



(19)  **EESTI VABARIIK**
PATENDIAMET

(11) **EE 04298 B1**

(51) Int. Cl.⁷: A61K 49/00

(12) **PATENDIKIRJELDUS**

<p>(21) Patenditaotluse number: P199800204</p> <p>(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku menetluse esitamise kuupäev: 17.07.1998</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/EP97/00209</p> <p>(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 16.01.1997</p> <p>(30) Prioriteediandmed: 19.01.1996 DE 19603033.1</p> <p>(24) Patendi kehtivuse alguse kuupäev: 16.01.1997</p> <p>(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 15.12.1998</p> <p>(45) Patendikirjelduse avaldamise kuupäev: 15.06.2004</p>	<p>(73) Patendiomanik:</p> <p>Schering Aktiengesellschaft Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin, DE</p> <p>(72) Leiutise autorid:</p> <p>Johannes Platzek Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin, DE Ulrich Niedballa Gosslerstrasse 28a, D-14195 Berlin, DE Bernd Radüchel Gollanczstrasse 132, D-13465 Berlin, DE Wolfgang Schlecker Friedelstrasse 15, D-12047 Berlin, DE Hanns-Joachim Weinmann Westhofener Weg 23, D-14129 Berlin, DE Thomas Frenzel Paul-Schneider-Strasse 41, D-12247 Berlin, DE Bernd Misselwitz Markendorfer Strasse 5, D-13439 Berlin, DE Wolfgang Ebert Hortensienstrasse 64, D-12203 Berlin, DE</p> <p>(74) Patendivolinik:</p> <p>Juta-Maris Uustalu OÜ Lasvet Suurtüki 4a, 10133 Tallinn, EE</p>
--	---

(54) **Perfluoroalküülühma sisaldavad metallikompleksid ja nende kasutamine TMR-diagnostikas**

(57) Leiutis käsitleb uusi monomeerseid perfluoroalküülendasendatud metallikomplekse, nende valmistamise meetodit ja nende kasutamist diagnostikas ja teraapias. Leiutisekohased ühendid on eriti sobivad kasutamiseks *in vivo* kontrastainetena tuumamagnet-resonantsomograafias (MRT). Eelistatavalt võib neid kasutada nn veredepoo kontrastainetena ja kontrastainetena lümfograafias.

(57) The invention concerns new monomer perfluoro-alkyl-substituted metal complexes, a process for their production, and their use in diagnostics and therapy. The compounds according to the invention are particularly suited for use as *in vivo* contrast agents in nuclear spin resonance tomography (MRT). They can be preferably used as blood pool agents and contrast agents for lymphography.

PERFLUOROALKÜÜLRÜHMA SISALDAVAD METALLIKOMPLEKSID

JA NENDE KASUTAMINE TMR-DIAGNOSTIKAS

5 Leiutis käsitleb patendinõudluses iseloomustatavaid objekte, st uusi monomeerseid perfluoroalküülasendatud paramagnetilisi metallikomplekse ja komplekssooli, neid metallikomplekse sisaldavaid farmatseutilisi vahendeid, nende valmistamise meetodit ja nende kasutamist kontrastainena nii ^1H -TMR-
10 diagnostikas ja -spektroskoopias, röntgendiagnostikas, radio-
diagnostikas kui ka radioteraapias.

Tuumamagnetresonants (TMR) on tänapäeval laialt kasutatav meditsiinilise diagnoosimise meetod *in vivo* kujutise saami-
15 seks, millega saab prootonite magnetiliste omaduste mõõtmise kaudu kehaveses kujutada keha sooni ja kudesid (kaasa arvatud kasvajakud). Siin kasutatakse näiteks kontrastaineid, mis kehaprootonite teatud TMR-parameetrite (näiteks relaksatsiooniaegade T^1 ja T^2) mõjutamise kaudu kutsuvad esile
20 saadavate kujutiste kontrastsuse suurenemise või teevad need kujutised loetavateks. Eelkõige kasutatakse paramagnetilisi kompleksioone, nagu näiteks gadoliiniumi sisaldavad kompleksid (nt Magnevist[®]), paramagnetiliste ionide omaduse tõttu lühendada relaksatsiooniaegu. Relaksatsiooniaja lühenemise
25 mõõduks on relakseeruvus (*relaxivity*), mis väljendatakse kui $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

Paramagnetilisi ioone, nagu näiteks Gd^{3+} , Mn^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} ja Cu^{2+} , ei saa manustada vabas vormis lahustena, kuna nad
30 on kõrgelt toksilised. Et neid ioone teha sobivaks *in vivo* kasutamiseks, moodustatakse reeglina kompleksid, mida esmakordselt kirjeldati patendis EP 0 071 564 A1 (kompleksi moodustamine aminopolükarboksüülhapetega, näiteks dietüleen-triamiinpentaäädikhappega [DTPA-ga]). Gd-DTPA-kompleksi di-N-
35 metüülglükamiinsool on tuntud Magnevist[®] nime all ning se-

da kasutatakse muu hulgas inimese peaaaju- ja neerukasvaja-
te diagnoosimiseks.

Prantsuse patendis 25 39 996 kirjeldatud Gd-DOTA meglumiin-
5 sool (1,4,7,10-tetrakarboksümetüül-1,4,7,10-tetraasatsüklo-
dekaan-gadoliinium-III-kompleks) on järgmine kontrastaine,
mis on ennast väga hästi õigustanud tuumamagnetresonants-
tomograafias ja mis registreeriti Dotarem[®] nime all.

10 Need kontrastained ei ole siiski rahuldavalt kasutatavad
kõikide kasutusvaldkondade puhul. Nii jaotuvad kaasaegsetes ku-
vamismeetodites, tuumamagnetresonantstomograafias (MRI-s) ja
kompuutertomograafias (CT-s), praegu kliiniliselt kasutata-
vad kontrastained, nagu näiteks Magnevist[®], Pro Hance[®],
15 Ultravist[®] ja Omniscan[®], keha kogu rakuvälises ruumis (int-
ravaskulaarruumis ja interstiitsiumis).

Eriti veresoonte visualiseerimiseks on siiski soovitatavad
kontrastained, mis vaskulaarruumis (veresoontes) kasutamisel
20 ka eranditult selles jaotuvad ja seda tähistavad (nn vere-
depoo kontrastained, *blood-pool-agents*).

Neid probleeme püüti lahendada makro- või biomolekulidega
seotud kompleksimoodustajate kasutamisega. Sellega oldi
25 siiani ainult väga piiratult edukad.

Nii ei ole näiteks paramagnetiliste tsentrite arv komplek-
sides, mida on kirjeldatud publikatsioonides EP 0 088 695 A1
ja EP 0 150 844 A1, rahuldavaks kuvamiseks küllaldane.

30

Kui vajalike metallioonide arvu suurendatakse arvukate komp-
leksi moodustavate struktuuriühikute sisestamise teel mak-
romolekulaarsesse biomolekuli, siis on see seotud selle
biomolekuli afiinsuse ja/või spetsiifilisuse lubamatu rik-
35 kumisega [J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)].

Makromolekulaarseid kontrastaineid angiograafiaks nagu albumiin-Gd-DTPA kirjeldatakse ajakirjas Radiology 162, 205 (1987). Albumiin-Gd-DTPA näitab siiski 24 tundi pärast rottidele intravenooset süstimist akumulereerumist maksakoes, mis moodustab peaaegu 30% annusest. Lisaks eemaldati 24 tunni jooksul ainult 20% annusest.

Makromolekuli polülüsiin-Gd-DTPA-d (EP 0 233 619 A1) võib samuti veredepoo kontrastainena kasutada. See ühend koosneb siiski valmistamisest tingitult erineva suurusega molekulide segust. Eritumiskatsetel võis rottide puhul näidata, et see makromolekul eemaldatakse muutumatult glomerulaarse filtratsiooni teel läbi neerude. Sünteesist tingitult sisaldab polülüsiin-Gd-DTPA aga ka makromolekule, mis on nii suured, et nad ei suuda glomerulaarsel filtratsioonil läbida neerukapillaare ja jäävad seega organismi.

Patenditaotluses EP 0 326 226 A1 on kirjeldatud ka süsi- vesikute alusel valmistatud makromolekulaarseid kontrastaineid, nagu näiteks dekstraan. Nende ühendite puudus seisneb selles, et nad sisaldavad reeglina ainult ca 5% signaali tugevdavaid paramagnetilisi katioone.

Leiutise eesmärgiks oli seetõttu esitada uusi ^1H -TMR-kontrastaineid, millel ei ole nimetatud puudusi ning mis ilmuvad eriti kõrget prootonite relakseerumist ja võimaldavad signaali intensiivsuse tõusu tõttu vähendada annust. Peale selle peavad kontrastained olema stabiilsed, hästi talutavad ja eelkõige organispetsiifiliste omadustega, kusjuures ühelt poolt peab nende retentsioon uuritavates organites olema küllaldane, et vähese manustamise korral saada kindla diagnoosi jaoks vajalik arv kujutisi, teiselt poolt aga peavad nad kindlustama võimalikult kiire ja täieliku metallide eritumise organismist.

Leiutise eesmärk saavutatakse nõudluspunkti 1 kohaste mono-
meersete perfluoroalküülrühma sisaldavate ühenditega üldva-
lemiga 1, mis ilmutavad ootamatult kõrget prootonite re-
lakseeruvust 20-50 [$\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 39 °C, 0,47 T]. Sellega võr-
5 reldes on kaubanduslike ^1H -TMR-kontrastainete Magnevist[®],
Dotarem[®], Omniscan[®] ja Pro Hance[®] prootonite relakseeruvus
vahemikus 3,5-4,9 [$\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 39 °C, 0,47 T].

Ühtlasi on leiutisekohased ühendid suurepäraselt sobivad
10 veresoontehaiguste tuvastamiseks ja lokaliseerimiseks, kuna
nad intravaskulaarruumis kasutamisel ka eranditult selles
jaotuvad. Leiutisekohased ühendid võimaldavad tuumamagnet-
resonantstomograafia abil eristada hea verevarustusega kude-
sid halva verevarustusega kudedest ja seega diagnoosida is-
15 heemiat. Kui kasutada leiutisekohaseid kontrastaineid, võib
ka aneemia põhjal infraktiga kudet eristada ümbritsevast
tervest või isheemilisest koest. See on eriti tähtis, kui
näiteks on vaja eristada südameinfarkti isheemiast.

20 Leiutisekohastel ühenditel on seni veredepoo kontrastaine-
tena kasutatud makromolekulaarsete ühenditega, nagu näiteks
Gd-DTPA-polülüsiin, võrreldes samuti kõrgem T^1 -relakseeruvus
(vt tabel 3) ja seega paistavad nad silma kõrge signaali
intensiivsuse tõusuga TMR-kuvamisel. Kuna neil on lisaks
25 pikem retentsioon veresoontes, saab neid kasutada ka suhte-
liselt väikeses annuses (näiteks ≤ 50 mmooli Gd kilogrammi
kehamassi kohta). Eelkõige aga elimineeritakse leiutiseko-
hased ühendid, mis ei ole polümeersed ühendid, organismist
kiiresti ja võimalikult täielikult.

30

Peale selle ilmnes, et leiutisekohased ühendid ei sobi mit-
te üksnes veredepoo kontrastainetena, vaid neid saab suu-
repäraselt kasutada ka lümfispetsiifiliste MRT-kontrastaine-
tena (lümfograafia).

35

Lümfisõlmede visualiseerimine on keskse tähtsusega vähihaigete metastaatiliste tabandumuste varasel tuvastamisel. Leiutisekohased kontrastained võimaldavad eristada väikesi metastaase mittesuurenenud lümfisõlmedes (< 2 cm) lümfisõlmede suurenemisest pahaloomulise tabandumuseta. Seejuures võib kontrastaineid kasutada intravaskulaarselt või interstitsiaalselt/intrakutaanselt. Interstitsiaalsel/intrakutaansel kasutamisel on eelis, sest aine transporditakse puistekoldest (näiteks primaarkasvajast) läbi vastavate lümfiteede vahetult potentsiaalselt tabanduvatesse regionaalsetesse lümfisõlmepiirkondadesse. Samuti võib väikese annusega saavutada kontrastaine kõrge kontsentratsiooni lümfisõlmedes.

Leiutisekohased ühendid rahuldavad kõiki kaudse MRT-lümfo-
15 graafia kontrastainetele esitatavaid eeltingimusi: hea lokaalne taluvus, kiire elimineerumine süstimiskohast, kiire ja äärmiselt täielik eritumine organismist. Peale selle on neil võime akumulereuda mitmetes lümfisõlmepiirkondades ja seetõttu on võimalik läbi viia olulist diagnostilist analüüsi. Nii sai merisigade näitel näidata kõrget akumulereumist mitmetes lümfisõlmepiirkondades (põlveõndla, ingvinaalses, iliakaalses piirkonnas) pärast subkutaanset manustamist (2,5-10 µmooli kilogrammi kehamassi kohta, süstimine tagakäpa varbavahesse). Eriti sobivatel juhtudel saavutati teises (ingvinaalses) ja kolmandas (iliakaalses) piirkonnas veel kummaski gadoliiniumi kontsentratsioon ≥ 200 või ≥ 300 mooli/l. Harilikult on leiutisekohaste ühenditega saavutatav kontsentratsioon lümfisõlmepiirkonnas 100-1000 µmooli/l.

30

Leiutisekohaste ühendite erilist sobivust kinnitasid MR-kuvamisuuringud merisigadel. Nii täheldati 120 minutit pärast perfluororühma sisaldava gadoliiniumkompleksi subkutaanset manustamist 10 µmooli kilogrammi kehamassi kohta (merisead, tagakäpp, varbavahe) T^1 -kaalutud spinnikaja kujutistel (TR

35

400 ms, TE 15 ms) olulist nii põlveõnnalde (270%) kui ka ingvinaalsete (104%) lümfisõlmede suurenemist (võrdle joonis 1).

Inimese puhul võib leiutisekohaseid ühendeid süstida lo-
5 kaalselt (kas subkutaanselt või otse perkutaanselt huvipak-
kuvasse koesse). On võimalikud ka lissüstimiskohad (kub-
lad) igakordse süstimismahuga 0,2 kuni 1 ml, mis on grupee-
ritud ümber huvipakkuva piirkonna (nt kasvaja). Süstitavad
kogumahud ei tohi seejuures mingil juhul ületada 5 ml. See
10 tähendab, et metalli kontsentratsioon peab ravimvormis ole-
ma 75-100 mmooli/l, et selle mahuga kasutada potentsiaal-
seid kliinilisi annuseid 5-10 μ mooli kilogrammi kehamassi
kohta. Kasutamise koht sõltub sellest, kas on tarvis min-
git kindlat lümfiäravooluala selle juurde kuuluvast koest
15 eristavalt värvida (näiteks günekoloogiliste või pärasoole-
kasvajate korral) või on vaja esile tuua kindla kahjustuse
teadmata äravooluala (järelkult võimaliku terapeutilise
sekkumise piirkonna, nt melanoomi või rinnakartsinoomi kor-
ral).

20

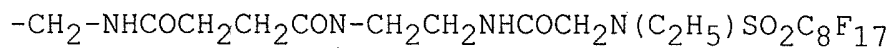
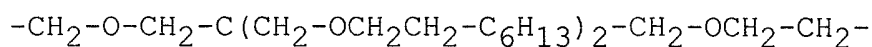
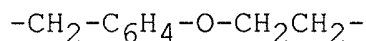
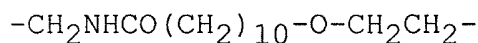
MR-kuvamiseks normaalses lümfisõlme koes, kus toimub ühendi
akumuleerumine, on vajalik gadoliiniumi kontsentratsioon
vähemalt 50 μ mooli/l ja maksimaalselt 2500 μ mooli/l. Kuva-
da võib (vastavalt süstimiskohale ja koele) 30 minutit või
25 kuni 4-6 tundi pärast leiutisekohaste ühendite süstimist.
Kuna leiutisekohaste ühendite gadoliiniumkompleksidega mõ-
jutatakse eelkõige lümfisõlme kudede vee prootonite T^1 -re-
laksatsioonigaegu, siis on T^1 -kaalutud sekventsides antud
olukorras parimad, et tõestada lümfisõlme piirkondade MRT-
30 tõusu. Kuna lümfisõlmed paiknevad sageli rasvkoos ja sel-
lel on sellistel sekventsidel väga kõrge signaaliintensiiv-
sus, sobivad rasvrõhutatud mõõtmismeetodid. Paramagnetilis-
tel gadoliiniumkompleksidel koos rasvrõhutatud, T^1 -kaalutud
sekventsidega on suur eelis superparamagnetilisi raudoksii-
35 di osakesi sisaldavate ravimvormide ees, kuna nad võimal-

davad MRT-kujutisi saada suurema ruumilise lahutuse, väiksemate distorsioonidefektide (tundlikkusdefektide tõttu) ja lühema võtteajaga.

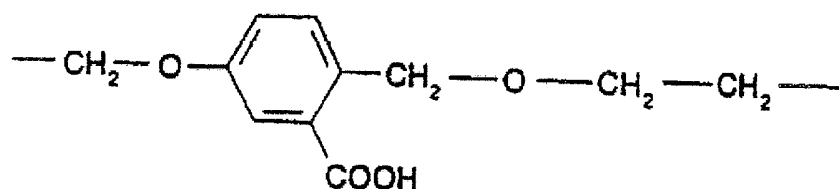
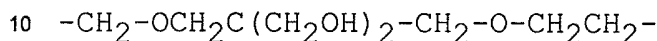
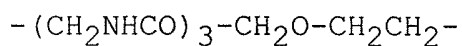
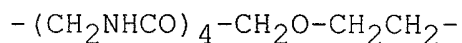
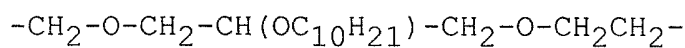
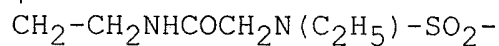
- 5 Kuna toimub lümfisõlmede positiivne markeerimine (st signaali tõus), siis ei ole ka MRT-kuvamine ilma kontrastaine-
ta võrdluseks enam tungivalt vajalik ja kogu uurimisaega
patsiendi kohta võib vähendada.
- 10 Uued nõudluspunkti 1 kohased leiutisekohased perfluoroal-
küülrühma sisaldavad ühendid üldvalemiga I hõlmavad samuti
nii kompleksimoodustajaid kui ka metallikomplekse. Ühendid
üldvalemiga I, kus Z^1 on vesinikuaatom, tähendavad komp-
leksimoodustajaid, ja ühendid vähemalt ühe võimaliku asen-
15 dajaga Z^1 , milleks on metalliooni ekvivalent, tähendavad
metallikomplekse.

Leiutisekohased ühendid üldvalemiga I sisaldavad järgmisi
eelistatud rühmi L:

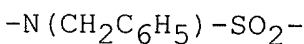
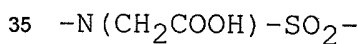
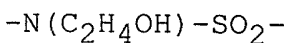
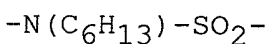
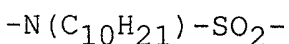
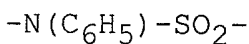
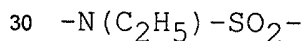
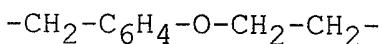
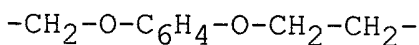
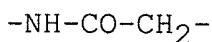
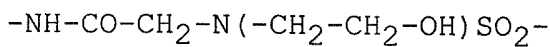
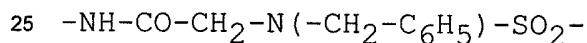
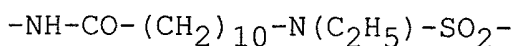
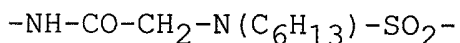
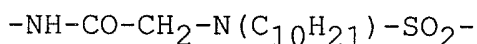
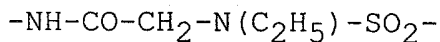
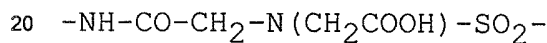
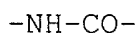
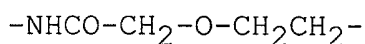
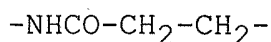
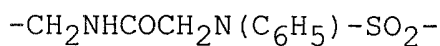
- 20
-CH₂-
-CH₂CH₂-
-(CH₂)_s-, s = 3-15
-CH₂-O-CH₂CH₂-
25 -CH₂-(O-CH₂-CH₂-)_t, t = 2-6
-CH₂-NH-CO-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(CH₂COOH)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₂H₅)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₁₀H₂₁)-SO₂-
30 -CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₆H₁₃)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-(CH₂)₁₀-N(C₂H₅)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(-CH₂-C₆H₅)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(-CH₂-CH₂-OH)SO₂-
-CH₂-NHCO-(CH₂)₁₀-S-CH₂CH₂-
35 -CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂-

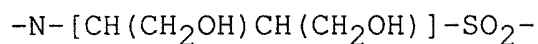
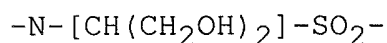


5



15



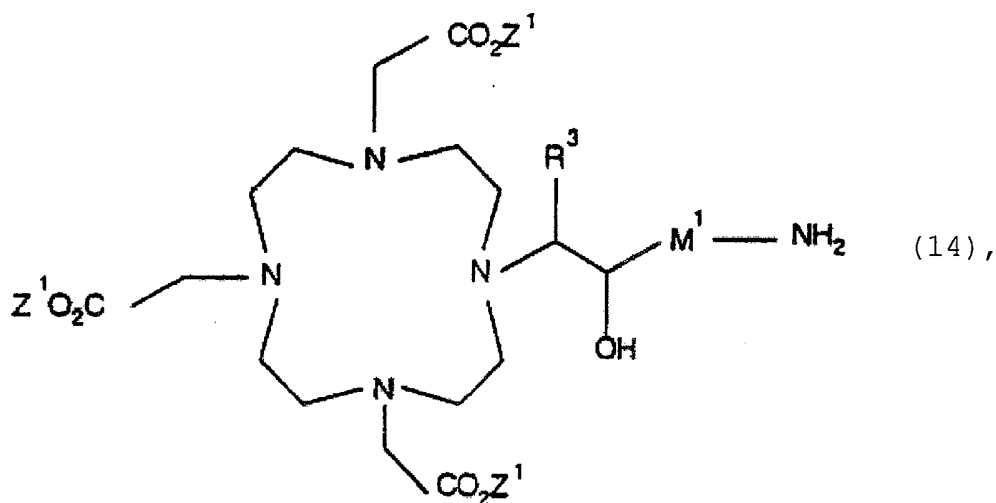


Leiutise kohaselt on eriti eelistatud leiutiskirjelduse näi-
5 detes esitatud ühendites olevad rühmad L.

Järgmised eelistatud ühendid on sellised, milles valemis
-C_nH_{2n}X X tähendab fluori ja n arve 4-15.

10 Ühendeid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit IX,
kusjuures L sisaldab vähemalt ühte -NHCO-rühma, võib saada
ühenditest üldvalemiga 14

15



20

25 milles

R³ on ülalnimetatud tähendusega, Z¹ on metalliooni ekvi-
valent järjenumbriga 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 ja

M¹ tähendab L-i,

30 muundamisel ühenditega üldvalemiga 15



35

milles

R^F on ülalnimetatud tähendusega,

M^2 tähendab L-i ja

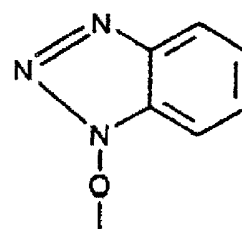
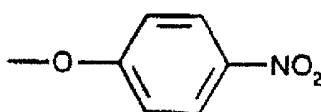
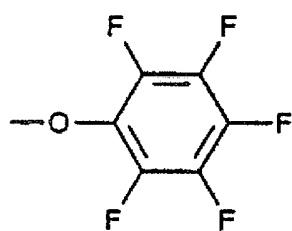
Nu tähendab nukleofuugi.

5

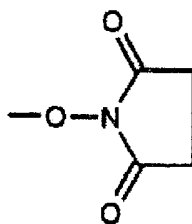
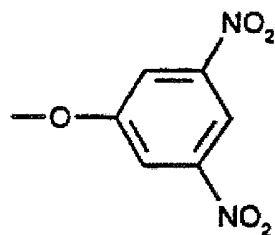
Nukleofuugidena esinevad eelistatavalt järgmised rühmad:

Cl, F, —OTs, —OMs,

10



15



20

Muundamine viiakse läbi vee ja orgaaniliste lahustite, nagu 2-propanool, etanool, metanool, butanool, dioksaan, tetrahüdrofuraan, dimetüülformamiid, dimetüülatssetamiid, formamiid või diklorometaan, segus. Eelistatud on kolmiksegu veest, 2-propanoolist ja diklorometaanist.

Muundamine viiakse läbi temperatuurivahemikus -10 kuni 100 °C, eelistatavalt 0 kuni 30 °C.

30 Happepüüduriteks on anorgaanilised ja orgaanilised alused, nagu trietüülamiin, püridiin, N-metüülmorfoliin, diisopropüületüülamiin, dimetüülaminopüridiin. Leelis- ja leelismuldmetallide hüdroksiidid, nende karbonaadid või vesinikkarbonaadid, nagu liitiumhüdroksiid, naatriumhüdroksiid, kaa-

liumhüdroksiid, naatriumkarbonaat, naatriumvesinikkarbonaat, kaaliumvesinikkarbonaat.

Ühendid üldvalemiga 15 saadakse ühenditest üldvalemiga 16

5



milles R^{F} , M^2 on ülalnimetatud tähendusega, eriala asjatundjatele tuntud happe aktiveerimise meetodil, nagu happe
 10 muundamisel ditsükloheksüülkarbodiimiidi, N-hüdoksüsuktsiinimiidi/ditsükloheksüülkarbodiimiidi, karbonüüldiimidiasooli, 2-etoksü-1-etoksükarbonüül-1,2-dihüdrokiniini, oksaalhappekloriidi või klorometaanhappeisobutüülestriga kirjanduses kirjeldatud meetodil.

15

* Karboksüülhapete aktiveerimine. Ülevaade monograafias Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 19.

20 * Aktiveerimine karbodiimididega. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46, 1550 (1963).

* E. Wünsch et al., B. 100, 173 (1967).

25 * Aktiveerimine karbodiimidide/hüdoksüsuktsiinimiidiga. J. Am. Chem. Soc. 86, 1839 (1964); J. Org. Chem. 53, 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).

* Anhüdriidmeetod, 2-etoksü-1-etoksükarbonüül-1,2-dihüdrokiniin. B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 1651
 30 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res. 26, 493 (1985) ja J. R. Voughn, Am. Soc. 73, 3547 (1951).

* Imidasoliidmeetod. B. F. Gisin, R. B. Menifield, D. C.
 35 Tosteon, Am. Soc. 91, 2691 (1969).

* Happekloriidmeetodid, tionüülkloriid. Helv. 42, 1653 (1959).

* Oksalüülkloriid. J. Org. Chem. 29, 843 (1964).

5

Ühendid üldvalemiga 16 on ostukaubad (Fluorochem, ABCR) või nad saadakse ühenditest üldvalemiga 17



10

milles

M³ tähendab L-i ja

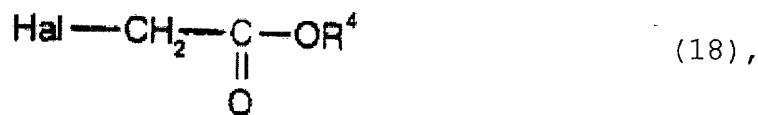
Q tähendab hapniku-, väävliatomit, >CO-, >N-R³-,

R³-N-SO₂-rühma lämmastik-vesiniksidemega,

15

|

muundamisel ühenditega üldvalemiga 18



20

milles

Hal tähendab Cl-i, Br-i, I-i ja

R⁴ tähendab vesinikuaatomit, metüül-, etüül-, tert-bu-

25

tüül-, bensüül-, isopropüülrühma, näiteks artikli C. F. Ward, Soc. 121, 1161 (1922) järgi, eriala asjatundjate-

le tuntud meetoditel, nagu alkoholide alküülimine alküülhalogeniididega (Houben-Weyl, Methoden der Orga-

30

nischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Ethern, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965, Alkylierung von Alkoholen mit Alkylhalogeniden, S. 24, Alkylierung von Alkoholen mit Alkylsulfaten, S. 33) või sulfoonamiidi N-

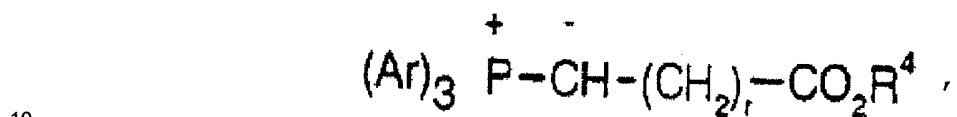
alküülimine alküülsulfonaatidega (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, S. 680; J. E.

35

alküülimine alküülsulfonaatidega (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, S. 680; J. E.

Rickman and T. Atkins, Am. Chem. Soc. 96, 2268, (1974),
96, 2268; F. Chavez and A. D. Sherry, J. Org. Chem.,
54, 2990 (1989)).

5 Juhul, kui Q tähendab >CO-rühma, muundatakse Wittigi rea-
gendiga struktuuriga

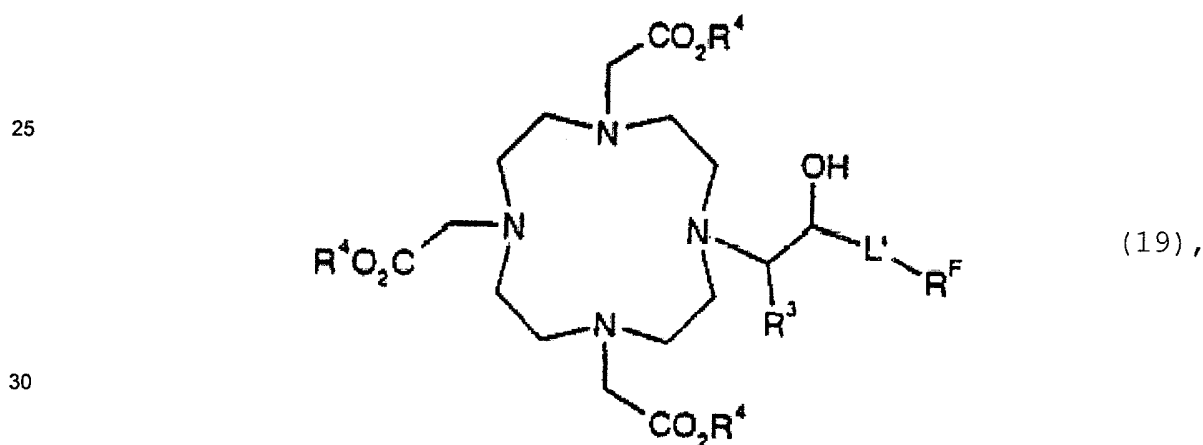


milles r tähendab arvu 0 kuni 16.

Seejuures moodustunud -CH=CH-kaksikside võib jääda saadud
15 struktuuri koostisosaks või selle võib katalüütilise hüdro-
geenimise teel (Pd 5%/C) üle viia -CH₂-CH₂-rühmaks.

Ühendid üldvalemiga 18 on ostukaubad (Fluorochem, ABCR).

20 Alternatiivselt võib ühendeid üldvalemiga I, milles A tä-
hendab üldvalemite IX, saada ühenditest üldvalemiga 19



milles

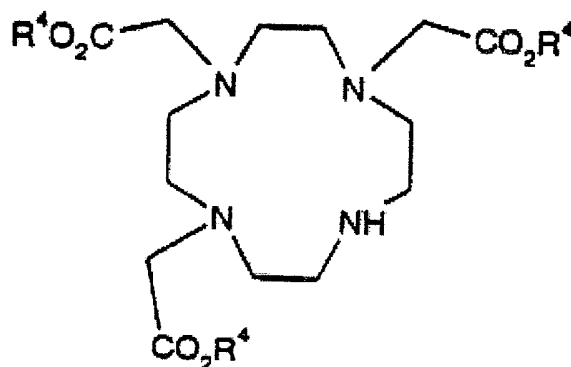
R^F, R³ ja R⁴ on ülalnimetatud tähendusega ja

L' tähendab L-i, mis on vajadusel kaitsva hüdroksüül- või karboksüülfunktsiooniga,

milles vajadusel olemasolevad kaitserühmad eemaldatakse ja muundatakse nii saadud kompleksimoodustajad eriala asjatundjatele tuntud meetoditel (EP 250358, EP 255471) metallioksiidide või metallisooladega toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja järgnevalt, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happelised vesinikuaatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste katioonidega, aminohapete või aminohappeamiididega.

Ühendid üldvalemiga 19 saadakse üldvalemiga 20 ühendite (D03A või ester)

15



(20),

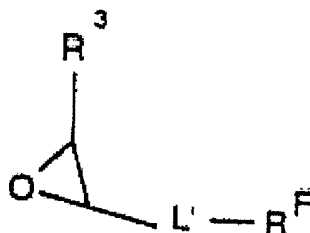
20

25 milles

R⁴ on ülalnimetatud tähendusega,

muundamisel ühenditega üldvalemiga 21

30



(21),

35

milles

R^3 tähendab R^1 , vajadusel kaitstud kujul, või $-(CH_2)_m-L'-R^F$, milles m on 0, 1 või 2 ning L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega.

5

Muundamine viiakse läbi alkoholides, nagu metanool, etanool, 2-propanool, butanool, eetrites, nagu dioksaan, tetrahüdrofuraan, dimetoksüeetrites või vees või vee ja ühe ülalnimetatud orgaanilise lahusti kui ka atsetonitriili, atsetooni, 10 dimetüülformamiidi, dimetüülatssetamiidi segus või dimetüülsulfoksiidis, diklorometaanis, dikloroetaanis või kloroformis temperatuurivahemikus -10 kuni 180 °C, eelistatavalt 20 kuni 100 °C. Sobivaks osutus orgaaniliste või anorgaaniliste aluste, nagu trietüülamiin, püridiin, dimetüülamiin, 15 püridiin, N-metüülmorfoliin, diisopropüülamiin, leelis- või leelismuldmetallide hüdroksiidid või nende karbenaadid või vesinikkarbenaadid, nagu liitiumhüdroksiid, naatriumhüdroksiid, kaaliumhüdroksiid, naatriumkarbenaat, kaaliumkarbenaat, naatriumvesinikkarbenaat, kaaliumvesinikkarbenaat, lisamine. 20 Madalalt keevate epoksiidide korral muundatakse autoklaavis.

Ühendid üldvalemiga 21 on ostukaubad (Fluorochem, ABCR) või nad saadakse ühenditest üldvalemiga 22

25



epoksiidimise teel eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, näiteks volframaat-katalüüsitud oksüdeerimine H_2O_2 -ga Payne'i järgi, halogeenhüdriinide tsüklistamine või leeliselise H_2O_2 -oksüdeerimine nitrilide manulusel. 30

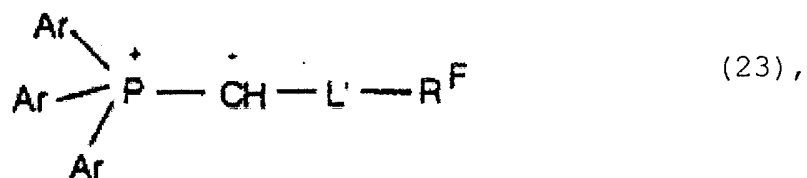
Selleks reaktsiooniks sobib eriti 3-kloroperbensoehape diklorometaanis toatemperatuuril. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung und Umwandlung dreigliedriger cyclische 35

Ether (1,2-Epoxide), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965; G. B. Payne and P. H. Williams, J. Org. Chem. 159, 24, 54; Y. Ogata and Y. Samaki, Tetrahedron 20, 2065 (1964); K. B. Sharpless et al., Pure Appl. Chem. 55, 589 (1983).

5

Ühendid üldvalemiga 22 saadakse eelistatavalt Wittigi reaktsioonil või Horneri, Schlosseri või Bestmanni varianti kasutades (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII/1, Organische Phosphorverbindungen, Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, Phosphoniumsalze, S. 79, Phosphoniumylide, S. 112, Wittig-Reaktion, S. 121; A. W. Johnson, Ylides and Imines of Phosphorus, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1993, Wittig-Reaktion, S. 221; Schlosser-Modifikation der Wittig-Reaktion, S. 240; Wadsworth-Emmons-Reaktion, S. 313; Horner Reaktion, S. 362) triarüülfosfooniumüliidide

20



milles L' ja R^F on ülnimetatud tähendusega ja Ar tähendab arüül-, eriti fenüülrühma, muundamisel kaubanduslikel (Merck, Fluka) või eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, näiteks primaarsete alkoholide oksüdeerimisel kroomtrioksiidi/püridiiniga (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen II, Teil 1, Aldehyde, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954) saadavate aldehyüdidega üldvalemiga 20

30



kusjuures

35 R³ võib olla ka vesinikuaatom.

Triarüülfosfooniumüliide 23 saadakse vastavatest halogeniididest üldvalemiga 25



5

milles Hal, L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega, eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, näiteks triarüülfosfiini soojendamisel alküülhalogeniidiga (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII/1, Organische Phosphorverbindungen, 10 Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, või A. W. Johnson, Ylides and Imines of Phosphorus, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1993). Ühendid üldvalemiga 25 on ostukaubad (Fluorochem, ABCR, 3M).

15

Ühendid üldvalemiga 21, milles R³ = H, saadakse eelistatavalt ühenditest üldvalemiga 17



20

milles

Q' tähendab Q-d, kuid ei tähenda >CO-rühma,

M³ tähendab L-i, välja arvatud otsesidemega, ja

R^F on ülalnimetatud tähendusega,

25

muundamisel eriala asjatundjatele tuntud viisil eeterdamisega või sulfoonamiidalküülimisel epihalogeenhüdriinidega (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Ethern, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965, 30 Alkylierung von Alkoholen, S. 24, 33; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XI/2, Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957, S. 680; J. E. Rickman and T. J. J. Atkins, Am. Chem. Soc. 96, 2268 (1974); F. Chavez 35 and A. D. Sherry 54, 2990 (1989)) üldvalemiga 26



5

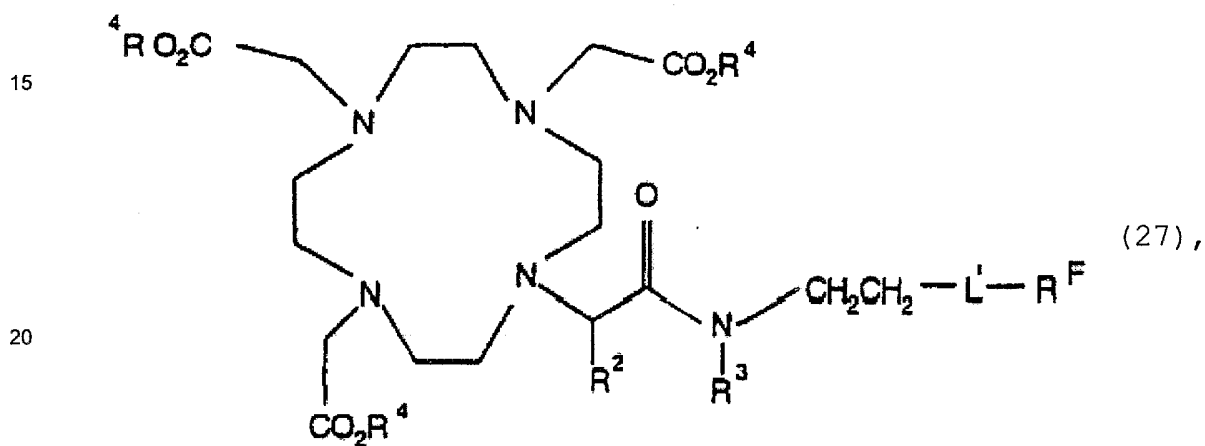
milles

Hal' tähendab halogeeni-, fluoriaatomit, OTs-, OMs-rühma.

Madalalt keevate epoksiidide korral muundatakse autoklaavis.

10

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VIII, saadakse ühenditest üldvalemiga 27



20

milles R^2 , R^3 , R^4 , L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

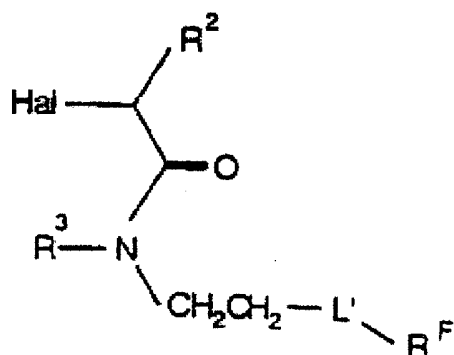
25

vajadusel olemasolevate kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksimoodustamisel eriala asjatundjatele tuntud viisil.

Ühendid üldvalemiga 27 saadakse üldvalemiga 20 ühendite al-
30 küülimisel ühenditega üldvalemiga 28

19

5



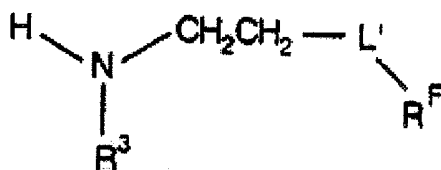
(28),

10 milles Hal, R², R³, L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil, näiteks nii nagu kirjeldab EP 0 232 751 B1 (Squibb).

15 Ühendid üldvalemiga 28 saadakse ühenditest üldvalemiga 29

20

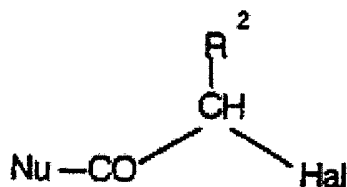


(29),

milles L', R³ ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

ja aktiveeritud halogeenkarboksüülhapest üldvalemiga 30

25



(30),

30

milles Nu, R² ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

eriala asjatundjatele tuntud amiidsünteesimeetoditel üle aktiveeritud karboksüülhapete (vrd Lit. S. 11).

35

Ühendid üldvalemiga 30 saadakse hapetest artiklite C. Hell, B. 14, 891 (1881); J. Volhard, A. 242, 141 (1887); N. Zelinsky, B. 20, 2026 (1887) järgi või halogeenkarboksüülhapetest aktiveerimismeetoditel, nagu on kirjeldatud üldvalemis 15 mi 15 juures.

Ühendeid üldvalemiga 29 on võimalik kergesti saada eriala asjatundjatele tuntud amiinsünteesimeetoditel (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Stickstoffverbindungen 10 II, Amino, 1. Herstellung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957) ostetavatest ühenditest (Fluorochem, ABCR) üldvalemiga 31



15

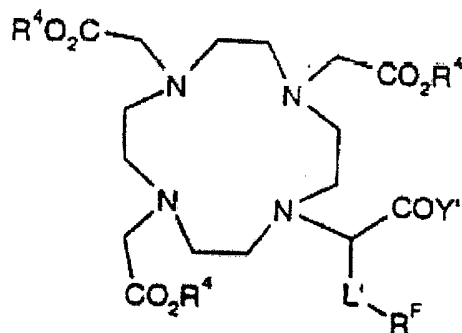
või 32



20 näiteks ühendi 31 alküülimisel amiiniga $\text{PhCH}_2\text{NHR}^3$ ja järgneval aminorühma kaitserühma eemaldamisel katalüütilise hüdrogeenimisega või ühendi 32 Mitsunobu reaktsioonil (H. Loibner ja E. Zbiral, Helv. 59, 2100 (1976), A. K. Bose ja B. Lal, Tetrahedron Lett. 3973 (1973)) kaaliumftaalimiidiga ja 25 kaitserühma eemaldamisel hüdrasiinhüdraadiga.

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VII, saadakse ühenditest üldvalemiga 33

30



(33),

35

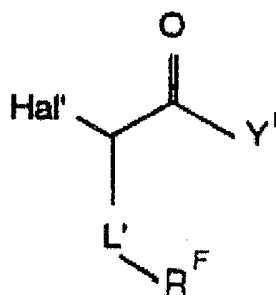
milles

L' , R^F ja R^4 on ülalnimetatud tähendusega ja
 Y' tähendab Y-t,

5 vajadusel kaitserühmadega, vajadusel olemasolevate kaitse-
 rühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel eriala as-
 jatundjatele tuntud meetoditel (Protective Groups in Orga-
 nic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts,
 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991; EP 0 130 934, EP
 10 0 250 358).

Ühendid üldvalemiga 33 saadakse ühenditest üldvalemiga 20
 ja ühenditest üldvalemiga 34

15



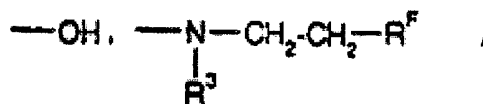
(34),

20

milles

Hal' , L' , R^F on ülalnimetatud tähendusega ja Y' tähendab
 rühmi

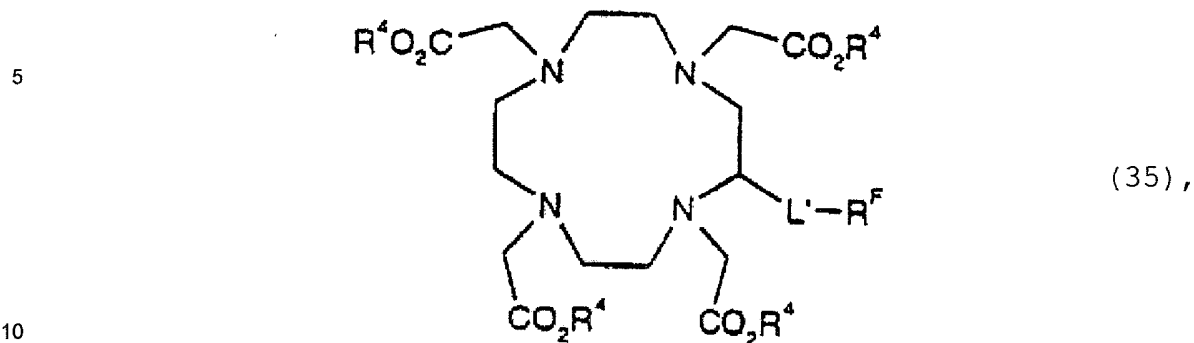
25



30 tuntud viisil, näiteks nagu kirjeldavad EP 0 232 751 B1, EP
 0 292 689 A2 (mõlemad Squibb) või EP 0 255 471 A1 (Schering).

Ühendid üldvalemiga 34 saadakse ostetavatest lähteaine-
 test (ABCR) tuntud meetoditel, näiteks Hell-Volhard-Zelins-
 35 ky järgi.

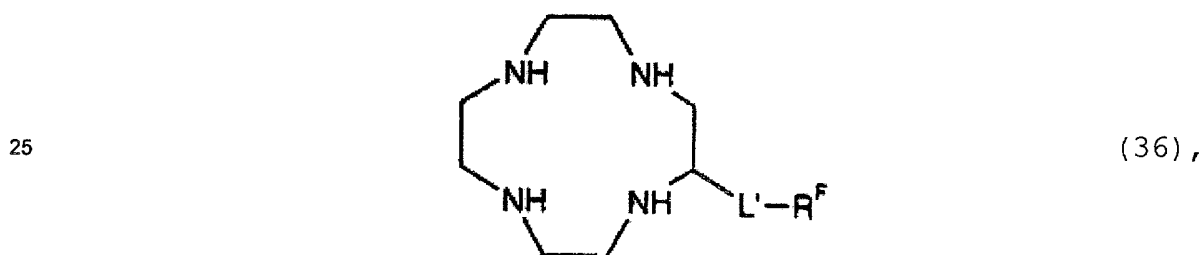
Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VI, saadakse ühenditest üldvalemiga 35



milles L' , R^4 ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel tuntud viisil (Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 (EP 0 130 934, EP 0 250 358)).

Ühendid üldvalemiga 35 saadakse üldvalemiga 18 α -halogeenkarboksüülhappeestrite või -hapete muundamisel ühenditega üldvalemiga 36



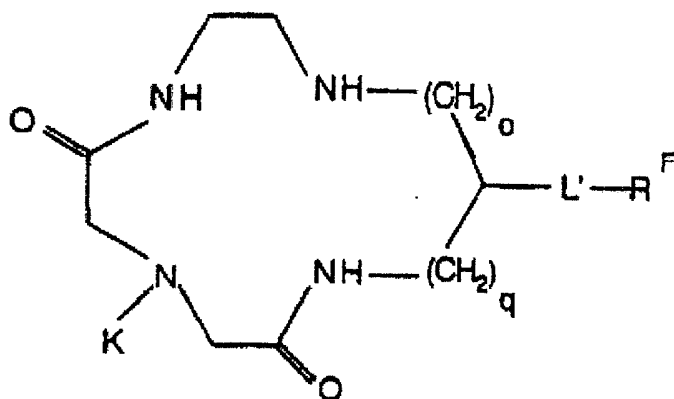
milles L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

30

eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, nagu näiteks kirjeldavad EP 0 255 471 või US 4 885 363.

Ühendid üldvalemiga 36 saadakse vajadusel olemasolevate kaitserühmade eemaldamisel ja järgneval tuntud meetodil di-boraaniga redutseerimisel ühenditest üldvalemiga 37

5



(37),

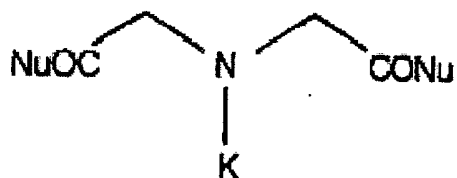
10

milles

15 L' , R^F , o , q on ülalnimetatud tähendusega ja K tähendab kaitserühma.

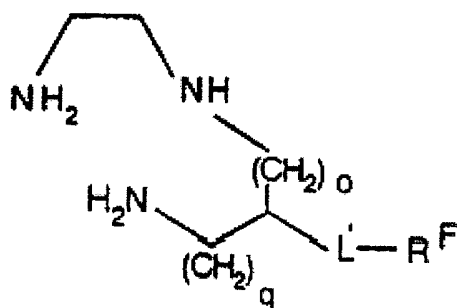
Ühendid üldvalemiga 37 saadakse kondensatsioonireaktsioonil aktiveeritud N-kaitstud iminodiäädikhappest 38 ja amiinist 39

20



(38)

25



(39),

30

milles

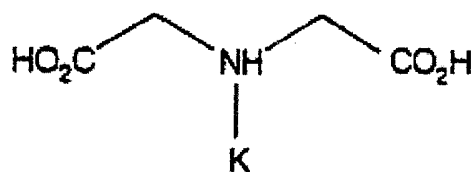
L' , R^F , o , q , Nu ja K on ülalnimetatud tähendusega.

35

Nukleofuugiks on eelistatavalt N-hüdoksüsuktsiinimiid, kaitserühmana bensüüloksükarbonüül-, trifluoroatsetüül- või tert-butüüloksükarbonüülrühm.

5 Ühendid üldvalemiga 38 saadakse eriala asjatundjatele tuntud aminorühma kaitsmise ja karboksüülhapete aktiveerimise meetoditel (Protective Groups, Aktivierung von Carboxylgruppen, S. 11) üle kaitstud iminodiäädikhappe 40

10



(40),

15 milles

K tähendab kaitserühma,

iminodiäädikhapest 41

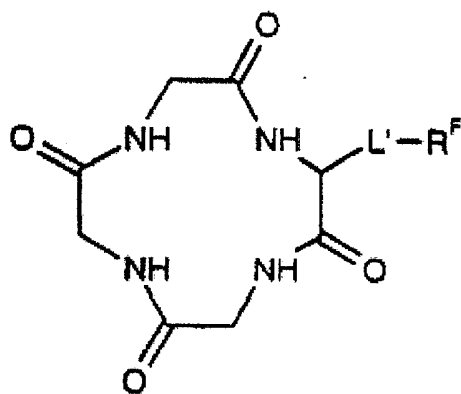
20



(41).

Alternatiivselt saab ühendeid üldvalemiga 36 vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja diboraaniga 37 redutseerimisel kirjeldatud meetodil ühenditest üldvalemiga 42

30

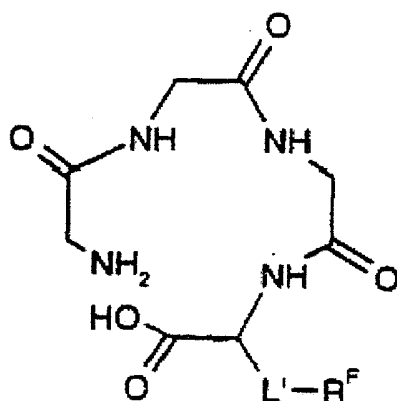


(42).

35

Ühendid üldvalemiga 42 saadakse tsüklistamisel ühenditest 43

5



(43),

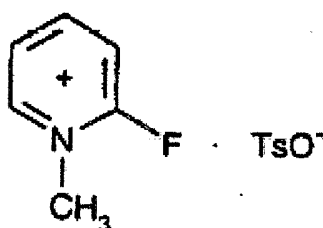
10

milles

L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

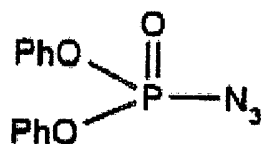
15 standardmeetoditel, näiteks muundamisel Mukaiyama reagentiga
2-fluoro-1-metüülpüridiiniumtosülaadiga

20



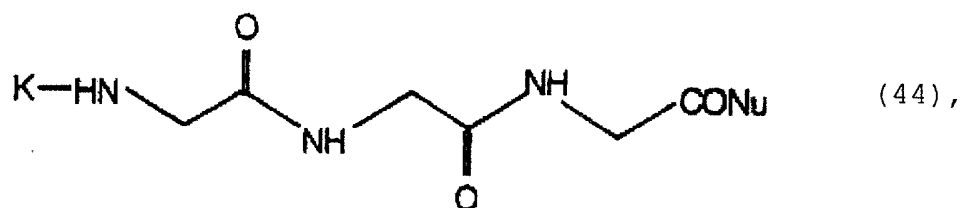
(J. Org. Chem. 59, 415 (1994); Synthetic Communications 25,
25 1401 (1995)) või fosforhappedifenüülesterasiidiga

30



(J. Am. Chem. Soc. 115, 3420 (1993); WO 94/15925).

Ühendid üldvalemiga 43 saadakse aktiveeritud hapete 44



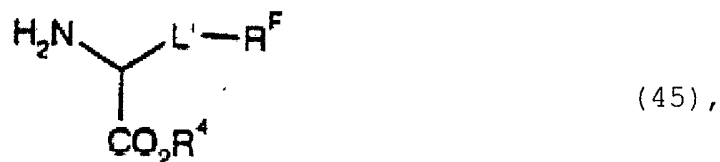
5

milles

Nu ja K on ülalnimetatud tähendusega,

10

kondensatsioonil ühenditega üldvalemiga 45



15

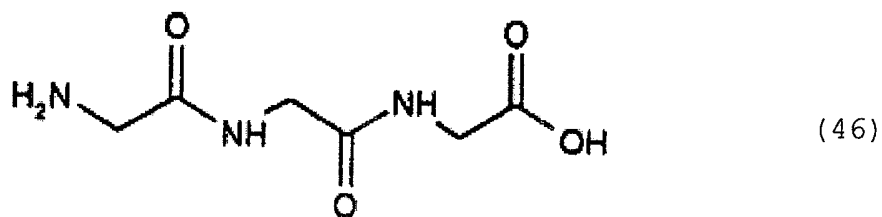
milles L', R⁴ ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

kirjeldatud meetoditel.

20

Ühendid üldvalemiga 44 on saadavad ostetavast triglütüsiinist (Bachem, Fluka) 46

25

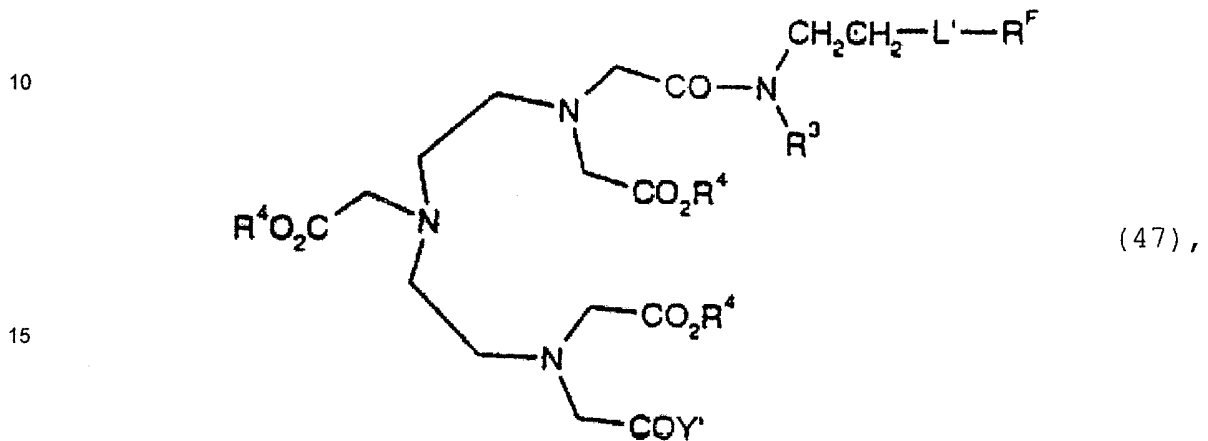


30 aminorühma kaitsmise ja järgneva happefunktsiooni aktiveerimisega eriala asjatundjatele aminorühma kaitsmiseks ja karboksüülhapete aktiveerimiseks tuntud meetoditel (Lit. S. 12).

Ühendid üldvalemiga 45 on kergesti saadavad ühenditest üldvalemiga 62 kaitserühma R^4 sisestamisega eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, näiteks sulfitestri ümberesterdamisel.

5

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit II, saadakse ühenditest üldvalemiga 47

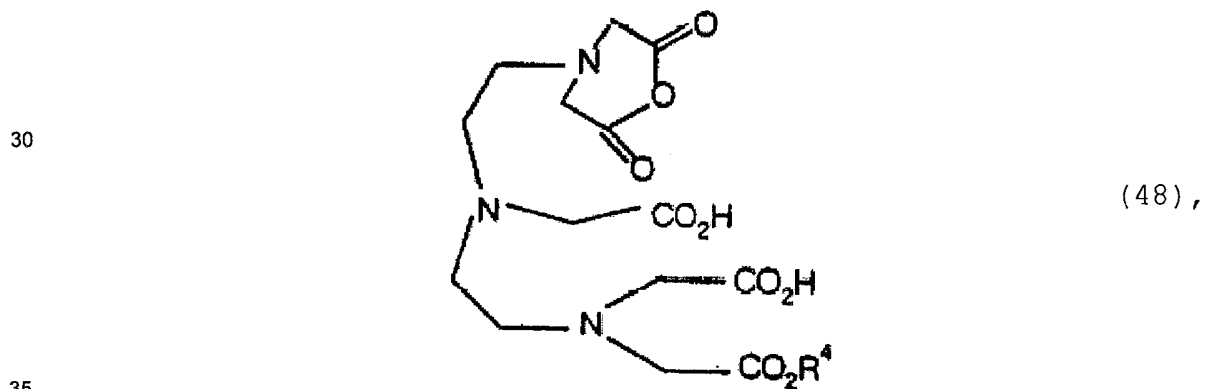


20 milles L' , R^3 , R^4 , R^F ja Y' on ülalnimetatud tähendusega,

20

vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel eriala asjatundjatele tuntud viisil (Protective Groups, EP 0 250 358, EP 0 130 934).

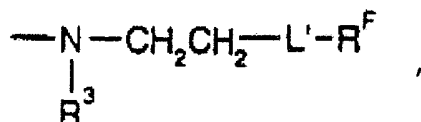
25 Juhul, kui Y' tähendab üldvalemis 47 OH-rühma, saadakse ühendid ühendi 48



milles R^4 on ülalnimetatud tähendusega ja mis on saadud DE 3 633 243 järgi,

muundamisel üldvalemiga 29 amiiniga juba kirjeldatud tingimustel ja järgneval kaitserühmade eemaldamisel.

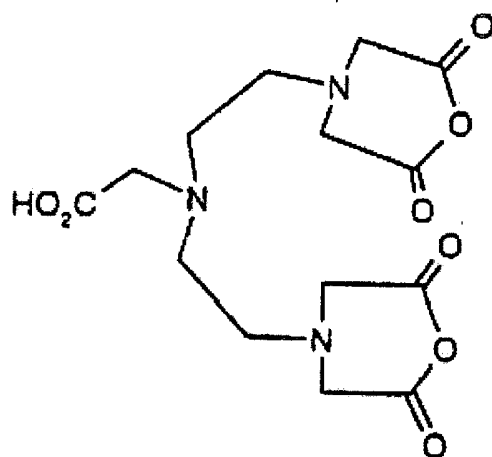
Kui Y' valemis 47 on siiski



10

muundatakse DTPA-bisanhüdriidiga (ostukaup, Merck) 49 analoogilistel tingimustel

15

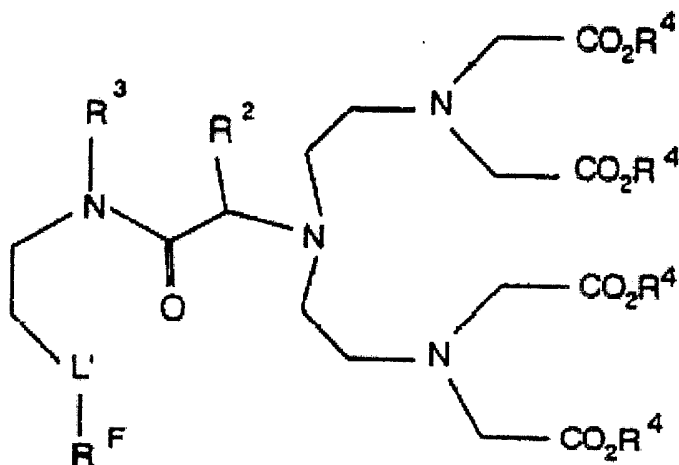


(49).

20

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit III, saadakse ühenditest üldvalemiga 50

30



(50),

35

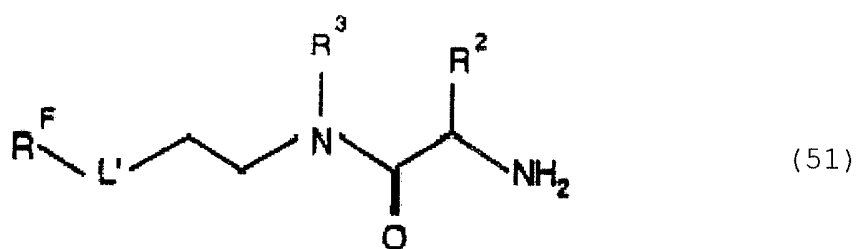
milles

L' , R^2 , R^3 , R^4 ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel eriala asjatundjatele üldtuntud viisil (Protective Groups, EP 0 071 564, EP 0 130 934; DE-OS 3 401 052).

Ühendid üldvalemiga 50 saadakse ajakirjas J. Org. Chem. 58, 1151 (1993) kirjeldatud meetodil ühenditest üldvalemiga 51

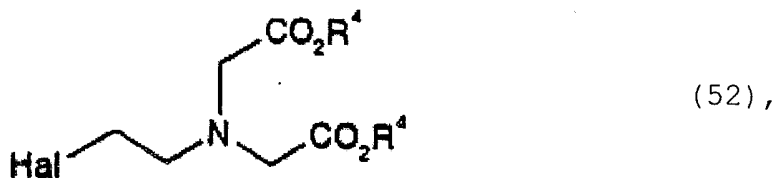
10



15

ja halogeenkarboksüülhappe derivaatidest valemiga 52

20



milles R^4 ja Hal on juba kirjeldatud tähendusega.

25

Ühendid üldvalemiga 51 saadakse üldvalemiga 29 amiinide atsüülimisel aktiveeritud N-kaitstud aminohappega üldvalemiga 53

30



milles

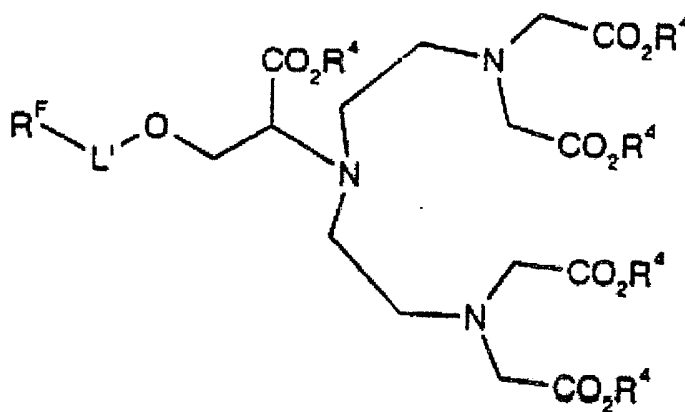
Nu on ülalnimetatud tähendusega ja K tähendab kaitserühma, nagu Z-, -BOC-, FMOC-, -COCF₃-rühm,

ja järgneval kaitserühma eemaldamisel.

5

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit IV, saadakse ühenditest üldvalemiga 54

10



(54),

15

milles

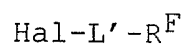
L', R^F ja R⁴ on ülalnimetatud tähendusega,

20

vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, nagu juba kirjeldatud (Protective Groups, EP 0 071 564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052).

25

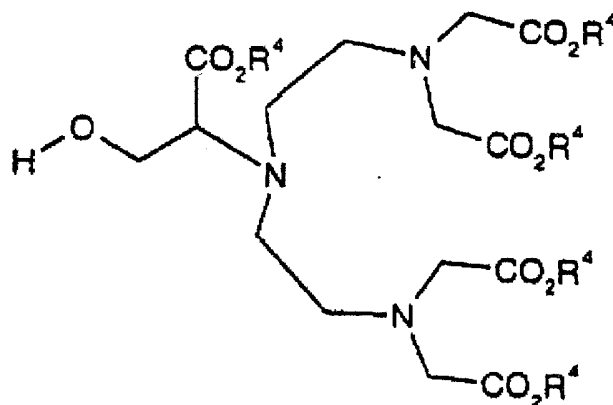
Ühendeid üldvalemiga 54 võib saada tuntud viisil halogeenühenditest üldvalemiga 55



(55),

30

mis on saadavad ostukaubana (Fluorochem, ABCR), muundamisel hüdrosühaptega 56



(56),

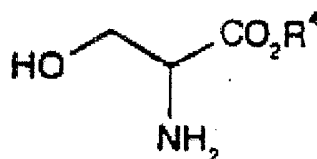
5

10

milles

R^4 on ülalnimetatud tähendusega.

Ühendid valemiga 56 saadakse tuntud viisil artikli J. Org.
 15 Chem. 58, 1151 (1993) järgi ostetavast seriinestrist 57
 (Bachem, Fluka)



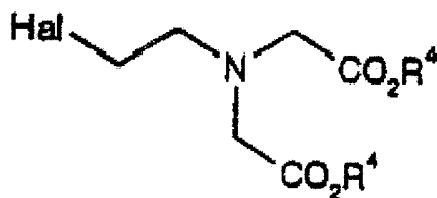
(57),

20

milles R^4 on ülalnimetatud tähendusega,

ja halogeenkarboksüülhappeestrist 58

25

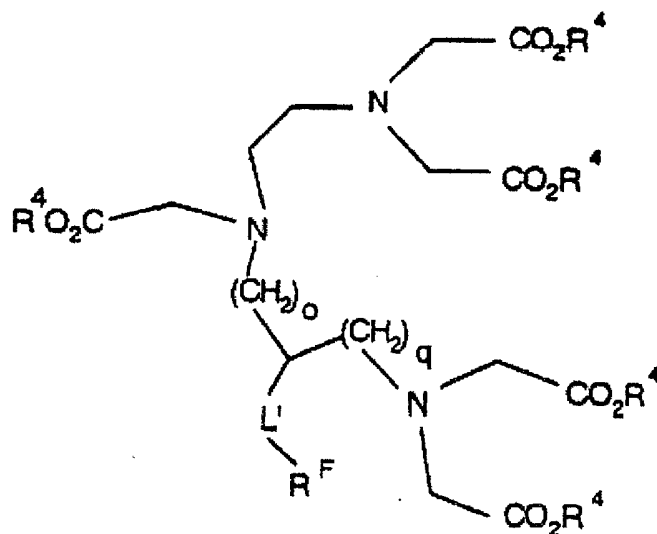


(58).

30

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit V,
 saadakse ühenditest üldvalemiga 59

5



(59),

10

milles L' , o , q , R^4 ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

15

vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel eriala asjatundjatele tuntud meetodil (Protective Groups, EP 0 071 564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052).

20 Ühendeid üldvalemiga 59 võib saada tuntud viisil, näiteks artikli J. Org. Chem. 58, 1151 (1993) järgi halogeenkarboksüülhappeestrite 18



25

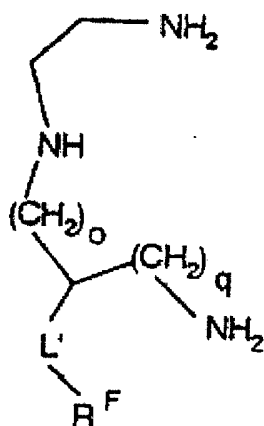
milles Hal ja R^4 on ülalnimetatud tähendusega,

ja üldvalemiga 39 ühendi

30

33

5



(39),

10

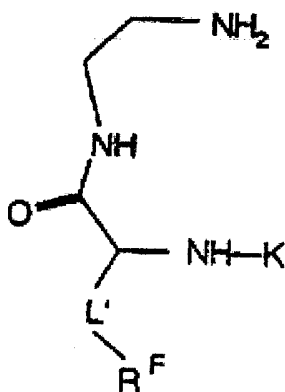
milles

L' , o , q ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

15 muundamisel.

Ühendid üldvalemiga 39 saadakse, juhul, kui $q = 0$, ühenditest üldvalemiga 60

20



(60),

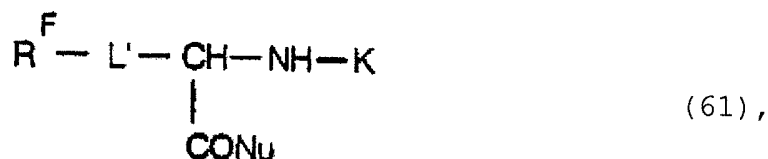
25

milles

30 L' , R^F ja K on ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil (Helv. Chim. Acta 77, 23 (1994)) redutseerimisel diboraaniga ja kaitserühmade eemaldamisel. Ühendid üldvalemiga 60 saadakse aktiveeritud üldvalemiga 61 ühendite

35



5

milles

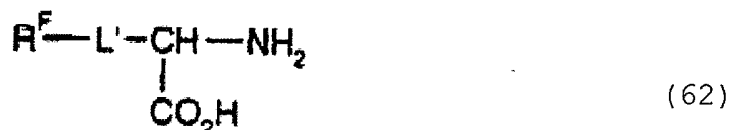
L', Nu, R^F ja K on ülalnimetatud tähendusega,

aminolüüsil etüleendiamiiniga.

10

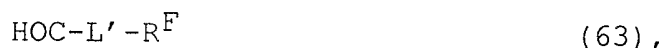
Ühendid üldvalemiga 61 saadakse kaitserühmade keemiast tuntud meetoditel (Protective Groups) kaitsmata hapetest üldvalemiga 62

15



ja aminorühm kaitstakse nimelt esimeses etapis, millele järgneb happerühma aktiveerimine teises etapis.

Ühendeid üldvalemiga 62 võib saada aminohapete sünteesimeetoditel (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XI/2, Stickstoffverbindungen II und III, II Aminosäuren; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, Strecker-Reaktion, S. 305; Erlenmeyer-Reaktion, S. 306; Aminolyse von α-Halogencarbonsäuren, S. 309) ostetavatest aldehyüdidest üldvalemiga 63

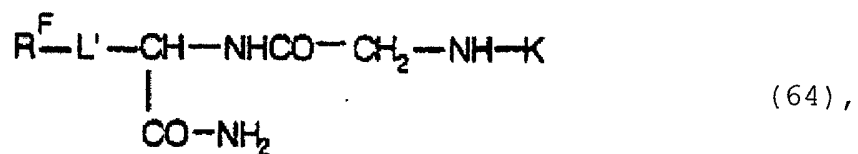


30

näiteks Streckeri järgi üle asalaktooni või tsüaanhüdriini.

Ühendid üldvalemiga 39 saadakse, juhul, kui o = 0, ühenditest üldvalemiga 64

35



5

milles R^F , L' ja K on ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil kaitserühmade eemaldamisel ja diboraaniga redutseerimisel.

10

Ühendid üldvalemiga 64 saadakse N-kaitstud aktiveeritud glütsiini 53 aminolüüsil ühenditega üldvalemiga 65

15

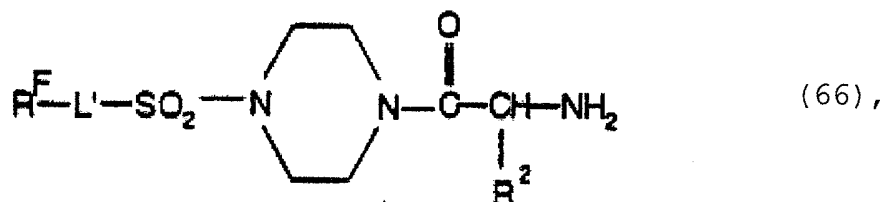


milles R^F ja L' on ülalnimetatud tähendusega.

20 Ühendid üldvalemiga 65 saadakse lihtsal viisil ühenditest üldvalemiga 61 amiidi moodustamisel ammoniaagiga ja järgneval kaitserühma eemaldamisel.

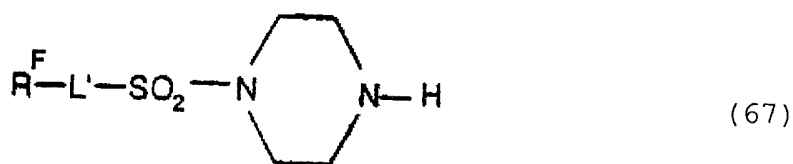
Ühendeid üldvalemiga XIII võib saada analoogiliselt ühenditega üldvalemiga III, milles halogeenkarboksüülhappe derivaadid üldvalemiga 52 muundatakse ühendiga üldvalemiga 66

30



milles R^F , L' ja R^2 on ülalnimetatud tähendusega.

35 Ühendid üldvalemiga 66 saadakse ühendi üldvalemiga 67

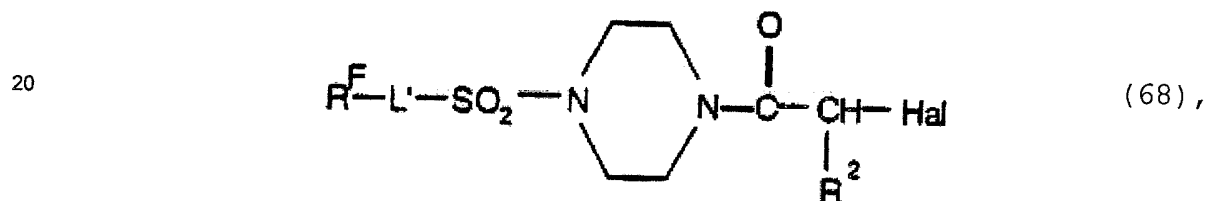


5

muundamisel aktiveeritud N-kaitstud aminohappega üldvalemiga 53 analoogiliselt amiini 29 muundamisega ühendiga 53.

Ühendeid üldvalemiga 67 võib saada piperasiini, vaba või vajadusel osaliselt kaitstud, muundamisel perfluoroalküül-sulfoonhappefluoriidide või -kloriididega. (Sulfoonamiidi moodustamist amiinist ja sulfofluoriidist kirjeldavad DOS 2 118 190, DOS 2 153 270, mõlemad Bayer AG).

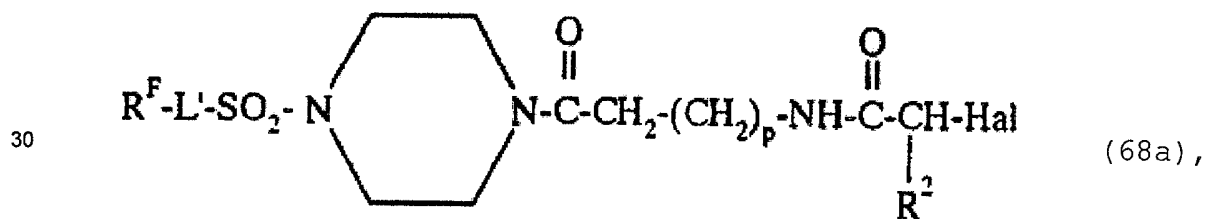
15 Ühendid üldvalemiga XI, milles q tähendab arvu 0 või 1, saadakse analoogiliselt ühenditega üldvalemiga VIII, kus ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 68



20 milles R^{F} , L' , R^2 ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

25

või ühenditega üldvalemiga 68a

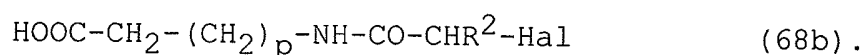


30

milles R^{F} , L' , R^2 ja Hal on ülalnimetatud tähendusega.

Ühendid üldvalemiga 68 saadakse ühenditest üldvalemiga 30 ja piperasiinderivaatidest üldvalemiga 67 tuntud viisil.

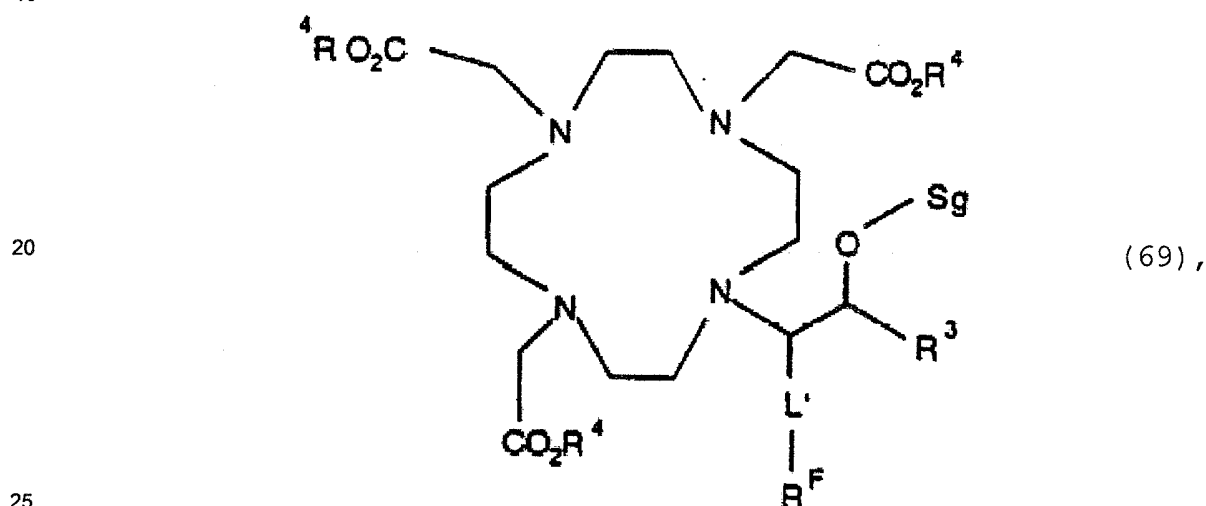
Ühendid üldvalemiga 68a saadakse ühenditest üldvalemiga 67
5 amiidkondensatsioonil ühenditega üldvalemiga 68b



Ühendid üldvalemiga XII saadakse analoogiliselt ühenditega
10 üldvalemiga II, näiteks valemiga 49 ühendite muundamisel pi-
perasiinderivaatidega üldvalemiga 67.

Ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemite X,
saadakse ühenditest üldvalemiga 69

15



25

milles

L', R³, R⁴ ja R^F on ülalnimetatud tähendusega ja Sg tähendab kaitserühma,

30

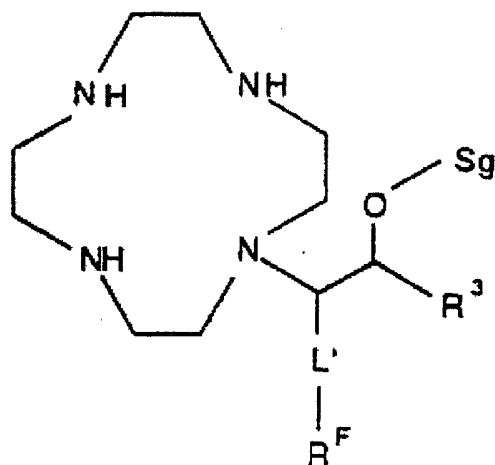
vajadusel kaitserühmade eemaldamisel ja kompleksi moodustamisel tuntud viisil (Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991 (EP 0 130 934, EP 0 250 358)).

35

Ühendid üldvalemiga 69 saadakse üldvalemiga 18 α -halogeen-
 karboksüülhappeestrite või -hapete muundamisel ühenditega
 üldvalemiga 70

5

10



(70),

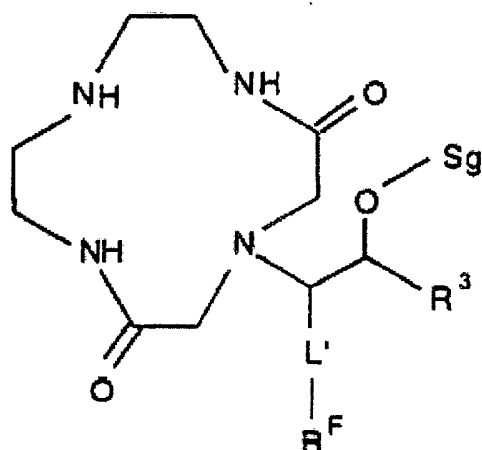
15 milles L' , R^F , R^3 ja Sg on ülalnimetatud tähendusega,

eriala asjatundjatele tuntud meetoditel, nagu näiteks kirjeldavad EP 0 255 471 või US 4 885 363.

20 Ühendid üldvalemiga 70 saadakse vajadusel olemasolevate
 kaitserühmade eemaldamisel ja järgneval diboraaniga redutseerimisel tuntud meetoditel ühenditest üldvalemiga 71

25

30



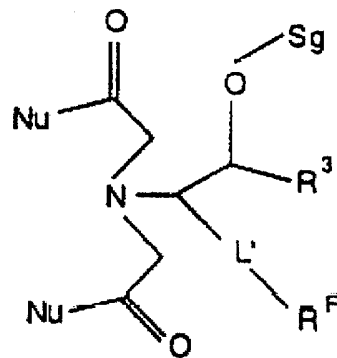
(71),

milles

35 L' , R^F , R^3 ja Sg on ülalnimetatud tähendusega.

Ühendid üldvalemiga 71 saadakse kondensatsioonireaktsioonil aktiveeritud iminodiädikhappederivaadist üldvalemiga 72 ja dietüleentriamiinist üldvalemiga 73

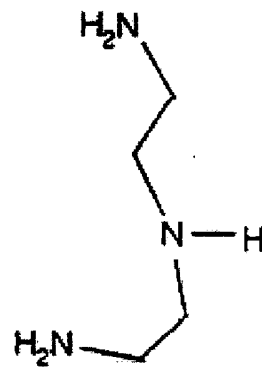
5



(72)

10

15



(73),

20

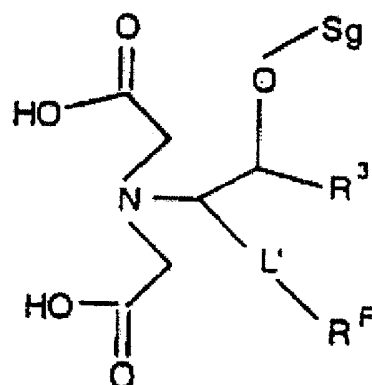
milles

L' , R^F , R^3 , Sg ja Nu on ülalnimetatud tähendusega.

25 Nukleofuugiks on eelistatavalt N-hüdoksüsuktsiinimiid.

Ühendid üldvalemiga 72 saadakse ühenditest üldvalemiga 74

30



(74),

35

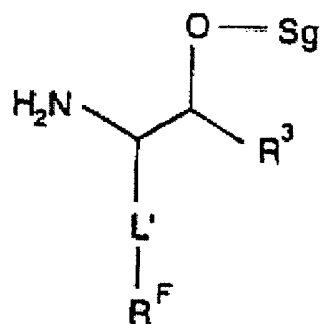
milles

L' , R^F ja Sg on ülalnimetatud tähendusega,

karboksüülhapete aktiveerimisel, nagu on kirjeldatud lehe-
5 küljel 11.

Ühendid üldvalemiga 74 saadakse üldvalemiga 18 α -halogeen-
karboksüülhappeestrite või -hapete muundamisel ühenditega
üldvalemiga 75

10



(75),

15

milles

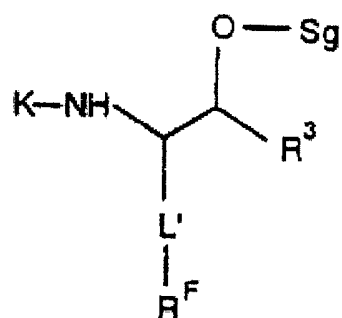
L' , R^F , R^3 ja Sg on ülalnimetatud tähendusega,

20

kusjuures olemasolevad esterrühmad vajadusel seebistatakse.

Ühendid üldvalemiga 75 saadakse ühenditest üldvalemiga 76

25



(76),

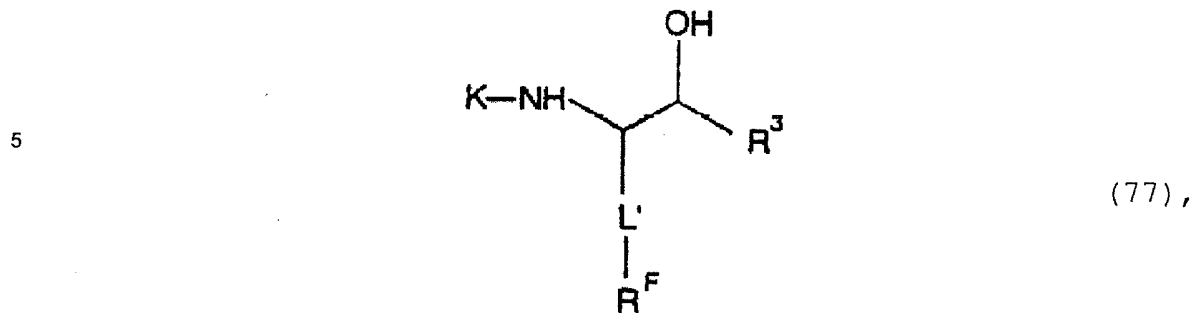
30

milles

L' , R^F , R^3 , Sg ja K on ülalnimetatud tähendusega,

35 kaitserühma K eemaldamisel tuntud meetodil.

Ühendid üldvalemiga 76 saadakse ühenditest üldvalemiga 77



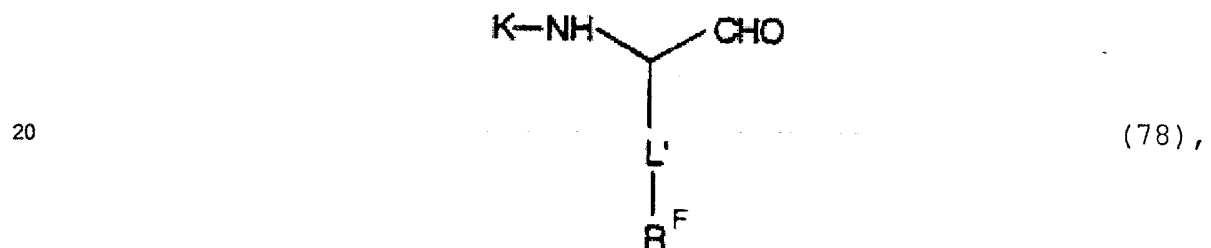
10 milles

L', R^F, R³ ja K on ülalnimetatud tähendusega,

kaitserühma Sg sisestamisel eriala asjatundjatele tuntud viisil.

15

Ühendid üldvalemiga 77 saadakse ühenditest üldvalemiga 78



milles

25 L', R^F ja K on ülalnimetatud tähendusega,

eriala asjatundjatele üldtuntud meetoditel (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XIII 2a, Metallorganische Verbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, S. 285 ff, Umsetzung magnesiumorganischer Verbindungen mit Aldehyden; S. 809 ff, Umsetzung von zinkorganischen Verbindungen mit Aldehyden; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XIII/1, Metallorganische Verbindungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970; S. 175 ff, Umsetzung lithiumorganischer

Verbindungen mit Aldehyden) muundamisel ühenditest üldvalemiga 79



5

milles

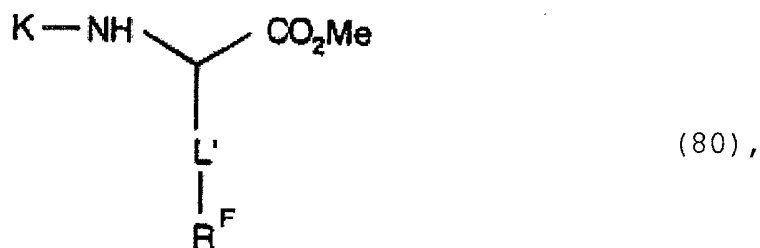
Hal ja R^3 on ülalnimetatud tähendusega,

saadavate metallorgaaniliste ühenditega, nagu magneesium-,
10 liitium- või tsinkorgaanilised üendid.

Üendid üldvalemiga 79 on ostukaubad (ABCR, Fluka).

Üendid üldvalemiga 78 saadakse ühenditest üldvalemiga 80

15



20

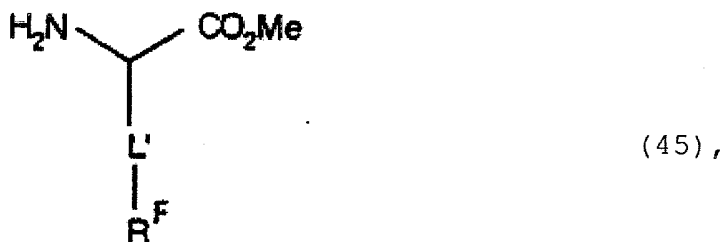
milles

L' , R^F ja K on ülalnimetatud tähendusega,

25 reaktsioonil diisobutüülalumiiniumhüdriidiga (Tett. Lett.,
1962, 619; Tett. Lett., 1969, 1779; Synthesis, 1975, 617).

Üendid üldvalemiga 80 saadakse ühenditest üldvalemiga 45

30



35

milles

L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

eriala asjatundjatele tuntud viisil kaitserühma K sisesta-
5 misega.

Veel olemasolevad vabad karboksüülrühmad neutraliseeritakse vastavalt vajadusele anorgaaniliste aluste (näiteks hüd-
roksiidide, karbonaatide või vesinikkarbonaatidega), näiteks
10 naatriumi, kaaliumi, liitiumi, magneesiumi või kaltsiumi
ja/või orgaaniliste aluste, nagu primaarsed, sekundaarsed
ja tertsiaarsed amiinid, näiteks etanoolamiin, morfoliin,
glükamiin, N-metüül- ja N,N-dimetüülglükamiin, samuti ka
aluselised aminohapped, nagu näiteks lüsiin, arginiin ja
15 ornitiin või esialgselt neutraalsete või happeliste amino-
happeamiidide abil.

Neutraalsete kompleksühendite saamiseks võib näiteks happe-
listele komplekssooladele vesilahuses või suspensioonis li-
20 sada nii palju soovitud alust, et saavutatakse neutrali-
seerumine. Saadud lahuse võib järgnevalt vaakumis kuivaks
aurutada. Sageli on eelistatav sadestada moodustunud neut-
raalsed soolad veega segunevate lahustite, nagu näiteks
madalad alkoholid (metanool, etanool, 2-propanool ja tei-
25 sed), madalad ketoonid (atsetoon ja teised), polaarsed eet-
rid (tetrahüdrofuraan, dioksaan, 1,2-dimetoksüetaan ja tei-
sed), lisamisega ning nii saada kergesti eraldatavaid ja
hästi puhastatavaid kristalseid produkte. Eriti eelistatak-
se soovitud aluseid reaktsioonisegusse lisada juba komplek-
30 si moodustamise ajal ja nii protsessi ühe etapi võrra lühen-
dada.

Leiutise objektiks on veel farmatseutilised vahendid, mis
sisaldavad vähemalt ühte füsioloogiliselt sobivat ühendit

üldvalemiga I, vajadusel galeenilistes preparaatides tavaliselt kasutatavate lisaainetega.

Leiutisekohased farmatseutilised vahendid valmistatakse tuntud viisil, mille kohaselt leiutisekohased kompleksühendid, vajadusel galeenilistes preparaatides tavaliselt kasutatavate lisaainete lisamisega, suspendeeritakse või lahustatakse vesikeskkonnas ja seejärel vajadusel suspensioon või lahus steriliseeritakse. Sobivateks lisaaineteks on näiteks füsioloogiliselt kahjutud puhvrid (nagu näiteks trometaamin), kompleksimoodustajate või nõrkade komplekside (nagu näiteks dietüleentriamiinpentaäädikhape või leiutisekohaste metallikompleksidele vastavad Ca-kompleksid) lisaained või, kui vaja, elektrolüüdid, nagu näiteks naatriumkloriid või, kui vaja, antioksüdandid, nagu näiteks askorbiinhape.

Kui leiutisekohaste ühendite suspensioone või lahuseid vees või füsioloogilises soolalahuses soovitakse kasutada enteraalseks või parenteraalseks manustamiseks või muul otstarbel, segatakse nad ühe või enama galeenilistes preparaatides tavaliselt kasutatava lisaainega (näiteks metüültselluloosi, laktoosi, mannitooliga) ja/või pindaktiivse ainega (näiteks letsitiini, Tween[®]-i, Myrj[®]-ga) ja/või maitse korigeerimiseks maitseainega (näiteks eeterlike õlidega).

Põhimõtteliselt on leiutisekohaseid farmatseutilisi vahendeid võimalik valmistada ka komplekse eraldamata. Igal juhul tuleb kelaatimisel kanda erilist hoolt, et leiutisekohased kompleksid oleksid praktiliselt vabad komplekseerumata toksiliselt mõjuvatest metallioonidest.

See tagatakse näiteks valmistamise ajal värvusindikaatoritega nagu ksüleenooloranž kontrolltiitrimise abil. Leiutis käsitleb seega ka kompleksühendite ja nende soolade valmis-

tamise meetodit. Viimaseks ettevaatusabinõuks ohutuse tagamisel jääb eraldatud kompleksi puhastamine.

Leiutisekohased farmatseutilised vahendid sisaldavad eelis-
5 tatavalt 0,1 μ mooli kuni 1 mool/l kompleksi ja neid manustatakse reeglina koguses 0,0001-5 mmooli/kg. Nad on ette nähtud enteraalseks ja parenteraalseks kasutamiseks. Leiutisekohaseid kompleksühendeid kasutatakse

- 10 1) TMR- ja röntgendiagnostikas kompleksidena järjenumbriga 21-29, 39, 42, 44 ja 57-83 elementide ioonidega,
- 2) radiodiagnostikas ja radioteraapias kompleksidena järjenumbriga 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70,
15 75 ja 77 elementide radioisotoopidega.

Leiutisekohased vahendid täidavad paljusid tuumamagnetresonantstomograafias kasutatavatele kontrastainetele esitata-
vaid tingimusi. Nii on nad eriti sobivad pärast peroraal-
20 set või parenteraalset manustamist tuumamagnetresonantstomograafia abil saadava kujutise signaali intensiivsuse tõstmise kaudu selle informatiivsuse parendamiseks. Peale selle on nad kõrge efektiivsusega, mis on vajalik, et organismi koormata võimalikult väikeste vöörainete kogustega,
25 ja hea sobivusega, mis on vajalik, et säilitada uuringute mitteinvasiivset iseloomu.

Leiutisekohaste vahendite hea lahustuvus vees ja madal osmoolsus võimaldavad valmistada kõrgeltkontsentreeritud lahuseid, et hoida vereringesüsteemi mahukoormust lubatavates
30 piirides ja tasakaalustada lahjenemist kehavedelikega. Peale selle on leiutisekohastel vahenditel mitte ainult kõrge stabiilsus *in vitro*, vaid ka üllatavalt kõrge stabiilsus *in vivo*, nii et kompleksidesse seotud ja iseenesest mürgiste
35 te ioonide vabanemine või vahetus toimub ainult äärmiselt

aeglaselt ajal, mil uued kontrastained on täielikult eraldunud.

Üldiselt manustatakse leiutisekohseid ühendeid TMR-diagnostikumidena kasutades koguses 0,0001-5 mmooli/kg, eelistatavalt 0,005-0,5 mmooli/kg. Eriti madalaid organispetsiifiliste TMR-diagnostikumide annuseid (alla 1 mg kilogrammi kehamassi kohta) kasutatakse kasvajate ja südameinfarktide tõestamiseks.

10

Peale selle võib leiutisekohaseid kompleksühendeid eelistatavalt kasutada kui tundlikkust tekitavaid reagente ja nihkereagente *in vivo* TMR-spektroskoopias.

15 Leiutisekohased vahendid on oma soodsate radioaktiivsete omaduste ja neis sisalduvate kompleksühendite hea stabiilsuse tõttu sobivad ka radiodiagnostikumidena. Sellise kasutamise ja manustamise üksikasju kirjeldatakse näiteks raamatus "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida.

Leiutisekohaseid ühendeid ja vahendeid võib kasutada ka positronemissioontomograafias, kasutades positrone emiteerivaid isotoope, nagu näiteks ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co ja ^{68}Ga (Heiss W. D., Phelps, M. E., "Positron Emission Tomography of Brain", Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1983).

Leiutisekohased ühendid on üllatavalt sobivad ka pahaloomuliste ja healoomuliste kasvajate eristamiseks piirkondades, kus puuduvad hematoentsefaalsed barjäärid.

Nad väärivad tähelepanu ka selle poolest, et nad eemaldatakse organismist täielikult ja on seetõttu hästi talutavad.

35

Kuna leiutisekohased ained akumulereuvad pahaloomulistes kasvajates (ei difundeeru tervetesse kudedesse, kuid kasvaja veresoonte läbilaskvus on suur), võivad nad toetada ka pahaloomuliste kasvajate kiiritusravi. See erineb vastavast 5 diagnostikast ainult kasutatava isotoobi koguse ja tüübi poolest. Seejuures on eesmärgiks kasvajarakkude hävitamine suure energiaga lühilainekiirgusega võimalikult väikeses piirkonnas. Selleks kasutatakse kompleksides sisalduvate metallide (nagu näiteks raua või gadoliiniumi) koosmõju ioniseeriva kiirguse (näiteks röntgenikiirte) või neutronikiirtega. Selle efekti tõttu suureneb oluliselt lokaalne kiirgusannus metallikompleksi asukohas (näiteks kasvajas). Selliste metallikomplekside kasutamisel pahaloomulise kasvaja koes sama kiirgusannuse saavutamiseks saab tervete kudede 15 kiirguskoormust tunduvalt vähendada ja sellega vältida koor-mavaid kõrvaltoimeid patsientidele. Leiutisekohased metallikompleksid - konjugaadid sobivad seetõttu ka kiirgus-tundlike ainetena pahaloomuliste kasvajate kiiritusravis (näiteks Mössbaueri efektide kasutamine või neutronihaarde- 20 teraapias). Sobivateks β -kiirgust emiteerivateks ioonideks on näiteks ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga ja ^{90}Y . Sobivateks lühikese poolestusajaga α -kiirgust emiteerivateks ioonideks on näiteks ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi ja ^{214}Bi , kusjuures eelista-tatakse ^{212}Bi . Sobivaks footoneid ja elektrone emiteerivaks 25 iooniks on ^{158}Gd , mida võib saada ^{157}Gd -st neutronihaardega.

Kui leiutisekohane vahend on ette nähtud kasutamiseks R. L. Millsi jt (Nature 336, 787 (1988)) soovitatud kiiritusravis, peab tsentraalioon pärinema Mössbaueri isotoobist, nagu näiteks ^{57}Fe või ^{151}Eu . 30

Leiutisekohaste vahendite kasutamisel *in vivo* võib neid manustada koos sobiva kandjaga, nagu näiteks seerum või füsioloogiline soolalahus, ja koos teise valguga, nagu näiteks inimese seerumi albumiiniga. Seejuures sõltub manus- 35

tamine rakulise häire tüübist, kasutatud metallioonist ja kuvamismeetodi tüübist.

Leiutisekohaseid vahendeid kasutatakse tavaliselt parenteraalselt, eelistatavalt intravenoosselt. Neid võib samuti kasutada, nagu juba teatatud, intravasaalselt või interstitsiaalselt/intrakutaanselt, vastavalt sellele, kas on tarvis uurida sooni või kudesid.

10 Leiutisekohased vahendid on suurepäraselt sobivad röntgenkontrastainetena, kusjuures tuleb eriti rõhutada, et nendega ei ilmne biokeemilis-farmakoloogilistel uuringutel mingeid joodi sisaldavate kontrastainete kasutamisel esinevaid anafülaksiaga sarnanevaid reaktsioone. Eriti väärtuslikud
15 on nad digitaalse lahutamistehnika jaoks sobivate absorptsiooniomaduste tõttu kõrgemate torupingetega piirkondades.

Röntgenkontrastainena kasutatavaid leiutisekohaseid vahendeid manustatakse tavaliselt analoogiliselt näiteks meglumiindiatrisoaadiga koguses 0,1-5 mmooli/kg, eelistatavalt
20 0,25-1 mmooli/kg.

Kokku võttes, on õnnestunud sünteesida uued kompleksimoodustajad, metallikompleksid ja metallikomplekside soolad,
25 mis avavad uued võimalused diagnostikaks ja raviks.

Järgnevad näited on leiutise objekti lähemaks selgitamiseks.

Näide 1

a) N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhappe-*tert*-butüülester

5

20 g (37,94 mmooli) N-etüülperfluorooktüülsulfoonamiidi ja 15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse tilkhaaval 14,8 g (75,87 mmooli) bromoäädikhappe-*tert*-butüülesterit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/atsetoon = 10/10/1). Pärast produkti sisaldavate fraktsioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri segus. 15 Saagis: 21,66 g (89% teor.) värvitut vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,96 H 2,51 F 50,36 N 2,18 S 5,00

määratud: C 29,81 H 2,70 F 50,15 N 2,30 S 4,83

20

b) N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhape

20 g (31,18 mmooli) näite la järgi valmistatud ühendit lahustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse metanooli ja eetri segus. 25

Saagis: 17,34 g (95% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

30 arvutatud: C 24,63 H 1,38 F 55,19 N 2,39 S 5,48

määratud: C 24,48 H 1,50 F 55,01 N 2,17 S 5,59

c) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

5 10 g (17,09 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendit ja
 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse
 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segu segatakse temperatuuril 0 °C 1
 10 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Segu jahutatakse
 uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27
 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Järgnevalt lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-
 15 dodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Segu aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-
 20 kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 16,37 g (78% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 7,1%

25 T_1 -relakseeruvus (L/mmooli·s) 20 MHz, 37 °C:

41 (vesi)

49 (inimese plasma)

Elemendianalüüs: (veevaba aine kohta):

30 arvutatud: C 30,58 H 3,18 F 28,31 Gd 13,78 N 7,37
 S 2,81

määratud: C 30,40 H 3,29 F 28,14 Gd 13,55 N 7,28
 S 2,65

d) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

5 10 g (8,76 mmooli) näite 1c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 100 ml vee ja 100 ml etanooli segus ning lisatakse 1,73 g (13,71 mmooli) oksaalhappedihüdraati. Kuumutatakse temperatuuril 80 °C 8 tundi. Segu jahutatakse temperatuurini 0 °C ja sadestunud gadoliiniumoksalaat filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/2-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 8,96 g (94% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 9,3%

15

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,30 H 3,98 F 32,73 N 8,52 S 3,25

määratud: C 35,10 H 4,15 F 32,51 N 8,35 S 3,15

20 e) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-mangaankompleks (naatriumsoolana)

5 g (5,07 mmooli) näite 1d järgi valmistatud ühendit lahustatakse 100 ml vees ja lisatakse 0,58 g (5,07 mmooli) mangaan(II)karbonaati. Segatakse temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraadi pH reguleeritakse 1 N naatriumhüdroksiidiga väärtusele 7,2, seejärel lüofiliseeritakse. Saagis: 5,87 g (kvantitatiivne) värvitut amorfset pulbrit.

Veesisaldus: 8,4%

T₁-relakseeruvus (L/mmooli·s) 20 MHz, 37 °C:

2,7 (vesi)

35 4,2 (inimese plasma)

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 32,81 H 3,42 F 30,42 Mn 5,17 N 7,92

Na 2,17 S 3,02

määratud: C 32,62 H 3,57 F 30,21 Mn 5,06 N 7,80

5 Na 2,01 S 2,90

f) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-üterbiumkompleks

10

5 g (5,07 mmooli) näite 1d järgi valmistatud ühendile 100 ml vees ja 30 ml etanoolis lisatakse 1,33 g (2,53 mmooli) üterbiumkarbonaati ning segatakse temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks.

15 Saagis: 6,36 g (kvantitatiivne) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 7,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,11 H 3,14 F 27,92 N 7,27 S 2,77

20 Yb 14,96

määratud: C 30,02 H 3,27 F 27,80 N 7,10 S 2,68

Yb 14,75

g) 25 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-düsproosiumkompleks

5 g (5,07 mmooli) näite 1d järgi valmistatud ühendile 100 ml vees ja 30 ml etanoolis lisatakse 0,95 g (2,53 mmooli) düsproosiumoksiidi ning segatakse temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 6,35 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 8,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,39 H 3,17 F 28,18 N 7,33 S 2,80

Dy 14,18

määratud: C 30,17 H 3,25 F 28,03 N 7,21 S 2,65

5 Dy 14,00

Näide 2

10 a) 13,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7,6,6-heptadekafluoro-3-oksatriidekaanhappe-tert-butüülester

10 g (21,55 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodekaan-1-ooli ja 0,73 g (2,15 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segule 100 ml 60% kaaliumhüdrosiidis ja 50 ml tolueenis
 15 lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel tilkhaaval 10,51 g (53,9 mmooli) bromoäädikhappe-tert-butüülestrit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund. Lisatakse 200 ml tolueeni, veefaas eraldatakse ja ekstraheeritakse kaks korda 50 ml tolueeniga. Ühendatud orgaanilised faasid kuivatatakse mag-
 20 neesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/atsetoon = 20/10/1).

Saagis: 9,72 g (78% teor.) värvitut viskooset õli.

25 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,23 H 2,61 F 55,85

määratud: C 33,09 H 2,78 F 55,71

30 b) 13,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7,6,6-heptadekafluoro-3-oksatriidekaanhappe

9 g (15,56 mmooli) näite 2a järgi valmistatud ühendit lahustatakse 180 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse metanooli ja eetri segus.
 35

Saagis: 7,8 g (96% teor.) värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,60 H 1,35 F 61,85

5 määratud: C 27,48 H 1,49 F 61,66

c) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,13,
13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadekafluoroheptadet-
süül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsük-
10 lododekaan-gadoliiniumkompleks

7 g (13,41 mmooli) näite 2b järgi valmistatud ühendit ja
1,7 g (14,75 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi lahustatakse
30 ml dimetüülformamiidi ja 20 ml kloroformi segus. Tempe-
15 ratuuril 0 °C lisatakse 3,04 g (14,75 mmooli) ditsüklohek-
süülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund,
seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Segu jahutatakse uuesti
temperatuurini 0 °C ning lisatakse 4,48 g (44,25 mmooli)
trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli. Seejärel lisatakse
20 8,46 g (14,75 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-1,4,7-
tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloododekaan-gadoli-
niumkompleksi, mis on lahustatud 40 ml vees, ja segatakse
toatemperatuuril 3 tundi. Segu aurutatakse kuivaks, jääk la-
hustatakse 100 ml metanooli ja 30 ml kloroformi segus ning
25 ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse
kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/
eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 11,8 g (75% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 8,2%

30

T₁-relakseeruvus (L/mmooli·s) 20 MHz, 37 °C:

19 (vesi)

33 (inimese plasma)

35

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 32,32 H 3,27 F 29,96 Gd 14,59 N 6,50

määratud: C 32,16 H 3,42 F 29,78 Gd 14,39 N 6,40

5 Näide 3

a) 1,2-epoksü-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluoro-tetradekaan

- 10 20 g (43,09 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodekaan-1-ooli ja 0,79 g (2,32 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segu 200 ml 60% kaaliumhüdrosiidis ja 100 ml tolueenis lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel tilkhaaval 7,97 g (86,18 mmooli) epikloorhüdriini ja jälgitakse, et
- 15 reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 20 °C. Segu jäetakse 2 tunniks temperatuurile 15 °C segama ja seejärel lisatakse tilkhaaval 3,99 g (43,09 mmooli) epikloorhüdriini, nagu ülal kirjeldatud. Siis segatakse segu toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 100 ml metüül-tert-butüüleetrit ja veefaasid
- 20 eraldatakse. Neid ekstraheeritakse kaks korda 50 ml tolueeniga. Orgaanilised faasid puhastatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 20/10/1).
- 25 Saagis: 19,05 g (85% teor.) värvitut õli.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 30,02 H 1,74 F 62,09

määratud: C 29,87 H 1,95 F 61,81

b) 10-[2-hüdroksü-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorotetradetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

5 12 g (34,6 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile 50 ml vees lisatakse 8,3 g (207,6 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Sellele lisatakse tilkhaaval 18 g (34,6 mmooli) näite 3a järgi valmistatud ühendi lahust 60 ml butanooli ja 60 ml 2-propanooli segus ning lahust
10 kuumutatakse temperatuuril 70 °C üleöö. Aurutatakse vaakumis, jääk lahustatakse 300 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheeritakse kaks korda 200 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia
15 abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 26,61 g (79% teor.)

Veesisaldus: 11%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

20 arvutatud: C 37,42 H 4,07 F 37,27 N 6,47

määratud: C 37,25 H 4,19 F 37,08 N 6,30

c) 10-[2-hüdroksü-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorotetradetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks
25

10 g (11,54 mmooli) näite 3b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 100 ml vee ja 50 ml 2-propanooli segus ning lisatakse 2,09 g (5,77 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse
30 temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 12,48 g (kvantitatiivne) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 5,6%

T₁-relakseeruvus (L/mooli·s) 20 MHz, 37 °C:

15,2 (vesi)

27,5 (inimese plasma)

5 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 31,77 H 3,16 F 31,64 Gd 15,40 N 5,49

määratud: C 31,55 H 3,30 F 31,49 Gd 15,28 N 5,35

Näide 4

10

a) 1,2-epoksü-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorodekaan

20 g (54,93 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli ja
 15 1,87 g (5,5 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segule 200 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 100 ml tolueni segus lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel tilkhaaval 10,17 g (109,9 mmooli) epikloorhüdriini ning jälgitakse, et reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle
 20 20 °C. Segu jäetakse 2 tunniks temperatuurile 15 °C segama ja seejärel lisatakse tilkhaaval 5,08 g (54,93 mmooli) epikloorhüdriini, nagu ülal kirjeldatud. Siis segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 100 ml tolueni ja 100 ml metüül-tert-butüületrit ning veefaasid eraldatakse. Neid
 25 ekstraheeritakse veel kaks korda 50 ml tolueniga. Orgaanilised faasid puhastatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse sili-kageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 20/10/1). Saagis: 19,15 g (83% teor.) värvitut õli.

30

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 31,44 H 2,16 F 58,78

määratud: C 31,40 H 2,29 F 58,55

b) 10-[2-hüdroksü-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorododetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

5 14,84 g (42,84 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile (DO3A) 70 ml vees lisatakse 10,3 g (257 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Järgnevalt lisatakse tilkhaaval 18 g (42,84 mmooli) näite 4a järgi valmistatud ühendi lahust 80 ml butanooli ja 60 ml 2-propanooli segus ning
10 lahust kuumutatakse temperatuuril 70 °C üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 300 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheeritakse kaks korda 200 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse
15 RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 27,4 g (75% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 10,1%

20 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 39,17 H 4,60 F 32,22 N 7,31

määratud: C 39,05 H 4,85 F 32,05 N 7,19

c) 10-[2-hüdroksü-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorododetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks
25

10 g (13,04 mmooli) näite 4b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 100 ml vee ja 50 ml 2-propanooli segus ning lisatakse 2,36 g (6,52 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse
30 temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 12,77 g (kvantitatiivne) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 6,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 32,61 H 3,50 F 26,82 Gd 17,08 N 6,08

määratud: C 32,43 H 3,69 F 26,67 Gd 16,85 N 5,91

5 Näide 5

a) 9,9,9,8,8,7,7,6,6-nonafluoro-3-oksa-nonaanhappe-*tert*-butüülester

10 20 g (75,73 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluoroheksaan-1-ooli ja
2,57 g (7,57 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi se-
gule 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 200 ml to-
luueni segus lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel
tilkhaaval 29,54 g (151,5 mmooli) bromoäädikhappe-*tert*-bu-
15 tüülestrit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund. Lisatakse
100 ml toluueni, veefaas eraldatakse ja ekstraheeritakse kaks
korda 50 ml toluueeniga. Ühendatud orgaanilised faasid kui-
vatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk
kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/dikloro-
20 metaan/atsetoon = 20/10/1).

Saagis: 21,48 g (75% teor.) värvitut õli.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 38,11 H 4,00 F 45,21

25 määratud: C 37,95 H 4,18 F 45,03

b) 9,9,9,8,8,7,7,6,6-nonafluoro-3-oksanonaanhape

20 g (52,88 mmooli) näite 5a järgi valmistatud ühendit la-
30 hustatakse 300 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatem-
peratuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kris-
tallitakse heksaani ja eetri segus.

Saagis: 14,82 g (87% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,83 H 2,19 F 53,08

määratud: C 29,71 H 2,40 F 52,90

- 5 c) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,13,13,13-nonafluorotridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

7,41 g (23,01 mmooli) näite 5b järgi valmistatud ühendit
 10 ja 2,91 g (25,31 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse 40 ml dimetüülformamiidi ja 20 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 5,22 g (25,31 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Segu jahutatakse
 15 uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 6,98 g (69 mmooli) trietüülamiini ja 30 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 13,2 g (23,01 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi, mis on lahustatud 40 ml vees,
 20 ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 50 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).
 25 Saagis: 15,2 g (71% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.
 Veesisaldus: 5,7%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 34,21 H 4,02 F 19,48 Gd 17,91 N 7,98

30 määratud: C 34,09 H 4,18 F 19,31 Gd 17,74 N 7,87

Näide 6

a) N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoädikhappe-N-(2-aminoetüül)amiid

5

15 g (25,63 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendit ja 3,24 g (28,19 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse 80 ml dimetüülformamiidis ning temperatuuril 0 °C lisatakse 5,82 g (28,19 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 2 tundi. Sadestunud ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse ja filtraat lisatakse 30 minuti jooksul tilkhaaval 46,21 g (768,9 mmooli) etüleendiamiini lahusele 300 ml diklorometaanis. Segatakse toatemperatuuril 5 tundi. Lisatakse 1000 ml

15 vett ja eraldatakse orgaanilised faasid. Neid pestakse kaks korda 500 ml veega, siis kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Järgneb puhastamine silikageelil kromatografeerimisega (eluent: diklorometaan/2-propanool = 15/1).

20 Saagis: 11,79 g (75% teor.) värvitut vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,42 H 2,30 F 52,66 N 4,57 S 5,23

määratud: C 27,20 H 2,41 F 52,48 N 4,38 S 5,10

25

b) N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoädikhappe-N-[2-(bromoatsetüül)aminoetüül]amiid

10 g (16,3 mmooli) näite 6a järgi valmistatud ühendit ja 2,02 g (20 mmooli) trietüülamiini lahustatakse 40 ml diklorometaanis. Temperatuuril -10 °C lisatakse 30 minuti jooksul tilkhaaval 3,29 g (16,3 mmooli) bromoatsetüülbromiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 2 tundi. Lahus valatakse 300 ml 1 N soolhappesse ja segatakse hästi läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja

35

aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/atsetoon = 20/1).

Saagis: 11,1 g (91% teor.) kollakat vahajat tahket ainet.

5 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 25,68 H 2,02 Br 10,68 F 43,16 N 5,62
 S 4,29

määratud: C 25,47 H 2,18 Br 10,45 F 43,29 N 5,47
 S 4,10

10

c) 10-[2-okso-3-asa-6-asa-7-okso-9-asa-9-(perfluorooktüül-sulfonüül)undetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

15 10 g (13,36 mmooli) näite 6b järgi valmistatud ühendile 180 ml metanoolis lisatakse 4,63 g (13,36 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani (DO3A) ja 18,5 g (133,6 mmooli) kaaliumkarbonaati. Keedetakse tagasijooksul 12 tundi. Anorgaanilised soolad filtritakse ja
20 filtraat aurutatakse kuivaks. Jääk lahustatakse 100 ml vees ja pH reguleeritakse 5 N soolhappega väärtusele 3. Ekstraheeritakse kaks korda 150 ml butanooliga. Ühendatud orgaanilised faasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/buta-
25 nool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 10,43 g (67% teor.) värvitut tahket ainet.

Veesisaldus: 13%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

30 arvutatud: C 35,55 H 3,98 F 31,86 N 9,67 S 3,16

määratud: C 35,37 H 3,75 F 31,64 N 9,78 S 3,25

d) 10-[2-okso-3-asa-6-asa-7-okso-9-asa-9-(perfluorooktüül-sulfonüül)undetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloododekaan-gadoliiniumkompleks

5 10 g (9,86 mmooli) näite 6c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 50 ml vee ja 20 ml etanooli segus ning lisatakse 1,79 g (4,93 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse temperatuuril 80 °C 4 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

10 Saagis: 12,4 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 7,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,85 H 3,19 F 27,65 Gd 13,46 N 8,39

15 S 2,75

määratud: C 30,64 H 3,35 F 27,58 Gd 13,29 N 8,28

S 2,65

Näide 7

20

a) 1H,1H,2H,2H-perfluorodekaan-1-ool-p-tolueensulfoonhappester

30 g (64,64 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodekaan-1-oolile
 25 300 ml diklorometaanis ja 10,12 g (100 mmooli) trietüülamiinis lisatakse temperatuuril 0 °C 12,57 g (65,93 mmooli) p-tolueensulfoonhappekloriidi. Segatakse temperatuuril 0 °C 2 tundi, seejärel toatemperatuuril 2 tundi. Lahus valatakse 500 ml külma 2 N soolhappesse ja segatakse intensiivselt.
 30 Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse väheses metanoolis.

Saagis: 39,97 g (95% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,02 H 1,79 F 52,23 S 5,19

määratud: C 32,81 H 1,93 F 52,04 S 5,05

- 5 b) 10-[(1-hüdroksümetüül-1-karboksü)metüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

20 g (57,78 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani (DO3A), 31,21 g (780 mmooli) naatrium-
 10 hüdroksiidi ja 2 g (12 mmooli) kaaliumjodiidi lahusele
 100 ml dimetüülformamiidis lisatakse 37,2 g (173,4 mmooli)
 2-kloro-3-bensüülloksüpropanhapet ning segatakse tempera-
 tuuril 60 °C 3 päeva. Segu aurutatakse kuivaks ja jääk la-
 hustatakse 300 ml vees. Seejärel reguleeritakse pH 3 N sool-
 15 happega väärtusele 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 250 ml
 diklorometaaniga. Veefaasile lisatakse 4 g pallaadiumkata-
 lüsaatorit (10% Pd/C) ja hüdrogeenitakse temperatuuril 60 °C
 5 tundi. Katalüsaator filtritakse ja filtraat aurutatakse
 kuivaks. Jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/
 20 eluent: vesi/2-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 5,92 g (21% teor. DO3A kohta) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 11,1%

- 25 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 47,00 H 6,96 N 12,90

määratud: C 46,81 H 6,78 N 12,99

- c) 10-[1-hüdroksümetüül-1-(metoksükarbonüül)metüül]-1,4,7-
 30 tris(metoksükarbonüülmetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

200 ml metanoolile lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval
 9,53 g (80 mmooli) tionüülkloriidi. Siis lisatakse 5,8 g
 35 (13,35 mmooli) näite 7b järgi valmistatud ühendit ja sega-

takse temperatuuril 0 °C 1 tund. Seejärel kuumutatakse temperatuuril 60 °C 6 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 150 ml diklorometaanis ja ekstraheeritakse kolm korda 200 ml 8% naatriumkarbonaadi vesilahusega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Saadakse 6,09 g (93% teor.) soovitud ühendit kergelt kollakaks värvunud õlina.

Elemendianalüüs:

10 arvutatud: C 51,42 H 7,81 N 11,42
 määratud: C 51,20 H 7,95 N 11,28

d) 10-[1-(metoksükarbonüül)-3-oksa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridetsüül]-1,4,7-tris(metoksükarbonüülmetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan

6 g (12,23 mmooli) näite 7c järgi valmistatud ühendile 40 ml dimetüülformamiidis lisatakse 0,44 g (14,68 mmooli) naatriumhüdriidi (80% suspensioon mineraalõlis) ja segatakse temperatuuril -10 °C 30 minutit. Siis lisatakse 8,32 g (13,45 mmooli) näite 7a järgi valmistatud ühendit ja segatakse toatemperatuuril 8 tundi. Lisatakse ettevaatlikult 400 ml jäävett ja ekstraheeritakse kaks korda 300 ml etüülatsetaadiga. Ühendatud etüülatsetaadifaase pestakse küllastunud naatriumkloriidi vesilahusega ja kuivatatakse magneesiumsulfaadiga. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/metanool = 20/1).

Saagis: 7,68 g (67% teor.) viskooset kollast õli.

30

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 39,75 H 4,41 F 34,48 N 5,98
 määratud: C 39,58 H 4,60 F 34,27 N 5,75

e) 10-[1-karboksü-3-oksa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotri-
detsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasa-
tsüklododekaan

5 7,5 g (8,01 mmooli) näite 7d järgi valmistatud ühendit
suspendeeritakse 50 ml vee ja 30 ml etanooli segus ning
seejärel lisatakse 3,84 g (96 mmooli) naatriumhüdrosiidi.
Keedetakse tagasi jooksul üleöö. Segu jahutatakse toatempe-
ratuurini ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele
10 3. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-
kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonit-
riil-gradient).

Saagis: 6,84 g (87% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 10,3%

15

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 36,83 H 3,78 F 36,68 N 6,36

määratud: C 36,67 H 3,90 F 36,49 N 6,25

20 f) 10-[1-karboksü-3-oksa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotri-
detsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasa-
tsüklododekaan-gadoliiniumkompleks (naatriumsoolana)

6 g (6,81 mmooli) näite 7e järgi valmistatud ühendit sus-
25 pendeeritakse 80 ml vees ja lisatakse 1,23 g (3,4 mmooli)
gadoliiniumoksiidi. Kuumutatakse temperatuuril 90 °C 3 tun-
di. Lastakse jahtuda toatemperatuurini ja pH reguleeritakse
2 N naatriumhüdrosiidi lahusega väärtusele 7,2. Lahus
filtritakse ja seejärel lüofiliseeritakse.

30 Saagis: 7,83 g (kvantitatiivne) värvitut helbelist pulbrit.

Veesisaldus: 8,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,69 H 2,77 F 30,56 Gd 14,88 N 5,30

35

Na 2,18

määratud: C 30,48 H 2,85 F 30,37 Gd 14,69 N 5,17
Na 1,95

Näide 8

5

a) 2H,2H-perfluorooktanaal

30 g (82,4 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli lahustatakse 500 ml diklorometaanis ja lisatakse 17,76 g (82,4
10 mmooli) püridiiniumklorokromaati. Segatakse toatemperatuuril üleöö. Lahus filtritakse alumiiniumoksiidiga (neutraalne) täidetud lühikese sambaga kolonnis, filtraat aurutatakse kuivaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 10/10/1).

15 Saagis: 26,55 g (89% teor.) vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 26,54 H 0,84 F 68,21

määratud: C 26,47 H 1,05 F 68,10

20

b) 2-amino-2H,3H,3H-perfluorononaanhape (vesinikkloriidina)

7,04 g (143,6 mmooli) naatriumtsüaniidi ja 8,45 g (158 mmooli) ammooniumkloriidi lahustatakse 30 ml vees. Lahusele lisatakse 40 ml etanooli ja 26 g (71,8 mmooli) näite 8a jär-
25 gi valmistatud ühendit. Soojendatakse temperatuuril 45 °C 2 tundi. Lisatakse 300 ml vett ja ekstraheeritakse kolm korda 200 ml benseeniga. Ühendatud benseenifaase pestakse kolm korda 200 ml veega ja orgaaniline faas aurutatakse
30 vaakumis kuivaks. Jääk lahustatakse 100 ml 6 N soolhappe vesilahuse ja 50 ml metanooli segus ning kuumutatakse tagasi jooksul 2 tundi. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse väheses 2-propanooli ja metüül-tert-butüül-etri segus.

35 Saagis: 11,15 g (35% teor.) kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 24,37 H 1,59 Cl 7,99 F 55,68 N 3,16

määratud: C 24,15 H 1,72 Cl 7,65 F 55,51 N 3,05

- 5 c) 2-[(N-bensüüloksükarbonüül)triglütüsidüül]amino-2H,3H,3H-perfluorononaanhape

8,37 g (24,8 mmooli) N-bensüüloksükarbonüültriglütüsiini ja
 3,14 g (27,28 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse
 10 80 ml dimetüülformamiidis ning temperatuuril 0 °C lisatakse
 5,63 g (27,28 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Segat-
 takse temperatuuril 0 °C 1 tund, siis toatemperatuuril 2
 tundi. Jahutatakse temperatuurini 0 °C, lisatakse 7,53 g
 (74,4 mmooli) trietüülamiini ja 11 g (24,8 mmooli) näite 8b
 15 järgi valmistatud ühendit ning segatakse seejärel toatempe-
 ratuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahusta-
 takse 300 ml 5% sidrunhappe vesilahuses ja ekstraheeritak-
 se kolm korda 200 ml etüülatsetaadiga. Ühendatud orgaanili-
 sed faasid kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatak-
 20 se vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil
 (eluent: diklorometaan/1-propanool = 20/1).

Saagis: 11,83 g (67% teor.) värvitut soomusjat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

25 arvutatud: C 38,78 H 2,97 F 34,67 N 7,86

määratud: C 38,59 H 2,85 F 34,48 N 7,91

- d) 2-[(triglütüsidüül)amino-2H,3H,3H-perfluorononaanhape

30 11,5 g (16,14 mmooli) näite 8c järgi valmistatud ühendit la-
 hustatakse 200 ml 2-propanoolis ja lisatakse 3 g pallaa-
 diumkatalüsaatorit (10% Pd/C). Hüdrogeenitakse toatempera-
 tuuril üleöö. Katalüsaator filtritakse ja filtraat auruta-
 takse kuivaks.

35 Saagis: 9,33 g (kvantitatiivne) värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 31,15 H 2,61 F 42,71 N 9,69

määratud: C 31,29 H 2,80 F 42,53 N 9,48

- 5 e) 2-(1H,1H-perfluoroheptüül)-1,4,7,10-tetraasa-3,6,9,12-tetraoksotsüklododekaan

9,2 g (15,91 mmooli) näite 8d järgi valmistatud ühendit lahustatakse 1000 ml dimetüülformamiidis ja lisatakse 3,93 g
10 (15,91 mmooli) 2-etoksü-1-etoksükarbonüül-1,2-dihüdrokuinoliini. Segatakse toatemperatuuril 3 päeva. Aurutatakse kuivaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: dikloro-metaan/2-propanool = 20/1).

Saagis: 4,54 g (51% teor.) vahajat tahket ainet.

15

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 32,16 H 2,34 F 44,08 N 10,00

määratud: C 32,05 H 2,47 F 43,87 N 9,89

- 20 f) 2-(1H,1H-perfluoroheptüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan (tetravesinikkloriidina)

4,4 g (7,85 mmooli) näite 8e järgi valmistatud ühendile lisatakse 200 ml 1 M boraan-tetrahüdrofuraankompleksi lahust
25 ja keedetakse tagasijooksul 2 päeva. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk lahustatakse 50 ml kontsentreeritud soolhappes. Lisatakse 100 ml etanooli ja keedetakse tagasijooksul 8 tundi. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk kristallitakse etanoolis.

30 Saagis: 4,75 g (93% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,71 H 3,88 Cl 21,81 F 37,99 N 8,62

määratud: C 27,65 H 3,95 Cl 21,40 F 37,69 N 8,41

g) 2-(1H,1H-perfluoroheptüül)-1,4,7,10-tetra(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

4,6 g (7,07 mmooli) näite 8f järgi valmistatud ühendit ja
 5 4 g (42,4 mmooli) kloroäädikhapet lahustatakse 40 ml vees ning pH reguleeritakse 30% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse lisamisega väärtusele 10. Soojendatakse temperatuuril 70 °C 8 tundi ning pH hoitakse seejuures väärtusel 8-10 (30% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse lisamisega). Lahus jahutatakse
 10 toatemperatuurini, pH reguleeritakse kontsentreeritud soolhappega väärtusele 2 ja aurutatakse kuivaks. Jääk lahustatakse 150 ml metanoolis, soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/2-propanool/atsetonit-
 15 riil-gradient).

Saagis: 5,03 g (87% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 10,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

20 arvutatud: C 37,51 H 3,97 F 33,53 N 7,61

määratud: C 37,35 H 4,12 F 33,40 N 7,45

h) 2-(1H,1H-perfluoroheptüül)-1,4,7,10-tetra(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks
 25 (naatriumsoolana)

4,5 g (6,11 mmooli) näite 8g järgi valmistatud ühendit suspendeeritakse 100 ml vees ja lisatakse 1,107 g (3,05 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Kuumutatakse temperatuuril 90 °C 3
 30 tundi. Lastakse jahtuda toatemperatuurini ja pH reguleeritakse 2 N naatriumhüdrosiidiga väärtusele 7,2. Lahus filtritakse ja seejärel lüofiliseeritakse.

Saagis: 6,03 g (kvantitatiivne) värvitut pulbrit.

Veesisaldus: 7,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,23 H 2,87 F 27,03 Gd 17,21 N 6,13
 Na 2,52

määratud: C 30,10 H 3,05 F 26,81 Gd 17,15 N 5,95

5 Na 2,30

Näide 9

a) 10- [2-hüdoksü-1H,1H,2H,3H,3H-perfluorononüül]-1,4,7-
 10 tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

15 g (43,3 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile 50 ml vees lisatakse 13,85 g (346,4 mmooli) naatriumhüdoksiidi. Sellele lisatakse tilkhaaval
 15 27,68 g (64,95 mmooli) 1,2-epoksü-1H,1H,2H,3H,3H-perfluorononaani lahust 50 ml butanooli ja 50 ml 2-propanooli segus ning lahust kuumutatakse temperatuuril 80 °C üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheritakse kaks korda 200 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 30,34 g (78% teor.) klaasjat tahket ainet.

25 Veesisaldus: 13,7%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 37,32 H 4,04 F 36,89 N 7,25

määratud: C 37,15 H 4,21 F 36,70 N 7,19

b) 10-[2-hüdoksü-1H,1H,2H,3H,3H-perfluorononüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

5 10 g (12,94 mmooli) näite 9a järgi valmistatud ühendit lahustatakse 100 ml vee ja 50 ml etanooli segus ning lisatakse 2,34 g (6,47 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

10 Saagis: 13,16 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 9,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

15 arvutatud: C 31,11 H 3,05 F 30,75 Gd 16,97 N 6,05
määratud: C 31,01 H 3,19 F 30,55 Gd 16,71 N 5,88

Näide 10

20 a) 9H,9H,10H,11H,12H,12H-perfluoroeikos-10-een

24,77 g (52,26 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül-1-jodidi ja 13,71 g (52,26 mmooli) trifenüülfosfiini kuumutatakse temperatuuril 70 °C 500 ml atsetoonis segamisel. Esialgne
25 selge lahus muutub kiiresti piimjalt sogaseks ja eraldub värvitu fosfooniumsool. Fosfooniumsool filtritakse, kuivatatakse temperatuuril 40 °C vaakumis.

Saagis: 38,9 g (89% teor.).

30 Seda fosfooniumsoola kasutatakse ilma puhastamata järgmises reaktsioonis: ülalraadud 38,9 g (46,5 mmooli) fosfooniumsoolale 250 ml diklorometaanis lisatakse 5,22 g (46,5 mmooli) kaalium-tert-butülaati, 0,2 g (0,75 mmooli) 18-kroon-6 ja 19,54 g (42,28 mmooli) 2H,2H-perfluorodekanaali ning se-
35 gatakse toatemperatuuril 10 tundi. Aurutatakse kuivaks ja

jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorome-
taan/heksaan/etüüleeter = 10/20/1).

Saagis: 30,3 g (65% teor. kasutatud jodiidi kohta) värvitut
vahajat tahket ainet.

5

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 26,92 H 0,68 F 72,40

määratud: C 26,81 H 0,79 F 72,20

10 b) 10,11-epoksü-9H,9H,10H,11H,12H,12H-perfluoroeikosaan

25 g (28,02 mmooli) näite 10a järgi valmistatud ühendile,
mis on lahustatud 250 ml diklorometaanis, lisatakse tempe-
ratuuril 0 °C 10,47 g (36,42 mmooli) 3-kloroperoksübensoeha-
15 pet (ca 60%) ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatak-
se 300 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahust ja segatakse
hästi läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse mag-
neesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kro-
matografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorome-
20 taan/etüüleeter = 10/10/1).

Saagis: 24,17 g (95% teor.) värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 26,45 H 0,67 F 71,12

25 määratud: C 26,25 H 0,88 F 71,35

c) 10-[1-(1H,1H-perfluorononüül)-2-hüdoksü-1H,2H,3H,3H-per-
fluoroundetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-
raasatsükloodekaan

30

7,63 g (22,02 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-
tetraasatsükloodekaanile 35 ml vees lisatakse 7,04 g (0,176
mooli) naatriumhüdrosiidi. Segule lisatakse tilkhaaval 20 g
(22,02 mmooli) näite 10b järgi valmistatud ühendi lahust
35 50 ml butanooli ja 40 ml 2-propanooli segus ning lahust

kuumutatakse autoklaavis temperatuuril 120 °C üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheritakse kaks korda 300 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 9,79 g (31% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 12,5%

10

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 32,55 H 2,57 F 51,49 N 4,47

määratud: C 32,38 H 2,75 F 51,29 N 4,28

15 d) 10-[1-(1H,1H-perfluorononüül)-2-hüdroksü-1H,2H,3H,3H-perfluoroundetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

8 g (6,38 mmooli) näite 10c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 50 ml vee, 40 ml etanooli ja 20 ml kloroformi segus ning lisatakse 1,16 g (3,19 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse autoklaavis temperatuuril 90 °C 4 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 9,47 g (kvantitatiivne) klaasjat tahket ainet.

25 Veesisaldus: 5,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 28,99 H 2,07 F 45,85 Gd 11,16 N 3,98

määratud: C 28,81 H 2,19 F 45,71 Gd 11,03 N 4,12

30

Näide 11

a) 7H,7H,8H,9H,10H,10H-perfluoroheksadets-3-een

5 18,7 g (50 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktüül-1-jodiidi ja
13,11 g (50 mmooli) trifenüülfosfiini kuumutatakse tempera-
tuuril 70 °C 400 ml atsetoonis segamisel. Esialgne selge la-
hus muutub kiiresti piimjalt sogaseks ja eraldub värvitu
fosfooniumsool. Fosfooniumsool filtritakse, kuivatatakse tem-
10 peratuuril 40 °C vaakumis.
Saagis: 28,95 g (91% teor.).

Seda fosfooniumsoola kasutatakse ilma puhastamata järgmises
reaktsioonis: ülalsaadud 28,95 g (45,5 mmooli) fosfoonium-
15 soolale 200 ml diklorometaanis lisatakse 5,05 g (45,5 mmoo-
li) kaalium-*tert*-butülaati, 0,2 g (0,75 mmooli) 18-kroon-6
ja 14,98 g (41,36 mmooli) näite 8a järgi valmistatud ühen-
dit ning segatakse toatemperatuuril 10 tundi. Aurutatakse
kuivaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent:
20 diklorometaan/heksaan/etüüleeter = 10/20/1).
Saagis: 19,65 g (61% teor.) värvitut vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 22,38 H 0,94 F 76,69
25 määratud: C 22,20 H 0,99 F 76,51

b) 8,9-epoksü-7H,7H,8H,9H,10H,10H-perfluoroheksadekaan

19 g (29,5 mmooli) näite 11a järgi valmistatud ühendile, mis
30 on lahustatud 200 ml diklorometaanis, lisatakse tempera-
tuuril 0 °C 11,03 g (38,35 mmooli) 3-kloroperoksübensoeha-
pet (ca 60%) ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse
300 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahust ja segatakse häs-
ti läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magnee-
35 siumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kroma-

tografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/
etüüleeter = 10/10/1).

Saagis: 19,43 g (93% teor.) värvitut tahket ainet.

5 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,14 H 0,85 F 69,75

määratud: C 27,01 H 0,97 F 69,60

c) 10-[1-(1H,1H-perfluoroheptüül)-2-hüdrosü-1H,2H,3H,3H-
perfluorononüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-
raasatsükloodekaan

9,3 g (26,83 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-
raasatsükloodekaanile 50 ml vees lisatakse 8,59 g (214,6
15 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Segule lisatakse tilkhaaval
19 g (26,83 mmooli) näite 11b järgi valmistatud ühendit,
mis on lahustatud 70 ml butanooli ja 60 ml 2-propanooli
segus, ning lahust kuumutatakse autoklaavis temperatuuril
120 °C üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahusta-
20 takse 200 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega
väärtusele 3. Siis ekstraheeritakse kaks korda 300 ml bu-
tanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis
kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/
eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

25 Saagis: 9,4 g (29% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 12,7%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 34,17 H 3,06 F 46,84 N 5,31

30 määratud: C 33,98 H 3,18 F 46,65 N 5,20

d) 10-[1-(1H,1H-perfluoroheptüül)-2-hüdrosü-1H,2H,3H,3H-perfluorononüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

5 9 g (8,53 mmooli) näite 11c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 60 ml vee, 40 ml etanooli ja 30 ml kloroformi segus ning lisatakse 1,54 g (4,27 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse autoklaavis temperatuuril 90 °C 4 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

10 Saagis: 11,45 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 10,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

15 arvutatud: C 29,81 H 2,42 F 40,86 Gd 13,01 N 4,63

määratud: C 29,60 H 2,60 F 40,63 Gd 12,84 N 4,51

Näide 12

20 a) 7,12-dioksa-5H,5H,6H,6H,8H,8H,9H,10H,11H,11H,13H,13H,14H,14H-perfluorooktadets-9-een

30 g (91,74 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluoroheksüül-1-bromiidi lahustatakse 100 ml toluenis, siis lisatakse 3,23 g (36,7
25 mmooli) *cis*-1,4-buteendiooli ja 1 g (2,95 mmooli) tetrabu-
tüülammooniumvesiniksulfaati. Jahutatakse temperatuurini 0 °C
ja lisatakse 16 g (400 mmooli) pulbristatud naatriumhüdrok-
siidi. Siis segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund ja toatem-
peratuuril üleöö. Tahke aine filtritakse, filtraati pestak-
30 se kaks korda 200 ml veega, orgaaniline faas kuivatatakse
magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk
kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/
heksaan/atsetoon = 15/15/1).

35 Saagis: 11,71 g (55% teor. diooli kohta) vahajat tahket
ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,12 H 2,43 F 58,93

määratud: C 33,05 H 2,61 F 58,73

- 5 b) 9,10-epoksü-7,12-dioksa-5H,5H,6H,6H,8H,8H,9H,10H,11H,
11H,13H,13H,14H,14H-perfluorooktadekaan

11 g (18,96 mmooli) näite 12a järgi valmistatud ühendile,
mis on lahustatud 100 ml diklorometaanis, lisatakse tempe-
10 ratuuril 0 °C 7,08 g (24,64 mmooli) 3-kloroperoksübensoe-
hapet (ca 60%) ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisa-
takse 150 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahust ja segatakse
hästi läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse mag-
neesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk
15 kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/dikloro-
metaan/etüüleeter = 10/10/1).

Saagis: 10,74 g (95% teor.) värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

20 arvutatud: C 32,23 H 2,37 F 57,35

määratud: C 32,13 H 2,51 F 57,20

- c) 10-[1-(2-oksa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorooktüül)-2-hüd-
roksü-4-oksa-1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorodetsüül]-
25 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloode-
kaan

6,1 g (17,61 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-
raasatsükloodekaanile 40 ml vees lisatakse 5,63 g (141
30 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Segule lisatakse tilkhaaval
10,5 g (17,61 mmooli) näite 12b järgi valmistatud ühendi
lahust 50 ml butanooli ja 40 ml 2-propanooli segus ning la-
hust kuumutatakse autoklaavis temperatuuril 120 °C üleöö.
Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml vees
35 ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis

ekstraheeritakse kaks korda 300 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

5 Saagis: 4,96 g (27% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.
Veesisaldus: 9,7%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 38,27 H 4,17 F 36,32 N 5,95
10 määratud: C 38,12 H 4,20 F 36,20 N 5,81

d) 10-[1-(2-oksa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorooktüül)-2-hüdroksü-4-oksa-1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorodetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks
15

4,7 g (5 mmooli) näite 12c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 30 ml vee, 30 ml etanooli ja 20 ml kloroformi segu ning lisatakse 0,9 g (2,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi.
20 Segatakse autoklaavis temperatuuril 90 °C 3,5 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 5,89 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 7,1%

25

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 32,88 H 3,31 F 31,21 Gd 14,35 N 5,11
määratud: C 32,67 H 3,45 F 31,04 Gd 14,18 N 5,02

Näide 13

a) 1-fenüül-2,6-dioksa-1H,1H,3H,3H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-perfluoroheksadekaan-4-ool

5

7,14 g (39,2 mmooli) glütseriin-1-monobensüüleetrile ja 25 g (43,55 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül-1-jodiidile 100 ml toluenis lisatakse 1 g (2,94 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaati ja 15,6 g (390 mmooli) pulbristatud naatriumhüdrosiidi. Segatakse toatemperatuuril 24 tundi. Orgaaniline faas eraldatakse tahkest ainest ja pestakse kaks korda 5% soolhappe vesilahusega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/atsetoon = 15/1).

10

Saagis: 19,95 g (81% teor.) värvitut õli.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 38,23 H 2,73 F 51,40

20 määratud: C 38,10 H 2,89 F 51,25

b) 1-fenüül-4-(detsüüloksü)-2,6-dioksa-1H,1H,3H,3H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-perfluoroheksadekaan

25 19,5 g (31,03 mmooli) näite 13a järgi valmistatud ühendile, mis on lahustatud 100 ml dimetüülformamiidis, lisatakse portsjonhaaval 1,12 g (37,24 mmooli) naatriumhüdroksiidi (80% suspensioon mineraalõlis) ja segatakse toatemperatuuril 2 tundi. Seejärel lisatakse 8,24 g (37,24 mmooli) detsüülbromiidi ja segatakse temperatuuril 50 °C üleöö. Lisatakse 150 ml jäävett ja ekstraheeritakse kaks korda 150 ml etüülatsetaadiga. Ühendatud orgaanilisi faase pestakse kaks korda 150 ml veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/atsetoon = 20/1)..

35

Saagis: 22,66 g (95% teor.) vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 46,88 H 4,85 F 42,02
 5 määratud: C 46,64 H 4,97 F 41,87

c) 2-(detsüüloksü)-4-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluorotetradekaan-1-ool

10 20 g (26,02 mmooli) näite 13b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 200 ml 2-propanoolis ja lisatakse 3 g palladiumkatalüsaatorit (10% Pd/C). Hüdrogeenitakse toatemperatuuril üleöö. Katalüsaator filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks.

15 Saagis: 17,65 g (kvantitatiivne) värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 40,72 H 4,61 F 47,60
 määratud: C 40,55 H 4,76 F 47,43

20

d) 1,2-epoksü-4-oksa-6-(detsüüloksü)-8-oksa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,7H,7H,9H,9H,10H,10H-perfluorooktadekaan

17 g (25,06 mmooli) näite 13c järgi valmistatud ühendi ja
 25 2 g (5,89 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segu-
 le 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 100 ml to-
 lueeni segus lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel
 tilkhaaval 9,25 g (100 mmooli) epikloorhüdriini ning jälgi-
 takse, et reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 20 °C.
 30 Segatakse temperatuuril 15 °C 2 tundi ja seejärel lisatakse
 tilkhaaval 4,63 g (50 mmooli) epikloorhüdriini, nagu ülal
 kirjeldatud. Siis segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatak-
 se 100 ml tolueeni ja metüül-tert-butüületrit ning vee-
 faas eraldatakse. Neid ekstraheeritakse kaks korda 100 ml
 35 tolueeniga. Orgaanilised faasid puhastatakse, kuivatatakse

magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 20/10/1).

Saagis: 14,91 g (81% teor.) värvitut tahket ainet.

5

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 42,51 H 4,80 F 43,97

määratud: C 42,37 H 4,96 F 43,68

- 10 e) 10-[2-hüdrosü-4,8-dioksa-6-(detsüüloksü)-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,7H,7H,9H,9H,10H,10H-perfluorooktadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

- 6,6 g (19,06 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile 60 ml vees lisatakse 6,11 g (152,8 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Segule lisatakse tilkhaaval 14 g (19,06 mmooli) näite 13d järgi valmistatud ühendi lahust 80 ml butanooli ja 40 ml 2-propanooli segus ning lahust kuumutatakse autoklaavis temperatuuril 80 °C üleöö.
- 20 Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheeritakse kaks korda 300 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).
- 25

Saagis: 17,88 g (76% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 12,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

30 arvutatud: C 44,49 H 5,60 F 29,91 N 5,19

määratud: C 44,31 H 5,75 F 29,70 N 5,03

f) 10-[2-hüdroksü-4,8-dioksa-6-(detsüülloksü)-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,7H,7H,9H,9H,10H,10H-perfluorooktadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

5

10 g (9,26 mmooli) näite 13e järgi valmistatud ühendit lahustatakse 30 ml vee, 100 ml etanooli ja 30 ml kloroformi segus ning lisatakse 1,68 g (4,63 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse autoklaavis temperatuuril 90 °C 3,5 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 12,39 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 7,8%

15 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 38,93 H 4,66 F 26,17 Gd 12,74 N 4,54

määratud: C 38,71 H 4,82 F 26,01 Gd 12,55 N 4,38

Näide 14

20

a) 1-fenüül-2-oksa-4,4,4-tris(2-oksa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodetsüül)butaan

4,24 g (18,74 mmooli) pentaerütriitmonobensüüleetrile ja 40 g (93,7 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktüül-1-bromiidile 150 ml tolueenis lisatakse 2 g (5,89 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaati ja 22,48 g (562 mmooli) pulbristatud naatriumhüdrosiidi. Segatakse toatemperatuuril 24 tundi. Orgaaniline faas eraldatakse tahkest ainest ja pestakse kaks korda 5% soolhappe vesilahusega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/atsetoon = 25/1).

35 Saagis: 14,45 g (61% teor. bensüüleetri kohta) värvitut vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,19 H 2,15 F 58,59

määratud: C 34,02 H 2,31 F 58,41

- 5 b) 2,2,2-tris(2-oksa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodetsüül)-
etaan-1-ool

14 g (11,07 mmooli) näite 14a järgi valmistatud ühendit
lahustatakse 100 ml 2-propanooli ja 100 ml tetrahüdrofuraa-
10 ni segus ning lisatakse 3 g pallaadiumkatalüsaatorit (10%
Pd/C). Hüdrogeenitakse toatemperatuuril üleöö. Katalüsaator
filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks.
Saagis: 13 g (kvantitatiivne) värvitut tahket ainet.

15 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,66 H 1,80 F 63,09

määratud: C 29,45 H 1,97 F 62,91

- c) 1,2-epoksü-4-oksa-6,6,6-tris(2-oksa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-
20 perfluorodetsüül)heksaan

12,5 g (10,64 mmooli) näite 14b järgi valmistatud ühendi ja
1 g (2,95 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segule
150 ml 60% kaaliumhüdroksiidi vesilahuse ja 50 ml tolueeni
25 segus lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel tilk-
haaval 3,94 g (42,57 mmooli) epikloorhüdriini ja jälgitakse,
et reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 20 °C. Segat-
takse temperatuuril 15 °C 2 tundi ja siis lisatakse tilk-
haaval 1,97 g (21,29 mmooli) epikloorhüdriini, nagu ülal
30 kirjeldatud. Seejärel segatakse toatemperatuuril üleöö. Li-
satakse 100 ml tolueeni ja 100 ml metüül-tert-butüületrit
ning veefaas eraldatakse. Veefaasi ekstraheeritakse kaks
korda 50 ml tolueeniga. Orgaanilised faasid puhastatakse,
kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis.

Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorome-
taan/heksaan/atsetoon = 20/10/1).

Saagis: 8,12 g (62% teor.) värvitult tahket ainet.

5 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 31,24 H 2,05 F 60,22

määratud: C 31,09 H 2,19 F 60,10

d) 10-[2-hüdrosü-4-oksa-6,6,6-tris(2-oksa-1H,1H,3H,3H,
4H,4H-perfluorodetsüül)heksüül]-1,4,7-tris(karboksüme-
tüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

2,25 g (6,5 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-
raasatsükloodekaanile 30 ml vees lisatakse 2,08 g (52
15 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Sellele lisatakse tilkhaaval
8 g (6,5 mmooli) näite 14c järgi valmistatud ühendi lahust
50 ml butanooli ja 30 ml 2-propanooli segus ning lahust
kuumutatakse autoklaavis temperatuuril 100 °C üleöö. Auru-
tatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml vees ja
20 pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekst-
raheeritakse kaks korda 100 ml butanooliga. Ühendatud bu-
tanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhas-
tatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/
atsetonitriil-gradient).

25 Saagis: 7,79 g (67% teor.) värvitult klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 11,9%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,06 H 3,20 F 47,02 N 3,56

30 määratud: C 34,90 H 3,38 F 46,86 N 3,47

e) 10-[2-hüdroksü-4-oksa-6,6,6-tris(2-oksa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodetsüül)heksüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

5 7 g (4,44 mmooli) näite 14d järgi valmistatud ühendit lahustatakse 30 ml vee, 50 ml etanooli ja 50 ml kloroformi segus ning lisatakse 0,8 g (2,22 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse autoklaavis temperatuuril 90 °C 5 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

10 Saagis: 8,34 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 8,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

15 arvutatud: C 31,94 H 2,74 F 42,83 Gd 9,09 N 3,24

määratud: C 31,74 H 2,91 F 42,67 Gd 8,85 N 3,15

Näide 15

20 a) 1,7-bis[atsetüül-(2-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfonüül-amino)]-1,4,7-triasaheptaan

20 g (34,17 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendit ja 4,33 g (37,59 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahustatakse 25 150 ml dimetüülformamiidis. Temperatuuril 0 °C lisatakse 7,76 g (37,59 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse ning filtraat lisatakse toatemperatuuril tilkhaaval 1,76 g (17,09 mmooli) dietüleentriamiini ja 13,83 g 30 (136,7 mmooli) trietüülamiini lahusele 200 ml dimetüülformamiidis. Segatakse toatemperatuuril üleöö. Lahus aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk lahustatakse 200 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahuses. Ekstraheeritakse kaks korda 150 ml diklorometaaniga, ühendatud orgaanilised faasid kui- 35 vatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kui-

vaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/2-propanool = 20/1).

Saagis: 16,5 g (78% teor.) vahajat tahket ainet.

5 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,17 H 2,04 F 52,19 N 5,66 S 5,18

määratud: C 27,03 H 2,17 F 52,04 N 5,49 S 5,07

b) 4-(3-karboksüpropanoüül)-1,7-bis(atsetüül-[2-(N-etüül-N-
10 perfluorooktüülsulfonüülamino)])-1,4,7-triasaheptaan

16 g (12,93 mmooli) näite 15a järgi valmistatud ühendile
100 ml diklorometaanis lisatakse 3,92 g (38,78 mmooli) tri-
etüülamiini ja lahus jahutatakse temperatuurini 0 °C. Siis
15 lisatakse 2,59 g (25,86 mmooli) bernsteinhappeanhüdriidi ja
segatakse temperatuuril 0 °C 3 tundi, seejärel toatempera-
tuuril üleöö. Lisatakse 200 ml 5% soolhappe vesilahust ja
segatakse hästi läbi. Orgaaniline faas eraldatakse ja kui-
vatatakse magneesiumsulfaadiga. Aurutatakse vaakumis kui-
20 vaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: di-
klorometaan/2-propanool = 15/1).

Saagis: 15,74 g (91% teor.) värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

25 arvutatud: C 28,73 H 2,19 F 48,29 N 5,24 S 4,79

määratud: C 28,58 H 2,40 F 48,17 N 5,17 S 4,65

c) 10-[7-hüdroksü-5-asa-4-oksooktaanhappe-N,N-bis(3-asa-4-
okso-6-asa-6-(perfluorooktüülsulfonüül)oktüül)amiid]-
30 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloode-
kaan

15 g (11,21 mmooli) näite 15 b järgi valmistatud ühendit ja
1,42 g (12,33 mmooli) N-hüdroksütsüktsiinimiidi lahustatakse
35 80 ml dimetüülformamiidi ja 30 ml kloroformi segus. Tempe-

ratuuril 0 °C lisatakse 2,54 g (12,33 mmooli) ditsüklohek-
 süülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund,
 seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti tem-
 peratuurini 0 °C ning lisatakse 4,05 g (40 mooli) tri-
 5 etüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse
 7,07 g (12,33 mmooli) 10-[2-hüdroksü-3-aminopropüül]-1,4,7-
 tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gado-
 liiniumkompleksi, mis on lahustatud 30 ml vees, ja segatak-
 se toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse vaakumis kuivaks,
 10 jääk lahustatakse 100 ml metanooli ja 50 ml kloroformi
 segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat
 aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil
 (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).
 Saagis: 17,76 g (78% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.
 15 Veesisaldus: 6,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 31,08 H 3,03 F 34,12 Gd 8,31 N 7,40
 S 3,39

20 määratud: C 30,89 H 3,15 F 34,01 Gd 8,14 N 7,25
 S 3,24

Näide 16

25 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(2-hüdroksü-19,19,20,20,21,21,
22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadekafluoro-4,7,10,13,16-
pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoli-
niiumkompleks

30 a) 16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-heptadeka-
 fluoro-3,6,9-12-tetraoksadokosaan-1-ool

20 g (32,35 mmooli) 1-p-tolueensulfonüüloksü-1H,1H,2H,2H-per-
 fluorodekaani (vt näide 7a), 1 g tetrabutüülammooniumvesi-
 niksulfaadi, 62,83 g (323,5 mmooli) tetraetüleenglükooli,
 35 300 ml diklorometaani ja 100 ml 50% naatriumhüdroksiidi se-

gu segatakse intensiivselt temperatuuril ca 5 °C 24 tundi. Lahjendatakse 200 ml diklorometaaniga, faasid eraldatakse ja diklorometaanifaasi pestakse veega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Saadakse 18,5 g soovitud ühendit helekollase õlina.

- b) 1,2-epoksü-19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadekafluoro-4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaan
- 10 17 g (26,5 mmooli) 16,16,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,22-heptadekafluoro-3,6,9,12-tetraoksadokosaan-1-ooli, 0,5 g tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi, 2,94 g epikloorhüdriini, 200 ml diklorometaani ja 50 ml 50% naatriumhüdrosiidi segu segatakse intensiivselt toatemperatuuril 8 tundi.
- 15 Faasid eraldatakse, veefaasi ekstraheeritakse 100 ml diklorometaaniga, orgaanilised faasid ühendatakse, ekstraheeritakse 50 ml veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil heksaani ja 5-50% etüülatsetaadi seguga ning saadakse 12,92 g soovitud
- 20 ühendit õlina.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 36,22 H 3,62 F 46,38

määratud: C 36,00 H 3,78 F 46,20

25

- c) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(2-hüdoksü-19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadekafluoro-4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan
- 30 6 g (17,3 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaani ja 4 g naatriumhüdrosiidi lahusele 30 ml vees lisatakse 12,05 g (17,3 mmooli) 1,2-epoksü-19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadekafluoro-
- 35 4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaani lahust 50 ml tetrahüd-

rofuraanis. Segatakse temperatuuril 70 °C üleöö, seejärel aurutatakse vaakumis, jääk lahustatakse 150 ml vees ning pH reguleeritakse 6 N soolhappega väärtusele 3 ja ekstraheeritakse mitu korda butanooliga. Ühendatud ekstraktid
 5 aurutatakse vaakumis ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient). Saadakse 13,71 g soovitud ühendit kollase viskoosse õlina.

Elemendianalüüs:

10 arvutatud: C 40,31 H 4,93 F 30,97 N 5,37
 määratud: C 40,08 H 5,21 F 30,77 N 5,29

d) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(2-hüdroksü-19,19,20,20,
 21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadekafluoro-
 15 4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasatsük-
 lododekaan-gadoliiniumkompleks

5 g (4,79 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(2-hüdroksü-
 19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadeka-
 20 fluoro-4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasa-
 tsüklododekaani, 50 ml vee ja 30 ml etanooli segule lisa-
 takse 869 mg (2,397 mmooli) gadoliiniumoksiidi ning kuumu-
 tatakse tagasijooksul 5 tundi. Kuum lahus filtritakse ja
 25 aurutatakse vaakumis. Saadakse 5,6 g soovitud ühendit klaas-
 ja tahke aina, veesisaldusega 4,1%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,12 H 4,04 F 26,98 Gd 13,14 N 4,68
 määratud: C 34,90 H 4,38 F 26,70 Gd 13,10 N 4,62

Näide 17

1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(4-asa-2-hüdrosü-26,26,26,25,
25,24,24,23,23,22,22,21,21,20,20,19,19-heptadekafluoro-5-okso-
16-tiaheksakosüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliin-

5 niiumkompleks

a) 22,22,22,21,21,20,20,19,19,18,18,17,17,16,16,15,15-hepta-
 dekafluoro-12-tiadokosaanhape

10 10 g (37,71 mmooli) 11-bromoundekaanhappe lahusele 150 ml
 diklorometaanis lisatakse 11,43 g trietüülamiini ja 18,11 g
 (37,71 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüülmerkaptani ning
 segatakse toatemperatuuril üleöö. Lahust ekstraheeritakse
 mitu korda 2 N soolhappega, pestakse naatriumkloriidi lahu-
 15 sega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaa-
 kumis. Saadakse 21,5 g soovitud ühendit kollase õlina.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 37,96 H 3,79 F 48,61 S 4,83

20 määratud: C 38,30 H 4,01 F 48,40 S 5,20

b) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(4-asa-2-hüdrosü-26,26,
 26,25,25,24,24,23,23,22,22,21,21,20,20,19,19-heptadeka-
 fluoro-5-okso-16-tiaheksakosüül)-1,4,7,10-tetraasatsük-
 25 lododekaan-gadoliiniumkompleks

5 g (7,52 mmooli) näite 17a järgi valmistatud ühendit ja
 0,95 g N-hüdrosüsusuktsiinimiidi lahustatakse 25 ml dime-
 tüülformamiidi ja 15 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C
 30 lisatakse 1,71 g ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse
 temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tun-
 di. Jahutatakse siis uuesti temperatuurini 0 °C ning lisa-
 takse 3 ml trietüülamiini ja 20 ml 1-propanooli. Seejärel
 lisatakse 4,75 g (8,27 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpro-
 35 püül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklodode-

kaan-gadoliiniumkompleksi, mis on lahustatud 25 ml vees, ja segatakse temperatuuril 20 °C 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 55 ml metanooli ja 20 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient). Saadakse 6,15 g soovitud ühendit klaasja tahke ainaena, veesisaldusega 2,3%.

10 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 37,41 H 4,38 F 26,47 Gd 12,89 N 5,74
 S 2,63

määratud: C 37,08 H 4,60 F 26,30 Gd 12,68 N 5,91
 S 2,49

15

Näide 18

1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-[1-(1,2-dihüdroksümetüül)-3-oksa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluorolundekaan-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

20

a) 1-p-tolueensulfoonüloksü-1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan

25 g (68,7 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli lahusele 300 ml diklorometaanis lisatakse temperatuuril 0 °C 25 20 ml püridiini ja segamisel portsjonhaaval 13,49 g (70,76 mmooli) p-tolueensulfoonhappekloriidi. Segatakse temperatuuril 0 °C veel 3 tundi, diklorometaan eemaldatakse toatemperatuuril vaakumis. Järelejäänud püridiini lahusele lisatakse jäävesi, kusjuures sadestub soovitud ühend. Jääk dekanteeritakse ja lahustatakse diklorometaanis, lahust pestakse veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse heksaani ja 5-40% etüül-atsetaadi seguga silikageelil kromatografeerimisega. Saadakse 29,2 g soovitud ühendit viskoosse vahuna.

35

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,76 H 2,14 F 47,65 S 6,19

määratud: C 34,98 H 2,38 F 47,39 S 6,42

- 5 b) 1,4,7-tris(bensüüloksükarbonüül)-10-[1-(2,2-dimetüül-1,3-dioksolaan-4-üül)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro-3-oksa]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan

7,33 g (10 mmooli) 1,4,7-tris(bensüüloksükarbonüül)-10-[2-
10 hüdroksü-1-(2,2-dimetüül-1,3-dioksolaan-4-üül)]etüül-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaanile (J. Mag. Res. Imag. 5, 7-10, (1955)), mis on lahustatud 100 ml diklorometaanis, lisatakse järjestikku 20 ml 50% naatriumhüdrosiidi, 0,5 g tetraabutüülammooniumvesiniksulfaati ja 5,18 g (10 mmooli) 1-p-
15 tolueensulfonüüloksü-1H,1H,2H,2H-perfluorooktaani (vt näide 18a) ning segu segatakse intensiivselt toatemperatuuril üleöö. Faasid eraldatakse, orgaanilist faasi pestakse mitu korda veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse diklorometaani ja 1-10% eta-
20 nooli seguga silikageelil kromatografeerimisega. Saadakse 8,02 g ühendit viskoosse õlina.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 53,01 H 5,02 F 23,19 N 5,26

25 määratud: C 53,30 H 5,39 F 23,01 N 5,40

- c) 1-[1-(2,2-dimetüül-1,3-dioksolaan-4-üül)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro-3-oksa]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan

30

7 g (6,57 mmooli) 1,4,7-tris(bensüüloksükarbonüül)-10-[1-(2,2-dimetüül-1,3-dioksolaan-4-üül)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro-3-oksa]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaani lahusele 100 ml 2-propanoolis lisatakse 0,7 g
35 pallaadiumi söel (10%) ja loksutatakse 3 tundi vesiniku-

atmosfääris. Katalüsaator filtritakse ja lahus aurutatakse vaakumis. Saadakse 4,2 g soovitud ühendit klaasja vahuna.

Elemendianalüüs:

5 arvutatud: C 41,70 H 5,32 F 37,28 N 8,46
määratud: C 41,61 H 5,57 F 37,10 N 8,59

d) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-[1-(1,2-dihüdoksümetüül)-3-
oksa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro]unde-
10 kaan-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

3,36 g (24,15 mmooli) bromoäädikhapet lahustatakse 50 ml vees ja lisatakse 6 N naatriumhüdrosiidi kuni pH on 7. Temperatuuril 40 °C lisatakse segamisel tilkhaaval samaaeg-
15 selt 4 g (6,04 mmooli) 1-[1-(2,2-dimetüül-1,3-dioksolaan-4-
tüül)-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro-3-oksa]unde-
kaan-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani lahust 20 ml 2-propa-
noolis ja nii palju 6 N naatriumhüdrosiidi, et pH pü-
siks väärtusel 9-10. Seejärel lisatakse poolkontsentreeri-
20 tud soolhapet kuni pH väärtuseni 1 ja segatakse temperatuu-
ril 60 °C veel 3 tundi. Jahutatakse toatemperatuurini ja lahust ekstraheeritakse mitu korda butanooliga. Orgaanili-
ne ekstrakt aurutatakse ja jääk puhastatakse RP-kromatog-
raafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gra-
25 dient). Saadakse 3,85 g soovitud ühendit kollase õlina, veesisaldusega 3,9%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

30 arvutatud: C 39,20 H 4,68 F 31,00 N 7,03
määratud: C 39,08 H 4,98 F 30,72 N 7,29

- e) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-[1-(1,2-dihüdroksümetüül)-3-oksa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks
- 5 1,59 g (2 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-[1-(1,2-dihüdroksümetüül)-3-oksa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaani, 25 ml vee ja 15 ml etanooli segule lisatakse 363 mg (1 mmool) gadoliiniumoksiidi ning kuumutatakse tagasijooksul 5 tundi.
- 10 Kuum lahus filtritakse, aurutatakse vaakumis ja saadakse 1,85 g soovitud ühendit klaasja tahke ainaena, veesisaldusega 4,2%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

15 arvutatud: C 32,84 H 3,60 F 25,98 Gd 16,54 N 5,89
 määratud: C 32,53 H 3,71 F 25,72 Gd 16,39 N 5,93

Näide 19

20 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-{2-hüdroksü-4-oksa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)]fenüül}but-1-üül-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

- a) 1-hüdroksü-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)-benseen
- 25 5 g (45,41 mmooli) hüdrokinoonile lisatakse 100 ml atsetooni ning segamisel järjestikku 13,8 g kaaliumkarbonaati ja 14,04 g (22,7 mmooli) 1-p-tolueensulfonüüloksü-1H,1H,2H,2H-perfluorodekaani (vt näide 7a). Kuumutatakse tagasijooksul 6 tundi, seejärel aurutatakse vaakumis, lahjendatakse 200 ml veega, pH reguleeritakse sidrunhappega väärtusele 3 ja ekstraheeritakse mitu korda diklorometaaniga. Orgaaniline ekstrakt kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse heksaani ja 5-30% etüülatsetaa-

di seguga silikageelil kromatografeerimisega. Saadakse 8,2 g soovitud ühendit viskoosse õlina.

Elemendianalüüs:

5 arvutatud: C 34,55 H 1,63 F 58,07
määratud: C 34,31 H 1,79 F 58,01

b) 1-(3,4-epoksü-1-oksabut-1-üül)-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)benseen

10

8 g (14,38 mmooli) 1-hüdroksü-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)benseeni, 0,4 g tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi, 1,6 g (17,26 mmooli) epikloorhüdriini, 150 ml diklorometaani ja 30 ml 50% naatriumhüdrosiidi segu segatakse 15 se 30 minutit jäävannis, siis intensiivselt toatemperatuuril 5 tundi. Faasid eraldatakse, orgaanilist faasi pestakse veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse hekseeni ja 5-30% etüülatsetaadi seguga silikageelil kromatografeerimisega ja saadakse 20 6,6 g soovitud ühendit viskoosse õlina.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 37,27 H 2,41 F 52,75
määratud: C 37,10 H 2,66 F 52,80

25

c) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-{2-hüdroksü-4-oksa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)]fenüül}but-1-üül-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan

30 3,46 g (10 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaani ja 2,5 g naatriumhüdrosiidi lahusele 25 ml vees lisatakse 6,12 g (10 mmooli) 1-(3,4-epoksü-1-oksabut-1-üül)-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)benseeni lahus 25 ml tetrahüdrofuraanis ning kuumutatakse ta- 35 gasijooksul 24 tundi, aurutatakse vaakumis, jääk lahustatakse

se 100 ml vees, pH reguleeritakse 6 N soolhappega väärtusele 3 ja ekstraheeritakse mitu korda butanooliga. Ühendatud ekstraktid aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriilgradient). Saadakse 6,71 g soovitud ühendit viskoosse õlina.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 41,35 H 4,10 F 33,69 N 5,84

määratud: C 41,58 H 4,38 F 33,50 N 5,91

10

d) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-{2-hüdrosü-4-oksa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)]fenüül}but-1-üül-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

15 4,79 g (5 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-{2-hüdrosü-4-oksa-4-[4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)]fenüül}but-1-üül-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani, 50 ml vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse 906 mg (2,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi ning kuumutatakse tagasijooksul 5 tundi.
20 Kuum lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis. Saadakse 5,5 g soovitud ühendit klaasja tahke aina, veesisaldusega 4,9%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

25 arvutatud: C 35,62 H 3,26 F 29,02 Gd 14,13 N 5,03

määratud: C 35,40 H 3,50 F 28,81 Gd 14,01 N 5,18

Näide 20

3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(1-karboksü)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksaperfluorotridetsüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe di-naatriumsool-gadoliiniumkompleks

5

a) N-*tert*-butüüloksükarbonüülseriin-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)eeterbensüülester

2,953 g (10 mmooli) N-*tert*-butüüloksükarbonüülseriinbensüül-
 10 estri (Bachem) lahusele 30 ml kuivas dimetüülformamiidis lisatakse portsjonhaaval 300 mg (10 mmooli) naatriumhüdriidi (80% ölis). Pärast lahustumist lisatakse 6,072 g (10 mmooli) näite 7a järgi valmistatud tosülaati. Segatakse toatemperatuuril 12 tundi. Seejärel valatakse 500 ml jäävet-
 15 te, produkt lahustatakse diklorometaanis, orgaanilist faasi pestakse veega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Jääk puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse siirupina.

20 Saagis: 5,902 g (79,6% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 40,50 H 3,26 F 43,56 N 1,89

määratud: C 40,64 H 3,37 F 43,49 N 1,83

25

b) Seriin-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)eeterbensüülester (trifluoroäädikhappe soolana)

7,414 g (10 mmooli) näite 20a järgi valmistatud N-kaitstud
 30 ühendit lahustatakse 50 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segus ning segatakse toatemperatuuril üleöö. Aurutatakse kuivaks ja ülejäänud trifluoroäädikhape eemaldatakse destillatsioonil koos etanooliga. Soovitud ühend eraldatakse trifluoroäädikhappe soolana.

35 Saagis: 7,418 g (98,2% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,98 H 2,27 F 50,30 N 1,85

määratud: C 34,89 H 2,31 F 50,39 N 1,80

- 5 c) 3,9-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-6-[(1-bensüülök-
sükarbonüül)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksaperfluorotridet-
süül)-3,6,9-triasaundekaandihappedi(*tert*-butüül)ester

10 ml atsetonitriili ja 20 ml fosfaatpuhvri, pH väärtusega
10 8, segule lisatakse 3,777 g (5 mmooli) näite 20b järgi
valmistatud aminotrifluoroatsetaati ja 3,523 g (10 mmooli)
N,N-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-2-(bromoetüül)amiini
ning segatakse intensiivselt toatemperatuuril 2 tundi. See-
järel eraldatakse puhverfaas, mida ekstraheeritakse 10 ml
15 atsetonitriiliga ja lisatakse orgaanilisele faasile. Pärast
20 ml värsket puhvri lisamist segatakse toatemperatuuril
veel 20 tundi. Orgaaniline faas eraldatakse, aurutatakse ja
jääd jaotatakse 100 ml fosfaatpuhvri (pH 8) ja 100 ml
äädikhappeestri vahel. Orgaanilist faasi pestakse küllastu-
20 nud naatriumkloriidi lahusega, kuivatatakse naatriumsulfaa-
diga ja aurutatakse. Soovitud ühend puhastatakse silika-
geelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan
metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse
klaasja tahke ainaena.

25 Saagis: 3,162 g (53,4% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 48,69 H 5,62 F 27,28 N 3,55

määratud: C 48,82 H 5,72 F 27,37 N 3,50

d) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(1-karboksü)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksaperfluorotridetsüül]-3,6,9-triasaundekaandihape

5 25 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule lisatakse 5,92 g (5 mmooli) näite 20c järgi valmistatud ühendit. Segu segatakse toatemperatuuril üleöö, aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 100 ml 3 N soolhappes, kuumutatakse tagasijooksul 3 tundi, aurutatakse siis vaakumis kui-
10 vaks ning lahustatakse 160 ml vee, etanooli ja kloroformi 10 : 5 : 1 segus. Lahuse pH reguleeritakseioonivahti IRA 67 (OH⁻-vorm) lisamisega konstantseks (ca 3). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja soovitud ühend saadakse klaas- ja tahke ainenä.

15 Saagis: 3,08 g (71,3% teor.).

Veesisaldus: 11,3%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 34,53 H 3,25 F 37,15 N 4,83

20 määratud: C 34,41 H 3,32 F 37,29 N 4,90

e) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(1-karboksü)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksaperfluorotridetsüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe dinaatriumsool-gadoliiniumkompleks

25

60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse 2,941 g (3 mmooli, arvestades 11,3% veesisaldust) näite 20d järgi valmistatud hapet. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 543,8 mg (1,5 mmooli)
30 li) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatakse kuni lahustumiseni. Lahuse pH reguleeritakse naatriumhüdrokksiidi lisamisega väärtusele 7,2. Seejärel lahustatakse, millega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse
35 klaasja tahke ainenä.

Saagis: 3,489 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 8,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

5 arvutatud: C 28,12 H 2,17 F 30,25 Gd 14,73 N 3,94

Na 4,31

määratud: C 28,25 H 2,26 F 30,40 Gd 14,85 N 3,99

Na 4,38

10 Näide 21

3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappemono-N-
{etüül-2-amino-[karbonüülmetüülamino-(N-etüül-N-perfluorook-
tüülsulfonüül)]}amiidmononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

15 a) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappe-
mono-N-{etüül-2-amino[karbonüülmetüülamino-(N-etüül-N-
perfluorooktüülsulfonüül)]}amiid

17,87 g (50 mmooli) dietüleentriamiinpentaäädikhappebisan-
20 hüdriidi suspendeeritakse 200 ml dimetüülformamiidi ja di-
klorometaani 4 : 1 segus ning lisatakse tugeval segamisel
portsjonhaaval 3,137 g (5 mmooli) [N-(2-aminoetüül)-N-per-
fluorooktüülsulfonüül]aminoäädikhappe-N-(2-aminoetüül)amiidi
ja 6,5 g (64,2 mmooli) trietüülamiini segu. Segatakse 5 tun-
25 di, aurutatakse kuivaks, lisatakse 300 ml jäävett ja pH
reguleeritakse 3 N soolhappe lisamisega väärtusele ca 3.
Ekstraheeritakse kaks korda 200 ml butanooliga, orgaani-
lised lahused ühendatakse ja aurutatakse. Produkt puhasta-
takse RP-kromatograafia abil silikageelil. Eluendiks on vesi
30 ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke
ainena.

Saagis: 2,722 g (54,3% teor.).

Veesisaldus: 9,7%

35 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 33,54 H 3,52 F 32,21 N 8,38 S 3,20
 määratud: C 33,65 H 3,60 F 32,14 N 8,51 S 3,29

b) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappe-
 5 mono-N-{etüül-2-amino[karbonüülmetüülamino-(N-etüül-N-
 perfluorooktüülsulfonüül)]}amiidmononaatriumsool-gadoliini-
 niumkompleks

90 ml destilleeritud vee ja etanooli 2 : 1 segule lisatakse
 10 3,259 g (3 mmooli, arvestades 9,7% veesisaldust) näite 21a
 järgi valmistatud ühendit. Lisatakse segamisel portsjonhaa-
 val 543,8 mg (1,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse ku-
 ni lahustumiseni, pH reguleeritakse seejärel naatriumhüdrok-
 siidi lisamisega väärtusele 7,2 ja aurutatakse, millega
 15 kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse koos des-
 tilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke
 ainaena.

Saagis: 3,861 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 8,4%

20

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 28,53 H 2,65 F 27,40 Gd 13,34 N 7,13

Na 1,95 S 2,72

määratud: C 28,61 H 2,68 F 27,48 Gd 13,40 N 7,08

25

Na 1,99 S 2,76

Näide 22

3,9-bis(karboksümetüül)-6-1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-diokso-3,6-diasa-9-oksaperfluoromonodetsüül-3,6,9-triasadekaandihappe mononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

5

a) Glükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)eeter-N-(2-aminoetüül)amiid

10,44 g (20 mmooli) näite 2b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 80 ml diklorometaanis ning lisatakse 2,3 g (20 mmooli) N-hüdrosüüksüünimiidi ja 4,13 g (20 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Jätakse üleöö segama, ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse ja filtraat segatakse 60,1 g (1000 mmooli) etüleendiamiini lahusesse 100 ml diklorometaanis. Jätakse üleöö segama, lisatakse 1,5 l vett ja orgaaniline faas eraldatakse. Diklorometaani lahust pestakse veega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga, aurutatakse kuivaks ja jääk puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan 2-propanooli positiivse gradiendiga.

20

Saagis: 9,615 g (85,2% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,80 H 2,32 F 57,24 N 4,96

25 määratud: C 29,96 H 2,37 F 57,12 N 5,01

b) Glükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)eeter-N-[etüül-2-(bensüüloksüükarbonüülaminometüülkarbonüül-amino)]amiid

30

2,092 g (10 mmooli) bensüüloksüükarbonüülglütsiini lahustatakse 15 ml diklorometaanis ning lisatakse 1,151 g (10 mmooli) N-hüdrosüüksüünimiidi ja 2,063 g (10 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Jätakse üleöö segama, ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse ja aurutatakse kuivaks.

35

Jääk puhastatakse silikageelil kolonnkromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaani ja etanooli segu. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

Saagis: 6,905 g (91,4% teor.).

5

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 38,16 H 2,94 F 42,75 N 5,56

määratud: C 38,28 H 2,98 F 42,82 N 5,50

- 10 c) Glükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)eeter-N-[etüül-(2-aminometüülkarboksüülamino)amiid

3,777 g (5 mmooli) näite 22b järgi valmistatud ühendit hüd-rogeenitakse 100 ml tetrahüdrofuraani ja etanooli 2 : 1 se-
15 gus 0,2 g Pearlmani katalüsaatori (Pd 20%/C) manulusel kuni 112 ml vesiniku neeldumiseni. Katalüsaator filtritakse, pes-takse hoolikalt etanooliga ja aurutatakse kuivaks. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

Saagis: 3,097 g (99,7% teor.).

20

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 30,93 H 2,60 F 51,98 N 6,76

määratud: C 30,87 H 2,64 F 52,11 N 6,82

- 25 d) 3,9-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-6-(1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-diokso-3,6-diasa-9-oksa-perfluorononadetsüül)-3,6,9-triasaundekaandihappe-bis-(*tert*-butüülester)

30 10 ml atsetonitriili ja 20 ml fosfaatpuhvri, pH väärtusega 8, segule lisatakse 3,107 g (5 mmooli) näite 22c järgi valmistatud amiini ja 3,523 g (10 mmooli) N,N-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-2-(bromoetüül)amiini ning segatakse intensiivselt toatemperatuuril 2 tundi. Seejärel eraldatak-
35 se puhverfaas, mida ekstraheeritakse 10 ml atsetonitriiliga

ja lisatakse orgaanilisele faasile. Pärast 20 ml värsket puhvri lisamist segatakse toatemperatuuril veel 20 tundi. Orgaaniline faas eraldatakse, aurutatakse ja jääk jaotatakse 100 ml fosfaatpuhvri (pH 8) ja 100 ml äädikhappeestri vahel. Orgaanilist faasi pestakse küllastunud naatriumkloriidi lahusega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse. Ühend puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aina.

10 Saagis: 3,044 g (52,3% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 45,40 H 5,71 F 27,75 N 6,02

määratud: C 45,47 H 5,78 F 27,68 N 6,10

15

e) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-(1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-diokso-3,6-diasa-9-oksaperfluoromondetsüül)-3,6,9-triasaundekaandihape

20 120 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule lisatakse 5,82 g (5 mmooli) näite 22d järgi valmistatud ühendit. Segatakse toatemperatuuril üleöö, aurutatakse kuivaks, trifluoroäädikhappe jääk eemaldatakse destillatsioonil koos etanooliga ning lahustatakse 240 ml vee, etanooli ja kloroformi segus. Lahuse pH väärtus reguleeritakse ioonivaheti IRA-67 (OH⁻-vorm) lisamisega konstantseks (ca 3). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja soovitud ühend saadakse klaasja tahke aina.

Saagis: 3,214 g (68,4% teor.).

30 Veesisaldus: 10,3%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,79 H 3,65 F 34,37 N 7,45

määratud: C 35,90 H 3,72 F 34,31 N 7,51

35

f) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-1H,1H,4H,4H,5H,5H,8H,8H,10H,10H,11H,11H-2,7-diokso-3,6-diasa-9-oksaperfluorononadetsüül-3,6,9-triasaundekaandihappe mononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

5

60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse 3,143 g (3 mmooli, arvestades 10,3% veesisaldust) näite 22e järgi valmistatud hapet. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 543,8 mg (1,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatakse kuni lahustumiseni. Lahuse pH reguleeritakse naatriumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2, lahus aurutatakse, millega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke

15 ainaena.

Saagis: 3,635 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 7,9%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

20 arvutatud: C 30,14 H 2,71 F 28,95 Gd 14,09 N 6,28

Na 2,06

määratud: C 30,21 H 2,78 F 29,03 Gd 14,16 N 6,22

Na 2,11

25 Näide 23

3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappe-bis{N-[2-aminoetüül-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfoonüül)]amiid}-gadoliiniumkompleks

30 a) N-etüül-(2-bensüülloksükarbonüülaminoetüül)perfluorooktüülsulfoonhappeamiid

5,272 g (10 mmooli) perfluorooktüülsulfoonhappe-N-etüülamiidi lahustatakse 30 ml dimetüülformamiidis. Niiskuskindlates tingimustes lisatakse 330 mg (11 mmooli) naatriumhüd-

35

riidi (80% ölis). Pärast gaasi eraldumise lõppemist lisatakse tilkhaaval 2,093 g (10 mmooli) N-bensüüloksükarbonüülasiridiini lahust. Segu valatakse 300 ml jäävette, ekstraheeritakse diklorometaaniga, orgaanilist lahust pestakse veega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil diklorometaanis ja metanooli seguga. Soovitud ühend on klaasjas tahke aine.

Saagis: 6,149 g (87,3% teor.).

10

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,10 H 2,43 F 45,85 N 3,98 S 4,55

määratud: C 34,00 H 2,49 F 45,97 N 4,06 S 4,49

15 b) N-etüül-N-2-(aminoetüül)perfluorooktüülsulfoonamiid

3,522 g (5 mmooli) näite 23a järgi valmistatud ühendit hüdrokeenitakse 100 ml tetrahydrofuraani ja etanooli 2 : 1 segus 0,2 g Pearlmani katalüsaatori (Pd 20%/C) manulusel kuni 20 112 ml vesiniku neeldumiseni. Katalüsaator filtritakse, pestakse hoolikalt etanooliga ja aurutatakse kuivaks. Soovitud ühend saadakse amorfse tahke aina.

Saagis: 2,814 g (98,7% teor.)

25 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 25,27 H 1,94 F 56,64 N 4,91 S 5,62

määratud: C 25,39 H 1,99 F 56,57 N 4,96 S 5,53

30 c) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappebis{N-[2-aminoetüül-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfoonüül)]amiid}

5,703 g (10 mmooli) näite 23b järgi valmistatud ühendit ja 1,518 g (15 mmooli) trietüülamiini lahustatakse 30 ml kuivas dimetüülformamiidis ning niiskuskindlates tingimustes 35

lisatakse segamisel portsjonhaaval 1,787 g (5 mmooli) dietü-leentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi. Segatakse üleöö, siis aurutatakse, lisatakse vett, pH reguleeritakse 3 N soolhappega. väärtusele ca 3 ja ekstraheeritakse kaks korda
 5 100 ml butanooliga. Orgaanilised lahused ühendatakse, aurutatakse ja puhastatakse RP-kromatograafia abil silikageelil. Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aienena.

Saagis: 6,172 g (82,4% teor.).

10 Veesisaldus: 9,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,47 H 2,76 F 43,12 N 6,55 S 4,28

määratud: C 30,59 H 2,81 F 43,00 N 6,61 S 4,33

15

d) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappebis{N-[2-aminoetüül-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfoonüül)]amiid}-gadoliiniumkompleks

20 120 ml destilleeritud vee, 60 ml etanooli ja 20 ml kloroformi segule lisatakse 6,57 g (4 mmooli, arvestades 9,8% veesisaldust) näite 23c järgi valmistatud ühendit. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 725 mg (82 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse
 25 kuni lahustumiseni, aurutatakse, millega kaasneb tugev vahutamine, ja jääk destilleeritakse koos destilleeritud veega. Destillatsioon korratakse kaks korda. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aienena.

Saagis: 7,191 g (kvantitatiivne).

30 Veesisaldus: 8,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 27,63 H 2,32 F 39,10 Gd 9,52 N 5,93

S 3,88

määratud: C 27,50 H 2,37 F 39,22 Gd 9,61 N 5,85
S 3,95

Näide 24

5 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappe-bis{N-
<2-aminoetüül[glükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül-
eeter)amiid]>amiid}-gadoliiniumkompleks

a) 3,6,9-tris(karboksümetüül-3,6,9-triasaundekaandihappe-
10 bis{N-<2-aminoetüülglükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluoro-
detsüüleeter)amiid}>amiid}

6,771 g (12 mmooli) näite 22a järgi valmistatud ühendit
ja 1,821 g (18 mmooli) trietüülamiini lahustatakse 40 ml
15 kuivas dimetüülformamiidis ning niiskuskindlates tingimustes
lisatakse segamisel portsjonhaaval 2,144 g (6 mmooli) di-
etüleentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi. Segatakse üle-
öö, aurutatakse, lisatakse 20 ml vett, pH reguleeritakse
väärtusele ca 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 3 N soolhap-
20 pega 150 ml butanoolis. Orgaanilised lahused ühendatakse,
aurutatakse ja jääk kromatografeeritakse silikageelil RP-
18. Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend
saadakse klaasja tahke aienena.

Saagis: 6,989 g (78,4% teor.).

25 Veesisaldus: 7,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 33,95 H 3,05 F 43,47 N 6,60

määratud: C 34,06 H 3,11 F 43,40 N 6,67

b) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappe-bis{N-<2-aminoetüül[glükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüüleeter)amiid]>amiid}-gadoliiniumkompleks

5 100 ml destilleeritud vee, 50 ml etanooli ja 20 ml kloroformi segule lisatakse 4,798 g (3 mmooli, arvestades 7,1% veesisaldust) näite 24a järgi valmistatud ühendit. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 543,8 mg (1,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse kuni lahustumiseni, aurutatakse, millega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse mitu korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

Saagis: 5,285 g (kvantitatiivne).

15 Veesisaldus: 6,9%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,76 H 2,58 F 39,39 Gd 9,59 N 5,98

määratud: C 30,87 H 2,65 F 39,51 Gd 9,69 N 6,11

20

Näide 25

3,9-bis(karboksümetüül)-6-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)-aminokarbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe naatriumsool-gadoliiniumkompleks

25

a) N-bensüüloksükarbonüülglytsiin-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)amiid

7,877 g (15 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüülamiini (J. Fluor. Chem. 55, 85 (1991)) lahustatakse 70 ml dikloromeetaanis ning lisatakse 1,726 g (15 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi, 3,095 g (15 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja 3,138 g (15 mmooli) N-bensüüloksükarbonüülglytsiini (Bachem). Segatakse üleöö, ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse, aurutatakse ja puhastatakse kolonnkromatograafia abil

silikageelil. Eluendiks on diklorometaani ja etanooli segu. Soovitud ühend saadakse tahke ainaena.

Saagis: 8,951 g (91,2% teor.).

5 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 36,71 H 2,31 F 49,36 N 4,28

määratud: C 36,87 H 2,39 F 49,51 N 4,37

b) Glütsiin-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)amiid

10

7,594 g (10 mmooli) näite 28a järgi valmistatud ühendit lahustatakse 150 ml tetrahüdrofuraani ja etanooli 2 : 1 segus ning hüdrokeenitakse 0,25 g Pearlmani katalüsaatori (Pd 20%/C) manulusel kuni 224 ml vesiniku neeldumiseni. Katalüsaator filtritakse, pestakse hoolikalt etanooliga ja aurutatakse kuivaks. Soovitud ühend saadakse amorfse tahke ainaena.

Saagis: 6,21 g (99,3% teor.).

20 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 25,37 H 1,60 F 56,84 N 4,93

määratud: C 25,28 H 1,65 F 56,92 N 4,99

c) 3,9-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-6-N-[1H,1H,2H, 25 2H-perfluorodetsüül)aminokarbonüülmetüül-3,6,9-triasaundekaandihappedi(*tert*-butüülester)

10 ml atsetonitriili ja 20 ml fosfaatpuhvri, pH väärtusega 8, segule lisatakse 2,841 g (5 mmooli) näite 25b järgi valmistatud amiini ja 3,875 g (11 mmooli) N,N-bis(*tert*-butüül-oksükarbonüülmetüül)-2-(bromoetüül)amiini ning segatakse intensiivselt toatemperatuuril 2 tundi. Siis eraldatakse puhverfaas, mida ekstraheeritakse 10 ml atsetonitriiliga ja lisatakse orgaanilisele faasile. Pärast 20 ml värske puhvri 35 lisamist segatakse toatemperatuuril veel 20 tundi. Orgaa-

niline faas eraldatakse, aurutatakse ning jääk jaotatakse 100 ml fosfaatpuhvri (pH 8) ja 100 ml äädikhappeestri vahel. Orgaanilist faasi pestakse küllastunud naatriumkloriidi lahusega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse. Soovit

5 vitud ühend puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

Saagis: 4,161 g (78,3% teor.).

10 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 45,20 H 5,59 F 30,39 N 5,27

määratud: C 45,35 H 5,67 F 30,47 N 5,34

d) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)aminokarbonüülmetüül-3,6,9-triasaundekaandihape

15

100 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule lisatakse 4,783 g (4,5 mmooli) näite 25c järgi valmistatud ühendit. Segatakse toatemperatuuril üleöö, aurutatakse kuivaks, trifluoroäädikhappe jääk eraldatakse destillatsioonil koos etanooliga ning lahustatakse 160 ml vee, etanooli ja kloroformi 10 : 5 : 1 segus. Ioonivaheti IRA-67 (OH⁻-vorm) lisamisega reguleeritakse pH väärtusele ca 3 (konstantne pH). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja saadakse soovit

25 ühend klaasja tahke ainaena.

Saagis: 3,007 g (79,7% teor.).

Veesisaldus: 10,9%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

30 arvutatud: C 34,38 H 3,25 F 38,52 N 6,68

määratud: C 34,29 H 3,33 F 38,65 N 6,77

e) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül)aminokarbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe naatriumsool-gadoliiniumkompleks

5 60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse 2,823 g (3 mmooli, arvestades 10,9% veesisaldust) näite 25d järgi valmistatud hapet. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 543,8 mg (1,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatakse

10 se kuni lahustumiseni. Seejärel reguleeritakse lahuse pH naatriumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2. Lahus aurutatakse. Sellega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse kaks korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

15 Saagis: 3,353 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 9,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 28,41 H 2,28 F 31,83 Gd 15,50 N 5,52

20 Na 2,27

määratud: C 28,51 H 2,33 F 31,76 Gd 15,57 N 5,46

Na 2,35

Näide 26

25 3,6,9-tris(karboksümetüül)-4-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül-oksü)bensüül]-3,6,9-triasaundekaandihape-gadoliiniumkompleks

a) 3,6,9-tris(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-4-[4-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül-oksü)bensüül]-3,6,9-triasaundekaandihappedi(*tert*-butüülester)

30

50 ml kuivale dimetüülformamiidile lisatakse 6,131 g (5 mmooli) 3,6,9-tris(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-4-(4-hüdrosübensüül)-3,6,9-triasaundekaandihappedi(*tert*-butüülester), valmistatud PCT WO 88/07521 järgi, ning niiskuskind-

35

lates tingimustes lisatakse segamisel portsjonhaaval 150 g (5 mmooli) naatriumhüdriidi (80% ölis). Pärast lahustumist lisatakse 3,092 g (5 mmooli) näite 7a järgi valmistatud to-
 sülaati. Segatakse temperatuuril 40 °C 12 tundi. Siis vala-
 5 takse 500 ml jäävette, ühend lahustatakse diklorometaanis, orgaanilist lahust pestakse veega, kuivatatakse naatrium-
 sulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Jääk puhastatakse sili-
 kageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaani, 2-propanooli ja heksaani 20 : 1 : 5 segu. Soovitud ühend
 10 saadakse amorfse tahke ainaena.
 Saagis: 5,015 g (81,8% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 49,96 H 5,92 F 26,34 N 3,43
 15 määratud: C 50,11 H 6,00 F 26,43 N 3,38

b) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-4-[4-(1H,1H,2H,2H-perfluoro-
 detsüüloksü)bensüül]-3,6,9-triasaundekaandihape

20 3,678 g (3 mmooli) näite 26a järgi valmistatud ühendit la-
 hustatakse 100 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 :
 1 segus ning segatakse toatemperatuuril üleöö. Aurutatakse
 kuivaks ja trifluoroäädikhappe jääk eraldatakse destillat-
 sioonil koos etanooliga. Jääk lahustatakse 160 ml vee, eta-
 25 nooli ja kloroformi 10 : 5 : 1 segus. pH väärtus regulee-
 ritakseioonivaheti IRA-67 (OH⁻-vorm) lisamisega väärtusele
 ca 3 (konstantne pH). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja
 soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.
 Saagis: 2,357 g (83,1% teor.).

30 Veesisaldus: 11,3%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 39,38 H 3,41 F 34,16 N 4,44
 määratud: C 39,52 H 3,47 F 34,32 N 4,36

c) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-4-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüüloksü)bensüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe dinaatriumsool-gadoliiniumkompleks

5 60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse 3,145 g (3 mmooli, arvestades 11,3% veesisaldust) näite 26b järgi valmistatud hapet. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 543,8 mg (1,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist oodatakse kuni lahustumiseni. Seejärel reguleeritakse lahuse pH naatriumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2 ja aurutatakse. Sellega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse kaks korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

15 Saagis: 3,804 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 9,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 32,55 H 2,38 F 28,24 Gd 13,75 N 3,67

20 Na 4,02

määratud: C 32,44 H 2,43 F 28,30 Gd 13,66 N 3,71

Na 4,10

Näide 27

25 10-[(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üülkarbonüülmetüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

a) 1-perfluorooktüülsulfonüülpiperasiin

30

34,39 g (398,3 mmooli) piperasiini, 50 g (99,6 mmooli) perfluorooktüülsulfonüülfluoriidi ja 10,12 g (100 mmooli) trietüülamiini kuumutatakse temperatuuril 85 °C 24 tundi. Lisatakse 500 ml vett ja ekstraheeritakse kaks korda 200 ml
35 diklorometaaniga. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesium-

sulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/2-propanool = 25/1).

Saagis: 17,55 g (31% teor.) värvitut amorfset tahket ainet.

5

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 25,36 H 1,60 F 56,84 N 4,93 S 5,64

määratud: C 25,15 H 1,80 F 56,65 N 4,81 S 5,70

10 b) 1-(2-bromoatsetüül)-4-perfluorooktüülsulfonüülpiperasiin

17 g (29,9 mmooli) näite 27a järgi valmistatud ühendit ja 5,1 g (50 mmooli) trietüülamiini lahustatakse 100 ml diklorometaanis. Temperatuuril -10 °C lisatakse 30 minuti jook-
 15 sul tilkhaaval 9,1 g (44,9 mmooli) bromoatsetüülbromiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 2 tundi. Lahus valatakse 200 ml 2 N soolhappesse ja segatakse hoolikalt läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil
 20 (eluent: diklorometaan/atsetoon = 20/1).

Saagis: 18,55 g (90% teor.) kergelt kollakat vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

25 arvutatud: C 24,40 H 1,46 F 46,86 N 4,06 S 4,65

Br 11,59

määratud: C 24,22 H 1,60 F 46,75 N 3,97 S 4,48

Br 11,41

30 c) 10-[(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üülkarbonüülmetüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan

17,78 g (20 mmooli) näite 27b järgi valmistatud ühendile
 35 180 ml metanoolis lisatakse 4,63 g (13,36 mmooli) 1,4,7-

tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaani (= DO3A) ja 18,5 g (133,6 mmooli) kaaliumkarbonaati. Keedetakse tagasijooksul 12 tundi. Anorgaanilised soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse kuivaks. Jääk lahustatakse 100 ml vees ja pH reguleeritakse 5 N soolhappega väärtusele 3. Ekstraheeritakse kaks korda 150 ml butanooliga. Ühendatud orgaanilised faasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

10 Saagis: 12,79 g (67% teor.) värvitut tahket ainet.

Veesisaldus: 8,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,23 H 3,70 F 33,83 N 8,80 S 3,36

15 määratud: C 35,17 H 3,81 F 33,67 N 8,65 S 3,18

d) 10-[(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üülkarbonümetüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

20

10 g (10,47 mmooli) näite 27c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 50 ml vee ja 20 ml etanooli segus ning lisatakse 1,9 g (5,23 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse temperatuuril 80 °C 4 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 12,2 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 5,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

30 arvutatud: C 30,33 H 2,91 F 29,13 Gd 14,18 S 2,89

määratud: C 30,39 H 2,81 F 29,02 Gd 14,01 S 2,78

Näide 28

3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(4-perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-karbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe mononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

5

a) 1-(2-bensüüloksükarbonüülamino)metüülkarbonüül-4-(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin

8,524 g (15 mmooli) näite 27a järgi valmistatud piperasiin-
 10 derivaati lahustatakse 80 ml diklorometaanis ning lisatakse 1,726 g (15 mmooli) N-hüdrosüksuktiinimiidi, 3,095 g (15 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja 3,138 g (15 mmooli) N-bensüüloksükarbonüülglütsiini (Bachem). Segatakse üleöö, ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse, aurutatakse ja
 15 jääk puhastatakse silikageelil kolonnkromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaani ja etanooli segu. Soovitud ühend saadakse tahke aienena.

Saagis: 10,16 g (89,2% teor.).

20 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,79 H 2,39 F 42,53 N 5,53 S 4,22

määratud: C 34,60 H 2,43 F 42,65 N 5,66 S 4,17

b) 1-(2-amino)atsetüül-4-(perfluorooktüül)sulfonüülpiperasiin
 25

7,594 g (10 mmooli) näite 28a järgi valmistatud ühendit lahustatakse 150 ml tetrahüdrofuraani ja etanooli 2 : 1 segus ning hüdrogeenitakse 0,25 g Pearlmani katalüsaatori (Pd
 30 20%/C) manulusel kuni 224 ml vesiniku neeldumiseni. Katalüsaator filtritakse, pestakse hästi etanooliga ja aurutatakse kuivaks. Soovitud ühend saadakse amorfse tahke aienena.

Saagis: 6,21 g (99,3% teor.).

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 26,89 H 1,93 F 51,65 N 6,72 S 5,13

määratud: C 27,03 H 1,97 F 51,77 N 6,58 S 5,20

- 5 c) 3,9-bis(*tert*-butüül-oksükarbonüülmetüül)-6-[(4-perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-karbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandikarboksüülhappedi(*tert*-butüülester)

10 ml atsetonitriili ja 20 ml fosfaatpuhvri, pH väärtusega
 10 8, segule lisatakse 3,127 g (5 mmooli) näite 28b järgi valmistatud amiini ja 3,875 g (11 mmooli) N,N-bis(*tert*-butüül-oksükarbonüülmetüül)-2-(bromoetüül)amiini ning segatakse intensiivselt toatemperatuuril 2 tundi. Siis eraldatakse puhver, ekstraheeritakse 10 ml atsetonitriiliga ja lisatakse
 15 orgaanilisele faasile. Pärast 20 ml värske puhvri lisamist segatakse toatemperatuuril veel 20 tundi. Orgaaniline faas eraldatakse, aurutatakse ja jääk jaotatakse 100 ml fosfaatpuhvri (pH 8) ja 100 ml äädikhappeestri vahel. Orgaanilist faasi pestakse küllastunud naatriumkloriidi lahusega, kui-
 20 vatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse. Soovitud ühend puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

Saagis: 4,481 g (76,3% teor.).

25

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 43,71 H 5,42 F 27,99 N 4,85 S 2,78

määratud: C 43,84 H 5,47 F 28,10 N 5,00 S 2,69

- 30 d) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(4-perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üülkarbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandihape

100 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule
 35 lisatakse 5,193 g (4,5 mmooli) näite 28c järgi valmistatud

ühendit. Jäetakse toatemperatuurile üleöö segama, aurutatakse kuivaks, trifluoroäädikhappe jääk eraldatakse destillatsioonil koos etanooliga ning lahustatakse 160 ml vee, etanooli ja kloroformi 10 : 5 : 1 segus. Ioonivaheti IRA-67
 5 (OH⁻-vorm) lisamisega reguleeritakse pH väärtusele ca 3 (konstantne pH). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainena.

Saagis: 3,718 g (79,2% teor.).

Veesisaldus: 10,9%

10

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 33,59 H 3,25 F 34,74 N 6,03 S 3,45

määratud: C 33,69 H 3,36 F 34,82 N 6,10 S 3,38

15 e) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(4-perfluorooktüülsulfonüül)-piperasiin-1-karbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandihappe mononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse
 20 3,13 g (3 mmooli, arvestades 10,9% veesisaldust) näite 28d järgi valmistatud hapet. Segamisel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 543,8 mg (1,5 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatakse kuni lahustumiseni. Siis reguleeritakse lahuse pH naatriumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2 ja aurutatakse. Sellega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse kaks korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainena.

Saagis: 3,678 g (kvantitatiivne).

30 Veesisaldus: 9,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 28,24 H 2,37 F 29,21 Gd 14,22 N 5,07

Na 2,08 S 2,90

määratud: C 28,36 H 2,41 F 29,14 Gd 14,30 N 5,15
Na 2,12 S 2,83

Näide 29

5 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappebis[(4-perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin]amiid-gadoliiniumkompleks

a) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappebis[(4-perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin]amiid

10

5,683 g (10 mmooli) näite 27a järgi valmistatud ühendit ja 1,518 g (15 mmooli) trietüülamiini lahustatakse 30 ml kuivas dimetüülformamiidis ning niiskuskindlates tingimustes lisatakse segamisel portsjonhaaval 1,787 g (5 mmooli) dietüleentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi. Segatakse üleöö, aurutatakse, lisatakse vett, pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele ca 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 100 ml butanooliga. Orgaanilised lahused puhastatakse, aurutatakse ja puhastatakse kromatograafia abil RP-18 silikageelil.

20 Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

Saagis: 6,741 g (81,4% teor.).

Veesisaldus: 9,8%

25 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 30,55 H 2,50 F 43,24 N 6,56 S 4,29

määratud: C 30,67 H 2,55 F 43,33 N 6,49 S 4,21

b) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappebis[(4-perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin]amiid-gadoliiniumkompleks

30

120 ml destilleeritud vee, 60 ml etanooli ja 20 ml kloroformi segule lisatakse 6,57 g (4 mmooli, arvestades 9,8% veesisaldust) näite 23c järgi valmistatud ühendit. Segami-

35

sel ja temperatuuril 50 °C soojendamisel lisatakse portsjonhaaval 725 mg (82 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse kuni lahustumiseni, aurutatakse, millega kaasneb tugev vahutamine, ja jääk destilleeritakse koos destilleeritud veega. Destillatsioon korratakse kaks korda. Soovitud ühend

Saagis: 7,191 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 8,1%

10 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 27,69 H 2,08 F 39,19 Gd 9,54 N 5,95
 S 3,89

määratud: C 27,83 H 2,15 F 39,10 Gd 6,91 N 6,03
 S 3,88

15

Näide 30

a) 11-[N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)amino]undekaanhappebensüülester

20

20 g (37,94 mmooli) N-etüül-N-perfluorooktüülsulfoonamiidi ja 15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse tilkhaaval 26,96 g (75,87 mmooli) 11-bromoundekaanhappebensüül-
25 estrit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/dikloromeetaan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate fraktsioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri
30 segus.

Saagis: 26,46 g (87% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 41,95 H 4,02 N 1,75 F 40,29 S 4,00

35 määratud: C 41,78 H 4,17 N 1,68 F 40,12 S 3,88

b) 11-[N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoundekaanhape

20 g (24,95 mmooli) näite 30a järgi valmistatud ühendit lahustatakse 300 ml 2-propanooli ja 200 ml diklorometaani segus ning lisatakse 3 g pallaadiumkatalüsaatorit (10% Pd/C). Hüdrogeenitakse toatemperatuuril üleöö. Katalüsaator filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse eetri ja heksaani segus.

Saagis: 16,69 g (94% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

10

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 35,45 H 3,68 N 1,97 F 45,39 S 4,51

määratud: C 35,31 H 3,81 N 1,85 F 45,25 S 4,42

15 c) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüülsulfonüül-oktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

12,16 g (17,09 mmooli) näite 30b järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahustatakse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ja lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

20

25

30

Saagis: 16,82 g (71% teor.) värvitud klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 8,6%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

5 arvutatud: C 36,02 H 4,30 F 25,49 Gd 12,41 N 6,63

S 2,53

määratud: C 35,87 H 4,45 F 25,28 Gd 12,29 N 6,50

S 2,41

10 d) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüül-sulfonüüloktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

11,1 g (8,76 mmooli) näite 30c järgi valmistatud ühendit
15 lahustatakse 100 ml vee ja 100 ml etanooli segus ning lisatakse 1,73 g (13,71 mmooli) oksaalhappedihüdraati. Kuumutatakse temperatuuril 80 °C 8 tundi. Jahutatakse temperatuurini 0 °C ja sadestunud gadoliiniumoksalaat filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 9,8 g (92% teor.) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 8,5%.

25 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 41,01 H 5,16 F 29,02 N 7,55 S 2,88

määratud: C 40,87 H 5,31 F 28,85 N 7,40 S 2,73

30 e) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüül-sulfonüüloktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-üterbiumkompleks

5,64 g (5,07 mmooli) näite 30d järgi valmistatud ühendile
100 ml vee ja 50 ml etanooli segus lisatakse 1,33 g (2,53
35 mmooli) üterbiumkarbonaati ja segatakse temperatuuril 80 °C

3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 7,08 g (kvantitatiivne) klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 8,1%

5

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,58 H 4,24 F 25,17 N 6,55 S 2,50

Yb 13,49

määratud: C 35,43 H 4,37 F 25,05 N 6,48 S 2,39

10

Yb 13,35

f) 10-[2-hüdoksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüül-sulfonüül-oktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloododekaan-düsproosiumkompleks

15

5,64 g (5,07 mmooli) näite 30d järgi valmistatud ühendile 100 ml vee ja 50 ml etanooli segus lisatakse 0,95 g (2,53 mmooli) düsproosiumoksiidi ning segatakse temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks.

20

Saagis: 7,1 g (kvantitatiivne) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 9,1%

25

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,87 H 4,28 F 25,38 N 6,60 S 2,52

Dy 12,77

määratud: C 35,69 H 4,39 F 25,18 N 6,49 S 2,43

Dy 12,70

30

Näide 31

a) 11,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-tridekafluoro-3-oksaundekaan-
happe-tert-butüülester

5

27,57 g (75,73 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli ja
2,57 g (7,57 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi se-
gule 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 200 ml to-
lueni segus lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel
10 tilkhaaval 19,51 g (100 mmooli) bromoäädihappe-tert-butüül-
estrit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, orgaaniline
faas eraldatakse ja veefaasi ekstraheeritakse kaks korda
50 ml tolueniga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid kuiva-
tatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk
15 kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan).
Saagis: 28,97 g (80% teor.) värvitut õli.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 35,16 H 3,16 F 51,64

20 määratud: C 35,08 H 3,20 F 51,70

b) 11,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-tridekafluoro-3-oksaundekaan-
hape

25 25,29 g (52,88 mmooli) näite 1a järgi valmistatud ühendit
lahustatakse 300 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toa-
temperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk
kristallitakse heksaani ja etüüleetri segus.
Saagis: 20,54 g (92% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

30

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 28,45 H 1,67 F 58,51

määratud: C 28,36 H 1,60 F 58,62

c) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,15-tridekafluoropentadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliiniumkompleks

5

7,21 g (17,09 mmooli) näite 31b järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi lahustatakse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 10 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-15 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. 20 Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 12,68 g (71% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 6,4%

25

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 33,16 H 3,61 F 25,26 Gd 16,08 N 7,16

määratud: C 32,85 H 3,84 F 25,01 Gd 15,87 N 7,03

30

Näide 32

a) 15,15,15,14,14,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8-7,7-hen-
eikosafluoro-3-oksapentadekaanhappe-*tert*-butüülester

5

42,72 g (75,73 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli ja
2,57 g (7,57 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi se-
gule 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi ja 200 ml tolueni segus
lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel tilkhaaval
10 19,51 g (100 mmooli) bromoäädikhappe-*tert*-butüülestrit. Se-
gatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, orgaaniline faas eral-
datakse ja veefaasi ekstraheeritakse kaks korda 50 ml to-
lueniga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid kuivatatakse
naatriumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatog-
15 rafeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan).
Saagis: 42,12 g (82% teor.) värvitut õli.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 31,87 H 2,23 F 58,82

20 määratud: C 31,73 H 2,20 F 58,90

b) 15,15,15,14,14,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-hen-
eikosafluoro-3-oksapentadekaanhappe-*tert*-butüülester

25 35,87 g (52,88 mmooli) näite 1a järgi valmistatud ühendit
lahustatakse 300 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toa-
temperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk
kristallitakse heksaani ja etüüleetri segus.
Saagis: 30,6 g (93% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

30

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,03 H 1,13 F 64,12

määratud: C 26,91 H 1,20 F 64,02

c) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,13,
13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,19-heneikosaflluor-
rononadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7-tris(kar-
boksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliinium-
5 kompleks

10,63 g (17,09 mmooli) näite 32b järgi valmistatud ühendit
ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahusta-
takse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus.
10 Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsüklo-
heksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund,
seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti tem-
peratuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) tri-
etüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse
15 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpropüül)-1,4,7-
tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoli-
niumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees,
ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks,
jäak lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi
20 segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat
aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil
(RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).
Saagis: 14,73 g (69% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.
Veesisaldus: 5,7%

25

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 31,61 H 2,99 F 33,87 Gd 13,35 N 5,95

määratud: C 31,49 H 3,15 F 33,68 Gd 13,21 N 6,01

30 Näide 33

a) N-(2-bromopropionüül)glütsiinbensüülester

100 g (296,4 mmooli) glütsiinbensüülester-p-tolueensulfoon-
35 happesoola ja 33 g (326,1 mmooli) trietüülamiini segule

400 ml diklorometaanis lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval 55,9 g (326,1 mmooli) 2-bromopropioonhappekloriidi. Temperatuuril ei lasta tõusta üle 5 °C. Pärast lisamise lõpetamist segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 2 tundi. Lisatakse 500 ml jäävett ja veefaasi pH reguleeritakse 10% soolhappe vesilahusega väärtusele 2. Orgaaniline faas eraldatakse, ekstraheeritakse üks kord 300 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahusega ja pestakse 400 ml veega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse diisopropületris.

Saagis: 68,51 g (75% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Sulamistemperatuur: 69-70 °C

15 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 48,02 H 4,70 N 4,67 Br 26,62

määratud: C 47,91 H 4,82 N 4,51 Br 26,47

b) 1-[4-(bensüüloksükarbonüül)-1-metüül-2-okso-3-asabutüül]-
20 1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

55,8 g (324,4 mmooli) 1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile, mis on lahustatud 600 ml kloroformis, lisatakse 50 g (162,2 mmooli) näite 1a järgi valmistatud ühendit ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 500 ml vett, orgaaniline faas eraldatakse ja pestakse seda veel kaks korda 400 ml veega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: kloroform/metanool/25% ammoniaagi vesilahus = 10/5/1).

Saagis: 40 g (63% teor. 1a järgi) helekollast viskooset õli.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 61,36 H 8,50 N 17,89

35 määratud: C 61,54 H 8,68 N 17,68

c) 10-[4-(bensüüloksükarbonüül)-1-metüül-2-okso-3-asabu-
tüül]-1,4,7-tris(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-1,4,
7,10-tetraasatsüklo-dodekaan (naatriumbromiidkompleks)

5 20 g (51,08 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendi ja
17,91 g (169 mmooli) naatriumkarbonaadi segule 300 ml at-
setonitriilis lisatakse 33 g (169 mmooli) bromoäädikhappe-
tert-butüülestriit ning segatakse temperatuuril 60 °C 24 tun-
di. Jahutatakse temperatuurini 0 °C, soolad filtritakse ja
10 filtraat aurutatakse kuivaks. Jääk kromatografeeritakse si-
likageelil (eluent: äädikhappeetülester/etanol = 15/1).
Ühendit sisaldavad fraktsioonid aurutatakse ja jääk kris-
tallitakse diisopropüületris.

Saagis: 34,62 g (81% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

15 Sulamistemperatuur: 116-117 °C

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 54,54 H 7,59 N 8,37 Na 2,74 Br 9,56

määratud: C 54,70 H 7,65 N 8,24 Na 2,60 Br 9,37

20

d) 10-(4-karboksü-1-metüül-2-okso-3-asabutüül)-1,4,7-tris-
(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-
dodekaan (naatriumbromiidkompleks)

25 30 g (35,85 mmooli) näite 1c järgi valmistatud ühendit la-
hustatakse 500 ml 2-propanoolis ja lisatakse 3 g pallaa-
diumkatalüsaatorit (10% Pd/C). Hüdrogeenitakse toatempera-
tuuril üleöö. Katalüsaator filtritakse, filtraat aurutatakse
vaakumis kuivaks ja kristallitakse atsetoonis.

30 Saagis: 22,75 g (85% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Sulamistemperatuur: 225 °C (lag.)

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 49,86 H 7,69 N 9,38 Na 3,07 Br 10,71

35 määratud: C 49,75 H 7,81 N 9,25 Na 2,94 Br 10,58

e) 10-[1-metüül-2-okso-3-asa-5-okso-5-{4-perfluorooktüülsul-
fonüülpiperasiin-1-üül}pentüül]-1,4,7-tris(karboksüme-
tüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

5 10 g (13,39 mmooli) näite 33d järgi valmistatud ühendit ja
7,61 g (13,39 mmooli) näite 27a järgi valmistatud ühendit
lahustatakse 150 ml tetrahüdrofuraanis. Temperatuuril 0 °C
lisatakse 3,97 g (16,07 mmooli) N-etoksükarbonüül-2-etoksü-
1,2-dihüdrokinoliini (EEDQ), segatakse temperatuuril 0 °C 3
10 tundi, seejärel toatemperatuuril 12 tundi. Aurutatakse vaa-
kumis kuivaks. Jääk lahustatakse 150 ml trifluoroäädikhap-
pes ja segatakse toatemperatuuril 12 tundi. Aurutatakse
kuivaks, jääk lahustatakse vees ja pH reguleeritakse 10%
naatriumhüdrosiidi vesilahusega väärtusele 3,2. Puhastatak-
15 se RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/atsetonitriil/
tetrahüdrofuraan-gradient).

Saagis: 9,67 g (63% teor.) hügrokoopset tahket ainet.

Veesisaldus: 10,5%

20 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 36,30 H 3,93 N 9,56 F 31,49 S 3,13

määratud: C 36,14 H 3,98 N 9,40 F 31,67 S 3,02

f) 10-[1-metüül-2-okso-3-asa-5-okso-5-{4-perfluorooktüülsul-
25 fonüülpiperasiin-1-üül}pentüül]-1,4,7-tris(karboksüme-
tüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

5 g (4,87 mmooli) näite 33e järgi valmistatud ühendit la-
hustatakse 60 ml vees ja lisatakse 0,883 g (2,44 mmooli)
30 gadoliiniumoksiidi. Segatakse temperatuuril 90 °C 3 tundi.
Lahus filtritakse ja filtraat lüofiliseeritakse.

Saagis: 6,47 g (kvantitatiivne) mahukat amorfset pulbrit.

Veesisaldus: 11,3%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 31,56 H 3,16 N 8,31 F 27,37 S 2,72
 Gd 13,33

määratud: C 31,37 H 3,35 N 8,18 F 27,19 S 2,92
 5 Gd 13,05

Näide 34

a) 4-perfluorooktaansulfonüülpiperasiin-1-üülpentaandiamhape

10

11,41 g (100 mmooli) glutaarhappeanhüdriidi suspensioonile
 100 ml tetrahüdrofuraanis lisatakse temperatuuril 0 °C tu-
 geval segamisel tilkhaaval 10,62 g (105 mmooli) trietüül-
 amiini ja 59,67 g (105 mmooli) näite 27a järgi valmistatud
 15 ühendit 50 ml tetrahüdrofuraanis ning jäetakse toatempera-
 tuurile üleöö seisma. Reaktsioonisegu hapestatakse 100 ml
 2 N soolhappega ja ekstraheeritakse 3 korda 100 ml tetra-
 hüdrofuraaniga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid kuivata-
 takse naatriumsulfaadiga, filtritakse ja aurutatakse. Jääk
 20 kristallitakse 2-propanooli ja etüülatsetaadi segus.
 Saagis: 52,3 g (73% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,92 H 2,22 N 4,11 F 47,33 S 4,70

25 määratud: C 29,90 H 2,18 N 4,07 F 47,42 S 4,79

b) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5,9-diokso-9-{4-(perfluorooktüül)pi-
 perasiin-1-üül}nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7-
 tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-ga-
 30 doliiniumkompleks

11,66 g (17,09 mmooli) näite 34a järgi valmistatud ühendit
 ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahusta-
 takse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus.
 35 Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsük-

loheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriilgradient).

Saagis: 16,7 g (73% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

15 Veesisaldus: 7,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 32,99 H 3,50 F 26,09 Gd 12,70 N 7,92
S 2,59

20 määratud: C 32,75 H 3,68 F 25,88 Gd 12,55 N 7,84
S 2,63

Näide 35

25 a) N-bensüülperfluorooktaansulfoonamiid

10,62 g (105 mmooli) trietüülamiini ja 10,72 g (100 mmooli) bensüülamiini segule lisatakse temperatuuril 80 °C tugeval segamisel tilkhaaval 50,21 g (100 mmooli) perfluorooktaansulfonüülfluoriidi. Segatakse temperatuuril 80 °C 2 päeva, reaktsioonisegule lisatakse 300 ml vett ja ekstraheeritakse kolm korda etüülatsetaadiga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid kuivatatakse naatriumsulfaadiga, filtritakse ja aurutatakse. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: di-35 klorometaan/metanool = 4/1).

Saagis: 45,96 g (78% teor.) värvitut vedelikku.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 30,57 H 1,37 N 2,38 S 5,44 F 54,81
 5 määratud: C 30,49 H 1,30 N 2,42 S 5,50 F 54,90

b) N-bensüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhap-
 tert-butüülester

10 22,4 g (37,94 mmooli) näite 35a järgi valmistatud ühendit
 ja 15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse
 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse tilk-
 haaval 14,8 g (75,87 mmooli) bromoäädikhap-tert-butüulest-
 rit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtri-
 15 takse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kroma-
 tografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/
 atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate fraktsiooni-
 de aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri segus.
 Saagis: 24,02 g (90% teor.) vahajat värvitut tahket ainet.

20

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 35,86 H 2,58 N 1,99 S 4,56 F 45,91
 määratud: C 35,67 H 2,71 N 2,13 S 4,45 F 45,83

25 c) N-bensüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhape

20 g (28,43 mmooli) näite 35b järgi valmistatud ühendit la-
 hustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatem-
 peratuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kris-
 30 tallitakse metanooli ja eetri segus.

Saagis: 17,48 g (95% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 31,54 H 1,56 N 2,16 S 4,95 F 49,89
 35 määratud: C 31,38 H 1,70 N 2,05 S 4,87 F 49,71

d) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfo-
fonüül)-8-fenüüloktüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,
7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliiniumkompleks

5 11,06 g (17,09 mmooli) näite 35c järgi valmistatud ühendit
ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahusta-
takse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus.
Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsüklo-
heksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund,
10 seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti tem-
peratuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) tri-
etüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse
10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-1,4,7-
tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoli-
15 niiumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees,
ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks,
jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi
segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat
aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil
20 (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).
Saagis: 16,49 g (75% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.
Veesisaldus: 6,5%

Elemendianalüüs:

25	arvutatud:	C 33,95	H 3,18	N 6,99	S 2,67	F 26,85
		Gd 13,07				
	määratud:	C 33,81	H 3,24	N 6,82	S 2,54	F 26,64
		Gd 12,91				

30 Näide 36

a) N-detsüülperfluorooktaansulfoonamiid

10,62 g (105 mmooli) trietüülamiini ja 15,73 g (100 mmooli)
35 detsüülamiini segule lisatakse temperatuuril 80 °C tugeval

segamisel tilkhaaval 50,21 g (100 mmooli) perfluorooktaan-sulfonüülfluoriidi. Segatakse temperatuuril 80 °C 2 päeva, reaktsioonisegule lisatakse 300 ml vett ja ekstraheeritakse kolm korda etüülatsetaadiga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid 5 kuivatatakse naatriumsulfaadiga, filtritakse ja aurutatakse. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/metanool = 4/1).

Saagis: 43,48 g (68% teor.) värvitut viskooset vedelikku.

10 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,81 H 3,47 N 2,19 S 5,02 F 50,51

määratud: C 33,71 H 3,39 N 2,15 S 4,93 F 50,31

b) N-detsüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhappe-
15 tert-butüülester

24,26 g (37,94 mmooli) näite 36a järgi valmistatud ühendit ja 15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse 20 tilkhaaval 14,8 g (75,87 mmooli) bromoäädikhappe-tert-butüülestrit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate 25 fraktsioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri segus.

Saagis: 24,87 g (87% teor.) vahajat värvitut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

30 arvutatud: C 38,25 H 4,28 N 1,86 S 4,26 F 42,86

määratud: C 38,09 H 4,41 N 1,74 S 4,10 F 42,67

c) N-detsüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhape

20 g (26,54 mmooli) näite 36b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse metanooli ja eetri segus.

Saagis: 17,22 g (93% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

10	arvutatud:	C 34,44	H 3,47	N 2,01	S 4,65	F 46,31
	määratud:	C 34,28	H 3,30	N 1,95	S 4,65	F 46,28

d) 10-[2-hüdoksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)heptadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

11,92 g (17,09 mmooli) näite 36c järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdoksüsuktsiinimiidi lahustatakse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ja lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdoksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi-1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 16,76 g (71% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 6,5%

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 35,46 H 4,18 N 6,71 S 2,5* F 25,77
 Gd 12,55

määratud: C 35,28 H 4,33 N 6,80 S 2,5* F 25,65
 5 Gd 12,41

Näide 37

a) N-heksüülperfluorooktaansulfoonamiid

10

10,62 g (105 mmooli) trietüüamiini ja 10,12 g (100 mmooli) bensüülamiini segule lisatakse temperatuuril 80 °C tugeval segamisel tilkhaaval 50,21 g (100 mmooli) perfluorooktaansulfonüülfluoriidi. Segatakse temperatuuril 80 °C 2 päeva, 15 reaktsioonisegule lisatakse 300 ml vett ja ekstraheeritakse kolm korda etüülatsetaadiga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid kuivatatakse naatriumsulfaadiga, filtritakse ja aurutatakse. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/metanool = 4/1).

20 Saagis: 45,5 g (78% teor.) värvitut vedelikku.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 28,83 H 2,42 N 2,40 S 5,50 F 55,37

määratud: C 28,29 H 2,39 N 2,44 S 5,55 F 55,50

25

b) N-heksüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhap-
 tert-butüülester

22,13 g (37,94 mmooli) näite 37a järgi valmistatud ühendit 30 ja 15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse tilkhaaval 14,8 g (75,87 mmooli) bromoäädikhap-tert-butüülestrit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk 35 kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/dikloro-

metaan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate fraktsioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri segus.

Saagis: 23,02 g (87% teor.) vahajat värvitut tahket ainet.

5

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,44 H 3,47 N 2,01 S 4,60 F 46,31

määratud: C 34,31 H 3,61 N 1,97 S 4,65 F 46,25

10 c) N-heksüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhape

20 g (28,43 mmooli) näite 37b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse metanooli ja eetri segus.

Saagis: 16,74 g (91% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,96 H 2,51 N 2,18 S 5,00 F 50,36

20 määratud: C 29,87 H 2,70 N 2,05 S 4,84 F 50,17

d) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfonüül)tridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

25

10,96 g (17,09 mmooli) näite 37c järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-

35

gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse.

5 Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriilgradient).

Saagis: 16,46 g (75% teor.) värvitult klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 6,8%

10

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,11 H 3,70 N 7,02 S 2,68 F 26,98
 Gd 13,14

määratud: C 33,01 H 3,84 N 6,95 S 2,57 F 26,85

15

Gd 13,03

Näide 38

a) 11-[N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)amino]heksaanhapp-

20 pebensüülester

20 g (37,94 mmooli) N-etüül-N-perfluorooktüülsulfonüülamiidi ja 15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse tilk-

25 haaval 21,64 g (75,87 mmooli) 6-bromoheksaanhapppebensüülesterit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate fraktsioonide

30 de aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri segus. Saagis: 25,26 g (91% teor.) värvitult kristalset pulbrit.

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 37,77 H 3,03 N 1,91 S 4,38 F 44,15

35 määratud: C 37,61 H 3,18 N 1,84 S 4,27 F 44,01

b) 11-[N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)amino]heksaanhape

20 g (27,34 mmooli) näite 38b järgi valmistatud ühendit lahustatakse 300 ml 2-propanooli ja 200 ml diklorometaani segus ning lisatakse 3 g pallaadiumkatalüsaatorit (10% Pd/C). Hüdrogeenitakse toatemperatuuril üleöö. Katalüsaator filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse eetri ja heksaani segus.

Saagis: 16,13 g (92% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

10

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 29,96 H 2,51 N 2,18 S 5,00 F 50,36

määratud: C 29,81 H 2,70 N 2,09 S 4,93 F 50,14

15 d) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-11-asa-11-(perfluorooktüülsulfonüül)tridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

10,96 g (17,09 mmooli) näite 38b järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahustatakse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

35 Saagis: 15 g (69% teor.) värvijat klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 5,9%

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,11 H 3,70 N 7,02 S 2,68 F 26,98

5 Gd 13,14

määratud: C 33,01 H 3,83 N 6,91 S 2,49 F 26,83

Gd 13,05

Näide 39

10 Kontrastainete verega elimineerumise kineetika

Kontrastainete verega elimineerumise kineetikat uuriti rottidel (Han. Wistar, Schering SPF, kehamassiga \approx 250 g). Selleks määrati 300 minutit pärast aine (annus 50-100 μ mooli Me kehamassi kilogrammi kohta) ühekordset intravenoosset manustamist (sabaveeni kaudu) ICP-AES abil aine kontsentratsioon veres (Gd- või Dy-sisalduse alusel). Farmakokineetilised parameetrid - jaotumismahud (Vss), kogukliirens (CLtot) ja elimineerumise poolväärtusaeg (t_{β}) - arvutati spetsiaalse arvutiprogrammi (TOPFIT 2.0; Thomae, Schering, Gödecke) abil, kusjuures aluseks võeti ühe- või kaheosaline jaotusmudel.

Võrreldes Dy-DTPA-ga (Magnevist[®]i düsproosiumanaloo) ilmutasid 25 leiutisekohased fluoriühendid (näiteks 1c) oluliselt aeglasemat elimineerumist verest ja peale selle väiksemaid jaotumismahtusid (vaata samuti joonis 1 ja tabel 1).

On kindlaks tehtud, et nende ühendite retentsioon veres on 30 üllatavalt pikk ja seetõttu sobivad nad veredepoo kontrastainetena, näiteks sobivate tehnikate abil veresoonte visualiseerimiseks, ka suhteliselt väikeses annuses, \leq 50 μ mooli Gd kehamassi kilogrammi kohta.

Joonis 1:

Dy-DTPA (annus 100 μ mooli Dy kehamassi kilogrammi kohta, n = 3) ja näites 1c esitatud leiutisekohaste fluoriühendite
5 (annus 50 μ mooli Gd kehamassi kilogrammi kohta, n = 2) elimineerumine verest (protsent süstitud annusest) pärast aine ühekordset intravenooset manustamist rottidele (Han Wistar, Schering SPF, kehamassiga \approx 250 g).

10 Gd- ja Dy-sisaldus veres määrati ICP-AES abil.

Tabel 1

Dy-DTPA ja näites 1c esitatud leiutisekohaste fluoriühendite farmakokineetilised parameetrid: jaotumismahud (Vss),
15 kogukliirens (CLtot) ja elimineerumise poolväärtusaeg ($t\beta$) (arvutatud TOPFIT 2.0 abil, ühe- või kaheosaline jaotusmudel)

	Vss (l/kg)		CLtot (ml/(min·kg))		$t\beta$ (min)	
	keskmine	SD	keskmine	SD	keskmine	SD
20 Dy-DTPA	0,17	0,00	9,27	0,60	14,98	0,73
Näide 1c	0,14	0,02	1,07	0,09	95,01	10,37

SD - standardhälve

Teisi üksikasju vaata joonise 1 tekstist.

25

Näide 40

Kontrastainete akumulatsioon lümfisõlmedes merisigadel

Erinevaid fluori sisaldavaid gadoliinium- ja mangaankomp-
30 lekse uuriti stimuleeritud merisigadel (täielik Freundi adjuvant (komplett Freund-Adjuvant), igähele 0,1 ml i.m. paremasse ja vasakusse reie- ja säärelihasesse, 2 nädalat enne prooviainete manustamist) pärast subkutaanset manusta-

mist (2,5-10 μ mooli gadoliiniumi kehamassi kilogrammi kohta, tagakäpp, s.c.) 90 minutit kuni 24 tundi nende akumuleerumise suhtes lümfisõlmedes kolmes üksteisele järgnevas lümfisõlmepiirkonnas (põlveõndla, ingvinaalses, iliakaalses).
 5 Seejuures saadi järgnevalt tabelis 2 esitatud tulemused (gadoliiniumi kontsentratsiooni määramine ICP-AES abil).

Tabel 2

Aine näide	Lümfisõlmede kuvamise aeg (annus)	Gadoliiniumi või mangaani kontsentratsioon kolmes üksteisele järgnevas lümfisõlmepiirkonnas [μ mooli/l] [% annus/g kude]			
		põlveõndla	ingvinaalne	iliakaalne	suhe
1c	4 h (2,5 μ mooli/kg)	120 μ mooli/l 17,2%	29 μ mooli/l 4,2%	40 μ mooli/l 5,6%	10 : 2,4 : 3,3
2c	4 h (10 μ mooli/kg)	435 μ mooli/l 10,5%	84 μ mooli/l 2,0%	150 μ mooli/l 3,6%	10 : 2,0 : 3,5
15 1e	90 min (10 μ mooli/kg)	559 μ mooli/l 15,0%	224 μ mooli/l 6,0%	290 μ mooli/l 7,8%	10 : 4,0 : 5,2
3c	90 min (10 μ mooli/kg)	880 μ mooli/l 21,4%	277 μ mooli/l 6,7%	339 μ mooli/l 8,3%	10 : 3,1 : 3,9

Tabel 2 näitab, et täheldatakse kõrget kontrastaine akumuleerumist kolmes üksteisele järgnevas lümfisõlmepiirkonnas.

Näide 41Lümfisõlmede visualiseerimine (MRT) pärast kontrastaine intrastitsiaalset manustamist

5 Kujutis 1 näitab MR-kujutisi põlveõnnalde ja ingvinaalsest lümfisõlmedest nii enne (vasak pool: eelkontrastne) kui ka 120 minutit pärast (parem pool) näites 2c esitatud Gd-kompleksi (joonisel kujutatud Gd-DO3A-g-aminoamiidperfluorooktüüleetrina) (10 μ mooli Gd kehamassi kilogrammi kohta)

10 subkutaanset manustamist (merisead, tagakäpp, varbavahe). T^1 -kaalutud spinnikajakujutised (TR 400 ms, TE 15 ms) näitavad tugevat signaali tõusu süstitud põlveõnnalde ja ingvinaalsetes lümfisõlmedes (sirge nool) süstimata kehapoolega (köver nool) või eelkontrastse kujutisega võrreldes.

15

Näide 42Kontrastaine eritumine pärast i.p. manustamist

Pärast leiutisekohase perfluoritud gadoliiniumkompleksi manustamist (100 μ mooli gadoliiniumi kehamassi kilogrammi kohta) roti intraperitoneaalruumi uuriti 14 päeva pärast manustamist metalli säilumist maksas kui ka ülejäänud kehas. Selles katses kasutati fluori sisaldavat ühendit 2c. Pärast 14 päeva p.i. oli gadoliiniumi kontsentratsioon maksas

25 0,22% ja ülejäänud kehas 1,1% kasutatud annusest.

Sellega võrreldes ei eraldu Gd-DTPA-polülüsiin kui polümeerne materjal täielikult. Pärast 14 päeva sisaldub kehas veel 7% lähteannusest.

30

Näide 43Valitud ühendite T^1 -relakseeruvuse määramine

Järgmiste ühendite relakseeruvus määrati Minispec pc 20

35 abil (20 MHz, 0,47 T) temperatuuril 37 °C vees ja inimese

plasmas ning võrreldi Gd-DTPA-polülüsiini ja Magnevist®i kui võrdlusainetega.

Tabel 3

5

Aine näide	R ¹ [L/mmooli·sec] 0,47 T ja 37 °C juures	
	vesi	plasma
1c	41	49
2c	19	33
10 3c	15,2	27,5
22f	69	20,5
30c	21,1	26,9
31c	5,2	29,1
32c	19,4	24,8
15 33f	31,5	35,7
34b	25,9	24,9
35d	23,1	34,0
37d	19,9	m
38c	23,3	30,5
20 Võrdlusained:		
Magnevist®	3,8	4,8
Gd-DTPA-polülüsiin ¹⁾	13,1	16,8

m = määramata

25 ¹⁾ ajakirjast Invest. Radiol., 346 (1992)

PATENDINÕUDLUS

1. Perfluoroalküülrühma sisaldavad ühendid üldvalemiga I

5



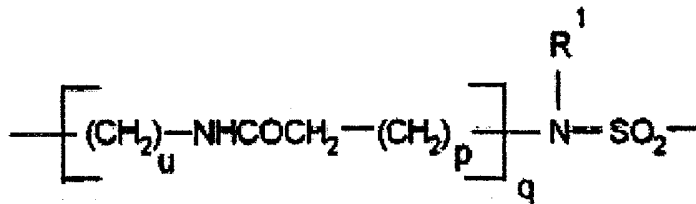
milles

10 R^F on perfluoritud hargnemata või hargnenud süsinikahel valemiga $-C_nF_{2n}X$, milles

X on ahela lõpus paiknev fluori-, kloori-, broomi-, joodi- või vesinikuaatom ja n on arv 4 kuni 30,

15 L on otseside, metüleenrühm, $-NHCO$ -rühm, rühm

20



kusjuures p on arv 0 kuni 10, q ja u teineteisest sõltumatult arvud 0 või 1,

25

R^1 on vesinikuaatom, metüülrühm, $-CH_2-OH-$, $-CH_2CO_2H$ -rühm või C_2-C_{15} -ahel, mis vajadusel on katkestatud 1 kuni 3 hapnikuaatomi, 1 kuni 2 $>CO$ -rühma või vajadusel asendatud arüülrühmaga ja/või on asendatud 1 kuni 4 hüdroksüül-, 1 kuni 2 C_1-C_4 -alkoksü-, 1 kuni 2 karboksüül- ja $-SO_3H$ -rühmaga,

30

või on hargnemata, hargnenud, küllastunud või küllastumata C_2-C_{30} -süsinikahel, mis vajadusel sisaldab 1 kuni 10 hapnikuaatomi, 1 kuni 3 $-NR^1$ -rühma, 1 kuni 2

väävliatomit, piperasiini, $-\text{CONR}^1-$, $-\text{NR}^1\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$,
 $-\text{NR}^1\text{CO}_2-$, 1-2 $>\text{CO}$ -rühma,
 rühma $-\text{CO}-\text{N}-\text{T}-\text{N}(\text{R}^1)-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{F}}$ või 1 kuni 2 vajadusel

5 asendatud arüülrühma ja/või on nende rühmadega katkes-
 tatud, ja/või vajadusel on asendatud 1 kuni 3 $-\text{OR}^1-$, 1
 kuni 2 okso-, 1 kuni 2 $-\text{NH}-\text{COR}^1-$, 1 kuni 2 $-\text{CONHR}^1-$, 1
 kuni 2 $-(\text{CH}_2)_p-\text{CO}_2\text{H}-$, 1 kuni 2 $-(\text{CH}_2)_p-(\text{O})_q-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^{\text{F}}$ -
 rühmaga,

10

kusjuures

R^1 , R^{F} ning p ja q on ülalnimetatud tähendusega ja

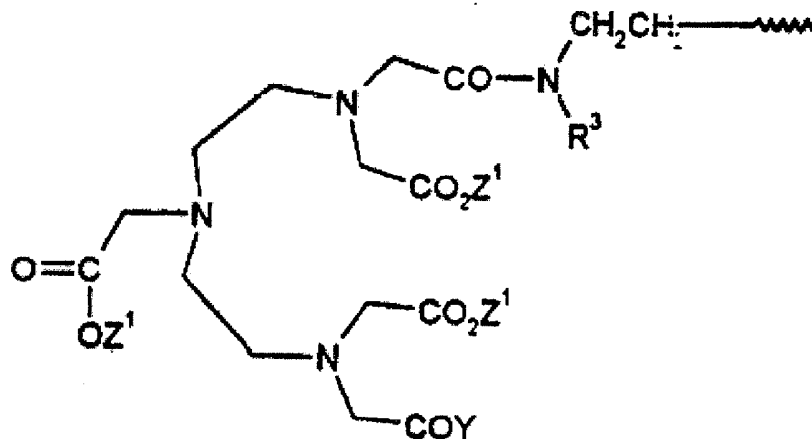
15

T tähendab C_2-C_{10} -ahelat, mis vajadusel on katkesta-
 tud 1 kuni 2 hapnikuaatomi või 1 kuni 2 $-\text{NHCO}$ -
 rühmaga,

20

A tähendab kompleksimoodustajat või metallikompleksi või
 nende sooli orgaaniliste ja/või anorgaaniliste aluste
 või aminohapete või aminohappeamiididega, ja on nimelt
 kompleksimoodustaja või kompleks üldvalemiga II

25



(II),

30

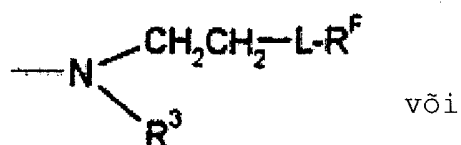
milles R^3 , Z^1 ja Y on üksteisest sõltumatud ning

35

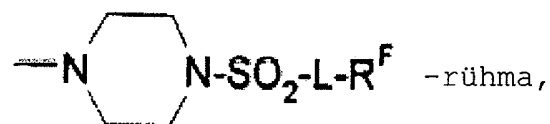
R^3 tähendab R^1 või $-(CH_2)_m-L-R^F$ -rühma, kusjuures m on 0, 1 või 2 ning L ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

5 Z^1 tähendab teistest sõltumatult vesinikuaatomit või järjenumbriga 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 metalliooni ekvivalenti,

10 Y tähendab $-OZ^1-$ või



15

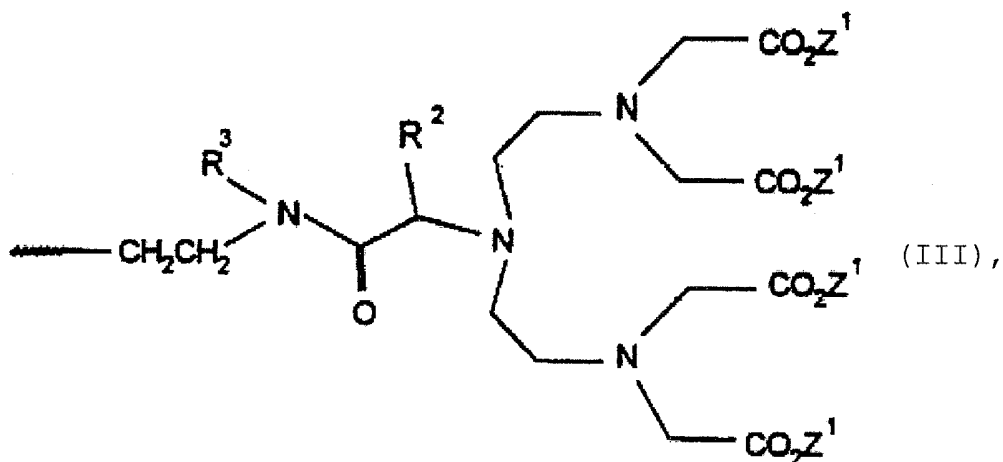


20 kusjuures Z^1 , L , R^F ja R^3 on ülalnimetatud tähendusega,

või

25 kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga III

30



35

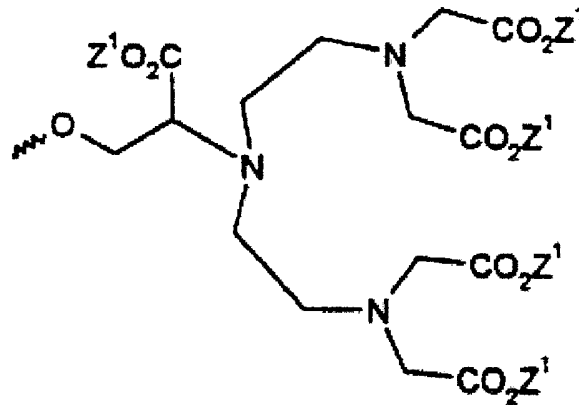
milles R^3 ja Z^1 on ülalnimetatud tähendusega ja R^2 tähendab R^1 ,

või

5

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga IV

10



(IV),

15

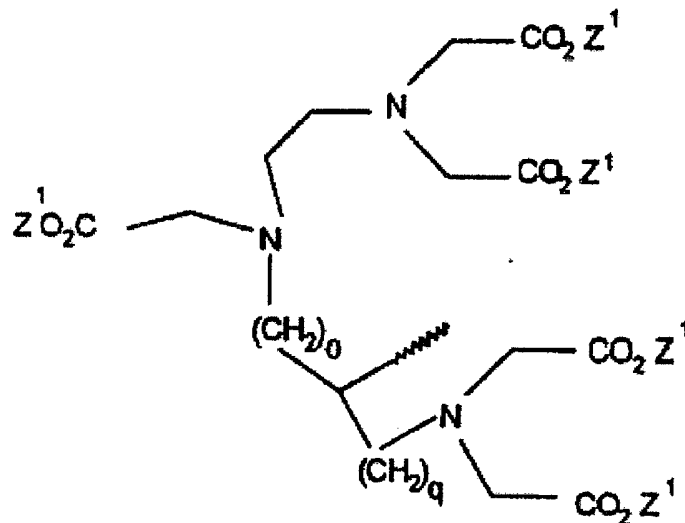
milles Z^1 on ülalnimetatud tähendusega,

või

20

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga V

25



(V),

30

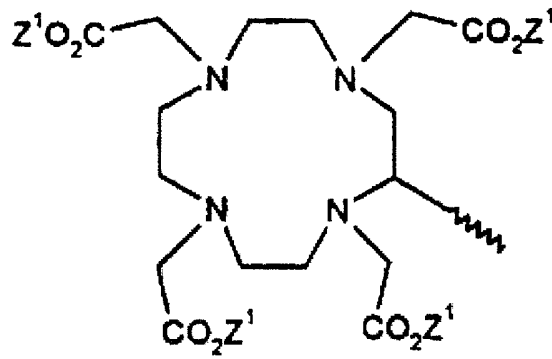
milles Z^1 on ülalnimetatud tähendusega ning o ja q tähendavad arve 0 või 1 ja summa $o + q = 1$,

35

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga VI

5



(VI),

10

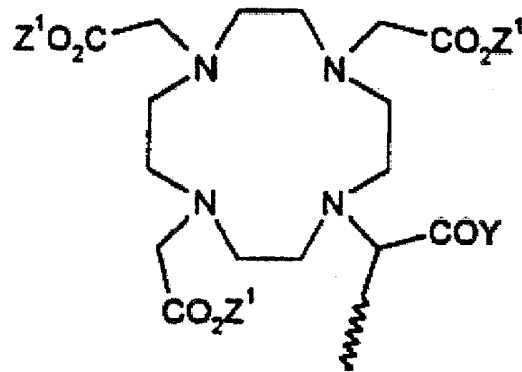
milles Z^1 on ülalnimetatud tähendusega,

15

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga VII

20



(VII),

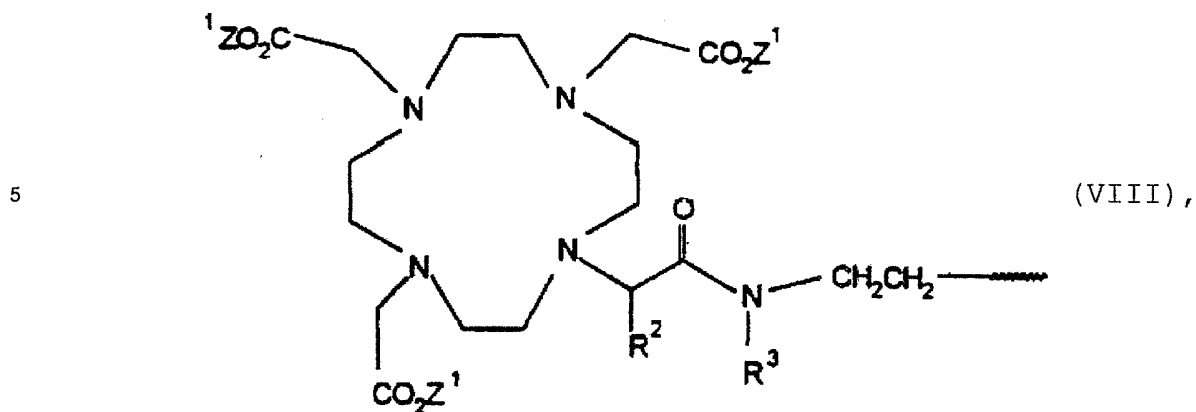
25

milles Z^1 ja Y on ülalnimetatud tähendusega,

või

30

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga VIII



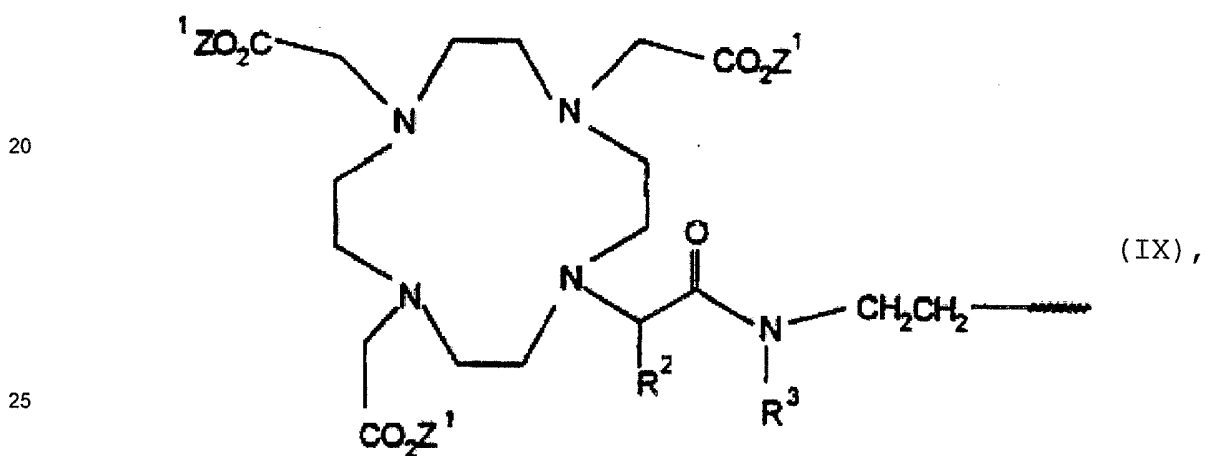
10

milles R^3 ja Z^1 on ülalnimetatud tähendusega ning R^2 tähendab R^1 ,

või

15

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga IX



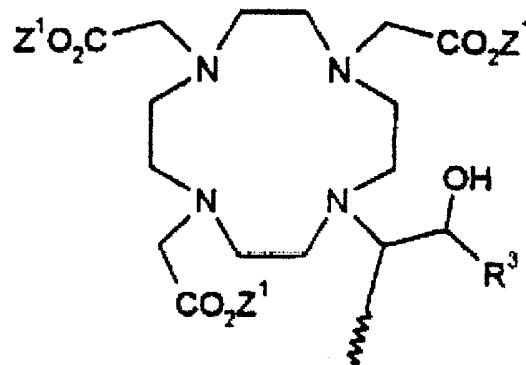
milles R^3 ja Z^1 on ülalnimetatud tähendusega,

30

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga X

5



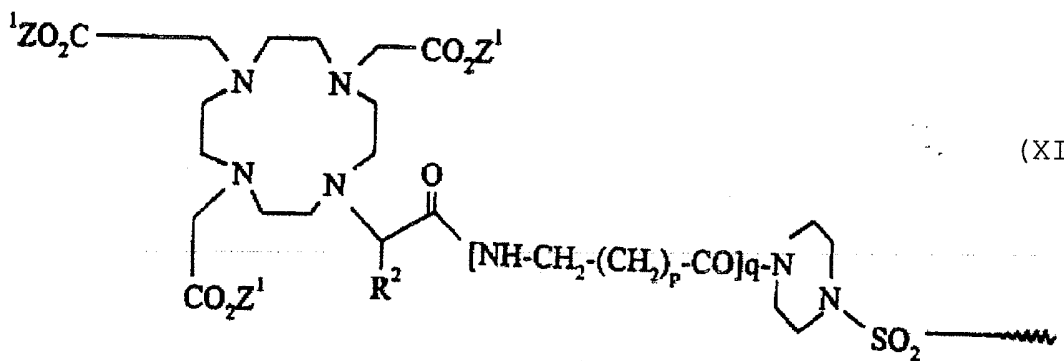
(X),

10 milles R^3 ja Z^1 on ülalnimetatud tähendusega,

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga XI

15



(XI),

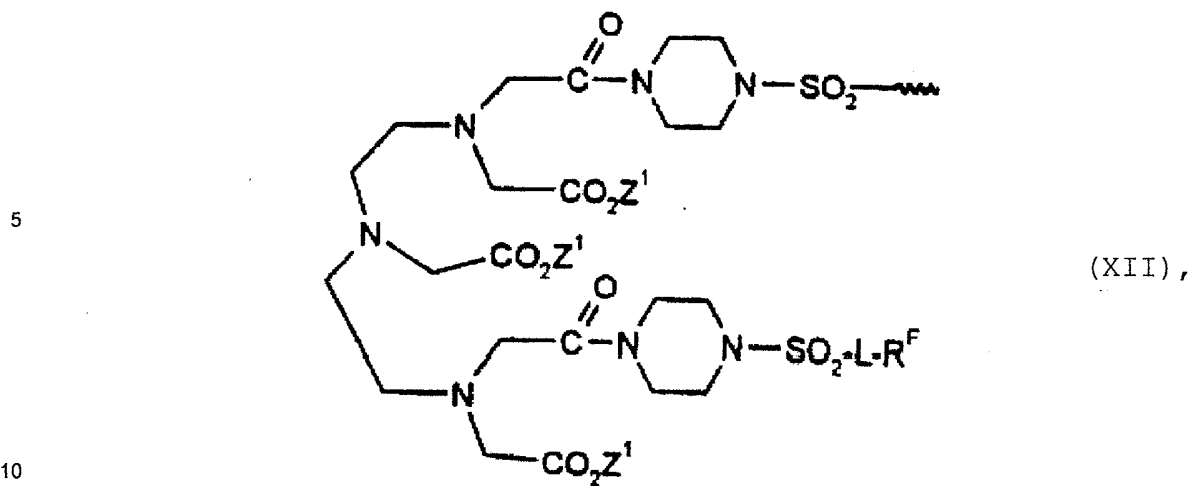
20

25 milles Z^1 , p ja q on ülalnimetatud tähendusega ning R^2 tähendab R^1 ,

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga XII

155

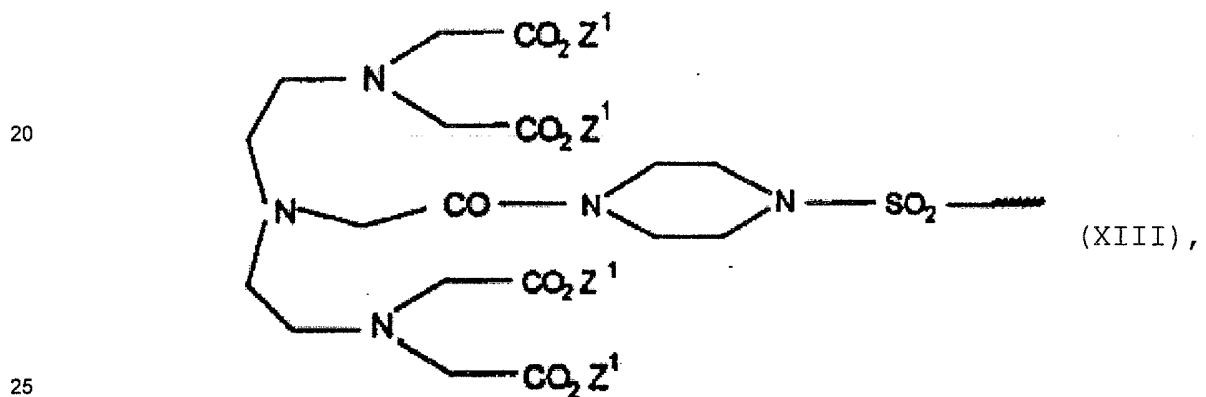


milles L, R^F ja Z¹ on ülalnimetatud tähendusega,

või

15

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga XIII



milles Z¹ on ülalnimetatud tähendusega.

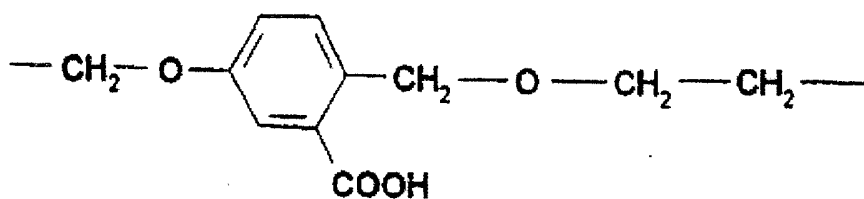
2. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 1, mida iseloomustab
30 see, et Z¹ on vesinikuaatom.

3. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, mida iseloo-
mustab see, et n valemis -C_nF_{2n}X on 4 kuni 15.

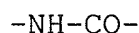
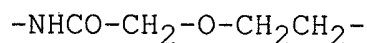
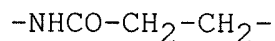
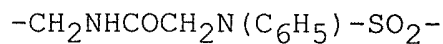
4. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 3, **mi-
da iseloomustab see**, et X valemis $-C_nF_{2n}X$ tähendab fluori-
aatomit.

5. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 4, **mida
iseloomustab see**, et L on:

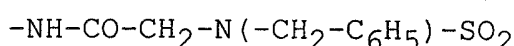
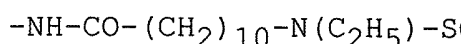
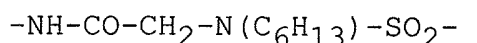
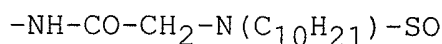
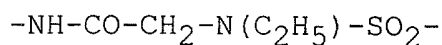
- CH₂-
-CH₂CH₂-
10 -(CH₂)_s-, s = 3-15
-CH₂-O-CH₂CH₂-
-CH₂-(O-CH₂-CH₂-)_t, t = 2-6
-CH₂-NH-CO-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(CH₂COOH)-SO₂-
15 -CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₂H₅)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₁₀H₂₁)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(C₆H₁₃)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-(CH₂)₁₀-N(C₂H₅)-SO₂-
-CH₂-NH-CO-CH₂-N(-CH₂-C₆H₅)-SO₂-
20 -CH₂-NH-CO-CH₂-N(-CH₂-CH₂-OH)SO₂-
-CH₂-NHCO-(CH₂)₁₀-S-CH₂CH₂-
-CH₂NHCOCH₂-O-CH₂CH₂-
-CH₂NHCO(CH₂)₁₀-O-CH₂CH₂-
-CH₂-C₆H₄-O-CH₂CH₂-
25 -CH₂-O-CH₂-C(CH₂-OCH₂CH₂-C₆H₁₃)₂-CH₂-OCH₂-CH₂-
-CH₂-NHCOCH₂CH₂CON-CH₂CH₂NHCOCH₂N(C₂H₅)SO₂C₈F₁₇
|
CH₂-CH₂NHCOCH₂N(C₂H₅)-SO₂-
-CH₂-O-CH₂-CH(OC₁₀H₂₁)-CH₂-O-CH₂CH₂-
30 -(CH₂NHCO)₄-CH₂O-CH₂CH₂-
-(CH₂NHCO)₃-CH₂O-CH₂CH₂-
-CH₂-OCH₂C(CH₂OH)₂-CH₂-O-CH₂CH₂-



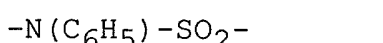
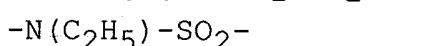
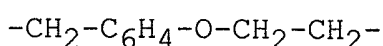
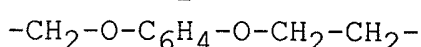
5



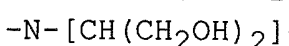
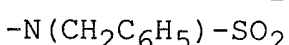
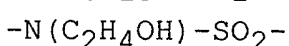
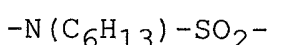
10



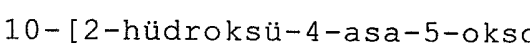
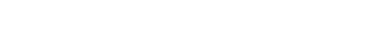
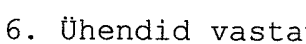
15



20



25



30 6. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 1, milleks on:

10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsulfo-
nüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsük-
lododekaan-gadoliiniumkompleks,

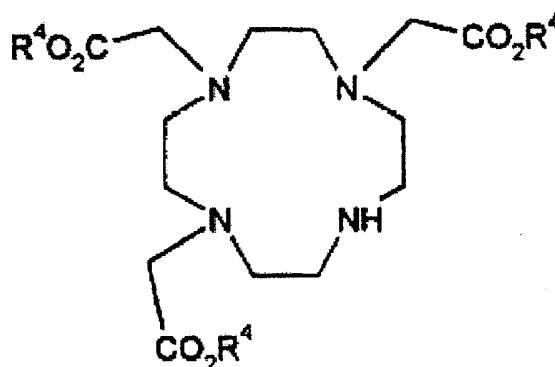
10-[2-hüdoksü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadekafluoroheptadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliniumkompleks.

5

7. Perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamise meetod, **mida iseloomustab see**, et

a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit IX, kusjuures ühendid üldvalemiga 20

15



(20),

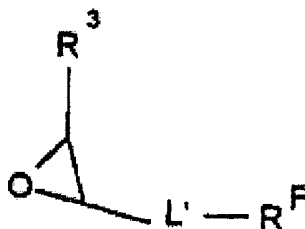
20

milles

R⁴ on vesinikuaatom, metüül-, etüül-, isopropüül-, tert-butüül- või bensüülrühm,

muundatakse epoksiididega üldvalemiga 21

25



(21),

30

milles

R³ tähendab R¹, vajadusel kaitstud kujul, või -(CH₂)_m-L-R^F, kusjuures m võib olla 0, 1 või 2, L' tähendab

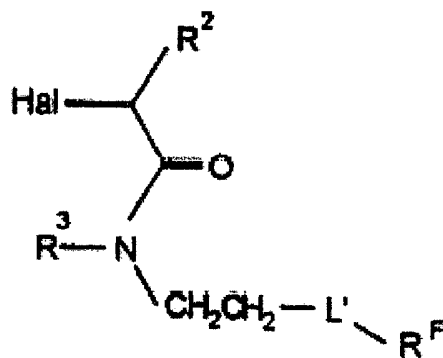
dab L-i, vajadusel kaitstud kujul, ja R^F on perfluoritud süsinikahel,

alkoholides, eetrites, vees või vee ja orgaanilise lahusti segus temperatuurivahemikus -10 kuni 180 °C anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste lisamisel, seejärel vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe järjenumbriga 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 elemendi metallioksiidi või metallisoolaga toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja seejärel, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happelised vesinikuaatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste, aminohapete või aminohappeamiidide katioonidega,

15

b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemiga VIII, kusjuures ühendid üldvalemiga 20 al-
küülitakse ühenditega üldvalemiga 28

20



25

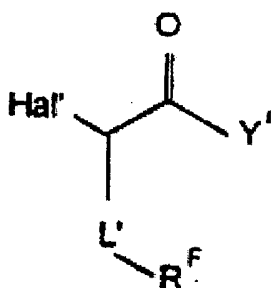
milles R^2 tähendab R^1 , Hal tähendab kloori-, broomi- ja joodiaatomit ning R^F , L' ja R^3 on ülalnimetatud tähendusega,

30

tuntud viisil, järgnevalt vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimitakse nagu punktis a,

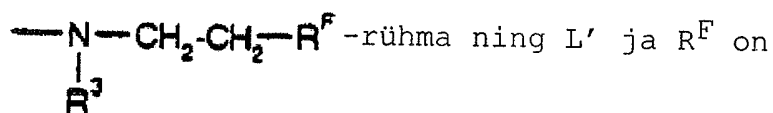
35

- c) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VII, kusjuures ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 34



(34),

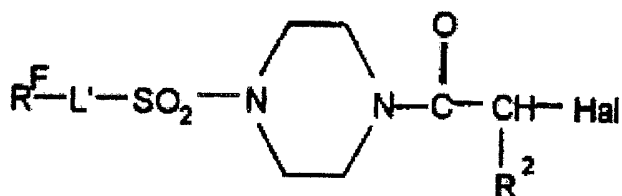
milles Hal' tähendab Hal, F, -OTs-, OMs-rühma, Y' tähendab järelejäänud -OH- ja



ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil, seejärel vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimitakse nagu punktis a,

- d) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit XI, milles q tähendab arvu 0, kusjuures ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 68



(68),

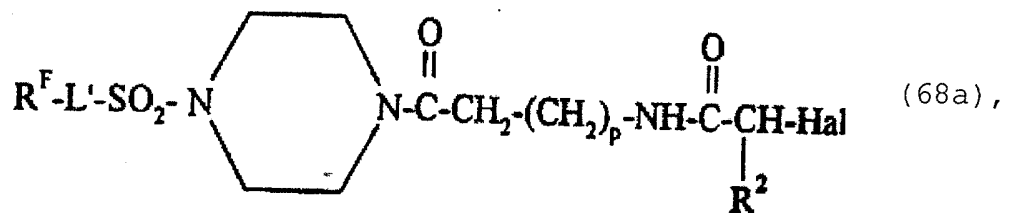
milles R^F, L', R² ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

orgaanilises lahustis kõrgematel temperatuuridel mitu tundi, järgnevalt vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimatakse nagu punktis a,

5

- e) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit XI, milles q tähendab arvu 1, kusjuures ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 68a

10



15

milles R^{F} , L' , R^3 ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

orgaanilises lahustis kõrgematel temperatuuridel mitu tundi, seejärel vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimatakse nagu punktis a.

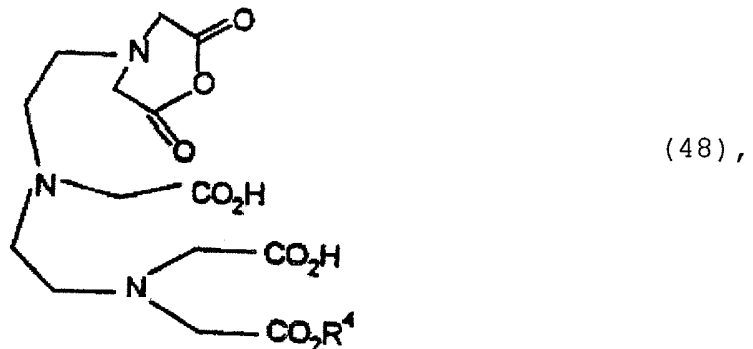
20

8. Perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamise meetod, mida iseloomustab see, et

25

- a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit II, kusjuures juhul, kui Y üldvalemis II tähendab OH-rühma, muundatakse ühendid üldvalemiga 48

30

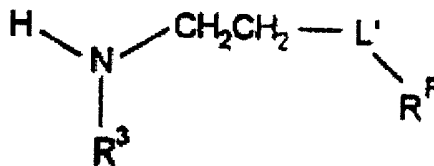


35

milles R^4 on ülalnimetatud tähendusega,

amiiniga üldvalemiga 29

5



milles R^3 , L' ja R^{F} on ülalnimetatud tähendusega,

10

orgaanilises lahustis, vajadusel anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste lisamisel, kõrgematel temperatuuridel, seejärel vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe järjenumbriga 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 elemendi metallioksiidi või metallisoolaga toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja seejärel, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happelised vesinikuatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste, aminohapete või aminohappeamiidide katioonidega või juhul, kui Y tähendab üldvalemis II

15

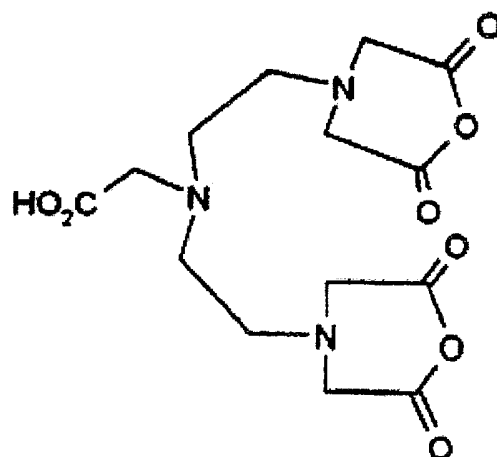
$-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{L}'-\text{R}^{\text{F}}$ -rühma, muundatakse



20

dietüleentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriid (Merck) üldvalemiga 49

25



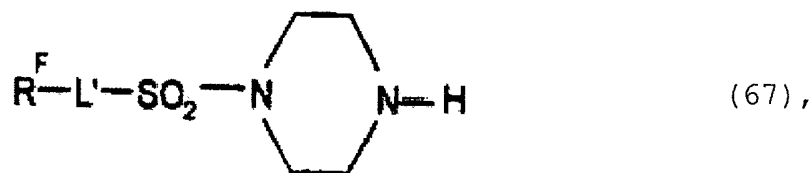
(49)

30

35

analoogilistel tingimustel amiiniga valemiga 29 ja toimitakse edasi nii nagu esimesel juhul,

- b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit XII, kusjuures bisanhüdriid 49 muundatakse piperasiinderivaatidega üldvalemiga 67

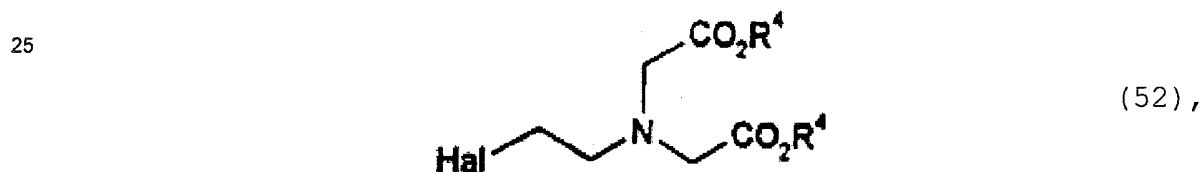


milles R^{F} ja L' on ülalnimetatud tähendusega,

- samadel tingimustel nagu punktis a, seejärel vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja toimitakse edasi nagu punktis a.

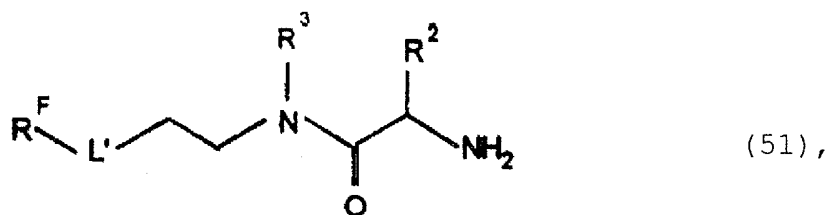
9. Perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamise meetod, mida iseloomustab see, et

- a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit III, kusjuures halogeenkarboksüülhapete derivaadid üldvalemiga 52



milles Hal ja R^4 on ülalnimetatud tähendusega,

- muundatakse ühenditega üldvalemiga 51



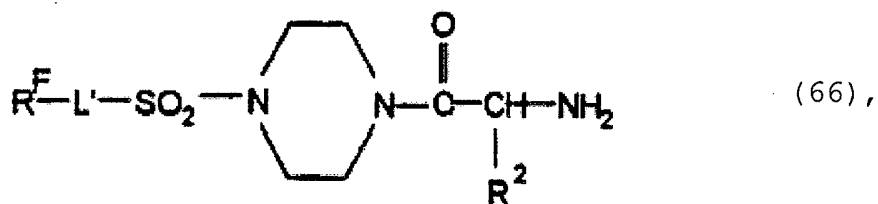
5

milles R^{F} , L' , R^2 ja R^3 on ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil, seejärel vajadusel eemaldatakse olemas-
 10 olevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajad
 muundatakse vähemalt ühe järjenumbriga 21-29, 39, 42,
 44 või 57-83 elemendi metallioksiidi või metallisoola-
 ga toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja see-
 järel, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happe-
 15 lised vesinikuaatomid anorgaaniliste ja/või orgaanilis-
 te aluste, aminohapete või aminohappeamiidide katiooni-
 dega,

b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab
 20 üldvalemit XIII, kusjuures analoogiliselt punktiga a
 muundatakse halogeenkarboksüülhapete derivaadid üldva-
 lemiga 52 piperasiinderivaatidega üldvalemiga 66

25



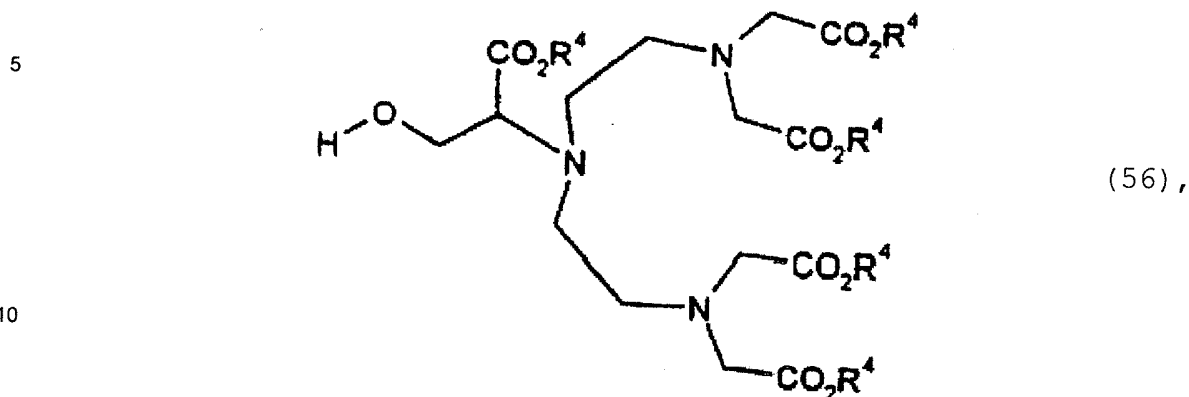
milles R^{F} , L' ja R^2 on ülalnimetatud tähendusega,

30

tuntud viisil, seejärel vajadusel eemaldatakse olemas-
 olevad kaitserühmad ja toimitakse edasi nagu punktis a.

10. Perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite
 35 valmistamise meetod, mida iseloomustab see, et

valmistatakse ühendid, milles A tähendab üldvalemil IV, kusjuures hüdroksühappeid või -estereid üldvalemiga 56



milles R^4 on ülalnimetatud tähendusega,

15 muundatakse halogeenühenditega üldvalemiga 55



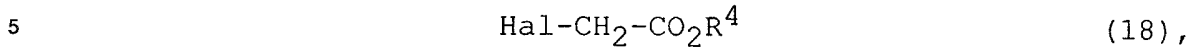
milles R^F , L' ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

20 orgaanilise lahusti ja puhvriga segus nõrgalt aluselise pH väärtusel toatemperatuuril mitu tundi, seejärel vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe järjenumbriga 21-29, 39, 25 42, 44 või 57-83 elemendi metallioksiidi või metallisoolaga toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja seejärel, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happelised vesinikaatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste, aminohapete või aminohappeamiidide katioonidega.

30

11. Perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamise meetod, mida iseloomustab see, et

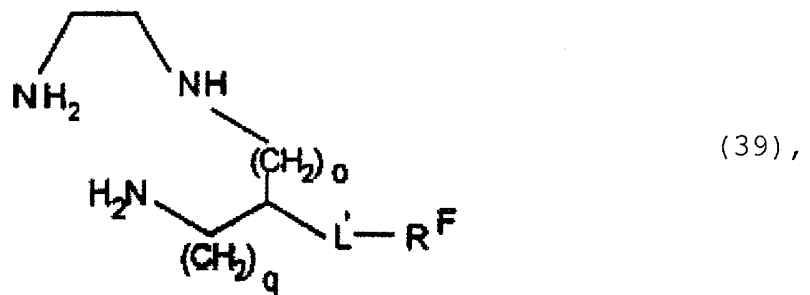
- a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit V, kusjuures α -halogeenkarboksüülhappeestrid või -happed üldvalemiga 18



milles Hal ja R^4 on ülalnimetatud tähendusega,

muundatakse amiinidega üldvalemiga 39

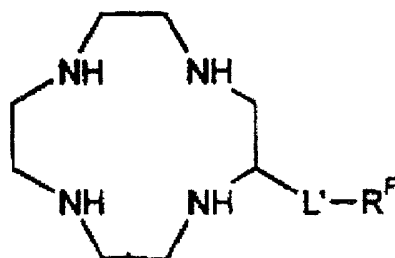
10



milles L' , R^F , o ja q on ülalnimetatud tähendusega,

- 20 tuntud viisil, järgnevalt vajadusel eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe järjenumbriga 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 elemendi metallioksiidi või metallisoolaga toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja seejärel, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happelised vesinikuaatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste, aminohapete või aminohappeamiidide katioonidega,
- 25

- b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VI, kusjuures α -halogeenkarboksüülhappeestrid või -happed üldvalemiga 18 muundatakse ühenditega üldvalemiga 36
- 30



(36),

5

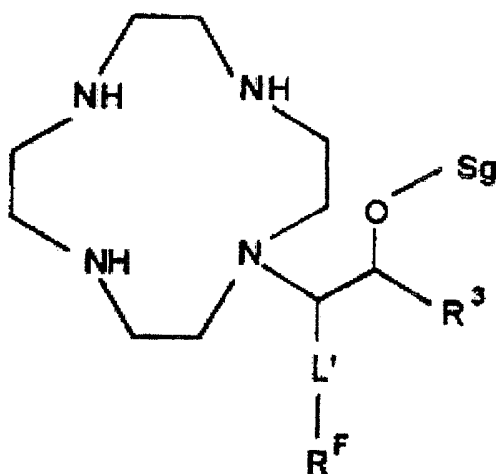
milles L' ja R^F on ülalnimetatud tähendusega,

10

tuntud viisil ja toimitakse edasi nagu punktis a,

- c) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit X, kusjuures α-halogeenkarboksüülhappeestrid või -happed üldvalemiga 18 muundatakse ühenditega üldvalemiga 70

15



(70),

20

25

milles R^F, L', R³ on ülalnimetatud tähendusega ja Sg tähendab kaitserühma,

30

tuntud viisil ja toimitakse edasi nagu punktis a.

12. Farmatseutilised vahendid, mis sisaldavad vähemalt ühte füsioloogiliselt sobivat ühendit vastavalt nõudluspunktile 1, vajadusel koos galeenilistes preparaates tavaliselt kasutatavate lisaainetega.

35

13. Vähemalt ühe nõudluspunkti 1 kohase füsioloogiliselt sobiva ühendi või nõudluspunkti 10 kohase farmatseutilise vahendi kasutamine kontrastainena ^1H -TMR-diagnostikas ja -spektroskoopias.

5

14. Vähemalt ühe nõudluspunkti 1 kohase füsioloogiliselt sobiva ühendi või nõudluspunkti 10 kohase farmatseutilise vahendi kasutamine kontrastainena röntgendiagnostikas.

10 15. Vähemalt ühe nõudluspunkti 1 kohase füsioloogiliselt sobiva ühendi või nõudluspunkti 10 kohase farmatseutilise vahendi kasutamine radiodiagnostilise ja -teraapilise farmatseutilise vahendina.

15 16. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 13 või 14 veredepoo kontrastainetena.

17. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 13 või 14 lümfograafias.

20

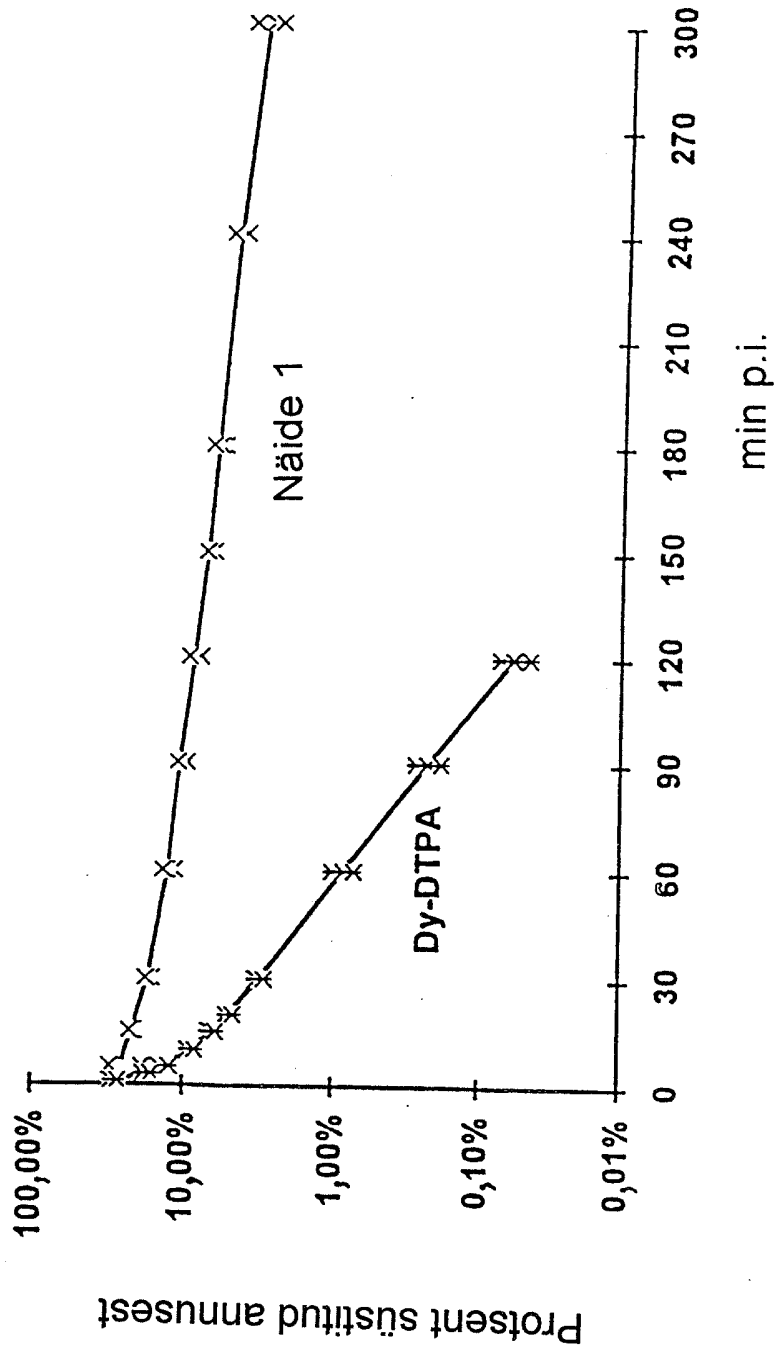
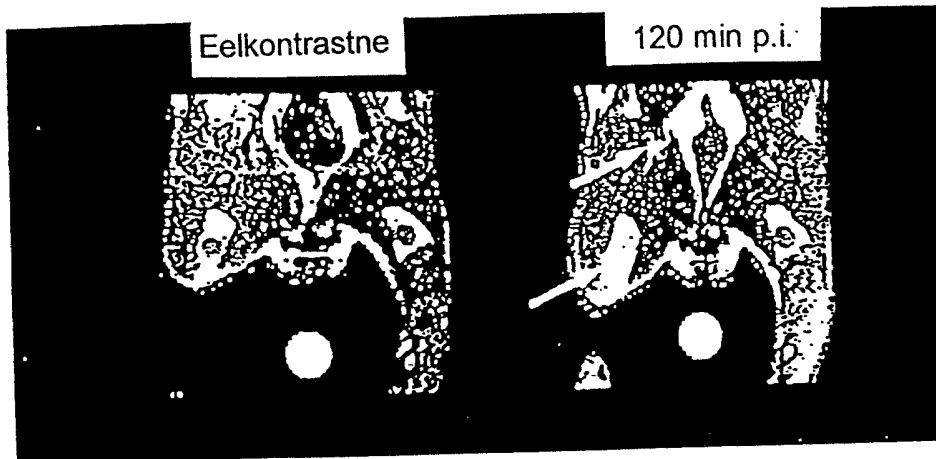


FIG 1

Kujutis 1: Lümfisõlmede MRT-visualiseerimine pärast
kontrastaine interstitsiaalset manustamist

MR-kuvamine enne ja pärast Gd-DO3A- γ -aminoamiid-
perfluorooktüüleetri interstitsiaalset manustamist
koguses 10 μ mooli Gd kilogrammi kehamassi kohta



T¹-kaalutud spinnikaja sekvents (TR 400/TE 15)

Merisead, süstimiskoht: tagakäpa varbavahe (ühelt küljelt)

Nooled: süstitava külje põlveõnalde ja ingvinaalsed profundsed lümfisõlmed

FIG 2