



FI000113171B



SUOMI - FINLAND  
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU  
PATENTSKRIFT

(10) FI 113171 B

(45) Patenti myönnetty - Patent beviljats

15.03.2004

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07D 257/02, C07F 5/00, A61K 49/00

(21) Patentihakemus - Patentansökning

946157

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

29.12.1994

(24) Alkupaivä - Löpdag

29.12.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

01.07.1995

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

30.12.1993 FR 9315933 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Guerbet S.A., 15, rue des Vanesses, 93420 Villepinte, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Meyer, Dominique, 6 rue de Metz, 94100 Saint-Maur, RANSKA, (FR)

2 •Rousseaux, Olivier, 13 Avenue du Val d'Aunette, 60300 Senlis, RANSKA, (FR)

3 •Schaefer, Michel, 17 Avenue J.B. Leprince, 74400 Lagny, RANSKA, (FR)

4 •Simonot, Christian, 43 rue Alphonse Penaud, 75020 Paris, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab

Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

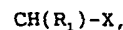
**Ydinmagneettiresonanssikuvauksessa käytettävä preparaatti, joka sisältää paramagneettisen metallikelaatin**  
**Preparat som används vid kärnmagnetisk resonansavbildning, vilket preparat omfattar ett paramagnetiskt metallkelat**

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 382583 A1, EP 484989 A1, Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 24, p. 267-268

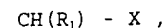
(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Polyaminohappojohdannaisia, jotka ovat paramagneettisia metalli-ioneja kelatoivia yhdisteitä, joiden kolme donorityyppiä on substituoitu samanlaisilla tai erilaisilla substituenteilla ja joilla on kaava



jossa X on  $\text{CO}_2R_a$ ,  $\text{CONR}_bR_c$  tai  $\text{P}(R_d)\text{O}_2\text{H}$  ja  $R_a$ ,  $R_b$  ja  $R_c$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, ovat H tai mahdollisesti hydroksyloitu  $\text{C}_{1-8}$ -alkyyli,  $R_d$  on OH,  $\text{C}_{1-8}$ -alkyyli tai  $\text{C}_{1-8}$ -alkoksi ja  $R_1$  on hydrofiilinen ryhmä, jonka suhteellinen moolimassa on yli 200 ja joka sisältää ainakin 3 happiatomia, edellyttäen, että ainakin 3 ryhmistä X ovat mahdollisesti suolamuotoon saatettuja funktionaalisia happoryhmiä.

Polyaminosyrederivat, vilka är kelatbildare för paramagnetiska metalljoner, i vilka minst tre av donorkväveatomer är substituerade med identiska eller olika grupper, med formeln



vari X betecknar  $\text{CO}_2R_a$ ,  $\text{CONR}_bR_c$  eller  $\text{P}(R_d)\text{O}_2\text{H}$ , och  $R_a$ ,  $R_b$  och  $R_c$ , vilka är identiska eller olika, betecknar H eller eventuellt hydroxylerad  $\text{C}_{1-8}$ -alkyl,  $R_d$  betecknar OH,  $\text{C}_{1-8}$ -alkyl eller  $\text{C}_{1-8}$ -alkoksi och  $R_1$  betecknar en hydrofil grupp med molmassa mindre än 200 och innehållande minst 3 syreatomer, förutsatt att minst 3 av grupperna X är sura funktionella grupper, eventuellt i form av salter.

**Ydinmagneettiresonanssikuvauksessa käytettävä preparaatti, joka sisältää paramagneettisen metallikelaatin**

5 Keksintö koskee ydinmagnettiresonanssikuvauksessa käytettävää preparaattia, joka sisältää paramagneettisen metallikelaatin, joka koostuu paramagneettisesta metalli-ionista ja kelaatin muodostajasta yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän vehikkelin kanssa. Keksintö koskee myös väli-

10 Nämä metallikompleksit itse asiassa modifioivat radiotaajuuksisen säteilyn virittämien protonien relaksaatio-aikoja magneetikentässä ja ne ovat erityisen käyttökelpoisia varjoaineyhdisteinä, jotka soveltuvat tutkittavista elimistä in vivo -olosuhteissa otettavien ydinmagneetti-

15 resonanssikuvien parantamiseen. Potilaiden kliinisessä kuvantamisessa käytettyjä gadoliniumkomplekseja vastaavat spin-hilan eli pitkittäisen relaksoituvuuden (relaxivity)  $R_1$  arvot vedessä 37 °C:ssa 20 MHz:n taajuudella ovat alueella 3 - 5  $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

20 Kuvien laadun parantamiseksi on suuntauksen havaittu olevan niiden tavanomaisten kompleksien, joissa molekyyli sisältää yhden Gd-ionin, annosten suurentamiseen, esimerkiksi käyttämällä yhtä ruumiinpainokilogrammaa kohti annetun 0,1 millimoolin suuruisen annoksen tilalla 0,3 millimoolin suuruisesta annosta kilogrammaa kohti. Tämä lisää toimenpiteisiin liittyviä vaaroja sivuvaikutusten määrän lisääntymisen takia, mikä pitää paikkansa erityisesti kompleksien osmolaalisuudesta johtuvien sivuvaikutusten kyseessä ollessa.

30 Olisi ilmeisesti edullista suurentaa määritettävän signaalin voimakkuutta suurentamalla varjoaineen relaksoituvuutta  $R_1$ .

35 On tunnettua, että  $R_1$  suurenee huomattavasti oksasettaessa metallikelaatti alkuperältään biologiseen tai ei-biologiseen makromolekyyliin, kuten dekstraaniin, albumiiniin tai polylysiiniin; vaikka relaksoituvuus  $R_1$  gado-

liniumatomia kohti suureneekin, niin tästä huolimatta  $R_1:n$  suhde kytketyn kompleksin suhteelliseen moolimassaan pienee, mikä siten nostaa diagnostisen kerta-annoksen painoa ja samalla sen hintaa.

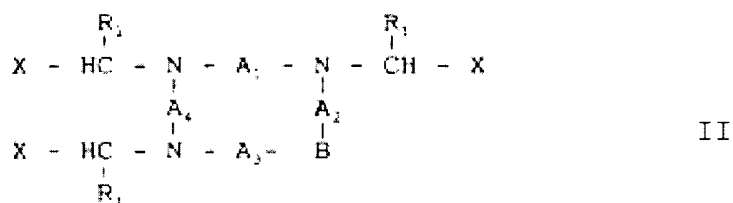
5 Tämän keksinnön mukaisista gadoliniumkomplekseista määritetyt relaksoituvuudet  $R_1$  ovat suurempia kuin tunnettujen ja suhteellisilta moolimassoiltaan analogisten kompleksien relaksoituvuudet, ja on hyvin todennäköistä, vaikkakaan annetun selityksen ei ole katsottava olevan keksintöä millään tavoin rajoittava, että ainakin kolmen hydrofiilisen sivuketjun liittäminen happoryhmiin, jotka ovat tunnettujen ligandien donorityyppiatomien substituentteja, vähentää huomattavasti paramagneettisen kompleksin ja siihen liittyneen paramagneettisen ionin liikkumisvapautta, 10 jonka ionin rotaatio magneettikentässä on siten rajoitettua.

Tietyissä patenttihakemusjulkaisuissa, kuten julkaisuissa EP-A-299 795, EP-A-481 420 ja WO 89/05 802, on satunnaisia mainintoja sivuketjujen käytöstä, mutta näitä on käytetty ainoastaan kaavojen yleistämiseksi ja esimerkkeinä on käytetty ainoastaan molekyylejä, joiden haarat 20 ovat lyhyitä, melko hydrofobisia ja sijaitsevat korkeintaan kahdessa typpi-atomeista, joten näissä tapauksissa ei ole kyetty havaitsemaan suotuisaa vaikutusta  $R_1:n$  ja suhteellisen moolimassan väliseen suhteeseen ja on päivänselvää, ettei tämä ole antanut aihetta epäillä suotuisan vaikutuksen olemassaoloa.

Tälle keksinnölle ominaisten sivuketjujen oikealla valinnalla ei ainoastaan ole mahdollista, parantaa kompleksin relaksoituvuutta vaan myös vaikuttaa sen biologiseen jakaantumiseen, mikä on keksinnön toinen etu, mikä tapahtuu esimerkiksi liittämällä näihin sivuketjuihin tiettyjen biologisten reseptorien spesifisiä fragmentteja tai vaihtoehtoisesti käyttämällä sen suuruisia sivuketjuja, että kompleksin molekyyliatilavuus on riittävän suuruinen pienentämään sen läpäisevyyttä verisuonen seinämän läpi ja pitämään 35

sen tällä alueella pitempään kuin nykyisin käytössä olevat varjoaineet.

Keksintö koskee ydinmagneettiresonanssikuvauksessa käytettävää preparaattia, joka käsittää paramagneettisen metallikelaatin, joka koostuu paramagneettisesta metalli-ionista ja kelaatin muodostajasta yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän vehikkelin kanssa, jolle on tunusomaista, että kelaatin muodostaja on makrosykli, jolla on kaava



10

jossa X:t ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat  $\text{CO}_2\text{R}_a$ ,  $\text{CONR}_b\text{R}_c$  tai  $\text{P}(\text{R}_d)\text{O}_2\text{H}$  ja  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  ja  $\text{R}_c$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, ovat H tai mahdollisesti hydroksyloitu  $\text{C}_{1-8}$ -alkyyli,  $\text{R}_d$  on OH,  $\text{C}_{1-8}$ -alkyyli tai  $\text{C}_{1-8}$ -alkoksi, edellyttäen, että ainakin 3 ryhmistä X ovat mahdollisesti suolamuodossa olevia funktionaalisia happoryhmiä, ja  $\text{R}_1$ :t ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat  $\text{R}_2\text{-G-R}_3$ , hydrofiilinen ryhmä, jonka suhteellinen moolimassa on yli 200 ja joka sisältää ainakin 3 happiatomia, jossa

20

$\text{R}_2$  ei ole mikään ryhmä tai se on alkyleeni, alkoksialkyleeni, polyalkoksialkyleeni, sisäisen fenyleenin sisältävä alkyleeni, fenyleeni tai tyydyttynyt tai tyydyttymättömän heterosyklinen ryhmä;

25

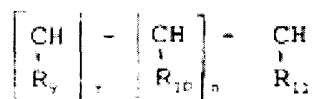
G on funktionaalinen ryhmä, joka on O-, CO-, OCO-, COO-,  $\text{SO}_3$ -,  $\text{OSO}_2$ -,  $\text{CONR}'$ -,  $\text{NR}'\text{CO}$ -,  $\text{NR}'\text{COO}$ -,  $\text{OCONR}'$ -,  $\text{NR}'$ ,  $\text{NR}'\text{CS}$ -,  $\text{CSNR}'$ -,  $\text{SO}_2\text{NR}'$ ,  $\text{NR}'\text{SO}_2$ -,  $\text{NR}'\text{CSO}$ -,  $\text{OCSNR}'$ -,  $\text{NR}'\text{CSNR}'$ -,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NR}'$  tai  $\text{NR}'\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ , jossa  $\text{R}'$  on H,  $\text{C}_{1-8}$ -alkyyli tai  $\text{R}_3$ ;

30

$\text{R}_3$  on alkyyli, fenyyli tai alkyyli, jossa substituuttina tai sisäisenä ryhmänä on yksi tai useampi ryhmistä, jotka ovat fenyyli, alkyleenioksi, amino tai amido, jo-

ka on substituomaton tai substituoitu alkyyllillä, jossa mahdollisesti substituenttina tai sisäisenä ryhmänä on yksi tai useampi edellä olevista ryhmistä, edellyttäen, että  $R_3$  ei ole reaktiivisesti funktionaalinen ryhmä tai sen suojattu johdannainen proteiinin, peptidin tai hiilivedyn kytke-

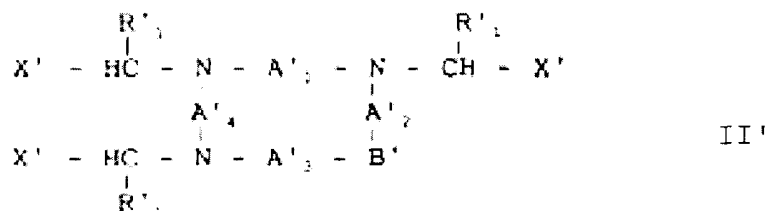
miseksi,  
 $A_1, A_2, A_3$  ja  $A_4$ , jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, ovat



10

jossa  $m$  ja  $n$  ovat alueelta 0 - 2 olevia kokonaislukuja, joiden summa on 1 tai 2,

$R_9, R_{10}$  ja  $R_{11}$  ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, alkoksialkyyli, fenyyli tai fenyylialkyleeni ja  $R_{10}$  voi myös olla OH tai alkoksi, tai toisella ryhmistä  $R_9$  ja  $R_{11}$  on kaava



jossa kirjaimilla voi olla samat merkitykset kuin kaavassa II olevilla kirjaimilla, joissa on samannumeroinen indeksi, lukuun ottamatta  $R'_9$ :ää tai  $R'_{11}$ :ta, joka on liittynyt makrosykliin II ja joka on  $C_{1-8}$ -alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alkoksiryhmällä,

B on N-W ja W on H, alkyyli, alkoksialkyyli, mahdollisesti substituoitu amidoalkyyli tai polyoksi- $C_{2-3}$ -alkyleeni, jotka ryhmät sisältävät mahdollisesti lisäksi fenyylin,  $C_{1-6}$ -alkyleeni-Y tai Y, ja Y on tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, joka koostuu yhdestä tai kahdesta mahdollisesti yhdellä tai useammalla OH-, alkyyli-, alkoksi- tai alkoksialkyyli-ryhmällä substituoidusta fuusioituneesta

30

renkaasta, joissa on korkeintaan 12 jäsentä ja jotka sisältävät 1 - 4 heteroatomia, jotka ovat O, N ja S, edellyttäen, että silloin kun W on Y, niin N:ään liittynyt hiili on liittynyt heterosyklin kahteen C:hen,

5 tai silloin, kun R<sub>9</sub> ja R<sub>11</sub> ovat kaavasta II' poikkeavia, niin W:llä on kaava II', jossa kirjaimilla voi olla samat merkitykset kuin kaavassa II olevilla kirjaimilla, joissa on samannumeroinen indeksi, lukuun ottamatta B':a, joka on N-C<sub>1-8</sub>-alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alkoksiryhmällä,

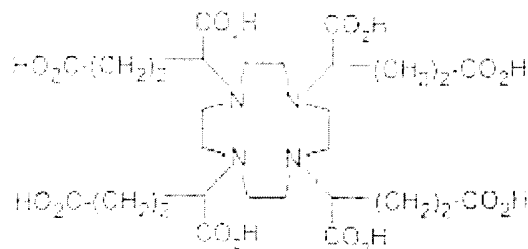
tai W on CH(R<sub>1</sub>)X,

tai A<sub>2</sub>-B-A<sub>3</sub> on heterosyklinen ryhmä, jossa B on tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, jonka rengas sisältää 5 tai 6 jäsentä ja jossa on 1 tai 2 heteroatomia, jotka ovat O, S tai N, ja A<sub>2</sub> ja A<sub>3</sub> ovat ryhmä CH-R<sub>e</sub>, jossa R<sub>e</sub> on H tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli,

15 ja siitä, että fenyyli-ryhmät voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat OH, Cl, Br I, C<sub>1-8</sub>-alkyyli, C<sub>1-8</sub>-alkoksi, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> tai COOR<sub>x</sub>, jossa R<sub>x</sub> ja R<sub>y</sub> ovat H tai C<sub>1-8</sub>-alkyyli,

20 ja että alkyyli-, alkyleeni- ja alkoksiryhmät voivat mahdollisesti olla hydroksyloituja, lineaarisia tai haaroittuneita C<sub>1-14</sub>-ryhmiä, sekä näiden suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

25 Keksintö koskee myös yhdistettä, jolla on kaava VI



VI

ja sen kelaatit metallikationien kanssa ja näiden suolat orgaanisten tai epäorgaanisten emästen kanssa.

$R_1$  voi sisältää typpi-atomeja, mutta niistä ei voi mikään olla kelaatin donori-atomi, mikä tarkoittaa metalli-ioniin koordinaatiosidoksella liittyvää atomia.

Suurin osa ligandeista, joiden tiedetään kompleksoivan paramagneettisia kationeja, kuten  $Fe^{3+}$ :aa,  $Mn^{2+}$ :aa,  $Gd^{3+}$ :aa,  $Dy^{3+}$ :aa tai jopa radioaktiivisia alkuaineita, kuten yttriumia tai teknetiumia, sisältävät ainakin 3 typpi-atomia, joissa substituentteina on etikkahappo-, metyleenifosfonihappo- tai fosforihapporyhmä, mutta tämän keksinnön mukaiset molekyylit eroavat näistä siinä, että näissä kolmessa substituenttiryhmässä on funktionaalisen ryhmän sisältävä hydrofiilinen sivuketju. Nämä sivuketjut eli haarat voivat olla rakenteeltaan vaihtelevia, mutta niiden on rajoitettava riittävässä määrin molekyylin liikkeitä ja niiden täytyy sisältää atomeja, jotka kykenevät in vivo -olosuhteissa muodostamaan sellaisia sidoksia ympäröivän mediumin kanssa, että nämä molekyylien väliset vuorovaikutukset immobilisoivat mediumissa olevan molekyylin ainakin kolmesta kohdasta.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä on siten mahdollista saada aikaan käyttämällä molekyyli- ja joiden tiedetään kompleksoivan paramagneettisia metalli-ioneja, ainakin kahden donorityppi-atomin substituenttien tilalla kolmea tai parempana vaihtoehtona neljää patenttiselityksessä kuvattua  $CH(R_1)-X$ -ryhmää, jotka ovat edullisesti identtisiä ryhmiä.

Näistä tunnetuista molekyyli- ja joiden tiedetään kompleksoivan paramagneettisia metalli-ioneja, ainakin kahden donorityppi-atomin substituenttien tilalla kolmea tai parempana vaihtoehtona neljää patenttiselityksessä kuvattua  $CH(R_1)-X$ -ryhmää, jotka ovat edullisesti identtisiä ryhmiä.

Näistä tunnetuista molekyyli- ja joiden tiedetään kompleksoivan paramagneettisia metalli-ioneja, ainakin kahden donorityppi-atomin substituenttien tilalla kolmea tai parempana vaihtoehtona neljää patenttiselityksessä kuvattua  $CH(R_1)-X$ -ryhmää, jotka ovat edullisesti identtisiä ryhmiä.

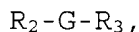
Näistä tunnetuista molekyyli- ja joiden tiedetään kompleksoivan paramagneettisia metalli-ioneja, ainakin kahden donorityppi-atomin substituenttien tilalla kolmea tai parempana vaihtoehtona neljää patenttiselityksessä kuvattua  $CH(R_1)-X$ -ryhmää, jotka ovat edullisesti identtisiä ryhmiä.

Jotkin sopivista  $R_1$ -ryhmistä sisältävät ainoastaan C-, H- ja O-atomeja; nämä ovat erityisesti sellaisia polyoksi- $C_{2-3}$ -alkyleenejä, polyhydroksialkyyli- tai oligosakkaridi- tai polysakkaridiryhmiä, joihin on muodostettu yksi

funktionaalinen ryhmä, jotta ne olisi mahdollista saada liittymään X:n suhteen alfa-asemassa olevaan hiiliatomiin.

$R_1$  voi myös olla jokin edellisiä monimutkaisempi ryhmä ja erityisesti

5



jossa  $R_2$  ei ole mikään ryhmä tai se on alkyleeni, alkoksialkyleeni, polyalkoksialkyleeni, sisäisen fenyleenin sisältävä alkyleeni, fenyleeni tai tyydyttynyt tai tyydyttymättömän heterosyklinen ryhmä, G on sellainen funktionaalinen ryhmä, joka on O-, CO-, OCO-, COO-, SO<sub>3</sub>-, OSO<sub>2</sub>-, CONR'-, NR'CO-, NR'COO-, OCONR'-, NR'-, NR'CS-, CSNR'-, SO<sub>2</sub>NR'-, NR'SO<sub>2</sub>-, NR'CSO-, OCSNR'-, NR'CSNR'-, P(O)(OH)NR'- tai NR'P(O)(OH), jossa R' on H, C<sub>1-8</sub>-alkyyli tai R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> on alkyyli, fenyyli tai alkyyli, jossa substituenttina tai sisäisenä ryhmänä on yksi tai useampi ryhmistä, jotka ovat fenyyli, alkyleenioksi, amino tai amido, joka on substituomaton tai substituoitu tai alkyyllillä, jossa on mahdollisesti substituenttina tai sisäisenä ryhmänä yksi tai useampi edellä olevista ryhmistä, tai R<sub>3</sub> on ryhmä, joka muodostuu mahdollisesti yhden funktionaalisen ryhmän sisältävästä yhdisteestä, joka on jokin sakkaridi, jokin oligosakkaridi, jokin peptidi, jokin biologisesti yhteensopiva luonnossa esiintyvä tai synteettinen makromolekyyli tai jokin molekyyli, joka kykenee sitoutumaan endogeeniseen bioreseptoriin, sekä jokin näiden yhdisteiden suoloista fysiologisesti hyväksyttävien happojen tai emästen kanssa.

Edullisia ovat ne yhdisteet, joissa G on amidoryhmä: CONR' tai NR'CO, jossa R' on H, C<sub>1-8</sub>-alkyyli tai R<sub>3</sub>, tai se on R<sub>2</sub>:n ja R<sub>3</sub>:n kanssa funktionaalisen eetteriryhmän muodostava happiatomi, sekä ne yhdisteet, joissa X on CO<sub>2</sub>H.

Näistä yhdisteistä ovat ne yhdisteet, joissa samantyyppiset tai erilaiset R<sub>1</sub>-ryhmät ovat R<sub>2</sub>-G-R<sub>3</sub>, erityisen edullisia silloin, kun R<sub>2</sub> on mahdollisesti sisäisen fenyleenin sisältävä C<sub>0-6</sub>-alkyleeni ja R<sub>3</sub> on C<sub>1-14</sub>-alkyyli, jolla on

35



mahdollisesti substituenttina tai sisäisenä ryhmänä yksi tai useampi ryhmistä, jotka ovat fenyyli,  $C_{1-6}$ -alkoksi, amino tai amido, jotka ovat substituomattomia tai substituoituja alkyylillä tai alkoksialkyylillä, sakkarideilla, oligosakkarideilla ja biologisesti yhteensopivilla makromolekyyleillä, kuten polyetyleeniglykolilla ja sen  $C_{1-2}$ -eettereillä ja dekstraanilla.

Edullisista  $R_2$ -ryhmistä ansaitsevat maininnan  $(CH_2)_n$ ,  $CH_2CHOH$ ,  $CH_2CHOHCH_2$ ,  $(CH_2)_4CHOH$ ,  $(CH_2)_nC_6H_4$  tai  $C_6H_4$ , jossa  $n$  on 1, 2 tai 3.

Ellei toisin ole mainittu, tässä patenttiselityksessä polyoksi- $C_{2-3}$ -alkyleeni tarkoittaa polyoksietylenejä ja polyoksipropylenejä ja erityisesti polyetyleeniglykolia ja sen  $C_{1-3}$ -monoestereitä ja monoettereitä, joiden suhteellinen moolimassa on alle 150 000; sakkaridit tarkoittavat hiilihydraatteja, kuten mannoosia, fukoosia tai galaktoosia, sekä aminosakkarideja, kuten glukosamiinia tai galaktosamiinia; oligosakkaridit tarkoittavat 2 - 10 sakkaridiyksikköä sisältäviä lineaarisia tai syklisiä ketjuja, kuten sakkaroosi, maltotriooosi ja syklodekstriinit; polysakkaridi tarkoittaa erityisesti selluloosajohdannaisia tai hydroksietyylitärkkelystä, inuliinia tai dekstraaneja, joiden suhteellinen moolimassa on alle 20 000 tai jopa tätä suurempi veteen liukenemattomien kompleksien kyseessä ollessa; polyhydroksialkyyli tarkoittaa polyoleja, joiden suhteellinen moolimassa on alle 20 000, ja se tarkoittaa erityisesti polyvinyylialkoholia.

Ellei toisin ole mainittu, ovat alkyyli-, alkyleeni- tai alkoksiryhmät lineaarisia, haaroittuneita tai syklisiä  $C_{1-14}$ -ryhmiä; näissä ryhmissä voi yksi tai useampi hiiliatomi olla hydroksyloitu.

Fenyyli- ja fenyleeniryhmät sekä heterosykliset ryhmät voivat olla substituoituja substitueilla, jotka ovat OH, Cl, Br, I,  $C_{1-8}$ -alkyyli,  $C_{1-8}$ -alkoksi,  $NO_2$ ,  $NR_xR_y$ ,  $NR_xCOR_y$ ,  $CONR_xR_y$  tai  $COOR_x$ , ja  $R_x$  ja  $R_y$  ovat H tai  $C_{1-8}$ -alkyyli.

Aromaattisista tyydyttymättömistä tai asyklisistä heterosyklisistä ryhmistä voidaan mainita ryhmät, jotka on johdettu tiofeenista, furaanista, pyraanista, pyrrolista, pyrrolidiinista, morfoliinista, piperatsiinista, imidatsoliinista, pyridiinistä, pyrimidiinistä, pyratsiinista, pyridatsiinista, tiatsolista, oksatsolista, pyrrolidiinista, imidatsoliinista, dioksaanista, tetratsolista, bentsofuraanista, indolista, kinoliinistä ja näiden enemmän tai vähemmän tyydyttyneet johdannaiset tai isomeerit.

Biologisesti yhteensopivista luonnossa esiintyvistä tai synteettisistä makromolekyyleistä voidaan mainita polyoksi-C<sub>2-3</sub>-alkyleenit tai polyeetterit, polysakkaridit, polyaminohapot, kuten polylysiini, proteiinit, kuten albumiini tai vasta-aineet ja niiden fragmentit, glykoproteiinit sekä oligomeerit tai tähtipolymeerit, kuten dendrimeerit ja arborolit, joita on kuvattu julkaisuissa Angew. Chemie, Int. Ed. 29(2) (1990) 138 - 175 ja EP-A-115 771.

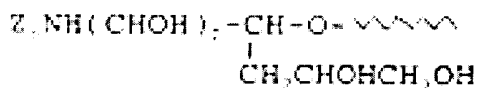
Varsinkin silloin, kun kelaatteja on tarkoitus antaa potilaalle suun kautta tai peräsuolen kautta, on myös mahdollista käyttää veteen liukenemattomia tai jonkin verran veteen liukenevia makromolekyylejä, kuten polymetakryylihapo- tai polyvinyylipyrrolidonijohdannaisia.

Niistä molekyyleistä, jotka kykenevät sitoutumaan endogeeniseen bioreseptoriin ja siten tekevät mahdolliseksi kelaatin paikantumisen elimeen tai tämän osaan, voidaan mainita julkaisussa US-4 647 447 mainitut molekyylit ja erityisesti hormonit, kuten insuliini, prostaglandiinit, steroidit, vasta-aineet ja erityisesti tuumorisoluille spesifiset vasta-aineet, lipidit tai tietyt sokerit, kuten arabinogalaktaani tai glukoosi, tai glykoproteiinit, joissa uloimpana osana ei esiinny sialihappoa ja joiden tiedetään sitoutuvan maksaan.

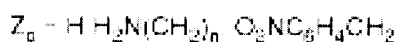
R<sub>1</sub>:ssä oleva hydrofobinen kohta ja erityisesti R<sub>1</sub>:ssä oleva fenyylirengas voi lisäksi edistää ei-kovalenttista sitoutumista biologisiin proteiineihin ja erityi-

sesti albumiiniin; tämä hydrofobinen kohta voidaan myös oksastaa polyaminohapon johonkin muuhun osaan.

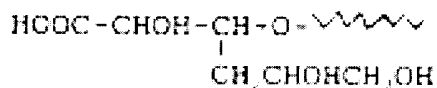
Yhden funktionaalisen ryhmän sisältävä (poly)sakkaridi tarkoittaa (poly)sakkaridia, jossa yksi ketjun päässä olevista sakkaridiyksiköistä on modifioitu siten, että sen on mahdollista muodostaa G-R<sub>3</sub>- tai CH-R<sub>1</sub>-sidos; tällainen funktionaalinen ryhmä, joka on kuvattu esimerkiksi julkaisuissa J. Polymer. Sc. Part A, Polymer Chemistry, 23 (1985) 1395 - 1405 ja 29 (1991) 1271 - 1279 ja julkaisussa Bioconjugate Chem. 3 (1992) 154 - 159, valmistetaan pelkistävällä aminoinnilla käyttäen NH<sub>3</sub>:a tai reagoivan ryhmän tai reagoivan ryhmän prekursorin sisältävää amiinia tai hapettamalla laktonin kautta. On siten mahdollista saada aikaan sellainen johdannainen, jossa on ketjun päässä sijaitseva funktionaalinen ryhmä, primäärinen amiini tai tämän johdannainen, jossa on reagoiva ryhmä, kuten



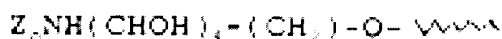
jossa



tai johdannainen, joka sisältää maltoosista peräisin olevan funktionaalisen happoryhmän



kun taas dekstraanin kyseessä ollessa saadaan

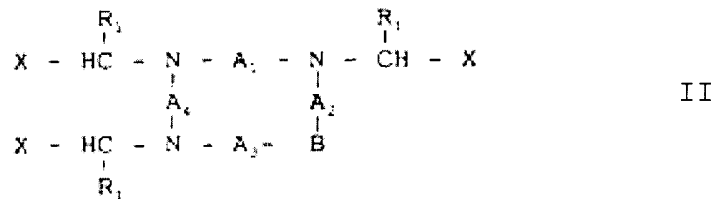


Yhden funktionaalisen ryhmän sisältävä polyetyleeniglykoli tai yhden funktionaalisen ryhmän sisältävä polyetyleeniglykolieetteri tarkoittaa yhdistettä, jossa toi-

seen pääteryhmään sisältyy reagoiva funktionaalinen ryhmä, kuten jokin julkaisussa JMS Res. Macromol. Chem. Phys. C. 25(3) (1985) 325 - 373 kuvatuista ryhmistä; maininnan ansaitsevat aminopolyetyleeniglykolin valmistusta koskeva julkaisu J. Org. Chem. 45 (1980) 5364 tai erilaisia substituutiomenetelmiä koskeva julkaisu Makromol. Chem. 182 (1981) 1379 - 1384.

Lantanidi-ionien kompleksoimiseen ovat edullisia ne kaavan II mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät kolme erilaista typpiatomia, joissa on substituentteina ainakin yksi CH(R<sub>1</sub>)X-ryhmä ja edullisemmin identtiset CH(R<sub>1</sub>)X-ryhmät, jossa X = CO<sub>2</sub>H.

Kaavan II mukaiset ligandit koostuvat makrosykleistä, ja niillä on kaava

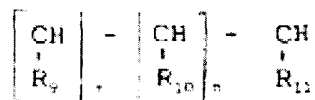


15 jossa

- R<sub>1</sub>-ryhmät ovat edullisesti identtisiä ja X-ryhmät ovat edullisesti CO<sub>2</sub>H,

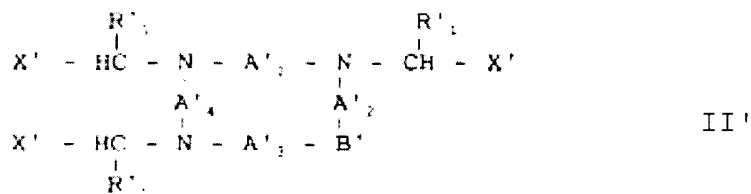
- A<sub>1</sub> - A<sub>4</sub> ovat toisistaan riippumatta

20



m ja n ovat alueelta 0 - 2 olevia kokonaislukuja, joiden summa on 1 tai 2, ja R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> ja R<sub>11</sub> ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, alkoksialkyyli, fenyyli tai fenyylialkyleeni, ja R<sub>10</sub> voi myös olla OH tai alkoksi, tai toisella ryhmistä R<sub>9</sub> ja R<sub>11</sub> on kaava

25



5 jossa kirjaimilla voi olla samat merkitykset kuin kaavassa II olevilla kirjaimilla, joissa on samanumeroinen indeksi, lukuun ottamatta R'<sub>9</sub>:ää tai R'<sub>11</sub>:ta, joka on liittynyt makro-

10 rosykliin II, ja joka on C<sub>1-8</sub>-alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu alkoksilla,  
 - B on N-W ja W on sama kuin R<sub>5</sub> tai se on H, alkyyli, alkoksialkyyli, mahdollisesti substituoitu amidoalkyyli, polyoksi-C<sub>2-3</sub>-alkyleeni, jotka ryhmät sisältävät vaihto-

15 ehtoisesti fenyylin, C<sub>1-6</sub>-alkyleeni-Y tai Y, jossa Y on tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, joka koostuu yhdestä tai kahdesta mahdollisesti yhdellä tai useammalla OH-, alkyyli-, alkoksi- tai alkoksialkyyli-ryhmällä substituoidusta fuusioituneesta renkaasta, joissa on korkeintaan 12

20 jäsentä, ja jotka sisältävät 1 - 4 heteroatomia, jotka ovat O, N ja S, edellyttäen, että silloin kun W on Y, niin N:ään liittynyt hiiliatomi on liittynyt heterosyklin kahteen hiiliatomiin,

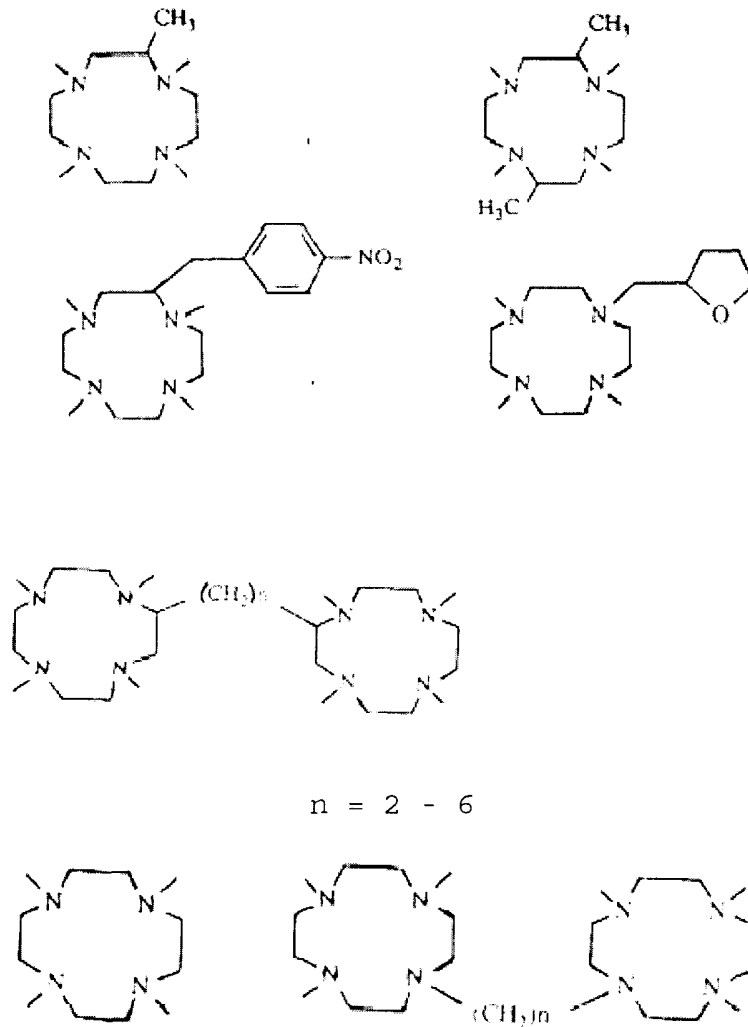
25 tai silloin kun R<sub>9</sub> ja R<sub>11</sub> poikkeavat kaavasta II', niin W:llä on tämä kaava, jossa kirjaimilla voi olla sama merkitys kuin kaavassa II olevilla kirjaimilla, joissa on samanumeroinen indeksi, lukuun ottamatta B':a, joka on N-C<sub>1-8</sub>-alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu alkoksilla, tai W on mahdollisesti CH(R<sub>1</sub>)X,

30 tai A<sub>2</sub>-B-A<sub>3</sub> on heterosyklinen ryhmä, jossa B on tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, jonka renkaassa on 5 tai 6 jäsentä, joka sisältää 1 tai 2 heteroatomia, jotka ovat O, S tai N, ja A<sub>2</sub> ja A<sub>3</sub> ovat ryhmä CH-R<sub>e</sub>, jossa R<sub>e</sub> on H tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli.

Eduellisia ovat makrosyklit, joissa A<sub>1</sub> - A<sub>4</sub> ovat (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> tai (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> tai yksi näistä on substituoitu R<sub>11</sub>:lla,

jossa  $R_{11}$  on alkyyli, fenyylili tai fenyylialkyleeni ja se on edullisesti bentsyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, ja ne ovat edullisemmin sellaisia, joissa B on N-W.

5 Esimerkkeinä tällaisista makrosykleistä voidaan mainita



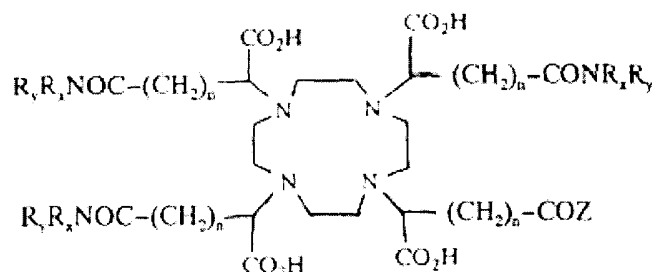
10

joita on erityisesti kuvattu edellä mainituissa kirjallisuusviitteissä.

15

Siinä tapauksessa, että makrosyklän hiiliatomi on substituoitu, on isomeerien seoksen muodostumisen välttämiseksi erityisen edullista, että neljässä typpiatomissa on substituentteina sama  $CH(R_1)COOH$ -ryhmä.

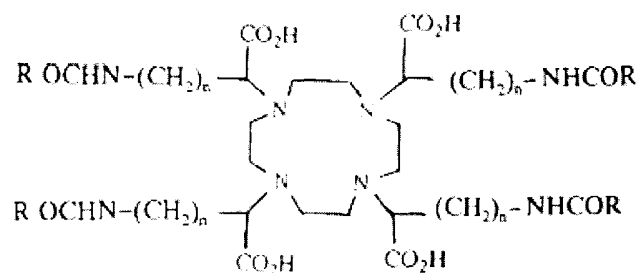
1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaanin johdannaisista ovat edullisia ne johdannaiset, joilla on kaava



5 jossa N on 2 tai 3 ja

$R_x$  on H tai mahdollisesti hydroksyloitu  $C_{1-14}$ -alkyyli ja  $R_y$  on hydroksyloitu  $C_{2-14}$ -alkyyli, polyoksi- $C_{2-3}$ -alkyleeni, polyhydroksialkyyli tai mahdollisesti yhden funktionaalisen ryhmän sisältävästä sakkaridista, oligosakkaridista tai polysakkaridista muodostuva ryhmä;  $R_y$  voi myös mahdollisesti sisältää  $C_{1-6}$ -alkyleeni- tai fenyleeniryhmät, jotka ovat liittyneet edellä olevaan molekyyliin funktionaalisten amidi- tai eetteriryhmien välityksellä, ja Z on  $NR_xR_y$  tai OH.

15 Kaavan II mukaisista johdannaisista voidaan myös mainita johdannaiset, joilla on kaava



20 jossa n on 2 tai 3 ja R on hydroksyloitu  $C_{2-14}$ -alkyyli, polyoksi- $C_{2-3}$ -alkyleeni tai mahdollisesti yhden funktionaalisen ryhmän sisältävä sakkaridi-, oligosakkaridi- tai polysakkaridiryhmä.

Tämän keksinnön toisen kohteen mukaisesti keksintö  
25 liittyy paramagneettisiin komplekseihin, joita tämän kek-

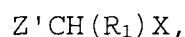
sinnön mukaiset ligandit muodostavat sopivien paramagneettisten metalli-ionien, kuten gadolinium-, dysprosium- ja mangaani-ionien, kanssa, sekä ydinmagneettisen resonanssin avulla tehtävään lääketieteelliseen kuvantamiseen soveltuviin varjoainekoostumuksiin, jotka sisältävät näitä komplekseja yhdessä tavanomaisten kantaja-aineiden ja lisäaineiden kanssa.

Tämän keksinnön mukaiset ligandit voivat myös muodostaa komplekseja radioaktiivisten alkuaineiden, kuten  $^{99m}\text{Tc}$ :n tai  $^{90}\text{Y}$ :n, kanssa, joita voidaan käyttää diagnostiin tai terapeuttisessa käytännössä.

Nämä kompleksit ovat tavallisesti sisäisiä suoloja, jotka syntyvät keskusmetallikationin neutraloitumisesta ligandin happoryhmillä; kun kompleksi sisältää muita happoryhmiä, niin viimeksi mainitut voivat olla saatettuja suolan muotoon käyttämällä epäorgaanista tai orgaanista emästä, mukaan lukien aminohapot, esimerkiksi NaOH, lyysiini, N-metyyliglukamiini, arginiini, ornitiini tai dietanoliiamiini.

Annokset, joina tämän keksinnön mukaisia varjoaineita voidaan antaa, ovat riippuvaiset kompleksin ominaisuuksista, tämän synnyttämästä relaksoituvuudesta, annostelutiestä ja elimestä, minne aineet on tarkoitettu menemään. Suun kautta otettuna on esimerkiksi erityisesti gastrointestinaalialueelle mahdollista käyttää alueella 0,1 - 2 mM/kg olevia annoksia ja parenteraalisesti alueella 0,001 - 1 mM/kg olevia annoksia.

Kelatoivia polyaminohappojohdannaisia voidaan valmistaa menetelmällä, joka menetelmä käsittää sen, että saatetaan nukleofiilinen lähtöaine, jolla on kaava



jossa Z' on halogeeni tai sulfonaatti ja R<sub>1</sub>:n ja X:n reagoivat ryhmät ovat mahdollisesti suojattuja, reagoimaan tämän keksinnön mukaisten substituotujen tyyppiatomien ai-



kaansaamiseksi näiden yhdisteiden rungon muodostavan polyamiinin kanssa, mahdollisen reagoivien ryhmien, kuten hydroksyyli- ja happoryhmien, suojauksen poiston jälkeen.

5 Kuten on asianlaita tavanomaisissa nukleofiilissä substituutioissa, voidaan reaktio suorittaa poolisessa tai poolittomassa aproottisessa liuottimessa, kuten asetonitriilissä, dimetyyliformamidissa tai tolueenissa tai vedessä tai puhtaassa tai vesipitoisessa alkoholissa käyttäen epäorgaanista emästä, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidia tai -karbonaattia tai tertiääristä amiinia, huoneenlämpötilan ja liuottimen palautusjäähdytyslämpötilan välillä olevassa lämpötilassa.

10 Silloin kun kaikissa polyamiinin typpi-atomeissa ei ole identtisiä  $\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$ -substituentteja, on mahdollista suorittaa peräkkäisiä selektiivisiä N-alkylointeja.

15 Esimerkiksi 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaanin ollessa kyseessä on mahdollista suorittaa monoalkylaatio saattamalla huomattava ylimäärä makrosykliä reagoimaan  $\text{Z}'\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$ :n kanssa sopivalla tavalla valituissa valmistusolosuhteissa, jotka on kuvattu julkaisussa J. Org. Chem. 58 (1993) 3869 - 3876, tai menettelemällä niin, että esiintyvistä N-atomeista tehdään 3 atomia reagoimattomaksi saattamalla ne reagoimaan etyyliortokarbonaatin tai dimetyyliformamidiasetaalin kanssa julkaisussa J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1991) 1317 - 18 kuvatulla tavalla; sellaisen yhdisteen hydrolysoinnista, joka on saatu jättämällä sellaisen reagoimasta estetty N-atomi substituomatta, saadaan monofor-  
25 mididi ja muut 3 N-atomia voidaan trialkyloida.

30 On myös mahdollista saada aikaan epäsymmetrisiä yhdisteitä valitsemalla polyamiinirungon muodostumiseen johtavat lähtöaineet sopivalla tavalla; esimerkkejä näistä lineaaristen tai syklisten johdannaisten valmistusta koskevista reaktioista on esitetty julkaisussa EP-299 795.

35 Kun kyseessä ovat tietyt  $\text{R}_1$ -substituentit ja erityisesti sellaiset substituentit, joilla on kaava  $\text{R}_2\text{-G-R}_3$ , jossa  $\text{R}_3$  on makromolekyyli ja G on amidoryhmä, on edullista

5 valmistaa tämän keksinnön mukaiset johdannaiset sellaisten kaavan I mukaisten yhdisteiden kautta, joissa typpi-atomeissa on substituentteja, joilla on kaava  $\text{CH}(\text{R}'_1)\text{X}$ , jossa  $\text{R}'_1$  on noin 2 - 5 hiiliatomia sisältävä pienimoolimassainen ryhmä.

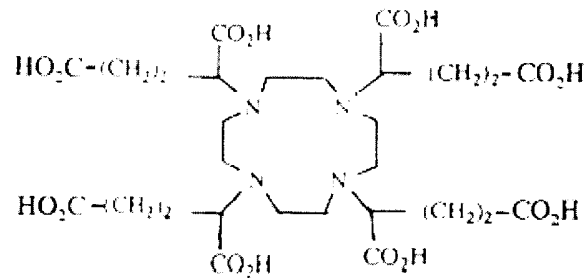
10 Näillä yhdisteillä on kaava II, joissa kirjainten merkitykset ovat identtiset edellä mainittujen merkitysten suhteen lukuun ottamatta kirjainten merkitystä  $\text{CH}(\text{R}_1)\text{X}$ :ssä, joka on  $\text{CH}(\text{R}_2-\text{G}')\text{X}'$ , jossa  $\text{G}'$  on  $\text{G}$ :n prekursorina oleva reagoiva funktionaalinen ryhmä, kuten  $\text{COOR}'$ ,  $\text{SO}_3\text{R}'$ ,  $\text{PO}_3\text{R}'$ ,  $\text{NHR}'$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}'$ ,  $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ ,  $\text{N}=\text{C}=\text{O}$  ja  $\text{OH}$ , ja  $\text{X}'$  on  $\text{X}$  tai suojattu  $\text{X}$ , erityisesti esteriryhmä.

15  $\text{G}$ :n prekursoriryhmä tarkoittaa mitä tahansa funktionaalista ryhmää, jonka avulla tiedetään olevan mahdollista muodostaa kovalenttinen sidos teollisuudessa käytävissä olevissa valmistusolosuhteissa, ja esimerkiksi edellä mainittujen ryhmien lisäksi niitä ryhmiä, joita käytetään oksastuksen tekemiseen proteiineihin.

20 Näitä johdannaista voidaan valmistaa edellä olevan kuvauksen mukaisesti, joka koskee tämän keksinnön mukaisten kaavan II mukaisten johdannaisten valmistamista, mutta käyttäen nukleofiilisiä lähtöaineita  $\text{Z}'\text{CH}(\text{R}_2\text{G}')\text{X}'$ .

25 Sellaisten tämän keksinnön mukaisten ligandien aikaansaamiseksi, joiden 3 N-atomeista ainakin 3:ssa on substituenttina  $\text{CH}(\text{R}_2-\text{G}-\text{R}_3)\text{X}$ , voidaan nämä välituotteet kytkeä reagoiviin  $\text{R}_3$ -johdannaisiin tavanomaisten, erityisesti peptidien synteeseissä tavallisesti käytettyjen, menetelmien mukaisesti tai menetellen mahdollisesti niin, että sitten kun hapot  $\text{G}'$ :n ja reagoivan  $\text{R}'_3$ -ryhmän ominaisuuksien mukaan on aktivoitu happohalogenideiksi tai happoanhydrideiksi tai käytetty dehydroivaa reagenssia, kuten karbodiimidejä, voidaan amiini alkyloida tai asyloida tai kondensoida amiini aldehydin kanssa ja suorittaa sitten tuotteen pelkistys.

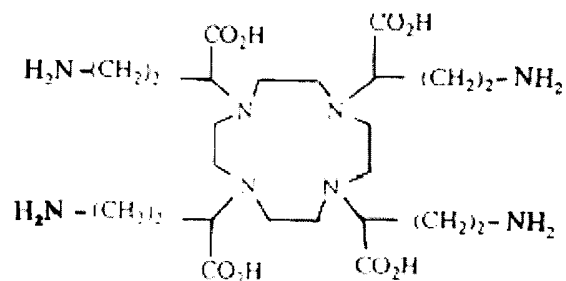
35 Näistä kemiallisista välituotteista voidaan mainita välituotteet, joilla on kaava



VI

ja johdannaiset, joilla on kaava

5



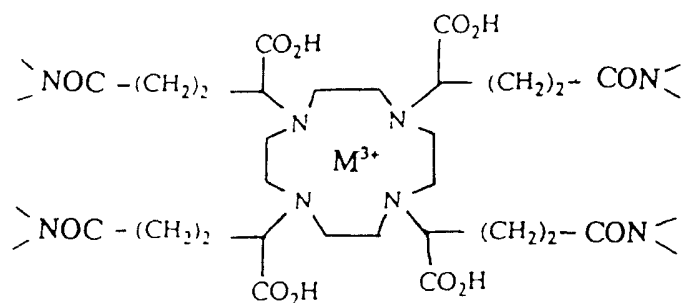
VII

sekä niiden alkyyliesterit tai suolat.

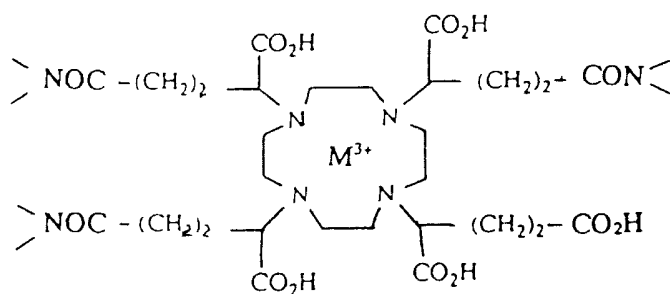
10 Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat erityisen edullisia siinä mielessä, että niiden avulla on mahdollista saada aikaan tri- tai tetra-amideja, jotka on johdettu C:hen liittyneistä typen suhteen  $\gamma$ -asemassa olevista karboksyyli-

15 ryhmistä  $\alpha$ -asemassa olevia  $\text{CO}_2\text{H}$ -ryhmiä modifioimatta, kun amidointireaktio suoritetaan saattamalla kelaatti VI reagoimaan amiinin kanssa dehydroivan aineen, kuten karbodiimidin, läsnä ollessa vesipitoisessa tai orgaanisessa mediumissa.

20 Valmistusolosuhteiden, lähtöaineiden suhteellisten osuuksien, liuottimen, reaktioajan ja lämpötilan sekä käytetyn amiinin reagoivuuden mukaan saadaan kaavan VIII tai IX mukaista yhdistettä tai niiden seoksia.



VIII



IX

5 jossa  $M^{3+}$  on edullisesti  $Gd^{3+}$ , jonka avulla on mahdollis-  
 ta saada varjoaineena käyttökelpoista kompleksia suoraan,  
 mutta  $M^{3+}$  voisi olla mikä tahansa kaavan VII mukaisen li-  
 gandin kelatoima kationi;  $M^{3+}$  on sitten erotettava ligand-  
 deista VIII tai IX käyttämällä happoa, kuten HCl:ää,  $H_2S$ :ää  
 10 tai HCN:ää, minkä jälkeen ligandit saatetaan reagoimaan  
 kompleksoitavan paramagneettisen alkuaineen oksidin tai  
 suolan kanssa.

On päivänselvää, että amidien valmistamiseksi tä-  
 tä menetelmää on mahdollista käyttää muihin yhdisteisiin,  
 15 joissa sivuketju sisältää funktionaalisen happoryhmän ja X  
 on  $CO_2H$  tai  $PO_3H$ .

Menetelmällä on itse asiassa mahdollista suojata  
 selektiivisesti metallin koordinaatioon liittyviä useita  
 erilaisia happoja ja amiineja.

20 Kaavan I mukaisten johdannaisten metallikomplekseja  
 ja kaavan VI mukaisten synteettisten välituotteiden metal-  
 likomplekseja voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan saat-  
 tamalla yksi ekvivalentti metallioksidia tai metallisuo-  
 laa reagoimaan vesipitoisessa mediumissa edullisesti yli  
 25 20 °C:n, mutta alle 90 °C:n lämpötilassa.

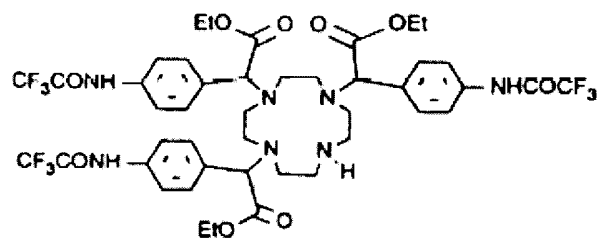
Tuonnempana on kuvattu esimerkkejä tämän keksinnön mukaisten välituotteiden sekä ligandien tai kelaattien valmistuksesta.

### Esimerkit

5

#### Esimerkki 1

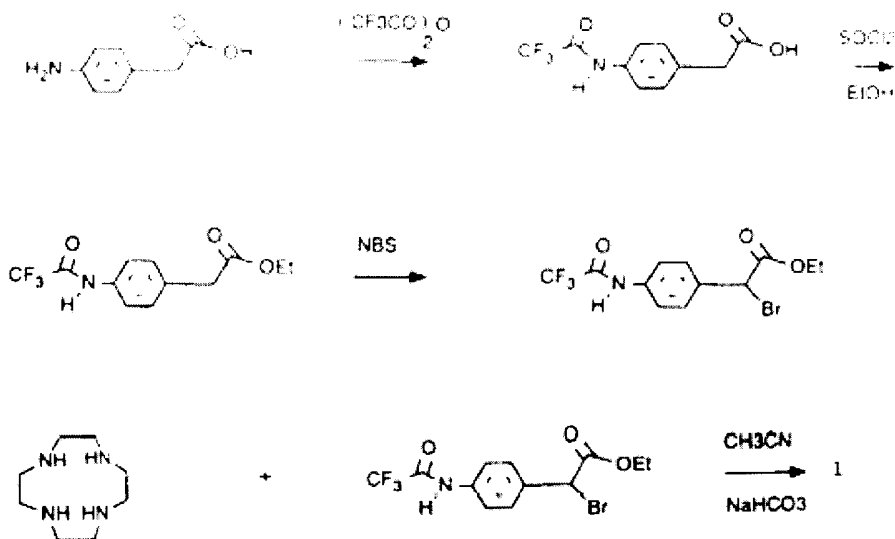
Sellaisten yhdisteiden valmistus, joilla on kaava



1

### Reaktiokaavio:

10



15

#### 1. 1,4-(trifluoriasetamido)bentseenietikkahappo

Tämä yhdiste valmistetaan menetelmän mukaisesti, joka on kuvattu julkaisussa Janda, K.D., et al. [J. Am. Chem. Soc., 113(1) (1991) 291] ja sen saannoksi saadaan 75 %.

10 g:sta 4-aminofenyylietikkahappoa saadaan 12 g trifluoriasetyloitua johdannaista, jonka luonnehtiminen  $^1\text{H-NMR}$ :llä antaa tulokset  $\delta$  ppm (DMSO): 7,45 (d, 4 H), 7,56 (s, 2 H), 11,15 (s, 1 H).

25

## 2. Etyyli-4-(trifluoriasetamido)bentseeniasetaatti

Tämä yhdiste saadaan menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Janda, K.D. [J.A.C.S. 113(1) (1991) 291], käyttäen lähtöaineena edellisessä vaiheessa valmistettua happoa, ja saannoksi saadaan 33 %. 12 g happoa muunnetaan 4,4 g:ksi esterää, jonka luonnehtiminen <sup>1</sup>H-NMR:llä antaa tulokset (δ ppm) DMSO: 1,1 (t, 3 H), 3,6 (s, 2 H), 4,05 (q, 2 H), 7,4 (q, 4 H).

## 3. Etyyli-α-bromi-4-(trifluoriasetamido)bentseeniasetaatti

4 g (14,5 mmol) edellä valmistettua esterää suspendoidaan CCl<sub>4</sub>:ään (150 cm<sup>3</sup>). Seosta sekoitetaan ja se saateetaan varovasti palautusjäähdytyslämpötilaan. 2,8 g N-bromisukkinimidiä ja 0,2 cm<sup>3</sup> väkevää hydrobromihappoliuosta (38 %) johdetaan reaktoriin ja mediumia sekoitetaan palautusjäähdyttäen 48 h. Liukenematon materiaali erotetaan suodattamalla ja liuotin haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan silikassa (eluointiliuos CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), mistä saadaan 2 g puhdistettua tuotetta.

Saanto on 40 %.

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm) : 1,2 (t, 3 H), 4,1 (q, 2 H), 5,9 (s, 1 H) 7,6 - 7,8 (m, 4 H), 11,4 (s, 1 H).

## 4. Yhdisteen 1 valmistus

120 mg NaHCO<sub>3</sub>:a ja 500 mg edellä valmistettua bromioitua johdannaista lisätään liuokseen, joka sisältää 60 mg (0,35 mmol) 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaania 10 cm<sup>3</sup>:ssa asetonitriiliä. Suspensiota sekoitetaan 40 °C:n lämpötilassa 48 tuntia. Tämän jälkeen reaktiomedium suodatetaan ja liuotin haihdutetaan alipaineessa. Jäännös otetaan talteen isopropyylieetteriin, mistä saadaan 600 mg raakatuotetta jauheena. Tuote puhdistetaan kromatografisesti silikakolonissa (eluointiliuos: AcOEt/MeOH, ensin 90/10 ja sitten 80/20).

Tästä saadaan 110 mg tuotetta.

Saanto on 32 %.

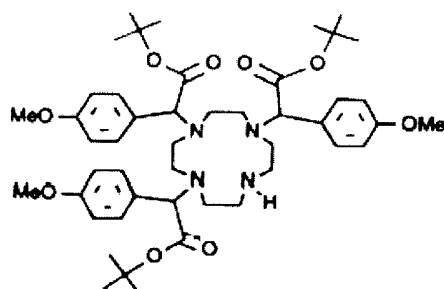
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$  ppm)  $\text{CDCl}_3$ : 14,6, 61,7, 63 - 67, 116 ( $\text{CF}_3$ ), 130,6 - 136 (aromaattiset C-atomit), 155 (CONH), 172 (CO).

Tämän jälkeen yhdisteen 1 funktionaalisista amino-ryhmistä poistetaan suojaus saattamalla nämä reagoimaan  $\text{NaBH}_4$ :n kanssa etanolissa julkaisussa Chem. Ber. 103 (1970) 2437 kuvatulla tavalla.

Näin menetellen saadaan tämän keksinnön mukaista välituotetta, jossa  $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_4$  ja  $\text{G}'$  on  $\text{NH}_2$  ja joka on sellaisen tämän keksinnön mukaisen yhdisteen prekursori, joka sisältää 3 substituenttia.

### Esimerkki 2

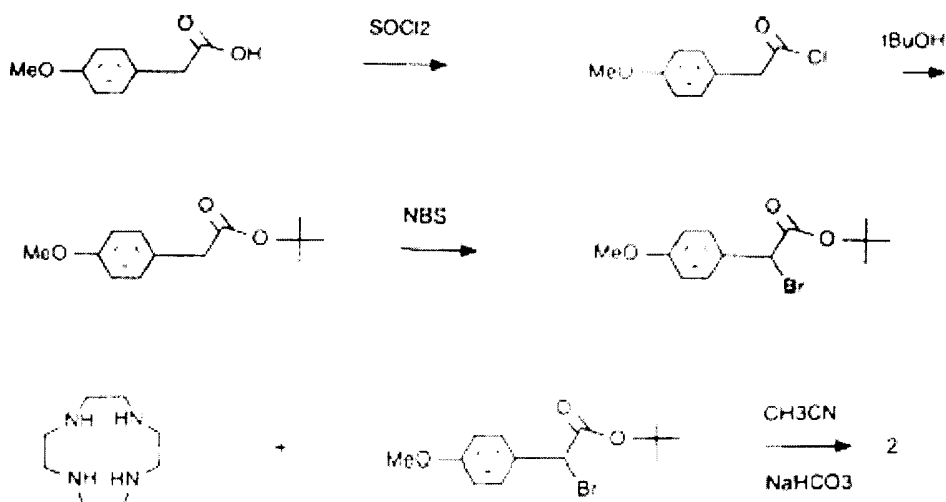
Sellaisen yhdisteen valmistus, jolla on kaava



2

15

### Reaktiokaavio



20

**1. t-butyyliparametoksifenyyliasettaatti**

Tuote valmistetaan menetelmän mukaisesti, joka on kuvattu julkaisuissa Gotthardt, H., et al. [Chem. Ber. 109 (1976) 740] ja Mattingly, P.G. [J. Org. Chem. 16 (1981) 1557]. 15 g:sta parametoksifenyylietikkahappoa saadaan 5 g t-butyyliesteriä.

Saanto on 28 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm): 1,3 (s, 9 H), 3,46 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 6,8 - 7,3 (q, 5 H).

**2. t-butyyl- $\alpha$ -bromiparametoksifenyyliasettaatti**

Tuote valmistetaan menetelmän mukaisesti, joka on kuvattu julkaisuissa Gotthardt, H., et al. ja Mattingly, P.G.

5 g:sta edellä valmistettua t-butyyliesteriä saadaan 2,5 g bromioitua johdannaista.

Saanto on 33 %.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm): 1,48 (s, 9 H), 3,82 (s, 3 H), 5,28 (s, 1 H), 6,83 - 7,6 (m, 5 H).

**3. Yhdisteen 2 valmistus**

Liuokseen, joka sisältää 285 mg 1,4,7,10-tetraatsasyklododekaania (1,65 mmol) 30 cm<sup>3</sup>:ssa asetonitriiliä, lisätään seosta samalla sekoittaen 600 mg NaHCO<sub>3</sub>:a. Suspensioon johdetaan 2 g edellä valmistettua  $\alpha$ -bromioitua esteriä ja reaktioseosta sekoitetaan 48 tuntia huoneenlämmössä. Suodatuksen ja liuottimen haihdutuksen jälkeen jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikassa (eluointiliuos CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt/MeOH 80/10/4), mistä saadaan 500 mg puhdistettua tuotetta.

Massaspektri (FAB<sup>+</sup>): 833.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\delta$  ppm): 27,6 (CH<sub>3</sub> t-butyyli), 45 - 50 (ren-gas), 54,9 (CH<sub>3</sub>O), 61,1 (t-butyyli), 68 (NCH), 113,6 - 127,2 - 130,4 - 158 (aromaattiset C-atomit), 171 (C=O).

Tämän jälkeen yhdisteen 2 funktionaalisista fenoli-ryhmistä poistetaan suojaus saattamalla tämä reagoimaan booritribromidin kanssa julkaisuissa Org. Synth. Coll.

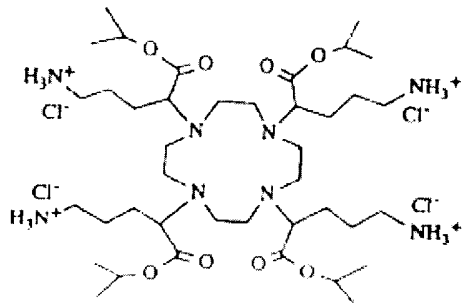


Vol. V (1973) 412 tai J. Org. Chem. 44 (1979) 4444  
kuvatulla tavalla.

Tällä tavoin saadaan tämän keksinnön mukainen väli-  
tuote, jossa  $R_2 = C_6H_4$  ja  $G'$  on OH ja joka voidaan substitu-  
5 oida tavanomaiseen tapaan.

**Esimerkki 3**

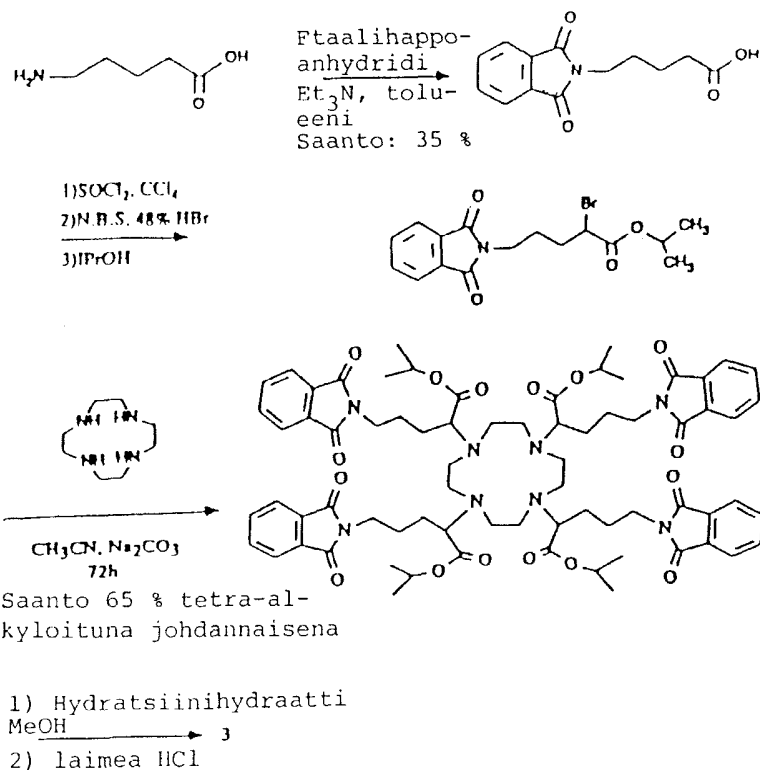
Happo- ja  $Gd^{3+}$ -kompleksiyhdistettä vastaavan yhdis-  
teen, jolla on kaava



10

valmistus

## Reaktiokaavio



5 Saanto 65 % tetra-alkyloituna johdannaisena

**1. 5-(N-ftaali-imidi)pentaanihappo**

12,6 g (85,1 mmol) ftaalihappoanhydridiä, 10 g  
 (85,1 mmol) 5-aminovaleriaanahappoa, 1,2 ml (8,51 mmol)  
 trietyyliamiinia ja 130 ml tolueenia yhdistetään keskenään  
 ja seosta sekoitetaan palautusjäähdyttären 1 tunti kolmi-  
 kaulapullossa, joka on varustettu Dean-Stark-laitteella  
 muodostuneen veden poistamiseksi atseotrooppisella tislauk-  
 sella. Saostuma, joka on muodostunut seokseen pidettäessä  
 sitä yön yli huoneenlämmössä, suodatetaan ja pestään hep-  
 taanilla, tämän jälkeen 200 ml:lla 1 N vetykloridihappoliu-  
 osta ja sitten 100 ml:lla vettä. Kuivauksen jälkeen saadaan  
 7,37 g 5-(N-ftaali-imidi)pentaanihappoa valkeiden kiteiden  
 muodossa saannon ollessa 35 % (sp. = 115 °C).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,8 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H),  
 3,7 (t, 2 H), 2,4 (t, 2 H), 1,7 (m, 4 H).

20

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 178, 168, 134, 133,9, 123,2, 37,4, 33,3, 27,9, 21,8.

**2. 2-bromi-5-(N-ftaali-imidi)pentaanihappoisopropyyliesteri**

5 7,2 g (29,1 mmol) 5-(N-ftaali-imidi)pentaanihappoa lisätään liuokseen, joka sisältää 3 ml hiilitetrakloridia ja 8,5 g (116 mmol) tionyylikloridia. Liuosta palautusjäähdytetään 1 tunti; siihen lisätään 14 ml hiilitetrakloridia, 6,2 g (34,9 mmol) N-bromisukkinimidiä ja 2 pisaraa 48-  
10 %:ista vesipitoista hydrobromihappoa ja liuoksen palautusjäähdytyksen annetaan jatkua 2 tunnin ajan. Jäähdytetty liuos yhdistetään 60 ml:aan isopropanolia ja seosta sekoitetaan 30 minuuttia. Kun seos on haihdutettu vakuumissa, saatu öljy puhdistetaan silikassa ja eluointi suoritetaan  
15 seoksella, jossa on 50 osaa dikloorimetaania ja 50 osaa heptaania, ja tämän jälkeen dikloorimetaanilla. Liuottimien haihdutuksen jälkeen saadaan 8,2 g 2-bromi-5-(N-ftaali-imidi)pentaanihappoisopropyyliesteriä, jonka saanto on 76,6 %, kiteytyvän (sp. 75 °C) vaaleankeltaisen öljyn muodossa.

20  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 7,85 (m, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 5 (m, 1 H), 4,2 (t, 1 H), 3,7 (t, 2 H), 1,7 - 2,2 (m, 4 H), 1,2 (d, 3 H), 1,25 (d, 3 H).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ( $\delta$  ppm): 168,5, 168, 133,9, 132, 123,2, 69,7, 45,5, 36,9, 31,9, 26,9, 21,5, 21,3.

25 **3. 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani-1,4,7,10-tetra-[2-(5-N-ftaali-imidi)pentaani]happotetraisopropyyliesteri**

0,92 g (5,34 mmol) 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaania, 11,8 g (32,1 mmol) yhdistettä (2), 3,4 g (32,1 mmol) natriumkarbonaattia ja 36 ml asetonitriiliä sekoitetaan palautusjäähdyttäen 72 tuntia. Suodatuksen ja vakuumissa suoritettun haihdutuksen jälkeen saatu öljy otetaan talteen dikloorimetaaniin ja pestään vedellä. Kuivauksesta ja dikloorimetaanin haihduttamisesta saatu jäännös puhdistetaan kahdella peräkkäisellä pikakromatografisella toimenpiteellä  
35 silikassa, jossa ensimmäisenä eluointiaineena käytetään

seosta, joka sisältää 95 osaa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:ta ja 5 osaa CH<sub>3</sub>OH:ta, ja tämän jälkeen toisena eluointiaineena seosta, joka sisältää 95 osaa CH<sub>3</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>:ttä ja 5 osaa CH<sub>3</sub>OH:ta. Liuottimien haihdutuksen jälkeen saadaan amorfisten kiteiden muodossa 4,62 g 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani-1,4,7,10-tetra-

5 [2-(5-N-ftaali-imidi)pentaani]happotetraisopropyyliesteriä, jonka saanto on 65 %.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,5 - 7,85 (m, 16 H), 4,8 - 5,1 (m, 4 H), 1 - 3,8 (m, 72 H)

10 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 167, 166,9, 162,8, 128,4, 126,9, 117,8, 62,2, 57,9, 45,3, 45, 32,5, 22,3, 20,4, 16,9, 16,7.

**4. 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani-1,4,7,10-tetra-[2-(5-amino)pentaani]happotetraisopropyyliesteritetra-**

15 **hydrokloridi**

1 g (0,76 mmol) 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani-1,4,7,10-tetra-[2-(5-N-ftaali-imidi)pentaani]happotetraisopropyyliesteriä, 0,15 ml hydratsiinihydraattia (3,04 mmol) ja 8 ml metanolia palautusjäähdytetään 1 tunti seosta samalla sekoittaen. Seokseen lisätään huoneenlämmössä 10 ml 0,5-molaarista hydrokloorihappoa. Muodostunut saostuma poistetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan.

20

**5. 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani-1,4,7,10-tetra-[2-(5-amino)pentaani]happo (hydrokloridi)**

25 3,1 g kohdan 3 mukaan saatua ftaali-imidijohdannaisista ja 270 ml 6 N vesipitoista HCl-liuosta palautusjäähdytetään useiden päivien ajan seosta samalla sekoittaen; seos konsentroidaan sitten alipaineessa 20 ml:n tilavuuteen, kiinteä materiaali erotetaan, seos uutetaan etyyli-

30 eetterillä ja uute kuivataan. Jäännös puhdistetaan kromatografisesti käyttäen silanoitua silikaa ja eluointia vedellä; halutun tuotteen vesipitoinen liuos konsentroidaan ja jäännös saostetaan etanolilisäyksellä, mistä tästä saadaan 1,15 g happoa.

35 Sp. = 250 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 3,8 - 4 (m, 4 H), 2,8 - 3,6 (m, 24 H), 1,5 - 2,2 (m, 16 H).

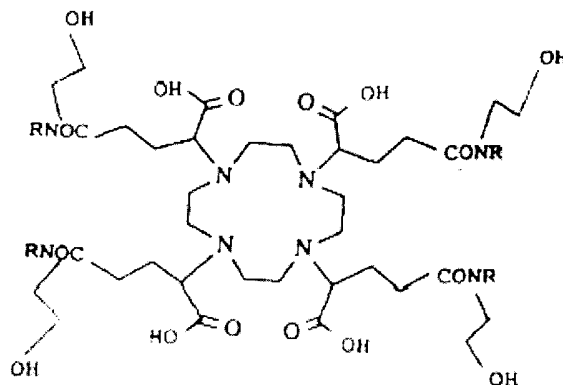
#### 6. Edellä olevan hapon $\text{Gd}^{3+}$ -kompleksi

1,2 g edellä olevaa tuotetta ja 0,5 g  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ :ta liuotetaan 17 ml:aan vettä. Mediumin pH muuttuu reaktion edistytessä; se säilytetään arvossa 6 lisäämällä siihen 1 N vesipitoista  $\text{NaOH}$ -liuosta; kun pH on stabiloitunut arvoon 6, se saatetaan uudella  $\text{NaOH}$ -lisäyksellä arvoon 7 ennen seoksen konsentroimista alipaineessa. Saatu kiinteä aine saostetaan 75-%:isessä (V/V) etanolissa.

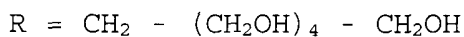
Näin menetellen saadaan 1,1 g haluttua tuotetta beigenväristen kiteiden muodossa, jotka sulavat yli  $300\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa.

#### Esimerkki 4

1,4,7,10-tetrakis{3-[N-(2-hydroksietyyli)-N-(1-deoksiglusicitoli)karboksamido]-1-karboksipropyli}-1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani (gadoliniumkompleksi, Na-suola, yhdiste nro 4)



20



#### 1. 1,4,7,10-tetrakis[1,3-di(metoksykarbonyyli)propyyli]-1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani

43 g (0,18 mol) dimetyyli-2-bromiglutaraattia, joka on valmistettu julkaisun Hoyer, T.R., J. Org. Chem. 47 (1982) 4152 - 4156, mukaisesti, lisätään pisarittäin seokseen, joka sisältää 4,3 g (0,025 mol) 1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaania, 25 g (0,18 mol) kaliumkarbonaattia ja 100 ml asetonitriiliä ja jota pidetään  $50\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa. Suspen-

25

siota sekoitetaan 48 tuntia tässä lämpötilassa, minkä jälkeen se suodatetaan. Kun seos on haihdutettu kuivaksi asetonitriilistä, saatu jäännös puhdistetaan 2 kertaa pikakromatografialla silikassa dikloorimetaani/metanoli-gradienttia käyttäen. Liuottimien haihdutuksen jälkeen saadaan 15 g beigenväristä jauhetta ja saanto on 75 %.

TLC:  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (9/1)

$R_f = 0,8$ .

2. **1,4,7,10-tetrakis[1,3-dikarboksi-propyyli]-  
1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaani**

15 g (0,019 mol) 1,4,7,10-tetrakis[1,3-di(metoksi-karbonyyli)propyyli]-1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaaniyhdistettä sekoitetaan 100 ml:ssa metanolia ja 250 ml:ssa 1 N vesipitoista NaOH-liuosta 16 tunnin ajan huoneenlämmössä. Liuoksessa oleva oktahappo puhdistetaan pidättämällä se Rohm and Haas -yhtiön markkinoimaan IRA 458 -hartsiin ja eluoimalla tätä sitten etikkahappogradientilla. Liuottimien haihdutuksen jälkeen saadaan 11 g valkeata jauhetta ja saanto on 85 %.

20 TLC:  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$  (35/35/40),  $R_f = 0,2$ .

$^{13}\text{C}$ -NMR DMSO ( $\delta$  ppm): 31,13, 47,50, 61,13, 61,76, 172,29, 174,9.

Massaspektri (FAB<sup>+</sup>): piikki = 693

25 **3. Edellä olevan välituotteen (pentanatriumsuola) gadoliniumkompleksi**

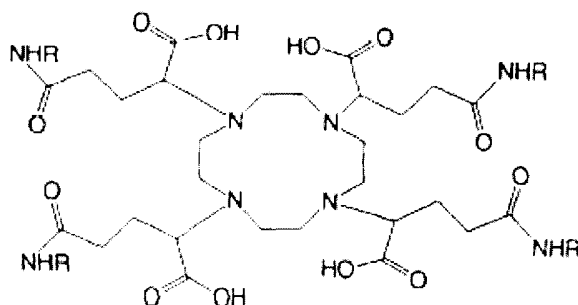
Suspension, joka sisältää 12,1 g (0,0175 mol) kohdan 2 mukaista yhdistettä ja 6,5 g (0,0175 mol)  $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ :ta 225 ml:ssa vettä, pH säädetään arvoon 6,5 lisäämällä siihen 1 N vesipitoista NaOH-liuosta ja se pidetään tässä pH-arvossa peräkkäisillä lisäyksillä. Kun pH ei enää muutu, vesi poistetaan alipaineessa, mistä saadaan 19,8 g valkeata jauhetta, joka on lopullisen tuotteen ja NaCl:n seos.

4. 1,4,7,10-tetrakis{3-[N-(2-hydroksietyyli)-N-(1-deoksiglunitoli)karboksamido]-1-karboksi-propyyli}-1,4,7,10-tetra-atsasyklododekaanin gadoliniumkompleksin mononatrium-suola (yhdiste nro 4)

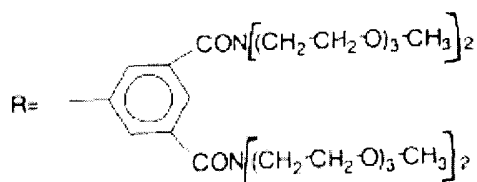
5           Suspensiossa, joka sisältää 2 g (2,9 mmol) kohdassa  
2 saatua yhdistettä 100 ml:ssa vettä sekä 1,1 g (2,9 mmol)  
gadolinium(III)kloridiheksahydraattia ja jota pidetään  
80 °C:ssa, on riittävä määrä siihen lisättyä 0,1 N vesipi-  
toista NaOH-liuosta, että sen pH:ksi tulee 4,3. Saadun liu-  
10       oksen pH säädetään arvoon 7 lisäämällä samaa NaOH-liuosta  
ja liuos väkevöidään sitten 10 ml:n tilavuuteen. Kun liuok-  
seen on lisätty 2,8 g (12,2 mmol) 1-deoksi-1-(2-hydroksi-  
etyyliamino)-D-glunitolia, pH säädetään arvoon 5,3 lisää-  
mällä liuokseen 1 N vesipitoista hydrokloorihappoliuosta,  
15       siihen lisätään 2,3 g (12,2 mmol) 1-(3-dimetyyliaminopro-  
pyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia ja liuosta sekoi-  
tetaan 16 tuntia huoneenlämmössä. Liuoksen pH säädetään ar-  
voon 3,5 lisäämällä Rohm and Haas -yhtiön markkinoimaa IRN  
77 -hartsia, seos suodatetaan, pH säädetään arvoon 5,5  
20       käyttäen 0,1 N vesipitoista NaOH-liuosta ja tuote eluoidaan  
sitten silanoidusta silikasta. Kun seoksesta on haihdutettu  
vesi ja jäännös pesty tämän jälkeen 100 ml:lla etanolia ja  
kuivattu, saadaan 4 g valkeata jauhetta.

**Esimerkki 5**

25       Yhdisteen nro 5, jolla on kaava



jossa



gadoliniumkompleksi

### 1. R-NO<sub>2</sub>:n valmistus

5           1 g 5-nitroisoftaalihappokloridia lisätään 0 °C:ssa  
liuokseen, joka sisältää 2,5 g bis(3,6,9-trioksidekyyli)-  
amiinia, joka on valmistettu käyttäen julkaisussa Tetrahe-  
dron 47 (1991) 411 kuvattua menetelmää, sekä 1,12 ml tri-  
etyyliamiinia 10 ml:ssa dikloorimetaania. Mediumin annetaan  
10 jäädyä sekoittumaan 2 tunniksi huoneenlämpöön ja se pestään  
sitten vedellä, kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n päällä ja konsentroi-  
daan. Saatu jäännös puhdistetaan kromatografisesti silikas-  
sa eluoiden CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH-seoksella (seossuhde 95/5). Näin  
saadaan 2,26 g haluttua tuotetta keltaisen öljyn muodossa.

15           2.     **5-amino-N,N,N',N'-tetrakis(3,6,9-trioksidekyy-  
li)-1,3-bentseenidikarboksamidi (RNH<sub>2</sub>)**

2,2 g edellä olevaa nitrojohdannaista 10 ml:ssa  
etanolia vedytetään 10<sup>5</sup> Pa:n paineessa 20 °C:n lämpötilas-  
sa 10-%:isella Pd/C-seoksella. Kun medium on suodatettu ja  
20 konsentroituu alipaineessa, saadaan 2 g amiinia keltaisen  
öljyn muodossa.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,7 (s, 2 H), 6,6 (s, 1 H),  
3,35 - 3,7 (M, 48 H), 3,25 (s, 12 H).

### 3. Yhdisteen nro 5 Gd<sup>3+</sup>-kompleksi

25           1 g esimerkin 4 vaiheessa 3 saatua kompleksia,  
3,23 g RNH<sub>2</sub>:ta ja 6,8 g 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-  
etyylikarbodi-imidi(hydrokloridia) liuotetaan 13 ml:aan  
vettä; liuos jätetään sekoittumaan 48 tunniksi huoneenläm-  
pöön ja siihen lisätään useita kertoja 1 N vesipitoista  
30 HCl-liuosta pH-arvon säilyttämiseksi noin 7:ssä. Mediumin  
tilavuus säädetään 150 ml:ksi lisäämällä siihen vettä ja  
sille suoritetaan sitten ultrasuodatus Filtron-yhtiön (USA)

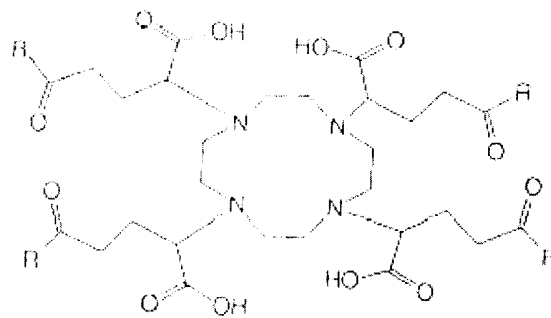


markkinoimassa nova-tyyppisessä minisette-kasetissa käyttäen membraania, jonka päästöraja on 3 kilodaltonia.

Halutun tuotteen retentioaika on 30 minuuttia geelisuodatuksessa, joka on suoritettu Superdex<sup>R</sup>-75-geelillä pakatussa 60 cm x 2 cm suuruisessa Pharmacia-kolonnissa eluoimalla (H<sub>2</sub>O) virtausnopeudella 1 ml minuutissa.

#### Esimerkki 6

Yhdisteen numero 6, jolla on kaava



10

jossa R = NH(CH<sub>2</sub>(CHOH)<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, Gd<sup>3+</sup>-kompleksi (natriumsuola).

1 mmol esimerkin 4 vaiheen 3 mukaista kompleksia ja 4,6 mmol kaupallista bis-(2,3,4,5,6-pentahydroksiheksyyli)-amiinia liuotetaan 13 ml:aan vettä; tämän liuoksen pH säädetään arvoon 6 lisäämällä siihen 2 N vesipitoista HCl-liuosta, minkä jälkeen seokseen lisätään 21 mmol 1-(3-dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia; kun mediumia on sekoitettu 4 tuntia, siihen lisätään vielä 21 mmol karbodi-imidiä; kun seosta on sekoitettu yön yli, siihen lisätään 100 ml vettä ja liuos suodatetaan H<sup>+</sup>-muodossa olevaa Rohm and Haas -yhtiön markkinoimaa IRN 77 -hartsia käyttäen ja tämän jälkeen OH<sup>-</sup>-muodossa olevaa Rohm and Haas -yhtiön markkinoimaa IRA 458 -hartsia käyttäen; saatu liuos ultrasuodatetaan Filtron-kasetilla, jossa on membraani, jonka päästöraja on 1 kilodaltonia.

25

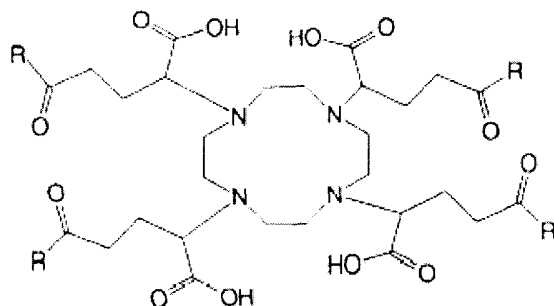
Lopullisen tuotteen retentioaika geelisuodatuksessa Superdex<sup>R</sup> 30:ssa on 78 minuuttia, kun eluointiliuoksen

(fosfaattipuskuri, pH = 7,2) virtausnopeutena on käytetty 1 ml minuutissa.

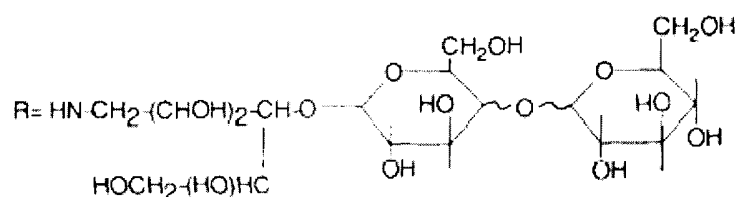
**Esimerkki 7**

Yhdisteen nro 7, jolla on kaava

5



jossa



10

Gd<sup>3+</sup>-kompleksi

1. RCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>:n ja tämän jälkeen julkaisun J. Carbohydrate Chemistry 11(7) (1992) 813 - 835 mukaisesti suoritettava RH:n valmistus

15

8,2 ml tislattua bentsyyliamiinia lisätään liuokseen, jota pidetään 60 °C:ssa ja joka sisältää 23,6 g maltotriiosia 16 ml:ssa vettä. Kun mediumia on sekoitettu 3 tuntia tässä lämpötilassa, siihen lisätään 60 ml metanolia ja sen lämpötila säädetään 25 °C:een, minkä jälkeen seokseen lisätään erinä 3,56 g natriumboorihydridiä.

20

25

Kun liuosta on sekoitettu 48 tuntia 20 °C:ssa, se konsentroidaan ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan metanolia; seokseen lisätään 4 N vesipitoista hydrokloorihappoliuosta, kunnes pH-arvoksi saadaan 3, ja kun seokseen on lisätty sen kaksinkertaista tilavuutta vastaavaa määrää metanolia, se konsentroidaan. Jäännös liuotetaan 100 ml:aan metanolia,

seos suodatetaan, minkä jälkeen se konsentroidaan. Jäännökseksi jäänyt kiinteä aine pestään etanolilla 70 °C:ssa, minkä jälkeen se kuivataan ja siitä saadaan 25,6 g  $\text{RCH}_2\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{HCl}$ :ää. Amiini saadaan käyttämällä Rohm and Haas -yhtiön markkinoimaa IRA 458 -hartsia ja se puhdistetaan johtamalla se IRN 77 -hartsin läpi. Näin menetellen saadaan 17,7 g kiinteää materiaalia.

TLC (Merck 60 F silika)

10 eluointiliuos: dioksaani/vesi/25-%:inen vesipitoi-  
nen  $\text{NH}_3$  (w/V: 8/3/2)

$R_f = 0,7$

15 Saatu bentsyyliamiini liuotetaan 100 ml:aan vettä ja seokseen lisätään 25-%:ista vesipitoista  $\text{NH}_4\text{OH}$ -liuosta, kunnes sen pH-arvoksi tulee 9. Kun seokseen on lisätty 4 g Pd/C:tä, seosta vedytetään  $6 \times 10^5$  Pa:n paineessa 5 tuntia 40 °C:ssa ja 12 tuntia huoneenlämmössä.

20 Suodatuksen jälkeen liuotin poistetaan alipaineessa ja öljy puhdistetaan käsittelemällä se  $\text{H}^+$ -muodossa olevalla IRN 77 -hartsilla. Tästä saadaan 10,9 g haluttua kiinteää ainetta.

TLC (edellä olevat olosuhteet):  $R_f = 0,2$

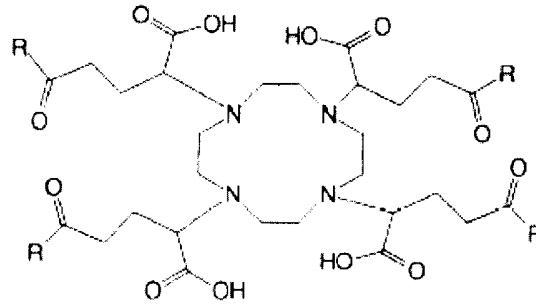
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 40,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-NH}_2$ ), 57,7 - 59,5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 66,6 - 70,1 ( $\underline{\text{C}}\text{HOH}$ ), 74,1 ja 79,2 ( $\underline{\text{C}}\text{-O}$ ), 97 ja 97,6 ( $\text{O-}\underline{\text{C}}\text{-O}$ ).

## 25 **2. Yhdisteen nro 7 $\text{Gd}^{3+}$ -kompleksi**

4,66 g edellä aikaansaatua tuotetta lisätään 60 °C:ssa 210 ml:aan dimetyyliformamidia, jonka jälkeen seokseen lisätään 1 g esimerkissä 4 (3) aikaansaatua  $\text{Gd}^{3+}$ -kompleksia, 886 mg 1-hydroksibentsotriatsolia, 1,25 g 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidihydrokloridia ja 0,9 ml trietyyliamiinia. Mediumia pidetään sekoitumassa 5 tuntia 60 °C:ssa ja tämän jälkeen 48 tuntia huoneenlämmössä, minkä jälkeen se konsentroidaan alipaineessa. Jäännös trituroidaan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ssa ja se puhdistetaan tämän jälkeen ultrasuodatuksella Filtron-minikasetilla, jossa on membraani, jonka päästöraja on 1 kilodaltonia.

**Esimerkki 8**

Yhdisteen nro 8, jolla on kaava



5

jossa R =  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-CH}_3$

$\text{Gd}^{3+}$ -kompleksi

Aminopolyetyleeniglykolimetyylieetteri (mp  $\approx$  5 000) voidaan valmistaa jollakin edellä kuvatuista menetelmistä tai tämä voidaan hankkia kaupallisena tuotteena.

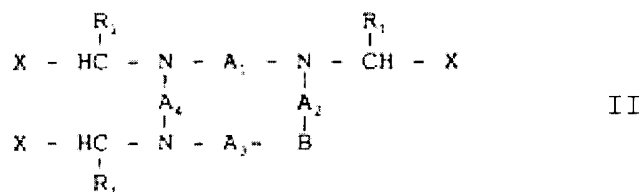
15 g amiinia liuotetaan 40 °C:ssa 700 ml:aan dime-tyyliformamidia ja tähän lisätään liuos, joka sisältää 0,5 g esimerkissä 4 (3) valmistettua  $\text{Gd}^{3+}$ -kompleksia 50 ml:ssa vettä, minkä jälkeen siihen lisätään 0,48 g hydrok-sibentsotriatsolihydraattia, 0,5 ml trietyyliamiinia ja 2,72 g 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidi-hydrokloridia.

Kun liuosta on sekoitettu 5 päivää huoneenlämmössä, se konsentroidaan alipaineessa. Jäännös, joka on liuotettu 150 ml:aan vettä, ultrasuodatetaan Filtron-minikasetilla, jossa on membraani, jonka päästöraja on 5 kilodaltonia.

20 Lyofilisoinnin jälkeen eristetään 3,5 g tuotetta, joka on triamidista (yksi R-ryhmistä = OH) ja tetraamidista koostuva seos.

## Patenttivaatimukset

1. Ydinmagneettiresonanssikuvauksessa käytettävä  
 preparaatti, joka käsittää paramagneettisen metallikelaa-  
 5 tain, joka koostuu paramagneettisesta metalli-ionista ja ke-  
 laatin muodostajasta yhdessä fysiologisesti hyväksyttävän  
 vehikkelin kanssa, tunnettu siitä, että kelaatin muo-  
 dostaja on makrosykli, jolla on kaava



10

jossa X:t ovat samanlaiset tai erilaiset ja ovat  $\text{CO}_2\text{R}_a$ ,  
 $\text{CONR}_b\text{R}_c$  tai  $\text{P}(\text{R}_d)\text{O}_2\text{H}$  ja  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  ja  $\text{R}_c$ , jotka ovat samanlaiset  
 tai erilaiset, ovat H tai mahdollisesti hydroksyloitu  $\text{C}_{1-8}$ -  
 15 alkyyli,  $\text{R}_d$  on OH,  $\text{C}_{1-8}$ -alkyyli tai  $\text{C}_{1-8}$ -alkoksi, edellyttä-  
 en, että ainakin 3 ryhmistä X ovat mahdollisesti suolamu-  
 dossa olevia funktionaalisia happoryhmiä, ja  $\text{R}_1$ :t ovat sa-  
 manlaiset tai erilaiset ja ovat  $\text{R}_2\text{-G-R}_3$ , hydrofiilinen ryh-  
 mä, jonka suhteellinen moolimassa on yli 200 ja joka sisäl-  
 20 tää ainakin 3 happiatomia, jossa

20

$\text{R}_2$  ei ole mikään ryhmä tai se on alkyleeni, alkok-  
 sialkyleeni, polyalkoksialkyleeni, sisäisen fenyleenin si-  
 sältävä alkyleeni, fenyleeni tai tyydyttynyt tai tyydytty-  
 mätön heterosyklinen ryhmä;

25

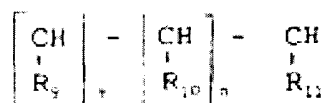
G on funktionaalinen ryhmä, joka on O-, CO-, OCO-,  
 COO-,  $\text{SO}_3$ -,  $\text{OSO}_2$ -,  $\text{CONR}'$ -,  $\text{NR}'\text{CO}$ -,  $\text{NR}'\text{COO}$ -,  $\text{OCONR}'$ -,  $\text{NR}'$ ,  
 $\text{NR}'\text{CS}$ -,  $\text{CSNR}'$ -,  $\text{SO}_2\text{NR}'$ ,  $\text{NR}'\text{SO}_2$ -,  $\text{NR}'\text{CSO}$ -,  $\text{OCSNR}'$ -,  
 $\text{NR}'\text{CSNR}'$ -,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{NR}'$  tai  $\text{NR}'\text{P}(\text{O})(\text{OH})$ , jossa  $\text{R}'$  on H,  $\text{C}_{1-8}$ -  
 alkyyli tai  $\text{R}_3$ ;

30

$\text{R}_3$  on alkyyli, fenyyli tai alkyyli, jossa substi-  
 tuenttina tai sisäisenä ryhmänä on yksi tai useampi ryhmis-  
 tä, jotka ovat fenyyli, alkyleenioksi, amino tai amido, joka

on substituomaton tai substituoitu alkyylillä, jossa mahdollisesti substituenttina tai sisäisenä ryhmänä on yksi tai useampi edellä olevista ryhmistä, edellyttäen, että R<sub>3</sub> ei ole reaktiivisesti funktionaalinen ryhmä tai sen suojattu johdannainen proteiinin, peptidin tai hiilivedyn kytke-

miseksi,  
 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> ja A<sub>4</sub>, jotka ovat samanlaiset tai erilaiset, ovat

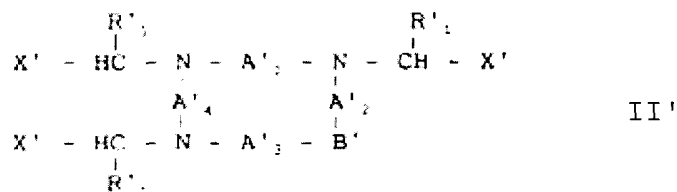


10

jossa m ja n ovat alueelta 0 - 2 olevia kokonaislukuja, joiden summa on 1 tai 2,

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> ja R<sub>11</sub> ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, alkoksialkyyli, fenyyli tai fenyylialkyleeni ja R<sub>10</sub> voi myös olla OH tai alkoksi, tai toisella ryhmistä R<sub>9</sub> ja R<sub>11</sub> on

kaava



jossa kirjaimilla voi olla samat merkitykset kuin kaavassa II olevilla kirjaimilla, joissa on samannumeroinen indeksi, lukuun ottamatta R'<sub>9</sub>:ää tai R'<sub>11</sub>:ta, joka on liittynyt makrosykliin II ja joka on C<sub>1-8</sub>-alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alkoksiryhmällä,

B on N-W ja W on H, alkyyli, alkoksialkyyli, mahdollisesti substituoitu amidoalkyyli tai polyoksi-C<sub>2-3</sub>-alkyleeni, jotka ryhmät sisältävät mahdollisesti lisäksi fenyylin, C<sub>1-6</sub>-alkyleeni-Y tai Y, ja Y on tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, joka koostuu yhdestä tai kahdesta mahdollisesti yhdellä tai useammalla OH-, alkyyli-, alkoksi- tai alkoksialkyyliryhmällä substituoidusta fuusioituneesta renkaasta, joissa on korkeintaan 12 jäsentä ja jotka

sisältävät 1 - 4 heteroatomia, jotka ovat O, N ja S, edellyttäen, että silloin kun W on Y, niin N:ään liittynyt hiili on liittynyt heterosyklin kahteen C:hen,

5 tai silloin, kun  $R_9$  ja  $R_{11}$  ovat kaavasta II' poikkeavia, niin W:llä on kaava II', jossa kirjaimilla voi olla samat merkitykset kuin kaavassa II olevilla kirjaimilla, joissa on samannumeroinen indeksi, lukuun ottamatta B':a, joka on N-C<sub>1-8</sub>-alkyleeni, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla alkoksiryhmällä,

10 tai W on CH(R<sub>1</sub>)X,

tai A<sub>2</sub>-B-A<sub>3</sub> on heterosyklinen ryhmä, jossa B on tyydyttynyt tai tyydyttymätön heterosykli, jonka rengas sisältää 5 tai 6 jäsentä ja jossa on 1 tai 2 heteroatomia, jotka ovat O, S tai N, ja A<sub>2</sub> ja A<sub>3</sub> ovat ryhmä CH-R<sub>e</sub>, jossa 15 R<sub>e</sub> on H tai C<sub>1-6</sub>-alkyyli,

ja siitä, että fenyyli-ryhmät voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla ryhmällä, jotka ovat OH, Cl, Br, I, C<sub>1-8</sub>-alkyyli, C<sub>1-8</sub>-alkoksi, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> tai COOR<sub>x</sub>, jossa R<sub>x</sub> ja R<sub>y</sub> ovat H tai C<sub>1-8</sub>-alkyyli,

20 ja että alkyyli-, alkyleeni- ja alkoksiryhmät voivat mahdollisesti olla hydroksyloituja, lineaarisia tai haaroittuneita C<sub>1-14</sub>-ryhmiä, sekä näiden suolat epäorgaanisten tai orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

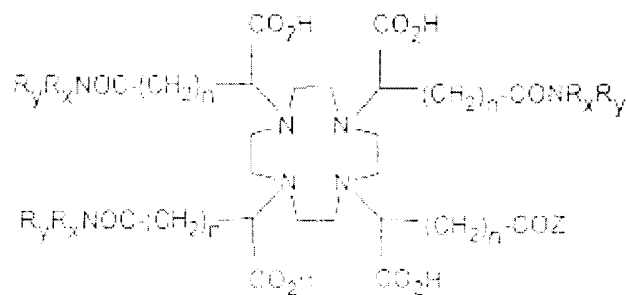
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, 25 tunnettu siitä, että X on mahdollisesti suolan muotoon saatettu CO<sub>2</sub>H ja R<sub>1</sub> on R<sub>2</sub>-G-R<sub>3</sub> ja R<sub>2</sub> on C<sub>1-6</sub>-alkyleeni, jossa on mahdollisesti sisäinen fenyleeni, G on CONR', NR'CO tai O, jossa R' on H, C<sub>1-8</sub>-alkyyli tai R<sub>3</sub>, ja R<sub>3</sub> on C<sub>1-14</sub>-alkyyli, jossa mahdollisesti substituenttina tai sisäisenä ryhmänä 30 on yksi tai useampi ryhmistä, jotka ovat fenyyli, C<sub>1-6</sub>-alkoksi, amino tai amido, jotka ovat substituomattomia tai substituoituja alkyyylillä tai alkoksialkyyylillä, jossa on edellä olevan kuvauksen mukainen substituentti tai sisäinen ryhmä, ja R<sub>2</sub>-, R'- ja R<sub>3</sub>-ryhmät voivat olla lisäksi hydroksyloituja, ja niiden suolat. 35

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, tunnettu siitä, että yhdiste jolla on kaava II sisältää 4 CH(R<sub>1</sub>)X-ryhmää.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, tunnettu siitä, että CH(R<sub>1</sub>)X-ryhmät ovat identtiset.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, tunnettu siitä, että yhdisteillä on kaava II, jossa A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> ja A<sub>4</sub> ovat (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, jossa n = 2 tai 3, tai yksi niistä on (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-CH-R<sub>11</sub> ja muut ovat (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, jossa n' = n - 1 ja R<sub>11</sub> on mahdollisesti substituoitu alkyyli, fenyyli tai fenyylialkyyli, CH(R<sub>1</sub>)X-ryhmät ovat identtiset ja X on CO<sub>2</sub>H ja B on N-W.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, tunnettu siitä, että kaavan II mukaisilla yhdisteillä on kaava



IV

jossa

R<sub>x</sub> on H tai mahdollisesti hydroksyloitu C<sub>1-14</sub>-alkyyli ja R<sub>y</sub> on hydroksyloitu C<sub>2-14</sub>-alkyyli, polyoksi-C<sub>2-3</sub>-alkyleeni, polyhydroksialkyyli tai R<sub>y</sub> sisältää lisäksi mahdollisesti C<sub>1-4</sub>-alkyleeni- tai fenyleeniryhmiä, jotka ovat liittyneet edellä olevaan molekyyliin funktionaalisten amidi- tai eetteriryhmien välityksellä;

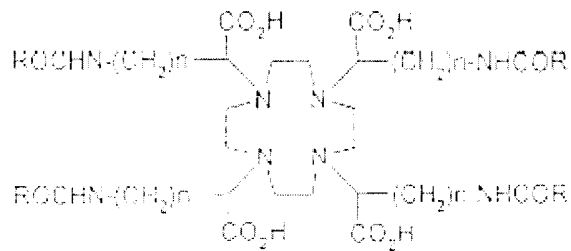
n on 2 tai 3;

ja Z on NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> tai OH;

ja näiden suolat epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen preparaatti, tunnettu siitä, että kaavan II mukaisilla yhdisteillä on kaava





V

jossa

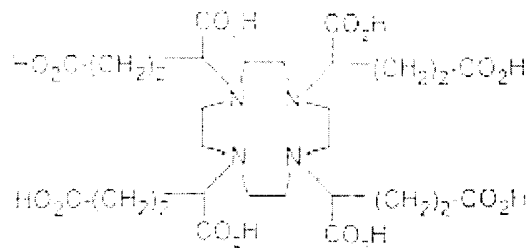
n on 2 tai 3;

5 ja R on polyhydroksialkyyli, polyoksi-C<sub>2-3</sub>-alkyleeni,

ja näiden suolat epäorgaanisten ja orgaanisten happojen tai emästen kanssa.

8. Yhden tai useamman patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen preparaatti, tunnettu siitä, että paramagneettinen metalli-ioni on gadolinium tai mangaani.

9. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava

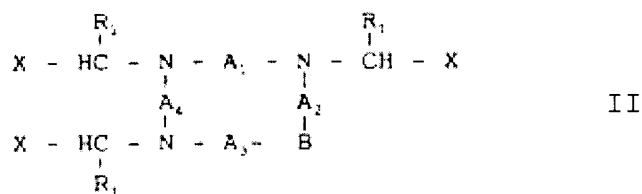


VI

15 ja sen kelaatit metallikationien kanssa ja näiden suolat orgaanisten tai epäorgaanisten emästen kanssa.

## Patentkrav

1. Preparat som används vid kärnmagnetisk resonsansavbildning, vilket preparat omfattar ett paramagnetiskt metallkelat som består av en paramagnetisk metalljon och en kelatbildare tillsammans med en fysiologiskt godtagbar vehikel, kännetecknat av att kelatbildaren är en makrocykel med formeln



10

där X är lika eller olika och är  $CO_2R_a$ ,  $CONR_bR_c$  eller  $P(R_d)O_2H$  och  $R_a$ ,  $R_b$  och  $R_c$ , som är lika eller olika, är H eller eventuellt hydroxylerad  $C_{1-8}$ -alkyl,  $R_d$  är OH,  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $C_{1-8}$ -alkoxi, under förutsättning att åtminstone 3 av X-grupperna är funktionella syragrupper eventuellt i saltform och  $R_1$  är lika eller olika och är  $R_2-G-R_3$ , en hydrofil grupp med en relativ molmassa över 200 och innehållande åtminstone 3 syreatomer, där

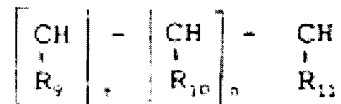
20  $R_2$  inte är en grupp eller  $R_2$  är alkylen, alkoxialkylen, polyalkoxialkylen, alkylen innehållande inre fenylen, fenylen eller en mättad eller omättad heterocyklisk grupp;

25 G är en funktionell grupp som är O-, CO-, OCO-, COO-,  $SO_3$ -,  $OSO_2$ -,  $CONR'$ -,  $NR'CO$ -,  $NR'COO$ -,  $OCNR'$ -,  $NR'$ ,  $NR'CS$ -,  $CSNR'$ -,  $SO_2NR'$ ,  $NR'SO_2$ -,  $NR'CSO$ -,  $OCSNR'$ -,  $NR'CSNR'$ -,  $P(O)(OH)NR'$  eller  $NR'P(O)(OH)$ , där  $R'$  är H,  $C_{1-8}$ -alkyl eller  $R_3$ ;

30  $R_3$  är alkyl, fenyl eller alkyl, som är substituerad med eller har en inre grupp av en eller flera grupper som är fenyl, alkylenoxi, amino eller amido som är icke-substituerad eller substituerad med alkyl, där en eller

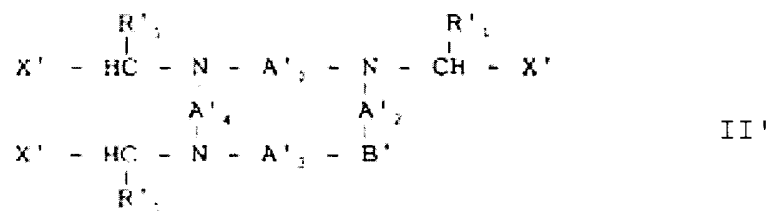
flera av ovan nämnda grupper eventuellt är en substituent eller inre grupp, under förutsättning att  $R_3$  inte är en reaktivt funktionell grupp eller ett skyddat derivat därav för koppling av protein, peptid eller kolväte,

5  $A_1, A_2, A_3$  och  $A_4$ , som är lika eller olika, är



där  $m$  och  $n$  är heltal inom området 0 - 2, vilkas summa är  
10 1 eller 2,

$R_9, R_{10}$  och  $R_{11}$  är oberoende av varandra H, alkyl, alkoxialkyl, fenyl eller fenylalkylen och  $R_{10}$  kan även vara OH eller alkoxi, eller en av grupperna  $R_9$  och  $R_{11}$  har formeln



15

där bokstäverna kan ha samma betydelse som bokstäverna med samma indextal i formel II med undantag av  $R'_9$  eller  $R'_{11}$  som är bunden till makrocyclen II och som är  $C_{1-8}$ -alkylen, som eventuellt är substituerad med en eller flera alkoxigrupper,  
20

B är N-W och W är H, alkyl, alkoxialkyl, eventuellt substituerad amidoalkyl eller polyoxi- $C_{2-3}$ -alkylen, vilka grupper eventuellt dessutom innehåller fenyl,  $C_{1-6}$ -alkylen-Y eller Y, och Y är en mättad eller omättad heterocycel som består av en eller två eventuellt med en eller flera OH-, alkyl-, alkoxi- eller alkoxialkylgrupper substituerad fusionerad ring med högst 12 led och som innehåller 1 - 4 heteroatomer som är O, N och S, under förut-  
25

sättning att då W är Y, är det med N bundna kolet bundet till två C:n i heterocykeln,

eller då R<sub>9</sub> och R<sub>11</sub> avviker från formeln II', har W formeln II', där bokstäverna kan ha samma betydelse som bokstäverna med samma indextal i formeln II med undantag av B', som är N-C<sub>1-8</sub>-alkylen som eventuellt är substituerad med en eller flera alkoxigrupper,

eller W är CH(R<sub>1</sub>)X,

eller A<sub>2</sub>-B-A<sub>3</sub> är en heterocyklisk grupp, där B är en mättad eller omättad heterocykel, där ringen är 5- eller 6-ledad och innehåller 1 eller 2 heteroatomer som är O, S eller N och A<sub>2</sub> och A<sub>3</sub> är en grupp CH-R<sub>e</sub>, där R<sub>e</sub> är H eller C<sub>1-6</sub>-alkyl,

och av att fenylgrupperna kan vara substituerade med en eller flera grupper som är OH, Cl, Br I, C<sub>1-8</sub>-alkyl, C<sub>1-8</sub>-alkoxi, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, NR<sub>x</sub>COR<sub>y</sub>, CONR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> eller COOR<sub>x</sub>, där R<sub>x</sub> och R<sub>y</sub> är H eller C<sub>1-8</sub>-alkyl,

och att alkyl-, alkylen- och alkoxigrupperna eventuellt kan vara hydroxylerade, linjära eller förgrenade C<sub>1-14</sub>-grupper samt salter därav med oorganiska eller organiska syror eller baser.

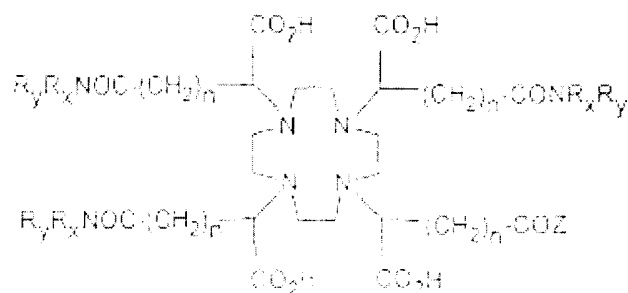
2. Preparat enligt patentkrav 1, kännetecknat av att X är eventuellt i saltform bringat CO<sub>2</sub>H och R<sub>1</sub> är R<sub>2</sub>-G-R<sub>3</sub> och R<sub>2</sub> är C<sub>1-6</sub>-alkylen med eventuellt inre fenylen, G är CONR', NR'CO eller O, där R' är H, C<sub>1-8</sub>-alkyl eller R<sub>3</sub> och R<sub>3</sub> är C<sub>1-14</sub>-alkyl som eventuellt är substituerad med eller har en inre grupp av en eller flera grupper valt bland fenyl, C<sub>1-6</sub>-alkoxi, amino eller amido, som är icke-substituerade eller substituerade med alkyl eller alkoxi-alkyl med en substituent eller inre grupp enligt beskrivningen ovan och R<sub>2</sub>-, R'- och R<sub>3</sub>-grupperna kan dessutom vara hydroxylerade, och salter därav.

3. Preparat enligt patentkrav 1, kännetecknat av att föreningen med formeln II innehåller 4 CH(R<sub>1</sub>)X-grupper.

4. Preparat enligt patentkrav 1, kännetecknat av att CH(R<sub>1</sub>)X-grupperna är identiska.

5. Preparat enligt patentkrav 1, kännetecknat av att föreningarna har formeln II, där A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> och A<sub>4</sub> är (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub> där n = 2 eller 3, eller en av dem är (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-CH-R<sub>11</sub> och de andra är (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, där n' = n-1 och R<sub>11</sub> är en eventuellt substituerad alkyl, fenyl eller fenylalkyl, CH(R<sub>1</sub>)X-grupperna är identiska och X är CO<sub>2</sub>H och B är N-W.

6. Preparat enligt patentkrav 1, kännetecknat av att föreningarna med formeln II har formeln



där

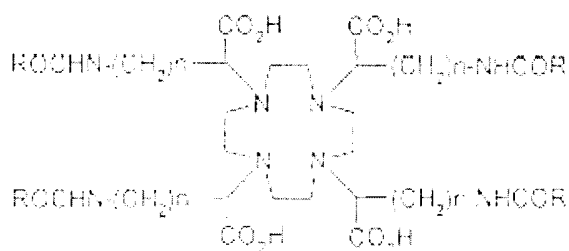
15 R<sub>x</sub> är H eller eventuellt hydroxylerad C<sub>1-14</sub>-alkyl och R<sub>y</sub> är hydroxylerad C<sub>2-14</sub>-alkyl, polyoxi-C<sub>2-3</sub>-alkylen, polyhydroxialkyl eller R<sub>y</sub> innehåller dessutom eventuellt C<sub>1-4</sub>-alkylen- eller fenylengrupper som är bundna med ovan nämnda molekyl via funktionella amid- eller etergrupper;

n är 2 eller 3;

20 och Z är NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> eller OH;

och salter därav med oorganiska och organiska baser.

7. Preparat enligt patentkrav 1, kännetecknat av att föreningarna med formeln II har formeln



V

där

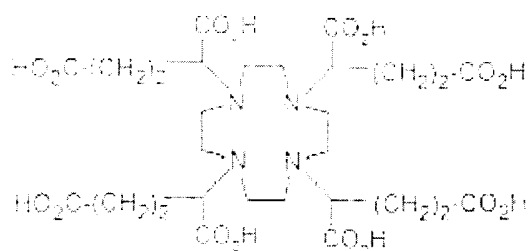
n är 2 eller 3;

och R är polyhydroxialkyl, polyoxi-C<sub>2-3</sub>-alkylen,

5 och salter därav med oorganiska och organiska syror eller baser.

8. Preparat enligt ett eller flera av patentkraven 1 - 7, kännetecknat av att den paramagnetiska metalljonen är gadolinium eller mangan.

10 9. Förening, kännetecknad av att den har formeln



VI

15 och kelater därav med metallkationer och salter därav med organiska eller oorganiska baser.