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 8,98 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 12b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Utbytte: 14,01 g (83% av det teoretiske) av et fargeløst, amorf pulver.

Elementæranalyse:

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

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

25 Eksempel 13

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorundekansyre-N-(3,6,9,12-tetraoksatridecyl)-amid

Til 24,25 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorundekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 12,44 g (60 mmol) 3,6,9,12-tetraoksatridecylamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/aceton = 15:1).

Utbytte: 31,61 g (90% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.: C 37,33 H 4,29 N 2,29 F 40,40

5 funn.: C 37,15 H 4,41 N 2,12 F 40,18

b) N-(3,6,9,12-tetraoksatridecyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorundecyl)-amin

31 g (50,7 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 13a

10 oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 32 ml 10 M boran-dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbaketilbake. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir dråpevis tilsatt, og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og
15 omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 28,17 g (93% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.: C 38,20 H 4,72 N 2,34 F 41,34

25 funn.: C 38,05 H 4,83 N 2,40 F 41,50

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(3,6,9,12-tetraoksa)-tridecyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluorundecyl]-amid)-

30 1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter
35 9,49 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 13b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved rom-

temperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 16,13 g (84% av det teoretiske) av et fargeløst, amorft pulver.

Elementæranalyse:

ber.:	C 37,75	H 4,67	N 6,95	F 20,43	Gd 13,01
funn.:	C 37,91	H 4,81	N 6,83	F 20,60	Gd 13,15

Eksempel 14

a) 2-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amino-eddiksyre-t-butylester

Til 32,0 g (58,65 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 5b og 24,89 g (180 mmol) kaliumkarbonat i 300 ml acetonitril tilsetter man dråpevis ved 50 °C 6,523 g (40 mmol) bromeddiksyre-t-butylester og omrører i 3 timer ved denne temperatur. Man tilsetter 300 ml diklormetan, filtrer fra de utfelte salter og inndamper filtratet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 28,11 g (57% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 34,80	H 3,24	N 2,25	F 51,98
funn.:	C 34,98	H 3,31	N 2,20	F 52,16

b) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(t-butylloksykarbonylmetyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 9,87 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 14a. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i

en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 16,64 g (85% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

5	ber.:	C 36,04	H 3,92	N 6,82	F 26,19	Gd 12,72
	funn.:	C 35,92	H 3,83	N 6,91	F 26,29	Gd 12,84

- c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(karboksymetyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (8,11 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 14b oppløses i 50 ml trifluoreddiksyre og omrøres i 5 timer ved romtemperatur. Man inndamper til tørrhet i vakuum og kromatograferer resten på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Etter inndampningen av de produktholdige fraksjoner oppløses resten i vann og innstilles på pH 7,2 med 5% ig vandig natronlut. Oppløsningen filtreres, og filtratet frysetørkes.

20 Utbytte: 10,48 g (91% av det teoretiske).

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 33,06	H 3,28	N 7,01	F 26,94	Gd 13,12	Na 1,92
funn.:	C 33,19	H 3,40	N 7,20	F 27,14	Gd 13,25	Na 2,00

25 Eksempel 15

- a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2-hydroksyetyl)-amid

Til 32 g (56,61 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 4a tilsetter man 2,96 g (74 mmol) natriumhydrid (av 60% natriumhydrid i paraffinolje) i 300 ml tetrahydrofuran og omrører i 3 timer ved romtemperatur under nitrogen. Man tilsetter dråpevis 7,67 g (74 mmol) bromeddiksyre-t-butylester, oppløser i 20 ml tetrahydrofuran og omrører i 5 timer ved 50 °C. Man tilsetter 50 ml metanol og inndamper til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 23,46 g (61% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.:	C 35,36	H 3,26	N 2,06	F 47,54
funn.:	C 35,52	H 3,40	N 2,17	F 47,40

b) N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-N-[4-t-butylloksykarbonyl-3-oksa)-butyl]-amin

35,0 g (51,52 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 15a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-
 5 dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir dråpevis tilsatt og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum,
 10 tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

15 Utbytte: 31,88 g (93% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.:	C 36,10	H 3,64	N 2,11	F 48,54
funn.:	C 35,90	H 3,75	N 2,20	F 48,71

20 c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(4-t-butylloksykarbonyl-3-oksa)-butyl]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amid)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(kar-
 25 boksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 10,57 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 15b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-
 30 etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-
 35 18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 16,63 g (82% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.:	C 36,68	H 4,10	N 6,58	F 25,29	Gd 12,31
funn.:	C 36,81	H 4,20	N 6,41	F 25,40	Gd 12,19

d) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-[(4-karboksy-3-oksa)-butyl]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

5 12 g (9,40 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 15c oppløses i 50 ml trifluoreddiksyre og omrøres i 5 timer ved romtemperatur. Man inndamper til tørrhet i vakuum og kromatograferer resten på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Etter inndampning av de produkt-

10 holdige fraksjoner blir resten oppløst i vann og innstilt på pH 7,2 med 5%-ig vandig natronlut. Oppløsningen filtreres, og filtratet frysetørkes.

Utbytte: 11,41 g (92% av det teoretiske).

Vanninnhold: 5,8%

15 Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.: C 33,82 H 3,49 N 6,76 F 25,98 Gd 12,65 Na 1,85

funn.: C 33,95 H 3,60 N 6,88 F 26,15 Gd 12,49 Na 1,93

Eksempel 16

20 a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det

25 inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 32,62 g (60 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 5b og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man

30 tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/acetone = 15:1).

Utbytte: 52,87 g (91% av det teoretiske).

35 Elementæranalyse:

ber.: C 28,50 H 1,49 N 1,38 F 63,87

funn.: C 28,65 H 1,61 N 1,50 F 64,01

b) N-bis-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amin

52 g (51,42 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 16a oppløses i 500 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol tilsettes dråpevis og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 400 ml etanol/70 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 400 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 400 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 47,18 g (92% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.: C 28,90 H 1,72 N 1,40 F 64,77

funn.: C 30,03 H 1,81 N 1,55 F 65,00

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-bis-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadolinium-kompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddisyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 15,84 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 16b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Utbytte: 20,95 g (82% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 32,10 H 2,82 N 5,22 F 40,14 Gd 9,77

funn.: C 29,87 H 2,91 N 5,09 F 40,28 Gd 9,98

Eksempel 17

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(5-hydroksy-3-oksapentyl)-amid

Til 32 g (52,52 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 3a tilsetter man 2,80 g (70 mmol) natriumhydrid (av 60% natriumhydrid i paraffinolje) i 300 ml tetrahydrofuran og omrører i 3 timer ved romtemperatur under nitrogen. Man tilsetter dråpevis 9,68 g (70 mmol) bromeddiksyre-t-butylester oppløst i 20 ml tetrahydrofuran og omrører i 5 timer ved 50 °C. Man tilsetter 50 ml metanol og inndamper til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1). Utbytte: 19,31 g (59% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 32,76 H 2,91 N 2,25 F 51,82
funn.: C 32,98 H 2,99 N 2,36 F 51,98

b) N-(3,6-dioksa-heptyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin

32 g (51,34 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 17a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir dråpevis tilsatt og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 28,47 g (91% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 33,51 H 3,31 N 2,30 F 53,01
funn.: C 33,63 H 3,41 N 2,21 F 52,87

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-[(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-N-(3,6-dioksa)-heptyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

5 10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 9,68 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 17b. Man
10 omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i
15 en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Utbytte: 16,09 g (83% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.:	C 35,41	H 3,96	N 6,88	F 26,45	Gd 12,88
20 funn.:	C 35,57	H 4,11	N 6,72	F 26,58	Gd 12,97

Eksempel 18

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-(heksyl)-amid

25 Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis til en oppløsning av 6,07 g (60 mmol) n-
30 heksylamin og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum.
35 Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/aceton = 20:1).

Utbytte: 30,95 g (89% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.:	C 35,72	H 3,33	N 2,31	F 53,35
-------	---------	--------	--------	---------

funn.: C 35,60 H 3,45 N 2,43 F 53,63

b) N-(heksyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortri-decyl)-amin

31 g (51,21 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 18a
oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-
dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under
tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir tilsatt
og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en
blanding av 300 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres
i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar
resten opp i 300 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger
hver gang med 300 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over
magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten
kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol =
20:1).

Utbytte: 28,16 g (93% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 36,56 H 3,75 N 2,37 F 54,62

funn.: C 36,40 H 3,82 N 2,27 F 54,81

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-(heksyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter
10,98 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 18b. Man
omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 16,29 g (84% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.:	C 36,94	H 4,19	N 6,99	F 26,85	Gd 13,07
funn.:	C 37,18	H 4,31	N 7,18	F 26,67	Gd 13,19

Eksempel 19

- 5 a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre-N-[(10-t-butylloksykarbonyl)-decyl]-amid

Til 30 g (57,45 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridekansyre i 300 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det
 10 inndampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 15,45 g (60 mmol) 11-amino-undekansyre-t-butylester og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer ved romtemperatur. Man tilsetter
 15 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/acetone = 20:1).
 Utbytte: 42,04 g (92% av det teoretiske).

20 Elementæranalyse:

ber.:	C 42,58	H 4,76	N 1,84	F 42,41
funn.:	C 42,74	H 4,90	N 1,73	F 42,61

- 25 b) N-(10-t-butylloksykarbonyl-decyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amin

39 g (51,21 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 19a oppløses i 300 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M borandimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir dråpevis
 30 tilsatt og deretter inndampet til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 400 ml etanol/70 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum, tar resten opp i 350 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 400 ml diklormetan. De organiske faser
 35 tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).
 Utbytte: 34,84 g (91% av det teoretiske).
 Elementæranalyse:

ber.: C 43,38 H 5,12 N 1,87 F 43,20

funn.: C 43,22 H 5,23 N 1,96 F 43,33

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-{(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-(10-t-butyloksykarbonyl)-decyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecyl)-amid]}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 11,87 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 19b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Utbytte: 17,92 g (83% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

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

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

d) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-{(3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-(10-karboksy)-decyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks-natriumsalt

12 g (8,83 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 19c oppløses i 50 ml trifluoreddiksyre og omrøres i 5 timer ved romtemperatur. Man inndamper til tørrhet i vakuum og kromatograferer resten på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann). Etter inndampning av de produktholdige fraksjoner blir resten oppløst i vann og innstilt på pH 7,2 med 5%-ig vandig natronlut. Oppløsningen filtreres, og filtratet frystetørkes.

Utbytte: 12,48 g (92% av det teoretiske).

Vanninnhold: 6,2%.

Elementæranalyse (beregnet på vannfritt stoff):

ber.:	C 38,07	H 4,34	N 6,34	F 24,37	Gd 11,87	Na 1,73
funn.:	C 37,89	H 4,44	N 6,22	F 24,51	Gd 12,01	Na 1,80

Eksempel 20

5 a) 15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoksa-heksadecylsyre-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amid
Til 19,67 g (57,45 mmol) 15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoksa-heksadecylsyre i 250 ml diklormetan tilsetter man 8,90 g (70 mmol) oksalyklorid og omrører i 12 timer ved romtemperatur. Det inn-
10 dampes til tørrhet i vakuum. Resten oppløses i 100 ml diklormetan og tilsettes dråpevis ved 0 °C til en oppløsning av 32,62 g (60 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluortridecylaminhydroklorid og 6,07 g (60 mmol) trietylamin oppløst i 200 ml diklormetan. Man omrører i 3 timer ved 0 °C og deretter i 6 timer
15 ved romtemperatur. Man tilsetter 300 ml 5%-ig vandig saltsyre og gjennomrører godt i 15 minutter. Den organiske fase blir fraskilt, tørket over magnesiumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum. Resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/acetone = 20:1).

20 Utbytte: 44,91 g (94% av det teoretiske) av et fargeløst, fast stoff.

Elementæranalyse:

ber.:	C 41,89	H 4,12	N 1,68	F 38,84
funn.:	C 42,02	H 4,25	N 1,83	F 39,07

25

b) N-15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoksa-heksadecyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl)-amin
43 g (51,72 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 20a
oppløses i 400 ml tetrahydrofuran og tilsettes 31 ml 10 M boran-
30 dimetylsulfid (i tetrahydrofuran). Man koker i 16 timer under tilbakeløp. Det avkjøles til 0 °C, og 200 ml metanol blir dråpevis tilsatt og deretter inndampes til tørrhet i vakuum. Resten tas opp i en blanding av 400 ml etanol/50 ml 10%-ig vandig saltsyre og omrøres i 8 timer ved 40 °C. Man inndamper til tørrhet i vakuum,
35 tar resten opp i 350 ml 5%-ig vandig natronlut og ekstraherer 3 ganger hver gang med 400 ml diklormetan. De organiske faser tørkes over magnesiumsulfat, inndampes til tørrhet i vakuum, og resten kromatograferes på kiselgel (løpemiddel: diklormetan/2-propanol = 20:1).

Utbytte: 39,32 g (93% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

ber.: C 42,60 H 4,12 N 1,68 F 38,84

funn.: C 42,45 H 4,23 N 1,57 F 38,99

c) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-(15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoksa)-heksadecyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-tridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

10 g (15,88 mmol) av gadoliniumkomplekset av 10-[1-(karboksymetylkarbamoyl)-etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1,4,7-trieddiksyre og 1,35 g (31,76 mmol) litiumklorid oppløses i 100 ml dimetylsulfoksid ved 60 °C. Man avkjøler til 15 °C og tilsetter 12,98 g (15,88 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 20b. Man omrører i 10 minutter og tilsetter deretter 7,42 g (30 mmol) 2-etoksy-1-etoksykarbonyl-1,2-dihydrokinolin. Det omrøres i 12 timer ved romtemperatur. Man heller oppløsningen over i en blanding av 200 ml aceton/1 300 ml dietyleter og omrører i 2 timer ved romtemperatur. Man frafiltrerer det utfelte bunnfall, oppløser det i en blanding av lite etanol/vann og kromatograferer på kiselgel RP-18 (løpemiddel: gradient av tetrahydrofuran/acetonitril/vann).

Utbytte: 18,84 g (83% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

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

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

d) 1,4,7-tris(karboksylatometyl)-10-((3-aza-4-okso-heksan-5-yl)-syre-[N-(14-hydroksy-3,6,9,12-tetraoksa)-tetradecyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa)-perfluortridecyl]-amid}-

1,4,7,10-tetraazasyklododekan-gadoliniumkompleks

12 g (8,40 mmol) av tittelforbindelsen fra eksempel 20c oppløses i 150 ml metanol og tilsettes 1,0 g palladiumkatalysator (10% Pd/C). Man hydrerer ved romtemperatur over natten. Man frafiltrerer katalysatoren og inndamper filtratet til tørrhet i

vakuum.

Utbytte: 10,13 g (95% av det teoretiske).

Elementæranalyse:

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

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

Eksempel 21

In vivo sammenligning av forbindelsene fra eksemplene 4c og 5e med Dy-DTPA

Som forsøksdyr tjener tre 350 g tunge, hannrotter (Schering-
 5 SPF-). Pr. dyr blir 0,33-0,37 ml (hver gang 100 mmol/l) av den
 følgende kontrastmiddelopløsning tilført intravenøst: Blanding
 hver gang av 1 del av en perfluoralkylholdig forbindelse og dys-
 prosiumkomplekset av (Dy-DTPA). Den tilførte dose utgjør hver gang
 100 μ mol Gd hhv. Dy/kg KV (kroppsvekt). Via et kateter i Arteria
 10 carotis communis blir blodprøver uttatt til de følgende tids-
 punkter: 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min p.i.. I de
 uttatte blodprøver blir hver gang konsentrasjonen av gadolinium
 (Gd) og dysprosium (Dy) målt parallelt ved hjelp av atomemisjons-
 spektrometri (ICP-AES). Den i blodrommet gjenværende andel av de
 15 injiserte forbindelser (Gd-holdig perfluoralkylholdig forbindelse
 og Dy-holdig sammenligningssubstans) kan sammenlignes ved hjelp av
 den forskjellige markering i det samme dyr. Fra blodkonsentra-
 sjonene kan α - og β -halvverditiden, fordelingsvolumet så vel som
 den samlede klaring (Total Clearance) utregnes ved hjelp av et
 20 spesielt program (Topfit-program). Dermed leverer disse data
 angivelser over det gjenværende av forbindelsene i intravasal-
 rommet, fordelingsforholdene i organismen og elimineringen.

Resultater: Til alle undersøkelsestidspunkter blir tydelig
 25 høyere blodkonsentrasjoner av de perfluoralkyl-
 holdige forbindelser (substanser fra eksempel 4c
 hhv. 5e) sammenlignet med det ekstracellulære
 kontrastmiddel (Dy-DTPA) erholdt. Se i den for-
 bindelse figur 1 og 2:

30 Figur 1, avbildning 1, viser blodspeilet (i % av dosen) for Gd
 (perfluoralkylholdig forbindelse fra eksempel 5e)
 og Dy (Dy-DTPA) etter intravenøs tilførsel av hver
 gang 100 μ mol/kg KV i rotter (n=3)

35 I tabell 1 er farmakokinetiske parametre (plasma) for forbindelsen
 fra eksempel 5e) og Dy-DTPA etter intravenøs til-
 førsel av hver gang 100 μ mol/kg KV i rotter (n=3)
 angitt:

		5 e	Dy-DTPA
α -t½	min	3.77 ± 0.75	2.19 ± 0.59
β -t½	min	102.29 ± 24.48	62.59 ± 37.47
Vd ss	L/kg	0.16 ± 0.03	0.29 ± 0.09
Total Clearance	ml/min*kg	1.22 ± 0.05	4.24 ± 1.52

Tab. 1:

Figur 2, avbildning 2, viser blodspeilet (i % av dosen) for Gd (perfluoralkylholdig forbindelse fra eksempel 4c) og Dy (Dy-DTPA) etter intravenøs tilførsel av hver gang 100 µmol/kg KV i rotter (n=3)

		4 c	Dy-DTPA
α -t½	min	1.01 ± 0.32	0.89 ± 0.32
β -t½	min	79.68 ± 12.26	21.37 ± 2.18
Vd ss	L/kg	0.12 ± 0.00	0.15 ± 0.03
Total Clearance	ml/min*kg	1.14 ± 0.19	5.77 ± 1.08

Tab. 2

I tabell 2 er de farmakokinetiske parametre (plasma) for forbindelse 4c) og Dy-DTPA etter intravenøs tilførsel av hver gang 100 µmol/kg KV i rotter (n=3) angitt.

De tydelig høyere blodkonsentrasjoner i de perfluoralkylholdige forbindelser (stoffer fra eksemplene 4c hhv. 5e) oppviser et tydelig mindre fordelingsvolum sammenlignet med Dy-DTPA (se også Vd ss i tabellene 1 og 2), dvs. at disse perfluoralkylholdige forbindelser ikke fordeler seg slik som Dy-DTPA i intravasalrommet (kar) og i ekstracellulærom, men for størstedelens vedkommende bare i intravasalrommet (spesielt på tidlige tidspunkter). Ved det videre forløp faller blodspeilet for de perfluoralkylholdige forbindelser imidlertid, og eliminerings- eller β -halvverditidene er tydelig kortere enn for andre blod-dam-midler. Den samlede blodklaring (Clearance) for de perfluoralkylholdige forbindelser er bare meget lite mindre sammenlignet med Dy-DTPA, hvilket tyder på en sammenlignbar god nyreeliminering. De i eksempel 21 beskrevne perfluoralkylholdige forbindelser viser effektiv eliminering fra blodet (via nyrene), men et tydelig

mindre fordelingsvolum enn hva et ekstracellulært kontrastmiddel
så som Dy - DTPA viser.

Eksempel 22

5 Lymfeknuteanrikning hos marsvin

Forskjellige perfluoralkylholdige gadoliniumkomplekser ble
30 og 90 minutter etter subkutan tilførsel (10 µmol samlet gado-
linium/kg KV, bakpote s.c.) på stimulerte marsvin (komplett
Freunds adjuvans, hver gang 0,1 ml i.m. i det høyre og venstre lår
10 og skinneben; 2 uker før tilførsel av prøvestoffene) undersøkt i
tre på hverandre følgende lymfeknutestasjoner (popliteal,
inguinal, iliakal) hva gjelder deres lymfeknuteanrikning. Der ble
de nedenstående opplistede resultater (fastsettelse av gadolinium-
konsentrasjonen ved hjelp av ICP-AES) erholdt:

15

Substans	Tidspunkt for lymfeknute- uttaket	Gadoliniuminnhold i tre på hverandre følgende lymfeknutestasjoner [µmol/l] [% dose/g vev]		
		Popliteal	Inguinal	Iliakal
Eksempel				
7	30 min	452 µmol/l 13,1%	181 µmol/l 5,2%	228 µmol/l 6,6%
6b	30 min	442 µmol/l 12,6%	339 µmol/l 9,6%	322 µmol/l 9,1%
5e	30 min	581 µmol/l 16,9%	166 µmol/l 4,8%	111 µmol/l 3,2%
3c	90 min	346 µmol/l 10,1%	184 µmol/l 5,4%	171 µmol/l 5,0%

Eksempel 23

20 Lymfeknutepresentasjon (MRT) etter interstitiell tilførsel av kontrastmidlet

Figurene 3 og 4 viser MR-opptak for popliteale, inguinale og
iliakale lymfeknuter så vel før (avbildning 3: forhåndskontrast)
som også 15 hhv. 30 min etter (avbildning 4) subkutan tilførsel
25 (marsvin, bakpote, rom mellom tærne) for stoffet fra eksempel 5e
(fig. 3: avbildning 3 og avbildning 4) hhv. fra eksempel 3c (fig.

4: avbildning 5 og avbildning 6) (hver gang 10 μmol Gd/kg KV). De T_1 -vektede gradientekkoopptak (TR 10 ms, flash outphase, TE 5 ms, α 40°) gjør den sterke signalstigning tydelig i de forskjellige lymfeknuter for den injiserte (pil) sammenlignet med den ikke-injiserte kroppsside, hhv. i forhold til forkontrastbildet.

Eksempel 24

Retensjon av det kontrastgivende metall på injiseringsstedet

Etter s.c. tilførsel av 10 μmol samlet gadolinium/kg KV i marsvinpoten ble retensjonen av metallet på injiseringsstedet undersøkt på forskjellige tidspunkter.

Substans	Gadoliniuminnhold på injiseringsstedet		
	(pote)		
	[% dose]		
Eksempel	30 min p.i.	90 min p.i.	7 d 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%

15

Eksempel 25

Organfordeling av kontrastmidlet etter s.c. tilførsel

Etter subkutan tilførsel av 10 μmol samlet gadolinium/kg KV i bakpoten til stimulerte marsvin (komplett Freund's adjuvans, hver gang 0,1 ml i.m. i høyre og venstre lår og skinneben; 2 uker før tilførsel av prøvesubstansene) ble retensjonen av metallet i leveren så vel som i nyrene og milten undersøkt 7 dager etter tilførselen.

20

Substans	Gadoliniuminnhold i forskjellige organer		
Eksempel	[% dose]		
	Lever	Nyrer	Milt
7	6,2%	0,2%	0,0%
6b	1,5%	0,1%	0,0%
3c	1,3%	0,1%	0,0%

Eksempel 26

5 Avslapping for forbindelser ifølge oppfinnelsen

Substans	R1	
Eksempel	[l/mmol*sek] ved 0,47 T og 37 °C	
	Vann	Plasma
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

10 Eksempel 27

Toleranse for forbindelser ifølge oppfinnelsen

Substans	LD ₅₀
Eksempel	[mmol Gd/kg KV]

15

2c	3
3c	8
4c	0,3
5e	15

20

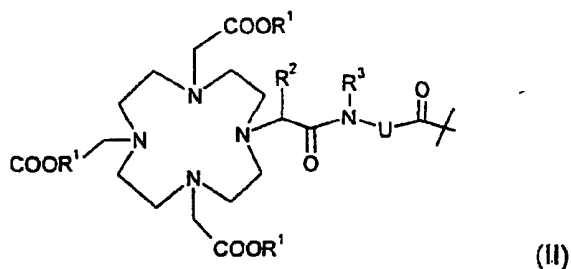
P a t e n t k r a v

1. Metallkomplekser med den generelle formel I



hvor

- 10 K står for en kompleksdanner eller et metallkompleks med den generelle formel II



20 hvorved

R¹ står for en metallionekvivalent med atomnummerne 21-29, 39, 42, 44 eller 57-83,

R² og R³ står for et hydrogenatom, en C₁-C₇-alkylgruppe, en benzylgruppe, en fenylgruppe, -CH₂OH eller -CH₂-OCH₃,

25 U står for resten L, hvorved imidlertid L og U uafhængig af hverandre kan være like eller forskellige,

A betyr et hydrogenatom, en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₃₀-alkylgruppe som eventuelt er avbrutt av 1-15 oksygenatomer, og/eller eventuelt er substituert med 1-10 hydrokysygrupper, 1-2 COOH-grupper, en fenylgruppe, en benzylgruppe og/eller 1-5 OR⁴-grupper, med R⁴ i betydningen av et hydrogenatom eller en C₁-C₇-alkylrest, eller betyr -L-Rᑦ,

30 L betyr en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₃₀-alkylengruppe som eventuelt er avbrutt av 1-10 oksygenatomer, 1-5 -NH-CO-grupper, 1-5 -CO-NH-grupper, av en eventuelt med en COOH-gruppe substituert fenylengruppe, 1-3 svovelatomer, 1-2 -N(B¹)-SO₂-grupper, og/eller 1-2 -SO₂-N(B¹)-grupper med B¹ i betydningen for A, og/eller eventuelt er substituert med resten Rᑦ, og

R^F betyr en rettkjedet eller forgrenet, perfluorert alkylrest med formelen $C_pF_{2p}X$,

hvorved 4 er mindre eller lik p som er mindre eller lik 15, og

X står for et endestående fluoratom og eventuelt tilstedeværende syregrupper kan eventuelt foreligge som salter av organiske og/eller uorganiske baser eller aminosyrer eller aminosyreamider.

2. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at R^2 , R^3 og R^4 uavhengig av hverandre betyr hydrogen eller en C_1 - C_4 -alkylgruppe.

3. Forbindelser ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en C_1 - C_{15} -alkylrest,

restene $C_2H_4-O-CH_3$, $C_3H_6-O-CH_3$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-OH$,

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

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

$CH(OH)CH_2OH$,

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

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

$C_2H_4CH(OH)CH_2OH$,

$(CH_2)_sCOOH$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-CH_2COOH$ eller

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

hvorved

s står for hele tall fra 1 til 15,

t står for hele tall fra 0 til 13,

u står for hele tall fra 1 til 10,

n står for hele tall fra 4 til 20, og

X står for et fluor-, klor-, brom- eller jodatomb,

så vel som, om mulig, deres forgrenede isomerer.

4. Forbindelser ifølge krav 1,

karakterisert ved at A står for hydrogen, C_1 - C_{10} -alkyl,

$C_2H_4-O-CH_3$, $C_3H_6-O-CH_3$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OH$, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OCH_3$,

C_2H_4OH , C_3H_6OH ,

$CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$,

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

5 $(CH_2)_wCOOH$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-CH_2COOH$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-C_pF_{2p}X$,

hvorved

x står for hele tall fra 0 til 5,

10 y står for hele tall fra 1 til 6,

w står for hele tall fra 1 til 10,

p står for hele tall fra 4 til 15, og

X står for et fluoratom, så vel som, om mulig, deres forgrenede isomerer.

15

5. Forbindelser ifølge krav 1,

karakterisert ved at L betyr

$\alpha-(CH_2)_k-\beta$

$\alpha-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)_r-\beta$

20 $\alpha-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)_r-\beta$,

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

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

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

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

25 $\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_{10}H_{21})-SO_2-\beta$

$\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-\beta$

$\alpha-CH_2-NH-CO-(CH_2)_{10}-N(C_2H_5)-SO_2-\beta$

$\alpha-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-\beta$

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

30 $\alpha-CH_2-NHCO-(CH_2)_{10}-S-CH_2CH_2-\beta$

$\alpha-CH_2NHCOCCH_2-O-CH_2CH_2-\beta$

$\alpha-CH_2-CH_2NHCOCCH_2-O-CH_2CH_2-\beta$

$\alpha-CH_2-(CH_2-CH_2-O)_r-(CH_2)_3NHCOCCH_2-O-CH_2CH_2-\beta$

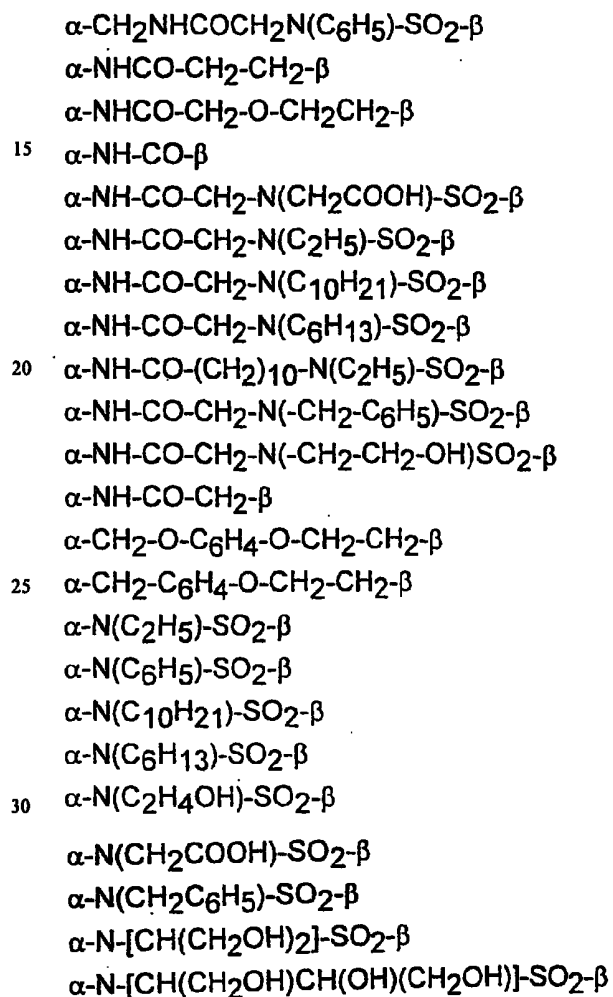
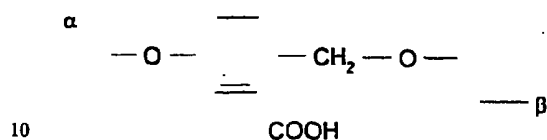
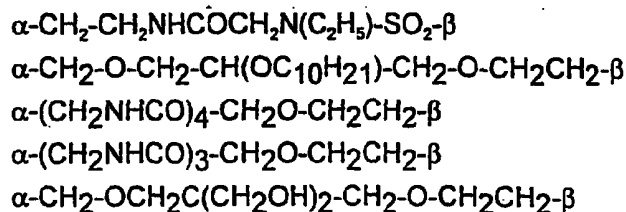
$\alpha-CH_2NHCOC(CH_2)_{10}-O-CH_2CH_2-\beta$

35 $\alpha-CH_2CH_2NHCOC(CH_2)_{10}-O-CH_2CH_2-\beta$

$\alpha-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-\beta$ hvorved fenylengruppen er 1,4- eller 1,3-bundet

$\alpha-CH_2-O-CH_2-C(CH_2OCH_2CH_2-C_6F_{13})_2-CH_2-OCH_2-CH_2-\beta$

$\alpha-CH_2-NHCOCCH_2CH_2CON-CH_2CH_2NHCOCCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}\beta$



35

hvorved

k står for hele tall fra 1 til 15, og
 r står for hele tall fra 1 til 6.

6. Forbindelser ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t L betyr

α -CH₂-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂-CH₂-(O-CH₂-CH₂)_y- β ,
 α -CH₂-(O-CH₂-CH₂)_y- β ,
 α -CH₂-CH₂-NH-SO₂- β ,
 α -CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂-CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂-(CH₂-CH₂-O)_y-(CH₂)₃NHCO-CH₂-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂-O-CH₂-CH(OC₁₀H₂₁)-CH₂-O-CH₂CH₂- β ,
 α -CH₂-O-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β eller
 α -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β ,

hvorved

y står for hele tall fra 1 til 6.

7. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling
av et kontrastmiddel for anvendelse innen NMR- og røntgen-
diagnostikken.

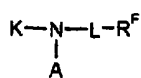
8. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling
av et kontrastmiddel for anvendelse ved den indirekte lymfo-
grafi.

9. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling
av lymfespesifikke kontrastmiddelpreparater for diagnose av
forandringer i lymfesystemet.

10. Anvendelse av forbindelser ifølge krav 1 for fremstilling
av et kontrastmiddel for anvendelse ved den i.v. lymfografi.

11. Farmasøytisk preparat inneholdende minst én fysiologisk
tolererbar forbindelse ifølge krav 1, eventuelt sammen med de
innen galenikken vanlige tilsatser.

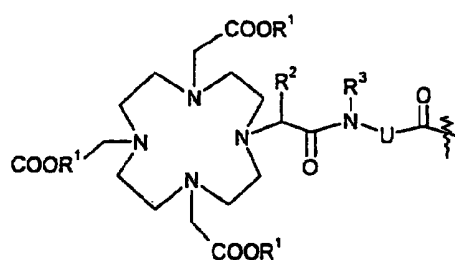
12. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med den
generelle formel I



(I)

5 med

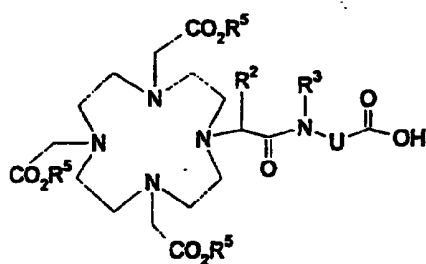
K med betydningen et metallkompleks med den generelle formel
II



(II)

hvor restene R^2 , R^3 og U har de i krav 1 angitte betydninger og R^1 står for hydrogen eller en metallionekvivalent med atomnummerne 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 eller 57-83,

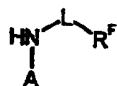
og L, R^{F} og A har de i krav 1 angitte betydninger, karakterisert ved at på i og for seg kjent måtte omsettes en forbindelse med den generelle formel IIIb



(IIIb)

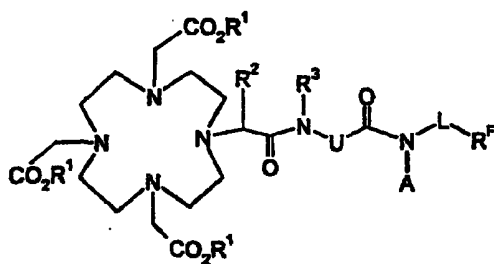
hvor R^5 betyr en metallionekvivalent med atomnummerne 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 eller 57-83 eller en karboksylbeskyttelsesgruppe,

i eventuelt aktivert form med et amin med den generelle formel
IV



(IV)

hvor A, L og R^F har de ovenfor angitte betydninger, ved en koblingsreaksjon og eventuelt påfølgende avspaltning av eventuelt tilstedeværende beskyttelsesgrupper til en forbindelse med den generelle formel Ia



(Ia)

hvor restene R^2 , R^3 , U, L, R^F og A har de ovenfor angitte betydninger og R^1 står for en metallionekvivalent med atomnummerne 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 eller 57-83, eller, når R^5 har betydningen av en beskyttelsesgruppe, etter avspaltning av disse beskyttelsesgrupper i et påfølgende trinn omsettes på i og for seg kjent måte med minst ett metalloksid eller metallsalt av et element med atomnummerne 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 eller 57-83, og deretter, om ønsket, eventuelt tilstedeværende sure hydrogenatomer substitueres med kationer av uorganiske og/eller organiske baser, aminosyrer eller aminosyreamider.