

**PERFLUOROALKÜÜLRÜHMA SISALDAVAD METALLIKOMPLEKSID  
JA NENDE KASUTAMINE TMR-DIAGNOSTIKAS**

5 Leiutis käsitleb patendinõudluses iseloomustatud objekte, st  
uusi monomeerseid perfluoroalküülasendatud paramagnetilisi  
metallikomplekse ja komplekssooli, neid metallikomplekse  
sisaldavaid farmatseutilisi vahendeid, nende valmistamise  
meetodit ja nende kasutamist kontrastainena <sup>1</sup>H-TMR-diagnos-  
10 tikas ja -spektroskoopias, röntgendiagnostikas, radiodiag-  
nostikas kui ka radioteraapias.

Tuumamagnetresonants (TMR) on tänapäeval laialt kasutatav  
meditsiinilise diagnoosi meetod *in vivo* pildi saamiseks,  
15 millega saab prootonite magnetiliste omaduste mõõtmise kaudu  
kehaveses kujutada keha veresooni ja kudesid (kaasa arvatud  
vähkkasvajad). Siin kasutatakse näiteks kontrastaineid, mis  
kehaprootonite teatud TMR parameetrite (näiteks relaksat-  
siooniaegade ( $T^1$  ja  $T^2$ ) mõjutamise kaudu põhjustavad saadud  
20 piltide kontrastsuse suurenemise või teevad need pildid  
loetavateks. Eelkõige tulevad kasutusele paramagnetilised  
kompleksioonid, nagu näiteks gadoliiniumi sisaldavad komp-  
leksid (nt Magnevist®), paramagnetiliste ionide toime töt-  
tu relaksatsiooniaegade lühenemisele. Relaksatsiooniaja lü-  
25 henemise mõõt on relakseeruvus, mis antakse  $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  ühi-  
kutes.

Paramagnetilisi ioone, nagu näiteks  $\text{Gd}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  ja  
 $\text{Cu}^{2+}$ , ei või manustada vabas vormis lahustena, kuna nad on  
30 kõrgelt toksilised. Et neid ioone teha sobivaks kasutami-

seks *in vivo*, komplekseeritakse nad reeglina, mida esmakordselt kirjeldas EP 0 071 564 A1 (komplekseerimine aminopolükarboksüülhapetega, näiteks dietüleentriamiinpentaäädikhappega [DTPA]).

5

Gd-DTPA-kompleksi di-N-metüülglükamiini sool on tuntud Magnevist® nime all ning seda kasutatakse muu hulgas inimese peaaaju- ja neerukasvajate diagnoosiks.

10 Prantsuse patendis 25 39 996 kirjeldatud Gd-DOTA meglumiinsool (1,4,7,10-tetrakarboksümetüül-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliinium-III-kompleks) on järgmine kontrastaine, mis on ennast väga hästi õigustanud tuumaspinntomograafias ja mis registreeriti Dotarem® nime all.

15

Need kontrastained ei ole siiski rahuldavalt rakendatavad kõikide kasutusala puhul. Nii jaotuvad moodsate piltiandvate meetodite tuumaspinntomograafias (MRI) ja kompuutertomograafias (CT) mõne aja eest kliiniliselt kasutatud

20 kontrastained, nagu näiteks Magnevist®, Pro Hance®, Ultravist® ja Omniscan® keha kogu rakuvälises ruumis (intra-vasaalruumis ja interstiitsiumis).

Eriti veresoonte kujutamiseks on siiski soovitatavad kontrastained, mis vasaalruumis (veresoontes) kasutamisel ka eranditult selles jaotuvad ja seda sellega tähistavad (nn *blood-pool-agents*).

Neid probleeme püüti lahendada makro- või biomolekulide külge seotud kompleksimoodustajate kasutamisega. Sellega ol-  
di siiani ainult väga piiratult edukad.

5 Nii ei ole näiteks paramagnetiliste tsentrite arv komplek-  
sides, mis on kirjeldatud publikatsioonides EP 0 088 695 A1  
ja EP 0 150 844 A1, küllaldane rahuldava pildi andmiseks.

Kui vajalike metallioonide arvu suurendatakse mitmekordse  
10 komplekseerivate ühikute sisseviimise teel makromolekulaar-  
sesse biomolekuli, siis on see seotud selle biomolekuli  
afiinsuse ja/või spetsiifilisuse mittetolereeruva rikkumi-  
sega [J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)].

15 Makromolekulaarseid kontrastaineid angiograafiaks nagu al-  
bumiin-Gd-DTPA kirjeldatakse ajakirjas Radiology 162, 205  
(1987). Albumiin-Gd-DTPA näitab siiski 24 tundi peale int-  
ravenoosset süstimist rottidel rikastumist maksakoes, mis  
moodustab peaaegu 30% annusest. Peale selle eemaldati 24  
20 tunni jooksul ainult 20% annusest.

Makromolekuli polülüsiin-Gd-DTPA (EP 0 233 619 A1) võib sa-  
muti *blood-pool-agendina* kasutada. See ühend koosneb siiski  
valmistamisest tingitult erineva suurusega molekulide se-  
25 gust. Katsetel võis rottide puhul näidata, et see makromo-  
lekul eemaldatakse muutumatult glomerulaarse filtrimise teel  
läbi neerude. Sünteesist tingitult sisaldab polülüsiin-Gd-  
DTPA aga ka makromolekule, mis on nii suured, et nad ei

suuda glomerulaarsel filtrimisel läbida neeru kapillaare ja jäävad seega kehasse.

Ka süsivesikute baasil valmistatud makromolekulaarsed 5 kontrastained, nagu näiteks dekstraan, on kirjeldatud (EP 0 326 226 A1). Nende ühendite puudus seisneb selles, et nad omavad reeglina ainult ca 5% signaalitugevdavaid paramagnetilisi katioone.

10 Leiutise ülesandeks oli seetõttu anda kasutusse uued  $^1\text{H-TMR}$ -kontrastained, mis nimetatud puudusi ei oma ning näitavad eriti kõrget prootonite relakseerumist ja võimaldavad sellega signaali intensiivsuse kasvu tõttu vähendada annust. Peale selle peavad kontrastained olema stabiilsed, hästi 15 talutavad ja eelkõige organispetiifiliste omadustega, kusjuures üheltpoolt peab nende retentsioon uuritavates organites olema küllaldane, et vähese manustamise korral saada kindla diagnoosi jaoks vajalik arv pilte, teiselt poolt aga peavad kindlustama võimalikult kiire järgneva ulatusliku ja 20 täieliku metallide eritamise kehast.

Leiutise ülesanne lahendatakse monomeersete, perfluoroalküülrühma sisaldavate ühenditega üldvalemiga 1, vastavalt nõudluspunktile 1, mis näitavad ootamatult kõrget prootonite 25 te relakseeruvust 20-50 [ $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , 39 °C, 0,47 T]. Sellega võrreldes on kaubanduses olevate  $^1\text{H-TMR}$ -kontrastainete Magnevist®, Dotarem®, Omniscan® ja Pro Hance® prootonite relakseeruvuse väärtus vahemikus 3,5-4,9 [ $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ , 39 °C, 0,47 T].

Ühtlasi on leiutisekohased ühendid suurepäraselt sobivad veresoonte haiguste äratundmiseks ja lokaliseerimiseks, kuna nad intravasaalruumis kasutamisel ka eranditult selles jaotuvad. Leiutisekohased ühendid võimaldavad tuumaspinn-  
5 tomograafia abil eristada hea verevarustusega kudesid halva verevarustusega kudedest ja sellega diagnoosida isheemiat. Kui kasutada leiutisekohaseid kontrastaineid, võib ka inf-  
rakteeruvat kudet selle aneemia põhjal ümritsevast tervest või isheemilisest koest eristada. See on eriliselt tähtis,  
10 kui see käib näiteks südameinfarkti eristamise kohta isheemiast.

Võrreldes seni *blood-pool-agendina* kasutatud makromolekulaarsete ühenditega, nagu näiteks Gd-DTPA-polülüsiin, omavad  
15 leiutisekohased ühendid samuti kõrget  $T^1$ -relakseeruvust (vt tabel 3) ja paistavad sellega silma kõrge signaaliintensiivsuse tõusuga TMR-pildistamisel. Kuna neil on peale selle vereringes pikem retentsioon, siis võib neid kasutada ka  
20 kehamassi kohta). Eelkõige aga eemaldatakse kehast kiiresti ja võimalikult täielikult leiutisekohased ühendid, mis ei ole polümeersed.

Peale selle ilmnes, et käesoleva leiutise ühendid ei ole  
25 sobivad ainult *blood-pool-agentidena*, vaid neid võib suurepäraselt kasutada ka lümfispetsiifiliste MRT-kontrastainetena (lümfograafia).

Lümfisõlmede kujutamine on keskse tähtsusega vähihaigete metastaatiliste tabandumiste varasel äratundmisel. Leiutisekohased kontrastained võimaldavad eristada mittesuurenud lümfisõlmedes (< 2 cm) väikesi metastaase lümfisõlmede suurenemusest ilma pahaloomulise tabandumuseta. Seejuures võib kontrastaineid kasutada intravasaalselt või interstitsiaalselt/intrakutaanselt. Interstitsiaalsel/intrakutaansel kasutamisel on eelis, sest aine transporditakse vahetult puistekoldest (näiteks primaarkasvaja) läbi vastavate lümfiteede potentsiaalselt tabanduvatesse regionaalsetesse lümfisõlme piirkondadesse. Samuti võib väikese annusega saavutada kontrastaine kõrge kontsentratsiooni lümfisõlmedes.

Leiutisekohased ühendid rahuldavad kõiki vahetu MRT-lümfograafia kontrastainetele nõutavaid eeltingimusi: hea lokaalne taluvus, kiire eemaldumine süstimiskohast, kiire ja äärmiselt täielik eraldumine kogu organismist. Peale selle on neil võime kontsentreeruda enamikes lümfisõlme piirkondades ja seetõttu on võimalik teostada olulist diagnostilist analüüsi. Nii võis näidata merisigade näitel kõrget kontsentreerumist enamikes lümfisõlme piirkondades (popliitne, ingvinaalne, iliakaalne) pärast s.c manustamist (2,5-10  $\mu$ mooli/kg kehamassi kohta, süstimine tagakäpa varbavahesse). Eriti sobivatel juhtudel saavutati nii teises (ingvinaalses) ja kolmandas (iliakaalses) kogumis veel kummaski gadoliiniumikontsentratsioon  $\geq 200$  või vastavalt  $\geq 300$  mooli/l. Harilikult on leiutisekohaste ühenditega saavutatav kontsentratsioon lümfisõlmede piirkonnas 100-1000  $\mu$ mooli/l.

Leiutisekohaste ühendite erilist sobivust kinnitasid MR-pildistamisuuringud merisigadel. Nii täheldati 120 minutit pärast perfluororühma sisaldava gadoliiniumkompleksi subkutaanset kasutamist 10  $\mu$ mooli/kg kehamassi kohta (merisead, 5 tagakäpp, varbavahe) rõhutatud T<sup>1</sup>-ga spinnkaja ülesvõtetel (TR 400 ms, TE 15 ms) olulist popliitsete (270%) kui ka ingvinaalsete (104%) lümfisõlmede suurenemist (võrdle joonis 1).

- 10 Inimese puhul võib leiutisekohaseid ühendeid süstida lokaalselt (kas subkutaanselt või otse perkutaanselt huvitavasse koesse). On võimalikud ka lisa süstimiskohad (kublad) igakordse süstimisruumalaga 0,2 kuni 1 ml, mis on grupeeritud ümber huvipakkuva piirkonna (nt kasvaja). Süstitavad
- 15 koguruumalad ei tohi seejuures mingil juhul ületada 5 ml. See tähendab, et metallikontsentratsioon peab ravimvormis olema 75-100  $\mu$ mooli/l, et selle ruumalaga kasutada potentiaalseid kliinilisi annuseid 5-10  $\mu$ mooli/kg kehamassi kohta. Rakenduskoht sõltub sellest, kas on tarvis mingit
- 20 kindlat lümfi äravooluala selle juurde liigitatavast koest spetsiifiliselt ära värvida või kas on tarvis kujutada kindla kahjustuse (järelkult võimaliku terapeutilise sekumise piirkonna, nt melanoomi või marmakartsinoomi korral).
- 25 MR-pildistamiseks on normaalses lümfisõlmedekoes, kus toimub ühendi kontsentreerumine, vajalik gadoliiniumi kontsentratsioon vähemalt 50  $\mu$ mooli/l ja maksimaalselt 2500  $\mu$ mooli/l. Pildistamine võib (vastavalt süstimiskohale ja koele) toimuda 30 minutit või kuni 4-6 tundi pärast leiutisekohaste

ühendite süstimist. Kuna leiutisekohaste ühendite gadoliumkompleksidega mõjutatakse eelkõige lümfisõlmede kudede vee prootonite  $T^1$ -relaksatsiooniaegu, siis on rõhutatud  $T^1$ -ga sekventsides kõige paremini olukorras, et kätte juhatada lümfisõlmede piirkondade MRT-kasvu. Kuna lümfisõlmed on sageli paigutunud rasvkoe sisse ja sellel on väga kõrge signaaliintensiivsus sellistele sekventsile, pakuvad need rasva poolt mahasurutud mõõtmismeetodeid. Paramagnetilised gadoliiniumkompleksid koos rasva poolt summutatud, rõhutatud  $T^1$ -ga sekventsidega omavad superparamagnetiliste raudoksiidosakestega ravimvormide suhtes suurt eelist, kuna nad võimaldavad MRT-pilte saada kõrgema ruumilise lahutuse, väiksemate kunstlike moonutuste (tundlikkusartefaktide tõttu) ja lühema võtteajaga.

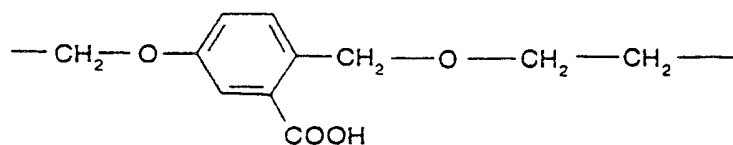
15 Kuna toimub lümfisõlmede positiivne tähistamine (st signaali kasv), siis ei ole ka MRT-pildistamine võrdluseks ilma kontrastaineta enam tungivalt vajalik ja kogu uurimusaega patsiendi kohta võib vähendada.

20 Uued leiutisekohased perfluoroalküülrühma sisaldavad ühendid üldvalemiga I vastavalt nõudluspunktile 1 hõlmavad samuti nii kompleksimoodustajaid kui ka metallikomplekse. Ühendid üldvalemiga I, kus  $Z^1$  on vesinikuaatom, tähistavad kompleksimoodustajaid, ja ühendid vähemalt ühe võimaliku asendajaga  $Z^1$ , mis on metalliooniekvivalent, tähistavad metallikomplekse.



Leiutisekohased ühendid üldvalemiga I sisaldavad järgmisi eelistatud jääke L:

- CH<sub>2</sub>-
- 5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, s = 3-15
- CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)<sub>t</sub>, t = 2-6
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-
- 10 -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 15 -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- 20 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>
- |
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 25 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(OC<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-

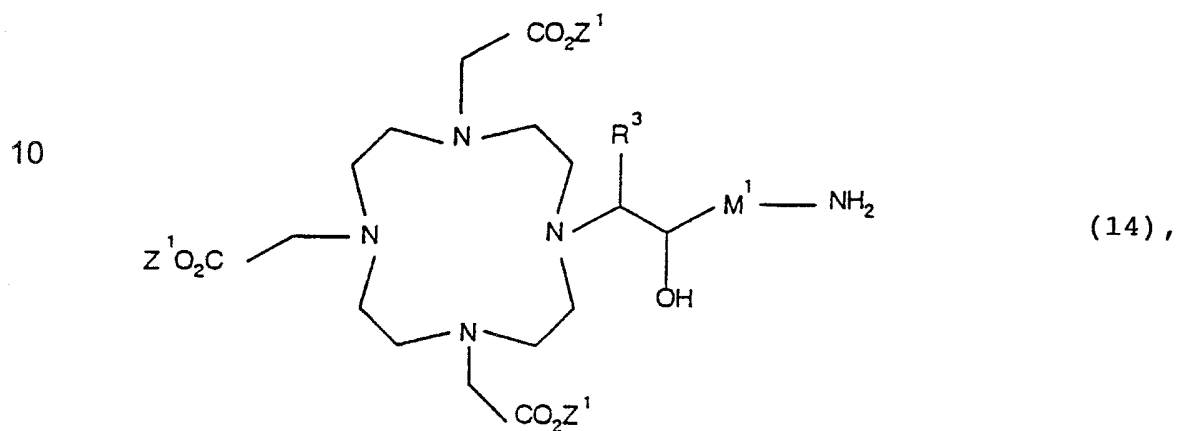


- CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 5 -NHCO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- NH-CO-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 10 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)SO<sub>2</sub>-
- 15 -NH-CO-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 20 -N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-SO<sub>2</sub>-
- N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 25 -N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>]-SO<sub>2</sub>-
- N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>2</sub>OH)]-SO<sub>2</sub>-

Leitusele vastavalt on eriti eelistatud jäägid L, mis on käesoleva leituse kirjelduse näidetes nimetatud ühendites.

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

Ühendeid üldvalemiga I A-ga, mis tähendab üldvalemit IX, 5 kusjuures L sisaldab vähemalt ühte -NHCO-rühma, võib saada ühenditest üldvalemiga 14



15

milles

$R^3$  on ülalnimetatud tähendusega,  $Z^1$  on metalliooni ekvivalendi tähendusega järjekorranumbritega 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 ja

20  $M^1$  on L tähendusega,

muundamistel ühenditega üldvalemiga 15



25

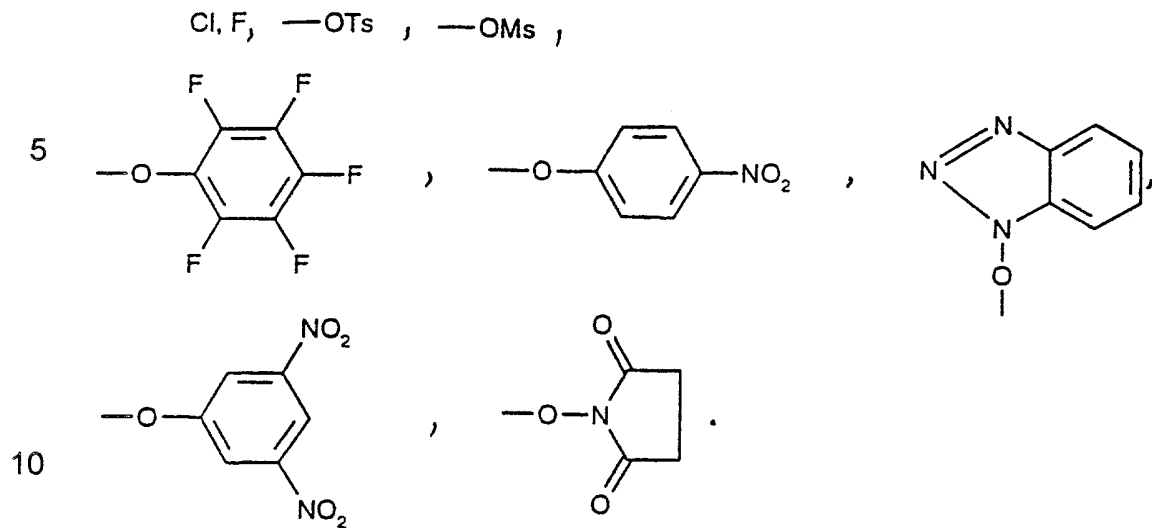
milles

$R^f$  on ülalnimetatud tähendusega,

$M^2$  on L tähendusega ja

Nu on nukleofuugi tähendusega.

Nukleofuugidena esinevad eelistatavalt järgmised jäägid:



Muundamine viiakse läbi vee ja orgaaniliste lahustite, nagu 2-propanool, etanool, metanool, butanool, dioksaan, tetra-  
 15 hüdrofuraan, dimetüülformamiid, dimetüülatssetamiid, formamiid või diklorometaan, segus. Eelistatud on kolmikseguveest, 2-propanoolist ja diklorometaanist.

Muundamine viiakse läbi temperatuurivahemikus -10 kuni  
 20 100 °C, eelistatavalt 0 kuni 30 °C.

Happepüüdjateks on anorgaanilised ja orgaanilised alused, nagu trietüülamiin, püridiin, N-metüülmorfoliin, diisopropüületüülamiin, dimetüülaminopüridiin. Leelis- ja leelis-  
 25 muldmetallide hüdroksiidid, nende karbonaadid või vesinikkarbonaadid, nagu liitiumhüdroksiid, naatriumhüdroksiid, kaaliumhüdroksiid, naatriumkarbonaat, naatriumvesinikkarbonaat, kaaliumvesinikkarbonaat.

Ühendid üldvalemiga 15 saadakse ühenditest üldvalemiga 16



5 milles  $\text{R}^f$ ,  $\text{M}^2$  on ülalnimetatud tähendusega, asjatundjatele  
 üldiselt tuntud happeaktiveerimise meetodil, nagu happe  
 muundamisel ditsükloheksüülkarbodiimiidiga, N-hüdroksüsuktsiini-  
 siinimiidi/ditsükloheksüülkarbodiimiidiga, karbonüüldiimi-  
 dasooliga, 2-etoksü-1-etoksükarbonüül-1,2-dihüdrokinoliini-  
 10 ga, oksaalhappekloriidiga või klorometaanhappeisobutüülesteriga kirjanduses kirjeldatud meetodil:

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

\* Aktiveerimine karbodiimiididega. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. **46**, 1550 (1963).

20 \* E. Wunsch et al., B. **100**, 173 (1967).

\* Aktiveerimine karbodiimiidide/hüdroksüsuktsiinimiidiga:  
 J. Am. Chem. Soc. **86**, 1839 (1964) kui ka J. Org. Chem.  
**53**, 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).

25

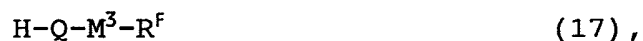
\* Anhüdriidmeetod, 2-etoksü-1-etoksükarbonüül-1,2-dihüdrokinoliin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc. **90**, 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res. **26**, 493 (1985) ja J. R. Voughn, Am. Soc. **73**, 3547 (1951).

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

\* Happekloriidmeetod, tionüülkloriid: Helv. **42**, 1653  
5 (1959).

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

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



milles

15  $M^3$  tähendab L ja

Q tähendab hapniku-, väävliaatomit,  $>\text{CO-}$ ,  $>\text{N-R}^3\text{-}$ ,

$\text{R}^3\text{-N-SO}_2\text{-rühma}$  lämmastik-vesiniksidemetega,  
|

20 muundamisel ühenditega üldvalemiga 18



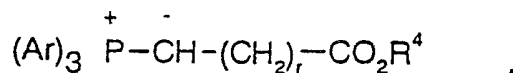
milles

25 Hal tähendab Cl, Br, I ja

$R^4$  tähendab vesinikuaatomit, metüül-, etüül-, tert-butüül-, bensüül-, isopropüülrühma, kujutatuna näiteks artikli järgi C. F. Ward, Soc. **121**, 1161 (1922), asjatundjatele tuntud meetoditega, nagu alkoholide alküü-

limine alküülhalogeniididega [Houben-Weyl, Methoden der Organischen 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. Rickman and T. Atkins, Am. Chem. Soc. **96**, 2268, (1974), **96**, 2268; F. Chavez and A. D. Sherry, J. Org. Chem., **54**, 2990 (1989)].

Juhul, kui Q tähendab >CO-rühma, muundatakse järgmise struktuuri Wittigi reagentiga



milles r tähendab arve 0-16.

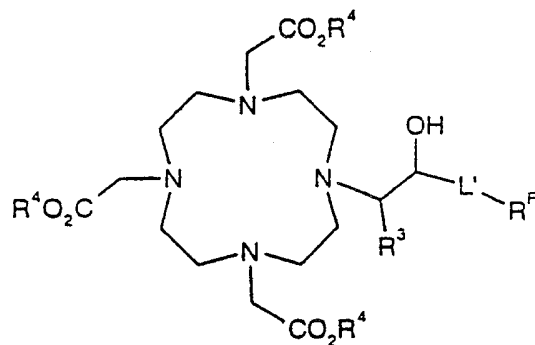
20

Seejuures moodustunud -CH=CH-kaksiksidemed võivad jääda saadud struktuuri koostisosadeks või neid võib katalüütilise hüdrokeenimise teel (Pd 5%/C) üle viia -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-rühmaks.

25 Ühendid üldvalemiga 18 on ostukaubad (Fluorochem, ABCR).

Alternatiivselt võib ühendeid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemiga IX, saada ühenditest üldvalemiga 19

16



(19),

5

milles

$R^F$ ,  $R^3$  ja  $R^4$  on ülalnimetatud tähendusega ja

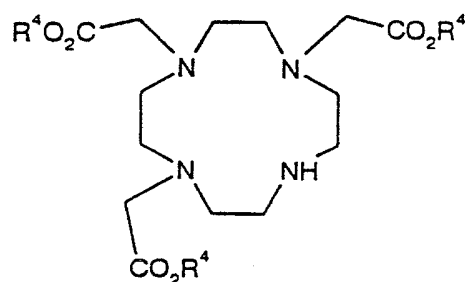
10  $L'$  tähendab  $L$ , mis on vajaduse korral kaitsva hüdroksüül- või karboksüülfunktsiooniga,

milles, kui nõutav, olemasolevad kaitserühmad eemaldatakse ja muundatakse nii saadud kompleksimoodustajad asjatundjatele tuntud meetoditega (EP 250358, EP 255471) metalli-  
 15 oksiidide või metallisooladega toatemperatuuril või kõrgemal temperatuuril ja järgnevalt - kui soovitakse - asendatakse olemasolevad happelised vesinikuaatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste katioonidega, aminohapete või aminohapete amiididega.

20

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

25



(20),

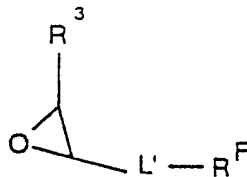


milles

R<sup>4</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

muundamisel ühenditega üldvalemiga 21

5



(21),

10

milles

R<sup>3</sup> tähendab R<sup>1</sup>, vajaduse korral kaitstud kujul, või -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-L'-R<sup>F</sup>, milles m on 0, 1 või 2 ning L' ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega. Muundamist teostatakse alkoholides, nagu meta-

15 nool, etanool, 2-propanool, butanool, eetrites, nagu dioksaan, tetrahüdrofuraan, dimetoksüeetrites või vees või vee ja ühe ülalnimetatud orgaanilise lahusti kui ka atsetonitriili, atsetooni, dimetüülformamiidi, dimetüülatseetamiidi segus või dimetüülsulfoksiidis, diklorometaanis, dikloro-

20 etaanis või kloroformis temperatuuridel vahemikus -10 kuni 180 °C, eelistatavalt 20 kuni 100 °C. Sobivaks osutus orgaaniliste või anorgaaniliste aluste, nagu trietüülamiin, püridiin, dimetüülaminopüridiin, N-metüülmorfoliin, diisopropüülamiin, leelis- või leelismuldmetallide hüdroksiidid

25 või nende karbonaadid või vesinikkarbonaadid, nagu liitiumhüdroksiid, naatriumhüdroksiid, kaaliumhüdroksiid, naatriumkarbonaat, kaaliumkarbonaat, naatriumvesinikkarbonaat, kaaliumvesinikkarbonaat, lisamine. Madalalt keevate epoksiidide korral muundatakse autoklaavis.

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



5

epoksüdeerimise teel asjatundjatele tuntud meetoditega, näiteks volframaat-katalüüsitud oksüdeerimine  $H_2O_2$ -ga Payne'i järgi, halogeenhüdriinide tsükliseerimine või leeliseline  $H_2O_2$ -oksideerimine nitrilide manulusel.

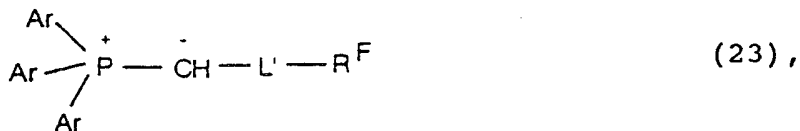
10

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 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).

20 Ühendid üldvalemiga 22 saadakse eelistatavalt Wittigi reaktsiooniga või vastavalt Horneri, Schlosseri või Bestmanni variandiga, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII/1, Organische Phosphorverbindungen, Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, Phosphoniumsalze, S. 79, 25 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 muundamisel

5



milles L' ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega ja Ar tähendab arüül-, eriti fenüülrühma, kaubanduslike (Merck, Fluka) või asjatundjatele tuntud meetoditega, näiteks primaarsete al-  
 10 koholide oksüdatsioonil kroomtrioksiidi/püridiiniga, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen II, Teil 1, Aldehyde, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1954, saadavate aldehyüdidega üldvalemiga 20

15



kusjuures

R<sup>3</sup> võib olla ka vesinikuaatom.

20 Triarüülfosfooniumüliide 23 saadakse vastavatest halogeniididest üldvalemiga 25



25 milles Hal, L' ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, asjatundjatele tuntud meetoditega, näiteks triarüülfosfiini soojendamisel alküülhalogeniidiga, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XII/1, Organische Phosphorverbindungen, 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).

5 Ühendid üldvalemiga 21, milles  $R^3 = H$ , saadakse eelistatavalt ühenditest üldvalemiga 17



10 milles

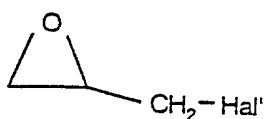
$Q'$  tähendab  $Q$ , kuid ei tähenda  $>CO$ -rühma,

$M^3$  tähendab  $L$ , välja arvatud vahetu sidemega, ja

$R^F$ , mis on ülalnimetatud tähendusega,

15 muundamisel 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, 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 and A. D. Sherry **54**, 2990 (1989)) üldvalemiga 26

25



(26),

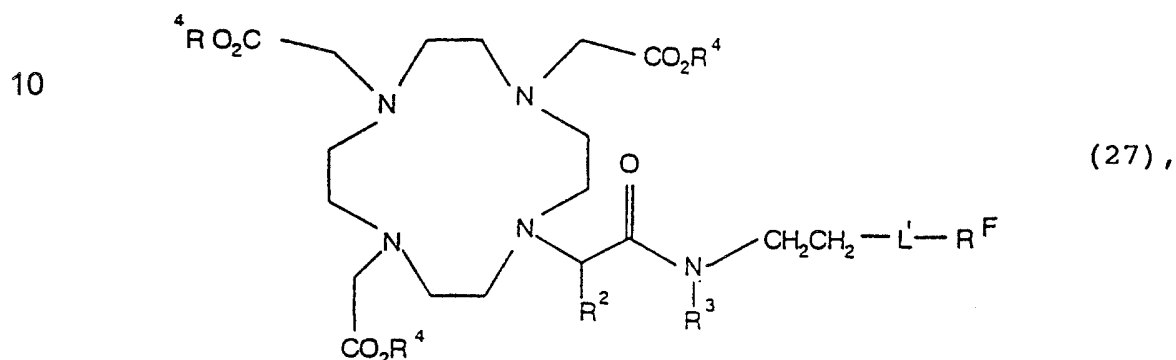
milles

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

Madalalt keevate epoksiidide korral teostatakse muundamist autoklaavis.

5

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



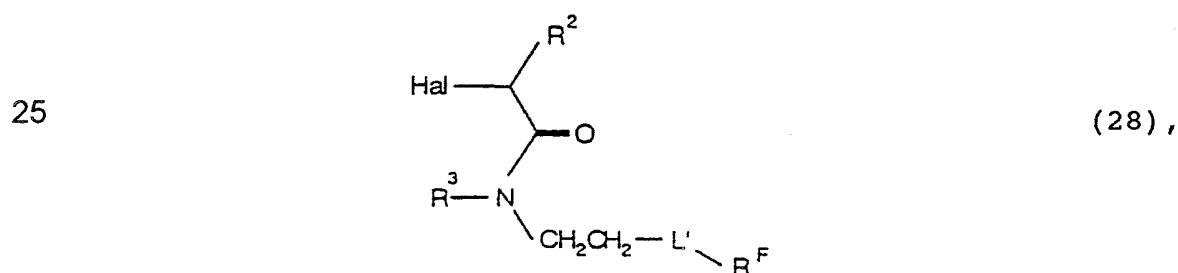
15

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

vajaduse korral olemasolevate kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel asjatundjatele tuntud viisil.

20

Ühendid üldvalemiga 27 saadakse ühendite üldvalemiga 20 alküülimisel ühenditega üldvalemiga 28

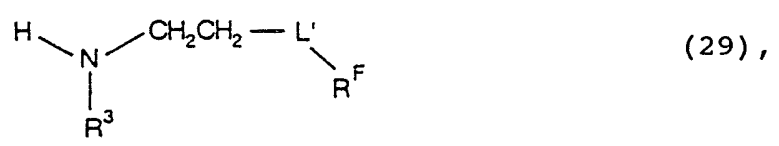


milles Hal,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $L'$  ja  $R^F$  on ülalnimetatud tähendusega,

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

Ühendid üldvalemiga 28 saadakse ühenditest üldvalemiga 29

5



10 milles L', R<sup>3</sup> ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, ja aktiveeritud halogeenkarboksüülhappest üldvalemiga 30



15 milles Nu, R<sup>2</sup> ja Hal on ülalnimetatud tähendusega, asjatundjatele tuntud amiidsünteesi meetoditega üle aktiveeritud karboksüülhapete [vrd Lit. S. 11].

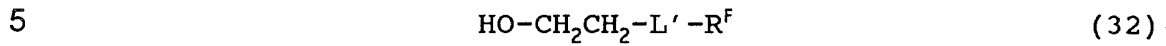
20 Ühendid üldvalemiga 30 on saadavad hapetest artiklite C. Hell, B. 14, 891 (1881); J. Volhard, A. 242, 141 (1887); N. Zelinsky, B. 20, 2026 (1887) järgi või halogeenkarboksüülhapetest aktiveerimismeetodite järgi, nagu need on kirjeldatud üldvalemi 15 juures.

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

23



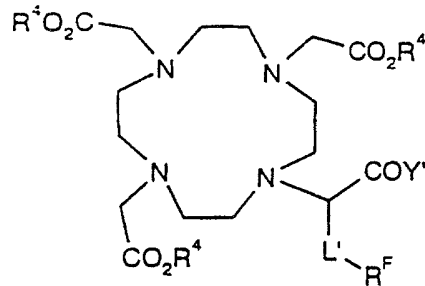
või 32



näiteks ühendi 31 alküülimisel amiiniga  $\text{PhCH}_2\text{NHR}^3$  ja järgneva aminorühma kaitse eemaldamisel katalüütilise hüdrogeenimisega või ühendi 32 Mitsunobu reaktsioonil [H. Loibner ja 10 E. Zbiral, *Helv.* **59**, 2100 (1976), A. K. Bose ja B. Lal, *Tetrahedron Lett.* 3973 (1973)] kaaliumftaalimiidiga ja kaitse eemaldamisel hüdrasiinhüdraadiga.

Ühendid üldvalemiga I, milles A on üldvalemi VII tähendusega, saadakse ühenditest üldvalemiga 33

20



(33),

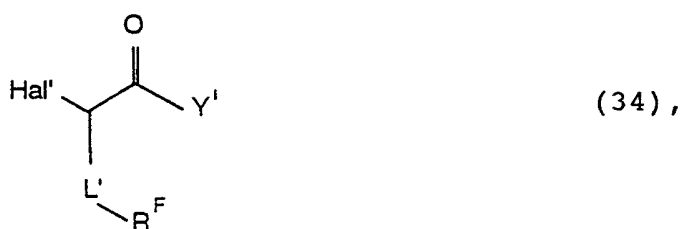
milles

$\text{L}'$ ,  $\text{R}^{\text{F}}$  ja  $\text{R}^4$  on ülalnimetatud tähendusega ja

25  $\text{Y}'$  on  $\text{Y}$  tähendusega, vajaduse korral kaitserühmadega, vajaduse korral olemasolevate kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel asjatundjatele tuntud meetoditega (*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 33 saadakse ühenditest üldvalemiga 20 ja  
5 ühenditest üldvalemiga 34

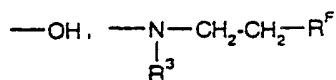


10

milles

Hal', L', R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega ja Y' tähendab  
jääke

15



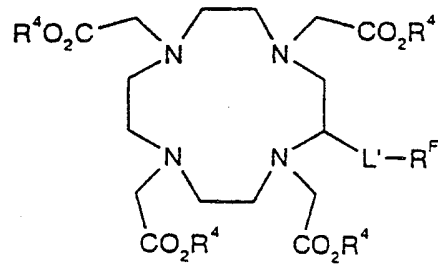
tuntud viisil, näiteks nagu kirjeldavad EP 0 232 751 B1, EP  
0 292 689 A2 (mõlemad Squibb) või EP 0 255 471 A1 (Sche-  
20 ring).

Ühendid üldvalemiga 34 saadakse ostetavatest lähteainetest  
(ABCR) tuntud meetoditega, näiteks Hell-Volhard-Zelinsky  
järgi.

25

Ühendid üldvalemiga I, milles A on üldvalemi VI tähendusega,  
saadakse ühenditest üldvalemiga 35



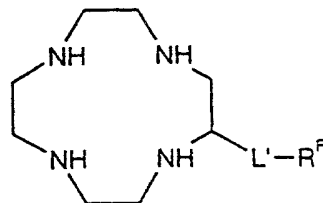


(35),

5

milles L', R<sup>4</sup> ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, vajaduse korral kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel 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 α-halogeenukarboksüülhapete estrite või -hapete üldvalemiga 18 muundamisel ühenditega 15 üldvalemiga 36



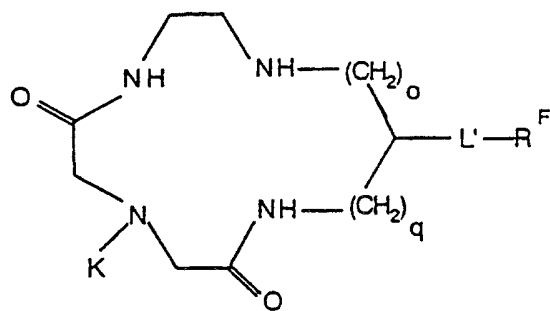
(36),

20

milles L' ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, asjatundjatele tuntud meetoditega, nagu näiteks kirjeldavad EP 0 255 471 või US 4 885 363.

25 Ühendid üldvalemiga 36 on saadavad vajaduse korral olemasolevate kaitserühmade eemaldamisel ja järgneval redutseerimisel diboraaniga tuntud meetodil ühenditest üldvalemiga 37

5



(37),

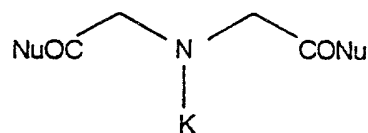
milles

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

10  $K$  tähendab kaitserühma.

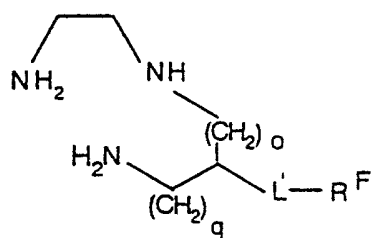
Ühendid üldvalemiga 37 on saadavad kondensatsioonireaktsiooniga aktiveeritud  $N$ -kaitstud iminodiäädikhappest 38 ja amiinist 39

15



(38)

20



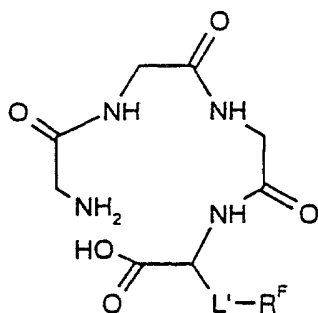
(39),

25 milles

$L'$ ,  $R^F$ ,  $o$ ,  $q$ ,  $Nu$  ja  $K$  on ülalnimetatud tähendusega. Nukleofuugina esineb eelistatavalt  $N$ -hüdoksüsuktsiinimiid, kaitserühmana bensüül-, oksükarbonüül-, trifluoroatsetüül- või *tert*-butüül-, oksükarbonüülrühm.



5

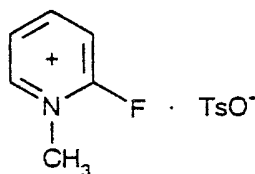


(43),

milles

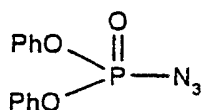
L' ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, standardmeetoditega;  
 10 näiteks muundamisel Mukaiyama reagentiga 2-fluoro-1-me-  
 tüülpüridiiniumtosülaadiga

15



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

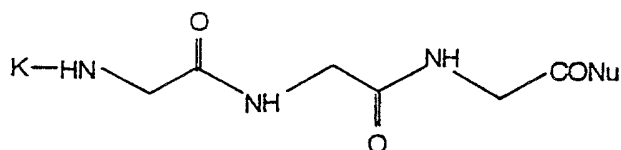
20



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

25

Ühendid üldvalemiga 43 on saadavad aktiveeritud hapete 44



(44),

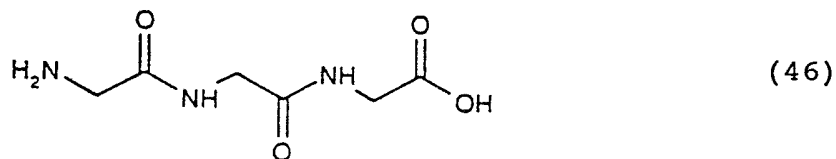
milles Nu ja K on ülalnimetatud tähendusega, kondensatsiooniühenditega üldvalemiga 45

5



milles L', R<sup>4</sup> ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, kirjeldatud meetoditega.

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



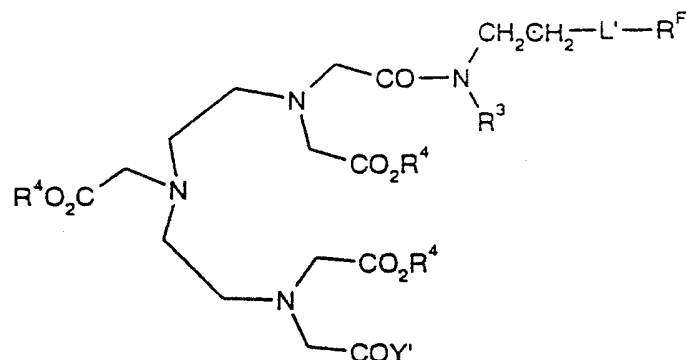
15

aminorühma kaitsmise ja järgneva happefunktsiooni aktiveerimisega asjatundjatele aminorühma kaitseks ja karboksüülhapete aktiveerimiseks tuntud meetoditega (Lit. S. 12).

20 Ühendid üldvalemiga 45 on kergesti saadavad ühenditest üldvalemiga 62 kaitserühma R<sup>4</sup> sisestamisega asjatundjatele tuntud meetoditega, näiteks sulfitestri ümberesterdamisel.

Ühendid üldvalemiga I, milles A on üldvalemi II tähendusega, 25 saadakse ühenditest üldvalemiga 47

5

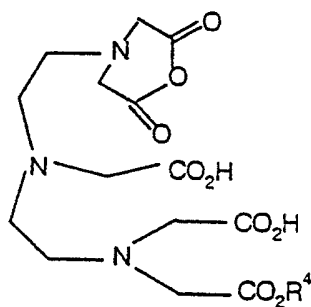


(47),

milles  $L'$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^F$  ja  $Y'$  on ülalnimetatud tähendusega, va-  
 10 jaduse korral kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseeri-  
 misel asjatundjatele tuntud viisil (Protective Groups, EP  
 0 250 358, EP 0 130 934).

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

20



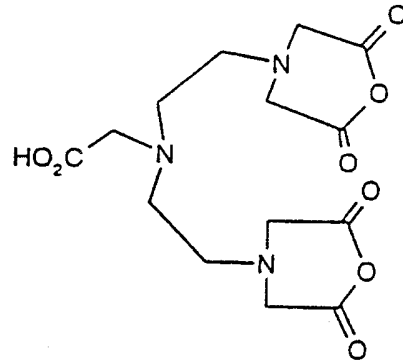
(48),

milles  $R^4$  on ülalnimetatud tähendusega, mis on saadud DE  
 3 633 243 järgi, muundamisel amiiniga üldvalemiga 29 juba  
 25 kirjeldatud tingimustel ja järgneval kaitserühmade eemalda-  
 misel.

Kui  $Y'$  valemis 47 on siiski  $\text{---N---CH}_2\text{CH}_2\text{---L'---R}^F$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad \text{R}^3$

teostatakse muundamine DTPA-bisanhüdriidiga (ostukaup, Merck) 49 analoogilistel tingimustel

5

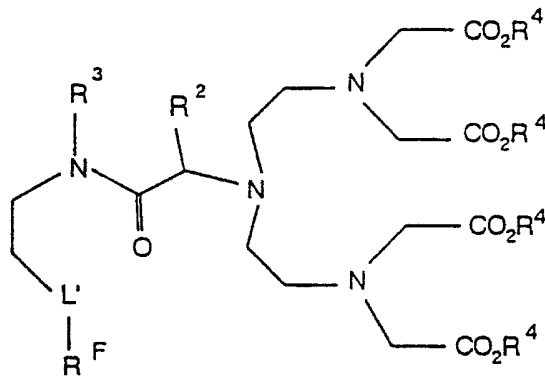


(49).

10

Ühendid üldvalemiga I, milles A on üldvalemi III tähendusega, saadakse ühenditest üldvalemiga 50

15



(50),

20

milles

L', R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, vajaduse korral kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel 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



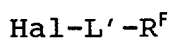


milles

$L'$ ,  $R^F$  ja  $R^4$  on ülalnimetatud tähendusega, vajaduse korral kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel asjatundjatele tuntud meetoditega, nagu juba kirjeldatud [Protective 5 Groups, EP 0 071 564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052].

Ühendeid üldvalemiga 54 võib saada tuntud viisil halogeenühenditest üldvalemiga 55

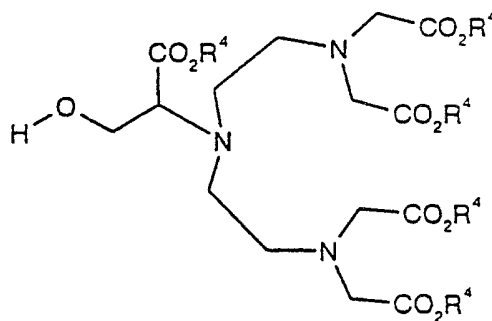
10



(55),

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

15



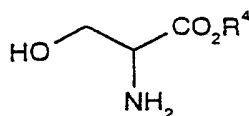
(56),

20

milles

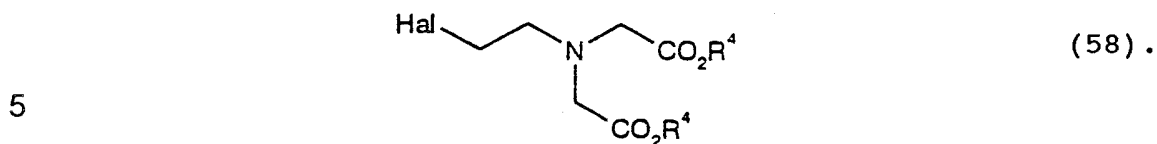
$R^4$  on ülalnimetatud tähendusega. Ühendid valemiga 56 on saadavad tuntud viisil artikli J. Org. Chem. **58**, 1151 (1993) järgi, ostetavast seriinestrist 57 (Bachem, Fluka)

25



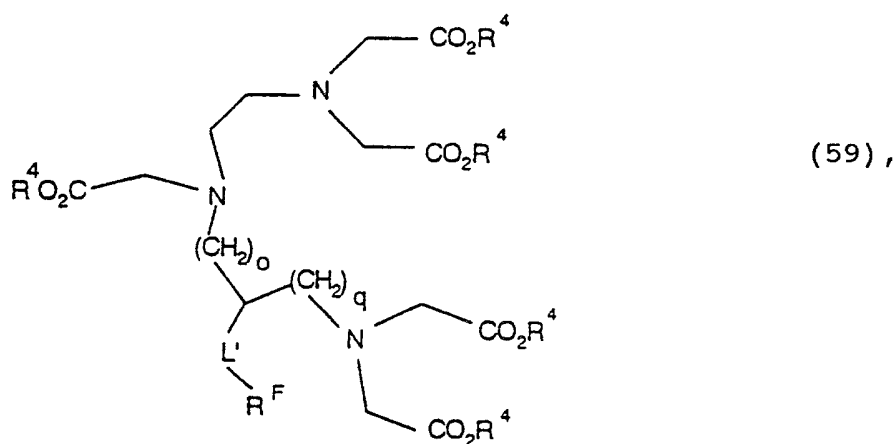
(57),

milles  $R^4$  on ülalnimetatud tähendusega, ja halogeenkarboksüülhappe estrist 58



Ühendid üldvalemiga I, milles A on üldvalemi V tähendusega, saadakse ühenditest üldvalemiga 59

10



15

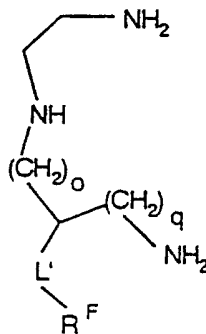
20 milles  $L'$ ,  $o$ ,  $q$ ,  $R^4$  ja  $R^F$  on ülalnimetatud tähendusega, vajaduse korral kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel asjatundjatele tuntud meetodil [Protective Groups, EP 0 071 564, EP 0 130 934, DE-OS 3 401 052].

25 Ühendeid üldvalemiga 59 võib saada tuntud viisil, näiteks artikli J. Org. Chem. **58**, 1151 (1993) järgi halogeenkarboksüülhapete estrite 18



milles Hal ja R<sup>4</sup> on ülalnimetatud tähendusega, ja ühendi üldvalemiga 39

5



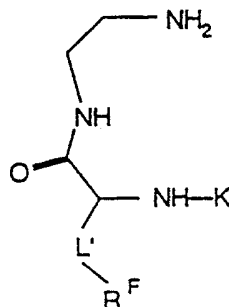
(39),

10 milles

L', o, q ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega, muundamisel.

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

15



(60),

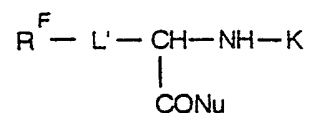
20

milles

L', R<sup>F</sup> ja K on ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil [Helv. Chim. Acta 77, 23 (1994)] redutseeri-

25 misel diboraaniga ja kaitserühmade eemaldamisel. Ühendid üldvalemiga 60 saadakse aktiveeritud ühendite üldvalemiga 61



(61),

milles

L', Nu, R<sup>F</sup> ja K on ülalnimetatud tähendusega, aminolüüsil etüleendiamiiniga.

5 Ühendid üldvalemiga 61 saadakse kaitserühmade keemia tuntud meetoditega [Protective Groups] kaitsmata hapetest üldvalemiga 62



10

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

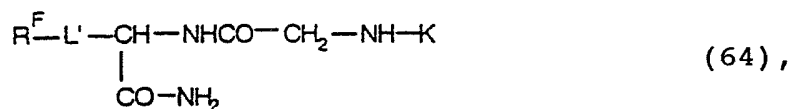
Ühendeid üldvalemiga 62 võib saada aminohapete sünteesi meetoditega [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie XI/2, Stickstoffverbindungen II und III, II Aminosäuren; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, Strecker-Reaktion, S. 305; Erlenmeyer-Reaktion, S. 306; Aminolyse von  $\alpha$ -Halogencarbonsäuren, S. 309] ostetavatest aldehüüdidest üldvalemiga 63

20



näiteks Streckeri järgi üle asalaktooni või tsüaanhüdriini.

25 Ühendid üldvalemiga 39 saadakse juhul, kui  $\alpha = 0$ , ühenditest üldvalemiga 64



milles  $R^F$ ,  $L'$  ja  $K$  on ülalnimetatud tähendusega, tuntud viisil kaitserühmade eemaldamisel ja diboraaniga redutseerimisel.

5 Ühendid üldvalemiga 64 on saadavad N-kaitstud aktiveeritud glütsiini 53 aminolüüsil ühenditega üldvalemiga 65



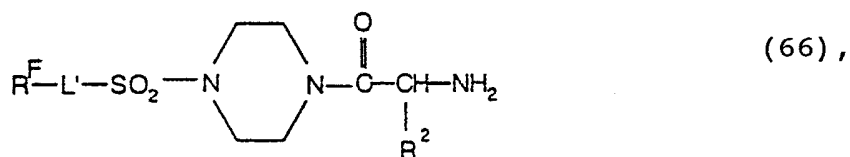
10 milles  $R^F$  ja  $L'$  on ülalnimetatud tähendusega.

Ühendid üldvalemiga 65 on saadavad lihtsal viisil ühenditest üldvalemiga 61 amiidi moodustumisel ammoniaagiga ja järgneva kaitserühma eemaldamisel.

15

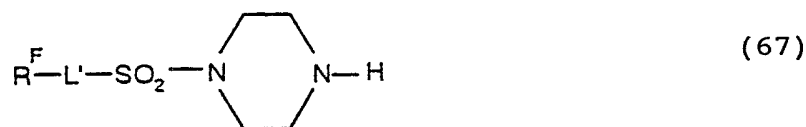
Ühendeid üldvalemiga XIII võib saada analoogiliselt ühenditega üldvalemiga III, milles halogeenukarboksüülhappe derivaadid üldvalemiga 52 muundatakse ühendiga üldvalemiga 66

20



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

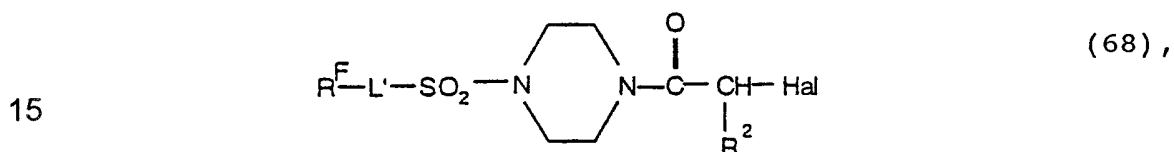
25 Ühendid üldvalemiga 66 saadakse ühendi üldvalemiga 67



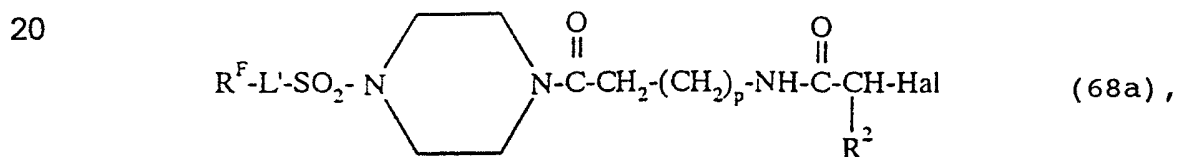
muundamisel aktiveeritud N-kaitstud aminohappega üldvalemiga 53 analoogiliselt amiini 29 muundamisega ühendiga 53.

Ühendeid üldvalemiga 67 võib saada piperasiini, vaba või 5 vajaduse korral osaliselt kaitstud, muundamisel perfluoroalküülsulfoonhappefluoriidide või -kloriididega. (Sulfoonamiidi moodustamist amiinist ja sulfofluoriidist kirjeldavad DOS 2 118 190, DOS 2 153 270, mõlemad Bayer AG).

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



milles  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^2$  ja Hal on ülalnimetatud tähendusega, või ühenditega üldvalemiga 68a

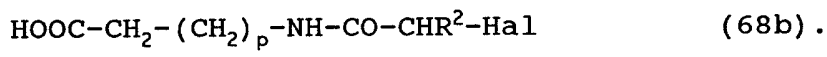


milles  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^2$  ja Hal on ülalnimetatud tähendusega.

25

Ühendid üldvalemiga 68 on saadavad ühenditest üldvalemiga 30 ja piperasiinderivaatidest üldvalemiga 67 tuntud viisil.

Ühendid üldvalemiga 68a on saadavad ühenditest üldvalemiga 67 amiidkondensatsioonil ühenditega üldvalemiga 68b

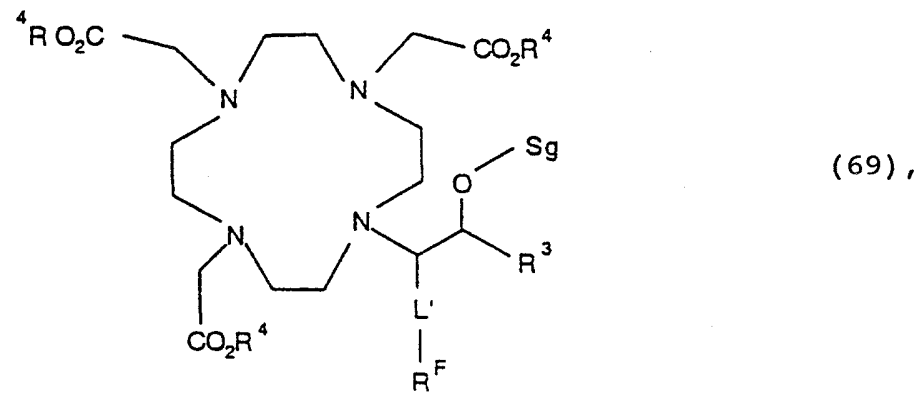


5

Ühendid üldvalemiga XII saadakse analoogiliselt ühenditega üldvalemiga II, näiteks ühendite valemiga 49 muundamisel piperasiinderivaatidega üldvalemiga 67.

10 Ühendid üldvalemiga I, milles A on üldvalemi X tähendusega, saadakse ühenditest üldvalemiga 69

15



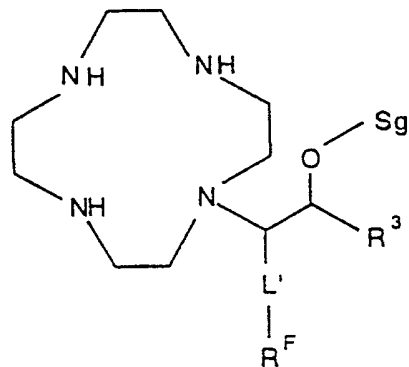
20 milles

L', R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega ja Sg tähendab kaitserühma,

vajaduse korral kaitserühmade eemaldamisel ja komplekseerimisel tuntud viisil [Protective Groups in Organic Synthesis, 25  
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 69 saadakse  $\alpha$ -halogeenukarboksüülhapete estrite või -hapete üldvalemiga 18 muundamisel ühenditega üldvalemiga 70

5



(70),

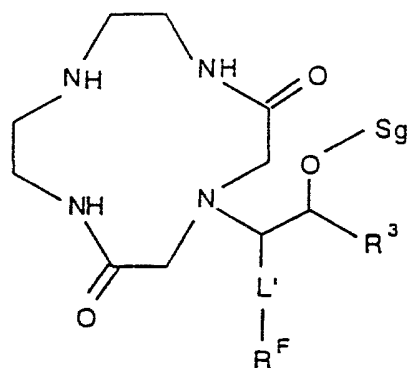
10

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

asjatundjatele tuntud meetoditega nagu näiteks kirjeldavad 15 EP 0 255 471 või US 4 885 363.

Ühendid üldvalemiga 70 on saadavad vajaduse korral olemasolevate kaitserühmade eemaldamisel ja järgneval diboraaniga redutseerimisel tuntud meetoditega ühenditest üldvalemiga 71

20



(71),

25

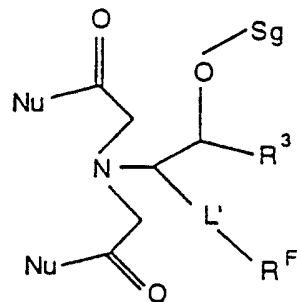
milles

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



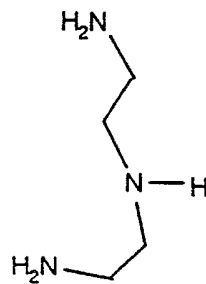
Ühendid üldvalemiga 71 on saadavad kondensatsioonireaktsioonil aktiveeritud iminodiäädikhappederivaadist üldvalemiga 72 ja dietüleentriamiinist üldvalemiga 73

5



(72)

10



(73),

15

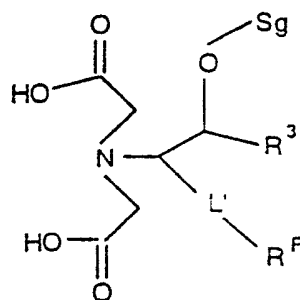
milles

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

20 Nukleofuugina on eelistatavalt N-hüdoksüsuktsiinimiid.

Ühendid üldvalemiga 72 on saadavad ühenditest üldvalemiga 74

25



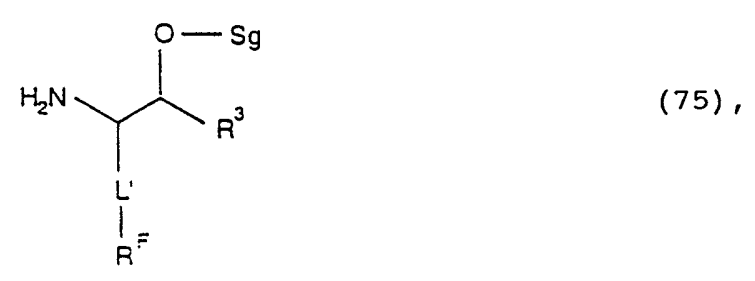
(74),

milles

L', R<sup>F</sup> ja Sg on ülalnimetatud tähendusega, karboksüülhapete aktiveerimisel nagu kirjeldatud lk 11.

5 Ühendid üldvalemiga 74 saadakse α-halogeenkarboksüülhappes-  
estrite või -hapete üldvalemiga 18 muundamisel ühenditega  
üldvalemiga 75

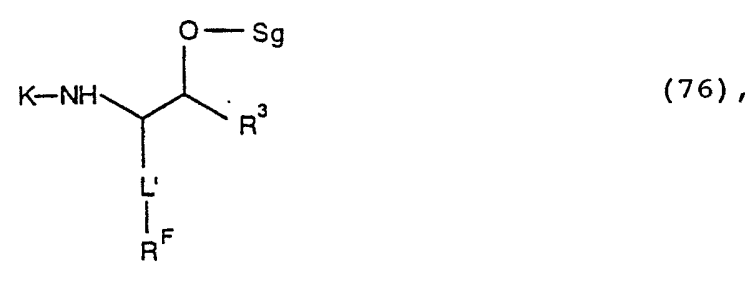
10



milles

15 L', R<sup>F</sup>, R<sup>3</sup> ja Sg on ülalnimetatud tähendusega, kusjuures olemasolevad esterrühmad vajaduse korral seebis-  
tatakse.

20 Ühendid üldvalemiga 75 saadakse ühenditest üldvalemiga 76

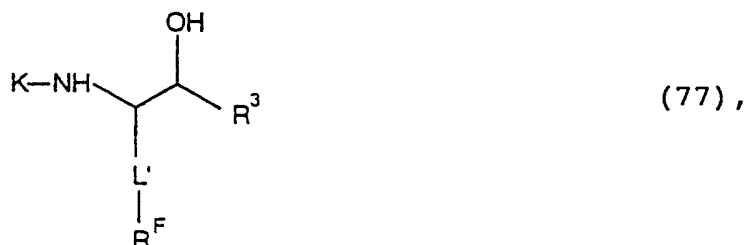


25

milles

L', R<sup>F</sup>, R<sup>3</sup>, Sg ja K on ülalnimetatud tähendusega, kaitserühma K eemaldamisel tuntud meetodil.

Ühendid üldvalemiga 76 saadakse ühenditest üldvalemiga 77



5

milles

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

10 kaitserühma Sg sisestamisega asjatundjatele tuntud viisil.

Ühendid üldvalemiga 77 saadakse ühenditest üldvalemiga 78



15

milles

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

20

asjatundjatele üldtuntud meetoditega (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 25 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



milles

Hal ja R<sup>3</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

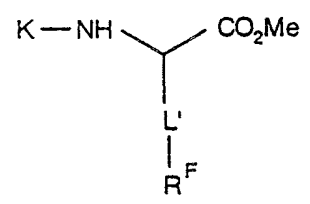
5

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

Üendid üldvalemiga 79 on ostukaubad (ABCR, Fluka).

10

Üendid üldvalemiga 78 saadakse ühenditest üldvalemiga 80



(80),

15

milles

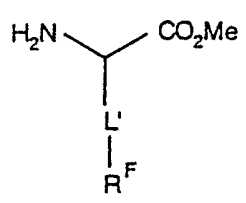
L', R<sup>F</sup> ja K on ülalnimetatud tähendusega,

20 reaktsioonil diisobutüülalumiiniumhüdriidiga (Tett. Lett.,

1962, 619; Tett. Lett., 1969, 1779; Synthesis, 1975, 617).

Üendid üldvalemiga 80 saadakse ühenditest üldvalemiga 45

25



(45),

milles

L' ja R<sup>f</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

asjatundjatele tuntud viisil kaitserühma K sisestamisega.

5 Veel olemasolevate vabade karboksüülrühmade neutralisatsioon toimub vastavalt olukorrale anorgaaniliste aluste (näiteks hüdroksiidid, karbonaadid või bikarbonaadid), näiteks naatriumi, kaaliumi, liitiumi, magneesiumi või kaltsiumi ja/või orgaaniliste aluste, nagu teiste hulgas primaarsed, sekundaarsed ja tertsiaarsed amiinid, nagu näiteks etanoolamiin, morfoliin, glükamiin, N-metüül- ja N,N-dimetüülglükamiin, samuti ka aluselised aminohapped, nagu näiteks lüsiin, arginiin ja ornitiin või esialgselt neutraalsete või happeliste aminohapete amiidide abil.

15

Neutraalsete kompleksühendite saamiseks võib näiteks happelistele komplekssooladele vesilahuses või suspensioonis niipalju soovitud alust lisada, et saavutatakse neutralisatsioonipunkt. Saadud lahust võib järgnevalt vaakumis kuivaks aurutada. Sageli on eelistatud sadestada moodustunud neutraalsed soolad veega segunevate lahustite lisamisega, nagu näiteks madalad alkoholid (metanool, etanool, 2-propaanool ja teised), madalad ketoonid (atsetoon ja teised), polaarsed eetrid (tetrahüdrofuraan, dioksaan, 1,2-dimetoksüetaan ja teised) ning nii saada kergesti eraldatavaid ja hästi puhastatavaid kristalseid produkte. Eriti eelistatuks on osutunud soovitud alused juba kompleksi moodustamise ajal reaktsioonisegusse lisada ja nii protsessi ühe etapi võrra lühendada.

Leiutise objektiks on veel farmatseutilised vahendid, mis sisaldavad vähemalt ühte füsioloogiliselt talutavat ühendit üldvalemiga I, vajaduse korral koos galeenikas harilike lisaainetega.

5

Leiutisekohaste farmatseutiliste vahendite valmistamine toimub tuntud viisil, milles leiutisekohased kompleksühendid, vajaduse korral galeenikas harilike lisaainete lisamisel, suspendeeritakse või lahustatakse vesikeskkonnas ja seejärel vajaduse korral suspensioon või lahus steriliseeritakse. Sobivad lisaained on näiteks füsioloogiliselt kindlad puhvrid (nagu näiteks trometamiin), kompleksimoodustajate lisaained või nõrgad kompleksid (nagu näiteks dietüleentriamiinpentaäädikhape või leiutisekohastele metalli-

10 kompleksidele vastavad Ca-kompleksid) või, kui nõutav, elektrolüüdid nagu näiteks naatriumkloriid või, kui nõutav, antioksidandid nagu askorbiinhape.

Kui enteraalseks või parenteraalseks manustamiseks või mõneks teiseks eesmärgiks soovitatakse leiutisekohase ühendi suspensiooni või lahust vees või füsioloogilises soolalahuses, siis segatakse neid ühe või enama galeenikas hariliku lisaaine(te)ga (näiteks metüülselluloos, laktoos, manniit) ja/või pindaktiivse(te) aine(te)ga [näiteks letsitiin, Tween®, Myrj®] ja/või maitse korrigeerimiseks lõhnaine(te)ga (näiteks eeterlikud õlid).

25

Põhimõtteliselt on võimalik leiutisekohaseid farmatseutilisi vahendeid valmistada ka komplekse eraldamata. Igal juhul

tuleb selliselt kelaadi moodustamist ette võttes eriliselt tähelepanelik olla, et leiutisekohased kompleksid oleksid praktiliselt vabad mittekomplekseeritud toksiliselt mõjuvatest metallioonidest.

5

See tagatakse näiteks värviindikaatoritega nagu ksüleenool-oranž kontrolltiitrimise abil valmistamise protsessi ajal. Leiutis käsitleb seetõttu ka kompleksühendite ja nende soolade valmistamise meetodit. Viimaseks ohutuse tagamiseks jääb eraldatud komplekside puhastamine.

Leiutisekohased farmatseutilised vahendid sisaldavad eelistatavalt 0,1  $\mu$ mooli kuni 1 mool/l kompleksi ja manustatakse reeglina koguses 0,0001-5 mmooli/kg. Nad on ettenähtud enter-

15 raalseks ja parenteraalseks kasutamiseks. Leiutisekohased kompleksühendid leiavad kasutamist

1. TMR- ja röntgendiagnostikas kompleksidena järjekorranumbritega 21-29, 39, 42, 44 ja 57-83 elementide ioonidega;

20

2. radiodiagnostikas ja radioteraapias kompleksidena järjekorranumbritega 27, 29, 31, 32, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 ja 77 elementide radioisotoopidega.

25

Leiutisekohastel vahenditel on mitmekülgseid eeldusi sobimaks tuumaspinntomograafias kontrastaineks. Nii on nad eriti sobivad pärast peroraalset või parenteraalset kasutamist tuumaspinntomograafia abil saadava pildi signaali inten-

siivsuse tõstmise kaudu selle väljendusjõu parandamiseks. Peale selle on neil kõrge toime, mis on vajalik, et keha võimalikult väikeste koguste võõrainetega koormata ja hea talutavus, mis on vajalik, et uuringute mitteinvasiivset 5 iseloomu säilitada.

Leiutisekohaste vahendite hea lahustuvus vees ja vähene osmootsus võimaldavad valmistada kõrgelkontsentreeritud lahuseid ning sellega vereringe mahukoormust lubatavates piirides hoida ja kehavedelikega lahjenemist. Peale selle ei näidanud leiutisekohased vahendid mitte ainult kõrget *in vitro* stabiilsust, vaid ka üllatavalt kõrget *in vivo* stabiilsust, nii et kompleksidesse seotud - iseenesest mürgiste - ionide vabanemine või asendamine toimub ajavahemikus, 15 mille jooksul uued kontrastained on täielikult jälle eraldunud, ainult äärmiselt aeglaselt.

Üldiselt manustatakse leiutisekohaseid ühendeid TMR-diagnostikumina kasutades kogustes 0,0001-5 mmooli/kg, eelistatavalt 0,005-0,5 mmooli/kg. Eriti madalad organispetsiifiliste TMR diagnostikumite manustamised (alla 1 mg/kg kehamassi kohta) on kasutatavad kasvajate ja südameinfarktide tõestamiseks.

25 Peale selle võib leiutisekohaseid kompleksühendeid eelistatavalt kasutada kui sustseptiibelreagente ja kui šiftreagente *in vivo* TMR-spektroskoopias.



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

Leiutisekohaseid ühendeid ja vahendeid võib samuti kasutada positronemissioon-tomograafias, kasutades positrone emiteerivaid isotoope, nagu näiteks  $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{55}\text{Co}$  ja  $^{68}\text{Ga}$  (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 eristamisel *ohne Blut-Hirn-Schranke* (vere-aju-piirita) piirkonnas.

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

20

Kuna leiutisekohased ained kontsentreeruvad pahaloomulistes kasvajates (mitte mingit difusiooni tervetesse kudedesse, aga kasvajakoha kõrge läbilaskvus), siis võivad nad samuti toetada pahaloomuliste kasvajate kiiritusravis. See erineb vastavast diagnostikast ainult kasutatava isotoobi koguse ja tüübi poolest. Seejuures on eesmärgiks kasvajarakkude hävitamine energiarikka lühilainelise kiirgusega võimalikult väikeses piirkonnas. Siin kasutatakse kompleksides sisalduvate metallide (nagu näiteks raud või gadoliinium) va-

hetusvõimet ioniseeriva kiirguse (näiteks röntgenkiirgus) või neutronkiirgusega. Selle efekti tõttu suurendatakse oluliselt lokaalset kiirgusannust kohal, kus asub metallikompleks (näiteks kasvajas). Et tekitada pahaloomulise kas-

5 vaja koes võrdset kiirgusannust, võib selliste metallikomplekside kasutamisel tervete kudede kiirguskoormust tunduvalt vähendada ja sellega vältida koormavaid kõrvalmõjusid patsientidele. Leiutisekohaseid metallikompleksid - konjugaadid sobivad seetõttu ka radiosensibiliseerivate ainetena

10 pahaloomuliste kasvajate kiirgusravil (näiteks Mössbaueri efektide kasutamine või neutronite kinnipüüdmisteraapias). Sobivad  $\beta$ -emiteerivad ioonid on näiteks  $^{46}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{48}\text{Sc}$ ,  $^{72}\text{Ga}$ ,  $^{73}\text{Ga}$  ja  $^{90}\text{Y}$ . Sobivad väikesi poolestusaegu omavad  $\alpha$ -emiteerivad ioonid on näiteks  $^{211}\text{Bi}$ ,  $^{212}\text{Bi}$ ,  $^{213}\text{Bi}$  ja  $^{214}\text{Bi}$ , kusjuures

15  $^{212}\text{Bi}$  on eelistatud. Sobiv footoneid ja elektrone emiteeriv ioon on  $^{158}\text{Gd}$ , mida võib saada  $^{157}\text{Gd}$ -st neutronite püüdmisega.

Kui leiutisekohane vahend on määratud kasutamiseks R. L. Millsi et al. [Nature 336, 787 (1988)] poolt esitatud kiir-

20 gusterapia variandis, siis peab tsentraaliooni valmistama Mössbaueri isotoobist, nagu näiteks  $^{57}\text{Fe}$  või  $^{151}\text{Eu}$ .

Leiutisekohaste vahendite kasutamisel *in vivo* võib neid suu kaudu manustada koos sobiva kandjaga, nagu näiteks seerum

25 või füsioloogiline keedusoolalahus ja koos teise proteiiniga, nagu näiteks inimese seerumi albumiiniga. Manustamine on seejuures sõltuv rakulise häire tüübist, kasutatud metallioonist ja pildistamismeetodi tüübist.

Leiutisekohaseid vahendeid kasutatakse harilikult parenteraalselt, eelistatavalt intravenoosselt. Neid võib samuti kasutada, nagu juba teatatud, intravasaalselt või interstitsiaalselt/intrakutaanselt, vastavalt sellele, kas on tarvis 5 uurida kehaõnsusi või -kudesid.

Leiutisekohased vahendid on suurepäraselt sobivad röntgenkontrastainetena, kusjuures eriti esiletõstetav on, et nendega ei ilmne biokeemilis-farmakoloogilistel uuringutel 10 mingeid joodisisaldavatel kontrastainetel tuntud anafülaksisarnaste reaktsioonide nähtusi. Eriti väärtuslikud on nad digitaalse lahutamistehnika jaoks soodsate absorptsiooniomaduste tõttu kõrgema torupingega (*röhrenspannung*) piirkondades.

15

Üldiselt manustatakse leiutisekohaseid vahendeid kasutamiseks röntgenkontrastainena analoogiliselt näiteks meglumiindiatrisoaadiga kogustes 0,1-5 mmooli/kg, eelistatavalt 0,25-1 mmooli/kg.

20

Kokkuvõttes on õnnestunud sünteesida uued kompleksimoodustajad, metallikompleksid ja metallikomplekssoolad, mis avavad uued võimalused diagnostilises ja ravimeditiinis.

25 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 tilk-  
haaval 14,8 g (75,87 mmooli) bromoäädikhappe-tert-butüül-  
10 estrit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filt-  
ritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kro-  
matografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorome-  
taan/atsetoon = 10/10/1). Pärast produkti sisaldavate frakt-  
sioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri  
15 segus.

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

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

20 g (31,18 mmooli) näite 1a järgi valmistatud ühendit la-  
25 hustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toa-  
temperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk  
kristallitakse metanooli ja eetri segus.

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

Elemendianalüüs:

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

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

10 g (17,09 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendit ja  
 10 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse  
 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Tem-  
 peratuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsüklo-  
 heksüülkarbodiimiidi ja segu segatakse temperatuuril 0 °C  
 1 tund, seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Segu jahuta-  
 15 takse 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-  
 hüdroksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetra-  
 asatsüklododekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis  
 20 on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3  
 tundi. Segu aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml  
 metanooli ja 100 ml kloroformi segus ning ditsüklohek-  
 süülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja  
 puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/  
 25 1-propanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 7,1%

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

41 (vesi)

49 (inimese plasma)

5 Elemendianalüüs: (veevaba aine kohta):

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

10

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

15 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/asetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 9,3%

25

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

e) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüül-sulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-mangaankompleks (naatriumsoolana)

5 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 naatriumhüdrosiidiga väärtusele 7,2, seejärel lüofiliseeritakse.

Saagis: 5,87 g (kvantitatiivne) värvitut amorfset pulbrit.

Veesisaldus: 8,4%

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

2,7 (vesi)

15 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

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

Na 2,01 S 2,90

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

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.

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

Veesisaldus: 7,8%

5

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

Yb 14,96

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

10

Yb 14,75

g) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüül-sulfonüül)nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklodekkaan-düsproosiumkompleks

15

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

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

Veesisaldus: 8,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

25 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

Dy 14,00



Näide 2

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

5

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 toluenis lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel tilkhaaval 10 10,51 g (53,9 mmooli) bromoäädikhappe-tert-butüülestrit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund. Lisatakse 200 ml tolueni, veefaas eraldatakse ja ekstraheeritakse kaks korda 50 ml tolueniga. Ühendatud orgaanilised faasid kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/atsetoon = 20/10/1).

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

## Elemendianalüüs:

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

määratud: C 33,09 H 2,78 F 55,71

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

25

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.

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-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,  
13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadekafluorohepta-  
detsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasa-  
10 tsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

7 g (13,41 mmooli) näite 2b järgi valmistatud ühendit ja  
1,7 g (14,75 mmooli) N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse  
30 ml dimetüülformamiidi ja 20 ml kloroformi segus. Tem-  
15 peratuuril 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-hüdroksüpropüül)-1,4,7-  
tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-ga-  
doliiniumkompleksi, mis on lahustatud 40 ml vees, ja sega-  
takse toatemperatuuril 3 tundi. Segu aurutatakse kuivaks,  
jääk lahustatakse 100 ml metanooli ja 30 ml kloroformi  
25 segus ning 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%

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

19 (vesi)

33 (inimese plasma)

5 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

Näide 3

10

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

20 g (43,09 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodekaan-1-ooli ja  
 15 0,79 g (2,32 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segu-  
 gule 200 ml 60% kaaliumhüdrosiidis ja 100 ml toluenis  
 lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel tilkhaaval  
 7,97 g (86,18 mmooli) epikloorhüdrini ja jälgitakse, et  
 reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 20 °C. Segu jõe-  
 20 takse 2 tunniks temperatuurile 15 °C segama ja seejärel li-  
 satakse tilkhaaval 3,99 g (43,09 mmooli) epikloorhüdrini,  
 nagu ülal kirjeldatud. Siis segatakse segu toatemperatuuril  
 üleöö. Lisatakse 100 ml metüül-tert-butüületrit ja vee-  
 faasid eraldatakse. Neid ekstraheeritakse kaks korda 50 ml  
 25 tolueniga. Orgaanilised faasid puhastatakse, kuivatatakse  
 magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kroma-  
 tografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/hek-  
 saan/atsetoon = 20/10/1).

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

- 5 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-tetraasatsüklododekaan

12 g (34,6 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaanile 50 ml vees lisatakse 8,3 g (207,6 mmooli) naatriumhüdroksiidi. 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 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 abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 11%

## Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

25 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

5 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 temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

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

Veesisaldus: 5,6%

T<sub>1</sub>-relakseeruvus (L/mmooli·s) 20 MHz, 37 °C:

15,2 (vesi)

27,5 (inimese plasma)

15

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

20 Näide 4

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

25 20 g (54,93 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli ja 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) epikloorhüdrini ning

jälgitakse, et reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 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 toa-  
 5 temperatuuril üleöö. Lisatakse 100 ml tolueeni ja 100 ml metüül-tert-butüületrit ning veefaasid eraldatakse. Neid ekstraheeritakse veel kaks korda 50 ml tolueeniga. Orgaanilised faasid puhastatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse  
 10 se silikageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 20/10/1).

Saagis: 19,15 g (83% teor.) värvitut õli.

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 31,40 H 2,29 F 58,55

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

14,84 g (42,84 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile (D03A) 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 lahust kuumutatakse temperatuuril 70 °C üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 300 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheeritakse

ritakse kaks korda 200 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

5 Saagis: 27,4 g (75% teor.) klaasjat tahket ainet.  
Veesisaldus: 10,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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

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

15

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 temperatuuril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse

20 se vaakumis kuivaks.

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

Veesisaldus: 6,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

25 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

Näide 5

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

5

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  
 tolueeni segus lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segami-  
 10 sel tilkhaaval 29,54 g (151,5 mmooli) bromoäädikhappe-tert-  
 butüülestrit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund. Lisatak-  
 se 100 ml tolueeni, veefaas eraldatakse ja ekstraheeritakse  
 kaks korda 50 ml tolueeniga. Ühendatud orgaanilised faasid  
 kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis.  
 15 Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/di-  
 klorometaan/atsetoon = 20/10/1).

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

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 37,95 H 4,18 F 45,03

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

25 20 g (52,88 mmooli) näite 5a järgi valmistatud ühendit la-  
 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:

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

määratud: C 29,71 H 2,40 F 52,90

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

7,41 g (23,01 mmooli) näite 5b järgi valmistatud ühendit ja 2,91 g (25,31 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi 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 uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 6,98 g (69 mmooli) trietüülamiini ja 30 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 20 13,2 g (23,01 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi, mis on lahustatud 40 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 50 ml kloroformi segus ning 25 ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

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

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

5 Näide 6

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

10 15 g (25,63 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendit ja  
 3,24 g (28,19 mmooli) N-hüdrosüsuktsiinimiidi lahustatakse  
 80 ml dimetüülformamiidis ning temperatuuril 0 °C lisatakse  
 5,82 g (28,19 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Segata-  
 takse temperatuuril 0 °C 1 tund, seejärel toatemperatuuril  
 15 2 tundi. Sadestunud ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse ja  
 filtraat lisatakse 30 minuti jooksul tilkhaaval 46,21 g  
 (768,9 mmooli) etüleendiamiini lahusele 300 ml dikloro-  
 metaanis. Segatakse toatemperatuuril 5 tundi. Lisatakse  
 1000 ml vett ja eraldatakse orgaanilised faasid. Neid pes-  
 20 takse kaks korda 500 ml veega, siis kuivatatakse magnee-  
 siumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Järgneb  
 puhastamine silikageelil kromatografeerimisega (eluent: di-  
 klorometaan/2-propanool = 15/1).

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

25

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



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 pu-  
5 hastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/buta-  
nool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 13%

10 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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-  
15 sulfonüül)undetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,  
10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliiniumkompleks

10 g (9,86 mmooli) näite 6c järgi valmistatud ühendit la-  
hustatakse 50 ml vee ja 20 ml etanooli segus ning lisatak-  
20 se 1,79 g (4,93 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse tem-  
peratuuril 80 °C 4 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse  
vaakumis kuivaks.

Saagis: 12,4 g (kvantitatiivne)

Veesisaldus: 7,1%



b) 10-[ (1-hüdrosümetüül-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) naatriumhüdrosiidi ja 2 g (12 mmooli) kaaliumjodiidi lahusele 100 ml dimetüülformamiidis lisatakse 37,2 g (173,4 mmooli) 2-kloro-3-bensüüloksüpropanhapet ning segatakse temperatuuril 60 °C 3 päeva. Segu aurutatakse kuivaks ja jääk lahustatakse 300 ml vees. Seejärel reguleeritakse pH 3 N soolhappega väärtusele 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 250 ml diklorometaaniga. Veefaasile lisatakse 4 g pallaadiumkatalüsaatorit (10% Pd/C) ja hüdrogeenitakse temperatuuril 60 °C 5 tundi. Katalüsaator filtritakse ja filtraat aurutatakse kuivaks. Jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/ eluent: vesi/2-propanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 11,1%

20

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

määratud: C 46,81 H 6,78 N 12,99

25

c) 10-[1-hüdoksümetüül-1-(metoksükarbonüül)metüül]-1,4,7-tris(metoksükarbonüülmetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan

5 200 ml metanoolile lisatakse temperatuuril 0 °C tilkhaaval 9,53 g (80 mmooli) tionüülkloriidi. Siis lisatakse 5,8 g (13,35 mmooli) näite 7b järgi valmistatud ühendit ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund. Seejärel kuumutatakse temperatuuril 60 °C 6 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 10 150 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.

15

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 51,42 H 7,81 N 11,42

määratud: C 51,20 H 7,95 N 11,28

20 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 25 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 etüül-  
atsetaadiga. Ühendatud etüülatsetaadifaase pestakse küllas-  
tunud naatriumkloriidi vesilahusega ja kuivatatakse magnee-  
siumsulfaadiga. Aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk kro-  
5 matografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/meta-  
nool = 20/1).

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

Elemendianalüüs:

10 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-perfluoro-  
tridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetra-  
15 asatsüklododekaan

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

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

Veesisaldus: 10,3%



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

- 5 f) 10-[1-karboksü-3-oksa-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks (naatriumsoolana)

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

- 15 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

20 Na 2,18

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

Na 1,95

### Näide 8

25

- 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 mmooli) püridiiniumklorokromaati. Segatakse toatemperatuuril üleöö. Lahus filtritakse alumiiniumoksiidiga (neutraalne) täidetud lühikese sambaga kolonnis, filtraat aurutatakse kuivaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil 5 (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 10/10/1).

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

Elemendianalüüs:

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

10 määratud: C 26,47    H 1,05    F 68,10

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

15 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 järgi valmistatud ühendit. Soojendatakse temperatuuril 45 °C 2 tundi. Lisatakse 300 ml vett ja ekstraheeritakse kolm korda 20 200 ml benseeniga. Ühendatud benseenifaase pestakse kolm korda 200 ml veega ja orgaaniline faas aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk lahustatakse 100 ml 6 N soolhappe vesilahuse ja 50 ml metanooli segus ning kuumutatakse tagasijooksul 2 tundi. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kristallitakse 25 väheses 2-propanooli ja metüül-tert-butüüleetri segus.

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-[triglütsidüül]amino-2H,3H,3H-perfluorononaanhape

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

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

10 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

e) 2-(1H,1H-perfluoroheptüül)-1,4,7,10-tetraasa-3,6,9,12-  
15 tetraoksotsüklo-dodekaan

9,2 g (15,91 mmooli) näite 8d järgi valmistatud ühendit lahustatakse 1000 ml dimetüülformamiidis ja lisatakse 3,93 g  
(15,91 mmooli) 2-etoksü-1-etoksükarbonüül-1,2-dihüdrokino-  
20 liini. Segatakse toatemperatuuril 3 päeva. Aurutatakse kui-  
vaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: di-  
klorometaan/2-propanool = 20/1).

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

25 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

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 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.

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
15 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-tetraasatsüklododekaan

4,6 g (7,07 mmooli) näite 8f järgi valmistatud ühendit ja 4 g (42,4 mmooli) kloroäädikhapet lahustatakse 40 ml vees ning pH reguleeritakse 30% kaaliumhüdroksiidi vesilahuse lisamisega väärtusele 10. Soojendatakse temperatuuril 70 °C 8 tundi ning pH hoitakse seejuures väärtusel 8-10 (30% kaaliumhüdroksiidi vesilahuse lisamisega). Lahus jahutatakse toatemperatuurini, pH reguleeritakse kontsentreeritud soolhappes väärtusele 2 ja aurutatakse kuivaks. Jääk lahustatakse 150 ml metanoolis, soolad filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk puhastatakse RP-kroma-

tograafia abil (RP-18/eluent: vesi/2-propanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 10,1%

5

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

- 10 h) 2-(1H,1H-perfluoroheptüül)-1,4,7,10-tetra(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks (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 tundi. Lastakse jahtuda toatemperatuurini ja pH reguleeritakse 2 N naatriumhüdrosiidiga väärtusele 7,2. Lahus filtreeritakse ja seejärel lüofiliseeritakse.

- 20 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

25 Na 2,52

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

Na 2,30

Näide 9

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

5

15 g (43,3 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaanile 50 ml vees lisatakse 13,85 g (346,4 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Sellele lisatakse tilkhaaval 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 ekstraheeritakse kaks korda 200 ml butanooliga. Ühendatud 15 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.

Veesisaldus: 13,7%

20

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

25

b) 10-[2-hüdrosü-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. Esiialgne selge lahus muutub kiiresti piimjalt sogaseks ja eraldub värvitu fosfooniumsool. Fosfooniumsool filtritakse, kuivatatakse temperatuuril 40 °C vaakumis.

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



Seda fosfooniumsoola kasutatakse ilma puhastamata järgmises reaktsioonis: ülalosaadud 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 5 19,54 g (42,28 mmooli) 2H,2H-perfluorodekanaali ning segatakse 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  
10 vahajat tahket ainet.

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 26,81 H 0,79 F 72,20

15

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-  
20 ratuuril 0 °C 10,47 g (36,42 mmooli) 3-kloroperoksübensoehapet (ca 60%) ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 300 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahust ja segatakse hästi läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk  
25 kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorome-  
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

määratud: C 26,25 H 0,88 F 71,35

- 5 c) 10-[1-(1H,1H-perfluorononüül)-2-hüdrosü-1H,2H,3H,3H-perfluoroundetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

- 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 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Segule lisatakse tilkhaaval 20 g (22,02 mmooli) näite 10b järgi valmistatud ühendi lahust 50 ml butanooli ja 40 ml 2-propanooli segus ning lahust kuumutatakse autoklaavis temperatuuril 120 °C üleöö.
- 15 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).
- 20

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

Veesisaldus: 12,5%

## Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

25 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

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

5 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.

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

Veesisaldus: 5,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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

#### Näide 11

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

20

18,7 g (50 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktüül-1-jodiidi ja 13,11 g (50 mmooli) trifenüülfosfiini kuumutatakse temperatuuril 70 °C 400 ml atsetoonis segamisel. Esialgne selge lahus muutub kiiresti piimjalt sogaseks ja eraldub värvitu fosfooniumsool. Fosfooniumsool filtritakse, kuivatatakse 25 temperatuuril 40 °C vaakumis.

Saagis: 28,95 g (91% teor.)

Seda fosfooniumsoola kasutatakse ilma puhastamata järgmises reaktsioonis: ülalsaadud 28,95 g (45,5 mmooli) fosfooniumsoolale 200 ml diklorometaanis lisatakse 5,05 g (45,5 mmooli) kaalium-tert-butülaati, 0,2 g (0,75 mmooli) 18-kroon-6 ja 14,98 g (41,36 mmooli) näite 8a järgi valmistatud ühendit ning segatakse toatemperatuuril 10 tundi. Aurutatakse kuivaks ja jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/etüüleeter = 10/20/1).

Saagis: 19,65 g (61% teor.) värvitut vahajat tahket ainet.

10

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 22,38    H 0,94    F 76,69

määratud: C 22,20    H 0,99    F 76,51

15 b) 8,9-epoksü-7H,7H,8H,9H,10H,10H-perfluorohexadekaan

19 g (29,5 mmooli) näite 11a järgi valmistatud ühendile, mis on lahustatud 200 ml diklorometaanis, lisatakse temperatuuril 0 °C 11,03 g (38,35 mmooli) 3-kloroperoksübensoehapet 20 (ca 60%) ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 300 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahust ja segatakse hästi läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorome-  
25 taan/etüüleeter = 10/10/1).

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

## Elemendianalüüs:

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

määratud: C 27,01 H 0,97 F 69,60

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

9,3 g (26,83 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaanile 50 ml vees lisatakse 8,59 g (214,6 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 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-18/20 eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 12,7%

## Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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-tetraasatsüklododekaan-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 tolueenis, siis lisatakse 3,23 g (36,7 mmooli) *cis*-1,4-buteendiooli ja 1 g (2,95 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaati. Jahutatakse temperatuurini 0 °C ja lisatakse 16 g (400 mmooli) pulbristatud naatriumhüdrosiidi. Siis segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund ja toatemperatuuril üleöö. Tahke aine filtritakse,

filtraati pestakse kaks korda 200 ml veega, orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/heksaan/atsetoon = 15/15/1).

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

Elemendianalüüs:

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

10 määratud: C 33,05 H 2,61 F 58,73

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

15 11 g (18,96 mmooli) näite 12a järgi valmistatud ühendile, mis on lahustatud 100 ml diklorometaanis, lisatakse temperatuuril 0 °C 7,08 g (24,64 mmooli) 3-kloroperoksübensoehapet (ca 60%) ja segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 150 ml 5% naatriumkarbonaadi vesilahust ja segatakse hästi 20 läbi. Orgaaniline faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorometaan/etüüleeter = 10/10/1).

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

25

Elemendianalüüs:

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]-  
1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-  
dekaan

5

6,1 g (17,61 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-  
tetraasatsüklo-  
dekaanile 40 ml vees lisatakse 5,63 g  
(141 mmooli) naatriumhüdrosiidi. Segule lisatakse tilkhaa-  
val 10,5 g (17,61 mmooli) näite 12b järgi valmistatud ühendi  
10 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  
ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis  
ekstraheeritakse kaks korda 300 ml butanooliga. Ühendatud  
15 butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk pu-  
hastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/bu-  
tanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 9,7%

20

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 38,27    H 4,17    F 36,32    N 5,95

määratud: C 38,12    H 4,20    F 36,20    N 5,81

25



d) 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]-  
1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklodode-  
kaan-gadoliiniumkompleks

5

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

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

Veesisaldus: 7,1%

15 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

20

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

7,14 g (39,2 mmooli) glütseriin-1-monobensüüleetrile ja  
25 25 g (43,55 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüül-1-jodiidile  
100 ml tolueenis lisatakse 1 g (2,94 mmooli) tetrabutüülam-  
mooniumvesiniksulfaati 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).

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

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 38,10    H 2,89    F 51,25

10

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

19,5 g (31,03 mmooli) näite 13a järgi valmistatud ühendi-  
 15 le, mis on lahustatud 100 ml dimetüülformamiidis, lisatakse portsjonhaaval 1,12 g (37,24 mmooli) naatriumhüdriidi (80% suspensioon mineraalõlis) ja segatakse toatemperatuuril 2 tundi. Seejärel lisatakse 8,24 g (37,24 mmooli) detsüülbromiidi ja segatakse temperatuuril 50 °C üleöö. Lisatakse  
 20 se 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).

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

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 46,88    H 4,85    F 42,02

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

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.

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

10

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 40,72 H 4,61 F 47,60

määratud: C 40,55 H 4,76 F 47,43

15 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 2 g (5,89 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segu lahustatakse 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 100 ml tolueni segus lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel tilkhaaval 9,25 g (100 mmooli) epikloorhüdriini ning jälgitakse, et reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 20 °C. Segatakse temperatuuril 15 °C 2 tundi ja seejärel lisatakse 25 tilkhaaval 4,63 g (50 mmooli) epikloorhüdriini, nagu ülal kirjeldatud. Siis segatakse toatemperatuuril üleöö. Lisatakse 100 ml tolueni ja metüül-tert-butüületrit ning vee faas eraldatakse. Neid ekstraheeritakse kaks korda 100 ml tolueniga. Orgaanilised faasid puhastatakse, kuivatatakse

magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/hekseen/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-hüdroksü-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-tetraasatsüklododekaan

15 6,6 g (19,06 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaanile 60 ml vees lisatakse 6,11 g (152,8 mmooli) naatriumhüdroksiidi. Segule lisatakse tilkhaaval 14 g (19,06 mmooli) näite 13d järgi valmistatud ühendi lahust 80 ml butanooli ja 40 ml 2-propanooli segus

20 ning lahust kuumutatakse autoklaavis temperatuuril 80 °C üleöö. 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

25 jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 12,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

- 5 f) 10-[2-hüdroksü-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-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

10 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.

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

Veesisaldus: 7,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

20 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

- 25 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) pentaerütritmonobensüüleetrile 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 ainet ja pestakse 5 kaks korda 5% soolhappe vesilahusega. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/atsetoon = 25/1).

Saagis: 14,45 g (61% teor. bensüüleetri kohta) värvitut va-  
10 hajut tahket ainet.

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 34,02    H 2,31    F 58,41

15

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 la-  
20 hustatakse 100 ml 2-propanooli ja 100 ml tetrahüdrofuraa-  
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.

25

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-perfluorodetsüül)heksaan

12,5 g (10,64 mmooli) näite 14b järgi valmistatud ühendi ja  
 5 1 g (2,95 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi segule  
 150 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 50 ml tolueni  
 segus lisatakse temperatuuril 10 °C tugeval segamisel tilk-  
 haaval 3,94 g (42,57 mmooli) epikloorhüdriini ja jälgitak-  
 se, et reaktsioonisegu temperatuur ei tõuseks üle 20 °C.  
 10 Segatakse temperatuuril 15 °C 2 tundi ja siis lisatakse  
 tilkhaaval 1,97 g (21,29 mmooli) epikloorhüdriini, nagu ülal  
 kirjeldatud. Seejärel segatakse toatemperatuuril üleöö. Li-  
 satakse 100 ml tolueni ja 100 ml metüül-tert-butüületrit  
 ning veefaas eraldatakse. Veefaasi ekstraheeritakse kaks  
 15 korda 50 ml tolueniga. 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.) värvitut tahket ainet.

20

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 31,09    H 2,19    F 60,10

25

d) 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

5 2,25 g (6,5 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaanile 30 ml vees lisatakse 2,08 g (52 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. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml vees ja pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele 3. Siis ekstraheeritakse kaks korda 100 ml butanooliga. Ühendatud butanoolifaasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 11,9%

20 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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(karboksüme-tüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-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 10 filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

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

Veesisaldus: 8,1%

15 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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-perfluorooktüülsulfo-nüülamino)]-1,4,7-triasaheptaan

20 g (34,17 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendit ja 25 4,33 g (37,59 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahustatakse 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 tilk-

haaval 1,76 g (17,09 mmooli) dietüleentriamiini ja 13,83 g (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 kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/2-propanool = 20/1).

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

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

15

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

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

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

Elemendianalüüs:

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

5 c) 10-[7-hüdrosü-5-asa-4-oksooktaanhape-N,N-bis(3-asa-4-okso-6-asa-6-(perfluorooktüülsulfonüül)oktüül)amiid]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan

10 15 g (11,21 mmooli) näite 15 b järgi valmistatud ühendit ja 1,42 g (12,33 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi lahustatakse 80 ml dimetüülformamiidi ja 30 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 2,54 g (12,33 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund,

15 seejärel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti temperatuurini 0 °C ning lisatakse 4,05 g (40 mooli) trietüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatakse 7,07 g (12,33 mmooli) 10-[2-hüdrosü-3-aminopropüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gado-

20 liiniumkompleksi, mis on lahustatud 30 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse vaakumis kuivaks, jääk lahustatakse 100 ml metanooli ja 50 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil

25 (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).  
 Saagis: 17,76 g (78% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.  
 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

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

5

S 3,24

Näide 16

1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(2-hüdrosü-19,19,20,20,21,  
21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-heptadekafluoro-4,7,10,  
10 13,16-pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dode-  
kaan-gadoliiniumkompleks

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

15

20 g (32,35 mmooli) 1-p-tolueensulfonüüloksü-1H,1H,2H,2H-  
perfluorodekaani (vt näide 7a), 1 g tetrabutüülammooniumve-  
siniksulfaadi, 62,83 g (323,5 mmooli) tetraetüleenglükooli,  
300 ml diklorometaani ja 100 ml 50% naatriumhüdrosiidi se-

20 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.

25

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-pentaoksaheksa-  
kosaan

5 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 epikloor-  
hüdiini, 200 ml diklorometaani ja 50 ml 50% naatriumhüdrok-  
siidi segu segatakse intensiivselt toatemperatuuril 8 tundi.

10 Faasid eraldatakse, veefaasi ekstraheeritakse 100 ml di-  
klorometaaniga, orgaanilised faasid ühendatakse, ekstrahee-  
ritakse 50 ml veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja  
aurutatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikagee-  
lil heksaani ja 5-50% etüülatsetaadi seguga ning saadakse  
15 12,92 g soovitud ühendit õlina.

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 36,00 H 3,78 F 46,20

20

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-tetraasa-  
tsüklododekaan

25

6 g (17,3 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-  
raasatsüklododekaani 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-heptadeka-

fluoro-4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaani lahust 50 ml tetrahydrofuraanis. Segatakse temperatuuril 70 °C üleöö, seejärel aurutatakse vaakumis, jääk lahustatakse 150 ml vees ning pH reguleeritakse 6 N soolhappega väärtusele 3 ja 5 ekstraheeritakse mitu korda butanooliga. Ühendatud ekstraktid aurutatakse vaakumis ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriilgradient). Saadakse 13,71 g soovitud ühendit kollase viskoosse õlina.

10

Elemendianalüüs:

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

15 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-4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

20 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-heptadekafluoro-4,7,10,13,16-pentaoksaheksakosaan)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaani, 50 ml vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse 869 mg (2,397 mmooli) gadoliiniumoksiidi ning 25 kuumutatakse tagasijooksul 5 tundi. Kuum lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis. Saadakse 5,6 g soovitud ühendit klaasja 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

### 5 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-gadoliiniumkompleks

10

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

10 g (37,71 mmooli) 11-bromoundekaanhappe lahusele 150 ml  
15 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 lahusega,  
kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaa-  
20 kumis. Saadakse 21,5 g soovitud ühendit kollase õlina.

Elemendianalüüs:

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

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

25

b) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-(4-asa-2-hüdroksü-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-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliiniumkompleks

5

5 g (7,52 mmooli) näite 17a järgi valmistatud ühendit ja 0,95 g N-hüdroksüsuktsiinimiidi lahustatakse 25 ml dime-tüülformamiidi ja 15 ml kloroformi segus. Temperatuuril 0 °C lisatakse 1,71 g ditsükloheksüülkarbodiimiidi ja segatakse 10 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-hüdroksüpro-püül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-15 dodekaan-gadoliiniumkompleksi, mis on lahustatud 25 ml vees, ja segatakse temperatuuril 20 °C 3 tundi. Aurutatakse kui-vaks, jääk lahustatakse 55 ml metanooli ja 20 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil 20 (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient). Saadakse 6,15 g soovitud ühendit klaasja tahke ainaena, vee-sisaldusega 2,3%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

25 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



Näide 18

1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-[1-(1,2-dihüdrosüetüül)-3-oksa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tridekafluoro]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

5

a) 1-p-tolueensulfonüüloksü-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  
 10 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, mille juures sadestub soovitud ühend. Jääk  
 15 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.

20

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

25

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

5

7,33 g (10 mmooli) 1,4,7-tris(bensüüloksükarbonüül)-10-[2-hüdrosü-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 10 järjestikku 20 ml 50% naatriumhüdrosiidi, 0,5 g tetrabu-tüülammooniumvesiniksulfaati ja 5,18 g (10 mmooli) 1-p-to-lueensulfonüüloksü-1H,1H,2H,2H-perfluorooktaani (vt näide 18a) ning segu segatakse intensiivselt toatemperatuuril üleöö. Faasid eraldatakse, orgaanilist faasi pestakse mitu 15 korda veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja auruta-takse vaakumis. Jääk puhastatakse diklorometaani ja 1-10% etanooli seguga silikageelil kromatografeerimisega. Saadakse 8,02 g ühendit viskoosse õlina.

20 Elemendianalüüs:

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

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

25

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]undekaani-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani lahusele 100 ml 2-propanoolis lisatakse 0,7 g pallaadiumi söel (10%) ja loksutatakse 3 tundi vesinikuatmosfääris. Katalüsaator filtritakse ja lahus aurutatakse vaakumis. Saadakse 4,2 g soovitud ühendit klaasja vahuna.

Elemendianalüüs:

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

d) 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]undekaani-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

15

3,36 g (24,15 mmooli) bromoäädikhapet lahustatakse 50 ml vees ja lisatakse 6 N naatriumhüdroksiidi kuni pH on 7. Temperatuuril 40 °C lisatakse segamisel tilkhaaval samaaegselt 4 g (6,04 mmooli) 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]undekaani-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani lahust 20 ml 2-propanoolis ja nii palju 6 N naatriumhüdroksiidi, et pH püsiks väärtusel 9-10. Seejärel lisatakse poolkontsentreeritud soolhapet kuni pH väärtuseni 1 ja segatakse temperatuuril 60 °C veel 3 tundi. Jahutatakse toatemperatuurini ja lahust ekstraheeritakse mitu korda butanooliga. Orgaaniline ekstrakt aurutatakse ja jääk puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gra-

20

25

dient). Saadakse 3,85 g soovitud ühendit kollase õlina, veesisaldusega 3,9%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

5 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]un-  
10 dekaan-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliinium-  
kompleks

1,59 g (2 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-[1-(1,2-di-  
hüdroksümetüül)-3-oksa-6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-tri-  
15 dekafluoro]undekaan-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani, 25 ml  
vee ja 15 ml etanooli segule lisatakse 363 mg (1 mmool) ga-  
doliiniumoksiidi ning kuumutatakse tagasijooksul 5 tundi.  
Kuum lahus filtritakse, aurutatakse vaakumis ja saadakse  
1,85 g soovitud ühendit klaasja tahke aina, veesisalduse-  
20 ga 4,2%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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

5

a) 1-hüdroksü-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)- benseen

5 g (45,41 mmooli) hüdrokinoonile lisatakse 100 ml atsetooni  
 10 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  
 15 veega, pH reguleeritakse sidrunhappega väärtusele 3 ja  
 ekstraheritakse 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.

20

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 34,55 H 1,63 F 58,07

määratud: C 34,31 H 1,79 F 58,01

25 b) 1-(3,4-epoksü-1-oksabut-1-üül)-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaper-  
 fluoroundets-1-üül)benseen

8 g (14,38 mmooli) 1-hüdroksü-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)benseeni, 0,4 g tetrabutüülammooniumvesinik-

sulfaadi, 1,6 g (17,26 mmooli) epikloorhüdriini, 150 ml diklorometaani ja 30 ml 50% naatriumhüdrosiidi segu segatakse 30 minutit jäävannis, siis intensiivselt toatemperatuuril 5 tundi. Faasid eraldatakse, orgaanilist faasi pestakse veega, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse heksaani ja 5-30% etüülatsetaadi seguga silikageelil kromatografeerimisega ja saadakse 6,6 g soovitud ühendit viskoosse õlina.

10 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 37,27 H 2,41 F 52,75

määratud: C 37,10 H 2,66 F 52,80

c) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-10-{2-hüdrosü-4-oksa-4-[4-  
15 (2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)]fenüül}but-1-  
üül-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

3,46 g (10 mmooli) 1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaani ja 2,5 g naatriumhüdrosiidi lahusele  
20 25 ml vees lisatakse 6,12 g (10 mmooli) 1-(3,4-epoksü-1-ok-  
sabut-1-üül)-4-(2H,2H,3H,3H-1-oksaperfluoroundets-1-üül)-  
benseeni lahus 25 ml tetrahüdrofuraanis ning kuumutatakse  
tagasijooksul 24 tundi, aurutatakse vaakumis, jääk lahustatakse  
100 ml vees, pH reguleeritakse 6 N soolhappega väär-  
25 tusele 3 ja ekstraheeritakse mitu korda butanooliga. Ühendatud  
ekstraktid aurutatakse vaakumis. Jääk puhastatakse  
RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/butanool/atsetonitriil-gradient).  
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

5 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

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. Kuum lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis. Saadakse 15 5,5 g soovitud ühendit klaasja tahke aina, veesisaldusega 4,9%.

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,62    H 3,26    F 29,02    Gd 14,13    N 5,03  
 20 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-  
 25 dinaatriumsool-gadoliiniumkompleks

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

2,953 g (10 mmooli) *N*-*tert*-butüüloksükarbonüülseriinben-  
 5 süülestri (Bachem) lahusele 30 ml kuivas dimetüülformamii-  
 dis lisatakse portsjonhaaval 300 mg (10 mmooli) naatrium-  
 hüdrüüdi (80% õlis). Pärast lahustumist lisatakse 6,072 g  
 (10 mmooli) näite 7a järgi valmistatud tosülaati. Segatakse  
 toatemperatuuril 12 tundi. Seejärel valatakse 500 ml jää-  
 10 vette, produkt lahustatakse diklorometaanis, orgaanilist  
 faasi pestakse veega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja  
 aurutatakse kuivaks. Jääk puhastatakse silikageelil kroma-  
 tografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli po-  
 sitiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse siirupina.  
 15 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

20

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

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



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

Elemendianalüüs:

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

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

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

10

10 ml atsetonitriili ja 20 ml fosfaatpuhvri, pH väärtusega  
8, segule lisatakse 3,777 g (5 mmooli) näite 20b järgi val-  
mistatud aminotrifluoroatsetaati ja 3,523 g (10 mmooli)  
N,N-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-2-(bromoetüül)amiini  
15 ning segatakse intensiivselt toatemperatuuril 2 tundi. See-  
järel eraldatakse puhverfaas, mida ekstraheeritakse 10 ml  
atsetonitriiliga ja lisatakse orgaanilisele faasile. Pär-  
rast 20 ml värske puhvri lisamist segatakse toatemperatuu-  
ril veel 20 tundi. Orgaaniline faas eraldatakse, aurutatakse  
20 ja jääk jaotatakse 100 ml fosfaatpuhvri (pH 8) ja 100 ml  
äädikhappeestri vahel. Orgaanilist faasi pestakse küllas-  
tunud naatriumkloriidi lahusega, kuivatatakse naatriumsul-  
faadiga ja aurutatakse. Soovitud ühend puhastatakse sili-  
kageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan  
25 metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse  
klaasja tahke aina.

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

- 5 d) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(1-karboksü)-1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oksa-perfluorotridetsüül]-3,6,9-triasaunde-kaandihape

25 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule  
 10 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 kuivaks ning lahustatakse 160 ml vee, etanooli ja kloroformi  
 15 10 : 5 : 1 segus. Lahuse pH reguleeritakseioonivaheti IRA 67 (OH<sup>-</sup>-vorm) lisamisega konstantseks (ca 3). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja soovitud ühend saadakse klaasjatanake ainena.

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

20 Veesisaldus: 11,3%

## Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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-triasaundekaandihappedinaatriumsool-gadoliiniumkompleks

5 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) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatakse

10 kuni lahustumiseni. Lahuse pH reguleeritakse naatriumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2. Seejärel lahustatakse, millega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

15 Saagis: 3,489 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 8,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud:	C 28,12	H 2,17	F 30,25	Gd 14,73	N 3,94
20	Na 4,31				
määratud:	C 28,25	H 2,26	F 30,40	Gd 14,85	N 3,99
	Na 4,38				

#### Näide 21

25 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihappemono-N-{etüül-2-amino-[karbonüülmetüülamino-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfonüül)]}amiidmononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

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

5 17,87 g (50 mmooli) dietüleentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi suspendeeritakse 200 ml dimetüülformamiidi ja diklorometaani 4 : 1 segus ning lisatakse tugeval segamisel portsjonhaaval 3,137 g (5 mmooli) [N-(2-aminoetüül)-N-perfluorooktüülsulfonüül]aminoäädikhappe-N-(2-aminoetüül)amiidi  
 10 ja 6,5 g (64,2 mmooli) trietüülamiini segu. Segatakse 5 tundi, aurutatakse kuivaks, lisatakse 300 ml jäävett ja pH reguleeritakse 3 N soolhappe lisamisega väärtusele ca 3. Ekstraheeritakse kaks korda 200 ml butanooliga, orgaanilised lahused ühendatakse ja aurutatakse. Produkt puhastatakse  
 15 RP-kromatograafia abil silikageelil. Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

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

Veesisaldus: 9,7%

20

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

25

b) 3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandi-happemono-N-{etüül-2-amino[karbonüülmetüülamino-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfonüül)]}amiidmononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

5

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

15 Saagis: 3,861 g (kvantitatiivne).

Veesisaldus: 8,4%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

	arvutatud:	C 28,53	H 2,65	F 27,40	Gd 13,34	N 7,13
20		Na 1,95	S 2,72			
	määratud:	C 28,61	H 2,68	F 27,48	Gd 13,40	N 7,08
		Na 1,99	S 2,76			

#### Näide 22

25 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-triasadekaandihappemononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

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-hüdrosüksuktiinimiidi ja 4,13 g (20 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Jäetakse üleöö segama, ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse ja filtraat segatakse 60,1 g (1000 mmooli) etüleendiamiini lahusesse 100 ml diklorometaanis. Jäetakse 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.

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

Elemendianalüüs:

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

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

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

25

2,092 g (10 mmooli) bensüüloksüülarbonüülglütsiini lahustatakse 15 ml diklorometaanis ning lisatakse 1,151 g (10 mmooli) N-hüdrosüksuktiinimiidi ja 2,063 g (10 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi. Jäetakse üleöö segama, ditsüklohek-

süülkarbamiid filtritakse ja aurutatakse kuivaks. Jääk puhastatakse silikageelil kolonnkromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaani ja etanooli segu. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aienena.

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

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-  
15 rogeenitakse 100 ml tetrahüdrofuraani ja etanooli 2 : 1 se-  
gus 0,2 g Pearlmani katalüsaatori (Pd 20%/C) manulusel kuni  
112 ml vesiniku neeldumiseni. Katalüsaator filtritakse,  
pestakse hoolikalt etanooliga ja aurutatakse kuivaks. Soo-  
vitud ühend saadakse klaasja tahke aienena.

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

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-ok-saperfluorononadetsüül)-3,6,9-triasaundekaandihappebis(*tert*-butüülester)

5

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*-butüül-oksükarbonüülmetüül)-2-(bromoetüül)amiini ning segatakse 10 intensiivselt toatemperatuuril 2 tundi. Seejärel eraldatakse 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 15 se 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 gradiendi- 20 ga. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aina.

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

Elemendianalüüs:

arvutatud:	C 45,40	H 5,71	F 27,75	N 6,02
25 määratud:	C 45,47	H 5,78	F 27,68	N 6,10



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-oksaperfluoromonodetsüül)-3,6,9-triasaundekaandihape

5 120 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<sup>-</sup>-vorm) lisamisega konstantseks (ca 3). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainenä.

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

15 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

20

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-triasaundekaandihappemononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

25

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 mmoo-

li) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatakse kuni lahustumiseni. Lahuse pH reguleeritakse naatriumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2, lahus aurutatakse, millega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse koos 5 destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aina.

Saagis: 3,635 g (kvantitatiivne)

Veesisaldus: 7,9%

10 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

15

Näide 23

3,6,9-tris(karboksümetüül)-3,6,9-triasaundekaandihap-  
bis{N-[2-aminoetüül-(N-etüül-N-perfluorooktüülsulfonüül)]-  
amiid}

20

a) N-etüül-(2-bensüüloksükarbonüülaminoetüül)perfluoro-  
oktüülsulfoonhappeamiid

5,272 g (10 mmooli) perfluorooktüülsulfoonhappe-N-etüül-  
25 amiidi lahustatakse 30 ml dimetüülformamiidis. Niiskuskind-  
lates tingimustes lisatakse 330 mg (11 mmooli) naatriumhüd-  
riidi (80% õlis). Pärast gaasi eraldumise lõppemist lisa-  
takse tilkhaaval 2,093 g (10 mmooli) N-bensüüloksükarbo-  
nüülasiridiini lahust. Segu valatakse 300 ml jäävette,

ekstraheeritakse diklorometaaniga, orgaanilist lahust pestakse veega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil diklorometaani ja metanooli seguga. Soovitud ühend on klaasjas tahke

5 aine.

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

Elemendianalüüs:

	arvutatud:	C 34,10	H 2,43	F 45,85	N 3,98	S 4,55
10	määratud:	C 34,00	H 2,49	F 45,97	N 4,06	S 4,49

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

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

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

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

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

5 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 lisatakse segamisel portsjonhaaval 1,787 g (5 mmooli) dietüüleentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi. Segatakse üleöö, 10 siis aurutatakse, lisatakse vett, pH reguleeritakse 3 N soolhappega väärtusele ca 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 100 ml butanooliga. Orgaanilised lahused ühendatakse, aurutatakse ja puhastatakse RP-kromatograafia abil silikageelil. Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend 15 saadakse klaasja tahke aina.

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

Veesisaldus: 9,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

20 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

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

25

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-



aurutatakse, lisatakse 20 ml vett, pH reguleeritakse väärtusele ca 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 3 N soolhappega 150 ml butanoolis. Orgaanilised lahused ühendatakse, aurutatakse ja jääk kromatografeeritakse silikageelil RP-18. 5 Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainena.

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

Veesisaldus: 7,1%

10 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-  
15 bis{N-<2-aminoetüül[glükoolhappe-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüüleeter)amiid]>amiid}-gadoliiniumkompleks

100 ml destilleeritud vee, 50 ml etanooli ja 20 ml kloroformi segule lisatakse 4,798 g (3 mmooli, arvestades 7,1%  
20 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  
25 veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainena.

Saagis: 5,285 g (kvantitatiivne)

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

### 5 Näide 25

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

- 10 a) N-bensüüloksükarbonüülglütsiin-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 diklorome-  
 15 taanis ning lisatakse 1,726 g (15 mmooli) N-hüdrosüsukt-  
 siinimiidi, 3,095 g (15 mmooli) ditsükloheksüülkarbodiimiidi  
 ja 3,138 g (15 mmooli) N-bensüüloksükarbonüülglütsiini (Bac-  
 hem). Segatakse üleöö, ditsükloheksüülkarbamiid filtritak-  
 se, aurutatakse ja puhastatakse kolonnkromatograafia abil  
 20 silikageelil. Eluendiks on diklorometaani ja etanooli segu.  
 Soovitud ühend saadakse tahke ainena.

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

Elemendianalüüs:

25 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

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 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.)

10

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

15 c) 3,9-bis(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-6-N-[1H,1H,2H,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*-butüüloksükarbonüülmetüül)-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 lisamist segatakse toatemperatuuril veel 20 tundi. Orgaaniline 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. Soovitud ühend puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

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

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

10

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

100 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule  
15 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<sup>-</sup>-vorm)  
20 lisamisega reguleeritakse pH väärtusele ca 3 (konstantne pH). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja saadakse soovitud ühend klaasja tahke ainaena.

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

Veesisaldus: 10,9%

25

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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-triasaundekaandihapenaatriumsool-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 ku-  
 10 ni lahustumiseni. Seejärel reguleeritakse lahuse pH naatriumhüdroksiidi lisamisega väärtusele 7,2. Lahus aurutatakse. Sellega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse kaks korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

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

3,6,9-tris(karboksümetüül)-4-[N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodetsüüloksü)bensüül]-3,6,9-triasaundekaandihape

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

50 ml kuivale dimetüülformamiidile lisatakse 6,131 g  
 10 (5 mmooli) 3,6,9-tris(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-4-(4-hüdroksübensüül)-3,6,9-triasaundekaandihappedi(*tert*-butüülestrit), valmistatud PCT WO 88/07521 järgi, ning niiskuskindlates tingimustes lisatakse segamisel portsjonhaaval 150 g (5 mmooli) naatriumhüdriidi (80% õlis). Pärast lahustumist lisatakse 3,092 g (5 mmooli) näite 7a järgi valmistatud tosülaati. Segatakse temperatuuril 40 °C 12 tundi. Siis valatakse 500 ml jäävette, ühend lahustatakse diklorometaanis, orgaanilist lahust pestakse veega, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse kuivaks. Jääk puhastatakse  
 20 se silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaani, 2-propanooli ja heksaani 20 : 1 : 5 segu. Soovitud ühend saadakse amorfse tahke ainaena.

Saagis: 5,015 g (81,8% teor.)

## 25 Elemendianalüüs:

arvutatud:	C 49,96	H 5,92	F 26,34	N 3,43
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-perfluorodetsüüloksü)bensüül]-3,6,9-triasaundekaandihape

3,678 g (3 mmooli) näite 26a järgi valmistatud ühendit  
 5 lahustatakse 100 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani  
 2 : 1 segus ning segatakse toatemperatuuril üleöö. Auruta-  
 takse kuivaks ja trifluoroäädikhappe jääk eraldatakse des-  
 tillatsioonil koos etanooliga. Jääk lahustatakse 160 ml vee,  
 etanooli ja kloroformi 10 : 5 : 1 segus. pH väärtus regulee-  
 10 ritakseioonivaheti IRA-67 (OH<sup>-</sup>-vorm) lisamisega väärtusele  
 ca 3 (konstantne pH). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja  
 soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

Saagis: 2,357 g (83,1% teor.)

Veesisaldus: 11,3%

15

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

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

60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse  
 25 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 ku-  
 ni lahustumiseni. Seejärel reguleeritakse lahuse pH naat-

riumhüdroksiidi lisamisega väärtusele 7,2 ja aurutatakse. Sellega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse kaks korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainaena.

5 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
10		Na 4,02				
	määratud:	C 32,44	H 2,43	F 28,30	Gd 13,66	N 3,71
		Na 4,10				

#### Näide 27

15 10-[(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üül-karbonüülmetüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloododekaan-gadoliiniumkompleks

a) 1-perfluorooktüülsulfonüülpiperasiin

20

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  
25 diklorometaaniga. Orgaaniline faas kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/2-propanool = 25/1).

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

## 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

## 5 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 diklo-  
 rometaanis. Temperatuuril -10 °C lisatakse 30 minuti jooksul  
 10 tilkhaaval 9,1 g (44,9 mmooli) bromoatsetüülbromiidi ja se-  
 gatakse temperatuuril 0 °C 2 tundi. Lahus valatakse 200 ml  
 2 N soolhappesse ja segatakse hoolikalt läbi. Orgaaniline  
 faas eraldatakse, kuivatatakse magneesiumsulfaadiga ja auru-  
 tatakse vaakumis. Jääk kromatografeeritakse silikageelil  
 15 (eluent: diklorometaan/atsetoon = 20/1).

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

## Elemendianalüüs:

20 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

c) 10-[(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üül-karbo-  
nüülmetüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetra-  
asatsükloodekaan

5 17,78 g (20 mmooli) näite 27b 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. Keede-  
10 ritakse tagasijooksul 12 tundi. Anorgaanilised soolad filt-  
100 ml vees ja pH reguleeritakse 5 N soolhappega väärtuse-  
le 3. Ekstraheeritakse kaks korda 150 ml butanooliga. Ühen-  
datud orgaanilised faasid aurutatakse vaakumis kuivaks ja  
jääd puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: ve-  
15 si/butanool/atsetonitriil-gradient).

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

Veesisaldus: 8,5%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

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

d) 10-[(perfluorooktüülsulfonüül)piperasiin-1-üül-karbo-  
nüülmetüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetra-  
25 asatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

10 g (10,47 mmooli) näite 27c järgi valmistatud ühendit la-  
hustatakse 50 ml vee ja 20 ml etanooli segus ning lisatakse  
1,9 g (5,23 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse tempera-

tuuril 80 °C 4 tundi. Lahus filtritakse ja aurutatakse vaakumis kuivaks.

Saagis: 12,2 g (kvantitatiivne)

Veesisaldus: 5,1%

5

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

10 Näide 28

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

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

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

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



## 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

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

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 20%/C) manulusel kuni 224 ml vesiniku neeldumiseni. Katalüsaator filtritakse, pestakse hästi etanooliga ja aurutatakse kuivaks. Soovitud ühend saadakse amorfse tahke ainenä.

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

15

## 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

- 20 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 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 lisatak-

se 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, kuivatatakse naatriumsulfaadiga ja aurutatakse. Soovitud ühend puhastatakse silikageelil kromatografeerimisega. Eluendiks on diklorometaan metanooli positiivse gradiendiga. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke aina.

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

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

15

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

20 100 ml trifluoroäädikhappe ja diklorometaani 2 : 1 segule 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, 25 etanooli ja kloroformi 10 : 5 : 1 segus. Ioonivaheti IRA-67 (OH<sup>-</sup>-vorm) lisamisega reguleeritakse pH väärtusele ca 3 (konstantne pH). Filtritakse kiiresti, aurutatakse ja soovitud ühend saadakse klaasja tahke aina.

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

Veesisaldus: 10,9%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 33,59 H 3,25 F 34,74 N 6,03 S 3,45  
 5 määratud: C 33,69 H 3,36 F 34,82 N 6,10 S 3,38

e) 3,9-bis(karboksümetüül)-6-[(4-perfluorooktüülsulfonüül)-  
 piperasiin-1-karbonüülmetüül]-3,6,9-triasaundekaandi-  
 happemononaatriumsool-gadoliiniumkompleks

10

60 ml destilleeritud vee ja 30 ml etanooli segule lisatakse  
 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 mmoo-  
 15 li) gadoliiniumoksiidi. Pärast lisamise lõpetamist segatak-  
 se kuni lahustumiseni. Siis reguleeritakse lahuse pH naat-  
 riumhüdrosiidi lisamisega väärtusele 7,2 ja aurutatakse.  
 Sellega kaasneb tugev vahutamine. Jääk destilleeritakse kaks  
 korda koos destilleeritud veega. Soovitud ühend saadakse  
 20 klaasja tahke ainaena.

Saagis: 3,678 g (kvantitatiivne)

Veesisaldus: 9,2%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

25 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

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

5

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

5,683 g (10 mmooli) näite 27a järgi valmistatud ühendit ja  
10 1,518 g (15 mmooli) trietüülamiini lahustatakse 30 ml kuivas  
dimetüülformamiidis ning niiskuskindlates tingimustes lisa-  
takse segamisel portsjonhaaval 1,787 g (5 mmooli) dietü-  
leentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi. Segatakse üleöö,  
aurutatakse, lisatakse vett, pH reguleeritakse 3 N soolhap-  
15 pega väärtusele ca 3 ja ekstraheeritakse kaks korda 100 ml  
butanooliga. Orgaanilised lahused puhastatakse, aurutatakse  
ja puhastatakse kromatograafia abil RP-18 silikageelil.  
Eluendiks on vesi ja tetrahüdrofuraan. Soovitud ühend saa-  
dakse klaasja tahke ainenä.

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

Veesisaldus: 9,8%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

25 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

5 120 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  
10 kuni lahustumiseni, aurutatakse, millega kaasneb tugev vahutamine, ja jääk destilleeritakse koos destilleeritud veega. Destillatsioon korratakse kaks korda. Soovitud ühend saadakse klaasja tahke ainena.

Saagis: 7,191 g (kvantitatiivne)

15 Veesisaldus: 8,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

S 3,89

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

S 3,88

Näide 30

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

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-estrit. 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 aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri segus.

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

10

Elemendianalüüs:

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

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

15 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 diklorometaanis 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.

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

c) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüül-sulfonüül-oktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-gadoliiniumkompleks

5 12,16 g (17,09 mmooli) näite 30b järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksü-suktsiinimiidi 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, 10 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-hüdroksüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-15 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-kromatog-20 raafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 16,82 g (71% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.  
Veesisaldus: 8,6%

25 Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

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

d) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüül-sulfonüül-oktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan

5 11,1 g (8,76 mmooli) näite 30c 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. Jahutatakse temperatuurini 0 °C ja sadestunud gadoliiniumoksalaat filtritakse. Filtraat  
10 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%

15

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

20 e) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorooktüül-sulfonüül-oktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-dodekaan-üterbiumkompleks

5,64 g (5,07 mmooli) näite 30d järgi valmistatud ühendile  
25 100 ml vee ja 50 ml etanooli segus lisatakse 1,33 g (2,53 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%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,58 H 4,24 F 25,17 N 6,55 S 2,50  
 5 Yb 13,49  
 määratud: C 35,43 H 4,37 F 25,05 N 6,48 S 2,39  
 Yb 13,35

f) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-16-asa-16-(perfluorook-  
 10 tüülsulfonüüloktadetsüül)]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-  
 1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-düsproosiumkompleks

5,64 g (5,07 mmooli) näite 30d järgi valmistatud ühendile  
 100 ml vee ja 50 ml etanooli segus lisatakse 0,95 g  
 15 (2,53 mmooli) düsproosiumoksiidi ning segatakse temperatuu-  
 ril 80 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraat aurutatak-  
 se vaakumis kuivaks.

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

20 Veesisaldus: 9,1%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

arvutatud: C 35,87 H 4,28 F 25,38 N 6,60 S 2,52  
 Dy 12,77  
 25 määratud: C 35,69 H 4,39 F 25,18 N 6,49 S 2,43  
 Dy 12,70

Näide 31

a) 11,11,11,10,10,9,9,8,8,7,7-tridekafluoro-3-oksaunde-  
kaanhappe-*tert*-butüülester

5

27,57 g (75,73 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli  
ja 2,57 g (7,57 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi  
segule 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi vesilahuse ja 200 ml  
tolueeni segus lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segami-  
10 sel tilkhaaval 19,51 g (100 mmooli) bromoäädihappe-*tert*-bu-  
tüülestrit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, orgaanili-  
ne faas eraldatakse ja veefaasi ekstraheeritakse kaks korda  
50 ml tolueeniga. 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-oksaunde-  
kaanhape

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.

Elemendianalüüs:

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

määratud: C 28,36 H 1,60 F 58,62

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

7,21 g (17,09 mmooli) näite 31b järgi valmistatud ühendit ja  
1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdroksüsuksiinimiidi lahustatakse  
15 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus. Tempera-  
tuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsükloheksüül-  
karbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, see-  
järel toatemperatuuril 3 tundi. Jahutatakse uuesti tempe-  
ratuurini 0 °C ning lisatakse 5,19 g (51,27 mmooli) tri-  
20 etüülamiini ja 50 ml 2-propanooli segu. Seejärel lisatak-  
se 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpropüül)-  
1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-  
gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml  
vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse  
25 kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja 100 ml klo-  
roformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse.  
Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatog-  
raafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-  
gradient).

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

Veesisaldus: 6,4%

Elemendianalüüs (veevaba aine kohta):

5 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

Näide 32

10 a) 15,15,15,14,14,13,13,12,12,11,11,10,10,9,9,8,8-7,7-hen-  
eikosaflooro-3-oksapentadekaanhappe-tert-butüülester

42,72 g (75,73 mmooli) 1H,1H,2H,2H-perfluorooktaan-1-ooli  
ja 2,57 g (7,57 mmooli) tetrabutüülammooniumvesiniksulfaadi

15 segule 300 ml 60% kaaliumhüdrosiidi ja 200 ml tolueeni  
segus lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel tilk-  
haaval 19,51 g (100 mmooli) bromoäädikhappe-tert-butüülester-  
rit. Segatakse temperatuuril 0 °C 1 tund, orgaaniline faas  
eraldatakse ja veefaasi ekstraheeritakse kaks korda 50 ml  
20 tolueeniga. Ühendatud orgaanilised ekstraktid kuivatatakse  
naatriumsulfaadiga ja aurutatakse vaakumis. Jääk kromatog-  
rafeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan).

Saagis: 42,12 g (82% teor.) värvitut õli.

25 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 31,87 H 2,23 F 58,82

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-  
eikosaflooro-3-oksapentadekaanhappe-tert-butüülester

35,87 g (52,88 mmooli) näite 1a järgi valmistatud ühendit  
5 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.

10 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 27,03 H 1,13 F 64,12

määratud: C 26,91 H 1,20 F 64,02

c) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,  
15 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19,19-hen-  
eikosafloorononadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-  
1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-  
dekaan-gadoliiniumkompleks

20 10,63 g (17,09 mmooli) näite 32b järgi valmistatud ühendit  
ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi lahusta-  
takse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus.  
Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsük-  
loheksüülkarbodiimiidi ja segatakse temperatuuril 0 °C 1  
25 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 lisa-  
takse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpro-  
püül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-

dekaan-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: 14,73 g (69% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 5,7%

10

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

15 Näide 33

a) N-(2-bromopropionüül)glütsiinbensüülester

100 g (296,4 mmooli) glütsiinbensüülester-p-tolueensulfoon-  
 20 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 toa-  
 25 temperatuuril 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 diisopropüüleetris.

Saagis: 68,51 g (75% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Sulamistemperatuur: 69-70 °C

5

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

10 b) 1-[4-(bensüüloksükarbonüül)-1-metüül-2-okso-3-asabu-  
tüül]-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  
15 (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 kromatogra-  
20 feeritakse silikageelil (eluent: kloroform/metanool/25% ammoniaagi vesilahus = 10/5/1).

Saagis: 40 g (63% teor. 1a järgi) helekollast viskooset õli.

25 Elemendianalüüs:

arvutatud: C 61,36    H 8,50    N 17,89

määratud: C 61,54    H 8,68    N 17,68

c) 10-[4-(bensüüloksükarbonüül)-1-metüül-2-okso-3-asabutüül]-1,4,7-tris(*tert*-butüüloksükarbonüülmetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan (naatriumbromiidkompleks)

5 20 g (51,08 mmooli) näite 1b järgi valmistatud ühendi ja 17,91 g (169 mmooli) naatriumkarbonaadi segule 300 ml atsetonitriilis lisatakse 33 g (169 mmooli) bromoäädikhapete *tert*-butüülestrit ning segatakse temperatuuril 60 °C 24 tundi. Jahutatakse temperatuurini 0 °C, soolad filtritakse ja 10 filtraat aurutatakse kuivaks. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: äädikhapetüülester/etanol = 15/1). Ühendit sisaldavad fraktsioonid aurutatakse ja jääk kristallitakse 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-tetraasatsüklododekaan (naatriumbromiidkompleks)

25 30 g (35,85 mmooli) näite 1c järgi valmistatud ühendit lahustatakse 500 ml 2-propanoolis ja lisatakse 3 g palladiumkatalüsaatorit (10% Pd/C). Hüdrogeenitakse toatemperatuuril üleöö. Katalüsaator filtritakse, filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks ja kristallitakse atsetoonis.



153

Saagis: 22,75 g (85% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

Sulamistemperatuur: 225 °C (lag.)

Elemendianalüüs:

5	arvutatud:	C 49,86	H 7,69	N 9,38	Na 3,07	Br 10,71
	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-perfluorooktüül-sulfonüülpiperasiin-1-üül}pentüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan

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 tundi, seejärel toatemperatuuril 12 tundi. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk lahustatakse 150 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatemperatuuril 12 tundi. Aurutatakse kuivaks, 20 jääk lahustatakse vees ja pH reguleeritakse 10% naatriumhüdrosiidi vesilahusega väärtusele 3,2. Puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/atsetonitriil/tetrahüdrofuraan-gradient).

Saagis: 9,67 g (63% teor.) hügrokoopset tahket ainet.

25 Veesisaldus: 10,5%

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-perfluorooktüül-sulfonüülpiperasiin-1-üül}pentüül]-1,4,7-tris(karbok-sümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliinium-kompleks

5

5 g (4,87 mmooli) näite 33e järgi valmistatud ühendit lahustatakse 60 ml vees ja lisatakse 0,883 g (2,44 mmooli) gadoliiniumoksiidi. Segatakse temperatuuril 90 °C 3 tundi. Lahus filtritakse ja filtraat lüofiliseeritakse.

10 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

15

Gd 13,33

määratud: C 31,37 H 3,35 N 8,18 F 27,19 S 2,92

Gd 13,05

Näide 34

20

a) 4-perfluorooktaansulfonüülpiperasiin-1-üülpentaan-diamhape

25

11,41 g (100 mmooli) glutaarhappeanhüdriidi suspensioonile 100 ml tetrahüdrofuraanis lisatakse temperatuuril 0 °C tugeval segamisel tilkhaaval 10,62 g (105 mmooli) trietüülamiini ja 59,67 g (105 mmooli) näite 27a järgi valmistatud ühendit 50 ml tetrahüdrofuraanis ning jäetakse toatemperatuurile 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  
kristallitakse 2-propanooli ja etüülatsetaadi segus.

5 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

määratud: C 29,90 H 2,18 N 4,07 F 47,42 S 4,79

10

b) 10-[2-hüdroksü-4-asa-5,9-diokso-9-{4-(perfluorooktüül)-  
piperasiin-1-üül}nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-  
1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-  
dekaan-gadoliiniumkompleks

15

11,66 g (17,09 mmooli) näite 34a 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) ditsük-

20 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 lisa-

25 takse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdroksüpro-

püül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklo-

dodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahus-

tatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi.

Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja

100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filt-

ritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 16,7 g (73% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

5 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

10 määratud: C 32,75    H 3,68    F 25,88    Gd 12,55    N 7,84  
S 2,63

#### Näide 35

15 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: 25 diklorometaan/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

määratud: C 30,49 H 1,30 N 2,42 S 5,50 F 54,90

5 b) N-bensüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhappe-  
tert-butüülester

22,4 g (37,94 mmooli) näite 35a järgi valmistatud ühendit ja  
15,73 g (113,8 mmooli) kaaliumkarbonaati suspendeeritakse  
10 200 ml atsetoonis ning temperatuuril 60 °C lisatakse tilk-  
haaval 14,8 g (75,87 mmooli) bromoäädikhappe-tert-butüüleste-  
rit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filtri-  
takse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kroma-  
tografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorome-  
15 taan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate frakt-  
sioonide 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

c) N-bensüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhape  
25

20 g (28,43 mmooli) näite 35b järgi valmistatud ühendit la-  
hustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toa-  
temperatuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk  
kristallitakse metanooli ja eetri segus.

Saagis: 17,48 g (95% teor.) värvitut kristalset tahket ainet.

Elemendianalüüs:

5 arvutatud: C 31,54 H 1,56 N 2,16 S 4,95 F 49,89  
 määratud: C 31,38 H 1,70 N 2,05 S 4,87 F 49,71

d) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüül-  
 sulfonüül)-8-fenüüloktüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-  
 10 1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks

11,06 g (17,09 mmooli) näite 35c järgi valmistatud ühendit ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi lahustatakse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus.  
 15 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 lisa-  
 20 takse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpropüül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Aurutatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja  
 25 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filtritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atsetonitriil-gradient).

Saagis: 16,49 g (75% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 6,5%

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,95    H 3,18    N 6,99    S 2,67    F 26,85  
 5                    Gd 13,07  
 määratud: C 33,81    H 3,24    N 6,82    S 2,54    F 26,64  
                   Gd 12,91

Näide 36

10

a) N-detsüülperfluorooktaansulfoonamiid

10,62 g (105 mmooli) trietüülamiini ja 15,73 g (100 mmooli) detsüülamiini 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 aurustatakse. Jääk kromatografeeritakse silikageelil (eluent: diklorometaan/metanool = 4/1).

20 Saagis: 43,48 g (68% teor.) värvitut viskooset vedelikku.

Elemendianalüüs:

25 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-  
tert-butüülester

24,26 g (37,94 mmooli) näite 36a järgi valmistatud ühendit  
5 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) bromoäädikhappe-tert-butüül-  
estrit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad  
filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk  
10 kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklo-  
rometaan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate  
fraktsioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja  
eetri segus.

Saagis: 24,87 g (87% teor.) vahajat värvitut tahket ainet.

15

Elemendianalüüs:

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

20 c) N-detsüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül) aminoäädikhape

20 g (26,54 mmooli) näite 36b järgi valmistatud ühendit la-  
hustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatem-  
peratuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kris-  
25 tallitakse metanooli ja eetri segus.

Saagis: 17,22 g (93% teor.) värvitut kristalset tahket  
ainet.



## Elemendianalüüs:

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

- 5 d) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüül-sulfonüül)heptadetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

11,92 g (17,09 mmooli) näite 36c järgi valmistatud ühendit  
 10 ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdrosüsuktsiinimiidi 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  
 15 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  
 20 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-  
 25 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 päe-  
15 va, 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)aminoäädikhappe-  
tert-butüülester

22,13 g (37,94 mmooli) näite 37a järgi valmistatud ühendit  
5 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) bromoäädikhappe-tert-butüül-  
estrit. Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad  
filtritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk  
10 kromatografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklo-  
rometaan/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.

15

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

20 c) N-heksüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)aminoäädikhape

20 g (28,43 mmooli) näite 37b järgi valmistatud ühendit la-  
hustatakse 200 ml trifluoroäädikhappes ja segatakse toatem-  
peratuuril üleöö. Aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kris-  
25 tallitakse 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

määratud: C 29,87 H 2,70 N 2,05 S 4,84 F 50,17

- 5 d) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüül-sulfonüül)tridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

10,96 g (17,09 mmooli) näite 37c järgi valmistatud ühendit  
 10 ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdrosüsuktsiinimiidi 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  
 15 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)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud 50 ml  
 20 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/atseto-  
 25 nitriil-gradient).

Saagis: 16,46 g (75% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

Veesisaldus: 6,8%

## 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

5                   Gd 13,03

Näide 38

- a) 11-[N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül)amino]heksaan-  
 10       happebensüülester

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-  
 15 haaval 21,64 g (75,87 mmooli) 6-bromoheksaanhappebensüülesterit.  
 Segatakse temperatuuril 60 °C 3 tundi. Soolad filt-  
 ritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk kro-  
 matografeeritakse silikageelil (eluent: heksaan/diklorome-  
 taan/atsetoon = 10/10/1). Pärast ühendit sisaldavate frakt-  
 20 sioonide aurutamist kristallitakse jääk metanooli ja eetri  
 segus.

Saagis: 25,26 g (91% teor.) värvitut kristalset pulbrit.

## Elemendianalüüs:

25 arvutatud: C 37,77    H 3,03    N 1,91    S 4,38    F 44,15

määratud: C 37,61    H 3,18    N 1,84    S 4,27    F 44,01

b) 11-[N-etüül-N-(perfluorooktüülsulfonüül) amino]heksaan-  
hape

20 g (27,34 mmooli) näite 38b järgi valmistatud ühendit la-  
5 hustatakse 300 ml 2-propanooli ja 200 ml diklorometaani se-  
gus ning lisatakse 3 g pallaadiumkatalüsaatorit (10% Pd/C).  
Hüdrogeenitakse toatemperatuuril üleöö. Katalüsaator filt-  
ritakse ja filtraat aurutatakse vaakumis kuivaks. Jääk  
kristallitakse eetri ja heksaani segus.

10 Saagis: 16,13 g (92% teor.) värvitut kristalset tahket  
ainet.

Elemendianalüüs:

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

15 määratud: C 29,81 H 2,70 N 2,09 S 4,93 F 50,14

d) 10-[2-hüdrosü-4-asa-5-okso-11-asa-11-(perfluorooktüül-  
sulfonüül) tridetsüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-  
1,4,7,10-tetraasatsükloodekaan-gadoliiniumkompleks

20

10,96 g (17,09 mmooli) näite 38b järgi valmistatud ühendit  
ja 1,97 g (18,79 mmooli) N-hüdrosüsuksiinimiidi lahusta-  
takse 50 ml dimetüülformamiidi ja 50 ml kloroformi segus.  
Temperatuuril 0 °C lisatakse 3,88 g (18,79 mmooli) ditsük-  
25 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 lisa-  
takse 10,78 g (18,79 mmooli) 10-(3-amino-2-hüdrosüpro-

püül)-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasatsükloodo-  
dekaan-gadoliiniumkompleksi (WO 95/17451), mis on lahustatud  
50 ml vees, ja segatakse toatemperatuuril 3 tundi. Auru-  
tatakse kuivaks, jääk lahustatakse 200 ml metanooli ja  
5 100 ml kloroformi segus ning ditsükloheksüülkarbamiid filt-  
ritakse. Filtraat aurutatakse kuivaks ja puhastatakse RP-  
kromatograafia abil (RP-18/eluent: vesi/1-propanool/atseto-  
nitriil-gradient).

Saagis: 15 g (69% teor.) värvitut klaasjat tahket ainet.

10 Veesisaldus: 5,9%

Elemendianalüüs:

arvutatud: C 33,11 H 3,70 N 7,02 S 2,68 F 26,98

Gd 13,14

15 määratud: C 33,01 H 3,83 N 6,91 S 2,49 F 26,83

Gd 13,05

### Näide 39

#### Kontrastainete vere kaudu eraldumise kineetika

20

Kontrastainete vere kaudu eraldumise kineetikat uuriti rot-  
tidel (Han. Wistar, Schering SPF, kehamassiga  $\approx$  250 g). Sel-  
leks määrati aine kontsentratsioon veres ICP-AES abil (ba-  
seeruvalt Gd- või Dy-sisaldusel) ajavahemikus 300 minutit  
25 p.i. pärast ühekordset intravenooset aine (annus: 50-  
100  $\mu$ mooli Me kehamassi kg kohta) manustamist (läbi kau-  
daalveeni). Farmakoloogilised parameetrid: jaotumisruumalad  
(Vss), täielik puhastus (CL<sub>tot</sub>) ja eraldumispoolväärtus ( $t_{\beta}$ )  
arvutati spetsiaalse arvutiprogrammi abil (TOPFIT 2,0; Tho-

mae, Schering, Gödecke), kusjuures aluseks võeti ühe- või kaheosaline võrdlus-jaotusmudel.

Võrreldes Dy-DTPA-ga (Magnevist®i düsproosiumanaloo) näi-  
5 tasid leiutisekohased fluoriühendid (näiteks 1c) oluliselt aeglasemat eraldumist verest ja peale selle väiksemaid jaotumisruumalasiid (vaata samuti joonis 1 ja tabel 1).

On kindlaks tehtud, et need ühendid on veres üllatavalt  
10 pikka aega ja on selle tõttu *blood-pool-reagendina* sobivad, näiteks sobivate tehnikate abil veresoonte kujutamisel ka suhteliselt väikeste annustena  $\leq 50 \mu\text{mooli Gd}$  kehamassi ki-  
logrammi kohta.

15 Joonis 1:

Dy-DTPA (annus:  $100 \mu\text{mooli Dy}$  kehamassi kg kohta,  $n = 3$ ) ja  
näite 1c leiutisekohaste fluoriühendite (annus  $50 \mu\text{mooli Gd}$   
kehamassi kg kohta,  $n = 2$ ) eraldumine verest (% süstitud an-  
20 nusest) pärast ühekordset intravenooset aine manustamist rottidele (Han Wistar, Schering SPF, kehamassiga  $\approx 250 \text{ g}$ ).

Gd- ja Dy-sisaldus veres määrati ICP-AES abil.



Tabel 1

Dy-DTPA ja näite 1c leiutisekohaste fluoriühendite farmakokineetilised parameetrid: jaotumisruumalad (Vss), kogukliirens (CLtot) ja eraldumispoolväärtus ( $t\beta$ ) (arvutatud 5 TOPFIT 2,0ga; ühe- või kaheosaline jaotusmudel)

	Vss (l/kg)		CLtot (ml/(min·kg))		$t\beta$ (min)	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
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

10

MEAN - keskväärtus

SD - standardhälve

Teisi üksikasju vaata joonise 1 tekstist.

15 Näide 40Lümfisõlmede rikastamine merisigadel

Erinevaid fluorisisaldavaid gadoliinium- ja mangaankomplekse uuriti 90 minutist kuni 24 tunnini pärast subkutaanset 20 manustamist (2,5-10  $\mu$ mooli üldgadoliiniumi / kehamassi kg, tagakäpp s.c.) stimuleeritud merisigadel (täielik Freundi stimulaator; igaühele 0,1 ml i.m. paremasse ja vasakusse reie- ja säärelihasesse; 2 nädalat enne prooviainete manustamist) nende lümfisõlmede rikastumise suhtes kolmes üks- 25 teisele järgnevas lümfisõlme piirkonnas (popliitne, ingvi-naalne, iliakaalne). Seejuures saadi järgnevalt tabelis 2 esitatud tulemused (gadoliiniumi kontsentratsiooni määramine ICP-AES abil).

Tabel 2

5 näi- de nr	Lümfisõl- mede võtmise aeg (annus)	Gadoliiniumi või mangaani kontsentratsioon kolmes üksteisele järgnevas lümfisõlmede piirkonnas [ $\mu$ mooli/l] [% annus/g kude]			
		popliitne	ingvinaalne	iliakaalne	suhe
1c)	4 h (2,5 $\mu$ mooli/kg)	120 $\mu$ mooli/l 17,2%	29 $\mu$ mooli/l 4,2%	40 $\mu$ mooli/l 5,6%	10 : 2,4 : 3,3
2c)	4 h (10 $\mu$ mooli/kg)	435 $\mu$ mooli/l 10,5%	84 $\mu$ mooli/l 2,0%	150 $\mu$ mooli/l 3,6%	10 : 2,0 : 3,5
10 1e)	90 min (10 $\mu$ mooli/kg)	559 $\mu$ mooli/l 15,0%	224 $\mu$ mooli/l 6,0%	290 $\mu$ mooli/l 7,8%	10 : 4,0 : 5,2
3c)	90 min (10 $\mu$ mooli/kg)	880 $\mu$ mooli/l 21,4%	277 $\mu$ mooli/l 6,7%	339 $\mu$ mooli/l 8,3%	10 : 3,1 : 3,9

Tabel 2 näitab, et täheldatakse kõrget kontrastaine rikas-  
15 tumist üle kolme üksteisele järgnevas lümfisõlmede piir-  
konnas.

#### Näide 41

Lümfisõlmede kujutamine (MRT) pärast interstitsiaalset  
20 kontrastaine manustamist

Pilt 1 näitab MR-ülesvõtteid popliitsetest ja ingvinaalse-  
test lümfisõlmedest enne (vasak pool: eelkontrast) kui ka  
120 minutit pärast (parem pool) näite 2c Gd-kompleksi  
25 (joonisel kujutatud Gd-DO3A-g-aminoamidperfluorooktüület-

rina) ( $10 \mu\text{mooli Gd} / \text{kehamassi kg}$ ) subkutaanset manustamist (merisead, tagakäpp, varbavahe). Rõhutatud  $T^1$ -ga spinnkaja-ülesvõtted (TR 400 ms, TE 15 ms) näitavad tugevat signaali suurenemist süstitud (sirge nool) popliitsetes ja ingvi-  
5 naalsetes lümfisõlmedes võrrelduna mittesüstitud (köver nool) kehapoolega või eelkontrast-pildiga.

#### Näide 42

##### Kontrastaine eraldumine pärast i.p. manustamist

10

Pärast leiutisekohase perfluoritud gadoliiniumkompleksi manustamist ( $100 \mu\text{mooli üldgadoliiniumi} / \text{kehamassi kg}$ ) roti intraperitoneaalruumi uuriti 14 päeva pärast manustamist metalli säilumist maksas kui ka ülejäänud kehas. Selles kat-  
15 ses kasutati fluorisisaldavat ühendit 2c. Pärast 14 päeva p.i. oli gadoliiniumi kontsentratsioon maksas 0,22% ja ülejäänud kehas 1,1% kasutatud annusest.

Sellega võrreldes ei eraldu Gd-DTPA-polülüsiin kui polü-  
20 meerne materjal mitte täielikult. Pärast 14 päeva sisaldub kehas veel 7% lähteannusest.

#### Näide 43

##### Valitud ühendite $T^1$ -relakseeruvuse määramine

25

Järgmiste ühendite relakseeruvus määrati Minispec pc 20 (20 MHz, 0,47 T) temperatuuril 37 °C vees ja inimese plasmas ning võrreldi Gd-DTPA-polülüsiini ja Magnevist®i kui võrdlusainetega.

Tabel 3

	Aine näide nr	R <sup>1</sup> [L/mmooli·sec] 0,47 T ja 37 °C juures	
		vesi	plasma
5	1c	41	49
	2c	19	33
	3c	15,2	27,5
	22f	69	20,5
10	30c	21,1	26,9
	31c	5,2	29,1
	32c	19,4	24,8
	33f	31,5	35,7
	34b	25,9	24,9
	35d	23,1	34,0
	37d	19,9	m.m.
15	38c	23,3	30,5
	Võrdlusained:		
20	Magnevist®	3,8	4,8
	Gd-DTPA-polülüsiin <sup>1)</sup>	13,1	16,8

m.m. = mitte määratud

<sup>1)</sup> ajakirjast Invest. Radiol., 346 (1992)

25 Kinnitan tõlke õigsust:



Juta Uustalu

## PATENDINÕUDLUS

1. Perfluoroalküülrühma sisaldavad ühendid üldvalemiga I

5



milles

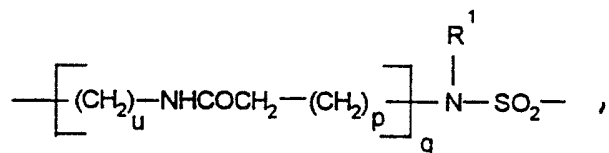
10

$R^F$  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 4-30,

15

L on otseside, metüleenrühm, -NHCO-rühm, rühm



20

kusjuures p on arv 0 kuni 10, q ja u teineteisest sõltumatult arv 0 või 1,

25

$R^1$  on vesinikuaatom, metüülrühm,  $-CH_2-OH-$ ,  $-CH_2CO_2H-$  rühm või  $C_2-C_{15}$ -ahel, mis vajaduse korral on katkestatud 1 kuni 3 hapnikuaatomi, 1 kuni 2  $>CO-$ rühma või vajaduse korral 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, või on hargnemata, hargnenud, küllastunud või küllastumata  $C_2-C_{30}$ -süsinikahel, mis vajaduse korral sisaldab 1 kuni 10 hapnikuaatomit, 1 kuni 3  $-NR^1-$

rühma, 1 kuni 2 väävliaatomit, piperasiini,  $-\text{CONR}^1-$ ,  
 $-\text{NR}^1\text{CO}-$ ,  $-\text{SO}_2-$ ,  $-\text{NR}^1\text{CO}_2-$ , 1-2  $>\text{CO}$ -rühma,  
 rühma  $-\text{CO}-\underset{\text{N}(\text{R}^1)}{\text{T}}-\text{SO}_2-\text{R}^f$  või 1 kuni 2 vajaduse

5 korral asendatud arüülrühma ja/või on nende rühmade-  
 ga katkestatud, ja/või vajaduse korral 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  
 $-(\text{CH}_2)_p-(\text{O})_q-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{R}^f$ -rühmaga,

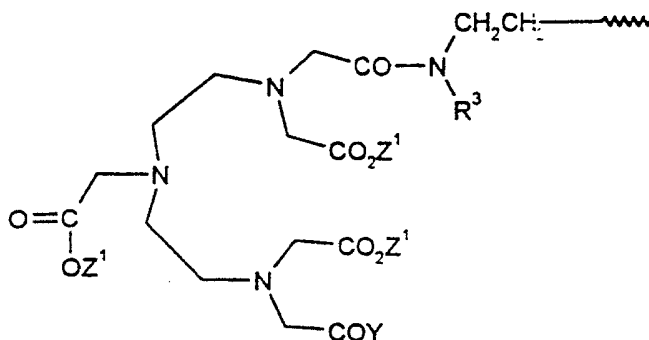
10 kusjuures

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^f$  ning  $p$  ja  $q$  on ülalnimetatud tähendusega  
 ja

15 T tähendab  $\text{C}_2-\text{C}_{10}$ -ahelat, mis vajaduse korral on  
 katkestatud 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 üldvale-  
 miga II

25

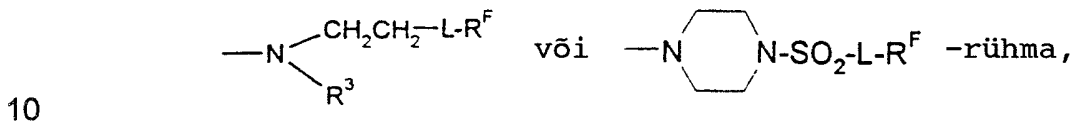


milles  $\text{R}^3$ ,  $\text{Z}^1$  ja  $\text{Y}$  on üksteisest sõltumatud ning

$R^3$  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 järjekorranumbriga 21-29, 39, 42, 44 või 57-83 metalliooni ekvivalenti,

$Y$  tähendab  $-OZ^1-$  või

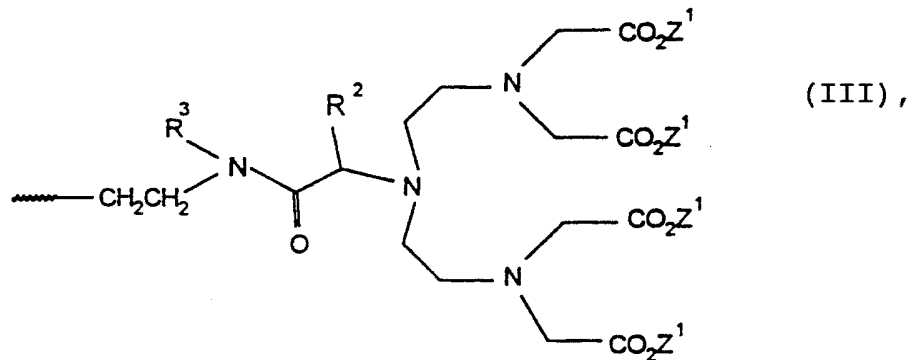


kusjuures  $Z^1$ ,  $L$ ,  $R^F$  ja  $R^3$  on ülalnimetatud tähendusega,

või

15 kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga III

15

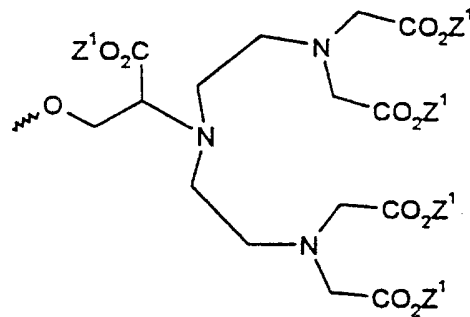


milles  $R^3$  ja  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega ja  $R^2$  tähendab  $R^1$ ,

25

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga IV



(IV),

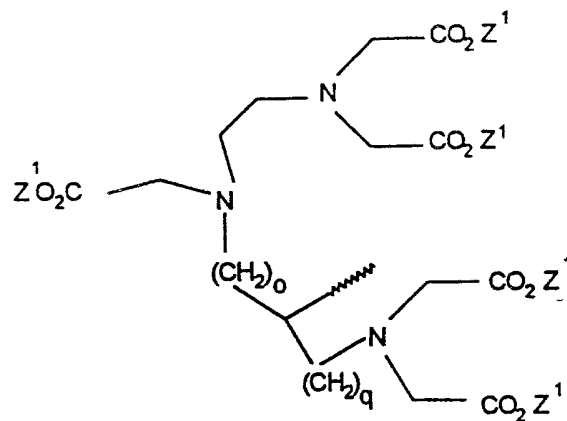
5

milles  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega,

või

10

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga V



(V),

15

20

milles  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega ning  $o$  ja

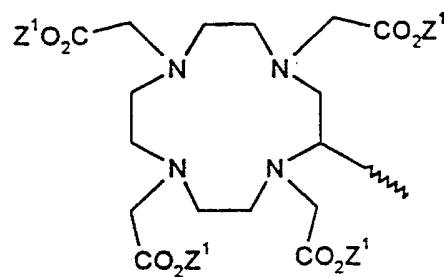
$q$  tähendavad numbreid 0 või 1 ja summa  $o + q$

$= 1$ ,

või

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga VI

25

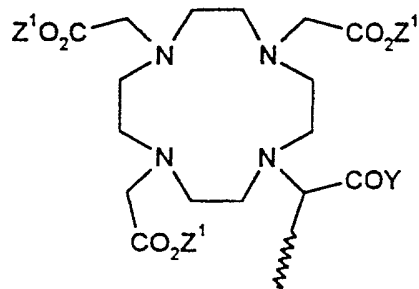


(VI),



milles  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega,  
 või  
 kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga VII

5

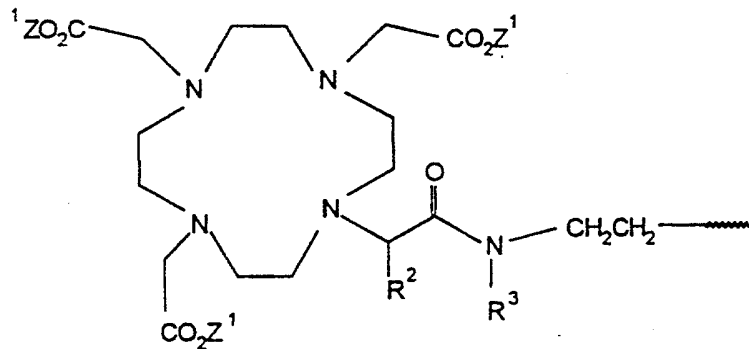


(VII),

10

milles  $Z^1$  ja Y on ülalnimetatud tähendusega,  
 või  
 kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga VIII

15



(VIII),

20

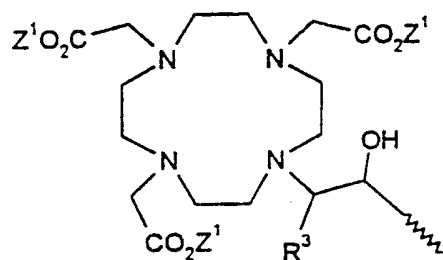
milles  $R^3$  ja  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega ja  $R^2$   
 on ülalnimetatud  $R^1$  tähendusega,

või

25

kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga IX

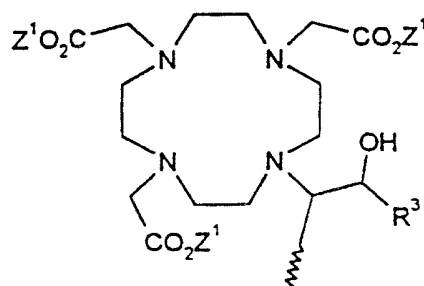
5



(IX),

milles  $R^3$  ja  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega,  
või  
kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga X

10

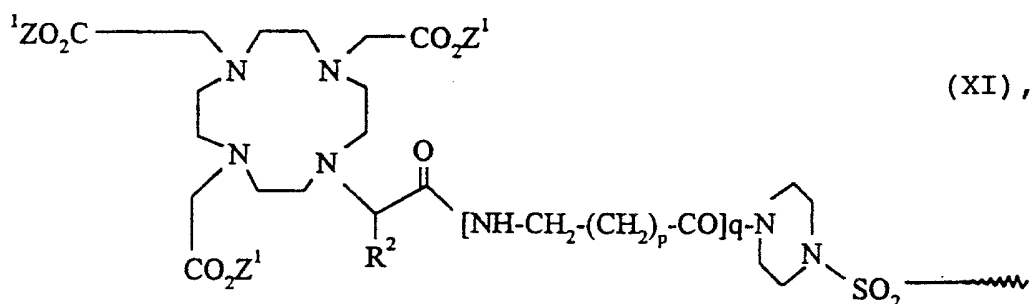


(X),

15

milles  $R^3$  ja  $Z^1$  on ülalnimetatud tähendusega,  
või  
kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga XI

20

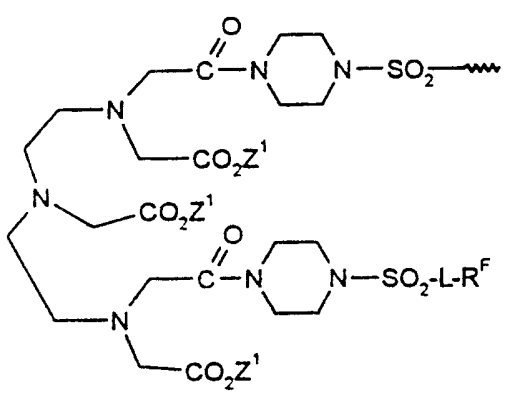


(XI),

25

milles  $Z^1$ ,  $p$  ja  $q$  on ülalnimetatud tähendusega ja  
 $R^2$  tähendab  $R^1$ ,  
või  
kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga XII

5

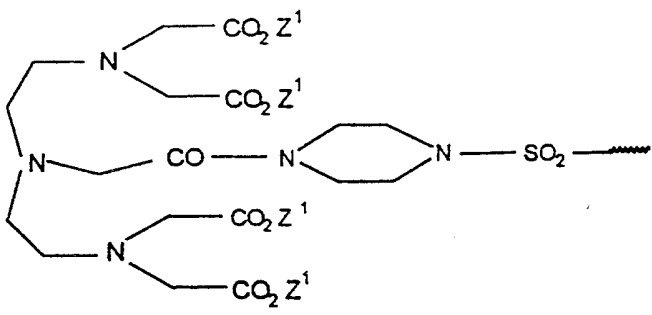


(XII),

10

milles L, R<sup>F</sup> ja Z<sup>1</sup> on ülalnimetatud tähendusega,  
 või  
 kompleksimoodustajat või kompleksi üldvalemiga XIII

15



(XIII),

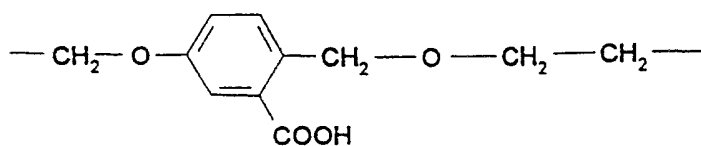
20

milles Z<sup>1</sup> on ülalnimetatud tähendusega.

2. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 1, mida iseloomustab see, et Z<sup>1</sup> on vesinikuaatom.
3. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 1 või 2, mida iseloomustab see, et n valemis -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>X on 4-15.
4. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 3, mida iseloomustab see, et X valemis -C<sub>n</sub>F<sub>2n</sub>X tähendab fluoriaatomit.

5. Ühendid vastavalt mistahes nõudluspunktile 1 kuni 4, mida iseloomustab see, et L on:

- CH<sub>2</sub>-
- 5 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, s = 3-15
- CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)<sub>t</sub>, t = 2-6
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-
- 10 -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 15 -CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)SO<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- 20 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CON-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)SO<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>  
|  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 25 -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(OC<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- (CH<sub>2</sub>NHCO)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-



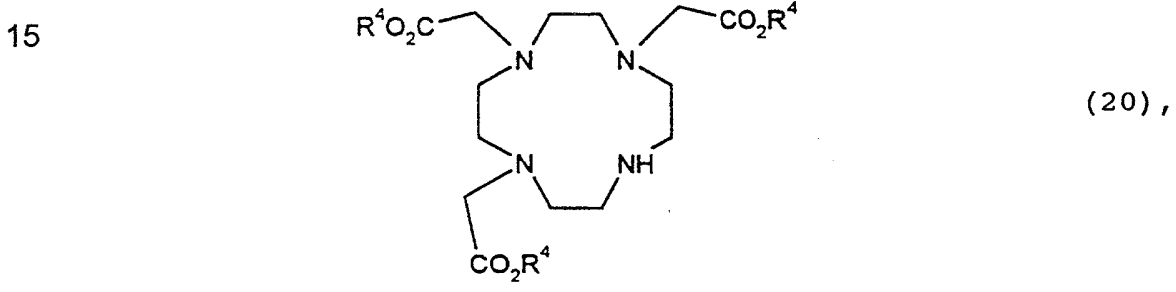
- 5
- CH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NHCO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- NHCO-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-
- NH-CO-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 10
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)SO<sub>2</sub>-
- 15
- NH-CO-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 20
- N(C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- N(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-SO<sub>2</sub>-
- N(CH<sub>2</sub>COOH)-SO<sub>2</sub>-
- N(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-SO<sub>2</sub>-
- 25
- N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>]-SO<sub>2</sub>-
- N-[CH(CH<sub>2</sub>OH)CH(CH<sub>2</sub>OH)]-SO<sub>2</sub>-

6. Ühendid vastavalt nõudluspunktile 1:

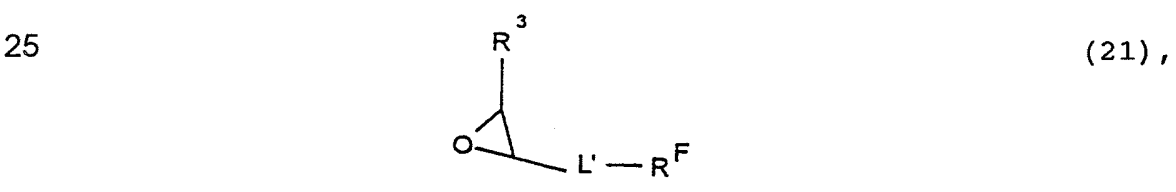
10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-asa-7-(perfluorooktüülsul-  
fonüül) nonüül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tet-  
raasatsüklododekaan-gadoliiniumkompleks,

10-[2-hüdroksü-4-asa-5-okso-7-oksa-10,10,11,11,12,12,13,  
13,14,14,15,15,16,16,17,17,17-heptadekafluoroheptadet-  
süül]-1,4,7-tris(karboksümetüül)-1,4,7,10-tetraasa-  
tsüklododekaan-gadoliiniumkompleks.

7. Meetod perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I  
10 ühendite valmistamiseks, mida iseloomustab see, et  
a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tä-  
hendab üldvalemit IX, mille puhul ühendid üldvale-  
miga 20



20 milles  
R<sup>4</sup> on vesinikuaatom, metüül-, etüül-, isopropüül-,  
tert-butüül- või bensüülrühm,  
muundatakse epoksiididega üldvalemiga 21



milles

R<sup>3</sup> tähendab R<sup>1</sup>, vajaduse korral kaitstud kujul, või -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-L-R<sup>F</sup>, kusjuures m võib olla 0, 1 või 2, L' tähendab L, vajaduse korral kaitstud kujul, ja R<sup>F</sup> on perfluoritud süsinikahel,

5

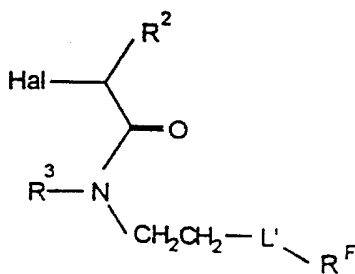
alkoholides, eetrites, vees või vee ja orgaanilise lahusti segus temperatuurivahemikus -10 kuni 180 °C anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste lisamisel, seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe, järjekorranumbritega 21-29, 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 aminohapete amiidide katioonidega,

10

15

b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemite VIII, mille puhul ühendid üldvalemiga 20 alküülitakse ühenditega üldvalemiga 28

25

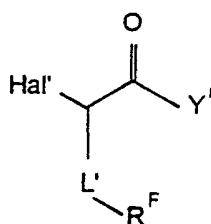


(28),

milles  $R^2$  tähendab  $R^1$ , Hal tähendab kloori-, broomi- ja joodiaatomit ning  $R^f$ ,  $L'$  ja  $R^3$  on ülalnimetatud tähendusega,

5 tuntud viisil, järgnevalt vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimitakse nagu punktis a),

10 c) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VII, mille puhul ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 34

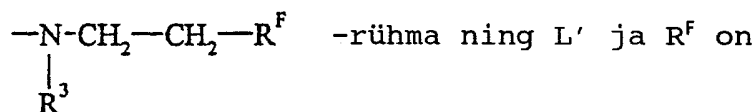


(34),

15

milles  $\text{Hal}'$  tähendab Hal, F, -OTs-, OMs-rühma,  $\text{Y}'$  tähendab järelejäänud -OH- ja

20



ülalnimetatud tähendusega,

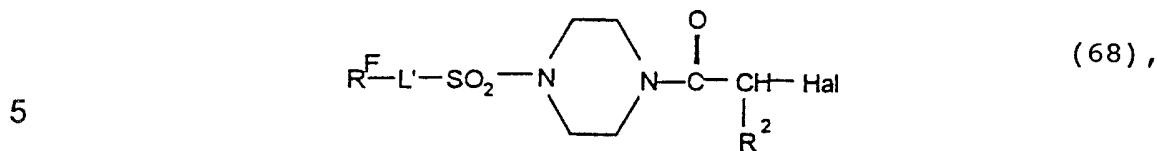
25

tuntud viisil, seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimitakse nagu punktis a),

d) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit XI, milles q tähendab number 0,



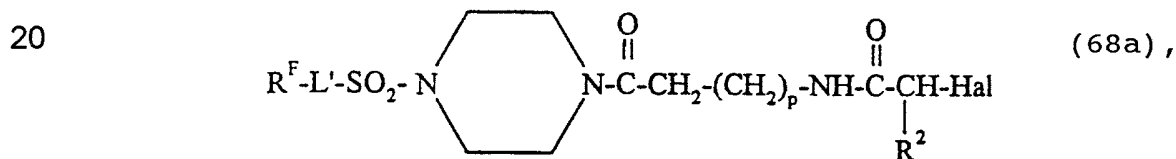
mille puhul ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 68



milles  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^2$  ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

10 orgaanilises lahustis kõrgematel temperatuuridel mitu tundi, järgnevalt vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimitakse nagu punktis a),

15 e) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit XI, milles q tähendab number 1, mille puhul ühendid üldvalemiga 20 muundatakse ühenditega üldvalemiga 68a



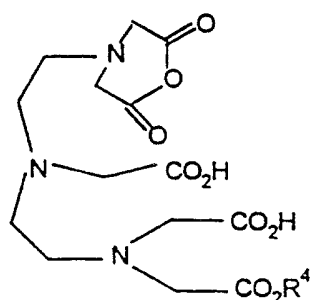
milles  $\text{R}^{\text{F}}$ ,  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^3$  ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

25 orgaanilises lahustis kõrgematel temperatuuridel mitu tundi, seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajatega toimitakse nagu punktis a).

8. Meetod perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamiseks, mida iseloomustab see, et

5 a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit II, mille puhul juhul, kui Y üldvalemis II tähendab OH-rühma, ühendid üldvalemiga 48

10

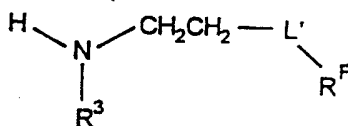


(48),

15 milles R<sup>4</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

15

muundatakse amiiniga üldvalemiga 29



(29),

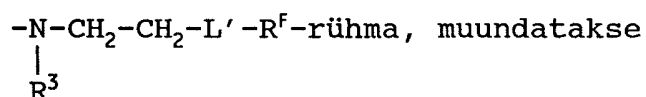
20

25 milles R<sup>3</sup>, L' ja R<sup>F</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

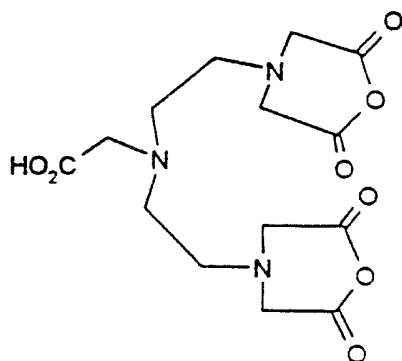
25

orgaanilises lahustis, vajaduse korral anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste lisamisel, kõrgematel temperatuuridel, seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe, järjekorranumbritega 21-29, 39, 42, 44 või 57-83, elemendi metallikoksiidi või metallisoolaga toatemperatuuril

või kõrgemal temperatuuril ja seejärel, kui soovitakse, asendatakse olemasolevad happelised vesiniku-  
 aatomid anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste,  
 aminohapete või aminohapete amiidide katioonidega  
 või juhul, kui Y tähendab üldvalemis II



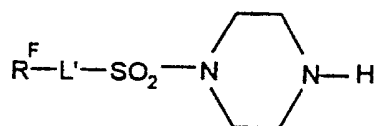
dietüleentriamiinpentaäädikhappebisanhüdriidi  
 (Merck) üldvalemiga 49



(49)

analoogilistel tingimustel amiiniga valemiga 29 ja  
 toimitakse edasi nii nagu esimesel juhul,

- b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit XII, mille puhul bisanhüdriid 49 muundatakse piperasiinderivaatidega üldvalemiga 67



(67),

milles  $\text{R}^{\text{F}}$  ja  $\text{L}'$  on ülalnimetatud tähendusega,

samadel tingimustel nagu punktis a), seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja toimitakse edasi nagu punktis a).

5 9. Meetod perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamiseks, mida iseloomustab see, et

a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit III, mille puhul halogeenkarboksüülhapete derivaadid üldvalemiga 52

10

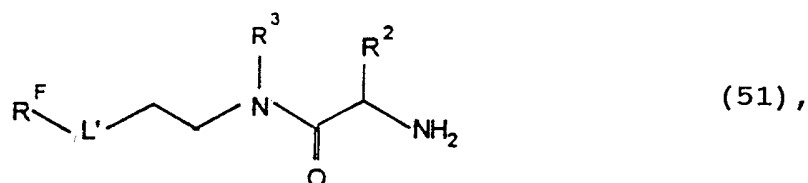


15

milles Hal ja R<sup>4</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

muundatakse ühenditega üldvalemiga 51

20



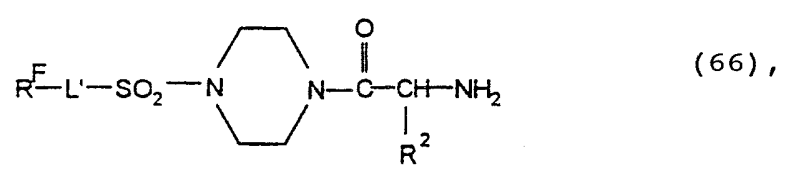
milles R<sup>f</sup>, L', R<sup>2</sup> ja R<sup>3</sup> on ülalnimetatud tähendusega,

25

tuntud viisil, seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad ja saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe, järjekorranumbritega 21-29, 39, 42, 44 või 57-83, elemendi metal-

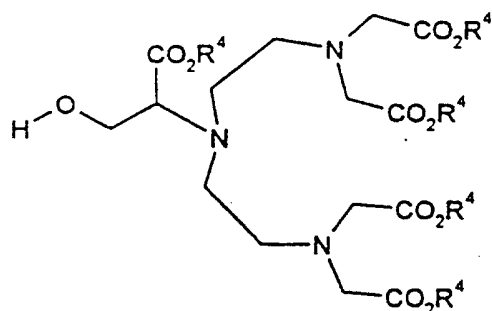
lioksiidi või metallisoolaga toatemperatuuril või  
 kõrgemal temperatuuril ja seejärel, kui soovitakse,  
 asendatakse olemasolevad happelised vesinikuaatomid  
 anorgaaniliste ja/või orgaaniliste aluste, aminoha-  
 5 pete või aminohapete amiidide katioonidega,

b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tä-  
 hendab üldvalemit XIII, mille puhul analoogiliselt  
 a)-ga halogeenkarboksüülhappederivaadid üldvalemiga  
 10 52 muundatakse piperasiinderivaatidega üldvalemiga  
 66



15 milles R<sup>F</sup>, L' ja R<sup>2</sup> on ülalnimetatud tähendusega,  
 tuntud viisil, seejärel vajaduse korral eemaldatakse  
 olemasolevad kaitserühmad ja toimitakse edasi nagu  
 20 punktis a).

10. Meetod perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I  
 ühendite valmistamiseks, mida iseloomustab see, et  
 valmistatakse ühendid, milles A tähendab üldvalemit IV,  
 25 mille puhul hüdrosühapped või -estrid üldvalemiga 56



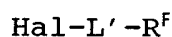
(56),

5

milles  $R^4$  on ülalnimetatud tähendusega,

10

muundatakse halogeenühenditega üldvalemiga 55



(55),

15

milles  $R^f$ ,  $L'$  ja Hal on ülalnimetatud tähendusega,

20

orgaanilise lahusti ja puhvriga segus nõrgalt aluselise pH juures toatemperatuuril mitu tundi, seejärel vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe, järjekorranumbritega 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 aminohapete amiidide katioonidega.

25

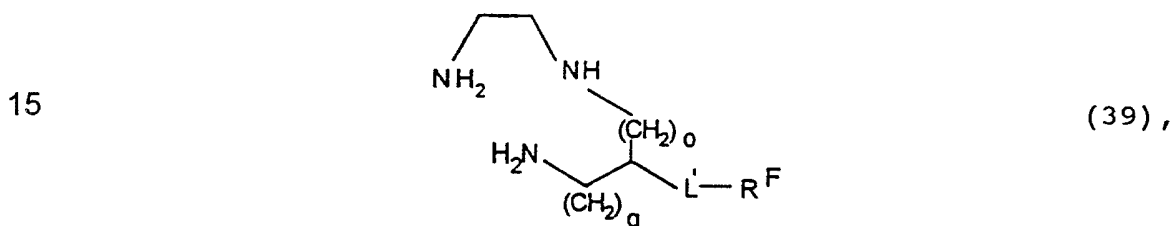
11. Meetod perfluoroalküülrühma sisaldavate üldvalemiga I ühendite valmistamiseks, mida iseloomustab see, et

5 a) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit V, mille puhul  $\alpha$ -halogeenkarboksüülhappeestrid või -happed üldvalemiga 18



10 milles Hal ja  $\text{R}^4$  on ülalnimetatud tähendusega,

muundatakse amiinidega üldvalemiga 39



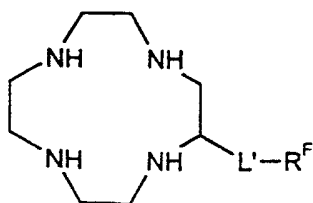
milles  $\text{L}'$ ,  $\text{R}^f$ , o ja q on ülalnimetatud tähendusega,

20

25 tuntud viisil, järgnevalt vajaduse korral eemaldatakse olemasolevad kaitserühmad, saadud kompleksimoodustajad muundatakse vähemalt ühe, järjekorranumbritega 21-29, 39, 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 aminohapete amiidide katioonidega,

- b) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit VI, mille puhul  $\alpha$ -halogeenkarboksüülhappeestrid või -happed üldvalemiga 18 muundatakse ühenditega üldvalemiga 36

5



(36),

10

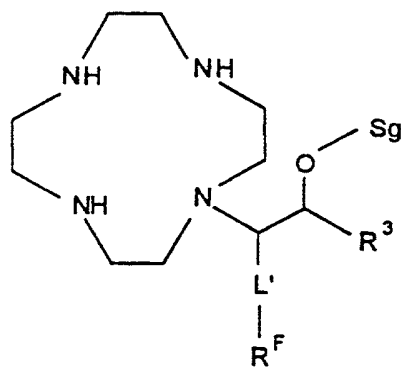
milles  $L'$  ja  $R^F$  on ülalnimetatud tähendusega,

tuntud viisil ja toimitakse edasi nagu punktis a),

15

- c) valmistatakse ühendid üldvalemiga I, milles A tähendab üldvalemit X, mille puhul  $\alpha$ -halogeenkarboksüülhappeestrid või -happed üldvalemiga 18 muundatakse ühenditega üldvalemiga 70

20



(70),

25

milles  $R^F$ ,  $L'$ ,  $R^3$  on ülalnimetatud tähendusega ja  $Sg$  tähendab kaitserühma,

tuntud viisil ja toimitakse edasi nagu punktis a).



12. Farmatseutilised vahendid, mis sisaldavad vähemalt ühte füsioloogiliselt talutavat ühendit vastavalt nõudluspunktile 1, vajaduse korral koos galeenikas harilike lisaainetega.

5

13. Vähemalt ühe nõudluspunktile 1 vastava füsioloogiliselt talutava ühendi või nõudluspunktile 10 vastava farmatseutilise vahendi kasutamine kontrastainena <sup>1</sup>H-TMR-diagnostikas ja -spektroskoopias.

10

14. Vähemalt ühe nõudluspunktile 1 vastava füsioloogiliselt talutava ühendi või nõudluspunktile 10 vastava farmatseutilise vahendi kasutamine kontrastainena röntgen-diagnostikas.

15

15. Vähemalt ühe nõudluspunktile 1 vastava füsioloogiliselt talutava ühendi või nõudluspunktile 10 vastava farmatseutilise vahendi kasutamine farmatseutilise vahendina radiodiagnostikas ja -teraapias.

20

16. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 13 või 14 *blood-pool-agentidena*.

25

17. Kasutamine vastavalt nõudluspunktile 13 või 14 lümfog-raafias.

Kinnitan tõlke õigsust:



Juta Uustalu

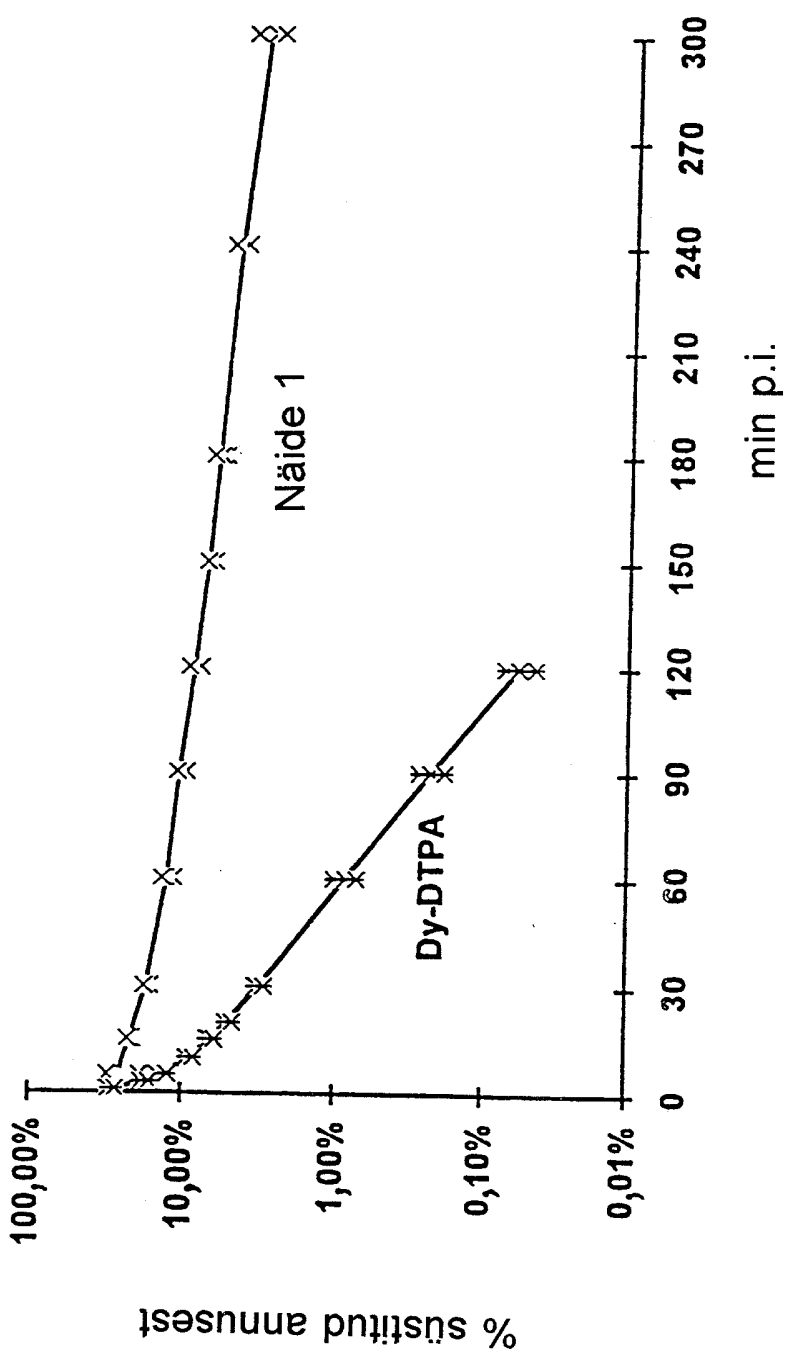
KOKKUVÖTE

Leiutis käsitleb uusi monomeerseid perfluoroalküülasendatud metallikomplekse, nende valmistamise meetodit ja nende kasutamist diagnostikas ja teraapias. Leiutisekohased ühendid on eriti sobivad *in vivo* kontrastainena tuumaspinnresonantstomograafias (MRT). Eelistatavalt võib neid kasutada nn *blood-pool-agentidena* ja kontrastainetena lümfograafias.

21-10-00

**ABSTRACT**

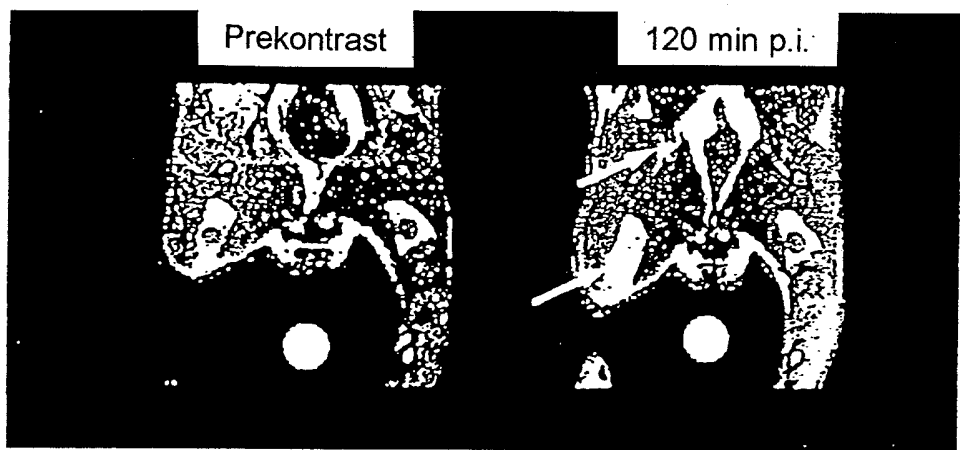
The invention concerns new monomer perfluoroalkyl-substituted metal complexes, a process for their production, and  
5 their use in diagnostics and therapy. The compounds according to the invention are particularly suited for use as *in vivo* contrast agents in nuclear spin resonance tomography (MRT).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



Joonis 1

**Pilt 1: MRT-lümfisõlmede kujutis pärast kontrastaine interstitsiaalsel manustamist**

MR-ülesvõtte enne ja pärast 10  $\mu$ mooli Gd/kg Gd-DO3A- $\gamma$ -aminoamiidperfluorooktüüleetri interstitsiaalsel manustamist



Rõhutatud T<sup>1</sup>-ga spinnkaja sekvents (TR 400/TE 15)  
Merisead, süstimiskoht: tagakäpa varbavahe (ühelt küljelt)  
Nooled: süstekülje popliitsed ja ingvinaalsed profundsed lümfisõlmed