

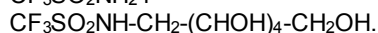
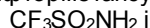
Даний винахід стосується об'єктів, охарактеризованих у формулі винаходу, а саме, перфторалкілвісних металевих комплексів з полярними залишками загальної формули I, способу їх одержання і їх застосування в ЯМР- і рентгенодіагностиці, радіонуклідній діагностиці і променевій терапії, у МРТ-лімфографії (МРТ = магнітно-резонансна томографія), а також як контрастних речовин для візуалізації пулів крові. Запропоновані у винаході сполуки найбільш придатні для застосування при внутрішньовенній лімфографії, для діагностики пухлин і для візуалізації інфарктів і некрозів.

У методах, заснованих на ядерному магнітному резонансі, другим за значенням елементом після водню є фтор, що зумовлено наступними факторами:

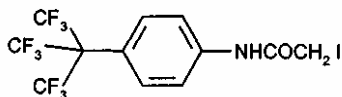
- 1) фтор має високу сприйнятливості, що становить 83% від сприйнятливості водню,
- 2) фтор має лише один ЯМР-активний ізотоп,
- 3) фтор характеризується аналогічною до водню резонансною частотою, що дозволяє аналізувати обидва елементи за допомогою однієї і тієї ж апаратури,
- 4) фтор біологічно інертний,
- 5) фтор не міститься в біологічному матеріалі (за винятком зубів) і тому може застосовуватися як зонд або контрастна речовина на фоні, що не створює паразитних сигналів.

Завдяки цим властивостям фтор знаходить найширше застосування в діагностиці, заснованій на методі ядерного магнітного резонансу, наприклад у  $^{19}\text{F}$ -томографії, функціональній діагностиці і спектроскопії, що відображено у відповідній патентній літературі.

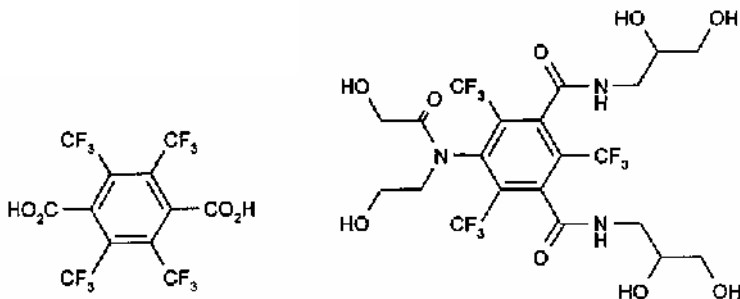
Так, наприклад, у патенті US 4639364 (на ім'я Mallinckrodt) були запропоновані трифторметансульфонаміди для застосування як контрастні речовини в  $^{19}\text{F}$ -томографії:



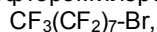
Так само до  $^{19}\text{F}$ -томографії належить і патент DE 4203254 (на ім'я Max-Planck-Gesellschaft), у якому запропоноване похідне аніліну наведеної нижче формули:



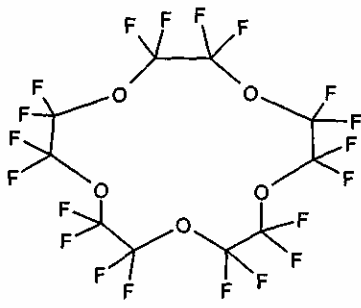
$^{19}\text{F}$ -томографія є об'єктом заявки WO 93/07907 (на ім'я Mallinckrodt), у якій також запропоновані похідні фенілу для застосування як контрастні речовини:



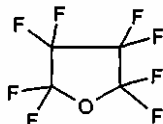
Для використання в  $^{19}\text{F}$ -томографії були запропоновані також сполуки зі значно більш простою структурою. Так, наприклад, у патенті US 4586511 (на ім'я Children's Hospital Medical Center) описаний перфтороктилбромід формули



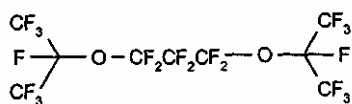
у патенті EP 307863 (на ім'я Air Products) заявлений перфтор-15-краун-5-ефір формули



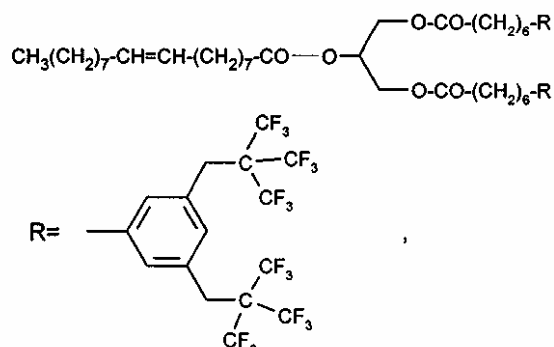
а в патенті US 4588279 (на ім'я University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) описані перфторуглецеві сполуки, такі як перфторциклононан або -октан, прості перфторовані ефіри, такі як тетрагідрофуран формули



або прості діефіри, такі як діефір перфторпропіленгліколю формули



Аналогічно для застосування в  $^{19}\text{F}$ -томографії призначені описані в заявці WO 94/22368 (на ім'я Molecular Biosystems) сполуки, наприклад

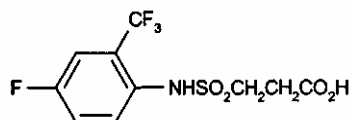


які як фторвмісний залишок містять перфтор-1H,1H-неопентильну групу.

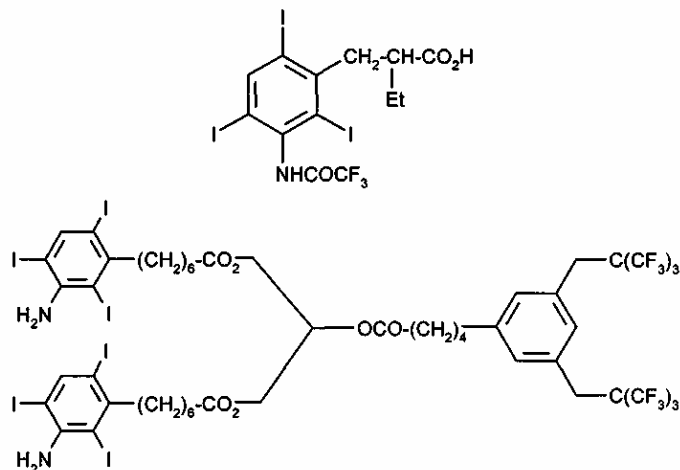
Структури іншого типу з більш широким спектром застосування в діагностиці представлені в патенті US 5362478 (на ім'я VIVORX), у якому заявлена призначена для використання в томографії комбінація фторвуглець/полімерна оболонка. Відповідно до цього патенту пропонується застосовувати перфторнонан і сироватковий альбумін людини. Подібна комбінація, як було встановлено, дозволяє, крім того, використовувати атом фтору як зонд для локального вимірювання температури і для визначення парціального тиску кисню.

Перфторвуглець, призначені для визначення вмісту кисню, описані також у патенті US 4586511.

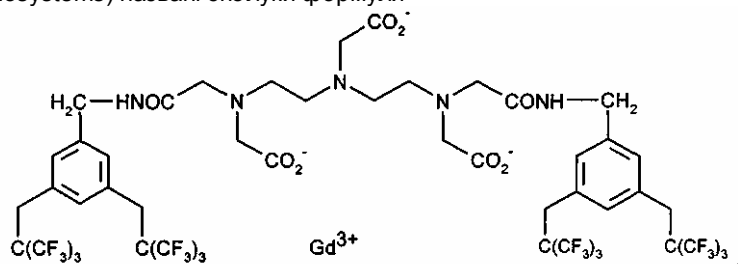
У патенті DE 4008179 (на ім'я Schering) пропонується використовувати фторвмісні бензолсульфонаміди як pH-зонди:



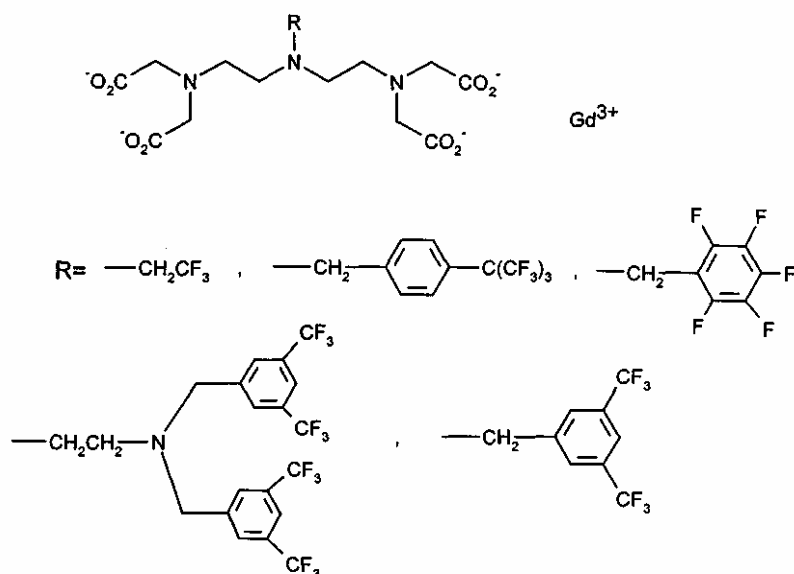
Для застосування в ЯМР-діагностиці як речовини, які підвищують контрастність, призначені також сполуки, що містять атоми йоду і фтору й описані, наприклад, у заявках WO 94/05335 і WO 94/22368 (обидві на ім'я Molecular Biosystems):



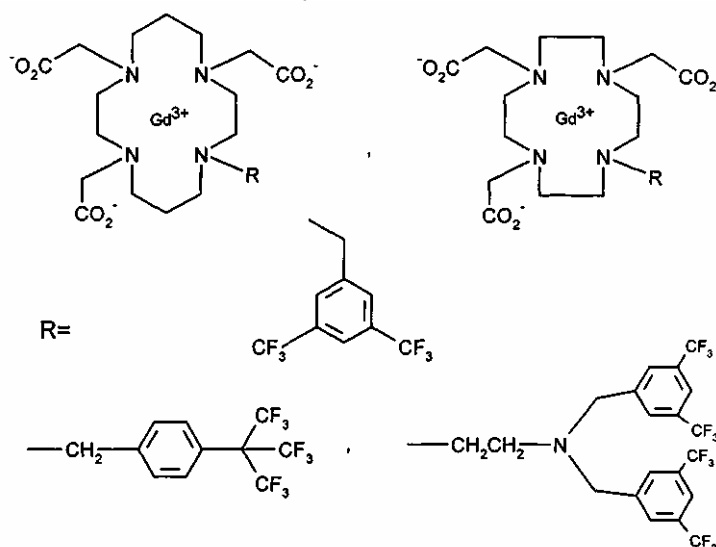
Для застосування в  $^{19}\text{F}$ -томографії призначена також комбінація фтор-парамагнітний іон металу, при цьому мова йде про комплекси з відкритим ланцюгом, як приклад яких у заявці WO 94/22368 (на ім'я Molecular Biosystems) названі сполуки формули



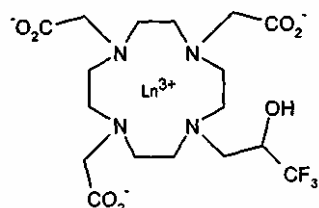
а в EP 292306 (на ім'я TERUMO Kabushiki Kaisha) вказані сполуки формули



а також про циклічні сполуки, описаних в EP 628316 (на ім'я TERUMO Kabushiki Kaisha):



Для ЯМР-спектроскопічних вимірювань температури в DE 4317588 (на ім'я Schering) було запропоновано також використовувати наступну комбінацію з атома фтору і рідкісноземельного елемента:



де Ln означає рідкісноземельний елемент La, Pr, Dy або Eu.

Якщо в сполуках, що містять фтор і йод, між обома ядрами взаємодія не відбувається, то в сполуках, що містять фтор і парамагнітні центри (радикали, іони металів), відбувається досить інтенсивна взаємодія, яка проявляється в скороченні часу релаксації ядра фтору. Ступінь прояву такого ефекту залежить від числа неспарених електронів іона металу ( $\text{Gd}^{3+} > \text{Mn}^{2+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Cu}^{2+}$ ) і від відстані між парамагнітним іоном і  $^{19}\text{F}$ -атомом.

Чим більше число неспарених електронів іона металу і чим ближче вони розташовані до фтору, тим істотніше скорочується час релаксації ядра фтору.

Скорочення часу релаксації у функції віддаленості від парамагнітного іона спостерігається у всіх ядер з непарним спіновим числом, у тому числі й у протона, і тому гадолінієві сполуки знаходять широке застосування як контрастні речовини в ЯМР-томографії (Magnevist®, Prohance®, Omniscan®, Dotarem®).

При  $^1\text{H}$ -МР-томографії, однак, визначають час релаксації  $T_1$  або  $T_2$  протонів, тобто насамперед протонів води, а не час релаксації ядер фтору і використовують отримані дані для візуалізації. Кількісною мірою, яка характеризує скорочення часу релаксації  $T_1$ , є релаксаційність, що виражається в л/ммоль-с. Для скорочення

часу релаксації з успіхом застосовують комплекси парамагнітних іонів. У нижченаведеній таблиці наводяться дані про релаксаційності деяких комерційно доступних препаратів:

	T <sub>1</sub> -релаксаційність у воді [л/ммоль-с, 39°C, 0,47Тл]	T <sub>1</sub> -релаксаційність у плазмі [л/ммоль-с, 39°C, 0,47Тл]
Magnevist®	3,8	4,8
Dotarem®	3,5	4,3
Omniscan®	3,8	4,4
Prohance®	3,7	4,9

У цих сполуках відбувається лише взаємодія між протонами й іоном гадолінію. Виявлена для вказаних контрастних речовин релаксаційність у воді становить приблизно 4л/ммоль-с.

Таким чином, при МР-томографії з успіхом можуть застосовуватися і фторвмісні сполуки, призначені для <sup>19</sup>F-томографії, де використовується скорочений час релаксації ядра фтору, і сполуки, що не містять фтор, у яких визначають час релаксації протонів води.

Несподіваний ефект, пов'язаний із введенням перфторвуглецьвмісного залишку в парамагнітну контрастну речовину, тобто ефект, пов'язаний з наданням сполукам, які використовували в методах протонної візуалізації, властивостей тих сполук, які дотепер розглядалися як придатні лише для застосування в методах візуалізації, заснованих на використанні фтору, виявляється також у швидкому зростанні релаксаційності протонів води. У результаті цей показник досягає значень, що становлять 10-50л/ммоль-с, тоді як аналогічні значення в деяких комерційно доступних продуктів становлять, як впливає з вищенаведеної таблиці, від 3,5 до 3,8л/ммоль-с.

З заявки DE 19603033.1 уже відомі перфторалкільвмісні комплекси металів. Однак можливості застосування цих сполук обмежені, оскільки в багатьох випадках вони не дозволяють досягти задовільних результатів. З урахуванням цього в даний час, як і колись, зберігається необхідність у контрастних речовинах, призначених для візуалізації злоякісних пухлин, лімфатичних вузлів і некротичних тканин.

Злоякісні пухлини часто метастазують у регіонарні лімфатичні вузли, причому цей процес може також охоплювати декілька рівнів лімфовузлів. Так, зокрема, метастази в лімфатичні вузли були виявлені приблизно в 50-69% усіх пацієнтів зі злоякісними пухлинами [див. Elke, Lymphographie, Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, за ред. Frommhold, Stender, Thurn, том IV, вид-во Thieme Verlag, Stuttgart, 7-е вид., 1984, стор.434-496]. Можливість діагностики метастазування в лімфатичні вузли має важливе значення для терапії онкологічних захворювань і прогнозування їх розвитку. Сучасні методи візуалізації (комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження і магнітно-резонансна томографія) не дозволяють з достатньою високою точністю і надійністю розпізнавати лімфогенне метастазування злоякісних пухлин, оскільки в більшості подібних випадків як критерії відповідного діагнозу можуть використовуватися тільки розміри лімфатичного вузла. У результаті такі методи просто не дозволяють відрізнити невеликі метастази в не збільшених лімфатичних вузлах (<2см) від гіперплазії лімфовузлів, не уражених злоякісною пухлиною [див. Steinkamp і ін., Sonographie und Kemptomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknotenvergroferung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol. diagn. 33 (1992), стор. 158].

З урахуванням цього представляється доцільним забезпечити при застосуванні специфічних контрастних речовин можливість диференціювати лімфатичні вузли, уражені метастазами, і гіперпластичні лімфатичні вузли.

Як приклад відомого інвазивного методу візуалізації можна назвати пряму лімфорентгенографію (ін'єкція масляної суспензії контрастної речовини в підготовлену відповідним чином лімфатичну судину), яка, однак, у даний час використовується лише в рідких випадках і яка дозволяє візуалізувати лише деякі шляхи відтоку лімфи.

В експериментах, проведених на тварин, використовують також декстрини з флуоресцентною міткою з метою забезпечити після їх інтерстиціального введення можливість спостереження відтоку лімфи. Усі мітки, використовувані після їх інтерстиціального/внутрішньошкірного введення для візуалізації лімфатичних проток і лімфатичних вузлів, являють собою речовини у вигляді твердих частинок ("макрочастинки", наприклад емульсії і суспензії нанокристалів) або великі полімери (див. також WO 90/14846). Однак усі відомі в даний час з літератури композиції внаслідок їх недостатньої місцевості і системної переносимості, так само як і їх малої рухливості в лімфі, що зумовлює незадовільну ефективність діагностики, усе ще залишаються не оптимальними для застосування в непрямій лімфографії.

Оскільки візуалізація лімфатичних вузлів має важливе значення для раннього виявлення метастазів в онкологічних хворих, існує необхідність у лімфоспецифічних композиціях контрастних речовин, які дозволяли б вчасно і надійно діагностувати відповідні зміни в лімфатичній системі.

Для досягнення необхідного ефекту при використанні контрастних речовин доцільно забезпечити не тільки їх гранично високу концентрацію в лімфі і високу стабільність, але і максимально рівномірне нагромадження в лімфі в декількох рівнях лімфатичної системи, що має важливе для постановки точного діагнозу значення. Разом з тим контрастна речовина повинна швидко і повністю виводитися з організму з метою мінімізувати її негативний вплив на весь організм у цілому. Дія контрастної речовини повинна починати виявлятися по можливості вже через декілька годин після її введення, що є важливою умовою в радіологічній практиці. Настільки ж важливою вимогою, яка пред'являється до контрастних речовин, є їх гарна переносимість.

Не менш актуальна і потреба в лімфоспецифічних контрастних речовинах, які дозволяли б за один сеанс діагностичного дослідження візуалізувати і первинну пухлину, і можливе її метастазування в лімфатичні вузли.

Ще однією з важливих задач медицини є виявлення, локалізація і спостереження за некрозами й інфарктами. Так, зокрема, інфаркт міокарда є не стаціонарним, а динамічним процесом, що відбувається протягом тривалого проміжку часу (від декількох тижнів до декількох місяців). Це серцево-судинне

захворювання протікає приблизно в три стадії, які неможливо чітко розмежувати, оскільки вони накладаються одна на іншу, відповідно плавно переходять одна в іншу. Тривалість першої стадії, на якій відбувається розвиток інфаркту міокарда, становить приблизно перші 24 години після його початку, протягом яких руйнування тканини поширюється подібно до ударної хвилі (аналогічно до явища хвильового фронту) від субендокарда до міокарда. Друга стадія, на якій розвиток інфаркту як такого вже закінчився, включає стабілізацію ділянки, у якій у процесі загоєння ураженої інфарктом тканини відбувається утворення волокон (фіброз). Третя стадія, яка відповідає повному загоєнню ураженої інфарктом тканини, починається після заміни всієї зруйнованої тканини фіброзною рубцевою тканиною. У цей період відбувається активна реструктуризація.

На сьогоднішній день не існує жодного методу, який дозволяв би з високою точністю і надійністю діагностувати поточну фазу інфаркту міокарда в живого пацієнта. Для оцінки ж інфаркту міокарда вирішальне значення має інформація про те, наскільки велика частка втраченої при інфаркті тканини й у якому саме місці, оскільки від цієї інформації залежить тип терапії.

Інфаркти, як відомо, уражають не лише міокард, але й інші тканини, насамперед головний мозок.

Якщо уражена інфарктом тканина до деякої міри піддається загоєнню, то при некрозі, тобто при локально обмеженому омертвінні тканини, можна лише запобігти або принаймні пом'якшити його шкідливі наслідки для решти організму. Виникнення некрозів може бути зумовлено найрізноманітнішими причинами і, зокрема, травмами, впливом хімікаліїв, дефіцитом кисню або ж опроміненням. Аналогічно до інфаркту наявність інформації про ступінь і тип некрозу має важливе значення для вибору наступних лікарських заходів.

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

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

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

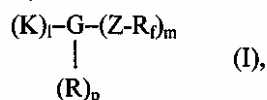
У роботі Ni і ін., опублікованій в *Circulation*, том. 90, №4, частина 2, стор.1468, Реферат №2512 (1994), повідомлялося про можливість візуалізації уражених інфарктом ділянок за допомогою марганець-тетрафенілпорфірину (Мп-ТФП) і гадоліній-мезопорфірину (Gd-МП). Відповідно до заявки WO 95/31219 обидві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

Порфірини мають тенденцію накопичуватися в шкірі, що приводить до її фотосенсибілізації. Подібна сенсibiлізація може зберігатися протягом декількох днів, а іноді і протягом декількох тижнів. У цьому полягає небажаний побічний ефект, який виявляється при застосування порфіринів як діагностику мів. Крім цього порфірини мають лише винятково низький терапевтичний індекс, оскільки, наприклад, у випадку Мп-ТФПС його дія виявляється тільки при його використанні в дозі 0,2ммоль/кг, тоді як його летальна доза ЛД<sub>50</sub> становить вже 0,5ммоль/кг.

Інші контрастні речовини, які не є похідними порфіринового каркаса і призначені для візуалізації некрозів і інфарктів, описані в заявках DE 19744003 (на ім'я Schering AG), DE 19744004 (на ім'я Schering AG) і WO 99/17809 (на ім'я EPIX). Однак дотепер усе ще нема сполук, які можна було б досить ефективно застосовувати як контрастні речовини для візуалізації інфарктів і некрозів.

Виходячи з вищевикладеного, в основу даного винаходу була покладена задача запропонувати контрастні речовини, які були б придатні для застосування насамперед у МРТ-лімфографії, а також для діагностики пухлин і візуалізації некрозів і інфарктів.

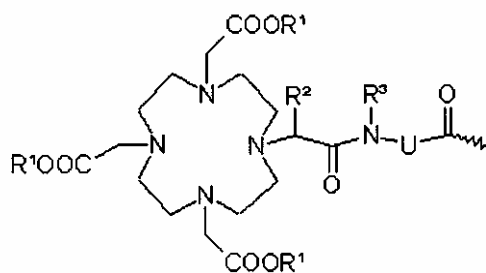
Вказана задача вирішується відповідно до винаходу за допомогою перфторалкільмісних комплексів з полярними залишками загальної формули I



у якій

$R_f$  означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули  $-C_nF_{2n}E$ , де  $E$  являє собою кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а  $n$  означає числа 4-30,  
 $K$  означає металевий комплекс загальної формули II

у якій



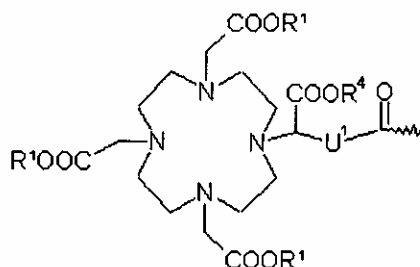
(II),

$R^1$  являє собою атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83,

за умови, що принаймні два радикали  $R^1$  означають еквіваленти іонів металів,

$R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного означають водень,  $C_1$ - $C_7$ алкіл, бензил, феніл,  $-CH_2OH$  або  $-CH_2OCH_3$  і

$U$  являє собою  $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ ,  $-(OH_2)_{1-5}-\omega-$ , феніленову групу,  $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$ ,  $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega-$  або необов'язково перервану одним або декількома атомами кисню, 1-3  $-NHCO$ -групами, 1-3  $-CONH$ -групами і/або заміщену 1-3  $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -групами  $C_1$ - $C_{12}$ алкіленову або  $C_7$ - $C_{12}$ - $C_6H_4-O$ -групу, при цьому  $\omega$  означає місце приєднання до  $-CO-$ , або загальної формули III



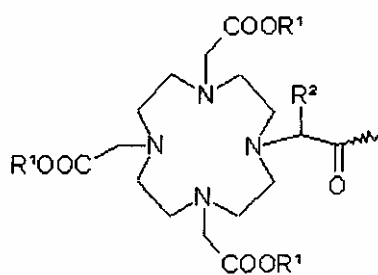
(III),

у якій

$R^1$  має вищевказані значення,

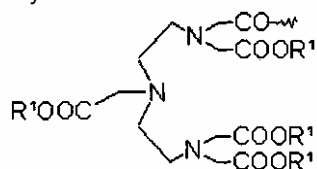
$R^4$  означає водень або вказаний для  $R^1$  еквівалент іона металу і

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

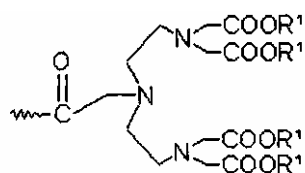


(IV),

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

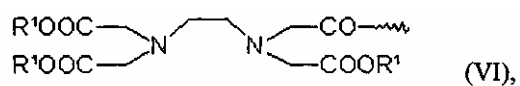


(VA),

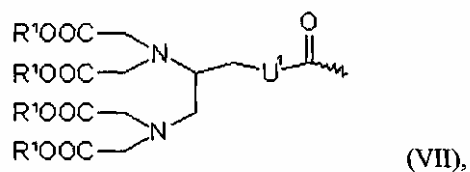


(VB),

у яких  $R^1$  має вказані вище значення, або загальної формули VI



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



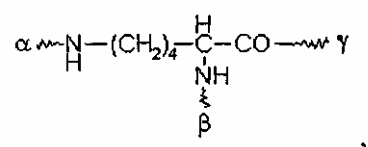
у якій

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

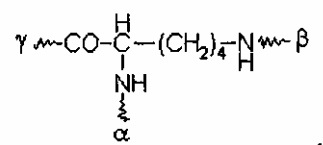
$\text{U}^1$  означає  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega-$ , де  $\omega$  означає місце приєднання до  $-\text{CO}-$ , при цьому необов'язково присутні в залишку K вільні кислотні групи необов'язково можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або у вигляді амідів амінокислот,

G означає принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний з наступних залишків а)-і):

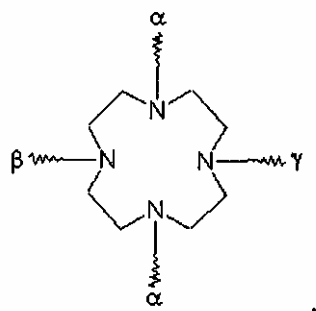
(a)



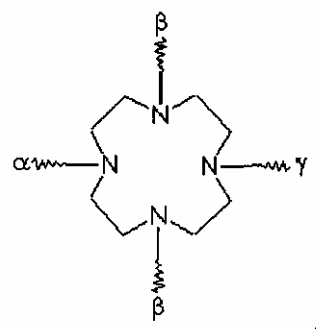
(b)



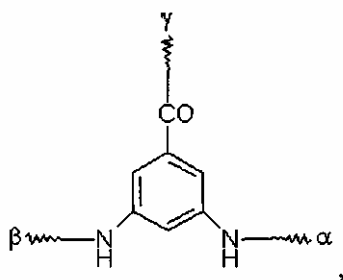
(c)



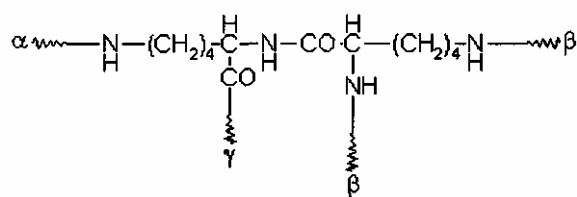
(d)



(e)



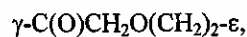
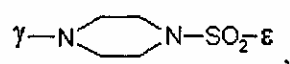
(f)



(g)



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



де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку  $R_f$ ,

R являє собою полярний залишок, вибраний з комплексів K загальних формул II-VII, причому в цьому випадку  $R^1$  означає атом водню або еквівалент іона металу з порядковим номером 20-29, 31-33, 37-39, 42-44,



49 або 57-83, а залишки  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , U і  $U^1$  мають вказані вище значення, причому в тому випадку, коли G являє собою залишок формули (с) або (d), а R являє собою комплекс, вибраний з комплексів загальних формул II і V, R не може бути ідентичний до залишку K загальної формули I, якщо Z являє собою  $\delta\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-}\epsilon$ , або являє собою залишок фолієвої кислоти

або приєднану через  $\text{-CO-}$ ,  $\text{SO}_2\text{-}$  або прямий зв'язок до залишку G вуглецевий ланцюг з 2-30 C-атомами, який є прямим або розгалуженим, насиченим або ненасиченим і який необов'язково перерваний 1-10 атомами кисню, 1-5  $\text{-NHCO-}$ групами, 1-5  $\text{-CONH-}$ групами, 1-2 атомами сірки, 1-5  $\text{-NH-}$ групами або 1-2 феніленовими групами, які необов'язково можуть бути заміщені 1-2  $\text{OH-}$ групами, 1-2  $\text{NH}_2\text{-}$ групами, 1-2  $\text{-COOH-}$ групами або 1-2  $\text{-SO}_3\text{H-}$ групами, або необов'язково заміщений 1-8  $\text{OH-}$ групами, 1-5  $\text{-COOH-}$ групами, 1-2  $\text{SO}_3\text{H-}$ групами, 1-5  $\text{NH}_2\text{-}$ групами, 1-5  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкоксигрупами, i, l, m, p незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2.

Якщо запропонована у винаході сполука призначена для її застосування при ЯМР-діагностиці, то іон металу групи, яка формує сигнал, повинний бути парамагнітним. До подібних іонів належать насамперед дво- і тривалентні іони елементів з порядковими номерами 21-29, 42, 44 і 58-70. Як приклад придатних для застосування у вказаних цілях іонів можна назвати іони хрому(III), заліза(II), кобальту(II), нікелю(II), міді(II), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III) і ітербію(III). Найбільш кращі при цьому з урахуванням їх високого магнітного моменту іони гадолінію(III), тербію(III), диспрозію(III), гольмію(III), ербію(III), заліза(III) і марганцю(II).

Для застосування запропонованих у винаході сполук у медичній радіології (радіоізотопна діагностика і протипухлинна терапія) іон металу повинен бути радіоактивним. Для застосування в цих цілях придатні, наприклад, радіоізотопи елементів з порядковими номерами 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 і 77. Кращі при цьому технецій, галій, індій, реній і ітрій.

Якщо запропонована у винаході сполука призначена для її застосування при рентгенодіагностиці, то як іон металу переважно використовувати елемент із більш високим порядковим номером з метою забезпечити досить високий ступінь поглинання рентгенівських променів. Було встановлено, що для цієї мети придатні діагностичні засоби, які містять фізіологічно сумісну комплексну сіль з іонами металів порядкових номерів 25, 26 і 39, а також 57-83. Кращі при цьому іони марганцю(II), заліза(II), заліза(III), празеодиму(III), неодиму(III), самарію(III), гадолінію(III), ітербію(III) або вісмуту(III), насамперед іони диспрозію(III) і ітрію(III).

Присутні за певних умов у  $R^1$  кислотні атоми водню, тобто атоми, які не заміщені центральним іоном, необов'язково можуть бути повністю або частково замінені на катіони неорганічних і/або органічних основ або амінокислот або амідів амінокислот. Як приклад прийнятних неорганічних катіонів можна назвати іон літію, іон калію, іон кальцію і насамперед іон натрію. Прийнятними катіонами органічних основ є, зокрема, такі первинних, вторинних або третинних амінів, таких, наприклад, як етаноламін, діетаноламін, морфолін, глюкамін, N,N-диметилглюкамін і насамперед N-метилглюкамін. Як приклад прийнятних катіонів амінокислот можна назвати катіони лізину, аргініну й орнітину, а також аміді в іншому кислих або нейтральних амінокислот.

До найбільш кращих сполук загальної формули I належать сполуки, які містять макроцикл K загальної формули II, III, VB або VII.

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

Вказані як значення  $R^2$  і  $R^3$  алкільні групи в макроциклі загальної формули II можуть мати прямий або розгалужений ланцюг. При цьому як приклади можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл, н-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, 1,2-диметилпропіл. Переважно  $R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного означають водень або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл. В одному з особливо переважних варіантів  $R^2$  означає метил, а  $R^3$  означає водень.

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

Полярний залишок R у загальній формулі I в одному з переважних варіантів являє собою комплекс K, яким переважно крім  $\text{Gd}^{3+}$ - або  $\text{Mn}^{2+}$ -комплексів може також бути  $\text{Ca}^{2+}$ -комплекс. Найбільш кращі як полярні залишки R комплекси K загальних формул II, III, VA і VII. Як  $R^1$  вони в особливо переважному варіанті містять еквівалент іона металу з порядковим номером 20, 25 або 64.

Згідно із ще одним переважним варіантом полярний залишок R має наступні значення:  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH-}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{-SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{-C}_6\text{H}_3\text{-(m-COOH)}_2$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{(m-COOH)}_2$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-m-SO}_3\text{H}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-9}\text{-CH}_3$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-9}\text{-H}$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH})_2$ ,  $\text{-C}(\text{O})\text{-C}_6\text{H}_3\text{-(m-OCH}_2\text{COOH)}_2$ ,  $\text{-CO-CH}_2\text{O-(CH}_2)_2\text{O-(CH}_2)_2\text{O-(CH}_2)_2\text{O-(CH}_2)_2\text{OCH}_3$ , переважно  $\text{-C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_4\text{-CH}_3$ .

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

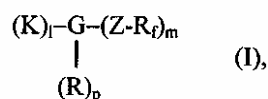
Серед запропонованих у винаході сполук загальної формули I переважні далі сполуки, у яких  $R_f$  означає  $\text{-C}_n\text{F}_{2n+1}$ . n переважно означає числа від 4 до 15. Найбільш кращі залишки  $\text{-C}_4\text{F}_9$ ,  $\text{-C}_6\text{F}_{13}$ ,  $\text{-C}_8\text{F}_{17}$ ,  $\text{-C}_{12}\text{F}_{25}$  і  $\text{-C}_{14}\text{F}_{29}$ , а також залишки розгалужених у прикладах сполук.

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

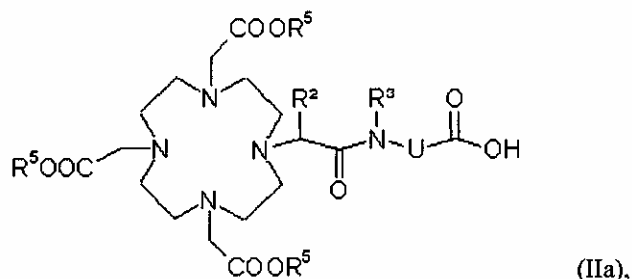
Z означає вказаний для загальної формули I лінкер, при цьому краща група



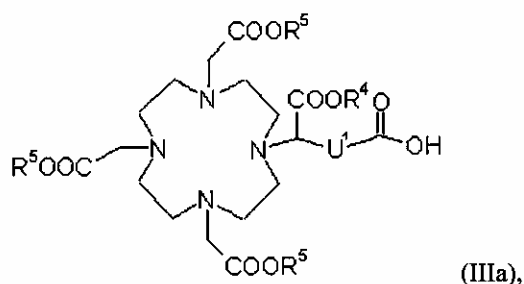
Спосіб одержання перфторалкільвмісних металевих комплексів з полярними залишками загальної формули I



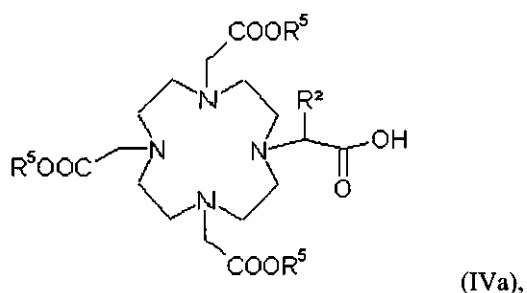
у якій K, G, R, Z, R<sub>t</sub>, l, m і p мають вказані вище значення, полягає в тому, що карбонову кислоту загальної формули IIa



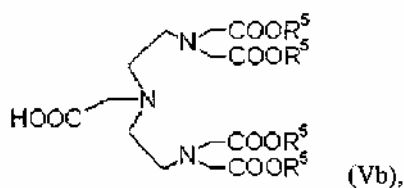
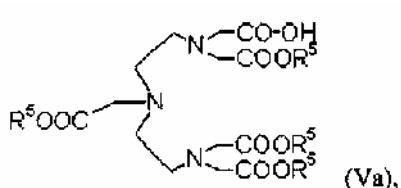
у якій R<sup>5</sup> означає еквівалент іона металу з порядковим номером 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83 або карбоксизахисну групу, а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і U мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IIIa



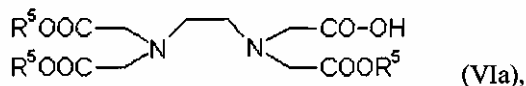
у якій R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і U' мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IVa



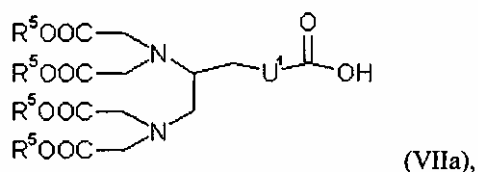
у якій R<sup>5</sup> і R<sup>2</sup> мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Va або Vb



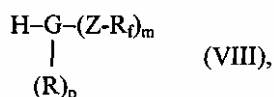
де R<sup>5</sup> має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VIa



у якій R<sup>5</sup> має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VIIa



у якій R<sup>5</sup> і U' мають вказані вище значення, необов'язково в активованій формі, піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з аміном загальної формули VIII



у якій G, R, Z, R<sub>f</sub>, m і p мають вказані вище значення, і потім при необхідності відщеплюють присутні за певних умов захисні групи з одержанням у результаті комплексу металу загальної формули I або, якщо R<sup>5</sup> являє собою захисну групу, після відщеплення таких захисних груп на наступній стадії піддають взаємодії за відомою методикою принаймні з одним оксидом металу або сіллю металу з порядковим номером 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83, після чого при необхідності присутні за певних умов кислотні атоми водню заміщають катіонами неорганічних і/або органічних основ, амінокислот або амідів амінокислот.

Використовувані в описаних вище реакціях карбонові кислоти загальних формул IIa-VIIa або є відомими сполуками, або їх одержують за описаними у прикладах методами. Так, зокрема, спосіб одержання карбонових кислот загальної формули IIa відомий з DE 19652386. Карбонові кислоти загальної формули IIIa можна одержувати аналогічно до прикладу 4, наведеному нижче в даному описі. Спосіб одержання карбонових кислот загальної формули IVa описаний у DE 19728954.

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

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

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

Сполуки загальної формули VII є похідними 1-(4-карбоксиметоксибензил)етилендіамінтетраоцтової кислоти, спосіб одержання якої описаний у US 4622420.

Одержання амінів загальної формули VIII докладно описано в прикладах, наведених нижче в даному описі, і тому вказані сполуки можна одержувати аналогічно до розглянутих у цих прикладах методів.

Запропоновані у винаході металеві комплекси придатні, як було встановлено, для застосування при ЯМР-і рентгенодіагностиці, а також при радіонуклідній діагностиці і променевої терапії. Об'єктом винаходу відповідно до цього є також застосування запропонованих перфторалкілвімісних металевих комплексів з полярними залишками для одержання контрастних речовин, призначених для використання при ЯМР-і рентгенодіагностиці, насамперед при лімфографії, для діагностики пухлин і візуалізації інфарктів і некрозів, а також при радіонуклідній діагностиці і променевої терапії. Запропоновані у винаході сполуки найбільш придатні для застосування при інтерстиціальній і насамперед при внутрішньовенній лімфографії. Поряд з цим вони можуть використовуватися також для візуалізації внутрішньосудинної порожнини (як контрастні речовини для візуалізації пулів крові).

Об'єктом винаходу є також фармацевтичні засоби, які містять принаймні одну фізіологічно сумісну сполуку за винаходом, необов'язково в сполученні зі добавками, які звичайно використовують в галенових препаратах.

Запропоновані в даному винаході сполуки відрізняються винятково хорошою системною сумісністю і високим ступенем нагромадження (концентрації) у лімфатичних вузлах трьох послідовно розташованих рівнів (що особливо важливо для внутрішньовенної лімфографії). Завдяки цьому вони особливо придатні для використання в МРТ-лімфографії.

Сполуки за винаходом придатні також для виявлення і локалізації захворювань судин, оскільки вони при їх введенні у внутрішньосудинну порожнину розподіляються лише в ній. Запропоновані у винаході сполуки дозволяють за допомогою ЯМР-томографії чітко диференціювати тканину з хорошим і поганим кровотоком і тим самим діагностувати ішемію. Так само при застосуванні контрастних речовин за винаходом вдається також чітко розмежувати інфарцовану тканину внаслідок її анемії і здорову або ішемічну тканину, яка її оточує. Подібна можливість має особливе значення в тих випадках, коли, наприклад, необхідно точно встановити, чи має місце інфаркт міокарда чи мова йде про ішемію.

У порівнянні з контрастними речовинами, що використовувалися дотепер як контрастні речовини для візуалізації пулів крові макромолекулярними сполуками, такими, наприклад, як Gd-ДТПК-полілізин, сполуки за винаходом мають також більш високою T<sub>1</sub>-релаксаційністю і відповідно до цього для них характерний більш високий рівень інтенсивності сигналу при ЯМР-візуалізації. Оскільки, крім того, такі сполуки утримуються в крові протягом більш тривалого проміжку часу, їх можна вводити також у відносно малих дозах (наприклад < 50мкмолів Gd на л циркулюючої в організмі крові). Однак не менш важлива перевага запропонованих у винаході сполук полягає в тому, що вони швидко і практично повністю виводяться з організму.

Крім цього було встановлено, що сполуки за винаходом накопичуються в ділянках з підвищеною проникністю судин, зокрема в пухлинах, і відповідно до цього вони дозволяють одержувати інформацію про перфузію тканин, дають можливість визначати об'єм крові в тканинах, селективно скорочувати час релаксації, відповідно період загушення крові і візуалізувати проникність кровоносних судин. Одержувати такого роду фізіологічну інформацію при застосуванні позаклітинних контрастних речовин, таких, наприклад, як Gd-ДТПК (Magnevist®), неможливо. З урахуванням цього з'являється також можливість використовувати сполуки за винаходом в таких сучасних методах візуалізації, як ЯМР-томографія і комп'ютерна томографія, зокрема для специфічного діагностування злоякісних пухлин, для раннього контролю за ходом лікування при цитостатичній, протизапальній або вазодилатаційній терапії, для раннього виявлення ділянок зі зниженим кровопостачанням (наприклад у міокарді), для ангіографії при захворюваннях судин, а також для виявлення і діагностики асептичних або інфекційних запалень.

Запропоновані у винаході фармацевтичні засоби одержують за відомою технологією суспендуванням або розчиненням комплексних сполук за винаходом, при необхідності в сполученні зі звичайно використовуваними в галенових препаратах добавками, у водному середовищі, після чого отриману суспензію або отриманий розчин необов'язково піддають стерилізації. Як вказані добавки можуть використовуватися, наприклад,

фізіологічно сумісні буфери (такі як трометамін), комплексоутворювачі (такі як діетилентриамінпентаоцтова кислота) або слабкі комплекси або відповідні до запропонованих у винаході металевих комплексів Са-комплекси або при необхідності електроліти, такі як хлорид натрію, або при необхідності антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота.

Якщо для ентерального, відповідно парентерального введення або для інших цілей передбачається застосовувати суспензії або розчини запропонованих у винаході засобів у воді або фізіологічному сольовому розчині, то їх змішують з одним або декількома звичайно використовуваними в галенових препаратах допоміжними речовинами (наприклад з метилцелюлозою, лактозою, манітом) і/або з одним або декількома поверхнево-активними речовинами (наприклад з лецитином, Tween®, Myrij®) і/або з одним або декількома коригентами (наприклад з ефірними оліями).

У принципі фармацевтичні засоби за винаходом можна також одержувати без виділення комплексів. Однак у будь-якому випадку в процесі утворення хелатних сполук слід особливо ретельно дотримувати умови, які практично повністю виключають можливість присутності в запропонованих у винаході комплексах іонів металу, які не утворили комплекс і які мають токсичну дію. У цих цілях процес одержання комплексних сполук можна контролювати шляхом титрування за допомогою, наприклад, кольорових індикаторів, таких як ксиленоловий жовтогарячий. Відповідно до цього даний винахід стосується також способу одержання комплексних сполук і їх солей. У крайньому випадку виділений комплекс можна піддавати очищенню.

При застосуванні запропонованих у винаході засобів *in vivo* їх можна вводити разом із придатним для цієї мети носієм, таким, наприклад, як сироватка або фізіологічний розчин кухонної солі, і разом з іншим білком, таким, наприклад, як сироватковий альбумін людини (САЛ).

Запропоновані у винаході засоби призначені переважно для парентерального, переважно внутрішньовенного, введення. Разом з тим залежно від досліджуваного об'єкта - судин або тканин - вони можуть також призначатися для внутрішньосудинного або інтерстиціального/внутрішньошкірного введення.

Фармацевтичні засоби за винаходом містять переважно від 0,1 мкмоль до 2 моль комплексу на л і призначені для введення в дозах, які становлять, як правило, від 0,0001 до 5 ммоль/кг.

Запропоновані у винаході засоби відповідають найрізноманітнішим вимогам, якими визначається їх придатність для застосування як контрастних речовин в ЯМР-томографії. Так, зокрема, такі засоби дозволяють за рахунок збільшення інтенсивності сигналу після їх перорального або парентерального введення підвищити інформативність зображення, отриманого за допомогою ЯМР-томографа. Крім цього такі засоби мають високу ефективність, яка необхідна для зниження концентрації чужорідних речовин, що вводяться в організм, до мінімально можливого рівня, і разом з тим мають хорошу переносимість, яка необхідна для збереження неінвазивного характеру досліджень.

Завдяки високому ступеню розчинності запропонованих у винаході засобів у воді і їх малої осмолярності з'являється можливість одержувати на їх основі висококонцентровані розчини, що дозволяє підтримувати об'ємне переваження системи кровообігу в припустимих межах і компенсувати розведення таких розчинів рідинами організму. Запропоновані у винаході засоби мають також не лише високу стабільність *in vitro*, але і виявляють несподівано високу стабільність *in vivo*, завдяки чому вивільнення або обмін зв'язаних у комплексі іонів, які у принципі є токсичними, відбувається лише вкрай повільно протягом того проміжку часу, за який нові контрастні речовини повністю виводяться з організму.

Звичайно запропоновані у винаході засоби при їх використанні як ЯМР-діагностикуми застосовують у дозах від 0,0001 до 5 ммоль/кг, переважно від 0,005 до 0,5 ммоль/кг.

Запропоновані у винаході комплексні сполуки можуть, крім того, ефективно застосовуватися як реагенти з магнітною сприйнятливостю і реагенти зсуву в ЯМР-спектроскопії *in vivo*.

Засоби за винаходом завдяки їх оптимальним радіоактивним властивостям і високій стабільності комплексних сполук, що містяться в них, придатні також для застосування як діагностикуми при радіонуклідній діагностиці. Більш докладно застосування таких засобів і їх дозування описані, наприклад, у публікації "Radiotracers for Medical Applications", вид-во CRC-Press, Boca Raton, Florida.

Запропоновані у винаході сполуки і засоби можуть застосовуватися також у позитронно-емісійній томографії, де використовують емітувальні протони ізотопи, такі, наприклад, як  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{55}\text{Co}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  і  $^{86}\text{Y}$  [див. W.D. Heiss і M.E. Phelps, Positron Emission Tomography of Brain, вид-во Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1983)].

Сполуки за винаходом можуть, як несподівано було встановлено, застосовуватися також для диференціації злоякісних і доброякісних пухлин без гематоенцефалічного бар'єра.

Сполуки за винаходом відрізняються також тим, що вони повністю виводяться з організму, виявляючи тим самим хорошу переносимість.

Оскільки запропоновані у винаході сполуки накопичуються в злоякісних пухлинах (відсутність дифузії в здорові тканини, але висока проникність пухлинних судин), їх можна також застосовувати на додаток до променевої терапії злоякісних пухлин. Відмінність променевої терапії від відповідної діагностики полягає лише в кількості і типі використовуваного ізотопу. Метою при цьому є руйнування пухлинних клітин під впливом потужного короткохвильового випромінювання з гранично малим радіусом дії. При цьому використовується взаємодія металів, що містяться в комплексних сполуках, (таких, наприклад, як залізо або гадоліній) з іонізуючим випромінюванням (наприклад з рентгенівськими променями) або з нейтронним випромінюванням. Завдяки цьому ефекту вдається значно підвищити локальну дозу опромінення в тому місці, де знаходиться металевий комплекс (наприклад у пухлинах). Для забезпечення такої ж дози опромінення в злоякісній тканині застосування подібних металевих комплексів дозволяє істотно знизити дозу опромінення здорових тканин і запобігти тим самим небажаним для пацієнтів побічним діям. Тому запропоновані у винаході кон'югати металевих комплексів придатні також для застосування як радіосенсибілізуючі речовини при променевій терапії злоякісних пухлин (наприклад за рахунок використання ефектів Мессбауера або при нейтронозахлоплювальній терапії). Як приклад прийнятних іонів, що випромінюють  $\beta$ -проміння, можна назвати  $^{46}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{48}\text{Sc}$ ,  $^{72}\text{Ga}$ ,  $^{73}\text{Ga}$  і  $^{90}\text{Y}$ . Як прийнятні іони, що випромінюють  $\alpha$ -проміння з малим періодом

напіврозпаду, можна назвати, наприклад,  $^{211}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  і  $^{214}\text{Bi}$ , кращий з яких  $^{212}\text{Bi}$ . Таким іоном, що випромінює протони й електрони, є  $^{158}\text{Gd}$ , якому можна одержувати з  $^{157}\text{Gd}$  шляхом захоплення нейтронів.

Якщо запропонований у винаході засіб призначений для застосування при променевій терапії відповідно до методики, запропонованої R.L. Mills і ін. [див. Nature, том 336 (1988), стор.787], то центральний іон повинний бути похідним мессбауєровського ізотопу, такого, наприклад, як  $^{57}\text{Fe}$  або  $^{151}\text{Eu}$ .

При застосуванні запропонованих у винаході засобів *in vivo* їх можна вводити разом із придатним для цієї мети носієм, таким, наприклад, як сироватка або фізіологічний розчин кухонної солі, і разом з іншим білком, таким, наприклад, як сироватковий альбумін людини. Дозування при цьому залежить від типу целюлярного порушення, використовуваного іона металу і типу методу візуалізації.

Запропоновані у винаході засоби призначені переважно для парентерального, переважно внутрішньовенного, введення. Разом з тим, як зазначалося вище, залежно від досліджуваного об'єкта - судин або тканин - вони можуть також призначатися для внутрішньосудинного або інтерстиціального/внутрішньошкірного введення.

Запропоновані у винаході засоби придатні також для застосування як рентгеноконтрастні речовини, при цьому особливо слід зазначити, що при їх застосуванні в біохімічно-фармакологічних дослідженнях не спостерігається ніяких ознак анафілактичних реакцій, відомих для йодвісних контрастних речовин. Ці засоби завдяки їх оптимальним властивостям поглинати випромінювання в діапазоні більш високих напруг на трубі найбільш придатні для застосування в цифровій субтракційній техніці.

Як правило, запропоновані у винаході засоби при їх використанні як рентгеноконтрастні речовини застосовують аналогічно до, наприклад, діатризоату меглуміну в дозах від 0,1 до 5 ммолів/кг, переважно від 0,25 до 1 ммоль/кг.

При застосуванні запропонованих у винаході сполук вдається насамперед досягти їх більш високої концентрації в крові в порівнянні з позаклітинними контрастними речовинами. Після внутрішньовенного введення вони розподіляються тільки у внутрішньосудинній порожнині, у чому полягає їх основна перевага перед позаклітинними контрастними речовинами.

Приклади здійснення винаходу

Приклад 1а

2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніллізін

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

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

Елементний аналіз:

розр.:	C 51,07	H 5,09	F 15,14	N 7,44
виявл.:	C 51,25	H 5,18	F 15,03	N 7,58

Приклад 1б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніллізіну

До 125г (332 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1а, і 188,7г (332 ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину (отриманого згідно із DE 19603033) у 800мл тетрагідрофурану при 0°C додають 164,2г (0,664 ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

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

Елементний аналіз:

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

Приклад 1в

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніллізіну

Розчин 280г (302,2 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1б, у 2000мл етанолу при 0°C барботують протягом години газоподібним аміаком. Потім суміш перемішують протягом 4 год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

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

Елементний аналіз:

розр.:	C 37,60	H 3,28	F 38,89	N 6,75	S 3,86
виявл.:	C 37,15	H 3,33	F 38,78	N 6,68	S 3,81

Приклад 1г

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(3,6,9,12,15-

пентаоксагексадеканойл)лізину

До 50г (60,20 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, і 7,10г (70 ммоль) триетиламіну в 350мл дихлорметану при 0°C по краплях додають розчин 19,93г (70 ммоль) хлорангідриду 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканової кислоти в 50мл дихлорметану і перемішують протягом 3 год при 0°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1)

Вихід: 53,7г (93% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 33,83	H 4,94	F 3,34	N 5,84	S 33,69
виявл.:	C 33,75	H 5,05	F 3,29	N 5,78	S 33,75

Приклад 1д

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину  
50г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1г, розчиняють у 50 мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 27,68 H 5,01 F 39,17 N 6,79 S 3,89

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

Приклад 1е

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаациклодекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину, Gd-комплекс

20г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]пентанова кислота-1,4,7,10-тетраазаациклодекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,21г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 31,78H 4,84F 22,49N 8,78S 2,23Gd 10,95

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

Приклад 2а

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)-6-карбонілметил]-2-N-[3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину

До розчину 20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, 14,88г (24,08ммоль) біс(трет-бутилового ефіру) 3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонової кислоти і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3 год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 31,61г (91% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 40,80 H 6,71 F 22,39 N 6,80 S 2,22

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

Приклад 2б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[6-карбонілметил-3,9-біс(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекандикарбонова кислота-1-карбокси-11-карбоксилато]-2-N-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

30г (20,8ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 2а, розчиняють у 300мл трифтороцтової кислоти і протягом 5год перемішують при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха, залишок розчиняють у 300мл води і значення рН встановлюють на 2,5 за допомогою 10%-ного водного NaOH. Далі додають 3,77г (10,4ммоль) оксиди гадолінію і перемішують протягом 3год при 60°C. Після цього суміші дають охолонути до кімнатної температури і значення рН встановлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію. Потім упарюють досуха і залишок очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/ацетонітрилу).

Вихід: 19,18г (67% від теорії) безбарвної, аморфної твердої речовини.

Вміст води 9,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C28,80H4,25F23,47N7,12S2,33Gd11,48Na1,67

виявл.: C28,67H4,34F23,38N7,03S2,27Gd11,37Na1,74

Приклад 3а

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід лізину

20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, розчиняють у 300мл етанолу і додають 4г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 16,77г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 31,04 H 3,04 F 46,38 N 8,04 S 4,60

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

Приклад 3б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаациклодекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

10г (14,36ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3а, 3,34г (29ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,54г (ммоль) хлориду літію і 18,26г (29ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаациклодекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 12,38г (60ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують

протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,02г (69% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 35,03	H 4,04	F 16,82	N 10,21	S 1,67	Gd 16,38
виявл.:	C 34,96	H 4,13	F 16,74	N 10,16	S 1,61	Gd 16,33

Приклад 4а

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

До 200г (1,204моля) метилового ефіру 4-гідроксифенілоцтової кислоти і 212г (2моля) карбонату натрію в 2000мл ацетону додають 233,8г (1,4моля) етилового ефіру 2-бромоцтової кислоти і протягом 5год кип'яють зі зворотним холодильником. Тверду речовину відфільтровують і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 15:1).

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

Елементний аналіз:

розр.:	C 61,90	H 6,39
виявл.:	C 61,75	H 6,51

Приклад 4б

Метилловий ефір 2-[4-(3-оксаетилпропіонат)]феніл-2-бромоцтової кислоти

До 285г (1,13моля) вказаної в заголовку прикладу 4а сполуки, розчиненої в 2000мл чотирехлористого вуглецю, додають 201г (1,13моля) N-бромсукциніміду і 100мг дибензилпероксиду і протягом 8год кип'яють зі зворотним холодильником. Далі охолоджують на льодяній бані, сукцинімід, що випав в осад, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок очищують на силікагелі (елюент: н-гексан/ацетон у співвідношенні 15:1).

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

Елементний аналіз:

розр.:	C 47,28	H 4,57	Br 24,16
виявл.:	C 47,19	H 4,71	Br 24,05

Приклад 4в

Метилловий ефір 2-[4-(3-оксаетилпропіонат)]феніл-2-[1-(1,4,7,10-тетраазаациклододекан-7-іл)] оцтової кислоти

До 603г (3,5моля) 1,4,7,10-тетраазаациклододекану в 6000мл хлороформу додають 350г (1,057моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4б, і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Далі тричі екстрагують 3000мл води, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок без додаткового очищення використовують у наступній реакції (приклад 4г).

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

Елементний аналіз:

розр.:	C 59,70	H 8,11	N 13,26
виявл.:	C 59,58	H 8,20	N 13,18

Приклад 4г

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

445г (1,053моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4в, і 496г (5,27моля) хлороцтової кислоти розчиняють у 4000мл води. Потім значення рН установлюють на 10 за допомогою 30%-ного водного їдкого натрію. Далі суміш нагрівають до 70°C і значення рН додаванням 30%-ного водного їдкого натрію підтримують на рівні 10. Суміш перемішують протягом 8год при 70°C. Після цього значення рН установлюють на 13 і протягом 30хв кип'яють зі зворотним холодильником. Потім розчин охолоджують на льодяній бані і додаванням концентрованої соляної кислоти значення рН установлюють на 1. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 4000 мл метанолу і перемішують протягом години при кімнатній температурі. Кухонну сіль, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат упарюють досуха і залишок очищують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

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

Вміст води: 10,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 51,98	H 6,18	N 10,10
виявл.:	C 51,80	H 6,31	N 10,01

Приклад 4д

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

До 400г (721,3ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4г, у 2000мл води додають 130,73г (360,65ммоля) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Розчин фільтрують і фільтрат ліофілізують.

Вихід: 511г (кількісний) аморфної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 40,67	H 4,41	Gd 22,19	N 7,98
виявл.:	C 40,51	H 4,52	Gd 22,05	N 8,03

Приклад 4е

[4-перфтороктилсульфоніл]піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаациклододекан-10-іл]оцтова кислота]лізину, дигадолінієвий

комплекс, динатрієва сіль

10г (14,36ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3а, 3,45г (30ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,54г (60ммоль) хлориду літію і 21,26г (30ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4д, розчиняють при помірному нагріванні в 250мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,51г (80ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу). Цю речовину розчиняють у невеликій кількості води, значення рН установлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію і ліофілізують.

Вихід: 21,02г (69% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C37,36H3,66F15,22Gd14,82N7,92Na2,17S1,51

виявл.: C37,28H3,74F15,14Gd14,75N8,03Na2,23S1,46

Приклад 5а

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2,6-N,N'-біс[6-карбонілметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину

До розчину 10г (14,36ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3а, 18,53г (30ммоль) біс(трет-бутилового ефіру) 3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-6-карбоксиметил-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонової кислоти і 3,45г (30ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 10,32г (50ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 19,60г (72% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 49,41 H 6,75 F 17,03 N 7,39 S 1,69

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

Приклад 5б

2,6-N,N'-біс[6-карбонілметил-3,9-біс(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекандікарбонова кислота-1-карбокси-11-карбоксилатолізін-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс, натрієва сіль]

15г (7,91ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5а, розчиняють у 50мл хлороформу і додають 200мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 10хв при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 150мл води. Далі додають 2,87г (7,91ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Потім суміші дають охолонути до кімнатної температури і значення рН установлюють на 7,4 за допомогою 2н. їдкого натрію. Розчин досуха упарюють у вакуумі й очищають на RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 8,11г (57% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 9,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 30,70H 3,08Gd 17,48N 7,78Na 2,56S 1,78

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

Приклад 6а

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[6-карбокси]метил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину

До розчину 20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 14,88г (24,08ммоль) біс(трет-бутилового ефіру) 3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-6-карбоксиметил-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонової кислоти і 2,88г (25ммоль) N-гідроксисукциніміду в 100мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,21г (79% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: C 47,03 H 5,64 F 22,58 N 6,85 S 2,24

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

Приклад 6б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[карбонілметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину

25г (17,48ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 6а, розчиняють у 350мл етанолу і додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 22,66г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розрах.: C 44,48 H 5,75 F 24,92 N 7,56 S 2,47

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

Приклад 6в

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[6-карбонілметил-3,9-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)-3,6,9-триазаундекан-1,11-дикарбонова кислота-біс(трет-бутиловий ефір)]лізину, Gd-комплекс

20г (15,43ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 6б, 1,78г (15,43ммоль) N-гідроксисукциніміду,



1,48г (35ммолів) хлориду літію і 9,72г (15,43ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 150мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 5,16г (25ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2500мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 22,94г (78% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 42,22	H 5,29	F 16,95	Gd 8,25	N 8,82	S 1,68
виявл.:	C 42,15	H 5,41	F 16,87	Gd 8,13	N 8,70	S 1,60

Приклад 6г

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентаноїл]-2-N-[6-карбонілметил-3,9-біс(карбоксилатометил)-3,6,9-триазаундекан-дикарбонова кислота-карбокси-11-карбоксилато-з]лізину, дидадолінієвий комплекс, натрієва сіль

20г (10,49ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 6в, розчиняють у 200мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 60хв при кімнатній температурі. Далі досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 150мл води. Потім додають 1,90г (5,25ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год при 80°C. Суміші дають охолонути до кімнатної температури і значення pH встановлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію. Розчин досуха упарюють у вакуумі й очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 11,89г (61% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 10,2%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 32,97	H 3,47	F 17,39	Gd 16,93	N 9,05	Na 1,24	S 1,73
виявл.:	C 32,90	H 3,53	F 17,31	Gd 16,87	N 8,92	Na 1,33	S 1,67

Приклад 7а

а) трет-Бутиловий ефір 5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексанової кислоти

100г (376,2ммоль) 1,2-ди-О-бензилглицерину [отриманого згідно із Chem. Phys. Lipids, 43(2) (1987), стор.113-127] і 5г гідросульфату тетрабутиламонію розчиняють у суміші з 400мл толуолу і 200мл 50%-ного водного їдкого натрію. Далі при 0°C протягом 30хв по краплях додають 78г (400ммоль) трет-бутилового ефіру 2-бромцтової кислоти і потім перемішують протягом 3год при 0°C. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: N-гексан/ацетон у співвідношенні 20:1).

Вихід: 133,4г (94% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 71,48	H 7,82
виявл.:	C 71,61	H 7,92

Приклад 7б

5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексанова кислота

130г (336,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7а, розчиняють у 200мл дихлорметану і при 0°C додають 100мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 4год при кімнатній температурі і потім упарюють досуха. Залишок кристалізують з пентану/діетилового ефіру.

Вихід: 102,2г (92% від теорії) воскоподібної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 69,07	H 6,71
виявл.:	C 69,19	H 6,82

Приклад 7в

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

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

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

Вміст води: 10,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2,22
виявл.:	C 37,39	H 4,02	F 22,29	Gd 10,75	N 8,70	S 2,22

Приклад 7г

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

70г (48,53ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7в, розчиняють у суміші з 500мл води і 100мл етанолу і додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 63,5г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 9,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2,22
виявл.:	C 37,39	H 4,03	F 22,31	Gd 10,78	N 8,65	S 2,20

Приклад 7д

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексаноїл]-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

10г (7,64ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7г, 3,30г (10ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7б, 0,85г (20ммоль) хлориду літію і 1,15г (10ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють при помірному нагріванні в 150мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 3,10г (15ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 8год при кімнатній температурі. Реакційний розчин зливають у 2000мл ацетону і виділяють осад, що випав. Вказану в заголовку сполуку очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 11,14г (90% від теорії) безбарвної аморфної твердої речовини.

Вміст води: 4,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 41,51	H 4,29	F 19,93	N 7,78	Gd 9,70	S 1,98
виявл.:	C 41,45	H 4,38	F 19,84	N 7,70	Gd 9,58	S 1,90

Приклад 7е

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-(5,6-дигідрокси-3-оксагексаноїл)-2-N-[1,4,7-трискарбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

10г (6,17ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7д, розчиняють у 200мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 8,89г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 35,03	H 3,99	F 22,42	Gd 10,92	N 8,75	S 2,23
виявл.:	C 34,95	H 4,12	F 22,30	Gd 10,78	N 8,71	S 2,18

Приклад 8а

1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[5,6-біс(бензилокси)-3-оксагексаноїл]лізину

До розчину з 20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 9,91г (30ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7б, і 3,45г (30ммоль) N-гідроксисукциніміду в 100мл диметилформаміду при 0°C додають 9,28г (45ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 24,50г (89% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 47,29	H 4,14	F 28,26	N 4,90	S 2,81
виявл.:	C 47,14	H 4,26	F 28,17	N 4,91	S 2,69

Приклад 8б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(5,6-дигідрокси-3-оксагексаноїл)лізину

20г (17,5ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8а, розчиняють у 300мл етанолу і додають 5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 17,65г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

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

Приклад 8в

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізину, Gd-комплекс

15г (14,87ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8б, 1,73г (15ммоль) N-гідроксисукциніміду, 1,27г (30ммоль) хлориду літію і 9,48г (15ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 100мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 5,16г (25ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 1500мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,28г (80% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 41,51	H 4,29	F 19,93	Gd 9,70	N 7,78	S 1,98
виявл.:	C 41,37	H 4,40	F 19,88	Gd 9,58	N 7,67	S 1,85

Приклад 9а

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[2,6-N,N'-біс(бензилоксикарбоніл)лізил]лізину

20г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, і 2,53г (25ммоль) триетиламіну розчиняють у 200мл тетрагідрофурану (ТГФ) і додають 14,46г (27ммоль) паранітрофенолового ефіру ди-N,N'-Z-лізину. Суміш перемішують протягом 5год при 50°C. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,07г (95% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 46,99	H 4,19	F 26,32	N 6,85	S 2,61
виявл.:	C 47,08	H 4,32	F 26,21	N 6,75	S 2,54

Приклад 9б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[-(лізил)лізину, тригідробромід

До 25г (20,37ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 9а, додають 100мл бромистоводневої кислоти в льодяній оцтовій кислоті (48%-ній) і перемішують протягом 2год при 40°C. Далі охолоджують до 0°C, по краплях додають 1500мл діетилового ефіру і тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують. Після сушіння у вакуумі (60°C) одержують 21,52г (99% від теорії) кристалічної твердої речовини ясно-жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розр.:	C 27,01	H 3,40	Br 22,46	F 30,26	N 7,87	S 3,00
виявл.:	C 26,92	H 3,53	Br 22,15	F 30,14	N 7,69	S 2,87

Приклад 9в

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

тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[2,6-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]лізил]лізину, тригадолінієвий комплекс

31,49г (50ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанової кислоти, 6,91г (60ммоль) N-гідрокисукциніміду і 4,24г (100ммоль) хлориду літію розчиняють при помірному нагріванні в 350мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,51г (80ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 5год при 10°C. До цієї суміші додають 10г (9,37ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 9б, і 3,03г (30ммоль) триетиламіну і перемішують протягом 12год при 60°C. Далі суміші дають охолонути до кімнатної температури і після цього її зливають у 3000мл ацетону. Осад, що випав, відфільтровують і очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 16,7г (67% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 36,58	H 4,43	F 12,14	Gd 17,74	N 11,06	S 1,14
виявл.:	C 36,47	H 4,54	F 12,03	Gd 17,65	N 10,95	S 1,21

Приклад 10а

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До 18,13г (68,1ммоль) 3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїлової кислоти і 30г (68,1ммоль) 1,7-ди-Z-циклену, отриманого згідно із Z. Kovacs і A.D. Sherry, J. Chem. Soc. chem. Commun., 2 (1995), стор.185, у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 24,73г (100ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 19,13г (42% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 61,03	H 7,61	N 8,13
виявл.:	C 60,92	H 7,75	N 8,04

Приклад 10б

1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)-10-(2Н,2Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканоїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До 18г (26,91ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 10а, і 14,05г (26,91ммоль) 2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканоїлової кислоти, отриманої згідно із DE 19603033, у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 12,36г (50ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 21,51г (67% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 47,32	H 4,82	F 27,07	N 4,70
виявл.:	C 47,26	H 5,01	F 26,94	N 4,59

Приклад 10в

1-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)-7-(2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканоїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан

20г (16,77ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1г, розчиняють у 200мл етанолу і додають 2,5г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 15,5г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 40,27	H 4,90	F 34,93	N 6,06
виявл.:	C 40,15	H 4,99	F 34,87	N 5,94

Приклад 10г

1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-

5-іл)]-4-(3,6,9,12,15-пентаоксагексадеканоїл)-10-(2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксаперфтортридеканоїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс

15г (16,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 10в, 4,60г (40ммоль) N-гідроксисукциніміду, 3,39г (80ммоль) хлориду літію і 25,19г (40ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанової кислоти розчиняють при помірному нагріванні в 300мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 24,73г (100ммоль) ЕЕДХ і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,86г (57% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,58 H 4,74 F 15,04 Gd 14,64 N 9,13

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

Приклад 11а

1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3,5-динітробензойної кислоти

До 20г (35,2ммоль) перфтороктилсульфонілпіперазину і 8,1г (80ммоль) триетиламіну, розчинених у 200мл дихлорметану, при 0°C по краплях додають розчин 8,76г (38ммоль) 3,5-динітробензойлхлориду в 55мл дихлорметану і перемішують протягом 3год при 0°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 24,96г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 29,35 H 1,45 F 42,37 N 7,35 S 4,21

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

Приклад 11б

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3,5-діамінобензойної кислоти

20г (26,23ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 11а, розчиняють у 400мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 18,43г (кількісний) твердої речовини кремового кольору.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,49 H 2,15 F 45,98 N 7,98 S 4,57

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

Приклад 11в

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3,5-N,N'-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]бензойної кислоти, Gd-комплекс

10г (14,24ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 11б, 3,45г (30ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,54г (60ммоль) хлориду літію і 18,89г (30ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанової кислоти розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 10,32г (50ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 2000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 19,74г (72% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 35,55	H 3,72	F 16,77	Gd 16,33	N 10,18	S 1,67
--------	---------	--------	---------	----------	---------	--------

виявл.:	C 35,48	H 3,84	F 16,58	Gd 16,24	N 10,07	S 1,58
---------	---------	--------	---------	----------	---------	--------

Приклад 12

а) трет-Бутиловий ефір 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканкарбонової кислоти

25,0г (53,8ммоль) 1Н,1Н,2Н,2Н-перфтор-1-деканолу [постачається фірмою Lancaster] розчиняють у 250мл абсолютного толуолу і при кімнатній температурі змішують з каталітичною кількістю (приблизно 0,75г) гідросульфату тетра-н-бутиламонію. Далі при 0°C додають у цілому 7,55г (134,6ммоль, 2,5 еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного спиртового компонента) високодисперсного порошкового гідроксиду калію, а потім 15,73г (80,7ммоль, 1,5 еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного спиртового компонента) трет-бутилового ефіру бромової кислоти і залишають на 2год для перемішування при 0°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім перемішують протягом 12год при кімнатній температурі і для переробки змішують з етиловим ефіром оцтової кислоти загальною кількістю 500мл і 250мл води. Органічну фазу відділяють і двічі промивають водою. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відділяють вакуум-фільтрацією і розчинник відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 26,3г (84,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 33,23 H 2,61 F 55,85

виявл.: C 33,29 H 2,61 F 55,90

б) 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканкарбонова кислота

20,0г (34,58ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 12а, при перемішуванні суспендують при кімнатній температурі в 200мл суміші, що складається з метанолу і 0,5-молярного їдкового натрію в співвідношенні 2:1, і потім нагрівають до 60°C. Після проведення реакції протягом 12год при 60°C прозору реакційну суміш для переробки нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite® IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольно-водний фільтрат переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий аморфно-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:3) як елюенту.

Вихід: 16,0г (88,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 27,60	H 1,35	F 61,85
виявл.:	C 27,58	H 1,36	F 61,90

в) 1,7-біс{[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан} діетилентриамін, дигадолінієвий комплекс

2,48г (3,94ммоль, 2,05 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного діетилентриаміну) описаного в заявці DE 19728954 Cl у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 167мг безводного хлориду літію (3,94ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 453мг (3,94ммоль). Після охолодження до кімнатної температури отриманий таким шляхом реакційний розчин змішують з 814мг (3,946ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіміду і протягом 2год перемішують при кімнатній температурі. Отриману суспензію активованого ефіру потім змішують з 198,3мг (1,92ммоль) діетилентриаміну, розчиненого в 5мл абсолютного диметилсульфоксиду, і перемішують протягом 12год при кімнатній температурі. Для переробки реакційну суміш змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, що не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність 3000 Да) Ретентат (речовина, яка не пройшла через фільтраційну мембрану) на завершення ліофілізують.

Вихід: 1,85г (72,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,89%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 38,03	H 5,24	N 13,73	Gd 23,71
виявл.:	C 37,98	H 5,20	N 13,69	Gd 23,78

г) 1,7-біс{[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан}-4-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканол)діетилентриамін, дигадолінієвий комплекс

До розчину 3,23г (2,44ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 12в, у суміші з 30мл диметилсульфоксиду і 3мл тетрагідрофурану при 50°C в атмосфері азоту по краплях додають 1,27г (2,44ммоль) вказаної в заголовку прикладу 12б сполуки, розчиненої в суміші з 15мл тетрагідрофурану і 15мл диметилсульфоксиду. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 1,80г (3,66ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Отриманий реакційний розчин потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище в заголовку сполуки, осад відділяють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують компоненти, що не розчинилися, і фільтрат піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000 Да), що забезпечує повне знесолювання вказаної в заголовку сполуки й одночасно її очищення від низькомолекулярних компонентів. Ретентат у завершення ліофілізують.

Вихід: 3,54г (79,4% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,87%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 35,43	H 4,07	N 9,95	F 17,64	Gd 17,18
виявл.:	C 35,42	H 4,01	N 9,89	F 17,67	Gd 17,18

Приклад 13

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

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

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

Температура плавлення: 98,5°C.

Елементний аналіз:

розр.:	C 51,07	H 5,09	N 7,44	F 15,14
виявл.:	C 51,25	H 5,18	N 7,58	F 15,03

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

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

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

Температура плавлення: 92°C.

Елементний аналіз:

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

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

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

Розчин 280,0г (302,2моль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1б, у 2000мл етанолу при 0°C барботують протягом години газоподібним аміаком. Після цього суміш перемішують протягом 4год при 0°C. Далі упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 243,5г (97,0% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

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

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

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід L-лізину

200,0г (240,8моль) отриманої в прикладі 13в сполуки розчиняють у 1000мл етанолу, змішують з 5,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1 атм) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (тричі порціями приблизно по 100мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 162,5г (96,9% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: C 31,04 H 3,04 N 8,05 F 46,38 S 4,60

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

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-2N-біс{4-[2,3-біс(N,N-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)аміно)пропіл]феніл}-3-окса-пропіоніл-L-лізину

5,25г (7,72моль) 4-[2,3-біс-(N,N-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)аміно)пропіл]феніл-3-оксапропіонової кислоти і 781,0мг (7,72моль) триетиламіну розчиняють у 50мл метилхлориду. Далі при -15°C по краплях протягом 5хв додають розчин 1,16г (8,5моль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 10мл метилхлориду і перемішують ще протягом 20хв при -15°C. Далі розчин охолоджують до -25°C, протягом 30хв по краплях додають розчин з 2,68г (3,86моль) вказаної в заголовку прикладу 13г сполуки і 2,12г (21,0моль) триетиламіну в 70мл тетрагідрофурану, після чого перемішують ще протягом 30хв при -15°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у вакуумі й отриманий маслянистий залишок розчиняють у 250мл хлороформу. Хлороформну фазу двічі екстрагують 10%-ним водним розчином хлориду амонію порціями по 100мл, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: метилхлорид/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 5,37г (68,8% від теорії) безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 52,27 H 6,43 N 5,54 F 15,97 S 1,59

виявл.: C 52,22 H 6,51 N 5,49 F 15,99 S 1,63

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-2N-біс{4-[2,3-біс(N,N-біс(карбоксилатометил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-L-лізину, октанатрієва сіль

5,0г (2,47моль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 13д, розчиняють у 60мл абсолютного дихлорметану. Після цього отриманий розчин при 0°C по краплях змішують із трифтороцтовою кислотою загальною кількістю 75мл. Після проведення реакції протягом 12год при кімнатній температурі суміш досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок змішують з 100мл води і знову переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок розчиняють у 200мл дистильованої води і водний розчин вказаної вище в заголовку сполуки, який містить продукт, двічі екстрагують діетиловим ефіром порціями по 60мл. Загальний об'єм отриманого водного розчину, що містить продукт, доводять змішуванням з водою до 300мл, відфільтровують компоненти, що не розчинилися, і фільтрат піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000 Да), що забезпечує повне знесолювання вказаної в заголовку сполуки й одночасно її очищення від низькомолекулярних компонентів. Загальний об'єм ретентату змішуванням з водою доводять до 200мл і потім значення рН цього розчину встановлюють на 10,0 за допомогою 15%-ного їдкого натрію. Лужний водний розчин, який містить продукт, на завершення ліофілізують.

Таким шляхом одержують 4,0г (92,8% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді октанатрієвої солі у формі аморфного ліофілізату.

Вміст води: 5,37%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

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

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

ж) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6N-2N-біс{4-[2,3-біс(N,N-біс(карбоксиметил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-L-лізину, димарганцевий комплекс, тетранатрієва сіль

1,94г (1,11моль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 13е, розчиняють у 100мл дистильованої води і значення рН отриманого розчину встановлюють на 4,0 змішуванням з 1-молярною водною соляною кислотою. Далі при 80°C порціями змішують з 0,25г (2,22моль) карбонату марганцю(II). Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім протягом 5год кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури значення рН водного розчину, що містить продукт, встановлюють при інтенсивному перемішуванні на 7,2 змішуванням з 1н. їдким натрієм і для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000 Да). Ретентат у завершення ліофілізують.

Вихід: 1,80г (92,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 7,28%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 38,07	H 3,25	F 18,28	Mn 6,22	N 6,34	Na 5,20	S 1,81
виявл.:	C 38,01	H 3,29	F 18,29	Mn 6,21	N 6,36	Na 5,28	S 1,78

Приклад 14

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

20г (45,31ммоль) фолієвої кислоти розчиняють у 300мл диметилсульфоксиду і при 10°C додають 9,49г (46ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Далі до цієї суміші додають 29,1г (35ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, і 20мл піридину і перемішують протягом 3год при 50°C. Потім охолоджують до кімнатної температури і додають суміш з 1500мл діетилового ефіру і 1500мл ацетону. Осад, що випав, відфільтровують і очищають на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/тетрагідрофурану).

Вихід: 21,59г (38% від теорії) жовтої твердої речовини.

Вміст води: 2,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 43,10	H 3,54	F 25,76	N 11,29	S 2,56
виявл.:	C 43,02	H 3,62	F 25,68	N 11,21	S 2,48

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[(N-птероїл)-L-глутамініл]лізину

До 20г (15,95ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 14а, додають 200мл бромистоводневої кислоти в льодяній оцтовій кислоті (48%-ній) і перемішують протягом 2год при 40°C. Далі охолоджують до 0°C, по краплях додають 2000мл діетилового ефіру і тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують. Після сушіння у вакуумі (60°C) одержують 18,96г (99% від теорії) кристалічної твердої речовини жовтого кольору.

Елементний аналіз:

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

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

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-2-N-[(N-птероїл)-L-глутамініл]лізину, Gd-комплекс

0,92г (8ммоль) N-гідроксисукциніміду, 0,68г (16ммоль) хлориду літію і 5,04г (8ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 80мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 2,06г (10ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом 3год при кімнатній температурі. До цього реакційного розчину додають 5г (4,16ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 14б, і 10мл піридину. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчин зливають у 1000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і після цього очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу). Продукт розчиняють у невеликій кількості води, значення рН установлюють на 7,4 за допомогою їдкого натрію і ліофілізують.

Вихід: 3,87г (53% від теорії) жовтої твердої речовини.

Вміст води: 5,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 38,36	H 3,74	F 18,42	Gd 8,97	N 12,78	Na 1,31	S 1,83
виявл.:	C 38,28	H 3,85	F 18,33	Gd 8,85	N 12,69	Na 1,42	S 1,75

Приклад 15

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл)лізину

До 50г (60,20ммоль) вказаної в заголовку прикладу 1в сполуки і 7,10г (70ммоль) триетиламіну, розчинених у 350мл дихлорметану, при 0°C по краплях додають розчин 16,85г (70ммоль) хлорангідриду 3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл кислоти в 50мл дихлорметану і перемішують протягом 3год при 0°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1)

Вихід: 30,94г (92% від теорії) безбарвної, в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 40,63 H 4,19 F 31,21 N 5,41 S 3,10

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

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл)лізину

53,96г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 15а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 36,01 H 4,14 F 35,86 N 6,22 S 3,56

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

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-(3,6,9,12-тетраоксатридеканоїл)лізину, Gd-комплекс

21,84 (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 15б, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім

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

Вихід: 28,21г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 36,53	H 4,33	F 21,36	N 8,34	S 2,12	Gd 10,40
виявл.:	C 37,74	H 4,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87

Приклад 16

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(пропіл-3-сульфоновакислота)лізину

До 50г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, і 7,10г (70ммоль) триетиламіну, розчинених у 250мл сухого тетрагідрофурану, при 50°C по краплях додають розчин 7,33г (60ммоль) пропансульфону в 50мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 3год при 60°C. Далі додають 200мл 5%-ної водної соляної кислоти і перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі. Органічну фазу відділяють, сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 45,16г (79% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 36,56	H 3,49	F 33,90	N 5,88	S 6,73
виявл.:	C 36,72	H 3,35	F 33,79	N 5,78	S 6,75

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину

49,68г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 16а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 42,69г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 30,81	H 3,32	F 39,46	N 6,84	S 7,83
виявл.:	C 30,64	H 4,1	F 39,29	N 6,68	S 7,89

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-(пропіл-3-сульфоновакислота)лізину, Gd-комплекс

19,85г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 16б, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,13г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину)

розр.:	C 33,27	H 3,70	F 22,36	N 8,73	S 4,44	Gd 10,89
виявл.:	C 32,41	H 3,88	F 22,49	N 8,69	S 4,35	Gd 10,97

Приклад 17

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N,N-біс(пропіл-3-сульфоновакислота)лізину

До 50г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, і 12,14г (120ммоль) триетиламіну, розчинених у 250мл сухого тетрагідрофурану, при 50°C по краплях додають розчин 14,65г (120ммоль) 1,3-пропансульфону в 100мл тетрагідрофурану і перемішують протягом 3год при 60°C. Далі додають 400мл 5%-ної водної соляної кислоти, перемішують протягом 5хв при кімнатній температурі, змішують із хлоридом натрію, органічну фазу відділяють, сушать її над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 52,24г (81% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 35,76	H 3,66	F 30,05	N 5,21	S 8,95
виявл.:	C 35,75	H 3,55	F 30,19	N 5,08	S 9,04

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N,N-біс(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину

53,74г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 17а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 49,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 30,64	H 3,54	F 34,33	N 5,96	S 10,23
виявл.:	C 30,69	H 3,71	F 34,19	N 6,08	S 10,38

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N,N-біс(пропіл-3-сульфонова кислота)лізину, Gd-комплекс, динатрієва сіль

38,76г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 17б, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-



оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазацикло до декану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 31,63г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 32,07	H 3,57	F 20,06	N 7,83	S 5,97	Gd 9,76	Na 2,86
виявл.:	C 31,94	H 3,48	F 20,19	N 7,69	S 5,85	Gd 9,87	Na 2,99

Приклад 18

а) 5-бензиловий ефір Т-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

100г (421,5ммоль) 5-бензинового ефіру L-глутамінової кислоти розчиняють у суміші з 1000мл етилового ефіру трифтороцтової кислоти і 500мл етанолу і перемішують протягом 24год при кімнатній температурі. Після цього упарюють досуха і залишок кристалізують з діізопропілового ефіру.

Вихід: 140,47г (96% від теорії) безбарвного кристалічного порошку.

Елементний аналіз:

розр.:	C 50,46	H 4,23	F 17,10	N 4,20
виявл.:	C 51,35	H 4,18	F 17,03	N 4,28

б) N-біс(2-гідроксіетил)амід 5-бензинового ефіру 2-N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

До розчину 24,9г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, 2,53г (24,08ммоль) діетаноламіну і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 9,11г (90% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 51,43	H 5,51	F 13,56	N 6,66
виявл.:	C 51,22	H 5,41	F 13,40	N 6,75

в) N-біс(2-гідроксіетил)моноамід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

21,92г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18б, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 43,0г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 40,01	H 5,19	F 17,26	N 8,48
виявл.:	C 39,84	H 5,13	F 17,09	N 8,68

г) Трифторацетил-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До 10,96г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину (отриманого згідно із DE 19603033) у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етиловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 30,93г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 39,61	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
виявл.:	C 39,68	H 2,74	F 35,81	N 6,13	S 3,40

д) L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 30,24г (30,22ммоль) вказаної в заголовку прикладу 18б у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 26,55г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 41,12	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
виявл.:	C 41,15	H 2,83	F 35,78	N 6,28	S 3,71

е) N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

211,96г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18д, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммолів) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазациклодекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 27,43г (81% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 34,41	H 3,83	F 23,13	N 9,03	S 2,30	Gd 11,26
виявл.:	C 34,34	H 3,98	F 23,29	N 9,19	S 2,15	Gd 11,07

Приклад 19

а) N-диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід 5-бензилового ефіру N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти  
До розчину 8,03г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, 3,98г (24,08ммоль) диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)аміну і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 110,53г (91% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.:	C 50,00	H 5,66	F 11,86	N 7,18
виявл.:	C 50,17	H 5,82	F 11,80	N 7,15

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-бензилового ефіру N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

25,05г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 6г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 20,36г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 40,00	H 5,42	F 14,60	N 7,18
виявл.:	C 40,10	H 5,53	F 14,69	N 7,28

в) N-трифторацетил-L-глутамінова кислота-N-диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До 12,96г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19б, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину (отриманого згідно із DE 19603033) у 800мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 28,42г (91% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 31,93	H 3,00	F 40,40	N 5,96	S 3,41
виявл.:	C 32,08	H 2,94	F 40,57	N 5,88	S 3,31

г) L-глутамінова кислота-N-[диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)]амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 28,41г (30,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19в, у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 24,74г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 32,71	H 3,46	F 38,24	N 6,63	S 3,80
виявл.:	C 32,75	H 3,33	F 38,38	N 6,68	S 3,81

д) 2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-N-[диметилбіс(1,1-дигідроксиметил)амід]-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

20,48г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19г, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етаноли/ацетонітрилу).

Вихід: 29,05г (83% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.:	C 34,12	H 3,91	F 22,38	N 8,73	S 2,22	Gd 10,90
виявл.:	C 34,24	H 3,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87

Приклад 20

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-бензилового ефіру N-трифторметилацетил-L-глутамінової кислоти

До 11,06г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину (отриманого згідно із DE 19603033) у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,28г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.:	C 35,35	H 2,40	F 43,01	N 4,76	S 3,63
--------	---------	--------	---------	--------	--------

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

б) 5-[1-[4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

21,92г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г палладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 41,37г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 28,76 H 1,91 F 47,89 N 5,30 S 4,04

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

в) N-трифторацетил-L-глутамінова

кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До розчину 24,9г (24,08ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, 2,53г (24,08ммоль) діетаноламіну і 2,77г (24,08ммоль) N-гідроксисукциніміду в 150мл диметилформаміду при 0°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом 3год при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 9,11г (90% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 31,37 H 2,75 F 43,15 N 6,36 S 3,64

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

г) L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 26,61г (30,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18в, у 200мл етанолу при 0°C протягом години барботують газоподібним аміаком. Суміш потім перемішують протягом 4год при 0°C. Після цього упарюють досуха і залишок виділяють з води шляхом перемішування. Тверду речовину відфільтровують і сушать у вакуумі (50°C).

Вихід: 23,93г (97% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 30,89 H 3,09 F 39,56 N 6,86 S 3,93

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

д) N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-N-біс(2-гідроксіетил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

16,43г (24,25ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 20г, 2,79г (24,25ммоль) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммоль) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-[(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)пентанова кислота]-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 200мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 8,25г (40ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин зливають у 3000мл ацетону і перемішують протягом 10хв. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують і потім очищають хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 28,10 г (83% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,0%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину)

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

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

Приклад 21

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-бензилового ефіру N-трифторацетилглутамінової кислоти

До 11,06г (33,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, і 18,87г (33,2ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину (отриманого згідно із DE 19603033) у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоль) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 27,28г (93% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,35 H 2,40 F 43,01 N 4,76 S 3,63

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

б) 5-[1-[4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

21,92г (52,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21а, розчиняють у 500мл етанолу і додають 3г палладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 41,37г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 28,76 H 1,91 F 47,89 N 5,30 S 4,04

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

Приклад 22: Розподіл запропонованої у винаході контрастної речовини з прикладу 3 в органах (включаючи нагромадження в пухлині і лімфатичних вузлах) після її внутрішньовенного введення щурам з раком передміхурової залози

Після внутрішньовенного введення щурам (копулятивний інбридинг, за 12 днів до проведення дослідів тваринам внутрішньом'язово імплантували клітини раку передміхурової залози лінії Dunning R3327 MAT-Lu) сполуки з прикладу 3 з розрахунку 100мкмоль загального гадолінію на кг ваги тіла через 10хв, 1год і 24год

після введення (п.в.) визначали вміст металу в різних органах, у пухлині, а також у лімфатичних вузлах (дані яких згруповані у вигляді даних для брижових і периферичних лімфатичних вузлів) (у таблиці вказані середні значення  $\pm$  середньоквадратичне відхилення,  $n=3$ ).

	Сполука з прикладу 3					
	Концентрація Gd [мкмоль/л]			% від введеної дози з розрахунку на всю тканину		
	через 10хв п.в.	через 1год п.в.	через 24год п.в.	через 10хв п.в.	через 1год п.в.	через 24 год п.в.
Печінка	137 $\pm$ 39	136 $\pm$ 1	172 $\pm$ 6	3,79 $\pm$ 1,12	3,93 $\pm$ 0,20	5,37 $\pm$ 0,63
Селезінка	184 $\pm$ 58	161 $\pm$ 3	161 $\pm$ 19	0,25 $\pm$ 0,07	0,23 $\pm$ 0,01	0,25 $\pm$ 0,01
Підшлункова залоза	99 $\pm$ 26	95 $\pm$ 15	55 $\pm$ 7	0,25 $\pm$ 0,08	0,23 $\pm$ 0,07	0,18 $\pm$ 0,01
Нирка	359 $\pm$ 88	394 $\pm$ 41	292 $\pm$ 18	1,70 $\pm$ 0,39	2,00 $\pm$ 0,21	1,38 $\pm$ 0,07
Легеня	344 $\pm$ 95	321 $\pm$ 16	146 $\pm$ 19	1,30 $\pm$ 0,33	1,27 $\pm$ 0,05	0,56 $\pm$ 0,03
Серце	177 $\pm$ 46	151 $\pm$ 7	65 $\pm$ 12	0,40 $\pm$ 0,11	0,33 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,03
Головний мозок	16 $\pm$ 5	16 $\pm$ 3	5 $\pm$ 0	0,09 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,02	0,03 $\pm$ 0,00
М'язи**	41 $\pm$ 12	40 $\pm$ 4	13 $\pm$ 2	0,12 $\pm$ 0,04	0,08 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01
Пухлина	82 $\pm$ 32	126 $\pm$ 10	100 $\pm$ 6	0,20 $\pm$ 0,07	0,40 $\pm$ 0,12	0,46 $\pm$ 0,42
Стегно	61 $\pm$ 10	64 $\pm$ 5	33 $\pm$ 1	0,50 $\pm$ 0,06	0,50 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,01
Брижові лімфовузли	155 $\pm$ 40	160 $\pm$ 5	127 $\pm$ 7	0,11 $\pm$ 0,04	0,10 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,01
Периферичні лімфовузли	115 $\pm$ 27	186 $\pm$ 6	108 $\pm$ 6	0,13 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03	0,11 $\pm$ 0,02
Шлунок (спорожнений)	90 $\pm$ 26	93 $\pm$ 3	48 $\pm$ 8	0,47 $\pm$ 0,16	0,50 $\pm$ 0,06	0,27 $\pm$ 0,03
Кишечник (спорожнений)	146 $\pm$ 37	130 $\pm$ 7	101 $\pm$ 12	2,48 $\pm$ 0,56	1,85 $\pm$ 0,27	1,63 $\pm$ 0,15
Кров*	621 $\pm$ 137	534 $\pm$ 12	169 $\pm$ 16	35,18 $\pm$ 7,43	30,63 $\pm$ 1,05	9,58 $\pm$ 1,02
Решта організму	-	-	103 $\pm$ 7	-	-	31,05 $\pm$ 4,60
Сеча, 0-24год	-	-	60 $\pm$ 19	-	-	36,38 $\pm$ 2,36
Кал, 0-24год	-	-	561 $\pm$ 28	-	-	8,91 $\pm$ 2,29
	Сума за всіма органами***			46,35 $\pm$ 9,98	41,79 $\pm$ 1,76	50,95 $\pm$ 4,52
	Баланс					96,24 $\pm$ 3,47

Примітка:

\*58мл крові на кг ваги тіла;

\*\*тільки аліквотна проба тканини з м'яза правої гомілки;

\*\*\*сума за всіма органами через 10 і 60хв п.в. без урахування решти організму.