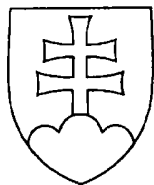


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 23. 7. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 100 40 858.3
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 11. 8. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 11. 9. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 9/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP01/08500
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO02/13875

(11), (21) Číslo dokumentu:

155-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

A61K 49/04,
A61K 49/06,
A61K 51/00

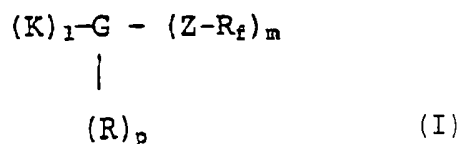
(71) Prihlasovateľ: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin, DE;

(72) Pôvodca: Platzek Johannes, Berlin, DE;
Mareski Peter, Berlin, DE;
Niedballa Ulrich, Berlin, DE;
Radüchel Bernd, Berlin, DE;
Weinmann Hans-Joachim, Berlin, DE;
Misselwitz Bernd, Glienicke, DE;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: Perfluóralkylované komplexy s polárnymi zvyškami, spôsob ich prípravy a ich použitie

(57) Anotácia:
Opisujú sa perfluóralkylované komplexy s polárnymi skupinami všeobecného vzorca (I), kde R je polárny zvyšok, R_f je perfluorovaný uhľovodíkový reťazec. K je kovový komplex a Z je spojovacia skupina. Tieto zlúčeniny sú vhodné na intravenóznú lymfografiu, na diagnostiku nádorov a na imaging infarktov a nekróz.



Perfluóralkylované komplexy s polárnymi zvyškami, spôsob ich prípravy a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka predmetov, vyznačených v patentových nárokoch, a to perfluóralkylovaných kovových komplexov s polárnymi zvyškami všeobecného vzorca I, spôsobu ich prípravy a ich použitia v NMR diagnostike, röntgenovej diagnostike, rádiodiagnostike a rádioterapii, pri MRT-lymfografii aj ako "blood-pool" činidiel. Zlúčeniny podľa vynálezu sú obzvlášť vhodné na intravenóznú lymfografiu, na diagnostiku nádorov a na imaging (zobrazovanie) infarktov a nekróz.

Doterajší stav techniky

V nukleárnej magnetickej rezonancii má po vodíku najväčší význam prvok fluór:

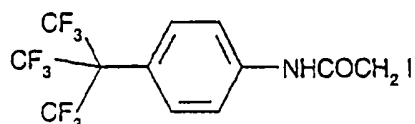
- 1) fluór vykazuje vysokú citlivosť, a to 83% citlivosti vodíka,
- 2) fluór má len jeden NMR-aktívny izotop,
- 3) rezonančná frekvencia fluóru je blízka rezonančnej frekvencii vodíka a teda fluór aj vodík sa môžu merať na rovnakom prístroji,
- 4) fluór je biologicky inertný,
- 5) fluór sa v biologickom materiáli nevyskytuje (s výnimkou zubov) a môže sa teda použiť ako sonda alebo kontrastný prostriedok bez rušivých vplyvov pozadia.

Tieto vlastnosti viedli k tomu, že fluóru je venovaná veľká pozornosť v patentovej literatúre, ktorá sa týka diagnostiky na základe nukleárnej magnetickej rezonancie: ide o ^{19}F -imaging, funkčnú diagnózu a spektroskopiu.

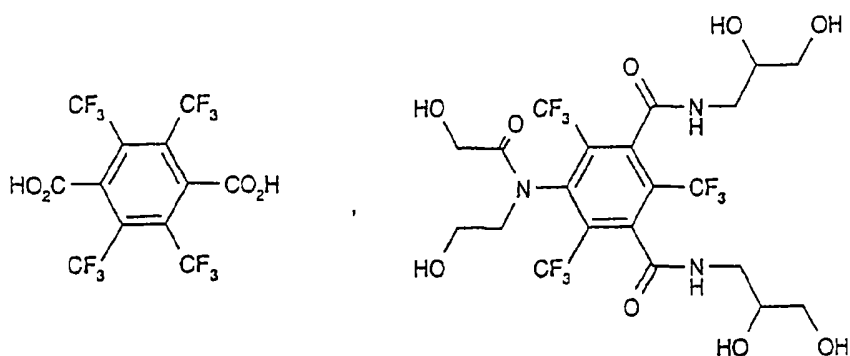
V USA patentovom spise 4 639 364 (Mallinckrodt) sú pre

^{19}F -imaging navrhované ako kontrastné látky trifluórmétánsulfón-amidy $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{CHOH})_4-\text{CH}_2\text{OH}$.

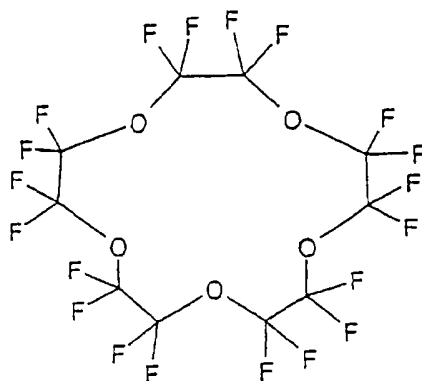
^{19}F -Imagingom sa zaoberá tiež nemecký patentový spis DE 4203254 (Max Planck-Gesellschaft), v ktorom je navrhovaný anilínový derivát



^{19}F -Imaging je tiež predmetom patentovej prihlášky WO 93/07907 (Mallinckrodt), kde sú nárokované fenylderiváty

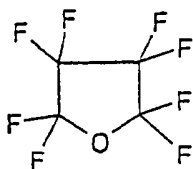


Pre ^{19}F -imaging sú navrhované aj zlúčeniny s podstatne jednoduchšou štruktúrou. Tak v patente US 4 586 511 (Children's Hospital Medical Center) je menovaný perfluóroktylbromid $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7-\text{Br}$, v európskom patente EP 307863 (Air Products) je uvedený perfluór-15-crown-5-éter

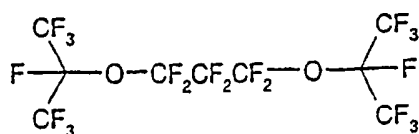


V americkom patente US 4 588 279 (University of Cincinnati,

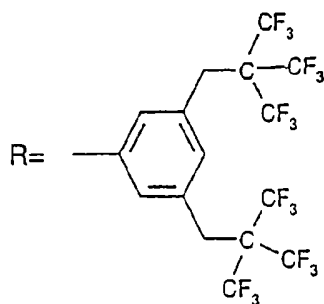
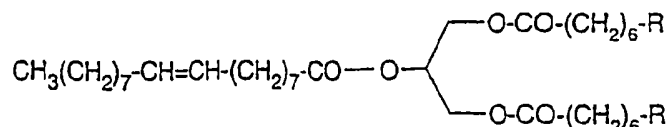
Children's Hospital Research Foundation) sú uvedené perfluór-uhľovodíkové zlúčeniny ako perfluórcyklononán alebo perfluórcyklooktán, perfluorované étery ako perfluórtetrahydrofurán



alebo diétery ako prefluorovaný propylénglykoldiéter



Práve tak pre ^{19}F -imaging slúžia zlúčeniny, uvedené v prihláške WO 94/22368 (molecular Biosystems), napríklad

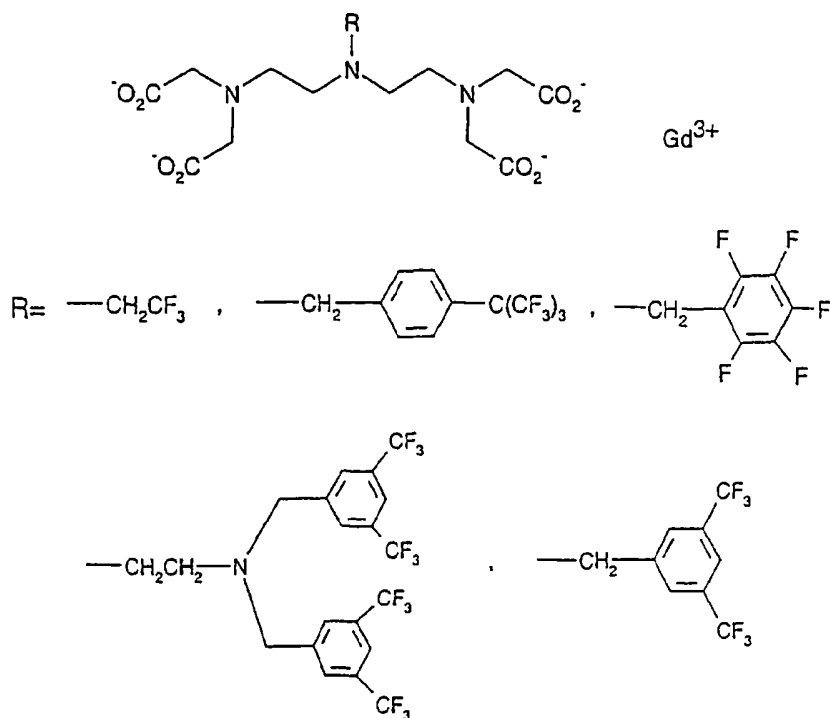


ktoré ako fluorovaný zvyšok obsahujú perfluór-1*H*,1*H*-neopentylovú skupinu.

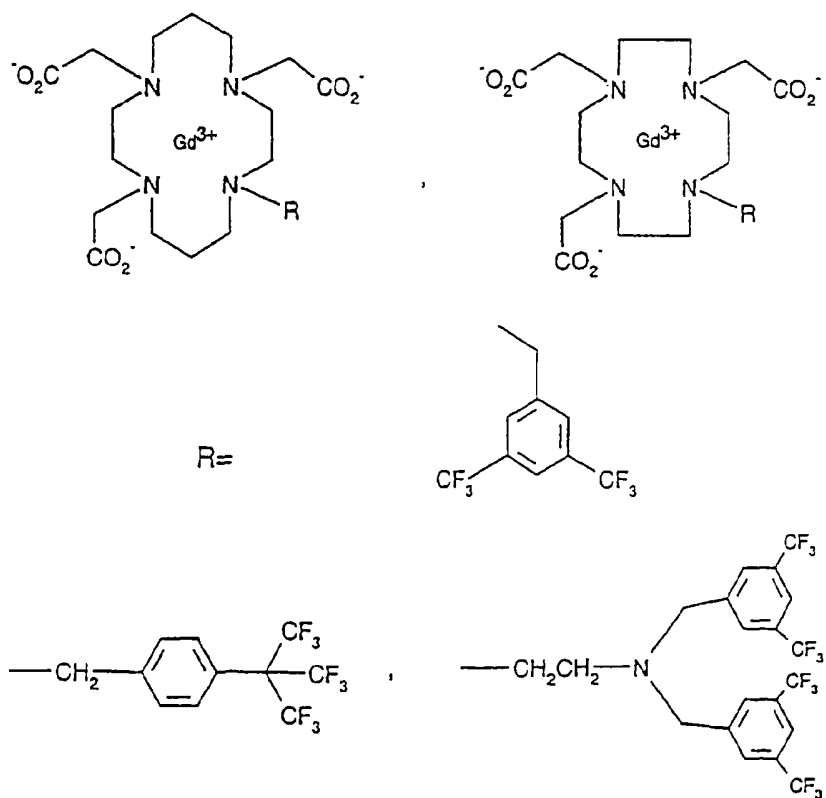
Ďalší štruktúrny typ s rozšíreným diagnostickým použitím uvádza americký patent US 5 362 478 (Vivorx), v ktorom je nárokovávaná kombinácia fluorovaný uhľovodík/polymérny obal. Sú menované perfluórnonán a ľudský sérumalbumín. Táto kombinácia sa navyše môže použiť na to, že sa fluorový atóm využije na lokálne meranie teploty a na stanovenie parciálneho tlaku kyslíka.

Perfluorované uhľovodíky sú narokované aj v US patentovom

a v spise EP 292 306 (Terumo Kabushiki Kaisha), napríklad:

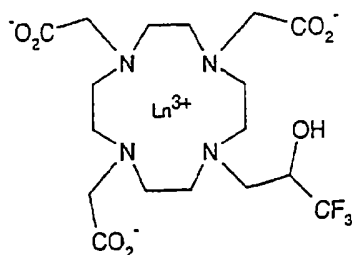


ale tiež pre cyklické zlúčeniny, ako sú uvedené v spise EP 628 316 (Terumo Kabushiki Kaisha)



Kombinácia atómu fluóru - kov vzácnych zemín je nárokovaná

tiež na NMR-spektroskopické merania teploty (DE 4317588, Schering):



Ln: kov vzácnych zemín: La, Pr, Dy, Eu

Zatiaľ čo u zlúčenín obsahujúcich atómy fluóru a jódu nedochádza k žiadnym interakciám medzi obidvoma jadrami, u látok, ktoré obsahujú fluór a paramagnetické centrá (radikály, kovové ióny), dochádza k intenzívnej interakcii, prejavujúcej sa skrátením relaxačného času fluorového jadra. Veľkosť tohto efektu závisí od počtu nepárových elektrónov kovového iónu ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$) a od vzdialenosti medzi paramagnetickým iónom a atómom ^{19}F .

Čím viac nepárových elektrónov má kovový ión a čím bližšie sú tieto u atómu fluóru, tým väčšie je skrátenie relaxačného času fluorového jadra.

Skrátenie relaxačného času ako funkcie vzdialenosti od paramagnetického iónu je pozorovateľné u všetkých jadier s nepárnym spinovým číslom (teda taktiež u protónu) a gadolíniové zlúčeniny preto našli široké uplatnenie ako kontrastné látky v magnetickej spinovej tomografii (Magnevist®, Prohance®, Omniscan®, Dotarem®). Pri 1H -MR-imagingu (1H -MRI) sa však meria a používa na zobrazenie relaxačný čas protónov, T^1 alebo T^2 , to znamená predovšetkým protónov vody a nie relaxačný čas fluorových jadier. Kvantitatívnym meradlom na skrátenie relaxačného času je relaxivita (liter/mmol.s).

Na skrátenie relaxačných časov sa s úspechom používajú komplexy paramagnetických iónov. V nasledujúcej tabuľke je uvedená relaxivita niektorých komerčných preparátov.

Tabuľka

| | T ¹ -relaxivita vo vode [l/mmol.s, 39°C, 0,47 T] | T ¹ -relaxivita v plazme [l/mmol.s, 39°C, 0,47 T] |
|------------|--|---|
| Magnevist® | 3,8 | 4,8 |
| Dotarem® | 3,5 | 4,3 |
| Omniscan® | 3,8 | 4,4 |
| Prohance® | 3,7 | 4,9 |

V uvedených zlúčeninách existujú len interakcie medzi protónmi a gadolínium. Pre tieto kontrastné látky sa teda vo vode pozoruje relaxivita asi 4 [l/mmol.s].

Pre MR-imaging sa tiež s úspechom používajú ako fluorové zlúčeniny pre ¹⁹F-imaging, pri ktorom sa využíva skrátenejší relaxačný čas fluorového jadra, tak aj zlúčeniny, ktoré neobsahujú fluór, u ktorých sa meria relaxačný čas protónov vody.

Pri zavedení perfluóruhlodíkového zvyšku do paramagnetickej kontrastnej látky, to znamená pri kombinácii vlastností, ktoré sú doteraz známe ako vhodné len u zlúčenín pre F-imaging, so zlúčeninami, používanými pre protón-imaging, prekvapujúco podstatne stúpne tiež relaxivita protónov vo vode a dosiahne hodnoty 10-50 [l/mmol.s], v porovnaní s hodnotami 3,5 až 3,8 [l/mmol.s], uvedenými v tabuľke pre niektoré komerčné preparáty.

Perfluóralkylované kovové komplexy sú už známe zo spisu DE 196 03 033.1. Tieto zlúčeniny nie je však možné uspokojivo použiť na všetky prípady, takže stále trvá dopyt po kontrastných látkach na znázornenie malígnych nádorov, lymfatických uzlín a nekrotického tkaniva.

Malígne nádory často metastázujú v regionálnych lymfatických uzlinách, na čom sa môže podieľať aj viac uzlín. Tak sa našli metastázy v lymfatických uzlinách u 50-69% všetkých pacientov trpiacich malígnymi tumormi (Elke, Lymphographie, v knihe: Frommhold, Stender, Thurn (eds.), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, zv. IV, Thieme Verlag, Stuttgart, 7th edit.,

434-496, (1984)). Diagnóza metastázovej invázie v lymfatických uzlinách má veľký význam pre terapiu a prognózu malígnych ochorení. Modernými zobrazovacími metódami (CT, US a MRI) sa lymfogenne kolónie malígnych nádorov rozpoznávajú len nedostatočne, pretože väčšinou sa môže ako diagnostické kritérium použiť len veľkosť lymfatických uzlín. Nedajú sa tak odlíšiť malé metastázy v nezväčšených lymfatických uzlinách (< 2 cm) od hyperplázie lymfatických uzlín bez malígnej invázie (Steinkamp a kol., Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknoten-metastasen am Hals, Radiol. Diagn. 33, 158 (1992)).

Je žiaduce, aby sa použitím špecifických kontrastných prostriedkov mohli odlíšiť lymfatické uzliny s metastázovou inváziou od hyperplastických lymfatických uzlín.

Je známa priama röntgenová lymfografia (injekcia olejovej suspenzie kontrastnej látky do preparovanej lymfatickej cievy); stále však je len zriedka používanou invazívnou metódou, ktorá je schopná zobrazovať len niekoľko málo miest lymfatického toku.

V pokusoch na zvieratách sa experimentálne používajú také fluorescenčne značené dextrány, aby sa po ich intersticiálnej aplikácii mohol pozorovať odtok lymfy. Všetky použiteľné markery na zobrazovanie lymfatických ciest a lymfatických uzlín po intersticiálnej/intrakutánnej aplikácii majú tiež tú spoločnú vlastnosť, že ide o látky partikulárneho charakteru (pod pojmom "partikuláty" rozumieme napríklad emulzie a suspenzie nanokryštálov) alebo o veľké polyméry (pozri WO 90/14846). Doteraz opísané prípravky však pre svoju nedostatočnú lokálnu a systémovú znášateľnosť aj pre svoju nedostatočnú diagnostickú efektívnosť nie sú ešte optimálne na nepriamu lymfografiu.

Pretože zobrazenie lymfatických uzlín má kľúčový význam pre skoré rozpoznanie metastázovej invázie u pacientov trpiacich rakovinou, trvá stále veľký dopyt po špecifických kontrastných

prípravkoch na diagnózu zodpovedajúcich zmien lymfatického systému.

Čo najvyššia koncentrácia kontrastnej látky a jej veľká stabilita sú práve tak žiaduce ako je diagnosticky relevantné čo možno najrovnomernejšie obohatenie v lymfe na viacerých lymfatických miestach. Celková záťaž organizmu by mala byť nízka v dôsledku rýchleho a úplného vylučovania kontrastnej látky. Pre radiologickú prax má tiež význam rýchly nástup účinku, ak je to možné v priebehu niekoľkých hodín po aplikácii kontrastnej látky. Je tiež potrebné, aby pacient látku dobre znášal.

V neposlednom rade je žiaduce mať k dispozícii také kontrastné látky, špecifické proti lymfe, ktoré dovoľia v jednom diagnostickom vyšetrení zobrazit' ako primárny nádor, tak aj možné metastázy v lymfatických uzlinách.

Jedným z ďalších dôležitých odborov medicíny je detekcia, lokalizácia a sledovanie nekróz alebo infarctov. Infarkt myokardu nie je stacionárny proces, ale dynamický pochod, trvajúci dlhší čas (týždne až mesiace). Ochorenie prebieha zhruba v troch fázach, ktoré nie sú od seba ostro oddelené, ale sa prekrývajú. Prvá fáza, vývoj infarktu myokardu, zahŕňa 24 hodín po infarkte; v tejto fáze postupuje zničenie ako nárazová vlna (fenomén frontálnej vlny) od subendokardu k myokardu. Druhá fáza, už vyvinutý infarkt, zahŕňa stabilizáciu oblasti, v ktorej prebieha fibróza ako hojivý proces. Tretia fáza, vyhojený infarkt, začína potom, ako všetko zničené tkanivo je nahradené fibróznym tkanivom jazvy. V priebehu tejto periódy dochádza k rozsiahlej reštruktúracii.

Dodnes nie je známa žiadna precízna metóda, ktorá by bola schopná diagnostikovať aktuálnu fázu infarktu myokardu živého pacienta. Na vyhodnotenie infarktu je rozhodujúce poznať rozsah strateného tkaniva a na akom mieste k strate došlo, lebo na tejto informácii závisí spôsob liečby.

K infarktom nedochádza len v myokarde, ale tiež v iných tkanivách, najmä v mozgu.

Zatiaľ čo infarkt je v určitom rozsahu liečiteľný, u nekrózy, ktorá je lokálne ohraničená smrť tkaniva, je možné len zabrániť škodlivým následkom na zvyšok organizmu alebo ich zmierňovať. Nekrózy môžu vznikáť mnohými spôsobmi: zranením, chemikáliami, kyslíkovým deficitom alebo ožiarení. Práve tak ako u infarktu, je znalosť rozsahu a charakteru nekrózy dôležitá pre ďalšiu lekársku starostlivosť.

Preto už skôr dochádzalo k pokusom zlepšiť lokalizáciu infarktov a nekroz použitím kontrastných látok pri neinvazívnych metódach ako je scintigrafia alebo spinová tomografia. V literatúre nájdeme mnoho pokusov o použitie porfyrínov na imaging nekroz, avšak dosiahnuté výsledky si odporujú. Tak Winkelmann a Hoyes [Nature, 200, 903 (1967)] opisujú, že mangán-5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatofenyl)porfyrín (TPPS) sa selektívne kumuluje v nekrotickej časti nádoru.

Oproti tomu Lyon a kol. [Magn. Res. Med. 4, 24 (1987)] pozorovali, že mangán-TPPS sa rozptýli, a to do obličiek, pečene, nádoru, a len v malej miere do svalov. Pritom je zaujímavé, že koncentrácia v nádore dosiahne maximum až 4. deň, a to len potom, ako autori zvýšili dávku z 0,12 mmol/kg na 0,2 mmol/kg. Autori preto hovoria tiež o nešpecifickom prijme TPPS v nádore. Bockhurst a kol. zase píšú [Acta Neurochir. 60, 347 (1994, Suppl.)], že Mn-TPPS sa selektívne viaže k nádorovým bunkám.

Foster a kol. [J. Nucl. Med. 26, 756 (1985)] zistili, že k obohateniu ¹¹¹In-5,10,15,20-tetrakis(4-N-metylpýridinium)porfyrínom (TMPyP) nedochádza v nekrotickej časti, ale v živých okrajových vrstvách. Odvodzovať z toho, že dochádza k interakcii porfyrín-tkanivo je síce ľahké, ale nie je to preukázané.

Ni a kol. publikovali [Circulation, Vol. 90, No. 4, diel 2, str. 1468; Abstract No. 2512 (1994)], že boli schopní zobrazit

infarzované oblasti pomocou mangán-tetrafenylporfyrínu (Mn-TPP) a gadolinium-mezoporfyrínu (Gd-MP). V medzinárodnej patentovej prihláške WO 95/31219 sú obidve zlúčeniny navrhnuté na zobrazovanie infarktov a nekróz. Autori, Marchal a Ni, našli (príklad 3), že pre zlúčeninu Gd-MP je obsah kovu v infarzovanej obličke rovnaký ako v zdravom orgáne, zatiaľ čo u myokardu je pre infarzované tkanivo deväťkrát vyšší. Podivuhodné je, že pomer intenzít signálov pri MRI pre infarzované tkanivo v porovnaní so zdravým tkanivom je v obidvoch prípadoch porovnateľný (2,10 respektíve 2,19). Ďalšie metaloporfyríny sú opísané v patentovej prihláške DE 19835082 (Schering AG).

Porfyríny majú tendenciu ukladať sa v pokožke, čo vedie k fotosenzibilizácii. Táto senzibilizácia môže trvať dni, ale aj celé týždne a predstavuje nežiaduci efekt pri použití porfyrínov na diagnostické potreby. Okrem toho je terapeutický index pre porfyríny len veľmi malý, lebo napríklad pre Mn-TPPS je účinná dávka až od 0,2 mmol/kg, zatiaľ čo hodnota LD₅₀ je už 0,5 mmol/kg.

Kontrastné látky pre imaging nekróz a infarktov, neodvodené od porfyrínov, sú opísané v spisoch DE 19744003 (Schering AG), DE 19744004 (Schering AG) a WO 99/17809 (Epix). Doteraz však neexistujú žiadne zlúčeniny, ktoré by sa mohli uspokojivo použiť ako kontrastné látky pre imaging infarktov a nekróz.

Cieľom vynálezu je preto nájsť kontrastné látky, ktoré by sa mohli použiť zvlášť na MRT-lymfografiu, ale tiež na diagnostiku nádorov a zobrazovanie nekróz a infarktov.

Podstata vynálezu

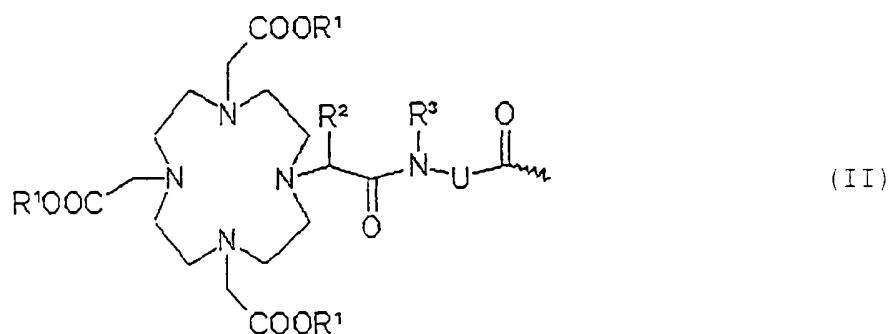
Vynález sa týka perfluóralkylovaných komplexov, obsahujúcich polárne zvyšky, všeobecného vzorca I



kde

R_f je perfluorovaný, nerozvetvený alebo rozvetvený uhľovodíkový reťazec všeobecného vzorca $-C_nF_{2n}E$, kde E je terminálny atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu alebo atóm vodíka, a n sa rovná číslu od 4 do 30,

K je kovový komplex všeobecného vzorca II



kde

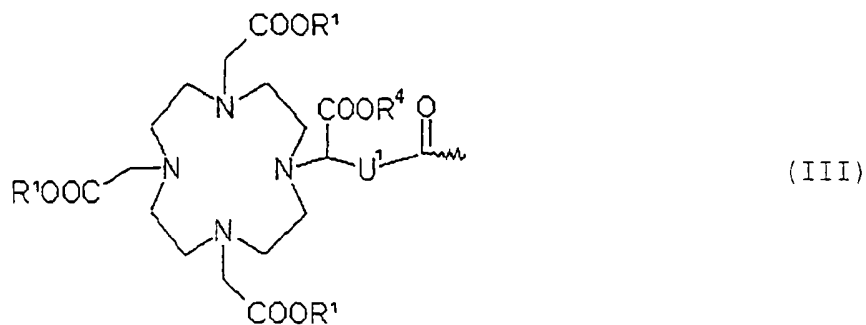
R^1 je atóm vodíka alebo ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83, s podmienkou, že aspoň dve R^1 sú ekvivalenty kovového iónu,

R^2 a R^3 nezávisle od seba sú atóm vodíka, C_1 - C_7 -alkylová skupina, benzylová skupina, fenylová skupina, skupina $-CH_2OH$ alebo skupina $-CH_2OCH_3$, a

U je skupina $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, skupina $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, fenylénová skupina, skupina $-CH_2NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, skupina $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)CH_2-\omega$, alebo C_1 - C_{12} -alkylénová skupina alebo skupina C_7 - C_{12} - C_6H_4-O- , ktoré dve posledné skupiny sú prípadne prerušené jedným alebo niekoľkými atómami kyslíka, jednou až troma skupinami $-NHCO-$, jednou až troma skupinami $-CONH-$, a/alebo sú substituované jednou až troma skupinami $-(CH_2)_{0-5}COOH$, pričom ω znamená miesto pripojenia k $-CO-$,

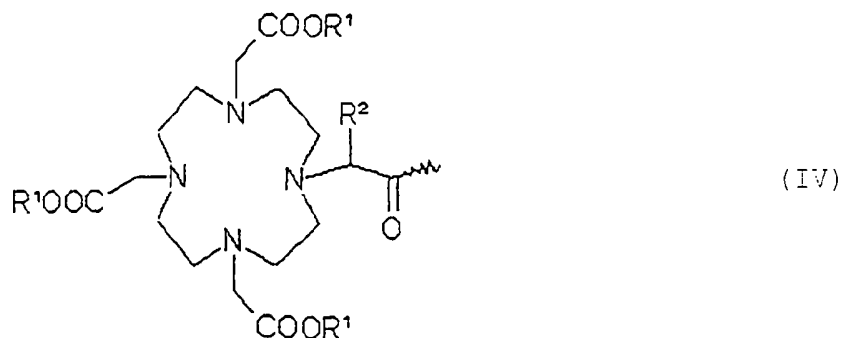
alebo

je zvyšok všeobecného vzorca III



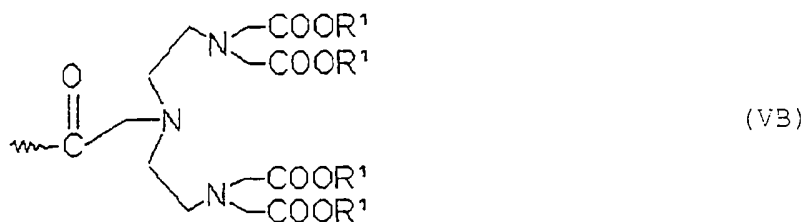
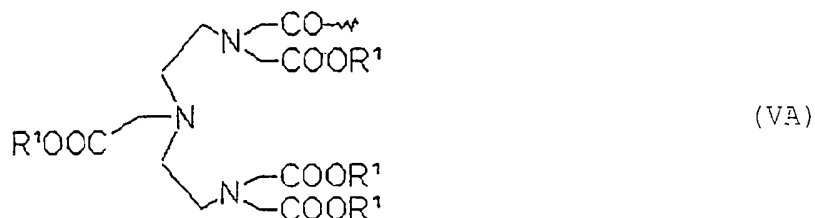
kde

R^1 má skôr uvedený význam, R^4 je atóm vodíka alebo pre R^1 definovaný ekvivalent kovového iónu a U^1 je skupina $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, pričom ω znamená miesto pripojenia k $-CO-$, alebo je zvyšok všeobecného vzorca IV



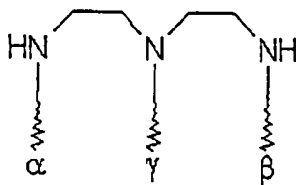
kde R^1 a R^2 majú skôr uvedený význam,

alebo je zvyšok všeobecného vzorca VA alebo VB

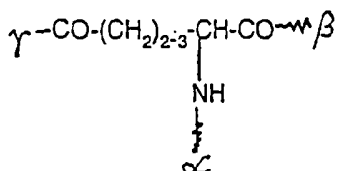


kde R^1 má skôr uvedený význam,

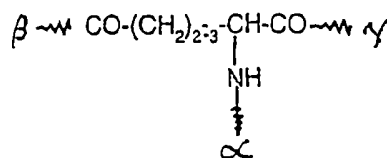
(g)



(h)

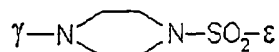


(i)

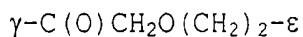


pričom α znamená miesto pripojenia zvyšku G ku komplexu K, β znamená miesto pripojenia zvyšku G k zvyšku R a γ znamená miesto pripojenia zvyšku G k zvyšku Z,

Z je skupina



alebo



pričom γ znamená miesto pripojenia zvyšku Z k zvyšku G a ϵ znamená miesto pripojenia Z k perfluorovanému zvyšku R_f ,

R je polárny zvyšok, zvolený z množiny komplexov K všeobecného vzorca II až VII, pričom R^1 tu znamená atóm vodíka alebo ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83,

a zvyšky R^2 , R^3 , R^4 , U a U^1 majú skôr uvedený význam, pričom v prípade, ak G je zvyšok (c) alebo (d) a R je komplex zvolený zo všeobecných vzorcov II a V, nesmie byť R identické so zvyškom K vo všeobecnom vzorci I, ak Z je skupina $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$,

alebo

zvyšok kyseliny listovej,

alebo

nerozvetvený alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený uhľovodíkový reťazec s 2-30 atómami uhlíka, ktorý sa viaže na zvyšok G cez $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$ alebo priamou väzbou,

a ktorý je prípadne prerušený 1-10 atómami kyslíka, 1-5 skupinami $-\text{NHCO}-$, 1-5 skupinami $-\text{CONH}-$, 1-2 atómami síry, 1-5 skupinami $-\text{NH}-$ alebo 1-2 fenylénovými skupinami, ktoré môžu byť prípadne substituované 1-2 skupinami OH, 1-2 skupinami NH_2 , 1-2 skupinami COOH alebo 1-2 skupinami SO_3H ,

alebo

je prípadne substituovaný 1-8 skupinami OH, 1-5 skupinami COOH , 1-2 skupinami SO_3H , 1-5 skupinami NH_2 alebo 1-5 C_1 - C_4 -alkoxylovými skupinami,

a

l, m, p nezávisle od seba sú celé čísla 1 alebo 2.

Ak je zlúčenina podľa vynálezu určená na použitie v NMR-diagnostike, potom musí kovový ión v skupine, dávajúcej signál, byť paramagnetický. Také ióny sú najmä dvojväzbové a trojväzbové ióny prvkov atómového čísla 21-29, 42, 44 a 58-70. Vhodné ióny sú napríklad ión chrómu(III), železa(II), kobaltu(II), niklu(II), medi(II), prazeodýmu(III), neodýmu(III), samária (III) a yterbia(III). Pre svoj silný magnetický moment sú zvlášť výhodné ióny gadolína(III), terbia(III), dysprózia(III), holmia(III), erbia(III), železa(III) a mangánu(II).

Na použitie zlúčenín podľa vynálezu v nukleárnej medicíne (rádiodiagnostika a rádioterapia) musí byť kovový ión rádioaktívny. Vhodné sú napríklad rádioizotopy prvkov s atómovým číslom 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 a 77. Výhodné sú technécium, gálium, indium, rénum a ytrium.

Keď sa zlúčenina podľa vynálezu má použiť v röntgenovej diagnostike, potom je výhodné pracovať s iónom kovu vyššieho

atómového čísla, aby sa dosiahla dostačujúca absorpcia röntgenových lúčov. Zistilo sa, že na tento cieľ sa hodia diagnostické látky, obsahujúce fyziologicky prijateľnú komplexnú soľ s iónmi prvkov s atómovým číslom 25, 26, 39 a 57-83.

Výhodné sú ióny mangánu(II), železa(II), železa(III), praeodymu(III), neodýmu(III), samária(III), gadolína(III), yterbia(III) alebo bizmutu(III), najmä ióny dysprózia(III) a yttria(III).

Vo zvyšku R^1 prípadne prítomné kyslé atómy vodíka, to znamená tie, ktoré nie sú zamenené za centrálny ión, sa môžu prípadne úplne alebo čiastočne zameniť kationmi anorganických a/alebo organických zásad alebo aminokyselín alebo amidov aminokyselín.

Vhodné anorganické kationy sú napríklad lítny ión, draselný ión, vápenatý ión a obzvlášť sodíkový ión. Vhodné kationy organických zásad sú medzi iným odvodené od primárnych, sekundárnych alebo terciárnych amínov, ako sú napríklad etanolamín, dietanolamín, morfolín, glukamín, N,N-dimetylglukamín a obzvlášť N-metylglukamín. Vhodné kationy aminokyselín sú odvodené napríklad od lyzínu, arginínu a ornitínu, práve tak ako od amidov inak kyslých alebo neutrálnych aminokyselín.

Zvlášť výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I sú také, ktoré majú makrocyclus K všeobecného vzorca II, III, VB alebo VII.

Zvyšok U v kovovom komplexe K je výhodne skupina $-CH_2-$ alebo skupina $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$, pričom ω znamená miesto pripojenia k $-CO-$.

Alkylové skupiny R^2 a R^3 v makrocycle všeobecného vzorca II môžu byť nerozvetvené alebo rozvetvené. Sú to napríklad metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, izopropylová skupina, *n*-butylová skupina, 1-metylpropylová skupina, 2-metylpropylová skupina, *n*-pentylová skupina, 1-metylbutylová skupina, 2-metylbutylová skupina, 3-metylbutylová skupina alebo 1,2-dimetylpropylová skupina. Výhodne R^2 a R^3 znamenajú nezávisle od seba

atóm vodíka alebo C₁-C₄-alkylovú skupinu.

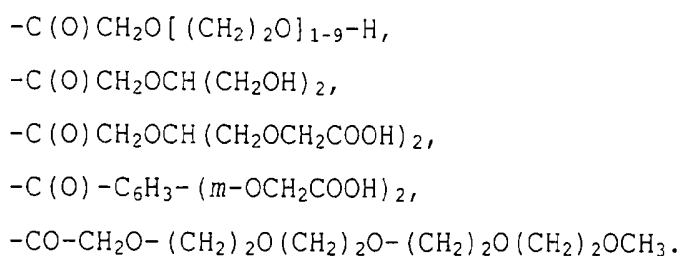
Vo zvlášť výhodnom variante je R² metylová skupina a R³ znamená atóm vodíka.

Benzylová alebo fenylová skupina R² alebo R³ v makrocykle K všeobecného vzorca II môže byť tiež substituovaná v kruhu.

V jednom výhodnom variante polárny zvyšok R vo všeobecnom vzorci I znamená komplex K, pričom tento môže byť výhodne okrem Gd³⁺-komplexu alebo Mn²⁺-komplexu tiež Ca²⁺-komplex. Ako polárne zvyšky R sú zvlášť výhodné komplexy K všeobecného vzorca II, III, VA alebo VII. Obzvlášť výhodné je, keď v nich R¹ je ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 20, 25 alebo 64.

V inom výhodnom variante vynálezu má polárny zvyšok R nasledujúce významy:

- C(O)CH₂CH₂SO₃H,
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH,
- C(O)CH₂NH-C(O)CH₂COOH,
- C(O)CH₂CH(OH)CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂COOH,
- SO₂CH₂CH₂COOH,
- C(O)-C₆H₃-(*m*-COOH)₂,
- C(O)CH₂O(CH₂)₂-C₆H₃-(*m*-COOH)₂,
- C(O)CH₂O-C₆H₄-*m*-SO₃H,
- C(O)CH₂NHC(O)CH₂NHC(O)CH₂OCH₂COOH,
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂COOH,
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂O-CH₂CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OCH₂-CH(OH)-CH₂OH,
- C(O)CH₂SO₃H,
- C(O)CH₂CH₂COOH,
- C(O)CH(OH)CH(OH)CH₂OH,
- C(O)CH₂O[(CH₂)₂O]₁₋₉-CH₃,



Z nich výhodný je zvyšok $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_4-\text{CH}_3$.

V ďalšom výhodnom variante polárny zvyšok R znamená zvyšok kyseliny listovej.

Zo zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu sú ďalej výhodné také zlúčeniny, kde R_f je skupina $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, pričom n je výhodne 4-15. Celkom obzvlášť sú výhodné skupina $-\text{C}_4\text{F}_9$, skupina $-\text{C}_6\text{F}_{13}$, skupina $-\text{C}_8\text{F}_{17}$, skupina $-\text{C}_{12}\text{F}_{25}$ a skupina $-\text{C}_{14}\text{F}_{29}$, práve tak ako skupiny v zlúčeninách opísaných v príkladoch uskutočnenia.

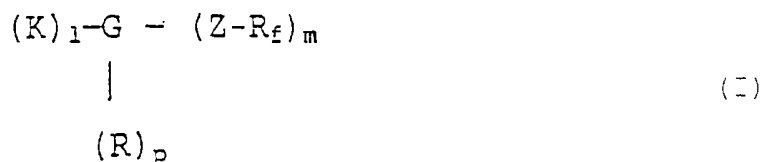
Najmenej trikrát funkcionalizovaný zvyšok G vo všeobecnom vzorci I, ktorý predstavuje "kostru", znamená v jednom z výhodných variantov vynálezu lyzínový zvyšok (a) alebo (b).

Zvyšok Z znamená vo všeobecnom vzorci I uvedenú spojku, pričom zvyšok

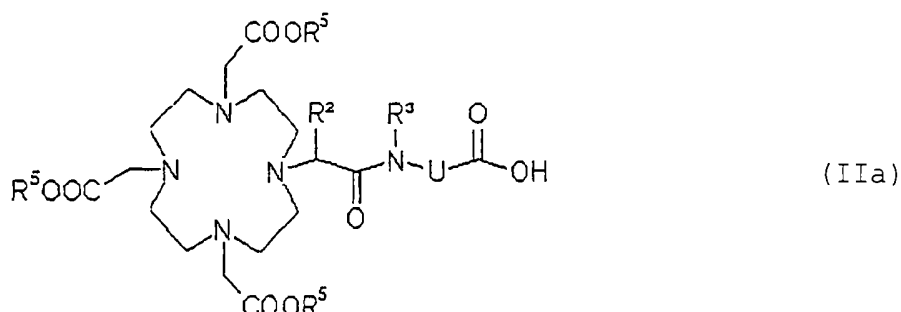


je výhodný.

Perfluóralkylované kovové komplexy s polárnymi zvyškami všeobecného vzorca I

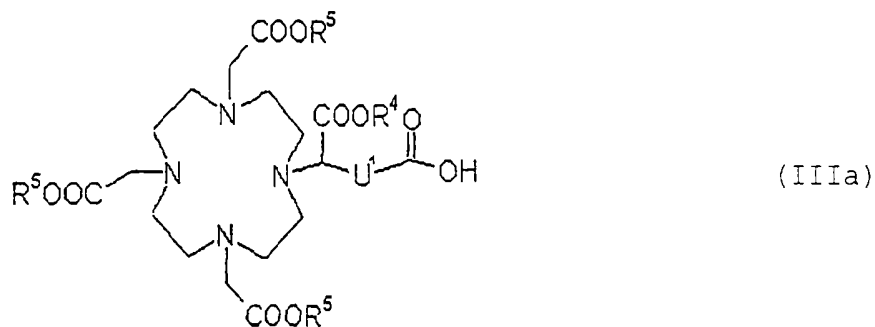


kde K, G, R, Z, R_f , l, m a p majú skôr uvedené významy, sa pripravia tak, že sa známym spôsobom karboxylová kyselina všeobecného vzorca IIa



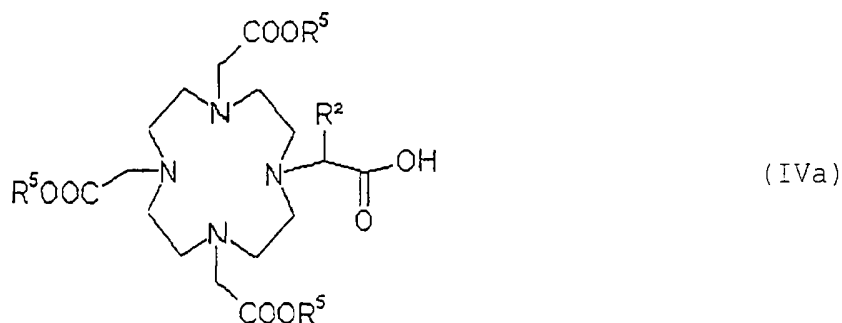
kde R^5 je ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83, alebo skupina, chrániaca karboxylovú skupinu, a R^2 , R^3 a U majú skôr uvedené významy,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca IIIa



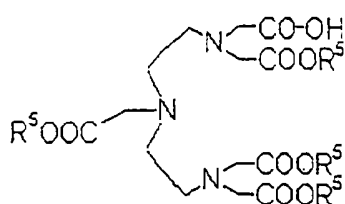
kde R^4 , R^5 a U^1 majú skôr uvedené významy,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca IVa

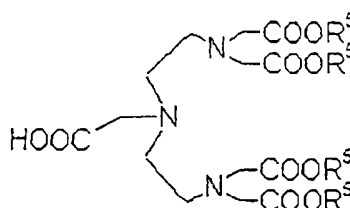


kde R^5 a R^2 majú skôr uvedené významy,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca Va alebo Vb



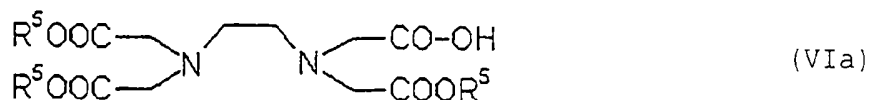
(Va)



(Vb)

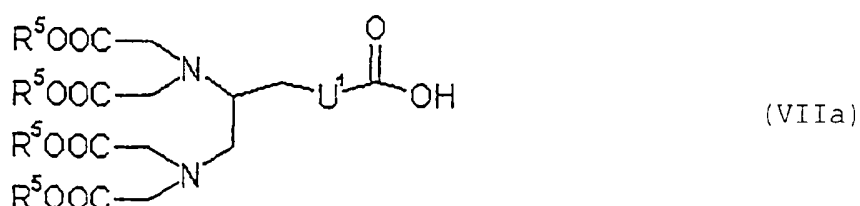
kde R^5 má skôr uvedený význam,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca VIa



kde R^5 má skôr uvedený význam,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca VIIa



kde R^5 a U^1 majú skôr uvedené významy,

prípadne v aktivovanej forme, podrobí kondenzačnej reakcii s aminos všeobecného vzorca VIII



kde G , R , Z , R_f , m a p sa definovali skôr, potom sa prípadne odštiepia prípadne prítomné ochranné skupiny, pričom vznikne kovový komplex všeobecného vzorca I, alebo

keď R^5 znamená ochrannú skupinu, po odštiepení týchto ochranných skupín sa v následnom kroku známym spôsobom podrobí reakcii s najmenej jedným oxidom kovu alebo soli kovu s atómovým číslom 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83, a nakoniec podľa potreby sa prípadne prítomné kyslé atómy vodíka nahradia kationmi anorganických a/alebo organických zásad, aminokyselín alebo amidov aminokyselín.

Použité karboxylové kyseliny všeobecného vzorca IIa až VIIa sú buď známe zlúčeniny alebo sa pripravujú podľa postupov opísaných v príkladoch uskutočnenia. Príprava karboxylových kyselín

všeobecného vzorca IIa sa opísala v spise DE 196 52 386. Karboxylové kyseliny všeobecného vzorca IIIa sa môžu pripraviť analogicky ako sa opísalo v príklade 4 tejto prihlášky.

Karboxylové kyseliny všeobecného vzorca IVa sa môžu pripraviť podľa DE 197 28 954.

Predstupňom pre zlúčeniny všeobecného vzorca VA je kyselina N^3 -(2,6-dioxomorfolinoetyl)- N^6 -(etoxykarbonylmetyl)-3,6-diazaoktándiová, opísaná v spise EP 263 059.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VB sú odvodené od izomérskej kyseliny dietyléntriámín-pentaoctovej, ktorá sa viaže cez kyselinu octovú na strednom atóme dusíka. Táto DTPA je opísaná v patentových spisoch DE 195 07 819 a DE 195 08 058.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI sú odvodené od N-(karboxymetyl)-N-[2-(2,6-dioxo-4-morfoliny)etyl]glycínu, ktorého príprava sa opísala v časopise J. Am. Oil. Chem. Soc. (1982), 59(2), 104-107.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VII sú odvodené od kyseliny 1-(4-karboxymetoxymetyl)etyléndiamín-tetraoctovej, ktorej príprava sa opísala v patentovom spise US 4 622 420.

Príprava amínov všeobecného vzorca VIII sa detailne opísala v príkladoch uskutočnenia tejto prihlášky a môže sa uskutočniť analogicky ako sa opísalo.

Ukázalo sa, že kovové komplexy podľa vynálezu sú vhodné najmä na NMR-diagnostiku a na röntgenovú diagnostiku, ale aj na rádiodiagnostiku a rádioterapiu. Vynález sa teda týka tiež použitia perfluóralkylovaných kovových komplexov s polárnymi zvyškami podľa vynálezu na prípravu kontrastných látok na aplikáciu v NMR- a röntgenovej diagnostike, najmä v lymfografii, diagnostike nádorov a zobrazovaní infarktov a nekroz, práve tak ako v rádiodiagnostike a rádioterapii. Zlúčeniny podľa vynálezu sa výborne hodia na použitie pri intersticiálnej a obzvlášť pri in-

travenóznej lymfografii. Okrem toho môžu slúžiť na prípravu "blood-pool" činidiel.

Vynález sa týka tiež farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú aspoň jednu fyziologicky prijateľnú zlúčeninu podľa vynálezu, prípadne spolu s galenicky obvyklými prísadami.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa vyznačujú veľmi dobrou systémovou znášanlivosťou a vysokým obohatením v lymfatických uzlinách v troch po sebe nasledujúcich miestach (čo je obzvlášť dôležité pre i.v. lymfografiu). Sú preto zvlášť vhodné na použitie v MRT-lymfografii.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež výborne hodia na rozpoznanie a lokalizáciu cievnych ochorení, lebo pri aplikácii do intravazálneho priestoru sa rozptýlia výhradne v ňom. Zlúčeniny podľa vynálezu umožňujú pomocou jadrovej spinovej tomografie vymedziť dobre prekrvené tkanivo od slabo prekrveného a tým diagnostikovať ischemiu. S použitím kontrastných látok podľa vynálezu sa tiež infarzované tkanivo na základe jeho anémie môže odlíšiť od okolitého zdravého alebo ischemického tkaniva. To má obzvlášť význam, keď sa napríklad má odlíšiť srdcový infarkt od ischemie.

Oproti makromolekulárnym zlúčeninám, ako je napríklad Gd-DTPA-polylyzín, ktoré sú doteraz používané ako blood-pool činidlá, zlúčeniny podľa vynálezu vykazujú tiež vyššiu relaxivitu T^1 a vyznačujú sa tak vyššou intenzitou signálu pri NMR-zobrazovaní. Pretože okrem toho majú dlhšiu retenciu v krvnom riečisku, môžu sa aplikovať v relatívne nízkych dávkach (od napríklad $\leq 50 \mu\text{mol Gd/kg}$ telesnej hmotnosti). Predovšetkým sa však zlúčeniny podľa vynálezu rýchlo a úplne vylučujú z tela.

Ďalej sa zistilo, že sa zlúčeniny podľa vynálezu koncentrujú v oblastiach so zvýšenou cievnu permeabilitou ako napríklad v nádoroch; umožňujú tak získať informácie o perfúzii tkanív, umožňujú určiť krvný objem v tkanivách, selektívne skrátit

relaxačné časy, respektíve hustoty krvi, a zobrazit permeabilitu ciev. Také fyziologické informácie nie je možné získať s použitím extracelulárnych kontrastných látok, ako napríklad Gd-DTPA (Magnevist®). Z týchto hľadísk tiež vyplývajú aplikačné oblasti v odbore moderných zobrazovacích postupov, jadrovej spinovej tomografie a počítačovej tomografie: špecifická diagnóza malígnych nádorov, skorá kontrola terapie pri cytostatickej, antiflogistickej alebo vazodilatatívnej terapii, skoré rozpoznanie málo zásobovaných oblastí (napríklad v myokarde), angiografia pri cievnych ochoreniach a rozpoznanie a diagnóza sterilných alebo infekčných zápalov.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa pripravujú známym spôsobom, a to tak, že komplexné zlúčeniny podľa vynálezu - prípadne za prídavku galenicky obvyklých prísad - sa suspendujú alebo sa rozpustia vo vodnom prostredí, potom sa vzniknutá suspenzia alebo roztok prípadne sterilizuje. Vhodné prísady sú napríklad fyziologicky prijateľné pufre (ako napríklad trometamín), komplexotvorné látky (ako napríklad kyselina dietyléntri-aminpentaoctová) alebo slabé komplexy alebo Ca-komplexy zodpovedajúce kovovým komplexom podľa vynálezu, alebo - podľa potreby - elektrolyty ako napríklad chlorid sodný, alebo - podľa potreby - antioxidanty ako napríklad kyselina askorbová.

Ak na enterálnu alebo parenterálnu aplikáciu alebo na iné ciele sú žiaduce suspenzie alebo roztoky zlúčenín podľa vynálezu vo vode alebo vo fyziologickom soľnom roztoku, zmiešajú sa s jednou alebo s viacerými galenicky obvyklými pomocnými látkami (ako je napríklad metylcelulóza, laktóza alebo manit) a/alebo s tenzidmi (ako napríklad Lecitín, Tween® alebo Myrj®) a/alebo s aromatickými látkami na korekciu chuti (ako sú napríklad éterické oleje).

V podstate sa farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu tiež pripraviť bez izolácie komplexov. V každom prípade sa však musí starostlivo dbať, aby pri tvorbe chelátov utvorené komplexy

neobsahovali prakticky žiadne nekomplexované toxické kovové ióny.

To sa môže docieľiť napríklad pomocou farebných indikátorov, ako je xylénová oranž, pri kontrolných titráciách v priebehu prípravy. Vynález sa teda tiež týka spôsobu prípravy komplexných zlúčenín a ich solí. Najistejšie zostáva prečistenie izolovaného komplexu.

Pri *in vivo* aplikácii prostriedkov podľa vynálezu sa môžu tieto aplikovať spolu s vhodným nosičom, ako je napríklad sérum alebo fyziologický roztok chloridu sodného, a spolu s iným proteínom, ako je napríklad ľudský sérumalbumín (HSA).

Prostriedky podľa vynálezu sa aplikujú obvykle parenterálne, výhodne intravenózne. Môžu sa tiež aplikovať intravazálne alebo intersticiálne/intrakutánne, podľa toho, či sa vyšetrujú cievy alebo tkanivá.

Koncentrácia komplexu vo farmaceutických prostriedkoch podľa vynálezu je výhodne 0,1 μmol - 2 mol/l a zvyčajne sa aplikuje v množstve 0,0001 - 5 mmol/kg .

Prostriedky podľa vynálezu spĺňajú mnohostranné požiadavky, kladené na kontrastné látky pre jadrovú spinovú tomografiu. Výborne sa hodia na to, aby sa po orálnej alebo parenterálnej aplikácii zvýšila intenzita signálu a tým sa zlepšila vypovedacia hodnota obrazu, získaného jadrovou spinovou tomografiou. Ďalej tieto prostriedky vykazujú vysokú účinnosť, nevyhnutnú na to, aby sa organizmus zaťažil len, ak je to možné, malými dávkami cudzích látok, a tiež dobrú znášateľnosť, potrebnú na zachovanie neinvazívneho charakteru vyšetrenia.

Vďaka dobrej rozpustnosti prostriedkov podľa vynálezu vo vode a malej osmolalite sa môžu pripravovať vysoko koncentrované roztoky, aby sa objemová záťaž krvného obehu udržala v rozumných medziach a aby sa vyrovnalo zriedenie telesnou tekutinou. Navyše

prostriedky podľa vynálezu nevykazujú len vysokú stabilitu *in vitro*, ale tiež prekvapujúco vysokú stabilitu *in vivo*, takže ióny, ktoré sú viazané v komplexoch (a ktoré samostatne sú jedovaté) sa v priebehu časového intervalu do úplného vylúčenia týchto kontrastných látok z tela uvoľňujú len veľmi pomaly.

Všeobecne sa ako NMR-diagnostiká aplikujú prostriedky podľa vynálezu v množstve 0,0001-5 mmol/kg, výhodne 0,005-0,5 mmol/kg.

Ďalej sa môžu komplexné zlúčeniny podľa vynálezu výhodne použiť ako susceptibilné činidlá a ako posunové činidlá v *in vivo* NMR spektroskopii.

Vďaka svojim priaznivým rádioaktívnym vlastnostiam a dobrej stabilite, v nich obsiahnutých komplexných zlúčenín, sú prostriedky podľa vynálezu vhodné aj ako rádiodiagnostiká. Podrobnosti takého použitia a dávky sú opísané napríklad v publikácii "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida.

Zlúčeniny a prostriedky podľa vynálezu sa môžu aplikovať aj v pozitronovej emisnej tomografii, používajúcej izotopy, ktoré emitujú pozitrony, ako napríklad ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{68}Ga a ^{86}Y (Heiss, W.D., Phelps, M.E.: Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1983).

Zlúčeniny podľa vynálezu sú prekvapujúco vhodné aj na rozlišovanie malígnych a benígnych nádorov v oblastiach bez bariéry krv-mozog.

Vyznačujú sa tiež tým, že sa úplne vylúčia z tela a tým sú dobre znášané.

Pretože zlúčeniny podľa vynálezu sa kumulujú v malígnych nádoroch (žiadna difúzia do zdravého tkaniva, ale vysoká priepustnosť u nádorových ciev), môžu tiež podporovať ožarovaciu terapiu malígnych nádorov. Tá sa líši od zodpovedajúcej diagnostiky len množstvom a charakterom použitého izotopu. Cieľom je pritom zni-

čenie nádorových buniek krátkovlnným žiarením s vysokou energiou a s pokiaľ možno čo najmenším dosahom. S týmto cieľom sa využívajú interakcie v komplexe obsiahnutých kovov (ako napríklad železo alebo gadolínium) s ionizačným žiarením (napríklad s röntgenovým žiarením) alebo s prúdom neutrónov. V dôsledku tohto efektu sa podstatne zvýši lokálna dávka ožiarenia v mieste, kde sa nachádza kovový komplex (napríklad v nádoroch). Aby sa docielila požadovaná dávka ožiarenia v malígnych tkanivách, môže sa pri použití takých kovových komplexov značne zmenšiť radiačné zataženie zdravého tkaniva a tak zabrániť vedľajším účinkom záťaže pre pacienta. Konjugáty kovových komplexov podľa vynálezu sú preto vhodné tiež ako rádiosenzibilizačné látky pri radiačnej terapii malígnych nádorov (napríklad využitie Mössbauerových efektov alebo pri terapii absorpciou neutrónov). Vhodné β -emitujúce ióny sú napríklad ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga a ^{90}Y . Vhodné α -emitujúce ióny s malými polčasmi sú napríklad ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi a ^{214}Bi , pričom ^{212}Bi je výhodný. Vhodným fotóny a elektróny emitujúcim iónom je ^{158}Gd , ktorý sa môže získať zo ^{157}Gd pohltením neutrónu.

Ak je prostriedok podľa vynálezu určený na použitie pri variante radiačnej terapie podľa R.L. Millse a kol., [Nature, Vol. 336, (1988), str. 787], musí byť centrálny ión odvodený od Mössbauerovho izotopu ako je napríklad ^{57}Fe alebo ^{151}Eu .

Pri *in vivo* aplikácii sa môžu prostriedky podľa vynálezu aplikovať spolu s vhodným nosičom ako je napríklad sérum alebo fyziologický roztok chloridu sodného a spolu s iným proteínom ako je napríklad ľudský sérumalbumín. Dávkovanie pritom závisí od charakteru bunkovej poruchy, od použitého kovového iónu a od charakteru použitej zobrazovacej metódy.

Prostriedky podľa vynálezu sa aplikujú obvykle parenterálne, výhodne intravenózne. Ako sa už uviedlo skôr, môžu sa však aplikovať intravazálne alebo intersticiálne/intrakutánne, podľa toho, či sa vyšetrujú cievy alebo tkanivá.

Prostriedky podľa vynálezu sú výrazne vhodné ako röntgenové kontrastné látky, pričom je potrebné obzvlášť vyzdvihnúť fakt, že pri biochemických a farmakologických štúdiách sa nepozorovali žiadne známky anafylaktických reakcií, známych u kontrastných látok, obsahujúcich jód. Sú zvlášť cenné pre svoje priaznivé absorpčné vlastnosti v oblastiach vyššieho napätia lampy pre digitálne substrakčné techniky.

Ako röntgenové kontrastné látky sa prostriedky podľa vynálezu v analógii napríklad k meglumíndiatrizoátu aplikujú v množstve od 0,1 - 5 mmol/kg, výhodne 0,25 - 1 mmol/kg.

So zlúčeninami podľa vynálezu sa zvlášť dosahujú vyššie koncentrácie v krvi ako u extracelulárnych kontrastných látok. Po i.v. aplikácii sa rozptýlia len v intravazálnom priestore, čo je rozhodujúca výhoda oproti extracelulárnym kontrastným látkam.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1a

2-N-Trifluóracetyl-6-N-benzyloxykarbonyllyzín

100 g (356,7 mmol) 6-N-benzyloxykarbonyllyzínu sa rozpustí v zmesi 1000 ml etylesteru kyseliny trifluóroctovej a 500 ml etanolu a vzniknutý roztok sa mieša 24 hodín pri laboratórnej teplote. Po odparení do sucha sa zvyšok kryštalizuje z diizopropyléteru, čím sa získa 128,9 g (96%) bezfarebného kryštalického prášku.

Analýza:

Vypočítané: 51,07% C, 5,09% H, 15,14% F, 7,44% N;

nájdené: 51,25% C, 5,18% H, 15,03% F, 7,58% N.

Príklad 1b

2-N-Trifluóracetyl-6-N-benzyloxykarbonyllyzín-[1-(4-perfluórok-

tylsulfonyl)piperazín]amid

K 125 g (332 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1a a 188,7 g (332 mmol) 1-perfluóroktylsulfonylpiperazínu (pripraveného podľa DE 19603033) v 800 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa odparok podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Získa sa 286 g (93%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 36,30% C, 2,83% H, 41,01% F, 6,05% N, 3,46% S;
 nájdené: 36,18% C, 2,94% H, 40,87% F, 5,98% N, 3,40% S.

Príklad 1c

6-N-Benzyloxykarbonyllyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)-piperazín]amid

Do roztoku 280 g (302,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1b v 200 ml etanolu sa uvádza jednu hodinu pri 0°C plynný amoniak. Zmes sa mieša 4 hodiny pri 0°C, potom sa odparí do sucha a zvyšok sa rozmieša s vodou. Tuhá látka sa odfiltruje a vysuší sa vo vákuu pri 50°C. Výťažok 243,5 g (97%) amorfného tuhého produktu.

Analýza:

Vypočítané: 37,60% C, 3,28% H, 38,89% F, 6,75% N, 3,86% S;
 nájdené: 37,15% C, 3,33% H, 38,78% F, 6,68% N, 3,81% S.

Príklad 1d

6-N-Benzyloxykarbonyl-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxaheksadekanoyl)-lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 50 g (60,20 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu

lc a 7,10 g (70 mmol) trietylamínu v 350 ml dichlórmetánu sa prikvapká pri 0°C roztok 19,93 g (70 mmol) chloridu kyseliny 3,6,9,12,15-pentaoxahehexadekanovej v 50 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C. Potom sa pridá 200 ml 5% vodnej kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa 5 minút pri laboratórnej teplote. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu do sucha. Odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-acetón (15:1), čím sa získa 53,7 g (93%) produktu vo forme bezfarebného viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 33,83% C, 4,94% H, 3,34% F, 5,84% N, 33,69% S;

nájdené: 33,75% C, 5,05% H, 3,29% F, 5,78% N, 33,75% S.

Príklad 1e

2-N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahehexadekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluórokylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 50 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1d v 500 ml etanolu sa pridá 6 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa podrobí hydrogenácii pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa vo vákuu odparí do sucha. Výťažok 43,0 g (100%) bezfarebného tuhého produktu.

Analýza:

Vypočítané: 27,68% C, 5,01% H, 39,17% F, 6,79% N, 3,89% S;

nájdené: 27,60% C, 5,13% H, 39,09% F, 6,68% N, 3,81% S.

Príklad 1f

6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluórokylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

20 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1e, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,12 g (50 mmol) chloridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánkyselina]-1,4,7,10-tetracyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a mieša sa cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vypadnutá pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 28,21 g (81%) bezfarebnej tuhej látky, ktorá obsahuje 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 31,78% C, 4,84% H, 22,49% F, 8,78% N, 2,23% S, 10,95% Gd;

nájdené: 31,74% C, 4,98% H, 22,39% F, 8,69% N, 2,15% S, 10,87% Gd.

Príklad 2a

6-N-[3,9-Bis(*terc*-butyloxykarbonylmetyl)-3,6,9-triazaundekán-1,11-di(*terc*-butyloxykarbonyl)-6-karbonylmetyl]-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)pipe-razín]amid

K roztoku 20 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1e, 14,88 g (24,08 mmol) bis(*terc*-butylesteru) kyseliny 3,9-bis(*terc*-butyloxykarbonylmetyl)-3,6,9-triazaundekán-1,11-dikarboxylovej a 2,77 g (24,08 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 150 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a potom cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje, filtrát sa vo vákuu odparí do sucha a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etanol (20:1). Získa sa 31,61 g (91%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 40,80% C, 6,71% H, 22,39% F, 6,80% N, 2,22% S;

nájdené: 40,72% C, 6,82% H, 22,30% F, 6,75% N, 2,14% S.

Príklad 2b

6-N-[6-Karboxylmetyl-3,9-bis(karboxylátometyl)-3,6,9-triazaundekán-1-karboxy-11-karboxylát]-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxaheksadekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amidu, Gd-komplex, sodná soľ

30 g (20,8 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 2a sa rozpustí v 300 ml kyseliny trifluóroctovej a roztok sa mieša 5 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok odparí do sucha, odparok sa vyberie do 300 ml vody a nastaví sa prídavkom 10% vodného NaOH na pH 2,5. Potom sa pridá 3,77 g (10,4 mmol) gadolíniumoxidu a zmes sa mieša 3 hodiny pri 60°C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa hydroxidom sodným roztok nastaví na pH 7,4 a odparí sa do sucha. Zvyšok sa prečistí na silikagéli RP-18 v sústave voda-acetonitril (gradient). Výtťažok 19,18 g (67%) bezfarebnej amorfnej tuhej látky, obsahujúcej 9,8% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 28,80% C, 4,25% H, 23,47% F, 7,12% N, 2,33% S, 11,48% Gd, 1,67% Na;

nájdené: 28,67% C, 4,34% H, 23,38% F, 7,03% N, 2,27% S, 11,37% Gd, 1,74% Na.

Príklad 3a

Lyžín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 20 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c v 300 ml etanolu sa pridá 4 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a hydrogenuje sa pri laboratórnej teplote. Potom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa

sa 16,77 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 31,04% C, 3,04% H, 46,38% F, 8,04% N, 4,60% S;

nájdené: 30,97% C, 3,15% H, 46,31% F, 7,98% N, 4,51% S.

Príklad 3b

2,6-N,N'-Bis[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-lyzín[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

10 g (14,36 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 3a, 3,34 g (29 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,54 g chloridu lítneho a 18,26 g (29 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Pridá sa 12,38 g (60 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu pri 10°C a reakčná zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 19,02 g (69%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,3% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 35,03% C, 4,04% H, 16,82% F, 10,21% N, 1,67% S, 16,38% Gd;

nájdené: 34,96% C, 4,13% H, 16,74% F, 10,16% N, 1,61% S, 16,33% Gd.

Príklad 4a

Metylester kyseliny 2-[4-(etoxykarbonylmetyloxy)]fenyloctovej

K zmesi 200 g (1,204 mol) metylesteru kyseliny 4-hydroxyfenyloctovej a 212 g (2 mol) uhličitanu sodného v 2000 ml acetónu

sa pridá 233,8 g (1,4 mol) etylesteru kyseliny brómoctovej a zmes sa varí 5 hodín pod spätným chladičom. Tuhý podiel sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave *n*-hexán-etylacetát (15:1), čím sa získa 288,5 g (95%) bezfarebného oleja.

Analýza:

Vypočítané: 61,90% C, 6,39% H;

nájdené: 61,75% C, 6,51% H.

Príklad 4b

Metylester kyseliny 2-(4-etoxykarbonyloxy)fenyl-2-brómoctovej

K roztoku 285 g (1,13 mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 4a v 2000 ml tetrachlórmetánu sa pridá 201 g (1,13 ml) *N*-brómsukcínimidu a 100 mg dibezoylperoxidu a zmes sa varí 8 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení v ľadovom kúpeli sa vylúčený sukcínimid odfiltruje, filtrát sa odparí vo vákuu do sucha a odparok sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave *n*-hexán-acetón (15:1). Získa sa 359,2 g (96%) bezfarebného viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 47,28% C, 4,57% H, 24,16% Br;

nájdené: 47,19% C, 4,71% H, 24,05% Br.

Príklad 4c

Metylester kyseliny 2-(4-etoxykarbonyloxy)fenyl-2-[1-(1,4,7,10-tetraazacyklododekan-7-yl)]octovej

K 603 g (3,5 mol) 1,4,7,10-tetraazacyklododekánu v 6000 ml chloroformu sa pridá 350 g (1,057 mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 4b a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa extrahuje trikrát 3000 ml vody, organická fáza sa vysu-

ší nad síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu do sucha. Odparok sa bez ďalšieho čistenia použije v ďalšej reakcii (4d). Výťažok 448 g (100%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 59,70% C, 8,11% H, 13,26% N;

nájdené: 59,58% C, 8,20% H, 13,18% N.

Príklad 4d

Kyselina 2-[4-(karboxymetyloxy)]fenyl-2-[1,4,7-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-10-yl]octová

Roztok 445 g (1,053 mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 4c a 496 g (5,27 mol) kyseliny chlóroctovej v 4000 ml vody sa nastaví 30% vodným NaOH na pH 10. Potom sa zahrieva na 70°C a hodnota pH 10 sa udržiava 30% vodným NaOH. Zmes sa mieša 8 hodín pri 70°C, potom sa nastaví na pH 13 a varí sa 30 minút pod spätným chladičom. Roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli a nastaví sa koncentrovanou kyselinou soľnou na pH 1. Po odparení vo vákuu do sucha sa odparok vyberie do 4000 ml metanolu a mieša sa jednu hodinu pri laboratórnej teplote. Vylúčený chlorid sodný sa odfiltruje, filtrát sa odparí do sucha a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 403 g (69%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 10,2% vody.

Analýza:

Vypočítané: 51,98% C, 6,18% H, 10,10% N;

nájdené: 51,80% C, 6,31% H, 10,01% N.

Príklad 4e

Kyselina 2-[4-(karboxymetyloxy)]fenyl-2-[1,4,7-tris(karboxymetyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-10-yl]octová, Gd-komplex

K 400 g (721,3 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 4d v 2000 ml vody sa pridá 130,73 g (360,65 mmol) gadolíniumoxidu a zmes sa mieša 5 hodín pri 80°C. Po filtrácii sa filtrát lyofilizuje. Výťažok 511 g (100%) amorfnej tuhej látky, obsahujúcej 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 40,67% C, 4,41% H, 22,19% Gd, 7,98% N;

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

Príklad 4f

2,6-N,N'-Bis(2-[4-(3-oxapropionyl)fenyl]-2-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-10-yl]octová kyselina)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonil)piperazín]amid, digadolíniový komplex, disodná soľ

10 g (14,36 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 3a, 3,45 g (30 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,54 g (60 mmol) chloridu lítneho a 21,26 g (30 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 4e sa za mierneho zahriatia rozpustí v 250 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 16,51 g (80 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a mieša sa cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa naleje do 2000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Produkt sa rozpustí v malom množstve vody, nastaví sa prídavkom hydroxidu sodného na pH 7,4 a podrobí sa lyofilizácii. Získa sa tak 21,02 g (69%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,2% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 37,36% C, 3,66% H, 15,22% F, 14,82% Gd, 7,92% N, 2,17% Na, 1,51% S;

nájdené: 37,28% C, 3,74% H, 15,14% F, 14,75% Gd, 8,03% N, 2,23% Na, 1,46% S.

Príklad 5a

2,6-N,N'-Bis[6-karbonylmetyl-3,9-bis(terc-butyloxykarbonylmetyl)-3,6,9-triazaundekán-1,11-di(terc-butyloxykarbonyl)]-lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 10 g (14,36 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 3a, 18,53 g (30 mmol) diterc-butylesteru kyseliny 3,9-bis-(terc-butyloxykarbonylmetyl)-6-karboxymetyl-3,6,9-triazaundekán-1,11-dikarboxylovej a 3,45 g (30 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 150 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 10,32 g (50 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a potom cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Odparok sa chromatografuje na silikagéli v zmesi dichlórmetán-etanol (20:1); výťažok 19,60 g (72%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 49,41% C, 6,75% H, 17,03% F, 7,39% N, 1,69% S;

nájdené: 49,35% C, 6,82% H, 16,92% F, 7,32% N, 1,62% S.

Príklad 5b

2,6-N,N'-Bis[6-karbonylmetyl-3,9-bis(karboxylátometyl)-3,6,9-triazaundekándikarboxylová kyselina-1-karboxy-11-karboxyláto]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex, sodná soľ

K roztoku 15 g (7,91 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 5a v 50 ml chloroformu sa pridá 200 ml kyseliny trifluóroctovej a zmes sa mieša 10 minút pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa zvyšok rozpustí v 150 ml vody. Pridá sa 2,87 g (7,91 mmol) gadolíniumoxidu a zmes sa mieša 5 hodín pri 80°C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pH nastaví na hodnotu 7,4 pridaním 2N hydroxidu sodného, roztok sa odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa prečistí na RP-18 v sústave voda-eta-

nol-acetonitril (gradient). Získa sa 8,11 g (57%) bezfarebnej amorfnej tuhej látky, obsahujúcej 9,6% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 30,70% C, 3,08% H, 17,48% Gd, 7,78% N, 2,56% Na, 1,78% S;

nájdené: 30,58% C, 3,19% H, 17,42% Gd, 7,71% N, 2,68% Na, 1,72% S.

Príklad 6a

6-N-Benzoyloxykarbonyl-2-N-[6-karbonylmetyl-3,9-bis(terc-butyloxykarbonylmetyl)-3,6,9-triazaundekán-1,11-di(terc-butyloxykarbonyl)]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 20 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c, 14,88 g (24,08 mmol) diterc-butylesteru kyseliny 3,9-bis(terc-butyloxykarbonylmetyl)-6-karboxymetyl-3,6,9-triazaundekán-1,11-dikarboxylovej a 2,88 g (25 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 100 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Odparok sa chromatografuje na silikagéli v sústave dichlórmetán-etanol (20:1); výťažok 27,21 g (79%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 47,03% C, 5,64% H, 22,58% F, 6,85% N, 2,24% S;

nájdené: 46,94% C, 5,58% H, 22,65% F, 6,84% N, 2,31% S.

Príklad 6b

2-N-[6-Karbonylmetyl-3,9-bis-(terc-butyloxykarbonylmetyl)-3,6,9-triazaundekán-1,11-di-(terc-butyloxykarbonyl)]lyzín[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

25 g (17,48 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 6a sa rozpustí v 350 ml etanolu a pridá sa 5 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C). Zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Potom sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Výťažok 22,66 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 44,48% C, 5,75% H, 24,92% F, 7,56% N, 2,47% S;

nájdené: 44,59% C, 5,81% H, 25,03% F, 7,46% N, 2,52% S.

Príklad 6c

6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N-[6-karbonylmetyl-3,9-bis(terc-butyloxykarbonylmetyl)-3,6,9-triazaundekán-1,11-di(terc-butyloxykarbonyl)]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

20 g (15,43 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 6b, 1,78 g (15,43 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 1,48 g (35 mmol) chloridu lítneho a 9,72 g (15,43 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyselina] -1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 150 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 5,16 g (25 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a mieša sa cez noc pri laboratórnej teplote. Po naliatí do 2500 ml acetónu sa mieša 10 minút, vylúčená pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 22,94 g (78%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 7,9% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 42,22% C, 5,29% H, 16,95% F, 8,25% Gd, 8,82% N, 1,68% S;

Nájdené: 42,15% C, 5,41% H, 16,87% F, 8,13% Gd, 8,70% N, 1,60% S.

Príklad 6d

6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl-pentanoyl)]-2-N-[6-karbonylmetyl-3,9-bis(karboxylátometyl)-3,6,9-triazaundekándikarboxylová kyselina-karboxy-11-karboxyláto-z]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, digadolíniový komplex, sodná soľ

20 g (10,47 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 6c sa rozpustí v 200 ml kyseliny trifluóroctovej a roztok sa mieša 60 minút pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa zvyšok rozpustí v 150 ml vody. Pridá sa 1,90 g (5,25 mmol) gadolíniumoxidu a zmes sa mieša 5 hodín pri 80°C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa pH nastaví prídavkom hydroxidu sodného na hodnotu 7,4, roztok sa odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-eta-nol-acetonitril (gradient). Získa sa 11,89 g (61%) produktu vo forme bezfarebnej amorfnej tuhej látky, obsahujúcej 10,2% vody. .

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 32,97% C, 3,47% H, 17,39% F, 16,93% Gd, 9,05% N, 1,24% Na, 1,73% S;

nájdené: 32,90% C, 3,53% H, 17,31% F, 16,87% Gd, 8,92% N, 1,33% Na, 1,67% S.

Príklad 7a

Terc-butylester kyseliny 5,6-bis(benzyloxy)-3-oxahexánovej

100 g (376,2 mmol) 1,2-di-O-benzylglycerínu [pripraveného podľa Chem. Phys. Lipids (1987), 43(2), 113-127] a 5 g tetrabutylamóniumhydrogensulfátu sa rozpustí v zmesi 400 ml toluénu a 200 ml 50% vodného hydroxidu sodného. Pri 0°C sa prikvapká v priebehu 30 minút 78 g (400 mmol) *terc*-butylesteru kyseliny 2-brómoctovej a zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu

do sucha. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave *n*-hexán-acetón (20:1). Získa sa tak 133,4 g (94%) bezfarebného oleja.

Analýza:

Vypočítané: 71,48% C, 7,82% H;

nájdené: 71,61% C, 7,92% H.

Príklad 7b

Kyselina 5,6-bis(benzyloxy)-3-oxahexánová

K roztoku 130 g (336,4 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 7a v 200 ml dichlórmetánu sa pri 0°C pridá 100 ml kyseliny tri-fluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša 4 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa odparí do sucha. Zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi pentán-dietyléter. Získa sa 102,2 g (92%) voskovitej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 69,07% C, 6,71% H;

nájdené: 69,19% C, 6,82% H.

Príklad 7c

6-N-Benzyloxykarbonyl-2-N-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

50 g (60,20 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c, 6,93 g (60,20 mmol) *N*-hydroxysukcínimidu, 5,09 g (120 mmol) chloridu lítneho a 37,91 g (60,20 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 400 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 20,63 g (100 mmol)

N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa naleje do 3000 ml acetónu, mieša sa 10 minút, vylúčená pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 75,53 g (87%) produktu vo forme bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 10,1% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 37,48% C, 3,84% H, 22,39% F, 10,90% Gd, 8,74% N, 2,22% S;

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

Príklad 7d

2-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

K roztoku 70 g (48,53 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 7c v zmesi 500 ml vody a 100 ml etanolu sa pridá 5 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Potom sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 63,5 g (100%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 9,8% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 37,48% C, 3,84% H, 22,39% F, 10,90% Gd, 8,74% N, 2,22% S;

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

Príklad 7e

6-N-[5,6-Bis(benzyloxy)-3-oxahexanoyl]2-N-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-

oxo-5-metyl-5-yl]]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]-amid, Gd-komplex

10 g (7,64 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 7d, 3,30 g (10 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 7b, 0,85 g (20 mmol) chloridu lítneho a 1,15 g (10 mmol) N-hydroxysukcínimidu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 150 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 3,10 g (15 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 8 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčný roztok sa naleje do 2000 ml acetónu a vylúčená zrazenina sa izoluje. Prečistením chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient) sa získa 11,14 g (90%) produktu vo forme bezfarebnej amorfnej tuhej látky, obsahujúcej 4,3% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 41,51% C, 4,29% H, 19,93% F, 7,78% N, 9,70% Gd, 1,98% S;

nájdené: 41,45% C, 4,38% H, 19,84% F, 7,70% N, 9,58% Gd, 1,90% S.

Príklad 7f

6-N-(5,6-Dihydroxy-3-oxahexanoyl)-2-N-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

K roztoku 10 g (6,17 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 7e v 200 ml etanolu sa pridajú 3 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Potom sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 8,89 g (100%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 3,1% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 35,03% C, 3,99% H, 22,42% F, 10,92% Gd, 8,75% N, 2,23% S;

nájdené: 34,95% C, 4,12% H, 22,30% F, 10,78% Gd, 8,71% N, 2,18% S.

Príklad 8a

6-N-Benzyloxykarbonyl-2-N-[5,6-bis(benzyloxy)-3-oxahexanoyl]lyzín-[1-(4-perfluórokylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 20 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c, 9,91 g (30 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 7b a 3,45 g (30 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 100 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 9,28 g (45 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje, filtrát sa odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave dichlórmetán-etanol (20:1). Získa sa 24,50 g (89%) produktu vo forme viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 47,29% C, 4,14% H, 28,26% F, 4,90% N, 2,81% S;

nájdené: 47,14% C, 4,26% H, 28,17% F, 4,91% N, 2,69% S.

Príklad 8b

2-N-(5,6-Dihydroxy)-3-oxahexanoyl]lyzín-[1-(4-perfluórokylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 20 g (17,5 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 8a v 300 ml etanolu sa pridá 5 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Potom sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 17,65 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 44,05% C, 4,10% H, 32,02% F, 5,55% N, 3,18% S;
 nájdené: 43,96% C, 4,21% H, 31,94% F, 5,48% N, 3,24% S.

Príklad 8c

6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

15 g (14,87 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 8b, 1,73 g (15 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 1,27 g (30 mmol) chloridu lítneho a 9,48 g (15 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyselina]-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 100 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 5,16 g (25 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a mieša sa cez noc pri laboratórnej teplote. Po naliatí do 1500 ml acetónu sa mieša 10 minút, vylúčená pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 19,28 g (80%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 10,3% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 41,51% C, 4,29% H, 19,93% F, 9,70% Gd, 7,78% N, 1,98% S;

Nájdené: 41,37% C, 4,40% H, 19,88% F, 9,58% Gd, 7,67% N, 1,85% S.

Príklad 9a

6-N-Benzyloxykarbonyl-2-N-[2,6-N,N'-bis(benzyloxykarbonyl)lyzyl]lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 20 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c a 2,53 g (25 mmol) trietylamínu v 200 ml tetrahydrofuránu sa pridá 14,46 g (27 mmol) p-nitrofenolesteru di-N,N'-Z-lyzínu. Reakčná zmes sa mieša 5 hodín pri 50°C, potom sa odparí vo vákuu

do sucha a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Výťažok 28,07 g (95%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 46,99% C, 4,19% H, 26,32% F, 6,85% N, 2,61% S;

nájdené: 47,08% C, 4,32% H, 26,21% F, 6,75% N, 2,54% S.

Príklad 9b

Trihydrobromid 2-N-(lyzyl)lyzín-[1-(4-perfluórokylsulfonyl)piperazín]amidu

K 25 g (20,37 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 9a sa pridá 100 ml 48% roztoku bromovodíka v kyseline octovej a zmes sa mieša 2 hodiny pri 40°C. Po ochladení na 0°C sa prikvapká 1500 ml dietyléteru a vylúčená pevná látka sa odfiltruje a vysuší vo vákuu pri 60°C. Získa sa 21,52 g (99%) ľahko nažltlej kryštalickej látky.

Analýza:

Vypočítané: 27,01% C, 3,40% H, 22,46% Br, 30,26% F, 7,87% N, 3,00% S;

nájdené: 26,92% C, 3,53% H, 22,15% Br, 30,14% F, 7,69% N, 2,87% S.

Príklad 9c

6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N-[2,6-N,N'-bis[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]lyzyl]lyzín-[1-(4-perfluórokylsulfonyl)piperazín]amid, trigadolíniový komplex

31,49 g (50 mmol) Gd-komplexu kyseliny 1,4,7-tris (karboxylátometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánovej, 6,91 g

(60 mmol) N-hydroxysukcínimidu a 4,24 g (100 mmol) chloridu lítneho sa za mierneho zahriatia rozpustí v 350 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 16,51 g (80 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 5 hodín pri 10°C. K zmesi sa pridá 10 g (9,37 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 9b a 3,03 g (30 mmol) trietylamínu a mieša sa 12 hodín pri 60°C. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa zmes naleje do 3000 ml acetónu. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 16,7 g (67%) produktu vo forme bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 7,9% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 36,58% C, 4,43% H, 12,14% F, 17,74% Gd, 11,06% N, 1,14% S;

nájdené: 36,47% C, 4,54% H, 12,03% F, 17,65% Gd, 10,95% N, 1,21% S.

Príklad 10a

1,7-Bis(benzyloxykarbonyl)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadekanoyl)-
-1,4,7,10-tetraazacyklododekán

K 18,13 g (68,1 mmol) kyseliny 3,6,9,12,15-pentaoxahexadekanovej a 30 g (68,1 mmol) 1,7-di-Z-cyklénu (pripraveného podľa Z. Kovacza a A.D. Sherryho, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1995), 2, 185) v 300 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 24,73 g (100 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa odparí vo vákuu do sucha a odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Získa sa 19,13 g (42%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 61,03% C, 7,61% H, 8,13% N;

nájdené: 60,92% C, 7,75% H, 8,04% N.

Príklad 10b

1,7-Bis(benzyloxykarbonyl)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxaheksadekanoyl)-
-10-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluórtridekanoyl)-1,4,7,10-tetra-
azacyklododekán

K 18 g (26,91 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 10a a 14,05 g (26,91 mmol) kyseliny 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluórtridekánovej (pripravenej podľa DE 19603033) v 300 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 12,36 g (50 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa odparí vo vákuu do sucha a odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Získa sa 21,51 g (67%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 47,32% C, 4,82% H, 27,07% F, 4,70% N;

nájdené: 47,26% C, 5,01% H, 26,94% F, 4,59% N.

Príklad 10c

1-(3,6,9,12,15-Pentaoxaheksadekanoyl)-7-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluórtridekanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán

K roztoku 20 g (16,77 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 10b v 200 ml etanolu sa pridá 2,5 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Potom sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 15,5 g (100%) produktu vo forme bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 40,27% C, 4,90% H, 34,93% F, 6,06% N;

nájdené: 40,15% C, 4,99% H, 34,87% F, 5,94% N.

Príklad 10d

1,7-Bis[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-4-(3,6,9,12,15-pentaoxaheksadekanoyl)-10-(2*H*,2*H*,4*H*,4*H*,5*H*,5*H*-3-oxaperfluórtridekanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán, Gd-komplex

15 g (16,22 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 10c, 4,60 g (40 mmol) N-hydroxysukcinimidu, 3,39 g (80 mmol) chloridu lítneho a 25,19 g (40 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánovej kyseliny sa za mierneho zahriatia rozpustí v 300 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 24,73 g (100 mmol) EEDQ a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená pevná látka sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 19,86 g (57%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,3% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 38,58% C, 4,74% H, 15,04% F, 14,64% Gd, 9,13% N;

nájdené: 38,47% C, 4,91% H, 14,95% F, 14,57% Gd, 9,04% N.

Príklad 11a

[1-(4-Perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny 3,5-dinitrobenzoovej

K roztoku 20 g (35,2 mmol) perfluóroktylsulfonylpiperazínu a 8,1 g (80 mmol) trietylamínu v 200 ml dichlórmetánu sa pri 0°C prikvapká roztok 8,76 g (38 mmol) 3,5-dinitrobenzoylchloridu v 55 ml dichlórmetánu a zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C. Potom sa pridá 200 ml 5% vodnej kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa 5 minút pri laboratórnej teplote. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí sa vo vákuu do sucha. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-

-acetón (15:1), čím sa získa 24,96 g (93%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 29,35% C, 1,45% H, 42,37% F, 7,35% N, 4,21% S;

nájdené: 29,28% C, 1,61% H, 42,15% F, 7,25% N, 4,15% S.

Príklad 11b

[1-(4-Perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny 3,5-diamino-benzoovej

K roztoku 20 g (26,23 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 11a v 400 ml etanolu sa pridá 6 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Potom sa odfiltruje katalyzátor a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 18,43 g (100%) produktu vo forme krémovo sfarbenej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 32,49% C, 2,15% H, 45,98% F, 7,98% N, 4,57% S;

nájdené: 32,29% C, 2,35% H, 45,69% F, 7,81% N, 4,40% S.

Príklad 11c

[1-(4-Perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny 3,5-N,N'-bis-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]benzoovej, Gd-komplex

10 g (14,24 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 11b, 3,45 g (30 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,54 g (60 mmol) chloridu lítneho a 18,89 g (30 mmol) Gd-komplexu kyseliny 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánovej sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 10,32 g (50 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa naleje do

2000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená pevná látka sa od-filtruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 19,74 g (72%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,8% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 35,55% C, 3,72% H, 16,77% F, 16,33% Gd, 10,18% N, 1,67% S;

nájdené: 35,48% C, 3,84% H, 16,58% F, 16,26% Gd, 10,07% N, 1,58% S.

Príklad 12

a) *Terc-butylester kyseliny 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluórtri-dekánkarboxylovej*

25,04 g (53,8 mmol) *1H,1H,2H,2H-perfluór-1-dekanolu* (komerčne dostupný od fy Lancaster) sa rozpustí v 250 ml absolútneho toluénu a k roztoku sa pri laboratórnej teplote pridá katalytic-ké množstvo (cca 0,75 g) tetra-*n*-butylamóniumhydrogensulfátu. Pri 0°C sa pridá celkom 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 ekvivalentu vzťahnuté na vsadenú alkoholovú zložku) jemne práškovaného hydroxidu draselného a následne 15,73 g (80,7 mmol; 1,5 ekvivalentu vzťahnuté na vsadenú alkoholovú zložku) *terc-butylesteru kyse-liny brómoctovej* a zmes sa mieša pri 0°C ešte 2 hodiny. Získaný reakčný roztok sa mieša ešte 12 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa rozloží prídavkom 500 ml etylacetátu a 250 ml vody. Organická fáza sa oddelí a premyje dvakrát vodou. Po vysušení organickej fázy nad síranom sodným sa sušidlo odsaje a rozpúš-tadlo sa odparí vo vákuu. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromato-grafiou na silikagéli v sústave etylacetát-hexán (1:10). Výťažok 26,3 g (84,6%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného a silno viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 33,23% C, 2,61% H, 55,85% F;

nájdené: 33,29% C, 2,61% H, 55,90% F.

b) Kyselina 3-oxa-2*H*,2*H*,4*H*,4*H*,5*H*,5*H*-perfluórtridekánkarboxylová

20 g (34,58 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 12a sa pri laboratórnej teplote suspenduje v 200 ml zmesi metanolu a 0,5M hydroxidu sodného (2:1) a potom sa zahreje na 60°C. Po 12 hodinách pri 60°C sa číra reakčná zmes neutralizuje pridaním katexu Amberlit® IR 120 (H⁺-forma), ionomenič sa odsaje a získaný vodne metanolický filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Amorfné olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli v sústave etylacetát-*n*-hexán (1:3), čím sa získa 16,0 g (88,6%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného silne viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 27,60% C, 1,35% H, 61,85% F;

nájdené: 27,58% C, 1,36% H, 61,90% F.

c) 1,7-Bis([1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyklododekán)dietyléntri-
amín, diagadolíniový komplex

2,48 g (3,94 mmol; 2,05 molekvivalentov vzťahnuté na použitý dietyléntri-
amín) Gd-komplexu kyseliny 10-(4-karboxy-1-metyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-1,4,7-triocto-
vej (opísaného v patentovej prihláške DE 197 28 954 C1 v príklade 31h) a 167 mg (3,94 mmol) bezvodého chloridu lítneho sa za miešania rozpustí pri 40°C v 40 ml absolútneho dimetylsulfoxidu a pri tejto teplote sa pridá celkom 453 mg (3,94 mmol) N-hydroxysukcínimidu. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa k získanému reakčnému roztoku pridá 814 mg (3,946 mmol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 2 hodiny pri laboratórnej teplote. K získanej suspenzii aktívneho esteru sa potom pridá roztok 198,3 mg (1,92 mmol) dietyléntri-
amínu v 5 ml absolútneho dimetylsulfoxidu a v miešaní pri laboratórnej teplote sa pokračuje

12 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridá dostatočné množstvo acetónu, aby sa výsledná zlúčenina úplne vyzrážala, zrazenina sa odsaje, vysuší sa, vyberie do vody a nerozpustná dicyklohexylmčovina sa odfiltruje. Filtrát sa zbaví solí a nízkomolekulových zložiek na ultrafiltračnej membráne Amicon® YM-3 (cut off 3000 Da). Retentát sa potom podrobí lyofilizácii. Získa sa 1,85 g (72,7%) bezfarebného lyofilizátu, obsahujúceho 3,89% vody (Karl Fischer).

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 38,03% C, 5,24% H, 13,73% N, 23,71% Gd;

nájdené: 37,98% C, 5,20% H, 13,69% N, 23,78% Gd.

d) 1,7-Bis{[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyklododekán}-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluórtridekanoyl)dietyléntriámín, diagadolíniový komplex

K roztoku 3,23 g (2,44 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 12c v zmesi 30 ml dimetylsulfoxidu a 3 ml tetrahydrofuránu sa pri 50°C v atmosfére dusíka pridáva po kvapkách roztok 1,27 g (2,44 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 12b v zmesi 15 ml tetrahydrofuránu a 15 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa po častiach pridá pri 0°C celkom 1,80 g (3,66 mmol) EEDQ (2-etoxy-1-etoxy-karbonyl-1,2-dihydrochinolín) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Získaný reakčný roztok sa naleje do dostatočného množstva acetónu, aby sa úplne vylúčila výsledná zlúčenina, zrazenina sa odsaje, vysuší sa, vyberie sa do vody, odfiltrujú sa nerozpustné podiely a filtrát sa podrobí ultrafiltrácii na ultrafiltračnej membráne Amicon® YM-3 (cut off 3000 Da), čím sa dosiahne nielen úplné odsolenie, ale aj odstránenie nízkomolekulových zložiek z výslednej zlúčeniny. Retentát sa potom podrobí lyofilizácii. Získa sa 3,54 g (79,4%) bezfarebného lyofilizátu, obsahujúceho 5,87% vody (Karl Fischer).

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 35,43% C, 4,07% H, 9,95% N, 17,64% F, 17,18% Gd;
 nájdené: 35,42% C, 4,01% H, 9,89% N, 17,67% F, 17,18% Gd.

Príklad 13

a) 2-N-Trifluóracetyl-6-N-benzyloxykarbonyl-*L*-lyzín

100,0 g (356,7 mmol) 6-N-benzoyloxykarbonyl-*L*-lyzínu sa rozpustí v zmesi 1000 ml etylesteru kyseliny trifluóroctovej a 500 ml etanolu. Roztok sa mieša 24 hodín pri laboratórnej teplote, potom sa odparí do sucha a zvyšok sa podrobí kryštalizácii z diizopropyléteru. Získa sa 128,9 g (96%) bezfarebného kryštalického prášku, t.t. 98,5°C.

Analýza:

Vypočítané: 51,07% C, 5,09% H, 7,44% N, 15,14% F;
 nájdené: 51,25% C, 5,18% H, 7,58% N, 15,03% F.

b) 2-N-Trifluóracetyl-6-N-benzyloxykarbonyl-*L*-lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K 125,0 g (332,0 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1a a 188,7 g (332,0 mmol) perfluóroktylsulfonylpiperazínu (prípravenému podľa DE 19603033) v 750 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (etylester kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa rozpúšťadlo odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Získa sa 286,0 g (93%) bezfarebnej tuhej látky, t.t. 92°C.

Analýza:

Vypočítané: 36,30% C, 2,83% H, 6,05% N, 41,01% F, 3,46% S;
 nájdené: 36,18% C, 2,94% H, 5,98% N, 40,87% F, 3,40% S.

c) 6-N-Benzyloxykarbonyl-*L*-lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

Do roztoku 280,0 g (302,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1b v 2000 ml etanolu sa pri 0°C uvádza 1 hodinu plynný amoniak. Mieša sa 4 hodiny pri 0°C, odparí sa do sucha a zvyšok sa rozmieša s vodou. Pevná látka sa odfiltruje a vysuší vo vákuu pri 50°C. Výťažok 243,5 g (97,0%) amorfnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 37,60% C, 3,28% H, 6,75% N, 38,89% F, 3,86% S;

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

d) *L*-Lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

V 1000 ml etanolu sa rozpustí 200,0 g (240,8 mmol) zlúčeniny pripravenej v príklade 13c, pridá sa Pearlmanov katalyzátor (20% Pd/C) a hydrogenuje sa pri laboratórnej teplote (1 atm), až sa spotreba vodíka zastaví. Katalyzátor sa odsaje, premyje sa dôkladne etanolom (3 x po 100 ml) a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 162,5 g (96,9%) výslednej zlúčeniny vo forme nažltlého oleja.

Analýza:

Vypočítané: 31,04% C, 3,04% H, 8,05% N, 46,38% F, 4,60% S;

nájdené: 31,11% C, 3,09% H, 8,08% N, 46,33% F, 4,62% S.

e) 6*N*-2*N*-Bis{4-[2,3-bis(*N,N*-bis(*tert*-butyloxykarbonylmetyl)amino)propyl]fenyl}-3-oxapropionyl-*L*-lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

5,25 g (7,72 mmol) kyseliny 4-[2,3-bis(*N,N*-bis(*tert*-butyloxykarbonylmetyl)amino)propyl]fenyl}-3-oxapropiónovej a 781,0 mg (7,72 mmol) trietylamínu sa rozpustí v 50 ml metylénchloridu. K tomuto roztoku sa pri -15°C prikvapká v priebehu 5 minút roztok 1,16 g (8,5 mmol) izobutylesteru kyseliny chlórnavčej v 10 ml metylénchloridu a zmes sa mieša ešte ďalších 20 minút pri -15°C. Potom sa roztok ochladí na -25°C a v priebehu 30 minút sa prikvapká roztok 2,68 g (3,86 mmol) výslednej zlúčeniny

z príkladu 13d a 2,12 g (21,0 mmol) trietylaminu v 70 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša 30 minút pri -15°C a potom cez noc pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a olejovitý zvyšok sa vyberie do 250 ml chloroformu. Chloroformová fáza sa extrahuje dvakrát po 100 ml 10% vodného roztoku chloridu amónneho, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí vo vákuu do sucha. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli v sústave metylénchlorid-etanol (20:1). Získa sa 5,37 g (68,8%) bezfarebného veľmi viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 52,27% C, 6,43% H, 5,54% N, 15,97% F, 1,59% S;
nájsené: 52,22% C, 6,51% H, 5,49% N, 15,99% F, 1,63% S.

f) 6N-2N-Bis{4-[2,3-bis(N,N-bis(karboxylátometyl)amino)propyl]-fenyl}-3-oxapropionyl-L-lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, oktasodná soľ

K roztoku 5,0 g (2,47 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 13e v 60 ml absolútneho dichlórmetánu sa pri 0°C prikvapká celkom 75 ml kyseliny trifluóroctovej. Po 12 hodinách pri laboratórnej teplote sa reakčná zmes odparí vo vákuu do sucha. K zvyšku sa pridá 100 ml vody a znova sa odparí vo vákuu do sucha. Takto získaný odparok sa rozpustí v 200 ml destilovanej vody a vzniknutý roztok výsledného produktu sa extrahuje dvakrát po 60 ml dietyléteru. Vodný roztok produktu sa nastaví na celkový objem 300 ml, nerozpustné podiely sa odfiltrujú a filtrát sa podrobí ultrafiltrácii na ultrafiltračnej membráne Amicon® YM-3 (cut off 3000 Da). Tým sa roztok úplne odsolí a odstránia sa nízkomolekulové podiely. Retentát sa doplní vodou na 200 ml a nastaví sa na pH 10,0 prídavkom 15% hydroxidu sodného. Alkalickej vodný roztok produktu sa potom podrobí lyofilizácii. Získa sa 4,0 g (92,8%) výslednej oktanátrievej soli vo forme amorfného lyofilizátu, obsahujúceho 5,37% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 38,46% C, 3,28% H, 6,41% N, 18,47% F, 1,83% S, 10,52% Na;

nájdené: 38,42% C, 3,31% H, 6,39% N, 18,51% F, 1,87% S, 10,38% Na.

g) 6N-2N-Bis{4-[2,3-bis(N,N-bis(karboxymetyl)amino)propyl]fenyl}-3-oxapropionyl-L-lyzín-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]amid, dimangánový komplex, tetranátriová soľ

1,94 g (1,11 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 13f sa rozpustí v 100 ml destilovanej vody a získaný roztok sa nastaví na pH 4,0 pridaním 1M vodnej kyseliny chlorovodíkovej. Potom sa pri 80°C pridá po častiach 0,25 g (2,22 mmol) uhličitanu manganatého. Vzniknutý reakčný roztok sa varí 5 hodín pod spätným chladičom. Po ochladení na laboratórnu teplotu sa vodný roztok produktu nastaví za mohutného miešania na pH 7,2 prídavkom 1 N hydroxidu sodného a filtráciou cez ultrafiltračnú membránu Amicon® YM-3 (cut off 3000 Da) sa zbaví solí a nízkomolekulových podielov. Retentát sa potom lyofilizuje. Získa sa 1,80 g (92,0%) výslednej zlúčeniny vo forme bezfarebného lyofilizátu, obsahujúceho 7,28% vody (Karl Fischer).

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 38,07% C, 3,25% H, 18,28% F, 6,22% Mn, 6,34% N, 5,20% Na, 1,81% S;

nájdené: 38,01% C, 3,29% H, 18,29% F, 6,21% Mn, 6,36% N, 5,28% Na, 1,78% S.

Príklad 14

a) 6-N-(Benzyloxykarbonyl)-2-N-[(N-pteroyl)-L-glutamínyl]-lyzín-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]amid

20 g (45,31 mmol) kyseliny listovej sa rozpustí v 300 ml dimetylsulfoxidu a k tomuto roztoku sa pri 10°C pridá 9,49 g

(46 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa k zmesi pridá 29,1 g (35 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c a 20 ml pyridínu, a zmes sa mieša 3 hodiny pri 50°C. Po ochladiení sa pridá zmes 1500 ml dietyléteru a 1500 ml acetónu a vylúčená zrazenina sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na fáze RP-18 v sústave voda-etanol-tetrahydrofurán (gradient). Získa sa 21,59 g (38%) produktu vo forme žltej tuhej látky, obsahujúcej 2,1% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 43,10% C, 3,54% H, 25,76% F, 11,29% N, 2,56% S;

nájdené: 43,02% C, 3,62% H, 25,68% F, 11,21% N, 2,48% S.

b) 2-N-[(N-Pteroyl)-L-glutaminyll]yzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K 20 g (15,95 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 14a sa pridá 200 ml 48% roztoku bromovodíka v kyseline octovej a zmes sa mieša 2 hodiny pri 40°C. Po ochladiení na 0°C sa prikvapká 2000 ml dietyléteru a vylúčená pevná látka sa odfiltruje a vysuší sa vo vákuu pri 60°C. Získa sa 18,96 g (99%) žlto sfarbenej kryštalickej látky.

Analýza:

Vypočítané: 37,01% C, 3,27% H, 6,65% Br, 26,90% F, 12,83% N, 2,67% S;

nájdené: 36,91% C, 3,42% H, 6,31% Br, 29,75% F, 12,72% N, 2,56% S.

c) 6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N-[(N-pteroyl)-L-glutaminyll]yzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd komplex

0,92 g (8 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 0,68 g (16 mmol) chlóridu lítneho a 5,04 g (8 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxy-

látometyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyklo-dekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 80 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 2,06 g (10 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša 3 hodiny pri laboratórnej teplote. K tomuto reakčnému roztoku sa pridá 5 g (4,16 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 14b a 10 ml pyridínu a mieša sa cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 1000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Produkt sa rozpustí v malom množstve vody, nastaví na pH 7,4 prídavkom hydroxidu sodného a lyofilizuje sa. Získa sa 3,87 g (53%) produktu ako žltá tuhá látka, obsahujúca 5,8% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 38,36% C, 3,74% H, 18,42% F, 8,97% Gd, 12,78% N, 1,31% Na, 1,83% S;

nájdené: 38,28% C, 3,85% H, 18,33% F, 8,85% Gd, 12,69% N, 1,42% Na, 1,75% S.

Príklad 15

a) 6-N-Benzyloxykarbonyl-2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 50 g (60,20 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c a 7,10 g (70 mmol) trietylamínu v 350 ml dichlórmetánu sa prikvapká pri 0°C roztok 16,85 g (70 mmol) chloridu kyseliny 3,6,9,12-tetraoxatridekánovej v 50 ml dichlórmetánu a mieša sa 3 hodiny pri 0°C. Potom sa pridá 200 ml 5% vodnej kyseliny chlorovodíkovej a mieša sa 5 minút pri laboratórnej teplote. Organická fáza sa oddelí, vysuší síranom horečnatým a odparí vo vákuu do sucha. Odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-acetón (15:1). Získa sa 30,94 g (92%) bezfarebného viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 40,63% C, 4,19% H, 31,21% F, 5,41% N, 3,10% S;

nájdené: 40,75% C, 4,08% H, 31,29% F, 5,58% N, 3,25% S.

b) 2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 53,96 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 15a v 500 ml etanolu sa pridá 6 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 43,0 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 36,01% C, 4,14% H, 35,86% F, 6,22% N, 3,56% S;

nájdené: 27,60% C, 5,13% H, 39,09% F, 6,68% N, 3,81% S.

c) 6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridekanoyl)lyzín-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]-amid, Gd-komplex

21,84 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 15b, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,12 g (50 mmol) chloridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyselina]-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená tuhá láka sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 28,21 g (81%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 36,53% C, 4,33% H, 21,36% F, 8,34% N, 2,12% S,
10,40% Gd;

nájdené: 31,74% C, 4,98% H, 22,39% F, 8,69% N, 2,15% S,
10,87% Gd.

Príklad 16

a) 6-N-Benzoyloxykarbonyl-2-N-(3-sulfopropyl)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 50 g (60,20 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c a 7,10 g (70 mmol) trietylamínu v 250 ml suchého tetrahydrofuránu sa prikvapká pri 50°C roztok 7,33 g (60 mmol) propánsulfónu v 50 ml tetrahydrofuránu a mieša sa 3 hodiny pri 60°C. Po pridání 200 ml 5% vodnej kyseliny chlorovodíkovej sa mieša 5 minút pri laboratórnej teplote. Organická fáza sa oddelí, vysuší nad síranom horečnatým a odparí vo vákuu do sucha. Odparok sa chromatografuje na silikagéli v sústave dichlórmetán-acetón (15:1). Získa sa 45,16 g (79%) bezfarebného viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 36,56% C, 3,49% H, 33,90% F, 5,88% N, 6,73% S;

nájdené: 36,72% C, 3,35% H, 33,79% F, 5,78% N, 6,75% S.

b) 2-N-(3-Sulfopropyl)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 49,68 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 16a v 500 ml etanolu sa pridá 6 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa hydrogenuje pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Získa sa 42,69 g (100%) produktu vo forme bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 30,81% C, 3,32% H, 39,46% F, 6,84% N, 7,83% S;

nájdené: 30,64% C, 4,1% H, 39,29% F, 6,68% N, 7,89% S.

c) 6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N-(3-sulfopropyl)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex

19,85 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 16b, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,12 g (50 mmol) chloridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyselina]-1,4,7,10-tetraazacyklododekánú sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Pri 10°C sa pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient), čím sa získa 28,13 g (81%) bezfarebnej tuhej látky, ktorá obsahuje 11,0% vody.

Analýza (prepočítaná na bezvodú látku):

Vypočítané: 33,27% C, 3,70% H, 22,36% F, 8,73% N, 4,44% S, 10,89% Gd;

nájdené: 32,41% C, 3,88% H, 22,49% F, 8,69% N, 4,35% S, 10,97% Gd.

Príklad 17

a) 6-N-Benzyloxykarbonyl-2-N,N-bis(3-sulfopropyl)lyzín-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 50 g (60,20 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 1c a 12,14 g (120 mmol) trietylamínu v 250 ml suchého tetrahydrofuránu sa prikvapká pri 50°C roztok 14,65 g (120 mmol) 1,3-propánsulfónu v 100 ml tetrahydrofuránu a mieša sa 3 hodiny pri 60°C. Pridá sa 400 ml 5% vodnej kyseliny chlorovodíkovej, mieša sa 5 minút pri laboratórnej teplote, pridá sa chlorid

sodný, organická fáza sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a odparí vo vákuu do sucha. Odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-acetón (15:1). Získa sa tak 52,24 g (81%) bezfarebného viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 35,76% C, 3,66% H, 30,05% F, 5,21% N, 8,95% S;

nájdené: 35,75% C, 3,55% H, 30,19% F, 5,08% N, 9,04% S.

b) 2-N,N-Bis(3-sulfopropyl)lyzín-[1-(4-perfluórooktylsulfonyl)piperazín]amid

K roztoku 53,74 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 17a v 500 ml etanolu sa pridá 6 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa podrobí hydrogenácii pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha, čím sa získa 49,06 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 30,64% C, 3,54% H, 34,33% F, 5,96% N, 10,23% S;

nájdené: 30,69% C, 3,71% H, 34,19% F, 6,08% N, 10,38% S.

c) 6-N-[1,4,7-Tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-2-N,N-bis(3-sulfopropyl)lyzín-[1-(4-perfluórooktylsulfonyl)piperazín]amid, Gd-komplex, disodná soľ

38,76 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 17b, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcinimidu, 2,12 g (50 mmol) chloridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyselina]-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Pri 10°C sa pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje

a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 31,63 g (81%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 32,07% C, 3,57% H, 20,06% F, 7,83% N, 5,97% S, 9,76% Gd, 2,86% Na;

nájdené: 31,94% C, 3,48% H, 20,19% F, 7,69% N, 5,85% S, 9,87% Gd, 2,99% Na.

Príklad 18

a) 5-Benzylester kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

Roztok 100 g (421,5 mmol) 5-benzylesteru kyseliny L-glutámovej v zmesi 1000 ml etylesteru kyseliny trifluóroctovej a 500 ml etanolu sa mieša 24 hodín pri laboratórnej teplote, odparí sa do sucha a zvyšok sa kryštalizuje z diizopropyléteru. Výťažok 140,47 g (96%) bezfarebného kryštalického prášku.

Analýza:

Vypočítané: 50,46% C, 4,23% H, 17,10% F, 4,20% N;

nájdené: 51,35% C, 4,18% H, 17,03% F, 4,28% N.

b) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-benzylester kyseliny 2-N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K roztoku 24,9 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18a, 2,53 g (24,08 mmol) dietanolamínu a 2,77 g (24,08 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 150 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a potom cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje, filtrát sa odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etanol (20:1). Výťažok 9,11 g (90%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 51,43% C, 5,51% H, 13,56% F, 6,66% N;

nájdené: 51,22% C, 5,41% H, 13,40% F, 6,75% N.

c) N-Bis(2-hydroxyetyl)monoamid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K roztoku 21,92 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18b v 500 ml etanolu sa pridajú 3 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa podrobí hydrogenácii pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Výťažok 43,0 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 40,01% C, 5,19% H, 17,26% F, 8,48% N;

nájdené: 39,84% C, 5,13% H, 17,09% F, 8,68% N.

d) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K 10,96 g (33,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18a a 18,87 g (33,2 mmol) 1-perfluórokytsulfonylpiperazínu (pripraveného podľa DE 19603033) v 80 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa odparok podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Výťažok 30,93 g (93%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 39,61% C, 2,89% H, 35,66% F, 6,19% N, 3,54% S;

nájdené: 39,68% C, 2,74% H, 35,81% F, 6,13% N, 3,40% S.

e) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-[1-(4-perfluórokytsulfonyl)piperazín]amid kyseliny L-glutámovej

Do roztoku 30,24 g (30,22 mmol) výslednej zlúčeniny z prí-

kladu 18d v 200 ml etanolu sa uvádza 1 hodinu pri 0°C plynný amoniak. Zmes sa mieša 4 hodiny pri 0°C, potom sa odparí do sucha a zvyšok sa rozotrie s vodou. Tuhá látka sa odfiltruje a vysuší vo vákuu pri 50°C. Výťažok 26,55 g (97%) amorfného tuhého produktu.

Analýza:

Vypočítané: 41,12% C, 2,89% H, 35,66% F, 6,19% N, 3,54% S;

nájdené: 41,15% C, 2,83% H, 35,78% F, 6,28% N, 3,71% S.

f) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)pipe-razín]amid kyseliny N-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-L-glutámovej, Gd-komplex

211,96 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18e, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,12 g (50 mmol) chlo-ridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(kar- boxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyseli- naj]-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia roz- pustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Pri 10°C sa pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 3000 ml ace- tónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave vo- da-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 27,43 g (81%) bezfa- rebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 34,41% C, 3,83% H, 23,13% F, 9,03% N, 2,30% S, 11,26% Gd;

nájdené: 34,34% C, 3,98% H, 23,29% F, 9,19% N, 2,15% S, 11,07% Gd.

Príklad 19

a) N-Dimetyl-bis(1,1-dihydroxymetyl)amid-5-benzylester kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K roztoku 8,03 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18a, 3,98 g (24,08 mmol) dimetyl-bis(1,1-dihydroxymetyl)amínu a 2,77 g (24,08 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 150 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbo-diimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a potom cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje, filtrát sa odparí vo vákuu do sucha a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etanol (20:1). Výťažok 110,53 g (91%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 50,00% C, 5,66% H, 11,86% F, 7,18% N;

nájdené: 50,17% C, 5,82% H, 11,80% F, 7,15% N.

b) N-Dimetyl-bis(1,1-dihydroxymetyl)monoamid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K roztoku 25,05 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 19a v 500 ml etanolu sa pridá 6 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa podrobí hydrogenácii pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa odparí vo vákuu do sucha. Výťažok 20,36 g (100%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 40,00% C, 5,42% H, 14,60% F, 7,18% N;

nájdené: 40,10% C, 5,53% H, 14,69% F, 7,28% N.

c) N-[Dimetyl-bis(1,1-dihydroxymetyl)]amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K 12,96 g (33,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 19b a 18,87 g (33,2 mmol) 1-perfluóroktylsulfonylpiperazínu (pripraveného podľa DE 19603033) v 800 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C

pridá 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa odparok podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Výťažok 28,42 g (91%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 31,93% C, 3,00% H, 40,40% F, 5,96% N, 3,41% S;

nájdené: 32,08% C, 2,94% H, 40,57% F, 5,88% N, 3,31% S.

d) N-[Dimetyl-bis(1,1-dihydroxymetyl)]amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny *L*-glutámovej

Do roztoku 28,41 g (30,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 19c v 200 ml etanolu sa uvádza 1 hodinu pri 0°C plynný amoniak. Mieša sa 4 hodiny pri 0°C, potom sa odparí do sucha a zvyšok sa rozotrie s vodou. Tuhá látka sa odfiltruje a vysuší vo vákuu pri 50°C. Výťažok 24,74 g (97%) amorfnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 32,71% C, 3,46% H, 38,24% F, 6,63% N, 3,80% S;

nájdené: 32,75% C, 3,33% H, 38,38% F, 6,68% N, 3,81% S.

e) N-[Dimetyl-bis(1,1-dihydroxymetyl)]amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny 2-N-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-*L*-glutámovej, Gd-komplex

20,48 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 19d, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcinimidu, 2,12 g (50 mmol) chloridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánová kyselina]-1,4,7,10-tetraazacyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Pri 10°C sa pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Potom sa roztok naleje do 3000 ml ace-

tónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená tuhá látka sa odfiltruje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 29,05 g (83%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 34,12% C, 3,91% H, 22,38% F, 8,73% N, 2,22% S, 10,90% Gd;

nájdené: 34,24% C, 3,98% H, 22,39% F, 8,69% N, 2,15% S, 10,87% Gd.

Príklad 20

a) 5-Benzylester-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K 11,06 g (33,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18a a 18,87 g (33,2 mmol) 1-perfluóroktylsulfonylpiperazínu (pripraveného podľa DE 19603033) v 80 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa zvyšok podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol (20:1). Získa sa 27,28 g (93%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 35,35% C, 2,40% H, 43,01% F, 4,76% N, 3,63% S;

nájdené: 35,48% C, 2,51% H, 42,87% F, 4,73% N, 3,50% S.

b) [1-(4-Perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K roztoku 21,92 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 20a v 500 ml etanolu sa pridá 3 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa podrobí hydrogenácii pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa vo vákuu odparí so

sucha. Výťažok 41,37 g (100%) bezfarebného tuhého produktu.

Analýza:

Vypočítané: 28,76% C, 1,91% H, 47,89% F, 5,30% N, 4,04% S;

nájdené: 28,84% C, 2,03% H, 47,79% F, 5,28% N, 4,19% S.

c) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K roztoku 24,9 g (24,08 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 20b, 2,53 g (24,08 mmol) dietanolamínu a 2,77 g (24,08 mmol) N-hydroxysukcínimidu v 150 ml dimetylformamidu sa pri 0°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša 3 hodiny pri 0°C a potom cez noc pri laboratórnej teplote. Vylúčená močovina sa odfiltruje, filtrát sa vo vákuu odparí do sucha a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-etanol (20:1). Získa sa 9,11 g (90%) viskózneho oleja.

Analýza:

Vypočítané: 31,37% C, 2,75% H, 43,15% F, 6,36% N, 3,64% S;

nájdené: 31,22% C, 2,61% H, 43,30% F, 6,25% N, 3,81% S.

d) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny L-glutámovej

Do roztoku 26,61 g (30,22 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 20c v 200 ml etanolu sa uvádza jednu hodinu pri 0°C plynný amoniak. Zmes sa mieša 4 hodiny pri 0°C, odparí sa do sucha a zvyšok sa rozmieša s vodou. Tuhá látka sa odsaje a vysuší vo vákuu pri 50°C. Výťažok 23,93 g (97%) amorfnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 30,89% C, 3,09% H, 39,56% F, 6,86% N, 3,93% S;

nájdené: 30,75% C, 3,13% H, 39,78% F, 6,75% N, 3,81% S.

e) N-Bis(2-hydroxyetyl)amid-5-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-[1,4,7-tris(karboxylátometyl)-1,4,7,10-tetraazacyklododekán-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)]-L-glutámovej, Gd-komplex

16,43 g (24,25 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 20d, 2,79 g (24,25 mmol) N-hydroxysukcínimidu, 2,12 g (50 mmol) chloridu lítneho a 15,27 g (24,25 mmol) Gd-komplexu 1,4,7-tris(karboxylátometyl)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metyl-5-yl)pentánkyselina]-1,4,7,10-tetracyklododekánu sa za mierneho zahriatia rozpustí v 200 ml dimetylsulfoxidu. Potom sa pri 10°C pridá 8,25 g (40 mmol) N,N-dicyklohexylkarbodiimidu a mieša sa cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa naleje do 3000 ml acetónu a mieša sa 10 minút. Vylúčená pevná látka sa odsaje a prečistí sa chromatografiou na silikagéli RP-18 v sústave voda-etanol-acetonitril (gradient). Získa sa 28,10 g (83%) bezfarebnej tuhej látky, obsahujúcej 11,0% vody.

Analýza (prepočítané na bezvodú látku):

Vypočítané: 34,41% C, 3,83% H, 23,13% F, 9,03% N, 2,30% S, 11,26% Gd;

nájdené: 34,44% C, 4,98% H, 23,19% F, 8,89% N, 2,15% S, 11,17% Gd.

Príklad 21

a) 5-Benzylester-[1-(4-perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-trifluóracetyl-L-glutámovej

K 11,06 g (33,2 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 18a a 18,87 g (33,2 mmol) 1-perfluóroktylsulfonylpiperazínu (pripraveného podľa DE 19603033) v 80 ml tetrahydrofuránu sa pri 0°C pridá 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (etyléster kyseliny 2-etoxy-1,2-dihydrochinolín-1-karboxylovej) a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Po odparení vo vákuu do sucha sa zvyšok podrobí chromatografii na silikagéli v sústave dichlórmetán-metanol

(20:1). Získa sa 27,28 g (93%) bezfarebnej tuhej látky.

Analýza:

Vypočítané: 35,35% C, 2,40% H, 43,01% F, 4,76% N, 3,63% S;

nájdené: 35,48% C, 2,54% H, 42,87% F, 4,73% N, 3,40% S.

b) 5-[1-(4-Perfluóroktylsulfonyl)piperazín]amid kyseliny N-tri-fluóracetyl-*L*-glutámovej

K roztoku 21,92 g (52,15 mmol) výslednej zlúčeniny z príkladu 21a v 500 ml etanolu sa pridá 3 g paládiového katalyzátora (10% Pd/C) a zmes sa podrobí hydrogenácii pri laboratórnej teplote. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa vo vákuu odparí do sucha. Výťažok 41,37 g (100%) bezfarebného tuhého produktu.

Analýza:

Vypočítané: 28,76% C, 1,91% H, 47,89% F, 5,30% N, 4,04% S;

nájdené: 28,84% C, 1,81% H, 47,79% F, 5,28% N, 4,16% S.

Príklad 22

Obsah kontrastného prostriedku z príkladu 3 podľa vynálezu v rôznych orgánoch (vrátane obohatenia v nádore a lymfatických uzlinách) u potkanov s karcinómom prostaty

Potkanom (Cop-Inzucht), ktorým sa pred 12 dňami implantoval karcinóm prostaty Dunning R3327 MAT-Lu), sa intravenózne aplikovala výsledná zlúčenina z príkladu 3 v dávke 100 μ mol celkového gadolína/kg telesnej hmotnosti. Potom sa stanovil obsah kovu v rôznych orgánoch, v nádore aj v lymfatických uzlinách (poolované ako mezenterálne a periférne lymfatické uzliny) po 10 minútach, 1 hodine a 24 hodinách po aplikácii (stredná hodnota \pm štandardná odchýlka, n = 3).

Zlúčenina uvedená v názve z príkladu 3

| | Koncentrácia Gd [$\mu\text{mol/l}$] | | | | % Dávky na celkové tkanivo | | | |
|--------------------|---------------------------------------|------------------|--------------|--------------|----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 10 min p.i. | 1 hod p.i. | 24 hod p.i. | 24 hod p.i. | 10 min p.i. | 1 hod p.i. | 1 hod p.i. | 24 hod p.i. |
| Pečeň | 137 \pm 39 | 136 \pm 1 | 172 \pm 6 | 172 \pm 6 | 3,79 \pm 1,12 | 3,93 \pm 0,20 | 3,93 \pm 0,20 | 5,37 \pm 0,63 |
| Slezina | 184 \pm 58 | 161 \pm 3 | 161 \pm 19 | 161 \pm 19 | 0,25 \pm 0,07 | 0,23 \pm 0,01 | 0,23 \pm 0,01 | 0,25 \pm 0,01 |
| Pankreas | 99 \pm 26 | 95 \pm 15 | 55 \pm 7 | 55 \pm 7 | 0,25 \pm 0,08 | 0,23 \pm 0,07 | 0,23 \pm 0,07 | 0,18 \pm 0,01 |
| Obličky | 359 \pm 88 | 394 \pm 41 | 292 \pm 18 | 292 \pm 18 | 1,70 \pm 0,39 | 2,00 \pm 0,21 | 2,00 \pm 0,21 | 1,38 \pm 0,07 |
| Pľúca | 344 \pm 95 | 321 \pm 16 | 146 \pm 19 | 146 \pm 19 | 1,30 \pm 0,33 | 1,27 \pm 0,05 | 1,27 \pm 0,05 | 0,56 \pm 0,03 |
| Srdce | 177 \pm 46 | 151 \pm 7 | 65 \pm 12 | 65 \pm 12 | 0,40 \pm 0,11 | 0,33 \pm 0,01 | 0,33 \pm 0,01 | 0,15 \pm 0,03 |
| Mozog | 16 \pm 5 | 16 \pm 3 | 5 \pm 0 | 5 \pm 0 | 0,09 \pm 0,02 | 0,10 \pm 0,02 | 0,10 \pm 0,02 | 0,03 \pm 0,00 |
| Sval** | 41 \pm 12 | 40 \pm 4 | 13 \pm 2 | 13 \pm 2 | 0,12 \pm 0,04 | 0,08 \pm 0,01 | 0,08 \pm 0,01 | 0,03 \pm 0,01 |
| Nádor | 82 \pm 32 | 126 \pm 10 | 100 \pm 6 | 100 \pm 6 | 0,20 \pm 0,07 | 0,40 \pm 0,12 | 0,40 \pm 0,12 | 0,46 \pm 0,42 |
| Stehenná kosť | 61 \pm 10 | 64 \pm 5 | 33 \pm 1 | 33 \pm 1 | 0,50 \pm 0,06 | 0,50 \pm 0,02 | 0,50 \pm 0,02 | 0,26 \pm 0,01 |
| Mes. LU | 155 \pm 40 | 160 \pm 5 | 127 \pm 7 | 127 \pm 7 | 0,11 \pm 0,04 | 0,10 \pm 0,01 | 0,10 \pm 0,01 | 0,09 \pm 0,01 |
| Perif. LU | 115 \pm 27 | 186 \pm 6 | 108 \pm 6 | 108 \pm 6 | 0,13 \pm 0,03 | 0,19 \pm 0,03 | 0,19 \pm 0,03 | 0,11 \pm 0,02 |
| Žalúdok (vyprázd.) | 90 \pm 26 | 93 \pm 3 | 48 \pm 8 | 48 \pm 8 | 0,47 \pm 0,16 | 0,50 \pm 0,06 | 0,50 \pm 0,06 | 0,27 \pm 0,03 |
| Črevo (vyprázd.) | 146 \pm 37 | 130 \pm 7 | 101 \pm 12 | 101 \pm 12 | 2,48 \pm 0,56 | 1,85 \pm 0,27 | 1,85 \pm 0,27 | 1,63 \pm 0,15 |
| Krv* | 621 \pm 137 | 534 \pm 12 | 169 \pm 16 | 169 \pm 16 | 35,18 \pm 7,43 | 30,63 \pm 1,05 | 30,63 \pm 1,05 | 9,58 \pm 1,02 |
| Zvyšok tela | - \pm - | - \pm - | 103 \pm 7 | 103 \pm 7 | - \pm - | - \pm - | - \pm - | 31,05 \pm 4,60 |
| Moč 0-24 hod | - \pm - | - \pm - | 60 \pm 19 | 60 \pm 19 | - \pm - | - \pm - | - \pm - | 36,38 \pm 2,36 |
| Stolica 0-24 hod | - \pm - | - \pm - | 561 \pm 28 | 561 \pm 28 | - \pm - | - \pm - | - \pm - | 8,91 \pm 2,29 |
| | | Suma orgánov *** | | | 46,35 \pm 9,98 | 41,79 \pm 1,76 | 41,79 \pm 1,76 | 50,95 \pm 4,52 |
| | | Bilancia | | | - \pm - | - \pm - | - \pm - | 96,24 \pm 3,47 |

* 58 ml krvi/kg telesnej hmotnosti,

**len alikvót tkaniva pravého holenného svalu,

*** suma orgánov 10 min a 60 min p.i. bez ostatného tela.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

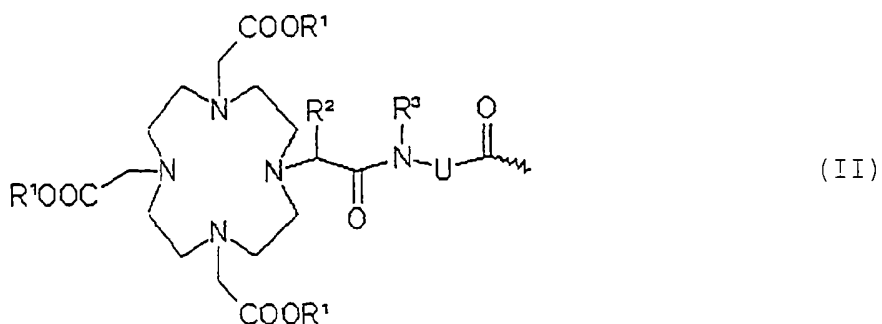
1. Perfluóralkylované komplexy, obsahujúce polárne zvyšky, všeobecného vzorca I



kde

R_f je perfluorovaný, nerozvetvený alebo rozvetvený uhľovodíkový reťazec všeobecného vzorca $-C_nF_{2n}E$, kde E je terminálny atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu alebo atóm vodíka a n je číslo od 4 do 30,

K je kovový komplex všeobecného vzorca II



kde

R^1 je atóm vodíka alebo ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83,

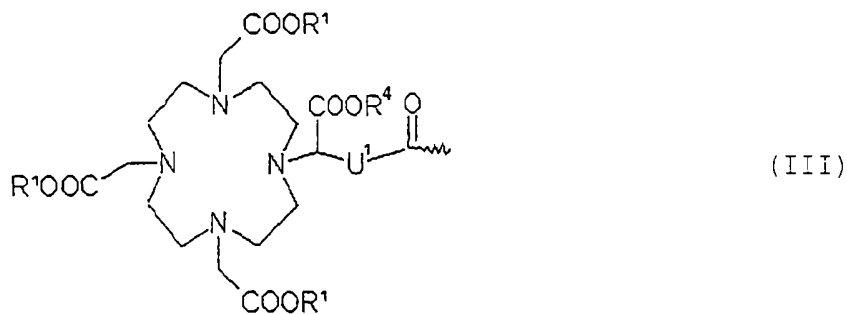
s podmienkou, že aspoň dve R^1 sú ekvivalentami kovového iónu,

R^2 a R^3 nezávisle od seba sú atóm vodíka, C_1 - C_7 -alkylová skupina, benzylová skupina, fenylová skupina, skupina $-CH_2OH$ alebo skupina $-CH_2OCH_3$, a

U je skupina $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, skupina $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, fenylenová skupina, skupina $-CH_2NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, skupina $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$, alebo C_1 - C_{12} -alkylénová skupina alebo skupina C_7 - C_{12} - C_6H_4-O- , ktoré dve posledné skupiny sú prípadne prerušené jedným alebo niekoľkými atómami kyslíka, jednou až troma skupinami $-NHCO-$, jednou až troma

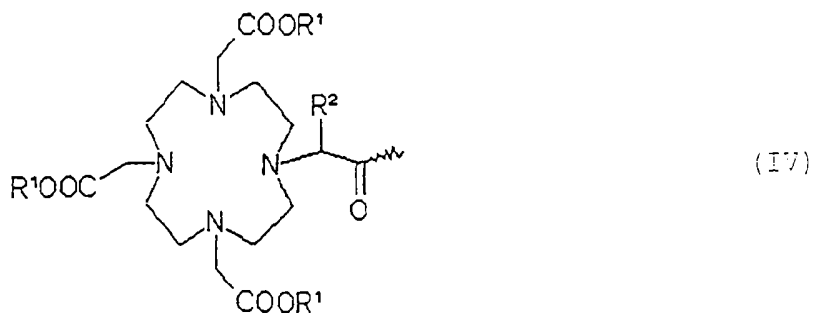
skupinami $-\text{CONH}-$, a/alebo sú substituované jednou až troma skupinami $-(\text{CH}_2)_{0-5}\text{COOH}$, pričom ω znamená miesto pripojenia k $-\text{CO}-$, alebo

je zvyšok všeobecného vzorca III



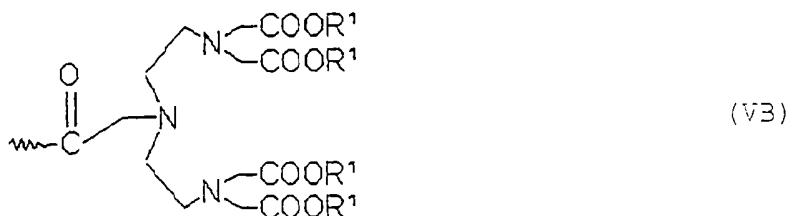
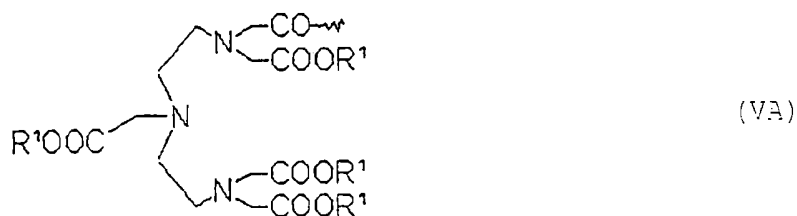
kde

R^1 má skôr uvedený význam, R^4 je atóm vodíka alebo pre R^1 definovaný ekvivalent kovového iónu a U^1 je skupina $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega-$, pričom ω znamená miesto pripojenia k $-\text{CO}-$, alebo je zvyšok všeobecného vzorca IV

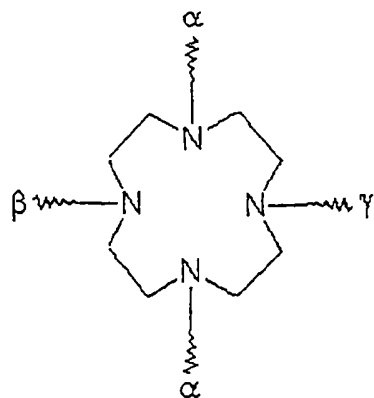


kde R^1 a R^2 majú skôr uvedený význam,

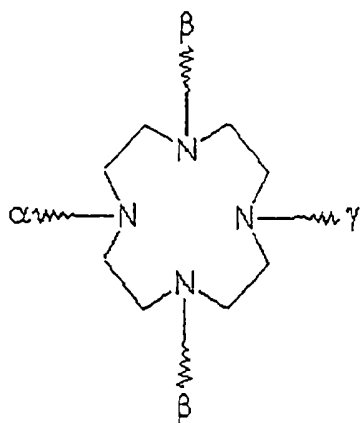
alebo je zvyšok všeobecného vzorca VA alebo VB



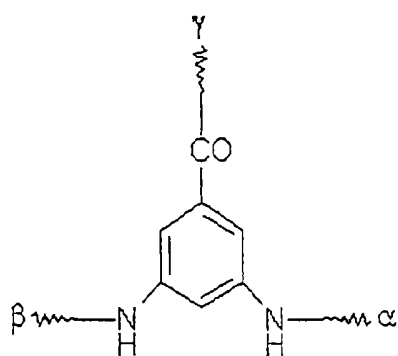
(c)



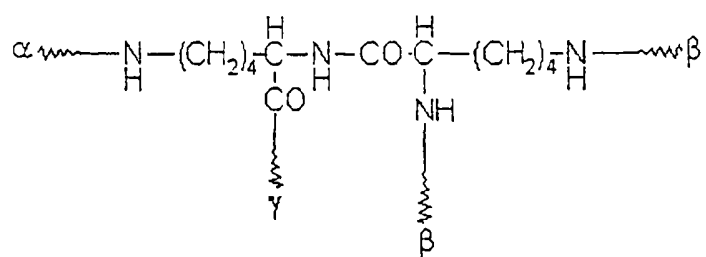
(d)



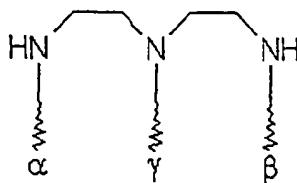
(e)



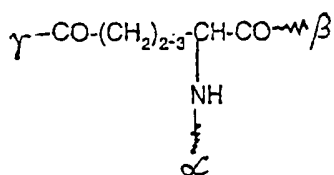
(f)



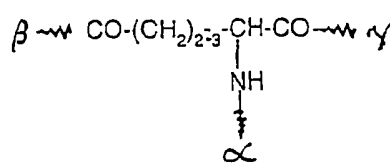
(g)



(h)



(i)

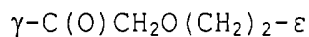


pričom α znamená miesto pripojenia zvyšku G ku komplexu K,
 β znamená miesto pripojenia zvyšku G k zvyšku R a γ znamená miesto pripojenia zvyšku G k zvyšku Z,

Z je skupina



alebo skupina



pričom γ znamená miesto pripojenia zvyšku Z k zvyšku G
a ϵ znamená miesto pripojenia Z k perfluorovanému zvyšku R_f ,

R je polárny zvyšok, zvolený z množiny komplexov K všeobecného vzorca II až VII, pričom R^1 je tu atóm vodíka alebo ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83,

a zvyšky R^2 , R^3 , R^4 , U a U^1 majú skôr uvedený význam, pričom v prípade, ak G je zvyšok (c) alebo (d) a R je komplex zvolený zo všeobecných vzorcov II a V, nesmie byť R identické so zvyškom K vo všeobecnom vzorci I, ak Z je skupina $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$,

alebo

zvyšok kyseliny listovej,

alebo

nerozvetvený alebo rozvetvený, nasýtený alebo nenasýtený uhľovodíkový reťazec s 2-30 atómami uhlíka, ktorý je viazaný na zvyšok G cez $-CO-$, $-SO_2-$ alebo priamou väzbou,

a ktorý je prípadne prerušený 1-10 atómami kyslíka, 1-5 skupinami $-NHCO-$, 1-5 skupinami $-CONH-$, 1-2 atómami síry, 1-5 skupinami $-NH-$ alebo 1-2 fenylénovými skupinami, ktoré môžu byť prípadne substituované 1-2 skupinami OH , 1-2 skupinami NH_2 , 1-2 skupinami $-COOH$ alebo 1-2 skupinami $-SO_3H$,

alebo

je prípadne substituovaný 1-8 skupinami OH , 1-5 skupinami $-COOH$, 1-2 skupinami $-SO_3H$, 1-5 skupinami NH_2 alebo 1-5 C_1-C_4 -alkoxylovými skupinami,

a

1, m, p nezávisle od seba sú celé čísla 1 alebo 2.

2. Kovové komplexy podľa nároku 1, v y z n a č u j ú - c e s a t ý m, že ekvivalent kovového iónu R^1 vo zvyšku K je prvok s atómovým číslom 21-29, 39, 42, 44 alebo 57-83.

3. Kovové komplexy podľa nároku 1, v y z n a č u j ú - c e s a t ý m, že ekvivalent kovového iónu R^1 vo zvyšku K je prvok s atómovým číslom 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 a 77.

4. Kovové komplexy podľa jedného z nárokov 1 až 3, v y z n a - č u j ú c e s a t ý m, že K je kovový komplex všeobecného vzorca II, III, VB alebo VII.

5. Kovové komplexy podľa jedného z nárokov 1 až 4, v y z n a - č u j ú c e s a t ý m, že polárny zvyšok R má význam komplexu K.

6. Kovové komplexy podľa nároku 5, v y z n a č u j ú -
c e s a t ý m, že polárnymi zvyškami R sú komplexy K všeobec-
ného vzorca II, III, VA alebo VII.

7. Kovové komplexy podľa nároku 5 alebo 6, v y z n a č u j ú -
c e s a t ý m, že R^1 je ekvivalent kovového iónu s atómovým
čísлом 20, 25 alebo 64.

8. Kovové komplexy podľa jedného z nárokov 1 až 4, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že polárny zvyšok R má nasledujúce
významy:

- C(O)CH₂CH₂SO₃H,
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH,
- C(O)CH₂NH-C(O)CH₂COOH,
- C(O)CH₂CH(OH)CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂COOH,
- SO₂CH₂CH₂COOH,
- C(O)-C₆H₃-(*m*-COOH)₂,
- C(O)CH₂O(CH₂)₂-C₆H₃-(*m*-COOH)₂,
- C(O)CH₂O-C₆H₄-*m*-SO₃H,
- C(O)CH₂NHC(O)CH₂NHC(O)CH₂OCH₂COOH,
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂COOH,
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂O-CH₂CH₂OH,
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OCH₂-CH(OH)-CH₂OH,
- C(O)CH₂SO₃H,
- C(O)CH₂CH₂COOH,
- C(O)CH(OH)CH(OH)CH₂OH,
- C(O)CH₂O[(CH₂)₂O]₁₋₉-CH₃,
- C(O)CH₂O[(CH₂)₂O]₁₋₉-H,
- C(O)CH₂OCH(CH₂OH)₂,
- C(O)CH₂OCH(CH₂OCH₂COOH)₂,
- C(O)-C₆H₃-(*m*-OCH₂COOH)₂,

$-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3,$

najmä $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_4-\text{CH}_3.$

9. Kovové komplexy podľa jedného z nárokov 1 až 4, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že polárny zvyšok R je zvyšok kyseliny
listovej.

10. Kovové komplexy podľa jedného z nárokov 1 až 9, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že G vo všeobecnom vzorci I je lyzínový
zvyšok (a) alebo (b).

11. Kovové komplexy podľa jedného z nárokov 1 až 10, v y z n a -
č u j ú c e s a t ý m, že U v kovovom komplexe K je skupina
 $-\text{CH}_2-$ alebo skupina $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, pričom ω označuje miesto pripo-
jení k $-\text{CO}-$.

12. Použitie kovových komplexov podľa nároku 2 na prípravu kon-
trastných látok na aplikáciu v NMR diagnostike a v röntgenovej
diagnostike.

13. Použitie kovových komplexov podľa nároku 12 na prípravu kon-
trastných látok na imaging infarktov a nekróz.

14. Použitie kovových komplexov podľa nároku 3 na prípravu kon-
trastných látok na aplikáciu v rádiodiagnostike a rádioterapii.

15. Použitie kovových komplexov podľa nároku 2 na prípravu kon-
trastných látok na lymfografiu s cieľom diagnostikovať zmeny
lymfatického systému.

16. Použitie kovových komplexov podľa nároku 2 na prípravu kon-
trastných látok na aplikáciu v nepriamej lymfografii.

17. Použitie kovových komplexov podľa nároku 2 na prípravu kontrastných látok na aplikáciu v intravenóznej lymfografii.

18. Použitie kovových komplexov podľa nároku 2 na prípravu kontrastných látok na zobrazovanie cievneho riečiska.

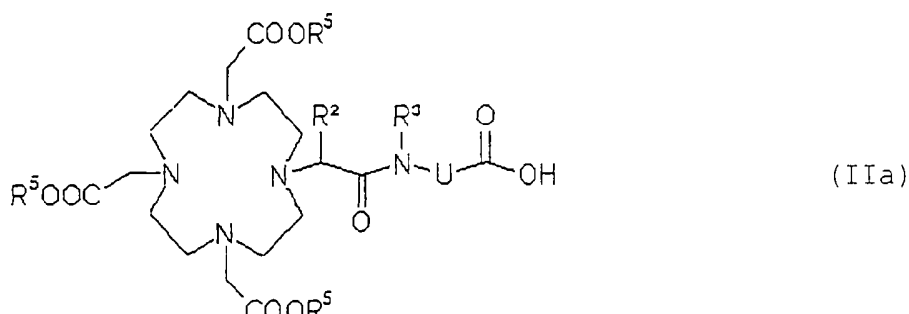
19. Použitie kovových komplexov podľa nároku 2 na prípravu kontrastných látok na imaging nádorov.

20. Farmaceutické prostriedky, obsahujúce najmenej jednu fyziologicky prijateľnú zlúčeninu podľa nárokov 1 až 11, prípadne s obvyklými galenickými prísadami.

21. Spôsob prípravy perfluóralkylovaných komplexov, obsahujúcich polárne zvyšky, všeobecného vzorca I

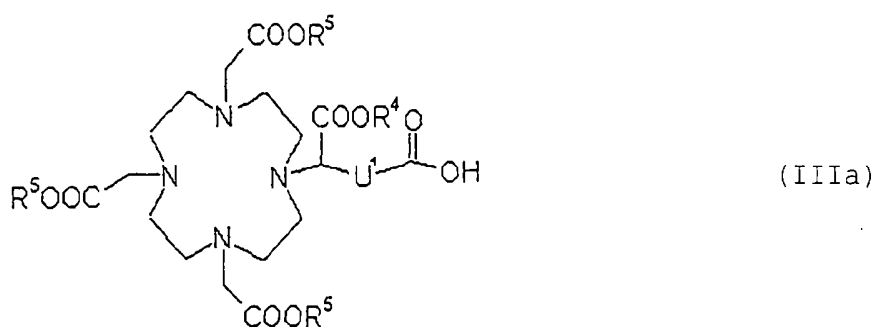


kde K, G, R, Z, R_f, l, m a p sú definované v nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa karboxylová kyselina všeobecného vzorca IIa



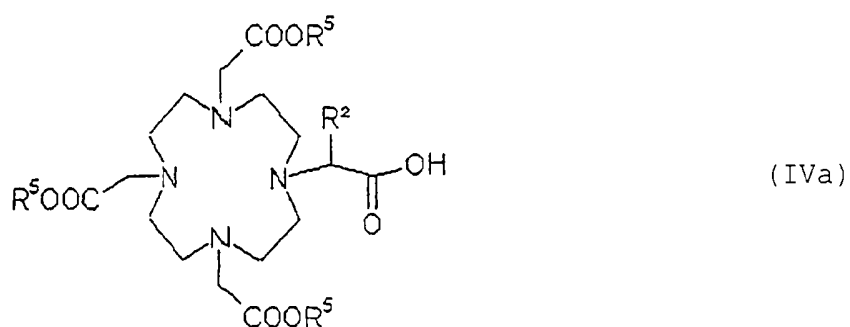
kde R⁵ je ekvivalent kovového iónu s atómovým číslom 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83, alebo skupina, chrániaca karboxylovú skupinu, a R², R³ a U majú skôr uvedené významy,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca IIIa



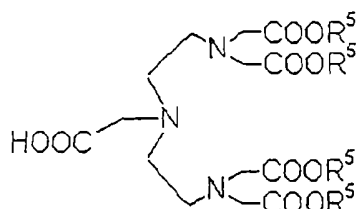
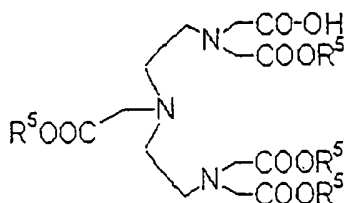
kde R^4 , R^5 a U^1 majú skôr uvedené významy,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca IVa



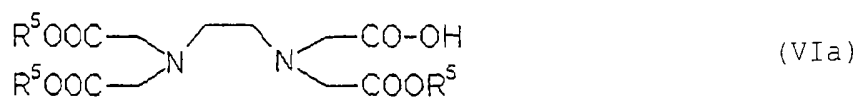
kde R^5 a R^2 majú skôr uvedené významy,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca Va alebo Vb



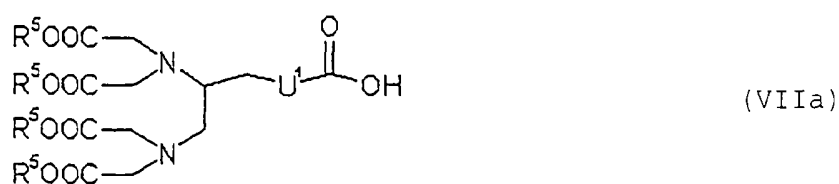
kde R^5 má skôr uvedený význam,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca VIa



kde R^5 má skôr uvedený význam,

alebo karboxylová kyselina všeobecného vzorca VIIa



kde R^5 a U^1 majú skôr uvedené významy,

prípadne v aktivovanej forme, podrobí známym spôsobom kondenzačnej reakcii s aminos všeobecného vzorca VIII



kde G , R , Z , R_f , m a p sú definované skôr, potom sa prípadne odštiepia prípadne prítomné ochranné skupiny, pričom vzniká kovový komplex všeobecného vzorca I,

alebo

keď R^5 znamená ochrannú skupinu, po odštiepení týchto ochranných skupín sa v následnom kroku známym spôsobom podrobia reakcii s najmenej jedným oxidom kovu alebo solí kovu s atómovým číslom 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 alebo 57-83, a nakoniec podľa potreby sa prípadne prítomné kyslé atómy vodíka nahradia kationmi anorganických a/alebo organických zásad, aminokyselín alebo amidov aminokyselín.