



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75364 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 257/02 (2006.01)

A61P 43/00

A61K 31/555

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПЕРФТОРАЛКІЛВМІСНІ КОМПЛЕКСИ З ЗАЛИШКАМИ ЦУКРІВ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 2003032069

(22) 23.07.2001

(24) 17.04.2006

(86) PCT/EP01/08499, 23.07.2001

(31) 100 40 381.6

(32) 11.08.2000

(33) DE

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Плацек Йоханнес, DE, Марескі Петер, DE, Нідбалла Ульріх, DE, Радюхель Бернд, DE, Вайнманн Ханнс-Йоахім, DE, Міссельвіц Бернд, DE

(73) ШЕРІНГ АКЦІЄНГЕЗЕЛПШАФТ, DE

(56) DE 196 03 033 A 24.07.1997

WO 99 01161 A 14.01.1999

US 5 707 604 A 13.01.1998

EP 0 707 857 A 24.04.1996

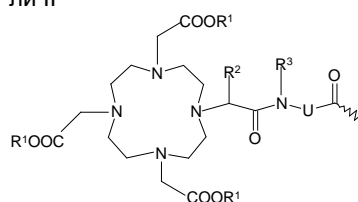
US 5 804 163 A 08.09.1998

(57) 1. Перфторалкілвмісні комплекси з залишками цукрів загальної формули I

 $(K)_l-G-(Z-R_f)_m$  $(Y-R)_p$ 

у якій

R означає приєднаний через 1-OH- або 1-SH-положення моно- або олігосахаридний залишок, R<sub>f</sub> означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>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

R¹ являє собою атом водню або еквівалент іона металу порядкового номера 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83,

за умови, що принаймні два радикали R¹ означають еквіваленти іонів металів, R² і R³ незалежно один від одного означають водень, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкіл, бензил, феніл, -CH<sub>2</sub>OH або -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, і

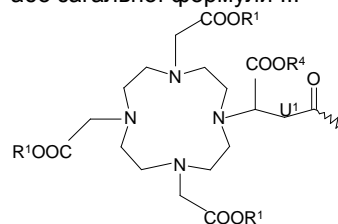
У являє собою -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>-ω-, феніленову

групу,

-CH<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>COOH)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-ω-,-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-CH<sub>2</sub>-ω-

або необов'язково

перервану одним або декількома атомами кисню, 1-3-NHCO-групами, 1-3-CONH-групами і/або заміщену 1-3-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-5</sub>COOH-групами C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкіленову або C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-групу, при цьому ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули III



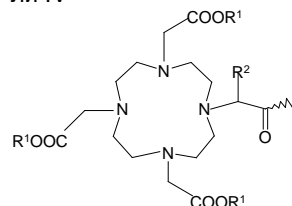
(III)

у якій

R¹ має вищевказані значення,

R⁴ означає водень або вказаний для R¹ еквівалент іона металу і

U¹ означає -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-ω-, де ω означає місце приєднання до -CO-, або загальної формули IV



(IV)

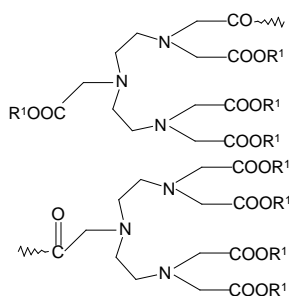
у якій R¹ і R² мають вказані вище значення, або загальної формули VA або VB

(13) C2

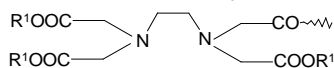
(11) 75364

(19) UA

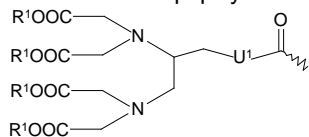
3



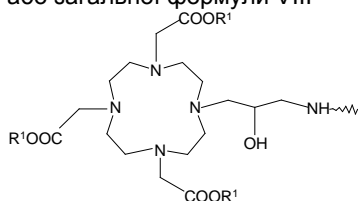
у якій R¹ має вказані вище значення,  
або загальної формули VI



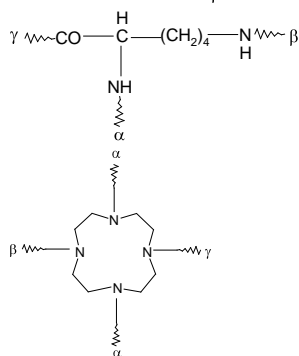
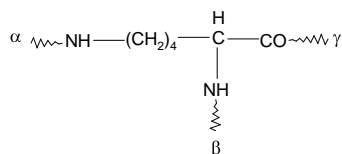
у якій R¹ має вказані вище значення,  
або загальної формули VII



у якій  
R¹ має вказані вище значення, а  
U¹ означає  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$ , де  $\omega$  означає місце  
приєднання до  $-\text{CO}-$ ,  
або загальної формули VIII



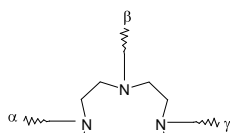
у якій R¹ має вказані вище значення,  
при цьому необов'язково присутні в залишку К  
вільні кислотні групи необов'язково можуть бути  
представлені у вигляді солей органічних і/або не-  
органічних основ або амінокислот або у вигляді  
амідів амінокислот,  
Г у тому випадку, якщо К означає металеві ком-  
плекси формул II-VII, являє собою принаймні три-  
кратно функціоналізований залишок, вибраний з  
наступних залишків а)-j):



75364

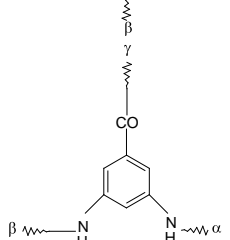
4

(VA)



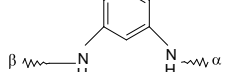
(d)

(VB)

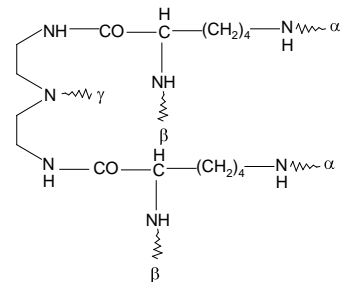


(e)

(VI)

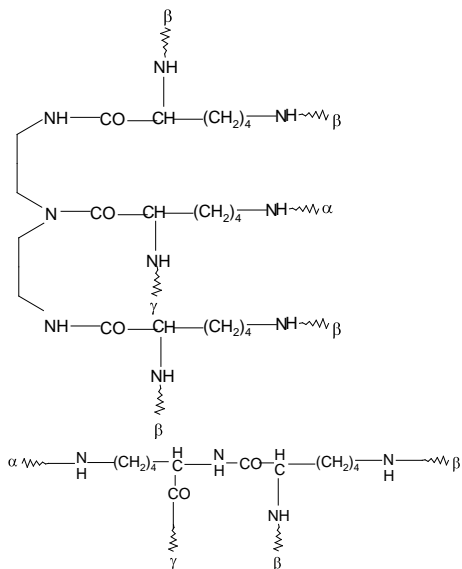


(VII)



(f)

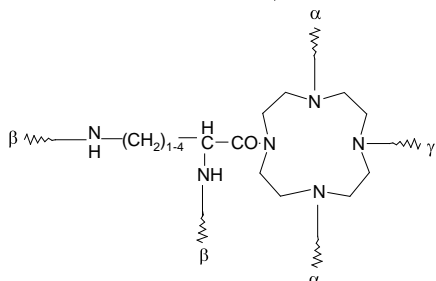
(VIII)



(g)

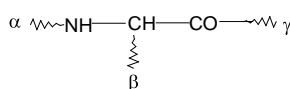
(h)

(a)



(i)

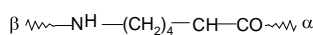
(b)



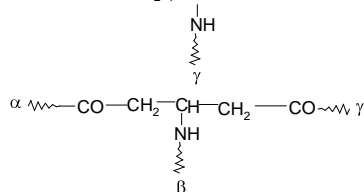
(j)

(c)

Г у тому випадку, якщо К означає металевий ком-  
плекс формули VIII, являє собою принаймні три-  
кратно функціоналізований залишок, вибраний із  
залишків k) і l):



(k)



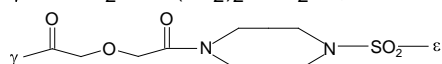
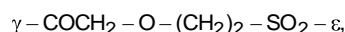
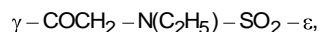
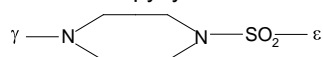
(l)

при цьому  $\alpha$  означає місце приєднання G до комплексу K,  $\beta$  означає місце приєднання G до залишку Y, а  $\gamma$  означає місце приєднання G до залишку Z,

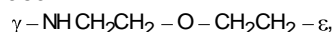
Y означає  $-\text{CH}_2-$ ,  $\delta-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-\beta$  (де  $n=1-5$ ),  
 $\delta-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  або

$\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$ , де  $\delta$  означає місце приєднання до залишку цукру R, а  $\beta$  означає місце приєднання до залишку G,

Z означає групу



або



де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку  $\text{R}_f$ ,

l, m незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2, i

p означає цілі числа від 1 до 4.

2. Комплекси металів за п. 1, які **відрізняються** тим, що еквівалент іона металу  $\text{R}^1$  являє собою елемент із порядковим номером 21-29, 39, 42, 44 або 57-83.

3. Комплекси металів за п. 1, які **відрізняються** тим, що еквівалент іона металу  $\text{R}^1$  являє собою елемент із порядковим номером 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 або 77.

4. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-3, які **відрізняються** тим, що R означає моносахаридний залишок з 5-6 C-атомами або його дезоксиполуку, переважно глюкозу, манозу або галактозу.

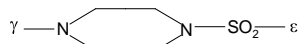
5. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-4, які **відрізняються** тим, що K являє собою комплекс металу загальної формули II.

6. Комплекси металів за п. 5, які **відрізняються** тим, що  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  незалежно один від одного означають водень або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкіл.

7. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-6, які **відрізняються** тим, що E у формулі  $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$  означає атом фтору.

8. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-7, які **відрізняються** тим, що G у загальній формулі I означає залишок лізину (a) або (b).

9. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-8, які **відрізняються** тим, що Z у загальній формулі I означає групу



де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку  $\text{R}_f$ .

10. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-9, які **відрізняються** тим, що Y у загальній формулі I означає групу  $\delta-\text{CH}_2\text{CO}-\beta$ , де  $\delta$  означає місце приєднання до залишку цукру R, а  $\beta$  означає місце приєднання до залишку G.

11. Комплекси металів за будь-яким з пп. 1-10, які **відрізняються** тим, що U у металевому комплексі K означає  $-\text{CH}_2-$  або  $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$ , де  $\omega$  означає місце приєднання до  $-\text{CO}-$ .

12. Фармацевтичний засіб, який містить принаймні одну фізіологічно сумісну сполуку за будь-яким з пп. 1-11, необов'язково в сполученні зі звичайно використовуваними в галенових препаратах добавками.

13. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для застосування при ЯМР- і рентгенодіагностиці, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

14. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для візуалізації інфарктів і некрозів, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

15. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для застосування при радіонуклідній діагностиці і променевої терапії, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

16. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для застосування при лімфографії для діагностики змін у лімфатичній системі, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

17. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для застосування при непрямій лімфографії, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

18. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для застосування при внутрішньовенній лімфографії, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

19. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для візуалізації внутрішньосудинної порожнини, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

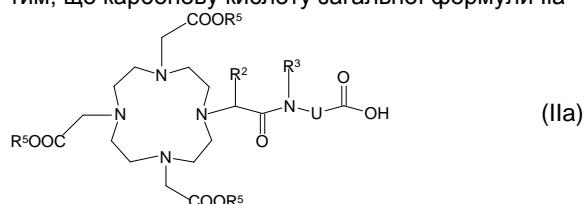
20. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для візуалізації пухлин, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

21. Фармацевтичний засіб за 12, який **відрізняється** тим, що являє собою контрастну речовину для візуалізації аномальної проникності капілярів, який містить як активну речовину сполуку за пунктом 2.

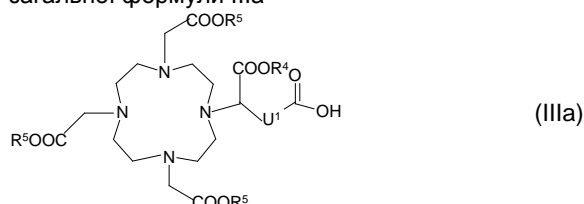
22. Спосіб одержання перфторалкілвмісних комплексів із залишками цукрів загальної формули I



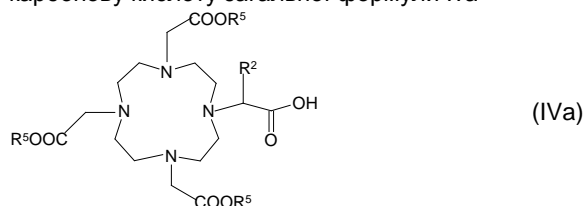
у якій К означає один з металевих комплексів загальних формул II-VII за п. 1, G являє собою одну з груп формул а)-j) за п. 1, а Y, Z, R, R<sub>f</sub>, m, p і l мають вказані в п. 1 значення, який **відрізняється** тим, що карбонову кислоту загальної формули Iia



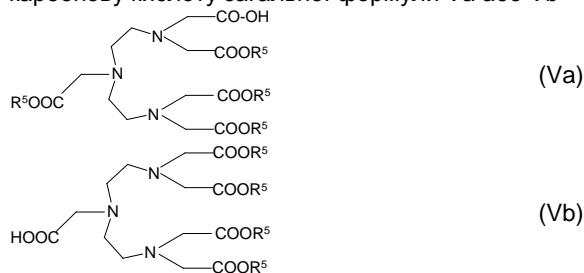
у якій R⁵ означає еквівалент іона металу порядкового номера 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83 або карбоксизахисну групу, а R², R³ і U мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IIIa



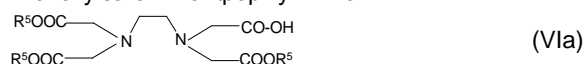
у якій R⁴, R⁵ і U¹ мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IVa



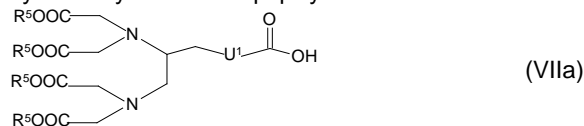
у якій R⁵ і R² мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Va або Vb



де R⁵ має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VIa



у якій R⁵ має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VIIa



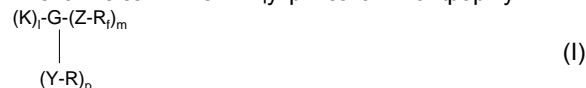
у якій R⁵ і U¹ мають вказані вище значення, не обов'язково в активованій формі піддають взаємодії в

умовах реакції сполучення з аміном загальної формули IX

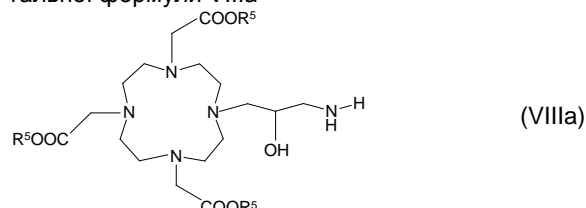


у якій G, R, R<sub>f</sub>, Y, Z, m і p мають вказані вище значення, і потім при необхідності відщеплюють присутні за певних умов захисні групи з одержанням у результаті комплексу металу загальної формули I або, якщо R⁵ являє собою захисну групу, після відщеплення вказаних захисних груп на наступній 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.

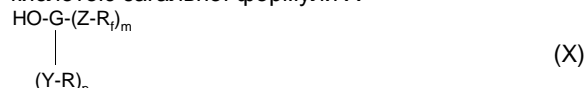
23. Спосіб одержання перфторалкільвмісних комплексів із залишками цукрів загальної формули I



у якій К означає комплекс металу загальної формули VIII за п. 1, G являє собою групу формули к) або l) за п. 1, а Y, Z, R, R<sub>f</sub>, m, p, l мають вказані в п. 1 значення, який **відрізняється** тим, що амін загальної формули VIIIa



у якій R⁵ означає еквівалент іона металу порядкового номера 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83 або карбоксизахисну групу, піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з не обов'язково активованою карбоною кислотою загальної формули X



у якій G, R, R<sub>f</sub>, Y, Z, 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 R⁵ 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.

Даний винахід стосується об'єктів, охарактеризованих у формулі винаходу, а саме, перфторалкільвмісних металевих комплексів із залишками

цукрів загальної формули I, способу їх одержання і їх застосування в ЯМР- і рентгенодіагностиці, радіонуклідній діагностиці і променевій терапії, у

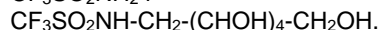
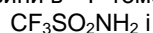
МРТ-лімфографії (МРТ= магнітно-резонансна томографія), а також як контрастних речовин для візуалізації пилів крові. Запропоновані у винаході сполуки найбільш придатні для застосування при внутрішньовенній лімфографії, для діагностики пухлин і для візуалізації інфарктів і некрозів.

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

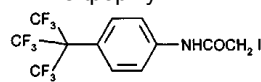
- 1) фтор має високу сприйнятливості, що становить 83% від сприйнятливості водню,
- 2) фтор має лише один ЯМР-активний ізотоп,
- 3) фтор характеризується аналогічною до водню резонансною частотою, що дозволяє аналізувати обидва елементи за допомогою однієї і тієї ж апаратури,
- 4) фтор біологічно інертний,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

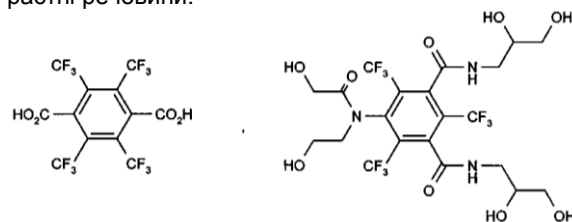
Так, [наприклад, у патенті US 4639364 (на ім'я Mallinckrodt)] були запропоновані трифторметансульфонаміди для застосування як контрастні речовини в  $^{19}\text{F}$ -томографії:



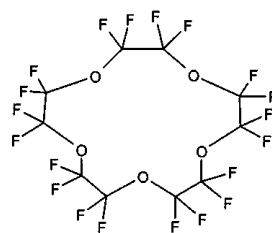
Так само  $^{19}\text{F}$ -томографії стосується і [патент DE 4203254 (на ім'я Max-Planck-Gesellschaft), у якому запропоноване похідне аніліну наведеної нижче формули:



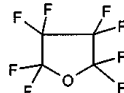
$^{19}\text{F}$ -томографія є об'єктом [заявки WO 93/07907 (на ім'я Mallinckrodt)], у якій також запропоновані похідні фенілу для застосування як контрастні речовини:



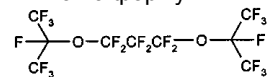
Для використання в  $^{19}\text{F}$ -томографії були запропоновані також сполуки зі значно більш простою структурою. Так, [наприклад, у патенті US 4586511 (на ім'я Children's Hospital Medical Center)] описаний перфтороктилбромід формули  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{-Br}$ , [у патенті EP 307863 (на ім'я Air Products)] заявлений перфтор-15-краун-5-ефір формули



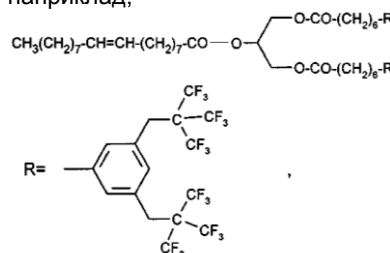
а [в патенті US 4588279 (на ім'я University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation)] описані перфторвуглецеві сполуки, такі як перфторциклононан або -октан, прості перфторовані ефіри, такі як тетрагідрофуран формули



або прості діефіри, такі як діефір перфторпропіленгліколю формули



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

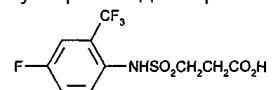


які як фторвмісний залишок містять перфтор-1H,1H-неопентильну групу.

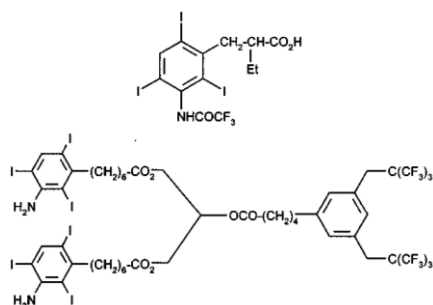
Структури іншого типу з більш широким спектром застосування в діагностиці представлені [в патенті US 5362478 (на ім'я VIVORX), у якому заявлена призначена для використання в томографії комбінація фторвуглець/полімерна оболонка. Відповідно до цього патенту пропонується застосовувати перфторнонан і сироватковий 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.

Перфторвуглеці, призначені для визначення вмісту кисню, описані також [у патенті US 4586511].

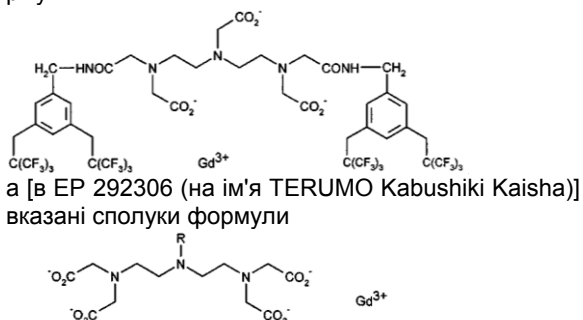
[у патенті DE 4008179 (на ім'я Schering)] пропонується використовувати фторвмісні бензолсульфонаміди як pH-зонди:



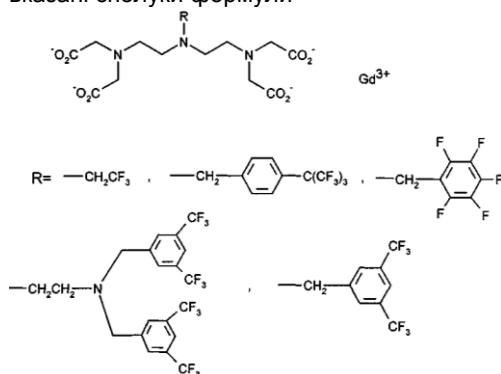
Для застосування в ЯМР-діагностиці як речовини, що підвищують контрастність, призначені також сполуки, які містять атоми йоду і фтору й описані, наприклад, [у заявках WO 94/05335 і WO 94/22368 (обидві на ім'я Molecular Biosystems)]:



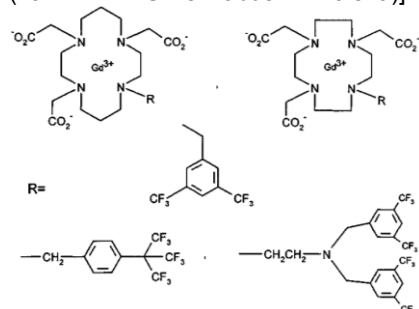
Для застосування в  $^{19}\text{F}$ -томографії призначена також комбінація фтор-парамагнітний іон металу, при цьому мова йде про комплекси з відкритим ланцюгом, як приклад яких [у заявці WO 94/22368 (на ім'я Molecular Biosystems)] названі сполуки формули



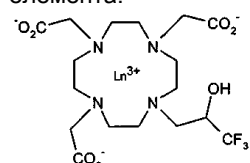
а [в EP 292306 (на ім'я TERUMO Kabushiki Kaisha)] вказані сполуки формули



а також про циклічні сполуки, [описані 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

обом ядрами взаємодія не відбувається, то в сполуках, що містять фтор і парамагнітні центри (радикали, іони металів), відбувається досить інтенсивна взаємодія, яка виявляється 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, що характеризує скорочення часу релаксації  $T_1$ , є релаксаційність, яка виражається в л/ммоль·с. Для скорочення часу релаксації успішно застосовують комплекси парамагнітних іонів. У нижченаведеній таблиці наводяться дані про релаксаційність деяких комерційно доступних препаратів:

Таблиця

	$T_1$ -релаксаційність у воді [л/ммоль·с, 39°C, 0,47Тл]	$T_1$ -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  $^{19}\text{F}$ -томографії, де використовується скорочений час релаксації ядра фтору, і сполуки, які не містять фтору, у яких визначають час релаксації протонів води.

Несподіваний ефект, пов'язаний із введенням перфторвуглецевмісного залишку в парамагнітну контрастну речовину, тобто ефект, пов'язаний з наданням сполукам, які використовували в методах протонної візуалізації, властивостей тих сполук, що дотепер розглядалися як придатні тільки 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 раніше, 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 кілька 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, під 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 захворювання 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 Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver LymphknotenvergroBerung 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 рідкісних випадках і яка дозволяє візуалізувати лише деякі шляхи відтоку лімфи.

В експериментах, проведених на тваринах, використовують також декстрини з флуоресцентною міткою з метою забезпечити після їх інтерстиціального введення можливість спостереження відтоку лімфи. Усі мітки, що використовуються 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 місцевої і системної переносимості, так само як і їх малої рухливості в лімфі, що обумовлює незадовільну ефективність діагностики, усе ще залишаються не оптимальними для застосування в безпосередній 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 потрібного ефекту при використанні контрастних речовин доцільно забезпечити не лише 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 кілька годин після її введення, що є важливою умовою в радіологічній практиці. Настільки ж важливою вимогою, що пред'являється до контрастних речовин, є їх хороша 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 триває протягом тривалого проміжку часу (від декількох тижнів до декількох місяців). Це серцево-судинне захворювання відбувається 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, що 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 тільки 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. Вини-

кнення некрозів може бути зумовлено різноманітними 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 скінтиграфія 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-тетраакс(4-сульфонатофеніл)порфірину (ТФПС) у некротичній ділянці пухлини.

На відміну від цього [в роботі Lyon і ін., Magn. Res. Med. 4 (1987), с.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.), с.347], знову йдеться про селективне зв'язування Mn-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-тетраакс(4-N-метилпіридиній)порфірин (ТМПіП) накопичується не в некротичній ділянці, а в живих крайових шарах, які її оточують. На основі 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, т.90, №4, частина 2, стор.1468, Реферат №2512 (1994)], повідомлялося про можливість візуалізації уражених інфарктом ділянок за допомогою марганець-тетрафенілпорфірину (Mn-ТФП) і гадоліній-мезопорфірину (Gd-МП). Відповідно [до заявки WO 95/31219] обидві ці 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

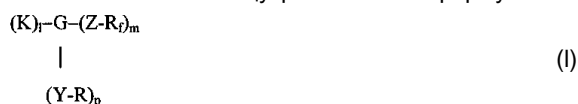
знаходилося на порівняно високому рівні і становило 2,10 і 2,19 відповідно. Інші металопорфірини описані [в заявці DE 19835082 (на ім'я Schering AG)].

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, що виявляється при застосуванні порфіринів як діагностиків. Крім цього порфірини мають лише винятково низький терапевтичний індекс, оскільки, наприклад, у випадку Mn-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 порфіринів 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 немає 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 перфторалкілвісних комплексів із залишками цукрів загальної формули I



у якій

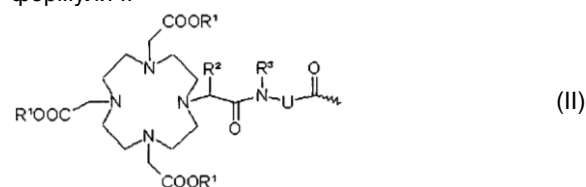
R означає приєднаний через 1-OH- або 1-SH-положення моно- або олігосахаридний залишок,

R<sub>f</sub> означає перфторований, прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг формули -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>E, де

E являє собою кінцевий атом фтору, хлору, бром, йоду або водню, а

n означає числа 4-30,

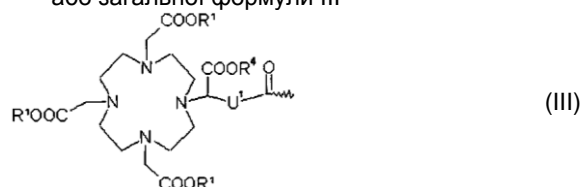
K означає металевий комплекс загальної формули II





$C_6H_4-\omega-$ ,

$-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega-$  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

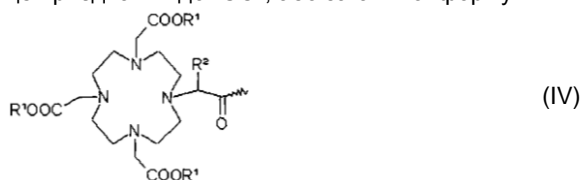


у якій

$R^1$  має вищевказані значення,

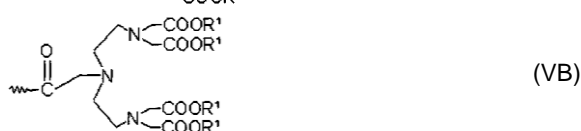
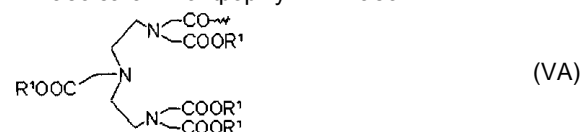
$R^4$  означає водень або вказаний для  $R^1$  еквівалент іона металу і

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

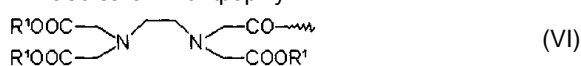


у якій  $R^1$  і  $R^2$  мають вказані вище значення,

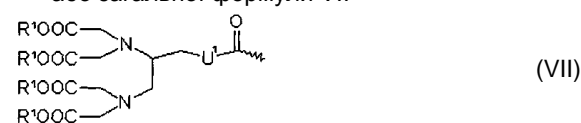
або загальної формули VA або VB



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



у якій  $R^1$  має вказані вище значення, або загальної формули VII

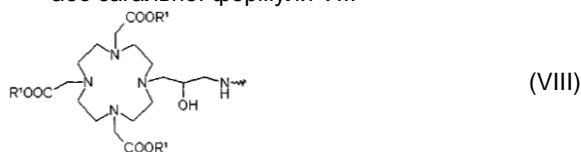


у якій

$R^1$  має вказані вище значення, а

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

або загальної формули VIII

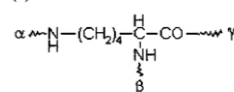


у якій  $R^1$  має вказані вище значення,

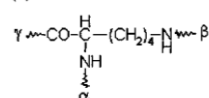
при цьому необов'язково присутні в залишку К вільні кислотні групи необов'язково можуть бути представлені у вигляді солей органічних і/або неорганічних основ або амінокислот або у вигляді амідів амінокислот, G у тому випадку, якщо К

означає металеві комплекси формул II-VII, являє собою принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний з наступних залишків а)-j):

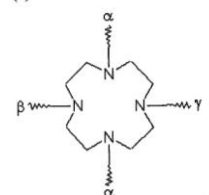
(a)



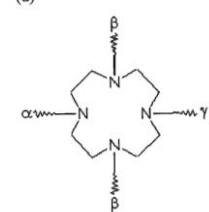
(b)



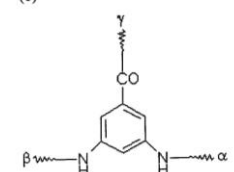
(c)



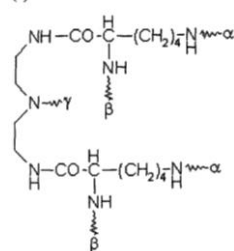
(d)



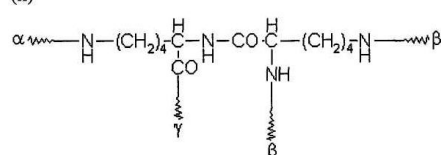
(e)



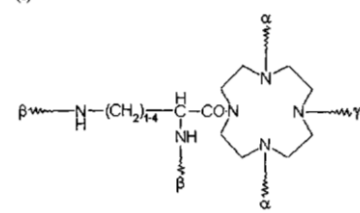
(f)

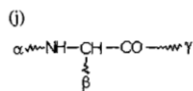


(h)

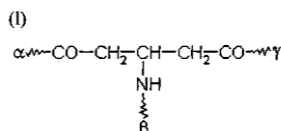
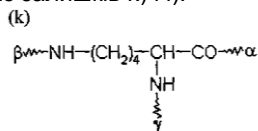


(i)





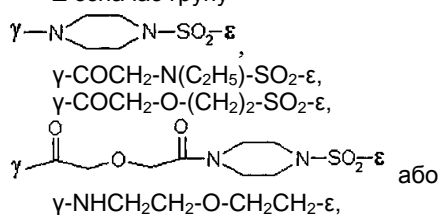
G у тому випадку, якщо K означає металевий комплекс формули VIII, являє собою принаймні трикратно функціоналізований залишок, вибраний із залишків k) і l):



при цьому  $\alpha$  означає місце приєднання G до комплексу K,  $\beta$  означає місце приєднання G до залишку Y, а  $\gamma$  означає місце приєднання G до залишку Z,

Y означає  $-\text{CH}_2-$ ,  $\delta-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-\beta$  (де  $n=1-5$ ),  $\delta-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$  або  $\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$ , де  $\delta$  означає місце приєднання до залишку цукру R, а  $\beta$  означає місце приєднання до залишку G,

Z означає групу



де  $\gamma$  означає місце приєднання Z до залишку G, а  $\epsilon$  означає місце приєднання Z до перфторованого залишку  $\text{R}_f$ ,

I, m незалежно один від одного означають цілі числа 1 або 2 і

p означає цілі числа від 1 до 4.

Якщо запропонована у винахід сполука призначена для її застосування при ЯМР-діагностиці, то іон металу групи, що формує сигнал, повинен бути парамагнітним. До подібних іонів належать насамперед дво- і тривалентні іони елементів порядкових номерів 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 променева 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 винахід 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, що 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  $\text{R}^1$  кислотні атоми водню, тобто атоми, які не замінені 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 амідів в іншому кислих або нейтральних амінокислот.

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

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

Вказані як значення  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  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  $\text{R}^2$  і  $\text{R}^3$  незалежно один від одного означають водень або  $\text{C}_1-\text{C}_4$  алкіл. В одному з особливо кращих варіантів  $\text{R}^2$  означає метил, а  $\text{R}^3$  означає водень.

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

Залишок R у загальній формулі I означає приєднаний через 1-OH- або 1-SH-положення моно- або олігосахаридний залишок або залишок тіоцукру, причому в цьому випадку відповідно до винаходу мова може також йти про дезоксицукри, які замість однієї або більше OH-груп містять H-атом. В одному з кращих варіантів здійснення винаходу R означає моносахаридний залишок з 5 або 6 C-атомами, переважно глюкозу, манозу, галактозу, рибозу, арабінозу або ксилозу або їх дезоксицукри, такі, наприклад, як 6-дезоксигалактоза (фукоза) або 6-дезоксиманоза (рамноза), або їх тіоцукри, при цьому найбільш переважна глюкоза, маноза і галактоза.

Серед запропонованих у винаході сполук загальної формули I кращі далі і сполуки, у яких  $\text{R}_f$  означає  $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ . При цьому 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 розглянутих у прикладах сполук.

Принаймні трикратно функціоналізований за-

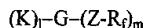
лишок G у загальній формулі I, який є "скелетом", в одному з кращих варіантів здійснення винаходу означає і залишок лізину (а) або (b).

Y і Z являють собою вказаний для загальної формули I лінкер, при цьому незалежно один від одного Z переважно означає групу



а Y переважно означає групу  $\delta\text{-OH}_2\text{OO-}\beta$ .

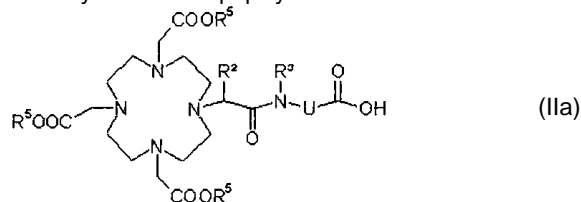
Спосіб одержання перфторалкілвмісних комплексів із залишками цукрів загальної формули I



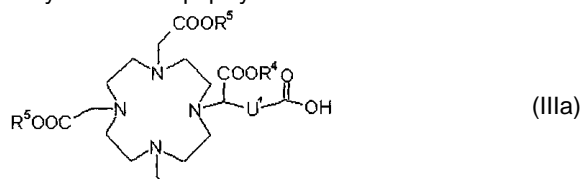
I



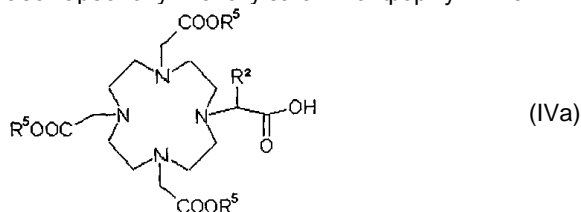
у якій K означає один з металевих комплексів загальних формул II-VII, G являє собою одну з груп формул а)-j), а Y, Z, R, R<sub>f</sub>, m, p і 1 мають вказані вище значення, полягає в тому, що карбонову кислоту загальної формули IIa



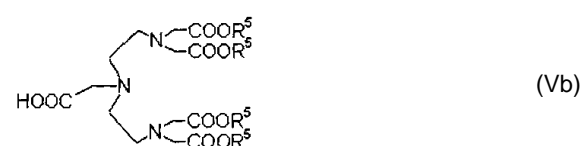
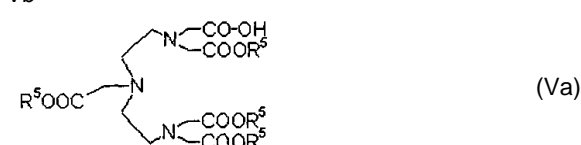
у якій R<sup>5</sup> означає еквівалент іона металу з порядковим номером 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83 або карбоксизахисну групу, а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і U мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IIIa



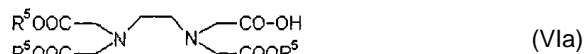
у якій R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> і U<sup>1</sup> мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули IVa



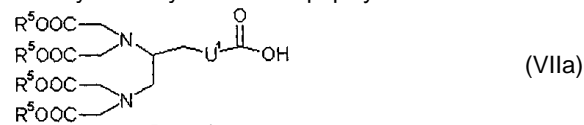
у якій R<sup>5</sup> і R<sup>2</sup> мають вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули Va або Vb



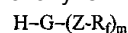
де R<sup>5</sup> має вказані вище значення, або карбонову кислоту загальної формули VIa



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



у якій R<sup>5</sup> і U<sup>1</sup> мають вказані вище значення, необов'язково в активованій формі, піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з аміном загальної формули IX

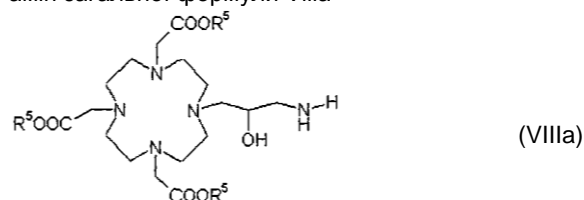


I

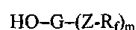


у якій G означає одну з груп формул а)-j), а R, R<sub>f</sub>, Y, Z, m і p мають вказані вище значення, і потім при необхідності відщеплюють присутні за певних умов захисні групи з одержанням у результаті комплексу металу загальної формули I або, якщо R<sup>5</sup> являє собою захисну групу, після відщеплення 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.

Спосіб одержання запропонованих у винаході сполук загальної формули I, у якій K означає комплекс металу загальної формули VIII, а G являє собою групу формули k) або l), полягає в тому, що амін загальної формули VIIIa



у якій R<sup>5</sup> означає еквівалент іона металу порядкового номера 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 або 57-83 або карбоксизахисну групу, піддають за відомою методикою взаємодії в умовах реакції сполучення з необов'язково активованою карбоною кислотою загальної формули X



I



у якій G означає групу формули k) або l), а R, R<sub>f</sub>, Y, Z, 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 загальної 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 3, наведеному нижче в даному описі. Спосіб одержання карбонових кислот загальної формули IVa описаний [у DE 19728954].

Попередником сполук загальної формули VA є  $N^3$ -(2,6-діоксоморфоліноетил)- $N^6$ -(етоксикарбонілметил)-3,6-діазпробкова 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]гліцини, 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, яка описана [в патенті US 4622420].

Одержання амінів загальної формули IX і карбонових кислот загальної формули X докладно описано в прикладах, наведених нижче в даному описі, і тому вказані сполуки можна одержувати аналогічно до розглянутих у цих прикладах методів. Амін загальної формули VIII є відомою вихідною сполукою.

Використовувані як вихідні речовини пербензиловані цукрові кислоти можна одержувати аналогічно до методу, описаному [в Lockhoff у Angew. Chem., 110, №24 (1998), стор.3634] і далі. Так, наприклад, 1-О-оцтову кислоту одержують з пербензилглюкози в дві стадії, а саме, через трихлорацетат і взаємодію з етиловим ефіром гідроксіоцтової кислоти, при каталізі за допомогою  $BF_3$  у ТГФ із наступним омиленням за допомогою NaOH у MeOH/ТГФ.

В одному з кращих варіантів використовувати як вихідні речовини пербензиловані цукрові кислоти можна також одержувати розчиненням пербензилованого 1-ОН-цукру в органічному розчиннику, який не змішується з водою, з наступною взаємодією з алкілу вальним агентом загальної формули XI

$Nu-L-COO-Sg$  (XI)

де Nu являє собою нуклеофоб, L означає  $-(CH_2)_n-$  (де  $n=1-5$ ),  $-CH_2-CHOH-$ ,  $-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-$ , а Sg являє собою захисну групу, у присутності основи і необов'язково міжфазного каталізатора. Алкілувальний агент загальної формули XI може містити як нуклеофоб, наприклад,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-J$ ,  $-OTs$ ,  $-OMs$ ,  $-OSO_2CF_3$ ,  $-OSO_2C_4F_9$  або  $-OSO_2C_8F_{17}$ . Під захисною групою мається на увазі звичайно використовувана в подібних цілях кислотозахисна група. Такі захисні групи добре

відомі фахівцям [див., наприклад, Protective Groups in Organic Syntheses, T.W. Greene і P.G.M. Wuts, 2-е вид., вид-во John Wiley & Sons Inc., New York 1991].

Розглянуту вище взаємодію можна здійснювати при температурі від 0 до  $50^\circ C$ , переважно від  $0^\circ C$  до кімнатної температури. Тривалість реакції становить від 10хв. до 24год., переважно від 20хв. до 12год.

Основу додають або у твердому вигляді, переважно у вигляді тонкоподрібненого порошку, або у вигляді 10-70%-ного, переважно 30-50%-ного водного розчину. Кращими основами при цьому є NaOH і KOH.

Як органічний розчинник, який не змішується з водою, в запропонованому у винаході методі алкілування можна використовувати, наприклад, толуол, бензол,  $CF_3$ -бензол, гексан, циклогексан, діетиловий ефір, тетрагідрофуран, дихлорметан, МТБ або їх суміші.

Як міжфазні каталізатори у запропонованому у винаході способі використовують відомі за їх застосуванням в цих цілях солі четвертинної амонієвої основи або фосфонію або ж краун-ефіри, такі, наприклад, як [15]-краун-5 або [18]-краун-6. Кращі при цьому солі четвертинної амонієвої основи з чотирма ідентичними або різними вуглеводневими групами біля катіона, вибраними з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу і ізобутилу. Вуглеводневі групи в катіона повинні бути досить великими для того, щоб забезпечити хорошу розчинність алкілувального агента в органічному розчиннику. Відповідно до винаходу найбільше переважно при цьому використовувати  $N(бутил)_4^+-Cl^-$ ,  $N(бутил)_4^+-HSO_4^-$ , а також  $N(метил)_4^+-Cl^-$ .

Запропоновані у винаході металеві комплекси придатні, як було встановлено, для застосування при ЯМР- і рентгенодіагностиці, а також при радіонуклідній діагностиці і променевій терапії. Об'єктом винаходу відповідно до цього є також застосування запропонованих перфторалкілвмісних металевих комплексів із залишками цукрів для одержання контрастних речовин, призначених для використання при ЯМР- і рентгенодіагностиці, насамперед при лімфографії, для діагностики пухлин і для візуалізації інфарктів і некрозів, а також при радіонуклідній діагностиці і променевій терапії. Запропоновані у винаході сполуки найбільш придатні для застосування при інтерстиціальній і насамперед при внутрішньовенній лімфографії. Разом 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 з добавками, які звичайно використовуваними в галенових препаратах.

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

Сполуки за винаходом придатні також для ви-

явлення 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 кровоотоком і тим самим діагностувати ішемію. В однаковій мірі 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 макромолекулярними сполуками, які використовувалися дотепер як контрастні речовини для візуалізації пулів крові, такими, наприклад, як Gd-ДТПК-полілізін, сполуки за винаходом мають також більш високу T<sub>1</sub>-релаксаційність і відповідно до цього для них характерний більш високий рівень інтенсивності сигналу при ЯМР-візуалізації. Оскільки, крім того, такі сполуки знаходяться в крові протягом більш тривалого проміжку часу, їх можна вводити також у відносно малих дозах (наприклад  $\leq 50$  мкмолів 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 необхідно зв'язково піддають стерилізації. Як вказані добавки можуть використовуватися, наприклад, фізіологічно сумісні буфери (такі як триметамін), комплексоутворювачі або слабкі комплекси (такі як діетилентриамінпентаоцтова кислота або відповідні до запропонованих у винаході металевих комплексів Ca-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®, Myrj®) 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 жовтогогарячий. 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, що становлять, як правило, від 0,0001 до 5 ммолів/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, які 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 перевагання сис-

теми кровообігу в припустимих межах і компенсувати розведення таких розчинів рідиними 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-діагностичні засоби застосовують у дозах від 0,0001 до 5 ммолів/кг, переважно від 0,005 до 0,5 ммоль/кг.

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

Засоби за винаходом завдяки їх оптимальним радіоактивним властивостям і високій стабільності комплексних сполук, які містяться в них, придатні також для застосування як діагностичних при радіонуклідній діагностиці. Більш докладне 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 ізотопи, які випромінюють протони, 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.

Запропоновані у винаході контрастні речовини після їх внутрішньовенного введення можуть також використовуватися для кількісної оцінки змін цілісності капілярів, зумовлених гіпероксією (включаючи "гострі капілярні діри" і відновлення цілісності ендотелію до нормального стану після гіпероксичного пошкодження). Регіональна мікросудинна гіперпроникність підтверджується гістологічними дослідженнями. З урахуванням цього запропоновані у винаході контрастні речовини можна також використовувати для візуалізації аномальної проникності капілярів.

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, які містяться в комплексних сполуках,

(таких, наприклад, як залізо або гадоліній) з іонізуючими випромінюваннями (наприклад з рентгеновськими 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 променевої терапії злоякісних пухлин (наприклад за рахунок використання ефектів Мессбауера або при нейтронозахоплювальній терапії). Як приклад прийнятих 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 прийняті 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  $^{212}\text{Bi}$ . Іоном, який випромінює протони й електрони, є  $^{158}\text{Gd}$ , який можна одержувати з  $^{157}\text{Gd}$  шляхом захоплення нейтронів.

Якщо запропонований у винаході засіб призначений для застосування при променевої терапії відповідно до методики, запропонованої R.L. Mills і ін. [див. Nature, том 336 (1988), с.787], то центральний іон повинний бути похідним і мессбауерівського 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, використовованого 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 йодвмісних контрастних речовин. Ці засоби завдяки їх оптимальним властивостям поглинати проміння 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 високій концентрації в крові в порівнянні з позаклі-

тинними контрастними речовинами. Після внутрішньовенного введення вони розподіляються лише у внутрішньосудинній порожнині, у чому полягає їх основна перевага перед позаклітинними контрастними речовинами.

#### Приклад 1

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:

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

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

Елементний аналіз:

розр.: 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 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O-α-D-карбонілметил(2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)]-L-лізину

До розчину з 100,0г (120,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 72,1г (120,4ммоль) 1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіранози і 13,86г (120,4ммоль) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду

при 0°C додають 41,27г (200,0ммоль) 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: 136,1г (87% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

виявл.: C 57,38 H 5,07 N 4,22 F 24,78 S 2,39

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину

130,0г (100,0 ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1г, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 91,7г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 35,24

виявл.: C 33,91 H 3,72 N 6,04 S 3,40 F 35,31

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-N-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклодекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

#### Приклад 2

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-N-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-5 комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголо-

вку прикладу 1д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 34,35г (54,55ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекана розчиняють при помірному нагріванні в 400мл димети л сульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоль) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 76,0г (92,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 6,88%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,90 H 3,93 N 8,32 S 2,12 F 21,33 Gd 10,38

виявл.: C 34,81 H 4,02 N 8,27 S 2,09 F 21,22 Gd10,19

Приклад 3

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

До 200,0г (1204,0ммоль) метилового ефіру 4-гідроксифенілоцтової кислоти і 212,0г (2000,0ммоль) карбонату натрію в 2000мл ацетону додають і 233,8г (1400,0ммоль) етилового ефіру 2-бромоцтової кислоти і протягом 5год. кип'ятять 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: 288,5 г (95,0% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 61,90 H 6,39

виявл.: C 61,75 H 6,51

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

До 285,0г (1130,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 3а сполуки, розчиненої в 2000мл чотирихлористого вуглецю, додають 201,0г (1130,0ммоль) N-бромсукциніміду і 100,0мг дибензоїлпероксиду і протягом 8год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Далі охолоджують на льодяній бані, сукцинімід, що випав в осад, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок очищають на силікагелі (елюент: н-гексан/ацетон у співвідношенні 15:1).

Вихід: 359,2г (96,0% від теорії) безбарвного 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

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

До 603,0г (3500,0ммоль) 1,4,7,10-тетраазациклододекана в 6000мл хлороформу додають 350,0г (1057,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3б, і перемішують протягом

ночі при кімнатній температурі. Далі тричі екстрагують водою порціями по 3000мл, органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок без додаткового очищення використовують у наступній реакції (приклад 3г).

Вихід: 448,0г (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

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

445,0г (1053,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3в, і 496,0г (5270,0ммоль) хлороцтової кислоти розчиняють у 4000мл води. Значення pH за допомогою 30%-ного водного їдкого натрію встановлюють на 10 і перемішують протягом 8год. при 70°C. Після цього значення pH реакційного розчину встановлюють на 13 змішуванням з 30%-ним водним їдким натрієм і протягом 30хв. кип'ятять зі зворотним холодильником. Потім розчин охолоджують на льодяній бані і додаванням концентрованої соляної кислоти значення pH встановлюють на 1. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 4000мл метанолу і протягом години перемішують при кімнатній температурі. Кухонну сіль, що випала в осад, відфільтровують, фільтрат упарюють досуха і залишок очищають на C RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 403,0г (69,0% 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

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

До 400г (721,3ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3г, у 2000мл води додають 130,73г (360,65ммоль) 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 N 7,98 Gd 22,19

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

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-іл]оцтова кислота]-2-N-(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0ммоль) хлориду літію і 38,66г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3д, розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при



10°C додають 16,88г (81,8ммоль) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу). Отриманий продукт розчиняють у невеликій кількості води і значення рН розчину встановлюють на 7,4 за допомогою водного їдкого натрію. Після цього розчин, який містить продукт, ліофілізують.

Вихід: 79,1г (89% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,86 H 3,77 N 6,88 S 1,97 F 19,82 Gd 9,65

виявл.: C 36,75 H 3,84 N 6,80 S 2,03 F 19,75 Gd 9,57

Приклад 4

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,1-трис(трет-бутилоксикарбонілметил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-карбонілметил]-2-N-(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину 15,0г (26,19ммоль) 1,4,7-трис(трет-

бутилоксикарбонілметил)-10-карбоксиметил-1,4,7,10-тетраазаціклододекану [отриманого згідно із WO 91/05762], 24,0г (26,19ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, і 3,01г (26,19ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 150мл диметилформаміду і при 0°C додають 8,25г (40,0ммоль) N,N-дициклогексилкарбодііміду. Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 35,45г (92,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 44,08 H 5,69 N 7,62 F 21,95 S 2,18

виявл.: C 44,01 H 5,81 N 7,53 F 21,87 S 2,03

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-карбонілметил]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

30,0г (20,39ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 4а, розчиняють у 50мл хлороформу і додають 300мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішують протягом 10хв. при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 300мл води. Далі додають 3,69г (10,19ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 5год. при 80°C. Розчин досуха упарюють у вакуумі й очищають на силікагелі (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 11,0г (37,0% від теорії) безбарвної й аморфної твердої речовини.

Вміст води: 11,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,62 H 3,87 N 7,69 F 22,16 S 2,20 Gd 10,97

виявл.: C 34,57 H 3,95 N 7,60 F 22,05 S 2,13 Gd 10,90

Приклад 5

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6,9-трис(карбоксиметил)-3,6,9-триазанонандикарбонова кислота-1-карбокси-11-оїл]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину

До 24,0г (26,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 1д сполуки, розчиненої в суміші з 100мл диметилформаміду і 30мл піридину, додають 12,10г (30,0ммоль) 3-N-(2,6-діоксоморфоліноетил)-6-N-(етоксикарбонілметил)-3,6-діазапробокової кислоти і перемішують протягом 5год. при 50°C. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200мл води і значення рН отриманого розчину встановлюють на 13 додаванням 20%-ного водного їдкого натрію. Суміш перемішують протягом 8год. при 22°C і значення рН, що дорівнює 13. Далі значення рН розчину встановлюють на 7,2 додаванням концентрованої соляної кислоти і потім досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 17,26г (51,0% від теорії) безбарвної твердої речовини. Вміст води: 9,3%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C37,19 H4,21 N7,59 F25,00 S2,48

виявл.: C37,10 H4,30 N7,48 F25,07 S2,42

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6,9-трис(карбоксилатометил)-3,6,9-триазанонандикарбонова кислота-1-карбокси-11-оїл]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

До 10,0г (7,74ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 5а, у 100мл води додають 1,40г (3,87ммоль) оксиду гадолінію і перемішують протягом 2год. при 70°C. Після цього розчин фільтрують. Значення рН фільтрату встановлюють на 7,4 за допомогою 2н. їдкого натрію і ліофілізують. Вихід: 11,36г (кількісний) аморфної твердої речовини. Вміст води: 10,5%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 32,72 H 3,43 N 6,68 S 2,18 Gd 10,71 Na 1,57 F 22,00

виявл.: C 32,65 H 3,51 N 6,71 S 2,08 Gd 10,61 Na 1,68 F 21,87

Приклад 6

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

50,0г (60,20ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 6,93г (60,20ммоль) N-гідроксисукциніміду, 5,09г (120,0ммоль) хлориду літію і 37,91г (60,20ммоль) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-

тетраазациклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)у розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 20,63г (100,0ммолів) 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 (87,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,1%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

виявл.: C 37,39 H 4,02 N 8,70 S 2,16 F 22,29 Gd 10,75

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

70,0г (48,53ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1г, розчиняють у суміші з 500мл води і 100мл етанолу, змішують з 5,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після відділення каталізатора вакуум-фільтрацією ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 75мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла. Вихід: 63,5г (кількісний). Вміст води: 9,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

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

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-(1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-лізину

50,0г (38,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 6б, 4,40г (38,22ммоль) N-гідроксисукциніміду, 3,39г (80,0ммолів) хлориду літію і 22,88г (38,22ммоль) 1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіранози розчиняють при помірному нагріванні (30-40°C) у 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 10,32г (50,0ммолів) N,N-дициклогексилкарбодііміду і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього 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: 64,25г (89,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 10,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 46,42 H 4,54 N 6,67 S 1,70 F 17,10 Gd 8,33

виявл.: C 46,36 H 4,71 N 6,60 S 1,61 F 17,19 Gd 8,21

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-(1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,8,10-тетраазациклододекан, Gd-комплекс-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-лізину

60,0г (31,77ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 6в, розчиняють у 500мл етанолу і змішують з 6,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 150мл) і досуха концентрують у вакуумі.

Вихід: 48,55г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,37 H 4,02 N 8,25 S 2,10 F 21,13 Gd 10,29

виявл.: C 35,28 H 4,13 N 8,17 S 2,03 F 21,05 Gd 10,20

Приклад 7

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До 50,0г (113,5ммоль) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану і 66,42г (113,5ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [отриманої згідно із DE 19603033] у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 49,46г (200,0ммолів) 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: 65,2г (57% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 42,91 H 3,80 N 6,95 F 32,05 S 3,18

виявл.: C 42,85 H 3,90 N 6,87 F 31,98 S 3,15

б) 1,7-біс(бензилокси)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-10-[1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До 60,0г (59,53ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7а, і 35,64г (59,53ммоль) 1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіранози, отриманої згідно [із DE 19728954], у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 24,73г (100ммолів) ЕЕДХ (етилловий ефір 2-етокси-1,2-дигідрохінолін-1-карбонової кислоти) і перемішують протягом ночі при кімнатній темпера-

турі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/метанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 76,6г (81,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 54,44 H 4,70 N 4,41 F 20,33 S 2,02

виявл.: C 54,37 H 4,81 N 4,35 F 20,27 S 1,96

в) 1-[2-(N-етил-N-

перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-7-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

70г (44,07ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 76, розчиняють у 800мл етанолу і додають 8г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 42,3г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 35,04 H 3,99 N 7,30 F 33,65 S 3,34

виявл.: C 35,15 H 4,13 N 7,13 F 33,48 S 3,26

г) 1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-

1,4,7,10-тетраазаціклододекан-Gd-комплекс-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно] ацетил-10-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

20г (20,84ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7в, 5,09г (120ммолів) хлориду літію і 37,78г (60ммолів) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 29,67г (120ммолів) EEDX 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: 13,2г (29,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 11,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 36,31 H 4,34 N 9,62 S 1,47 F 14,79 Gd 14,41

виявл.: C 36,24 H 4,27 N 9,58 S 1,51 F 14,85 Gd 14,25

Приклад 8

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-10-[пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл]-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-Gd-комплекс-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

50,0г (49,61ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 7а, 5,71г (49,61ммоля) N-гідроксисукциніміду, 4,24г (100ммолів) хлориду літію і 31,24г (49,61ммоля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(пентаноїл-3-азаоксо-5-метил-5-іл)-1,4,7,10-тетраазаціклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 350мл диме-

тилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 15,47г (75ммолів) 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 очищують хроматографією (силікагель RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 65,1г (81,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 40,79 H 4,11 N 8,65 S 1,98 F 19,94 Gd 9,72

виявл.: C 40,71 H 4,20 N 8,58 S 2,03 F 19,87 Gd 9,68

б) 1-[2-(N-етил-N-

перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-7-{пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]-Gd-комплекс}-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

60,0г (37,05ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8а, розчиняють у 600мл етанолу і додають 6,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 50,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 34,67 H 4,03 N 10,37 S 2,37 F 23,90 Gd 11,64

виявл.: C 34,58 H 4,15 N 10,28 S 2,30 F 23,84 Gd 11,57

в) 1-[2-(N-етил-N-

перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-4,10-біс[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-7-{пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]-Gd-комплекс}-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

40,0г (29,60ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8б, 2,54г (60,0ммолів) хлориду літію і 44,9г (75,0ммолів) 1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіранози розчиняють при помірному нагріванні в 300мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 24,73г (100,0ммолів) EEDX 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: 31,98г (43,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,5%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 53,06 H 5,05 N 5,57 S 1,28 F 12,85 Gd 6,26

виявл.: C 52,95 H 5,19 N 5,48 S 1,23 F 12,77 Gd 6,14

г) 1-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-4,10-біс[1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза]-7-{пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]-Gd-комплекс}-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

30,0г (11,94ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 8в, розчиняють у суміші з 300мл етанолу і 30мл води і додають 4,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі, каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 21,39г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 3,4%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 36,87 H 4,39 N 7,82 S 1,79 F 18,03 Gd 8,78

виявл.: C 36,80 H 4,50 N 7,85 S 1,68 F 17,91 Gd 8,70

Приклад 9

а) 1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6-біс(карбоксиметил)октан-1,8-дикарбонова кислота-1-карбокси-8-оїл]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметилманопіраноза)лізину

До 27,5г (30,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 1д сполуки, розчиненої в суміші з 300мл диметилформаміду і 100мл піридину, додають 25,62г (100,0ммоль) діангідриду етилендіаміну-N,N,N',N'-тетраоцтової кислоти і перемішують протягом 5год. при 50°C. Після цього досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 300мл води, значення pH додаванням 20%-ного водного їдкого натрію встановлюють на 10, потім значення pH лужного розчину, який містить продукт, додаванням концентрованої соляної кислоти встановлюють на 3 і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі RP-18 (елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 18,22г (51,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,9%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 36,31 H 3,98 N 7,06 F 27,12 S 2,69

виявл.: C 36,23 H 4,07 N 6,98 F 27,05 S 2,62

б) 1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[3,6-біс(карбоксилатометил)октан-1,8-дикарбонова кислота-1-карбоксилато-8-оїл-Mn-комплекс, натрієва сіль]-2-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбоксиметилманопіраноза)-L-лізину

10г (8,397ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 9а, розчиняють у 200мл води. Далі додають 965мг (8,397ммоль) карбонату марганцю(II) і перемішують протягом 3год. при 60°C. Потім значення pH розчину встановлюють на 7,4 за допомогою 5%-ного водного їдкого натрію, фільтрують і після цього ліофілізують.

Вихід: 10,52г (99,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 7,8%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безвод-

ну речовину):

розрах.: C 34,16 H 3,50 N 6,64 S 2,53 F 25,52 Mn 4,34 Na 1,82

виявл.: C 34,06 H 3,61 N 6,58 S 2,47 F 25,47 Mn 4,30 Na 1,97

Приклад 10

а) 1,2,3,4,6-пента-O-ацетил- $\alpha,\beta$ -D-манопіраноза

Аналогічно до методу, описаному в літературі [MX. Wolfrom і A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 53, стор.211-215 (1963)], у результаті взаємодії 150г (832,5ммоль)  $\alpha,\beta$ -D-манопіранози із сумішшю з 1500мл абсолютного піридину і 1500мл оцтового ангідриду після переробки одержують 315г (96,7%) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту у формі в'язкого і безбарвного масла. Співвідношення між обома  $\alpha$ - і  $\beta$ -аномерами в отриманій суміші становить 4:1 за даними  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу. Для проведення наступних реакцій вказану вище в заголовку сполуку можна не розділяти на окремі  $\alpha,\beta$ -аномери.

Елементний аналіз:

розрах.: C 49,21 H 5,68

виявл.: C 49,12 H 5,78

б) 1-O- $\alpha$ -D-(5-етоксикарбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-O-ацетилманопіраноза

Аналогічно до методу, описаному в літературі для синтезу арилглікопіранозидів [J. Conchie і G.A. Levvy, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 90, стор.345-347 (1963)], у результаті взаємодії 156,2г (400ммоль) вказаної в заголовку прикладу 10а сполуки у вигляді суміші  $\alpha,\beta$ -аномерів з 67мл (400ммоль) етилового ефіру 6-гідроксигексанової кислоти і 60,8мл (520ммоль) хлориду олова(IV) у 1,2-дихлоретані загальною кількістю 600мл після очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 100,05г (51% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу отриманої таким шляхом вказаної в заголовку сполуки свідчать про те, що ця сполука являє собою тільки чистий  $\alpha$ -аномер.

Елементний аналіз:

розрах.: C 52,94 H 6,77

виявл.: C 52,80 H 6,78

в) 1-O- $\alpha$ -D-(5-карбокси)пентил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза

Перемішану суспензію 141,0г (289ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 10б, у 200мл діоксану при кімнатній температурі і при одночасно інтенсивному перемішуванні порціями змішують з вискодисперсним порошковим гідроксидом калію загальною кількістю 238,5г (4,26ммоль). Реакційну суміш для підвищення її розмішуваності змішують ще з 200мл діоксану, отриману в результаті суспензії потім нагрівають до температури кипіння і при цій температурі протягом двох годин по краплях змішують з бензилбромідом загальною кількістю 372мл (3,128ммоль). Після проведення реакції протягом 4год. при 110°C, а потім протягом

12год. при кімнатній температурі реакційну суміш для її переробки повільно зливають у суміш води з льодом загальною кількістю 2,5л і водну фазу потім повністю екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання отриманої таким шляхом ефірної фази і наступного її сушіння над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією і діетиловий ефір видаляють у вакуумі. Після цього надлишок бензилброміду кількісно відганяють з реакційної суміші у вакуумі, який створюється масляною помпою, при температурі масляної бані 180°C. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 172,2г (91,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C75,68 H7,16

виявл.: C75,79 H7,04

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза]-L-лізину

100,0г (134,0ммоль) отриманої в прикладі 10в карбонової кислоти і 32,4г (281,4ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 500мл диметилформаміду, при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіїмідом загальною кількістю 58,0г (281,4ммоль) і потім перемішують протягом 3год. при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 111,3г (134,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу їв сполуки в 300мл диметилформаміду і перемішують протягом 2год. при 0°C, а потім протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і після цього відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1, хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етанолу).

Вихід: 132,5г (67,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 54,02 H 4,88 N 3,82 F 22,01 S 2,19

виявл.: C 53,87 H 4,85 N 4,02 F 22,55 S 2,06

д)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізину

120,0г (81,77ммоль) отриманої в прикладі 10г сполуки розчиняють у 800мл етанолу, змішують з 4,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм) доти, поки не припиниться поглинання водню (приблизно протягом 8год). Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, потім ретельно промивають етанолом (приблизно 200мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у

вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 78,5г (98,7% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 37,04 H 4,25 N 5,76 F 33,20 S 3,30

виявл.: C 36,96 H 4,85 N 5,41 F 34,13 S 3,22

е)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекано]-L-лізину, Gd-комплекс

99,8г (158,4ммоль, 2,2молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 10д) описаного [в заявці DE 19728954 Cl] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекано-1,4,7-триоцтової кислоти і 6,7г безводного хлориду літію (158,4ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 800мл абсолютного диметилсульфоксиду. Далі при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 18,2г (158,4ммоль) і 70,0г (71,96ммоль) вказаної в заголовку прикладу 10д сполуки, розчиненої в 250мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 32,7г (158,4ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодіїмідом і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім отриману суспензію змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для його знесолювання і очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат (речовина, яка не пройшла через фільтраційну мембрану) на завершення ліофілізують.

Вихід: 93,0г (81,6% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 9,53%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 S 2,02 Gd 9,92

виявл.: C 36,92 H 4,50 N 7,68 F 19,77 S 1,91 Gd 10,08

Приклад 11

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-6-N-{2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекано-10-іл]оцтова кислота}-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

Перемішану суспензію 5,0г (9,06ммоль) сполуки, вказаної в заголовку ) прикладу 3д, у 15мл абсолютного диметилсульфоксиду при 70°C змішують з 0,68г (15,9ммоль) хлориду літію. Після 30-хвилинного перемішування при 70°C прозорий реакційний розчин порціями змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,83г (15,9ммоль) і реакційну суміш витримують ще про-

тягом 1 год. при цій температурі. Після охолодження до 0°C змішують з 4,52г (23,85ммоль) дициклогексилкарбодііміду і реакційний розчин перемішують ще протягом 1 год. при 0°C, а потім протягом 12 год. при 22°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин N-гідроксисукцинімідоєфіру сполуки, вказаної в заголовку прикладу 3д, при 22°C по краплях змішують з розчином 4,0г (4,12ммоль) вказаної в заголовку прикладу 10д сполуки в 15мл абсолютного і диметилсульфоксиду і перемішують ще протягом 12 год. при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин при 22°C по краплях додають до 900мл ацетону, при цьому вказана в заголовку сполука випадає у вигляді безбарвного осаду. Цей осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, розчиняють у 200мл дистильованої води і потім значення рН цього розчину встановлюють точно на 7,2 за допомогою 1-молярного ідкого натрію. Отриманий таким шляхом водний розчин, який містить продукт, для знесолювання і для відділення низькомолекулярних компонентів тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Отриманий у результаті ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 6,33г (92,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату із вмістом води 7,38%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,48 H 4,13 N 6,65 F 19,16 S 1,90 Gd 9,33 Na 1,36

виявл.: C 39,52 H 4,12 N 6,67 F 19,70 S 1,89 Gd 9,30 Na 1,41

Приклад 12

а) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3,5-

бісбензилоксикарбоніламінобензойної кислоти

20г (47,5ммоль) 3,5-

бісбензилоксикарбоніламінобензойної кислоти (синтез відповідно до методу, [описаному в Skulnick Harvey I., Johnson Paul D., Aristoff Paul A., Morris Jeanette K., Lovasz Kristine D. і ін., J. Med. Chem., 40, 7, (1997), стор.1149-1164], а також 4,78г (47,5ммоль) триетиламіну розчиняють у суміші розчинників, що складається з 125мл сухого тетрагідрофурану і 125мл сухого діоксану. Після охолодження до -15°C при перемішуванні по краплях повільно додають розчин 6,56г (48 ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 30мл сухого тетрагідрофурану, при цьому внутрішню температуру слід підтримувати нижче -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв. при -15°C по краплях при -20°C додають розчин 58,6г (47,5ммоль) 1-аміно-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-3-оксоперфтортридекану і 4,78г (47,5ммоль) триетиламіну в 100мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом однієї години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 200мл і однократно водою порцією 300мл. Після сушіння органічної фази над

сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 10:5:1) як елюенту.

Вихід: 36,2г (82,5% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 46,82 H 3,27 N 4,55 F 34,97

виявл.: C 47,21 H 3,31 N 4,61 F 34,48

б) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3,5-діамінобензойної кислоти

30,0г (32,4ммоль) отриманого в прикладі 12а амід розчиняють у 300мл етанолу і змішують з 1,2г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 300мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого жовтуватого масла.

Вихід: 20,12г (94,8% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 36,66 H 2,77 N 6,41 F 49,28

виявл.: C 36,07 H 2,87 N 6,23 F 49,43

в) N-(3-окса-1Н,1Н,2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридецил)амід 3-Н-(1-О-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-5-амінобензойної кислоти

10,95г (18,30ммоль) 1-карбоксиметилуксис-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання відповідно до патенту DE 19728954 Cl] розчиняють у 150мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 2,09г (18,3ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 3,78г (18,3ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4 год. при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом 3 год. по краплях повільно додають розчин 24,0г (36,6ммоль, 2 молярних еквіваленти в перерахунку на використовувану кількість карбонової кислоти) отриманої в прикладі 12б діаміносполуки в 350мл диметилформаміду. Далі перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 13:1). Таким шляхом одержують 16,8г (74,3% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. За рахунок підвищення полярності елюенту зміною співвідношення між н-гексаном і ізопропанолом до 5:1 у наступних хроматографічних фракціях рекуперують у цілому 10,15г діаміносполуки, яка не прореагувала, з прикладу 12б, яку знову можна

використовувати в реакції відповідно до розглянутої вище методики.

Елементний аналіз:

розр.: C 54,42 H 4,40 N3,40 F 26,13

виявл.: C 54,32 H 4,49 N3,48 F 25,94

г) N-(3-окса-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-перфтортридецил)амід 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-5-амінобензойної кислоти

Аналогічно до методу синтезу сполуки, вказаної в заголовку прикладу 226, у результаті гідрогенлізу 12,0г (9,70ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 12в, з використанням 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) у суміші етанолу і води (у співвідношенні 9:1) після переробки одержують 8,08г (96,7% від теорії) вказаної вище у заголовку сполуки у вигляді в'язкого масла жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,64 H 3,28 N 4,88 F 37,49

виявл.: C 37,32 H 3,17 N 4,97 F 37,55

д) N-(3-окса-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-перфтортридецил)амід 3-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-5-N-[2-[4-(3-оксапропіоніл)феніл]-2-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклодекан-10-іл]оцтова кислота} бензойної кислоти, Gd-комплекс, натрієва сіль

13,6г (19,2ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 12г) описаного в прикладі 23д Gd-комплексу і 0,81г безводного хлориду літію (19,2ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 2,2г (19,2ммоль) і з 7,5г (8,7ммоль) вказаної в заголовку прикладу 12г сполуки, розчиненої в 50мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,96г (19,2ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 11,51г (84,5% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,77%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 40,05 H 3,94 N 6,29 F 20,71 Gd 10,08 Na 1,47

виявл.: C 39,98 H 4,00 N 6,31 F 20,73 Gd 10,11 Na 1,42

Приклад 13

а) 3,5-біс(бензилоксикарбоніламіно)-1-{N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]} бензамід

10г

(23,75ммоль)

3,5-

бісбензилоксикарбоніламінобензойної кислота (синтез відповідно до методу, [описаному в Skulnick Harvey I., Johnson Paul D., Aristoff Paul A., Morris Jeanette K., Lovasz Kristine D. і ін., J. Med. Chem., 40, 7 (1997), стор.1149-1164], а також 2,39г (23,75ммоль) триетиламіну розчиняють у суміші розчинників, що складається з 60мл сухого тетрагідрофурану і 70мл сухого діоксану. Після охолодження до -15°C при перемішуванні по краплях повільно додають розчин 3,28г (24ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної і кислоти в 20мл сухого тетрагідрофурану, при цьому внутрішній температура не перевищує -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв. при -15°C по краплях при -20°C додають розчин 23,0г (23,75ммоль) перфтороктилсульфонілпіперазину і 2,39г (23,75ммоль) триетиламіну в 50мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, і а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 200мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 300мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють і вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 15:5:1) як елюенту.

Вихід: 18,35г (79,6% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, і Елементний аналіз:

розр.: C 43,31 H 2,80 N 5,77 F 33,27 S 3,30

виявл.: C 43,21 H 2,75 N 5,61 F 33,38 S 3,22

б) 3,5-діаміно-1-{N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]}бензамід 9,70г (10,0ммоль) отриманого в прикладі 13а аміду розчиняють у 100мл етанолу і змішують з 0,4г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 150мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого жовтуватого масла.

Вихід: 6,9г (98,2% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 32,49 H 2,15 N 7,98 F 45,98 S 4,56

виявл.: C 32,56 H 2,17 N 8,09 F 45,63 S 4,61

в) N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-аміно-3-N-(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)бензойної кислоти

5,48г (9,15ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 C1] розчиняють у 100мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,04г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,89г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при

0°C, а потім протягом 4 год. при кімнатній температурі. Після повторного охолодження до 0°C протягом 3 год. по краплях повільно додають розчин з 12,85г (18,30ммоль, 2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) описаної в прикладі 136 діаміносполуки в 250мл диметилформаміду. Після цього перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 100мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат промивають двічі 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 13:1). Таким шляхом одержують 8,14г (69,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла. За рахунок підвищення полярності елюенту зміною в процесі хроматографії співвідношення між його компонентами (н-гексаном і ізопропанолом) до 6:1 у наступних хроматографічних фракціях рекуперують у цілому ще 4,36г діаміносполуки з прикладу 136, яка не прореагувала, яку знову можна використовувати в реакції відповідно до розглянутої вище методики.

Елементний аналіз:

розн.: C 51,49 H 4,01 N 4,37 F 25,17 S 2,50

виявл.: C 51,60 H 4,19 N 4,28 F 25,14 S 2,44

г)

N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 5-аміно-3-N-(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)бензойної кислоти

Аналогічно до методу, описаному для синтезу вказаної в заголовку прикладу 136 сполуки, у результаті гідрогенлізу 6,4г (5,0ммоль) вказаної в 5 заголовку прикладу 13в сполуки з використанням 0,3г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) у суміші етанолу і води (у співвідношенні 8:1) після переробки одержують 4,43г (96,2% від теорії) вказаної вище у заголовку сполуки у вигляді в'язкого масла жовтого кольору.

Елементний аналіз:

розн.: C 35,15 H 2,95 N 6,07 F 35,01 S 3,48

виявл.: C 35,32 H 3,02 N 5,89 F 35,05 S 3,58

д)

N-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-N-(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)-5-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазацикло до декан] бензойної кислоти, 15 Gd-комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 13г) 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 0,37г безводного хлориду літію (8,8ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,7г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 13г сполуки, розчиненої в 40мл абсолю-

тного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12 год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 5,36г (87,4% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,77%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 36,01 H 3,61 N 8,22 F 21,05 Gd 10,25 S 2,09

виявл.: C 35,87 H 3,70 N 8,22 F 20,91 Gd 10,18 S 2,16

Приклад 14

а) Діамід 1,4,7-триазаегіган-1,7-біс(2-Нетрифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину)

100г (107,9ммоль) отриманої в прикладі la карбонової кислоти і 26,1г (226,59ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 500мл диметилформаміду, при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 46,7г (226,59ммоль) і потім перемішують протягом 3 год. при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 5,57г (53,95ммоль) діетилентриаміну в 60мл диметилформаміду і перемішують протягом 2 год. при 0°C, а потім протягом 12 год. при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок після цього хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 15:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етанолу).

Вихід: 26,0г (58,8% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 52,74 H 5,78 N 11,96 F 13,90

виявл.: C 52,66 H 5,89 N 11,88 F 14,02

б)

1,7-біс(2-N-трифторацетил-6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізін)діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазаептан

До розчину з 20г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 14а діаміду в суміші, що містить 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу, при 0°C в атмосфері азоту додають 16,18г (27,0ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [одержання згідно із DE 19603033], розчине-



ної в 50мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін], залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 15:1). Таким шляхом одержують 24,74г (72,4% від теорії, у перерахунку на кількість використуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 42,01 Н 3,96 F 31,19 N 8,00 S 2,29

виявл.: С 41,92 Н 4,07 F 31,22 N 7,87 S 2,34

в) 1,7-біс(6-N-бензілоксикарбоніл-L-лізін)діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

22,0г (15,7ммоль) отриманої в прикладі 146 сполуки розчиняють у 100мл етанолу і при 0°C цей розчин протягом 40хв. барботують газоподібним аміаком. Після цього перемішують протягом 4год. при 0°C, а потім протягом 3год. при кімнатній температурі і досуха концентрують у вакуумі при температурі бані 40°C. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 20:10:1) як елюенту.

Вихід: 12,92г (98,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 44,22 Н 4,64 N 9,38 S 2,68 F 27,03

виявл.: С 44,31 Н 4,72 N 9,30 S 2,74 F 26,99

г) 1,7-біс[6-N-бензілоксикарбоніл-2-N-(1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-L-лізін]діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

5,47г (9,15ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-O-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 Cl] розчиняють у 80мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,05г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,9г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год. при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом 3год. по краплях повільно додають розчин 7,65г (9,15ммоль) отриманої в прикладі 14в аміносполуки в 50мл диметилформаміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 100мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 50мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 17,01г (78,9% від теорії, у перерахунку на кількість використуваної карбонової кислоти) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 59,13 Н5,43 N 4,76 F 13,71 S 1,36

виявл.: С 59,22 Н 5,39 N 4,85 F 13,70 S 1,40

д) 1,7-біс[2-N-(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізін]діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан

15,0г (6,36ммоль) отриманої в прикладі 14м аміду розчиняють у 150мл етанолу і змішують з 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 100мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого жовтуватого масла.

Вихід: 8,54г (97,2% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: С 39,13 Н 5,04 N 8,11 F 23,38 S 2,32

виявл.: С 39,07 Н 4,98 N 8,18 F 23,40 S 2,30

е) 1,7-біс[2-N-(1-O-α-D-карбонілметилманотраноза)-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізін]діамід-4-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-1,4,7-триазагептан, дигадолінієвий-комплекс

Перемішану суспензію 5,7г (9,06ммоль) 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 в 75мл абсолютного диметилсульфоксиду при 70°C змішують з 0,68г (15,9ммоль) хлориду літію. Після 30-хвилинного перемішування при 70°C прозорий реакційний розчин порціями змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,83г (15,9ммоль) і реакційну суміш витримують ще протягом 1год. при цій температурі. Після охолодження до 0°C змішують з 4,52г (23,85ммоль) дициклогексилкарбодііміду і реакційний розчин перемішують ще протягом 1год. при 0°C, а потім протягом 12год. при 22°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин N-гідроксисукцинімідоефіру Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти при 22°C по краплях змішують з розчином 2,84г (2,06ммоль) вказаної в заголовку прикладу 14д сполуки в 15мл абсолютного диметилсульфоксиду і потім перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин по краплях додають при 22°C до 500мл ацетону, при цьому вказана в заголовку сполука випадає у вигляді безбарвного осаду. Цей осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, розчиняють у 200мл дистильованої води і для знесолювання і для відділення низькомолекулярних компонентів тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Отриманий у результаті ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 4,80г (89,6% від теорії, у перерахунку на кількість використуваного амінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату зі вмістом

води 8,98%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 38,28 Н 4,84 N 9,68 F 12,40 S 1,23 Gd 12,07

виявл.: С 38,20 Н 4,91 N 9,77 F 12,45 S 1,19 Gd 12,10

Приклад 15

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-ол-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-1,4,7,10-тетраазациклодекан

До розчину 10,75г (24,4ммоль) 1,7-біс[бензилоксикарбоніл]-1,4,7,10-тетраазациклодекану в суміші, яка складається з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу, при 0°C в атмосфері азоту додають 16,56г (24,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 15д сполуки, розчиненої в 150мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін], залишають на ніч при кімнатній температурі для перемішування і потім концентрують у вакуумі. Отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 12:1). Таким шляхом одержують 17,22г (64,3% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) моноаміду, а також 3,8г (8,8% від теорії) діаміду як побічний продукт. Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 43,41 Н 3,92 F 29,18 N 7,59 S 2,60

виявл.: С 43,52 Н 4,07 F 29,24 N 7,67 S 2,55

б) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-ол-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-0-бензилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклодекан

10,0г (13,4ммоль) отриманої в прикладі 10в карбонової кислоти і 3,24г (28,1ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 100мл диметилформаміду, при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 5,8г (28,1ммоль) і потім перемішують протягом 3год. при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 14,83г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 15а сполуки в 100мл диметилформаміду і перемішують протягом 2год. при 0°C, а потім протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти).

Вихід: 18,3г (78,2% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 55,11 Н 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

виявл.: С 54,87 Н 4,85 N 4,92 F 18,55 S 1,86

в) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-ол-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклодекан

17,0г (9,75ммоль) отриманої в прикладі 14б сполуки розчиняють у 150мл етанолу, змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 75мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 10,76г (99,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 38,78 Н 4,61 N 7,54 F 8,97 S 2,88

виявл.: С 38,86 Н 4,65 N 7,41 F 29,02 S 2,92

г) 1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-Оа-комплекс-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)-4-[2-N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-2-оксаацетил]-10-[1-О-α-D-6-карбонілпентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклодекан

24,86г (39,46ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 15в) описаного [в заявці DE 19728954 Cl] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбоксі-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 1,67г безводного хлориду літію (39,46ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 200мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 4,53г (39,46ммоль) і з 10,0г (8,97ммоль) вказаної в заголовку прикладу 14в сполуки, розчиненої в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 8,14г (39,46ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 16,37г (79,3% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 7,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 38,01 Н 4,61 N 9,58 F 13,81 S 1,37 Gd 13,45

виявл.: С 37,92 Н 4,55 N 9,58 F 13,77 S 1,31 Gd

13,48

д) Моно[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-оксапентан-1,5-дикарбонової кислоти

25г (44,0ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину розчиняють у 150мл тетрагідрофурану, змішують при кімнатній температурі з ангідридом дигліколевої кислоти загальною кількістю 5,1г (44,0ммоль) і отриманий таким шляхом реакційний розчин протягом 12год. кип'ятять зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури концентрують досуха й отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/2-пропанолу (у співвідношенні 16:1) як елюенту

Вихід: 27,94г (92,8% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 58,52 Н 4,27 N 1,98 S<sub>2</sub>,26 F 22,80

виявл.: С 58,42 Н 4,41 N 1,80 S 2,28 F 23,02

Приклад 16

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-(10-[1-О-β-D-6-карбонілпентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилглюкопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан)

У 750мл сухого тетрагідрофурану розчиняють 68,5г (91,79ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 Cl] і потім додають 9,25г (91,79ммоль) триетиламіну. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі і при перемішуванні по краплях повільно додають розчин 12,64г (92,5ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 150мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв. при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 101,6г (91,79ммоль) вказаної в заголовку прикладу 15а сполуки і 9,25г (91,79ммоль) триетиламіну в 500мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 450мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 300мл і однократно водою порцією 400мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/гексану/2-пропанолу (у співвідношенні 10:20:1) як елюенту.

Вихід: 130,6г (81,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 55,11 Н 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

виявл.: С 55,20 Н 5,09 N 4,91 F 18,48 S 1,80

б) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-

оїл-5-[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

110,0г (63,08ммоль) отриманої в прикладі 16а сполуки розчиняють у 1000мл етанолу, змішують з 5,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, після чого промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 92,61г (99,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: С 52,10 Н 5,12 N 5,70 F 21,89 S 2,17

виявл.: С 52,20 Н 5,09 N 5,71 F 21,87 S 2,20

в) 1,7-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигадолінієвий комплекс

55,4г (88,0 ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента з прикладу 33 г) 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 3,7г безводного хлориду літію (88,0ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 500мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 10,1г (88,0 ммоль) і з 29,5г (20,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 16б сполуки, розчиненої в 200мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 18,2г (88,0ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 35,96г (76,9% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,98%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: С 38,01 Н 4,61 N 8,22 F 13,81 Gd 13,45 S 1,37

виявл.: С 37,87 Н 4,70 N 8,22 F 13,90 Gd 13,48 S 1,36

Приклад 17

а) 5-(етоксикарбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-α-D-манопіранозид

Аналогічно до методу, описаному в літературі для синтезу арилглюкопіранозидів [J. Conchie і G.A.

Lewy, "Methods in Carbohydrate Chemistry (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 90, стор.345-347 (1963)] у результаті взаємодії 156,2г (400 ммолів) пентаацетату D-манози у вигляді суміші  $\alpha,\beta$ -аномерів (співвідношення між  $\alpha$  і  $\beta$  становить 4:1) [синтез 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил- $\alpha,\beta$ -D-манопіранози див. у M.L. Wolfrom і A. Thompson, "Methods in Carbohydrate Chemistry" (під ред. R.L. Whistler, M.L. Wolfrom і J.N. BeMiller), вид-во Academic Press, New York, т.II, 53, стор.211-215 (1963)] з 67мл (400 ммолів) етилового ефіру 6-гідроксигексанової кислоти і 60,8мл (520 ммолів) хлориду олова(IV) у 1,2-дихлоретані загальною кількістю 600мл після очищення колонковою хроматографією (елюент: гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 2:1) одержують 100,05г (51% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла. Дані  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопічного аналізу отримані таким шляхом вказаної в заголовку сполуки свідчать про те, що ця сполука являє собою тільки чистий  $\alpha$ -аномер.

Елементний аналіз:

розн.: С 52,94 Н 6,77

виявл.: С 52,80 Н 6,78

б) 5-(карбоксі)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манопіранозид

Перемішану суспензію 141,0г (289 ммолів) вказаної в заголовку прикладу 17а сполуки в 200мл діоксану при кімнатній температурі й одночасно інтенсивному перемішуванні порціями змішують з вискодисперсним порошковим гідроксидом калію загальною кількістю 238,5г (4,26 моля). Реакційну суміш для підвищення її розмішуваності змішують ще з 200мл діоксану й отриману в результаті суспензію потім нагрівають до температури кипіння і при цій температурі протягом двох годин по краплях змішують з бензилбромідом загальною кількістю 372мл (3,128 моля). Після проведення реакції протягом 4год. при 110°C, а потім протягом 12год. при кімнатній температурі реакційну суміш для переробки повільно зливають у суміш води з льодом загальною кількістю 2,5л і водну фазу потім повністю екстрагують діетиловим ефіром. Після промивання отриманої таким шляхом ефірної фази і наступного її сушіння над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією і діетиловий ефір відганяють у вакуумі. Після цього надлишок бензилброміду кількісно відганяють з реакційної суміші у вакуумі, який створюється масляною помпою, при температурі масляної бані 180°C. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 172,2г (91,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 75,68 Н 7,16

виявл.: С 75,79 Н 7,04

в) 5-[(карбоксі)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\alpha$ -D-манотранозид]-N-гідроксисукцинімідоєфір 60,0г (91,5 ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 17б, розчиняють у 750мл диметилфо-

рмایدі і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 10,4г (91,5 ммолів). Далі охолоджують до 0°C і додають 18,9г (91,5 ммолів) дициклопексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год. при кімнатній температурі. Розчинник відганяють у вакуумі, отриманий залишок змішують з 100мл етилового ефіру оцтової кислоти і охолоджують до 0°C. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/гексану (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 61,23г (89,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 70,29 Н 6,57 N 1,86

виявл.: С 70,39 Н 5,64 N 1,91

г) Метиловий ефір 2,6-біс{6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O- $\alpha$ -D-6-карбонілпентил-(2,3,4,6-тетра-О-бензил)манопіраноза]-L-лізину}

До охолодженого до 0°C розчину з 4,26г (18,30 ммолів, 0,5 молярних еквіваленти в перерахунок на кількість використовуваної карбонової кислоти) дигідрохлориду метилового ефіру L-лізину (який постачається фірмою Bachem) і 4,05г (40,26 ммолів) триетиламіну в 100мл диметилформаміду по краплях додають розчин 27,51г (36,6 ммолів) вказаної в заголовку прикладу 17в сполуки в 150мл диметилформаміду. Після завершення цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 39,56г (75,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 72,88 Н 7,31 N 1,95

виявл.: С 72,90 Н 7,29 N2,02

д) 2,6-біс[6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O- $\alpha$ -D-6-карбонілпентил-(2,3,4,6-тетра-О-бензил)манопіраноза]-L-лізину]

У 150мл етанолу розчиняють 30,0г (20,92 ммолів) отриманої в прикладі 17г сполуки. Далі додають розчин 4г (100,0 ммолів) гідроксиду натрію в 10мл дистильованої води і перемішують протягом 3год. при 50°C. Згідно із хроматограмою тонкошарової хроматографії омилена є кількісним. Після цього суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 13:1). Таким шляхом одержують 25,56г (88,5% від теорії) вказаної в заголовку спо-

луки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 72,88 H 7,31 N 1,95

виявл.: C 72,78 H 7,33 N 1,96

е) N-гідроксисукцинімідоєфір 2,6-біс[6-N<sub>ε</sub>-2-N<sub>α</sub>-[1-O-α-D-6-карбонілпентил-(2,3,4,6-тетра-О-бензил)манопіраноза]-L-лізину]

14,0г (9,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 17д, розчиняють у 100мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,04г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,89г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год. при кімнатній температурі. Далі розчинник відганяють у вакуумі, отриманий залишок змішують з 100мл етилового ефіру оцтової кислоти і охолоджують до 0°C. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 12,94г (92,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 71,40 H 7,05 N 2,74

виявл.: C 71,39 H 7,14 N 2,81

ж) 1,7-(1,4,7-триазагептан)діамід 2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(6-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

До охолодженого до 0°C розчину 0,47г (4,57ммоль) діетилентриаміну в 25мл диметилформаміду по краплях повільно додають розчин 14,0г (9,15ммоль; 2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного аміну) вказаної в заголовку прикладу 17е сполуки в 100мл диметилформаміду. Після завершення цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 200мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 50мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 9,53г (71,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 72,79 H 7,42 N 3,36

виявл.: C 72,90 H 7,39 N 3,32

з) Метиловий ефір 2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N-(бензилоксикарбоніл)-L-лізину

20,8г (35,6ммоль)

2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти, а також 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну розчиняють у 200мл диметилформаміду і додають 4,09г (35,6ммоль) N-гідроксисукциніміду. Далі охолоджують до 0°C і додають 7,34г (35,6ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Після цього перемішують протя-

гомгодини при 0°C, а потім протягом 4год. при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом 10хв. по краплях додають розчин 11,77г (35,6ммоль) гідрохлориду метилового ефіру 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину і 4,0г (40,0ммоль) триетиламіну в 100мл диметилформаміду. Суміш перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 100мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 27,43г (88,0% від теорії) безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 38,41 H 3,45 N 4,80 F 36,89 S 3,66

виявл.: C 38,45 H 3,38 N 4,88 F 37,02 S 3,71

і)

2-N<sub>α</sub>-{[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміноацетил]-6-N<sub>ε</sub>-(бензилоксикарбоніл)-L-лізину}

У 150мл етанолу розчиняють 25,0г (28,55ммоль) отриманої в прикладі 17з сполуки. Далі додають розчин 4г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 10мл дистильованої води і перемішують протягом 3год. при 50°C. Згідно із хроматограмою тонкошарової хроматографії омилення є кількісним. Після цього досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 10:1). Таким шляхом одержують 22,73г (92,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,64 H 3,28 N 4,88 F 37,49 S 3,72

виявл.: C 37,65 H 3,38 N 4,88 F 37,52 S 3,73

к)

1,4,7-триазагептан-4-[2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N-бензилоксикарбоніл]-L-лізінамід-1,7-біс[2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізіндіамід]

15,33г (17,8ммоль) вказаної в заголовку прикладу 17і сполуки, а також 1,80г (17,8ммоль) триетиламіну розчиняють у 250мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження реакційного розчину до температури в інтервалі від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,6ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 50мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв. при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 52,0г (17,8ммоль) вказаної в заголовку прикладу 17ж сполуки і 1,80г (17,8ммоль) триетиламіну в 300мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом

двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 500мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 200мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 54,6г (81,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 65,09 Н 6,45 N 3,72 F 8,58 S 0,85

виявл.: С 65,13 Н 4,41 N 3,69 F 8,52 S 0,90

л) 1,4,7-триазагептан-4-{2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил}-L-лізінамід-1,7-біс[2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізіндіамід]

50,0г (13,28ммоль) отриманої в прикладі 17к сполуки розчиняють у 500мл етанолу, змішують з 4,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (приблизно 400мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 26,85г (93,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 45,85 Н 6,35 N 6,44 F 14,86 S 1,47

виявл.: С 45,76 Н 6,35 N 6,41 F 14,92 S 1,39

м) 1,4,7-триазагептан-4-{2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-іппентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізінамід-1,7-біс[2,6-N,N'-біс[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізіндіамід]}, гадолінієвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 17л) описаної [в заявці DE 19728954 Cl] у прикладі 3lh Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,37г безводного хлориду літію (8,8ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) із 1,84г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 17л сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільт-

ровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 8,77г (78,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,43%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 43,98 Н 5,97 N 7,54 F 11,59 Gd 5,64 S 1,15

виявл.: С43,97 Н6,02 N 7,62 F 11,61 Gd 10,18 S 1,15

Приклад 18

а) Метилловий ефір 2-N<sub>α</sub>-6-N<sub>ε</sub>-біс[1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізіну]

10,95г (18,30ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 Cl] розчиняють у 150мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 2,09г (18,3ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 3,78г (18,3ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год. при кімнатній температурі. Далі охолоджують до 0°C і протягом години по краплях додають розчин 2,13г (9,15ммоль, 0,5 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваної карбонової кислоти) дигідрохлориду метилового ефіру L-лізіну (поставляється фірмою Bachem) і 2,02г (20,13ммоль) триетиламіну в 70мл диметилформаміду. Після завершення цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 10,05г (82,3% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 71,94 Н 6,79 N 2,10

виявл.: С 71,90 Н 6,79 N 2,09

б) 2-N<sub>α</sub>-6-N<sub>ε</sub>-біс[1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізін

Аналогічно до методу, описаному в прикладі 17д для синтезу вказаної в його заголовку сполуки, у результаті омилання 15г (11,23ммоль) метилового ефіру сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18а, одержують 13,89г (93,6% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 71,80 Н 6,71 N 2,12

виявл.: С 71,84 Н 6,69 N 2,15

в) N-гідроксисукцинімідоефір 2-N<sub>α</sub>-6-N<sub>ε</sub>-біс[1-O-

$\alpha$ -DB-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

12,09г (9,15ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 18б, розчиняють у 100мл диметилформаміду і змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,04г (9,15ммоль). Далі охолоджують до 0°C і додають 1,89г (9,15ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 0°C, а потім протягом 4год. при кімнатній температурі. Далі розчинник відганяють у вакуумі, отриманий залишок змішують з 100мл етилового ефіру оцтової кислоти і охолоджують до 0°C. Сечовину, що випала в осад, відфільтровують і отриманий фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий таким шляхом смолянисто-маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексан (у співвідношенні 1:20) як елюенту.

Вихід: 12,24г (94,4% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 70,27 H 6,47 N 2,96

виявл.: C 70,31 H 6,44 N 3,01

г)

[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-карботлметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)]-L-лізил]-L-лізину

19,0г (13,4ммоль) отриманої в прикладі 18в N-гідроксисукцинімідоєфіру карбонової кислоти розчиняють у 75мл диметилформаміду і при 0°C по краплях змішують з охолодженим до 0°C розчином 11,13г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 18в сполуки в 50,0мл диметилформаміду. Отриманий реакційний розчин перемішують ще протягом 2год. при 0°C, а потім протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім розчинник відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок хроматографують на силікагелі [елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 28:1, при цьому хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи в процесі хроматографії частку використовуваного в елюенті його полярного компонента (у даному випадку етанолу)].

Вихід: 25,28г (88,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 59,10 H 5,34 N 3,94 F 15,13 S 1,50

виявл.: C 59,18 H 5,35 N 4,02 F 15,15 S 1,56

д)

[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил]-L-лізину

20,0г (9,37ммоль) отриманої в прикладі 18г сполуки розчиняють у 200мл етанолу, змішують з 1,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (дві-

чі порціями приблизно по 100мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 11,62г (97,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 38,50 H 4,65 N 6,57 F 25,25 S 2,51

виявл.: C 38,46 H 4,65 N 6,51 F 25,23 S 2,52

е)

[1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклодекан]-2-N-[[2,6-N,N'-біс(1-O- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил]-L-лізину, Gd-комплекс

9,98г (15,84ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 18д) описаного [в заявці DE 19728954 Cl] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7-триоцтової кислоти і 0,67г безводного хлориду літію (15,84ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,82г (15,84ммоль) і з 9,19г (7,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 18д сполуки, розчиненої в 50мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,27г (15,84ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для одночасного очищення від можливо ще присутніх у ньому низькомолекулярних компонентів піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 11,85г (87,2% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,54%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 38,12 H 4,64 N 8,15 F 20,38 S 1,70 Gd 8,32

виявл.: C 38,16 H 4,59 N 8,18 F 20,37 S 1,68 Gd 8,28

Приклад 19

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-1,4,7,10-тетраазациклодекан

До розчину 10,75г (24,4ммоль) 1,7-біс[бензилоксикарбоніл]-1,4,7,10-тетраазациклодекану в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 12,74г (24,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 19ж сполуки, розчиненої в 150мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-

етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін], залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 16:1). Таким шляхом одержують 15,89г (69,0% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) моноаміду, а також 3,8г (8,8% від теорії) діаміду як побічний продукт. Вказану в заголовку сполуку виділяють у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 45,77 Н 3,95 F 34,19 N 5,93  
виявл.: С 45,72 Н 4,01 F 34,22 N 5,88

б) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-10-[1- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етил-2,3,4,6-тетра-О-ацетилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

7,09г (13,4ммоль) N-гідроксисукцинімідоефіру 3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тіо- $\alpha$ -D-манопіранозил)пропіонової кислоти (одержання відповідно до методу, описаному [в J. Haensler і ін., *Bioconjugate Chem.* 4, 85 (1993); Chipowsky S. і Lee Y.C., *Synthesis of 1-thio-aldosides*, *Carbohydrate Research* 31 (1973), стор.339-346]) розчиняють у 100мл диметилформаміду і при 0°C по краплях змішують з попередньо охолодженим до 0°C розчином 12,65г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу 19а сполуки в 100мл диметилформаміду. Суміш перемішують протягом 2год. при 0°C, а потім протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку, який потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти).

Вихід: 16,23г (88,9% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 46,70 Н 4,36 N 4,11 F 23,69 S 2,35  
виявл.: С 46,66 Н 4,35 N 4,12 F 23,65 S 2,30

в) 1-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-7-[1- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етил-2,3,4,6-тетра-О-ацетилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

15,0г (11,0 ммоль) отриманої в прикладі 19б сполуки розчиняють у 150мл етанолу, змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями по 75мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 11,56г (96,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: С 40,59 Н 4,33 N 5,12 F 29,50 S 2,93  
виявл.: С 40,63 Н 4,35 N 5,11 F 29,52 S 2,92

г) 1-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-

перфтортридеканоїл)-7-[1- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-1,4,7,10-тетраазациклододекан

10,0г (9,13ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19в, суспендують у 100мл абсолютноного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год. при кімнатній температурі дані контролю за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 4:1) вказують уже на кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією, після чого промивають метанолом і отриманий таким шляхом метанольний фільтрат переганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий маслянистий залишок очищають колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: дихлорметан/н-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 15:20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти). Дані <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічного аналізу вказаної в заголовку сполуки дозволяють на основі величини констант взаємодії J<sub>1,2</sub>=0,9Гц зробити однозначний висновок про наявність  $\alpha$ -конфігурації в аномерному центрі D-манопіранози. Подібна  $\alpha$ -конфігурація є єдиною присутньою в центрі аномерної конфігурацією, тобто кількість можливо утвореного аномеру вказаної в заголовку сполуки з  $\beta$ -конфігурацією лежить тим самим нижче порога виявлення при <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопічному аналізі. Відповідно до цього вказану вище в заголовку сполуку одержують тільки у вигляді чистого аномера з  $\alpha$ -конфігурацією.

Вихід: 8,28г (98,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розрах.: С 37,59 Н 4,24 N 6,05 F 34,85 S 3,46  
виявл.: С 37,57 Н 4,28 N 6,02 F 34,85 S 3,44

д) 1-(3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканоїл)-7-[1- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дидадолінієвий комплекс

2,48г (3,94ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента з прикладу 19г) описаного [в заявці DE 19728954 Cl] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекано-1,4,7-триоцтової кислоти і 167мг безводного хлориду літію (3,94ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 40мл абсолютноного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 453мг (3,94ммоль) і з 980мг (0,895ммоль) вказаної в заголовку прикладу 19г сполуки, розчиненої в 10мл абсолютноного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 814мг (3,946ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протя-



гом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 1,32г (69,1% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 7,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 37,43 H 4,45 N 9,12 F 15,02 S 1,49 Gd 14,63

виявл.: C 37,42 H 4,50 N 9,18 F 15,07 S 1,51 Gd 14,58

е) трет-Бутиловий ефір 3-окса-2Н,2Н,4Н,4Н,5Н,5Н-перфтортридеканової 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-бутил амонію. Після цього 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 використовувану кількість спиртового компонента) трет-бутилового ефіру бромової кислоти і перемішують ще протягом 2год. при 0°C. Отриманий таким шляхом реакційний розчин перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі і потім для переробки змішують з етиловим ефіром оцтової кислоти загальною кількістю 500мл і з 250мл води. Органічну фазу відокремлюють і двічі промивають водою. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють 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

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

20,0г (34,58ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 19е, при кімнатній температурі суспендують при перемішуванні в 200мл суміші, що складається з метанолу і 0,5-молярного їдкого натрію в пропорції 2:1, і потім нагрівають до 60°C. Після проведення реакції протягом 12год. при 60°C прозору реакційну суміш для її переробки нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоніт видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий у результаті

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

Приклад 20

а) Метиловий ефір 6-бензилоксикарбоніл-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

До 8,0г (24,4ммоль) гідрохлориду метилового ефіру ε-карбонілоксибензил-L-лізину (постачається фірмою Bachem), розчиненого в суміші з 150мл тетрагідрофурану, 15мл хлороформу і 2,62г (26,0ммоль) триетиламіну, при 0°C в атмосфері азоту по краплях додають 16,18г (27,0ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти, одержання згідно [із DE 19603033], розчиненої в 50мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Після цього концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 15:1). Таким шляхом одержують 17,0г (79,6% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного первинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 38,41 H 3,45 F 36,89 N 4,80 S 3,66

виявл.: C 38,42 H 3,47 F 36,92 N 4,87 S 3,64

б) Метиловий ефір 2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину 15,0г (20,23ммоль) отриманої в прикладі 20а сполуки розчиняють у 200мл етанолу, змішують з 800мг каталізатора Перлмана (20%-ний Pd на активованому вугіллі) і гідрують до поглинання розрахункової кількості водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 14,68г (97,9% від теорії)

Елементний аналіз:

розр.: C 32,40 H 3,26 F 43,56 N 5,67 S 4,32

виявл.: C 32,42 H 3,27 F 43,60 N 5,67 S 4,34

в) Метиловий ефір 6-(1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

У 500мл сухого тетрагідрофурану розчиняють 21,31г (35,6ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-O-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE 19728954 Cl], а також 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну. Після охолодження реакційного розчину до температури в інтервалі від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,6ммоль) ізобутилового ефіру хлор-

мурашиної кислоти в 75мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв. при -15°C по краплях при -20°C повільно додають розчин 26,39г (35,6ммоль) вказаної в заголовку прикладу 206 сполуки і 3,60г (35,6ммоль) триетиламіну в 100мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл.

Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:10) як елюенту.

Вихід: 38,12г (81,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 49,92 Н 3,92 N 2,53 F 29,18 S 2,90

виявл.: С 49,99 Н 4,11 N 2,69 F 29,22 S 3,01

г) 6-(1-О-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізін

27,65г (20,92ммоль) отриманої в прикладі 20в сполуки розчиняють у 250мл метанолу. Далі додають розчин 4,0г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 10мл дистильованої води і перемішують протягом 3год. при 50°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує на вже кількісне омилення метилового ефіру. Після цього суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/хлороформ/ізопропанол у співвідношенні 15:10:1). Таким шляхом одержують 24,31г (88,9% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 51,46 Н 4,70 N 3,21 F 24,71 S 2,45

виявл.: С 51,49 Н 4,71 N 3,19 F 24,72 S 2,41

д) 6-(1-О-α-D-карбонілметилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізін

20,0г (15,30ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 20г, розчиняють у суміші з 250мл 2-пропанолу і 25мл води і змішують з 1,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі і тиску водню одна атмосфера. Далі каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200мл метанолу і реакційний продукт осаджують змішуванням з діетиловим ефіром загальною кіль-

кістю 800мл. Після відділення отриманої таким шляхом твердої речовини вакуум-фільтрацією її сушать у вакуумі при 50°C.

Вихід: 14,32г (99,0% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розн.: С 35,56 Н 3,84 N 4,44 S 3,39 F 34,15

виявл.: С 35,58 Н 3,81 N 4,45 S 3,40 F 34,17

е) N-{2-гідроксипроп-3-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклодекан-10-іл]}амід 6-(1-О-α-D-карбонілметилманопіраноза)-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину, Gd-комплекс

7,48г (7,91ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 20д, при 40°C розчиняють у 50мл диметилсульфоксиду і додають 1,00г (8,70ммоль) N-гідроксисукциніміду. Далі охолоджують до 20°C і додають 1,795г (8,7ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Після цього перемішують протягом години при 20°C, а потім протягом 4год. при 40°C. Далі при цій температурі протягом 10хв. по краплях додають розчин 4,53г (7,91ммоль) гадолінієвого комплексу 10-(2-гідрокси-3-амінопропіл)-4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклодеканіну [одержання див. у WO 97/02051] у 20мл диметилсульфоксиду. Суміш перемішують протягом години при 40°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману таким шляхом суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолування і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,71г (81,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,97%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: С 35,16 Н 4,16 N 7,45 F 21,48 Gd 10,46 S 2,13

виявл.: С 35,17 Н 4,20 N 7,42 F 21,49 Gd 10,48 S 2,09

Приклад 21

а) Метилловий ефір 6-N-[1-О-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

5,23г (8,0 ммоль) описаного в прикладі 10в 5-(карбокси)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду, 1,3г (8,0ммоль) 1-гідроксибензотриазолу і 2,6г (8,0ммоль) тетрафторборату 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (ТБТУ; фірма Pebos Limited, Великобританія) розчиняють у 75мл ДМФ і перемішують протягом 15хв. Цей розчин потім змішують з 5,16мл (30ммоль) N-етилдіізопропіламіну і з 5,93г (8,0ммоль) описаного в прикладі 20б аміну і перемішують протягом 1,5 днів при кімнатній температурі. Для переробки розчинник відганяють у

вакуумі до одержання сухого залишку, який потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 30:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етилового ефіру оцтової кислоти).

Вихід: 9,70г (88,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 52,29 H 4,97 N 3,05 F 23,43 S 2,33

виявл.: C 52,33 H 4,95 N 3,12 F 23,50 S 2,30

б) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізин

9,0г (12,40ммоль) отриманої в прикладі 21а сполуки розчиняють у 150мл метанолу. Далі додають розчин 2,48г (62,0ммоль) гідроксиду натрію в 15мл дистильованої води і перемішують протягом 3год. при 50°C. Контроль за протіканням реакції тонкошаровою хроматографією вказує вже на кількісне омилання метилового ефіру після закінчення вказаного вище часу реакції. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти й органічну фазу двічі екстрагують розведеним водним розчином лимонної кислоти порціями по 100мл. Після сушіння над сульфатом натрію фільтрують і досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/хлороформ/ізопропанол у співвідношенні 25:10:1). Таким шляхом одержують 15,88г (93,9% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 51,95 H 4,88 N 3,08 F 23,67 S 2,35

виявл.: C 51,99 H 4,91 N 3,09 F 23,70 S 2,33

в) 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізин

13,0г (9,52ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21б, розчиняють у суміші з 150мл 2-пропанолу і 25мл води і додають 1,0г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12год. при тиску водню 1 атмосфера і кімнатній температурі. Після цього каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/хлороформ/ізопропанол у співвідношенні 15:10:1). Таким шляхом одержують 9,09г (95,1% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 37,10 H 4,22 N 4,19 F 32,18 S 3,10

виявл.: C 37,09 H 4,21 N 4,19 F 32,20 S 3,13

г) N-{2-гідроксипроп-3-іл-[1,4,7,10-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]} амід 6-N-[1-O- $\alpha$ -D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-2N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину, Gd-комплекс

5 7,93г (7,91ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, розчиняють при 40°C у 75мл диметилсульфоксиду і змішують з 1,00г (8,70 мо-

ля) N-гідроксисукциніміду. Далі охолоджують до кімнатної температури і додають у цілому 1,795г (8,7ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після цього перемішують протягом години при 20°C, а потім протягом 4год. при 40°C. До цього розчину активованого складного ефіру сполуки, вказаної в заголовку прикладу 21в, потім при 40°C протягом 10хв. по краплях додають розчин 4,53г (7,91ммоль) гадолінієвого комплексу 10-(2-гідрокси-3-амінопропіл)-4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклододеканіну [одержання див. у WO 97/02051] у 20мл диметилсульфоксиду. Суміш перемішують протягом години при 40°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Отриману таким шляхом суспензію потім змішують з достатньою кількістю суміші ацетон/2-пропанол (у співвідношенні 2:1) до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, після чого промивають етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать, розчиняють у воді, дициклогексилсечовину, яка не розчинилася, відфільтровують і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,71г (78,8% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 36,97 H 4,52 N 7,19 F 20,71 Gd 10,08 S 2,06

виявл.: C 37,02 H 4,50 N 7,22 F 20,69 Gd 10,08 S 2,09

Приклад 22

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-{4-[2,3-біс(N,N-біс(трет-бутилоксикарбонілметил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-2-N-(1- $\alpha$ -D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину

5,25г (7,72ммоль) тетра-трет-бутилового ефіру 1-(4-карбоксиметоксибензил)-ЕДТК [див. патент US 4622420] і 781мг (7,72ммоль) триетиламіну розчиняють у 50мл метилхлориду. Далі протягом 5хв. при -15°C по краплях додають розчин 1,16г (8,5ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 10мл метилхлориду і перемішують ще протягом 20хв. при -15°C. Після цього розчин охолоджують до -25°C, протягом 30хв. по краплях додають розчин 7,07г (7,72ммоль) вказаної в заголовку прикладу 10д сполуки і 2,12г (21,0ммоль) триетиламіну в 70мл тетрагідрофурану і потім 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: 9,60г (79,0% від теорії) безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 46,39 Н 5,55 N 5,32 F 20,45 S 2,03

виявл.: С 46,42 Н 5,51 N 5,29 F 20,49 S 2,09

б) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-{4-[2,3-біс(N,N-біс(карбоксиметил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-2-N-(1-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину

9,0г (5,70ммоль) отриманої в прикладі 22а сполуки розчиняють у 150мл метанолу. Далі додають розчин 4,0г (100,0ммоль) гідроксиду натрію в 25мл дистильованої води і перемішують протягом 6год. при 60°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує на вже кількісне омилення тетра-трет-бутилового ефіру після закінчення вказаного вище часу реакції. Після цього суміш досуха концентрують у вакуумі, отриманий залишок розчиняють у теплих умовах у 50мл диметилсульфоксиду і потім змішують з достатньою кількістю суміші ацетону з етиловим ефіром оцтової кислоти (у співвідношенні 1:1) до повного осадження вказаної вище в заголовку сполуки, після чого отриманий таким шляхом осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етиловим ефіром оцтової кислоти, сушать, розчиняють у воді, значення рН розчину, який містить продукт, встановлюють на 3,5 з допомогою 1-молярної соляної кислоти, відфільтровують можливо присутні нерозчинні компоненти і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 6,76г (87,6% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,30%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 39,89 Н 4,09 N 6,20 F 23,84 S 2,37

виявл.: С 39,92 Н 4,15 N 6,22 F 23,92 S 2,29

в) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-{4-[2,3-біс(N,N-біс(карбоксилатометил)аміно)пропіл]феніл}-3-оксапропіоніл-2-N-(1-α-D-карбонілметилманопіраноза)-L-лізину, Мп-комплекс, динатрієва сіль

3,0г (2,22ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 22б, розчиняють при температурі кипіння в 150мл суміші води з етанолом (у співвідношенні 3:1) і при 80°C порціями змішують з 0,25г (2,22ммоль) карбонату марганцю(II). Після цього отриманий таким шляхом реакційний розчин протягом 5год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури суміш розчинників повністю відганяють у вакуумі й отриманий залишок розчиняють у суміші 200мл дистильованої води з n-бутанолом (у співвідношенні 1:1). Далі значення рН при інтенсивному перемішуванні встановлюють на 7,2 змішуванням з 1н. їдким натрієм. Після повного відгону n-

бутанола у вакуумі водну фазу, що залишилися, для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 3,19г (99,0% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,08%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 37,23 Н 3,54 F 22,25 Mn 3,78 N 5,79 Na 3,17 S 2,21

виявл.: С 37,30 Н 3,49 F 22,29 Mn 3,81 N 5,76 Na 3,19 S 2,18

Приклад 23

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-бензилоксикарбоніламіноглутарової кислоти

Перемішаний розчин 25,0г (94,96ммоль) ангідриду 3-N-(бензилоксикарбоніл)глутарової кислоти [синтез згідно із Hatanaka Minoru, Yamamoto Yu-ichi, Nitta Hajime, Ishimaru Toshiyasu, TELEAY; Tetrahedron Lett., EN, 22, 39 (1981), crop. 3883-3886] у 150мл абсолютного тетрагідрофурану при перемішуванні по краплях змішують з розчином 53,97г (95,0ммоль) 1-

перфтороктилсульфонілпіперазину в 150мл тетрагідрофурану й отриманий таким шляхом реакційний розчин протягом 12год. кип'яють зі зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури концентрують досуха й отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням дихлорметану/2-пропанолу (у співвідношенні 20:1) як елюенту.

Вихід: 75,80г (96,0% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 36,11 Н 2,67 N 5,05 S 3,86 F 38,84

виявл.: С 36,12 Н 2,61 N 5,08 S 3,88 F 38,82

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-аміноглутарової кислоти

31,50г (37,88ммоль) отриманого відповідно до приклада 23б сполуки розчиняють у 300мл етанолу, змішують з 2,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню при тиску водню 1 атмосфера.

Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білого жовтого в'язкого масла.

Вихід: 25,22г (95,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 29,28 Н 2,31 N 6,03 S 4,06 F 46,31

виявл.: С 29,32 Н 2,29 N 6,08 S 4,08 F 46,28

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-N-(1-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)глутарової кислоти

21,52г (18,96ммоль) 1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранозиду [одержання за методом, описаним в патенті DE

19728954 Cl] розчиняють при кімнатній температурі в 100мл абсолютного диметилформаміду і при 0°C змішують з 2,56г (22,2ммоль) N-гідроксисукциніміду, а потім з 4,55г (22,2ммоль) дициклогексилкарбодііміду. Після проведення реакції протягом 60хв. при 0°C і протягом 3год. при 22°C дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, відфільтровують і отриманий так шляхом прозорого розчин активованого ефіру вказаної вище у заголовку сполуки при 0°C по краплях повільно додають до перемішаного розчину 13,22г (18,96ммоль) сполуки з прикладу 236 у 100мл диметилформаміду. Після проведення реакції протягом 12год. при кімнатній температурі розчинник відганяють у вакуумі й отриманий залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти, після чого сечовину відфільтровують і органічний фільтрат двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл, однократно 100мл 10%-ного водного розчину лимонної кислоти й однократно 200мл води. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:15) як елюенту.

Вихід: 21,39г (88,3% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 49,81 H 4,10 N 3,29 F 25,27 S 2,51

виявл.: C 49,89 H 4,11 N 3,32 F 25,22 S 2,51

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]моноамід 3-N-(1-α-D-карбонілметилманопіраноза)глутарової кислоти

19,55г (15,30ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23в, розчиняють у суміші з 250мл 2-пропанолу і 25мл води і змішують з 1,5г паладієвого каталізатора (10%-ного Pd на активованому вугіллі). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі і тиску водню одна атмосфера. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі. Залишок розчиняють у 200мл метанолу і реакційний продукт осаджують змішуванням з діетиловим ефіром загальною кількістю 800мл. Після відділення отриманої таким шляхом твердої речовини вакуум-фільтрацією її сушать у вакуумі при 40°C.

Вихід: 17,49г (97,5% від теорії) аморфної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розн.: C 32,73 H 3,08 N 4,58 S 3,49 F 35,20

виявл.: C 32,68 H 3,15 N 4,55 S 3,50 F 35,17

д) 3-N-(1-α-O-карбонілметилманопіраноза)глутарова кислота-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід-5-N-{2-гідроксипроп-3-іл-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазаціклододекан-10-іл]} амід, Gd-комплекс

14,43г (15,84ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 23г, і 0,67г безводного хлориду літію (15,84ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 100мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-

гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,82г (15,84ммоль) і з розчином 9,08г (15,84ммоль) гадолінієвого комплексу 10-(2-гідрокси-3-амінопропіл)-4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазаціклододеканіну [одержання див. у WO 97/02051] у 50мл диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,27г (15,84ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для одночасного очищення від низькомолекулярних компонентів, які можливо ще присутні у ньому, піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 18,71г (80,2% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,87%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 34,24 H 3,83 N 7,61 F 21,92 S 2,18 Gd 10,67

виявл.: C 34,26 H 3,79 N 7,58 F 21,87 S 2,18 Gd 10,68

Приклад 24

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)]-L-лізил-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

До розчину 27,0г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 15а вторинного аміну в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 33,04г (25,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 18в сполуки, розчиненої в 250мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ

[2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 45,87г (78,0% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 59,30 H 5,39 F 13,40 N 4,65 S 1,33

виявл.: C 59,32 H 5,37 F 13,37 N 4,70 S 1,34

б) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил-1,4,7,10-тетраазаціклододекан

24,1г (10,0 ммоль) отриманої в прикладі 24а і вказаної в його заголовку сполуки розчиняють у

250мл етанолу і змішують з 1,4г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню, після чого каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Продукт одержують у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 12,80г (90,1% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: C 39,72 H 4,89 F 22,73 N 7,88 S 2,26

виявл.: C 39,72 H 4,87 F 22,77 N 7,90 S 2,24

в) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза)]-L-лізил-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигадолінієвий-комплекс

5,54г (8,8ммоля, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 246) 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 0,37г (8,8ммоля) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоля) і з 5,68г (4,0ммоля) вказаної в заголовку прикладу 246 сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоля) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 8,52г (80,6% від теорії; у перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 6,09%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 38,61 H 4,76 N 9,53 F 12,21 Gd 11,89 S 1,12

виявл.: C 38,57 H 4,82 N 9,52 F 12,21 Gd 11,93 S 1,15

Приклад 25

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-10-{2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза))-L-лізил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

До розчину 27,0г (24,4ммоля) отриманого в прикладі 15а вторинного аміну в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в

атмосфері азоту додають 35,80г (25,0ммолів) вказаної в заголовку прикладу 17д сполуки, розчиненої в 250мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоля) ЕЕДХ

[2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 49,48г (80,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 60,47 H 5,79 F 12,80 N 4,44 S 1,27

виявл.: C 60,52 H 5,77 F 12,77 N 4,50 S 1,30

б) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза)]-L-лізил-1,4,7,10-тетраазациклододекан

25,2г (10,0ммолів) отриманої в прикладі 25а і вказаної в його заголовку сполуки розчиняють у 250мл етанолу і змішують з 1,8г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню, після чого каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Продукт одержують у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 14,11г (92,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: C 49,60 H 7,20 F 21,17 N 7,34 S 2,10

виявл.: C 49,62 H 7,17 F 21,20 N 7,30 S 2,14

в) 1-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-7-[2,6-N,N'-біс(1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза)]-L-лізил-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигадолінієвий комплекс

5,54г (8,8ммоля, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 25б) 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 0,37г (8,8ммоля) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоля) і з 6,10г (4,0ммоля) вказаної в заголовку прикладу 25б сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоля) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину,

яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,26г (84,0% від теорії; у перерахунку на кількість використовуваного діамінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,89%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 40,52 H 5,16 N 9,15 F 11,72 Gd 11,41 S 1,16

виявл.: C 40,57 H 5,20 N 9,12 F 11,69 Gd 11,43 S 1,18

Приклад 26

а)

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

19,02г (50,0ммоль) α-N-(бензилоксикарбоніл)-ε-N'-(трет-бутилоксикарбоніл)-L-лізину (постачається фірмою Bachem) розчиняють у 150мл абсолютного тетрагідрофурану. Далі при 0°C по краплях додають 8,31г (50,0ммоль) карбонілдімідазолу і 5,03г (50,0ммоль) триетиламіну, розчинених у 75мл сухого тетрагідрофурану, і протягом 10хв. перемішують при цій температурі. Потім при 0°C по краплях додають розчин 48,42г (50,0ммоль) перфтороктилсульфонілпіперазину і 5,03г (50,0ммоль) триетиламіну в 250мл сухого тетрагідрофурану. Після перемішування протягом ночі тетрагідрофуран відганяють у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 15:1). Таким шляхом одержують 49,48г (80,4% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 40,01 H 3,79 N 6,02 F 34,70 S 3,45

виявл.: C 40,07 H 3,82 N 6,02 F 34,67 S 3,48

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-бутилоксикарбоніл-L-лізину

30,0г (32,2ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26а, розчиняють у 300мл ізопропанолу і змішують з 1,5г каталізатора Перлмана (20%-ний гідроксид паладію на вугіллі). Після цього гідрують протягом 10год. при кімнатній температурі, при цьому контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією вказує вже на кількісне гідрогенолітичне відщеплення бензилоксикарбоніллахисної групи після закінчення вказаного вище часу реакції. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 25,13г (98,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 34,68 H 3,67 F 40,55 N 7,03 S 4,03

виявл.: C 34,72 H 3,70 F 40,60 N 7,01 S 3,98

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-бутилоксикарбоніл-2-N-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етил-2,3,4,6-тетра-О-ацетил манопіраноза]-L-лізину

15,53г (35,60ммоль) 3-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тіо-α-D-манопіранозил)пропіонової кислоти [одержання згідно із J. Haensler і ін., Bioconjugate Chem. 4 (1993), с.85; Chipowsky S. і Lee Y.C., Synthesis of 1-thio-aldosides, Carbohydrate Research 31 (1973), стор.339-346], а також 3,60г (35,60ммоль) триетиламіну розчиняють у 300мл сухого тетрагідрофурану. Після охолодження реакційного розчину до температури в межах від -15 до -20°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 4,92г (35,60ммоль) ізобутилового ефіру хлормурашиної кислоти в 75мл сухого тетрагідрофурану, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала -10°C. Після проведення реакції протягом 15хв. при -15°C по краплях при 20°C повільно додають розчин 28,35г (35,60ммоль) вказаної в заголовку прикладу 226 сполуки і 3,60г (35,60ммоль) триетиламіну в 200мл сухого тетрагідрофурану. Після проведення реакції протягом години при -15°C, а потім протягом двох годин при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок хроматографують на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:25) як елюенту.

Вихід: 34,21г (79,1% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розн.: C 39,54 H 4,23 N 4,61 F 26,58 S 5,28

виявл.: C 39,49 H 4,21 N 4,59 F 26,52 S 5,31

г)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-трет-бутилоксикарбоніл-2-N-[1-S-α-D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-L-лізину

29,93г (24,64ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 26в, суспендують у 400мл абсолютного метанолу і при 5°C змішують з каталітичною кількістю метаноляту натрію. Після проведення реакції протягом 3год. при кімнатній температурі контроль за протіканням реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: хлороформ/метанол у співвідношенні 9:1) указує на вже кількісне перетворення. Для переробки прозорий реакційний розчин нейтралізують змішуванням з катіонообмінною смолою Amberlite® IR 120 (H<sup>+</sup>-форма), іоні видаляють вакуум-фільтрацією й отриманий таким шляхом метанольний фільтрат відганяють у вакуумі до одержання сухого залишку. Отриманий аморфний залишок очищають хроматографією на силікагелі з використанням 2-пропанолу/етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:1:15) як елюенту.

Вихід: 23,42г (90,8% від теорії) безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 36,72 Н 4,14 N 5,35 F 30,85 S 6,13

виявл.: С 36,69 Н 4,11 N 5,35 F 30,82 S 6,11

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-L-лізину

20,93г (20,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 26г сполуки при 0°C розчиняють при інтенсивному перемішуванні в суміші з 50мл трифтороцтової кислоти і 100мл дихлорметану і перемішують протягом 10хв. при цій температурі. Після цього суміш досуха упарюють у вакуумі і залишок розчиняють у 150мл води. Значення рН цього водного розчину, який містить продукт, встановлюють на 9,5, додаючи по краплях 2-молярний водний їдкий натрій. Далі водний розчин, який містить продукт, для знесолювання і для одночасного очищення від можливо ще присутніх у ньому низькомолекулярних компонентів піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 17,79г (94,2% від теорії) вільного аміну у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 3,09%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 34,26 Н 3,73 N 5,92 F 34,12 S 6,77

виявл.: С 34,26 Н 3,79 N 5,88 F 34,07 S 6,80

е) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-S- $\alpha$ -D-(2-карбоніл)етилманопіраноза]-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізину, гадолінієвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 26д) 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 0,37г безводного хлориду літію (8,8ммоль) при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,78г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 26д сполуки, розчиненої в 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилася, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на заве-

ршення ліофілізують.

Вихід: 5,17г (83,0% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,43%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 35,45 Н 4,07 N 8,09 F 20,72 Gd 10,09 S 4,11

виявл.: С 35,50 Н 4,01 N 8,12 F 20,68 Gd 10,13 S 4,14

Приклад 27

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилглюкопіраноза)-L-лізину

8,02г (13,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку описаного [в заявці DE 19728954 Cl] прикладу 46а [1-карбоксиметилокси-2,3,4,6-тетра-О-бензил- $\beta$ -D-глюкопіранозид] і 3,24г (28,14ммоль) N-гідроксисукциніміду розчиняють у 100мл диметилформаміду і при 0°C порціями змішують з N,N'-дициклогексилкарбодіімідом загальною кількістю 5,80г (28,14ммоль). Потім перемішують протягом 3год. при цій температурі. До отриманого таким шляхом розчину активованого складного ефіру по краплях додають охолоджений до 0°C розчин 11,13г (13,4ммоль) вказаної в заголовку прикладу ів сполуки, розчиненої в 50мл диметилформаміду, і перемішують протягом 2год. при 0°C, а потім протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки дициклогексилсечовину, яка випала в осад, відфільтровують і потім відганяють розчинник до одержання сухого залишку. Отриманий таким шляхом залишок потім хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1; хроматографію проводять з використанням градієнта розчинника, безперервно збільшуючи частку етанолу).

Вихід: 12,67г (67,0% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного і високов'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 52,77 Н 4,50 N 3,97 F 22,89 S 2,27

виявл.: С 52,75 Н 4,61 N 3,98 F 22,94 S 2,26

б) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметилглюкопіраноза)-L-лізину

11,52г (8,17ммоль) отриманої в прикладі 27а сполуки розчиняють у 100мл етанолу, змішують з 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (тричі порціями приблизно по 40мл) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 7,36г (98,4% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: С 34,07 Н 3,63 N 6,11 F 35,24 S 3,50

виявл.: С 34,11 Н 3,59 N 6,08 F 35,23 S 3,52

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(1-O- $\beta$ -D-карбонілметилглюкопіраноза)-6-N-[1,4,7-



трис(карбоксилатометил)-10-(аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізину, Gd-комплекс

9,98г (15,84ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 276) 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 0,67г (15,84ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 80мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,82г (15,84ммоль) і з 7,25г (7,19ммоль) вказаної в заголовку прикладу 276 сполуки, розчиненої в 30мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 3,27г (15,84ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 9,11г (83,0% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 4,02%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,37 H 4,02 N 8,25 F 21,13 S<sub>2</sub>,10 Gd 10,29

виявл.: C 35,42 H 4,07 N 8,18 F 21,09 S 2,06 Gd 10,34

Приклад 28

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-L-лізину

10,0г (11,46ммоль) отриманої в прикладі 16 сполуки розчиняють у 100мл етанолу, змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 8,85г (97,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 30,31 H 2,54 N 7,07 F 47,95 S 4,05

виявл.: C 30,36 H 2,50 N 7,11 F 47,99 S 4,00

б) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-трифторацетил-6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

До охолодженого до 0°C розчину 29,0г (36,6ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 28а, і 4,05г (40,26ммоль) триетиламіну в 100мл диметилформаміду по краплях додають розчин 27,51г (36,6ммоль) вказаної в заголовку прикладу

17в сполуки в 150мл диметилформаміду. Після завершення цього додавання перемішують ще протягом години при 0°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш упарюють у вакуумі досуха і залишок розчиняють у 300мл етилового ефіру оцтової кислоти. Компоненти, що не розчинилися, відфільтровують і фільтрат двічі промивають 5%-ним водним розчином соди порціями по 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 25:1). Таким шляхом одержують 42,05г (80,4% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 50,42 H 4,51 N 7,96 F 26,59 S 2,24

виявл.: C 50,38 H 4,50 N 7,91 F 26,62 S 2,20

в) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентил-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза]-L-лізину

20,0г (14,0ммоль) отриманої в прикладі 28б сполуки розчиняють у 150мл етанолу. Далі додають розчин 2,8г (70,0ммоль) гідроксиду натрію в 25мл дистильованої води і перемішують протягом 0,5год. при 50°C. Згідно із хроматограмою тонкошарової хроматографії до цього моменту часу відбувається кількісне відщеплення захисної групи. Потім суміш досуха концентрують у вакуумі і шляхом багатократної спільної перегонки з етанолом видаляють сліди води. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 16,66г (89,3% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 52,25 H 4,91 N 4,20 F 24,22 S 2,41

виявл.: C 52,30 H 4,90 N 4,18 F 24,22 S 2,38

г) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-L-лізину

15,0г (11,25ммоль) отриманої в прикладі 28в сполуки розчиняють у 150мл суміші етанолу і води в співвідношенні 10:1 і змішують з 1,0г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню при кімнатній температурі і при тиску водню одна атмосфера. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, залишок промивають сумішшю етанолу і води (у співвідношенні 10:1) і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 10,77г (98,4% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 37,04 H 4,25 N 5,76 F 33,20 S 3,30

виявл.: C 37,06 H 4,20 N 5,81 F 33,19 S 3,30

д) [1-(4-

перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1-O-α-D-(5-карбоніл)пентилманопіраноза]-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізину, Gd-комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного аміно-

вого компонента з прикладу 28г) 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 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,89г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 28г сполуки, розчиненої в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 4,81г (75,9% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 8,98%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: С 37,15 Н 4,39 N 7,96 F 20,38 Gd 9,92 S 2,02

виявл.: С 37,27 Н 4,40 N 8,02 F 20,31 Gd 10,00 S 1,98

Приклад 29

а) 1,7-біс(бензилоксикарбоніл)-4-(1-О-β-О-карбонілметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилгалактопіраноза)-10-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-1,4,7,10-тетраазацикло до декан

До розчину 27,0г (24,4ммоль) отриманого в прикладі 15а вторинного аміну в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу при 0°C в атмосфері азоту додають 35,80г (25,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 17д сполуки, розчиненої в 250мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,6ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Потім досуха концентрують у вакуумі й отримане масло хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/ізопропанол у співвідношенні 20:1). Таким шляхом одержують 32,11г (78,0% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного вторинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розн.: С 54,09 Н 4,72 F 19,14 N 4,98 S 1,90

виявл.: С 54,12 Н 4,77 F 19,17 N 5,03 S 1,90

б) 1-(1-О-β-О-карбонілметилгалактопіраноза)-7-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-1,4,7,10-тетраазациклододекан

30,0г (17,77ммоль) отриманої в прикладі 29а і вказаної в його заголовку сполуки розчиняють у 250мл етанолу і змішують з 3,0г катализатора Перлмана (20%-ного Pd/C). Після цього гідрують до кількісного поглинання водню, після чого катализатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Продукт одержують у вигляді високов'язкого масла жовтого кольору.

Вихід: 17,89г (95,1% від теорії).

Елементний аналіз:

розн.: С 36,30 Н 4,09 F 30,50 N 7,94 S 3,03

виявл.: С 36,26 Н 4,12 F 30,46 N 7,90 S 3,04

в) 1-(1-О-β-D-карбонілметилгалактопіраноза)-7-{3-оксапентан-1,5-дикарбонова кислота-1-оїл-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід}-4,10-біс[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-1,4,7,10-тетраазациклододекан, дигодолінєвий комплекс

5,54г (8,8ммоль, 4,4 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 29б) 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 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 2,11г (2,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 29б сполуки, розчиненої в 25мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону до повного осадження вказаної вище у заголовку сполуки, осад відокремлюють вакуум-фільтрацією, сушать, розчиняють у воді, відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась, і фільтрат для знесолювання і для очищення від низькомолекулярних компонентів пропускають через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да) Ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 3,29г (72,2% від теорії; у перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 5,99%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: С 36,84 Н 4,37 N 9,82 F 14,15 Gd 19,63 S 1,40

виявл.: С 36,87 Н 4,40 N 9,82 F 14,09 Gd 19,59 S 1,38

Приклад 30

а) Метилловий ефір 3-(1-О-α-D-2,3,4,6-тетра-О-бензилманопіраноза)-2-N-бензилоксикарбоніл-L-серину

У 500мл сухого ацетонітрилу розчиняють 21,42г (39,61ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-бензил-α-D-манопіранози [одержання згідно із F. Kong і ін., J. Carbohydr. Chem., 16, 6 (1997), стор.877-890]. Піс-

ля охолодження реакційного розчину до 5°C при цій температурі по краплях при перемішуванні повільно додають розчин 13,23г (59,52ммоль) триметилсилілового ефіру трифторметансульфонові кислоти в 30мл ацетонітрилу, а потім розчин 20,06г (79,21ммоль) метилового ефіру N-бензилоксикарбоніл-L-серину (постачається фірмою Bachem) у 50мл ацетонітрилу, при цьому швидкість краплинного додавання повинна бути такою, щоб внутрішня температура не перевищувала 10°C. Після проведення реакції протягом 15год. при кімнатній температурі реакційний розчин досуха концентрують у вакуумі. Отриманий залишок розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти і двічі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію порціями по 100мл і однократно водою порцією 200мл. Після сушіння органічної фази над сульфатом натрію сіль відокремлюють вакуум-фільтрацією й етиловий ефір оцтової кислоти відганяють у вакуумі. Отриманий маслянистий залишок очищають на силікагелі з використанням етилового ефіру оцтової кислоти/н-гексану (у співвідношенні 1:5) як елюенту.

Вихід: 23,60г (76,8% від теорії) вказаної вище в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 71,21 H 6,37 N 1,81

виявл.: C 71,19 H 6,41 N 1,79

б) 3-(1-O- $\alpha$ -D-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-N-бензилоксикарбоніл-L-серин

10,0г (12,90ммоль) отриманої в прикладі 30а сполуки розчиняють у суміші з 20мл метанолу, 20мл води і 50мл тетрагідрофурану. Далі при кімнатній температурі додають 0,47г (19,35ммоль) гідроксиду літію, розчиненого в 25мл дистильованої води, і потім перемішують протягом 6год. при 60°C. Контроль за перебігом реакції тонкошаровою хроматографією (елюент: метиленхлорид/метанол у співвідношенні 10:1) вказує на вже кількісне омилання метилового ефіру з прикладу 30а після закінчення вказаного вище часу реакції. Для переробки розчин, який містить продукт, досуха концентрують у вакуумі й отриманий залишок у теплих умовах (приблизно 60°C) розчиняють у 250мл етилового ефіру оцтової кислоти. Після цього отриману таким шляхом етилацетатну фазу двічі промивають 15%-ний водною соляною кислотою порціями по 50мл і однократно дистильованою водою порцією 100мл. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і досуха упарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі (елюент: н-гексан/етиловий ефір оцтової кислоти в співвідношенні 5:1). Таким шляхом одержують 8,40г (85,7% від теорії) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 70,94 H 6,22 N 1,84

виявл.: C 70,97 H 6,30 N 1,78

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-(1-O- $\alpha$ -D-2,3,4,6-тетра-O-бензилманопіраноза)-2-N-бензилоксикарбоніл-L-серину

До 13,86г (24,40ммоль) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого

згідно із DE 19603033], розчиненого в суміші з 150мл тетрагідрофурану і 15мл хлороформу, при 0°C в атмосфері азоту по краплях додають 20,57г (27,0ммоль) отриманої відповідно до прикладу 30б карбонової кислоти, розчиненої в 50мл тетрагідрофурану. Після цього при 0°C порціями додають у цілому 18,0г (36,60ммоль) ЕЕДХ [2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін] і залишають на ніч для перемішування при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин концентрують у вакуумі й отримане винятково в'язке масло хроматографують на силікагелі з використанням суміші н-гексан/ізопропанол (у співвідношенні 15:1) як елюенту. Таким шляхом одержують 17,0г (79,6% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваного первинного аміну) вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 51,53 H 4,23 N 3,15 F 25,65 S 2,41

виявл.: C 51,48 H 4,27 N 3,10 F 25,71 S 2,35

г) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-(1-O- $\alpha$ -D-манопіраноза)-L-серину

15,0г (11,41ммоль) отриманої відповідно до прикладу 30в сполуки розчиняють у 200мл етанолу і змішують з 1,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C). Після цього реакційний розчин гідрують при кімнатній температурі в атмосфері водню (1атм.) доти, поки не припиниться поглинання водню (приблизно протягом 8год.). Для переробки каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, ретельно промивають етанолом (двічі порціями приблизно по 100мл) і етанольний фільтрат, який містить продукт, досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді високов'язкого і безбарвного масла.

Вихід: 8,79г (94,0% від теорії).

Елементний аналіз:

розр.: C 30,78 H 3,20 N 5,13 F 39,41 S 3,91

виявл.: C 30,87 H 3,14 N 5,19 F 39,50 S 3,88

д) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 3-(1-O- $\alpha$ -D-манопіраноза)-2-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-серину, Gd-комплекс

Перемішану суспензію 5,7г (9,06ммоль, відповідає 1,5 молярних еквівалентів у перерахунку на кількість використовуваної сполуки, вказаної в заголовку прикладу 30г (первинного аміну)) описаного [в заявці DE 19728954 C1] у прикладі 31h Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти в 75мл абсолютного диметилсульфоксиду при 70°C змішують з 0,68г (15,9ммоль) хлориду літію. Після 30-хвилинного перемішування при 70°C прозорий реакційний розчин порціями змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,83г (15,9ммоль) і реакційну суміш витримують ще протягом 1год. при 70°C. Після охолодження реакційного розчину до 10°C змішують з 4,52г (23,85ммоль) дициклогексилкарбодііміду і реакційний розчин перемішують ще протягом 1год. при 0°C, а потім протягом 12год. при 22°C. Отриманий таким шляхом розчин N-

гідроксисукцинімідоефіру Gd-комплексу 10-(4-карбокси-1-метил-2-оксо-3-азабутил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триоцтової кислоти потім по краплях змішують при 22°C з розчином 4,94г (6,03ммоль) вказаної в заголовку прикладу 30г сполуки в 15мл абсолютного диметилсульфоксиду і після цього перемішують ще протягом 12год. при кімнатній температурі. Для переробки реакційний розчин при 22°C по краплях повільно додають до суміші розчинників, що складається з 250мл ацетону і 250мл 2-пропанолу, при цьому вказана в заголовку сполука протягом 12год. повністю випадає в осад при 10°C у вигляді м'якого жовтого коагюляту. Надосадовий елюент обережно декантують і маслянистий продукт розчиняють у 200мл дистильованої води, при цьому такий продукт повністю переходить у розчин з утворенням водного розчину вказаної вище в заголовку сполуки, що має ясно-жовте забарвлення. Далі цей водний розчин, що містить продукт, спочатку фільтрують через мембранний фільтр, а потім для знесолювання і для відділення низькомолекулярних компонентів його тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Отриманий у результаті ретентат на завершення ліофілізують.

Вихід: 8,63г (80,2% від теорії, у перерахунку на кількість використовуваної сполуки, вказаної в заголовку прикладу 30г) у вигляді безбарвного ліофілізату зі вмістом води 7,65%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 33,57 H 3,80 N 7,83 F 22,57 Gd 10,99 S 2,24

виявл.: C 33,57 H 3,76 N 7,82 F 22,63 Gd 11,06 S,18

Приклад 31

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-глюконозил]-L-лізину

До перемішаного розчину 4,98г (6,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, у 40мл абсолютного диметилсульфоксиду при кімнатній температурі по краплях додають розчин 13,3г (37,2ммоль) O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-D-глюконо-1,5-лактону [лактобіонолактон; одержання згідно із (а) Williams T.J., Plessas N.R., Goldstein I.J., Carbohydr. Res. 67, Cl. (1978); (б) Kobayashi K., Sumitomo H, Ina Y., Polym. J. 17 (1985), с.567; (в) Hiromi Kitano, Katsuko Sohda і Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 6 (1995), стор.131-134] у 40мл абсолютного диметилсульфоксиду. Отриманий таким шляхом реакційний розчин потім перемішують протягом 14год. при 40°C. Для переробки розчин змішують при кімнатній температурі з 500мл абсолютного 2-пропанолу, отриманий безбарвний осад відокремлюють вакуум-фільтрацією за допомогою фрити G4 і потім ретельно промивають абсолютним 2-пропанолом загальною кількістю 250мл. Отриману таким шляхом тверду речовину далі розчиняють у 300мл дистильованої води і тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану YM3 (AMICON®, гранична проникність: 3000Да). Подібна триразова ультра-

фільтрація дозволяє відокремити від цільового продукту надлишок лактобіонолактону, а також можливо ще присутні низькомолекулярні компоненти. Осад на ультрафільтраційній мембрані в завершення повністю розчиняють у 300мл дистильованої води і ліофілізують.

Вихід: 6,51г (92,7% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

Вміст води: 10,03%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розрах.: C 38,98 H 4,05 N 4,79 F 27,58 S 2,74

виявл.: C 39,04 H 4,09 N 4,82 F 27,61 S2.71

б)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-глюконозил]-L-лізину

5,0г (4,27ммоль) отриманої в прикладі 31а сполуки розчиняють у 100мл етанолу, змішують з 0,5г каталізатора Перлмана (20%-ний Pd/C) і гідрують до кількісного поглинання водню при тиску водню 1 атмосфера. Після цього каталізатор видаляють вакуум-фільтрацією, потім промивають етанолом і досуха концентрують у вакуумі. Таким шляхом одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного і в'язкого масла.

Вихід: 4,36г (98,5% від теорії).

Елементний аналіз:

розрах.: C 34,76 H 3,99 N 5,40 F 31,51 S 3,09

виявл.: C 34,78 H 4,04 N 5,34 F 31,51 S 3,15

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[O-β-D-галактопіранозил-(1→4)-глюконозил]-6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(3-аза-4-оксо-5-метил-5-ілпентаноїл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан]-L-лізину, Gd-комплекс

5,54г (8,8ммоль, 2,2 молярних еквіваленти в перерахунку на кількість використовуваного амінового компонента з прикладу 31б) 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 0,37г (8,8ммоль) безводного хлориду літію при 40°C розчиняють при перемішуванні в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду і при цій температурі змішують з N-гідроксисукцинімідом загальною кількістю 1,01г (8,8ммоль) і з 3,85г (4,0ммоль) вказаної в заголовку прикладу 31б сполуки, розчиненої в 60мл абсолютного диметилсульфоксиду. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин змішують з 1,82г (8,8ммоль) N,N'-дициклогексилкарбодііміду і перемішують протягом 12год. при кімнатній температурі. Отриману суспензію потім змішують з достатньою кількістю ацетону/2-пропанолу (у співвідношенні 1:1) до повного осадження вказаної вище в заголовку сполуки й осад відокремлюють вакуум-фільтрацією. Отриманий таким шляхом осад потім розчиняють у 300мл води і відфільтровують дициклогексилсечовину, яка не розчинилась. Фільтрат тричі піддають ультрафільтрації через ультрафільтраційну мембрану AMICON® YM-3 (гранична проникність: 3000Да). Подібна триразова ультрафільтрація дозволяє відокремити від цільового продукту надлишок Gd-комплексу, а також можливо ще присутні низькомолекулярні компоненти. Осад на ультрафільтраційній мем-

брані в завершення повністю розчиняють у 500мл дистильованої води і ліофілізують.

Вихід: 4,64г (70,4% від теорії) у вигляді безбарвного ліофілізату.

H<sub>2</sub>O-вміст (при використанні реактиву Карла Фішера): 10,08%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,70 H 4,22 N 7,65 F 19,59 Gd 9,54 S 1,95

виявл.: C 35,77 H 4,17 N 7,71 F 19,61 Gd 9,60 S 1,99

#### Приклад 32

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексанол)-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, у 500мл сухого тетрагідрофурану при 50°C по краплях додають розчин 21,45г (120,4 моля) 5-глюконолактону в 50мл тетрагідрофурану. Суміш перемішують протягом 3год. при 60°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 98,37г (82% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 38,10 H 3,70 F 32,02 N 5,55 S 3,18

виявл.: C 38,22 H 3,79 F 32,02 N 5,42 S 3,29

б)

1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексанол)-L-лізину

100,9г (100,0 ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 32а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 87,46г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,96 H 3,57 N 6,41 S 3,67 F 36,93

виявл.: C 32,91 H 3,72 N 6,34 S 3,50 F 36,78

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-N-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, 6,28г (54,55моля) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0моля) хлориду літію і 34,35г (54,55моля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8моля) 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

(RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину): розр.:

C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

#### Приклад 33

а)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексанол)-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, і 12,18г (120,4ммоль) триетиламіну в 500мл сухого тетрагідрофурану при 50°C по краплях додають розчин 21,45г (120,4моля) 5-глюконолактону в 50мл тетрагідрофурану. Суміш перемішують протягом 3год. при 60°C, а потім протягом ночі при кімнатній температурі. Після цього додають 400мл 5%-ної водної соляної кислоти, перемішують протягом 5хв. при кімнатній температурі, змішують із хлоридом натрію, органічну фазу відокремлюють, сушать її над сульфатом магнію, досуха упарюють у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі (елюент: дихлорметан/етанол у співвідношенні 20:1).

Вихід: 100,97г (82% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 37,58 H 3,45 F 31,58 N 5,48 S 3,14

виявл.: C 37,72 H 3,59 F 31,72 N 5,42 S 3,29

б)

1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-(2,3,4,5-пентагідроксигексанол)-L-лізину

100,9г (100,0ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 32а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 87,46г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 32,96 H 3,57 N 6,41 S 3,67 F 36,93

виявл.: C 32,91 H 3,72 N 6,34 S 3,50 F 36,78

в)

[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-10-N-(пентаноіл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилманопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1д, 6,28г (54,55моля) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0 моля) хлориду літію і 34,35г (54,55 моля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-іл)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірному нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8моля) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

В умовах, описаних у прикладі 1е, манозу заміняли на глюкозу, відповідно галактозу.

Приклад 34

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O-α-D-карбонілметил-(2,3,4,6-тетра-О-бензилглюкопіраноза)]-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4 моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 72,1г (120,4моля) 1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилглюкопіранози і 13,86г (120,4 моля) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 41,27г (200,0 ммолів) 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: 136,1г (87% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

виявл.: C 57,48 H 5,04 N 4,20 F 24,69 S 2,38

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-карбонілметилглюкопіраноза]-L-лізину

130,0г (100,0ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 34а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 91,7г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

виявл.: C 33,92 H 3,71 N 6,02 S 3,42 F 35,33

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

тетраазациклододекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилглюкопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 34б, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0моля) хлориду літію і 34,35г (54,55 моля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірно-му нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі

при 10°C додають 16,88г (81,8моля) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,9г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,26 H 4,18 N 8,14 S 2,158 F 21,01 Gd 10,13

Приклад 35

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O-α-D-карбонілметил-(2,3,4,6-тетра-О-бензилгалактопіраноза)]-L-лізину

До розчину 50,0г (60,2моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 36,05г (60,2ммоль) 1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4,6-тетра-О-бензилгалактопіранози і 6,93г (60,2ммоль) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 20,64г (100,0 ммолів) 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: 68,1г (87% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

виявл.: C 57,47 H 5,05 N 4,19 F 24,72 S 2,29

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-карбонілметилгалактопіраноза]-L-лізину

65,0г (50,0ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 35а, розчиняють у 1000мл етанолу і додають 5,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 45,85г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

виявл.: C 33,93 H 3,74 N 6,01 S 3,39 F 35,05

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

тетраазациклододекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилгалактопіраноза]-L-лізину, Gd-комплекс

50,0г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 35б, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0моля) хлориду літію і 34,35г (54,55моля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірно-

му нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8ммоля) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 37,95г (91,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

виявл.: C 35,22 H 4,17 N 8,18 S 2,19 F 20,91 Gd 10,12

Приклад 36

а) Монобензиловий ефір N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

100г (421,5ммоля) монобензинового ефіру L-глутамінової кислоти 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: 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) 5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід монобензинового ефіру 2-N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

До розчину 24,9г (24,08ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 36а, 2х г (24,08ммоля) N-метилглюкаміну і 2,77г (24,08ммоля) 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: 109,40г (89% 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-(метил)-N-[(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід N-трифторацетил-L-глутамінової кислоти

77,33г (15,15ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 36б, 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-5-N-

(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

До 10,96г (33,2ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 36в, і 18,87г (33,2ммоля) 1-перфтороктилсульфонілпіперазину [отриманого згідно із DE 19603033] у 80мл тетрагідрофурану при 0°C додають 16,42г (66,4ммоля) 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: 28,67г (92% 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-5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід

Розчин 28,36г (30,22ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 36г, 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: 24,19г (95% 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-тетраазаціклододекан-10-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-L-глутамінова кислота-5-N-(метил)-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід-5-[1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід, Gd-комплекс

20,43г (24,25ммоля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 36д, 2,79г (24,25ммоля) N-гідроксисукциніміду, 2,12г (50ммолів) хлориду літію і 15,27г (24,25ммоля) 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 помірно-му 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: 28,45г (79% 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 37

а) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[1-O-α-D-карбонілметил(2,3,4-три-О-бензилглюкуронова кислота-бензиловий ефір)]-L-лізину

До розчину 100,0г (120,4моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 1в, 73,77г (120,4моля) бензинового ефіру 1-O-α-D-карбоксиметил-2,3,4-три-О-бензилглюкуронової кислоти і 13,86г (120,4 моля) N-гідроксисукциніміду в 500мл диметилформаміду при 0°C додають 41,27г (200,0 ммолів) 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: 147,58г (86% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 52,25 Н 4,31 N 3,93 F 22,66 S 2,45

виявл.: С 52,38 Н 4,17 N 4,12 F 22,78 S 2,39

б) 1-[(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 2-N-[1-O-α-D-карбонілметилглюкуроновакислота]-L-лізину

142,52г (100,0 ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 37а, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 93,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 33,56 Н 3,36 N 6,02 S 3,45 F 34,71

виявл.: С 33,31 Н 3,42 N 6,04 S 3,40 F 35,51

в) [1-(4-перфтороктилсульфоніл)піперазин]амід 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)]-1,4,7,10-тетраазациклодекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[1-O-α-D-карбонілметилглюкуронова кислота]-L-лізину, Gd-комплекс, натрієва сіль

50,76г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 37б, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0 моля) хлориду літію і 34,35г (54,55 моля) Gd-комплексу 1,4,7-трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклодекану розчиняють при помірно-му нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8моля) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 75,14,9г (88,0% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розр.: С 34,53 Н 3,80 N 8,05 Na 1,47 S2,05 F 20,63 Gd 10,05

виявл.: С 34,38 Н 3,95 N 8,19 Na 1,63 S2,15 F 20,83 Gd 10,14

Приклад 38

а) 6-N-бензилоксикарбоніл-2-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл) аміно] ацетил-L-лізін

До розчину 31,82г (113,5ммоль) 6-N-бензилоксикарбоніл-L-лізину і 66,42г (113,5ммоль) 2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)амінооцтової кислоти [отриманої згідно із DE 19603033] у 300мл тетрагідрофурану при 0°C додають 49,46г (200,0ммолів) 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: 55,79г (58% від теорії) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 36,85 Н 3,09 N 4,96 F 38,11 S 3,78

виявл.: С 36,85 Н 3,19 N 4,87 F 38,28 S 3,95

б) N-метил-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід 6-N-бензилоксикарбоніл-2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

До розчину 51,02г (60,2 моля) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 38а, 11,75г (60,2 моля) N-метилглюкаміну і 6,93г (60,2 моля) N-гідроксисукциніміду в 250мл диметилформаміду при 0°C додають 20,64г (100,0ммолів) 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: 53,05г (86% від теорії) в'язкого масла.

Елементний аналіз:

розр.: С 38,68 Н 4,03 N 5,47 F 31,52 S 3,13

виявл.: С 38,49 Н 4,17 N 5,32 F31.70 S 3,29

в) N-метил-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амід 2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину

102,48г (100,0ммолів) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 38б, розчиняють у 2000мл етанолу і додають 10,0г паладієвого каталізатора (10%-ний Pd/C). Після цього гідрують протягом 12год. при кімнатній температурі. Потім каталізатор відфільтровують і фільтрат досуха упарюють у вакуумі.

Вихід: 89,06г (кількісний) безбарвної твердої речовини.

Елементний аналіз:

розр.: С 33,72 Н 3,96 N 6,29 S 3,60 F 36,26

виявл.: С 33,91 Н 3,82 N 6,14 S 3,47 F 36,31

г) N-метил-N-(2,3,4,5,6-пентагідроксигексил)амін 6-N-[1,4,7-трис(карбоксилатометил)]-1,4,7,10-тетраазациклодекан-10-N-(пентаноїл-3-аза-4-оксо-5-метил-5-іл)]-2-N-[2-(N-етил-N-перфтороктилсульфоніл)аміно]ацетил-L-лізину, Gd-комплекс

48,58г (54,55ммоль) сполуки, вказаної в заголовку прикладу 38в, 6,28г (54,55ммоль) N-гідроксисукциніміду, 4,62г (109,0моля) хлориду літію і 34,35г (54,55моля) Gd-комплексу 1,4,7-



трис(карбоксилатометил)-10-(карбокси-3-аза-4-оксо-5-метилпент-5-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекану розчиняють при помірно-му нагріванні в 400мл диметилсульфоксиду. Далі при 10°C додають 16,88г (81,8 моля) 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 (RP-18, елюент: градієнт води/етанолу/ацетонітрилу).

Вихід: 73,27г (89,4% від теорії) безбарвної твердої речовини. Вміст води: 8,6%.

Елементний аналіз (у перерахунку на безводну речовину):

розн.: C 35,18 H 4,23 N 4,23 S 2,13 F 21,50 Gd 10,47

виявл.: C 35,28 H 4,15 N 4,19 S2,18 F 21,33 Gd 10,61

#### Приклад 39:

Розподіл запропонованої у винаході контрастної речовини з прикладу 1 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 1 з розрахунку 225мкмолів 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 за якими 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 24год. п.в.
Печінка	387 $\pm$ 26	364 $\pm$ 8	746 $\pm$ 34	5,46 $\pm$ 0,16	5,81 $\pm$ 0,16	11,65 $\pm$ 0,97
Селезінка	548 $\pm$ 22	487 $\pm$ 25	645 $\pm$ 27	0,39 $\pm$ 0,03	0,39 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,03
Підшлункова залоза	229 $\pm$ 27	199 $\pm$ 30	130 $\pm$ 13	0,26 $\pm$ 0,05	0,21 $\pm$ 0,05	0,17 $\pm$ 0,02
Нирка	2081 $\pm$ 537	883 $\pm$ 94	1178 $\pm$ 139	5,02 $\pm$ 1,29	2,15 $\pm$ 0,23	2,97 $\pm$ 0,21
Легені	837 $\pm$ 32	658 $\pm$ 29	370 $\pm$ 34	1,69 $\pm$ 0,06	1,38 $\pm$ 0,08	0,73 $\pm$ 0,04
Серце	438 $\pm$ 29	289 $\pm$ 24	131 $\pm$ 9	0,46 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,02
Головний мозок	47 $\pm$ 13	26 $\pm$ 5	14 $\pm$ 2	0,15 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,00
М'язи**	99 $\pm$ 5	78 $\pm$ 1	36 $\pm$ 1	0,11 $\pm$ 0,03	0,09 $\pm$ 0,03	0,04 $\pm$ 0,00
Пухлина	185 $\pm$ 36	184 $\pm$ 13	199 $\pm$ 19	0,28 $\pm$ 0,10	0,21 $\pm$ 0,02	0,31 $\pm$ 0,01
Стегно	184 $\pm$ 4	127 $\pm$ 9	87 $\pm$ 6	0,65 $\pm$ 0,01	0,46 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,03
Брижові лімфовузли	359 $\pm$ 72	697 $\pm$ 42	854 $\pm$ 135	0,11 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,04
Периферичні лімфовузли	229 $\pm$ 15	436 $\pm$ 44	373 $\pm$ 24	0,10 $\pm$ 0,01	0,20 $\pm$ 0,03	0,18 $\pm$ 0,01
Шлунок (спорожнений)	231 $\pm$ 10	219 $\pm$ 46	138 $\pm$ 9	0,57 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,12	0,37 $\pm$ 0,06
Кишечник (спорожнений)	342 $\pm$ 16	409 $\pm$ 67	243 $\pm$ 22	2,91 $\pm$ 0,18	3,41 $\pm$ 1,02	2,14 $\pm$ 0,14
Кров*	1665 $\pm$ 110	825 $\pm$ 67	214 $\pm$ 9	42,95 $\pm$ 2,59	21,47 $\pm$ 1,78	1,78 $\pm$ 0,03
Решта організму***	-	-	225 $\pm$ 31	-	-	30,83 $\pm$ 4,05
Сеча, 0-24год.	-	-	94 $\pm$ 20	-	-	20,20 $\pm$ 4,41
Кал, 0-24год.	-	-	3128 $\pm$ 204	-	-	21,85 $\pm$ 1,46
Сума органів***				60,47 $\pm$ 3,68	36,33 $\pm$ 2,51	52,01 $\pm$ 5,22
баланс						94,1 $\pm$ 6,41

Примітка:  
 \*58мл крові на кг ваги тіла;  
 \*\*тільки аліквотна проба тканини з м'яза правої гомілки;  
 \*\*\*сума по всіх органах через 10 і 60хв. п.в. без урахування решти організму;  
 \*\*\*\*решта організму містить також залишковий об'єм крові.

#### Приклад 40:

Візуалізація лімфатичних вузлів (MPD після внутрішньовенного введення запропонованої у винаході контрастної речовини з прикладу 1 кроликам з пухлинними клітинами VX2

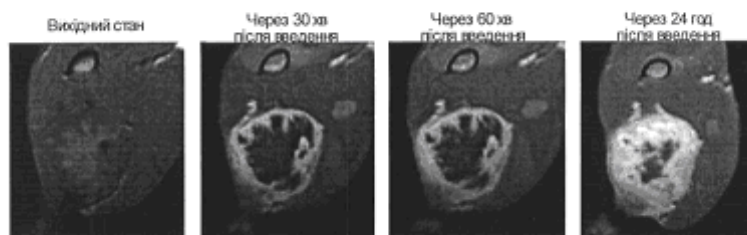
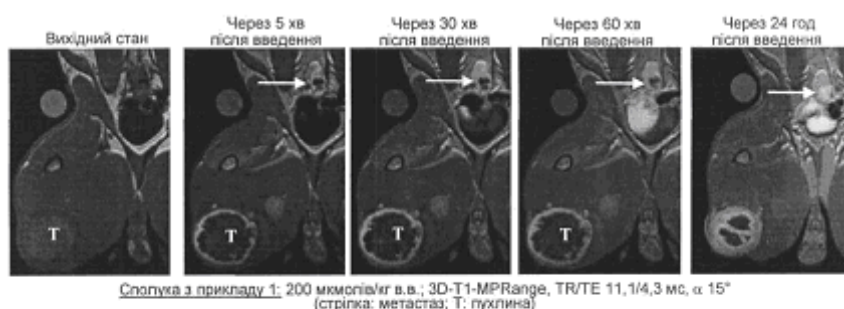
На Фіг.1 показані отримані при МР-томографії зображення клубових лімфатичних вузлів, зареєстровані до введення контрастної речовини, а також у різні моменти часу протягом 24-годинного періоду після внутрішньовенного введення кроликам із внутрішньом'язово (в.м.) імплантованими

пухлинними клітинами VX2 сполуки з прикладу 1 з розрахунку 200мкмолів Gd на кг ваги тіла. На T1-завислих зображеннях, отриманих на основі градієнтної луни (1,5 Тл; послідовність: MPRange; TR 11,1мс, TE 4,3мс,  $\alpha$  15°), видно значне збільшення інтенсивності сигналу, який формується здоровими тканинами лімфатичних вузлів. Ті ділянки в межах лімфатичного вузла, у яких інтенсивність сигналу не збільшувалася, були діагностовані як метастази, що підтверджували гістологічно (фарбування зрізів лімфатичних вузлів за допомогою

Н/Е). Однак у більш пізні моменти часу після введення контрастної речовини (через 24 год.) несподівано була виявлена зворотна зміна інтенсивності сигналу. Іншими словами, у здоровій тканині лімфатичних вузлів інтенсивність формованого ними сигналу знизилася, тоді як у метастазі, навпаки, спостерігалось значне збільшення інтенсивності формованого ним сигналу.

Слід зазначити той несподіваний факт, що уже відразу ж після введення контрастної речовини спостерігалось явне збільшення інтенсивності сигналу, формованого первинною пухлиною (насамперед у її периферії). У більш пізні моменти часу (через 24 год. після введення) інтенсивність сигналу поступово збільшувалася й у напрямку до центра пухлини.

Приклад 41:



ФІГ. 1



ФІГ. 2