

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392567 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.11

(51) Int. Cl. C07D 257/02 (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.14

(54) НОВОЕ КОНТРАСТНОЕ ВЕЩЕСТВО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

(31) 21162650.2

(32) 2021.03.15

(33) EP

(86) PCT/EP2022/056541

(87) WO 2022/194777 2022.09.22

(71) Заявитель:
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
(DE)

(72) Изобретатель:

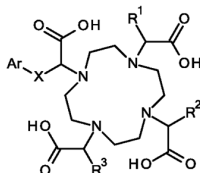
Брамби Томас, Лорке Йессика,
Херберт Саймон Энтони (DE),
Панкнин Олаф (SE), Френцель Томас,
Грин Клодия, Йост Грегор, Пич
Хубертус, Бергер Маркус, Виттрок
Свен (DE)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новому классу соединений общей формулы (I), их Gd³⁺-хелатным комплексам, к способам получения указанных соединений и к применению указанных соединений в качестве контрастных веществ для МРТ

Формула (I)



A1

202392567

202392567

A1

НОВОЕ КОНТРАСТНОЕ ВЕЩЕСТВО ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к объектам, охарактеризованным в формуле изобретения, т.е. к новым хелатным соединениям гадолиния, к способам получения указанных соединений, к применению указанных соединений в качестве контрастных веществ для МРТ и к их применению в организме млекопитающего.

10

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Введение

15

20

25

30

Парамагнитное контрастное вещество сокращает значения времени T1 (продольной) и T2 (поперечной) релаксации протонов окружающей воды, что

косвенно оказывает эффект усиления сигнала. Эффективность средства касательно сокращения значений времени релаксации называется релаксивностью (r_1 и r_2), которая зависит от лиганда, окружающего ион Gd^{3+} , и зависит от внешних факторов, включая температуру, напряженность магнитного поля и матрицу (вода, солидная ткань или кровь) (Lauffer RB и др., Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. Chem Rev. 1987;87(5):901–27; Caravan P и др., Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. Chem Rev. 1999;99(9):2293–352).

10 Помимо нетаргетных средств, для магнитно-резонансной томографии (МРТ) печени доступны два линейных контрастных вещества (т.е. контрастных вещества, в которых ион гадолиния присоединен к линейной структуре лиганда): Gd-ВОРТА (гадобеновая кислота, позиционируемая на рынке как мультихэнс) и Gd-ЕОВ-ДТРА (гадоксетовая кислота, позиционируемая на рынке как примовист
15 в Европе и как эовист в США). Gd-ЕОВ-ДТРА (Bayer AG) и Gd-ВОРТА (Bracco) одобрены для обнаружения и дифференциации очаговых поражений печени в клинических дозах 0.025 ммоль/кг массы тела и 0.05 ммоль/кг массы тела, соответственно. Для обоих средств T1 эффект доминирует и обеспечивает яркий контраст изображения. Оба таргетных средства применялись для МРТ печени
20 для обнаружения очаговых поражений печени у пациентов с известным или предполагаемым первичным раком печени (таким как, например, гепатоцеллюлярная карцинома НСС) или метастатической болезнью. Они предоставляют информацию касательно васкуляризации патологических очагов в артериальной и венозной фазах, а также наличия и функционирования
25 гепатоцитов в отсроченной гепатобилиарной фазе. Печень-специфические контрастные вещества захватываются здоровыми клетками печени (гепатоцитами), в то время как они не накапливаются в ткани злокачественной опухоли из-за отсутствия интактных транспортеров - транспортных полипептидов органических анионов (ОАТР). Посредством этого они улучшают
30 выявление очаговых поражений печени путем увеличения контраста между очагом поражения и печенью. МРТ с контрастным усилением (КУ-МРТ) предоставляет важную информацию для дифференциальной диагностики. Клетки НСС не экспрессируют соответствующие транспортеры захвата и, таким

образом, не накапливают печень-специфическое GBCA в такой степени, которая наблюдается в здоровой ткани печени.

От 3 до 5% Gd-ВОРТА секретируется в желчь и позволяет получать изображения в печень-специфической фазе через 1-2 часа после его введения (Seale МК и др. Radiographics 2009; 29: 1725- 1748).

В начале 2000-х годов исследования новых контрастных веществ с улучшенным тропизмом к клеткам печени привели к разработке Gd-ЕОВ-ДТРА. Приблизительно до 50% введенной дозы Gd-ЕОВ-ДТРА выводится в желчь. Gd-ЕОВ-ДТРА можно вводить в виде болюса, что гарантирует получение удовлетворительной оценки сосудистой интерстициальной фазы и затем (спустя 10-20 минут), оценки гепатобилиарной фазы. Описанные в литературе исследования подтвердили, что МРТ печени с применением Gd-ЕОВ-ДТРА способно обнаружить и идентифицировать очаговые поражения печени с высокой специфичностью и чувствительностью, как у пациентов со здоровой печенью, так и у пациентов с онкологической/цирротической печенью (Fidler J и др. Hepatology 2011; 53 (2): 678-82; Park Y и др. Korean J Radiol 2010; 11(4): 433-40; Bluemke DA и др. Radiology 2005; 237: 89-98).

Gd-ЕОВ-ДТРА в основном захватывается гепатоцитами посредством транспортных полипептидов органических анионов (ОАТР1В1, ОАТР1В3) и впоследствии преимущественно выводится в желчные каналцы посредством белка, ассоциированного с множественной лекарственной устойчивостью 2 (MRP2, синоним сМОАТ: каналикулярный мультиспецифичный транспортер органических анионов) (Ringe KI и др. American Journal of Roentgenology. 2010;195: 13-28; Leonhardt M и др. Drug Metab Dispos., июль 2010; 38(7):1024-8).

Молекулярная структура обоих доступных на рынке продуктов (Gd-ЕОВ-ДТРА и Gd-ВОРТА) включает гидрофильную и липофильную группы. Линейный ДТРА-подобный лиганд для комплексообразования с гадолинием содержит гидрофильную группу, а бензольная (например, этилоксибензильная, ЕОВ) боковая цепь представляет собой липофильную группу. Липофильная группа не только ответственна за выраженное выведение с желчью, но также в некоторой степени приводит к слабому связыванию с белками, составляющему приблизительно 10% (Weinmann HJ и др. Magn Reson Med 1991; 22:233–237). По сравнению с коммерчески доступными внеклеточными GBCA, Gd-ЕОВ-ДТРА и Gd-ВОРТА демонстрируют более высокие r_1 и r_2 релаксивности (Rohrer M и др.

Invest Radiol., ноябрь 2005; 40(11):715-24). Высокие значения релаксивности зависят от аффинности молекул к белкам плазмы, обусловленной липофильной группой, которая ответственна также и за специфическое накопление в гепатоцитах.

5 В некоторых недавних отчетах показано увеличение интенсивности сигнала (SI) в областях зубчатого ядра (DN) и бледного шара (GP) головного мозга на
бесконтрастных T1-взвешенных (T1w) МР-изображениях у пациентов с
нормальной функцией почек, которые получали многократные введения
линейного контрастного вещества на основе гадолиния (GBCA). Видимое
10 увеличение SI в значительной степени связано только с линейными GBCA. На
сегодняшний день не установлено связи этого с какими-либо клиническими
симптомами. Однако, в Европе, Европейское агентство по лекарственным
средствам (EMA) предложило вывести с рынка GBCA с линейной структурой, за
исключением печень-специфических рыночных продуктов Gd-ВОРТА – при
15 применении исключительно для печени – и Gd-ЕОВ-ДТРА. В марте 2016 г
Комитет по оценке фармаконадзорных рисков (PRAC) EMA начал процедуру
проверки линейных GBCA, а в марте 2017 рекомендовал приостановить
действие регистрационных удостоверений всех многоцелевых линейных GBCA в
Европейском Союзе (EU), в то время как поддержал продолжение применения
20 макроциклических GBCA (т.е., контрастных веществ, в которых ион гадолиния
присоединен к структуре макроциклического лиганда). После этого решения
рынок GBCA в значительной степени отошел от линейных средств на основе
гадолиния. По состоянию на начало 2022 года печень-специфические GBCA (Gd-
ЕОВ-ДТРА и Gd-ВОРТА) все еще одобрены, поскольку альтернативное печень-
25 специфическое макроциклическое GBCA коммерчески не доступно.
Повышенная интенсивность сигнала в зубчатом ядре также наблюдается после
повторного введения линейного Gd-ЕОВ-ДТРА (Kahn J и др. Radiology.
2017;282(3):708 – 716). Известно, что макроциклические GBCA более стабильны
касательно высвобождения Gd (Frenzel и др. Invest Radiol., декабрь 2008;
30 43(12):817-28.) Таким образом, существует повышенная медицинская
потребность в новых макроциклических печень-специфических контрастных
веществах.

2. Описание известного уровня техники, проблема, требующая решения, и ее решение

WO199532741 описывает конъюгаты желчных кислот, заявленные как полезные для визуализации печени и желчных протоков.

5 WO2001082795 описывает МРТ средство с ковалентно присоединенным терапевтическим блокирующим фрагментом, который вызывает изменение интенсивности сигнала указанного средства, когда терапевтическое средство взаимодействует со своей предполагаемой мишенью.

10 WO2007009638 раскрывает комплексы металлов, содержащие перфторалкильные группы, которые можно применять в качестве МРТ- и рентгеноконтрастных веществ, в частности, для лимфографии.

WO2004006965 раскрывает перфторалкилсодержащие контрастные вещества для МРТ, которые демонстрируют мицеллообразование, приводящее к высокой T_1 релаксивности, для отображения внутрисосудистых тромбов.

15 WO1997032862 описывает класс полихелатов, которые присоединены к аминогруппам через алкеновые мостики, для диагностической визуализации.

WO1999005145 подробно описывает способ получения тетраазамакроциклов.

20 WO1996016677 описывает комплексы металлов для применения в качестве рентгеноконтрастных веществ для визуализации печени и желчных протоков.

WO1995028392 раскрывает применение амфифильных хелатов и их применение для визуализации гепатобилиарной системы.

WO2013083535 описывает получение гиперполяризованных визуализирующих средств для МР-диагностического анализа.

25 Медицинская потребность в КУ-МРТ печени является высокой, и поскольку макроциклические GBCA недоступны, линейные GBCA все еще применяются, например, для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени или выявления небольших поражений печени. Однако, в настоящее время на рынке не доступен продукт, содержащий макроциклические
30 GBCA со свойством накопления в печени, который бы демонстрировал выгодные свойства макроциклических GBCA с важными свойствами средства для визуализации печени. Среди различных свойств, желательных для соединений, подходящих в качестве контрастных веществ для МРТ, можно упомянуть, например, высокую растворимость в воде, высокую релаксивность,

полное выведение в неизменном виде, хорошую переносимость и хороший профиль безопасности.

EP405704 относится к комплексам Gd^{3+} с производными диэтилтриаминопентауксусной кислоты (ДТРА), таким как Gd-ЕОВ-ДТРА, и их применению, среди прочего, в качестве контрастных веществ в магнитно-резонансной томографии печени. Однако, в соответствии с описанием выше, эти линейные соединения и комплексы в последние годы оказались под пристальным вниманием органов здравоохранения и до сих пор применяются в клинической среде только из-за отсутствия подходящих альтернатив.

Таким образом, существует неудовлетворенная медицинская потребность в обеспечении макроциклических GBCA для магнитно-резонансной томографии, в частности, для магнитно-резонансной томографии печени, которые сочетают в себе полезные свойства линейных печенъ-специфических средств и макроциклических GBCA. В особенности, существует неудовлетворенная медицинская потребность в обеспечении печенъ-специфических GBCA, которые соответствуют как можно большему числу перечисленных ниже критериев:

- демонстрируют высокую растворимость в воде,
- являются химически стабильными,
- являются стабильными касательно высвобождения металла из хелата,
- демонстрируют высокую релаксивность,
- демонстрируют высокое *in vitro* накопление в трансфицированных клетках человека OATP1B1 НЕК,
- демонстрируют высокое *in vitro* накопление в трансфицированных клетках человека OATP1B3 НЕК,
- обладают низким связыванием с белками,
- демонстрируют благоприятный фармакокинетический профиль и двойной путь выведения,
- быстро и полностью выводятся из организма,
- не демонстрируют длительного удержания Gd^{3+} как в тканях, так и в органах,
- являются стабильными касательно метаболической деградации,
- хорошо переносятся,
- являются подходящими для визуализации печени,
- являются подходящими для визуализации желчных протоков,

- являются подходящими для визуализации заболеваний печени, и
- могут демонстрировать высокое *in vitro* накопление (например, в гепатоцитах крысы).

В уровне техники, описанном выше, не раскрыты соединения общей формулы (I) настоящего изобретения в соответствии с определением в
5 настоящей заявке или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых в соответствии с описанием и определением в настоящей заявке. В данной области техники также не раскрыты соединения общей формулы (I) настоящего изобретения в форме комплекса с
10 Gd^{3+} , и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых. Вместе или по отдельности, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения и соединения общей формулы (I) настоящего изобретения в форме комплекса с Gd^{3+} , и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых, называются в
15 дальнейшем “соединения настоящего изобретения”. Соединения общей формулы (I) настоящего изобретения в форме комплекса с Gd^{3+} , и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых, также могут называться “ Gd^{3+} -содержащие соединения настоящего изобретения”.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что
20 соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и полезными свойствами.

В частности, соединения общей формулы (I) настоящего изобретения обеспечивают возможность получения комплексов с Gd^{3+} , т.е. соединений общей формулы (I) настоящего изобретения в форме комплекса с Gd^{3+} , и их
25 стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых. Gd^{3+} -содержащие соединения настоящего изобретения демонстрируют выгодную стабильность макроциклических GBCA и высокое накопление в печени. Более того, Gd^{3+} -содержащие соединения настоящего изобретения демонстрируют высокую переносимость, улучшенную
30 релаксивность, очень хорошую растворимость в воде и быстрое и полное выведение, что делает их особенно подходящими для магнитно-резонансной томографии, в частности, для магнитно-резонансной томографии печени.

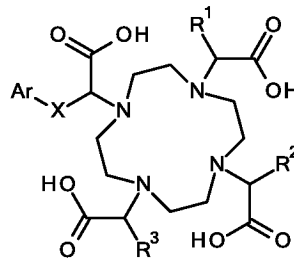
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение описывает новый класс печень-специфических (нелинейных) хелатных комплексов гадолиния, способы их получения и их применение в качестве контрастных веществ для МРТ.

5

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с первым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)

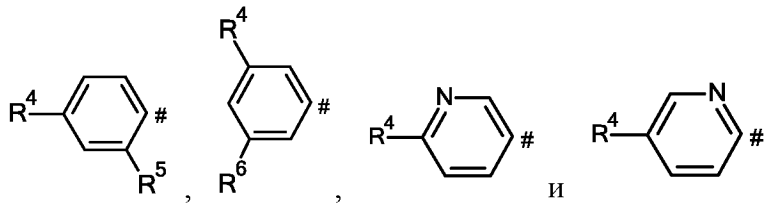


(I),

10

в которой:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

15

X представляет собой группу, выбранную из

CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и *-(CH₂)₂-O-CH₂-#, где * указывает место присоединения к Ar и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

20

R¹, R² и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

25

R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

и

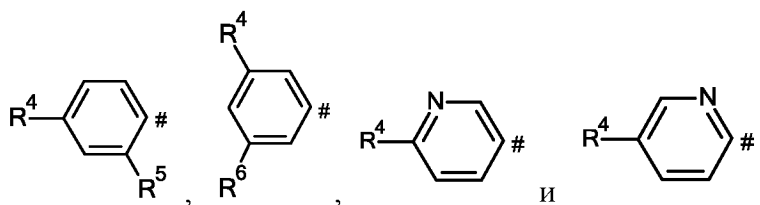
5 R^6 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

10 В соответствии со вторым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

15 Таким образом, в соответствии с указанным вторым аспектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

20 X представляет собой группу, выбранную из

CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$ и $^*-(CH_2)_2$ -O- CH_2 -#, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

25 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -

алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ -
5 C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

и

R^6 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ -
10 C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термин “замещенный” означает, что один или несколько атомов водорода
15 на обозначенном атоме или группе заменены на заместитель, выбранный из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает. Допустимы комбинации заместителей и/или переменных.

Термин “необязательно замещенный” означает, что число заместителей
20 может быть равным нулю или отличаться от нуля.

В случаях, когда группы в соединениях в соответствии с изобретением являются замещенными, указанные группы могут быть монозамещенными или полизамещенными заместителем(-ями), если не указано иное. В рамках
25 настоящего изобретения, значения всех групп, которые встречаются многократно, являются независимыми друг от друга. Группы в соединениях в соответствии с изобретением могут быть замещены одним, двумя или тремя одинаковыми или различными заместителями, в частности, одним заместителем.

Если составной заместитель состоит из более чем одной части, как, например, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(C_2$ - C_6 -алкил)-, отдельно взятая часть может быть
30 присоединена в любом подходящем положении указанного составного заместителя, т.е. C_1 - C_3 -алкокси часть может быть присоединена к любому атому углерода C_2 - C_6 -алкильной части указанной $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(C_2$ - C_6 -алкильной)-группы. Дефис в начале или в конце такого составного заместителя указывает

точку присоединения указанного составного заместителя к остальной части молекулы.

Термин “содержащий” при использовании в описании включает “состоящий из” и “состоящий по существу из”.

5 Если в настоящем тексте любой элемент упоминается в виде “как упомянуто в настоящей заявке”, это означает, что он может быть упомянут в любом месте в настоящем тексте.

Термины, упомянутые в настоящем тексте, имеют следующие значения:

10 Термин “атом галогена” означает атом фтора, хлора, брома или йода, в частности, атом фтора, хлора или брома.

Термин “C₁-C₆-алкил” означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, например, метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутильную, изобутильную, *трет*-бутильную, 15 пентильную, изопентильную, 2-метилбутильную, 1-метилбутильную, 1-этилпропильную, 1,2-диметилпропильную, *нео*-пентильную, 1,1-диметилпропильную, гексильную, 1-метилпентильную, 2-метилпентильную, 3-метилпентильную, 4-метилпентильную, 1-этилбутильную, 2-этилбутильную, 1,1-диметилбутильную, 2,2-диметилбутильную, 3,3-диметилбутильную, 20 2,3-диметилбутильную, 1,2-диметилбутильную или 1,3-диметилбутильную группу, или ее изомер или стереоизомер. В частности, указанная группа содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода (“C₁-C₄-алкил”), например, означает метильную, этильную, пропильную, изопропильную, бутильную, *втор*-бутил изобутильную или *трет*-бутильную группу, более конкретно, 1, 2 или 3 атома 25 углерода (“C₁-C₃-алкил”), например, означает метильную, этильную, *н*-пропильную или изопропильную группу.

Термин “C₁-C₃-галогеналкил” означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин “C₁-C₃-алкил” принимает значение согласно вышеприведенному определению, и в которой 30 один или несколько атомов водорода заменен(-ы), одинаково или по-разному, на атом(-ы) галогена. В частности, указанный атом галогена означает атом фтора. Указанная C₁-C₃-галогеналкильная группа означает, например, фторметильную, дифторметильную, трифторметильную, 2-фторэтильную, 2,2-дифторэтильную, 2,2,2-трифторэтильную, пентафторэтильную, 3,3,3-трифторпропильную или

1,3-дифторпропан-2-ильную или другую полифторзамещенную алкильную группу.

5 Термин “C₂-C₆-гидроксиалкил” означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин “C₂-C₆-алкил” принимает значение согласно вышеприведенному определению, и в которой один или несколько, предпочтительно 1, 2 или 3 атома водорода заменены на гидроксигруппу(-ы), например, означает 2-гидроксиэтильную, 3-гидроксипропильную, 2-гидроксипропильную, 1-гидроксипропан-2-ильную, 2,3-дигидроксипропильную, 1,3-дигидроксипропан-2-ильную, 1,3-дигидрокси-2-10 (гидроксиметил)пропан-2-ильную, 3-гидрокси-2-метилпропильную, 2-гидрокси-2-метилпропильную группу.

15 Термин “C₁-C₃-алкокси” означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную группу формулы (C₁-C₃-алкил)-O-, где термин “C₁-C₃-алкил” принимает значение согласно вышеприведенному определению, например, метокси, этокси, *n*-пропокси или изопропокси группу.

20 Термин “C₃-C₆-циклоалкил” означает насыщенное, одновалентное, моно- или бициклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода (“C₃-C₆-циклоалкил”). Указанная C₃-C₆-циклоалкильная группа означает, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную или циклогексильную группу.

25 Термин “C₁-C₆”, используемый в настоящем тексте, например, в контексте определения “C₁-C₆-алкила”, означает алкильную группу, которая содержит конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Более того, используемый в настоящей заявке термин “C₃-C₆”, например, в контексте определения “C₃-C₆-циклоалкил”, означает циклоалкильную группу, которая содержит конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

30 В случаях, когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в рамках указанного диапазона.

Например:

"C₁-C₆" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₁-C₄" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃ и C₃-C₄;

"C₁-C₃" охватывает C₁, C₂, C₃, C₁-C₃, C₁-C₂ и C₂-C₃;

"C₂-C₆" охватывает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆; и

"C₃-C₆" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆.

5 Соединения настоящего изобретения могут содержать один или несколько центров асимметрии, в зависимости от расположения и природы различных требуемых заместителей. Асимметричные атомы углерода могут присутствовать в (R)- или (S)-конфигурации, что может привести, в случае одного центра асимметрии, к рацемическим смесям, к смесям, в которых один энантиомер
10 присутствует в большем количестве, чем другой энантиомер, или к отдельным энантиомерам. В случае присутствия нескольких стереогенных центров, могут быть синтезированы диастереомерные смеси, отдельные диастереомеры или отдельные энантиомеры. В определенных случаях, асимметрия также может присутствовать вследствие заторможенного вращения вокруг данной связи,
15 аксиальной хиральности или координации металлического центра.

В контексте настоящего изобретения, соединения формулы (I), соединения формулы (I) в форме Gd³⁺ комплекса, соединения формулы (II), соединения формулы (III), а также любые другие соединения и/или промежуточные соединения, описанные в настоящей заявке, могут включать группу X.
20 Указанная группа X может, среди прочего, представлять собой группу, выбранную из CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и ^{*}-(CH₂)₂-O-CH₂-[#], где ^{*} указывает место присоединения к Ar, и [#] указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты. Специалист в данной области техники признает, что термины CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃ и (CH₂)₄ относятся к линейным алкильным группам, т.е.
25 группам ^{*}CH₂-[#], ^{*}-(CH₂)₂-[#], ^{*}-(CH₂)₃-[#] и ^{*}-(CH₂)₄-[#], где ^{*} указывает место присоединения к Ar, и [#] указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты.

Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или
30 частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений данного изобретения также включены в рамки настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно выполнить с помощью стандартных методик, известных в данной области техники.

Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами 5 подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислоты. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, с помощью хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически 10 активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ колонок), с обычной дериватизацией или без нее, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров. Подходящие хиральные ВЭЖХ 15 колонки производит фирма Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения данного изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза с использованием оптически активных исходных веществ и/или реагентов и 20 катализаторов.

С целью описания различных типов изомеров, дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных стереоизомеров, или в 25 виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, R- или S-изомеров, или диастереоизомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения можно добиться с помощью любого подходящего метода уровня техники, как описано в настоящей заявке, 30 такого как, например, хроматография, в особенности, хиральная хроматография.

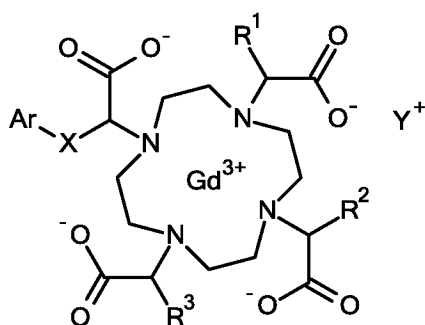
Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, раскрытых в настоящей заявке, таким как гидраты, сольваты, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, и продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата, или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности, воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны, геми-, (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в форме соли. Указанная соль может быть либо неорганической, либо органической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой неорганической или органической солью присоединения, обычно используемой в фармацевтических составах.

Более того, в контексте настоящего изобретения, соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I), как описано во всех разделах настоящего документа, могут существовать в виде солей в форме в соответствии с формулой (Ia)



(Ia),

25 где:

Ar , X и $R^1 - R^6$ представляют собой группы, указанные в различных аспектах, вариантах осуществления, примерах и любых других описаниях и/или изображениях соединений общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е.

Gd^{3+} комплексов соединений общей формулы (I), как описано во всех разделах настоящего документа, и Y^+ представляет собой атом водорода или положительно заряженный органический или неорганический противоион. В особенно предпочтительных вариантах осуществления, соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I), как описано во всех разделах настоящего документа, могут существовать в виде соли щелочного металла (элемент 1-й группы), такой как соли натрия, т.е. в виде соли в форме в соответствии с формулой (Ia) согласно вышеприведенному определению, где Y^+ представляет собой катион щелочного металла (элемент 1-й группы), например, положительно заряженный катион натрия - щелочного металла (элемент 1-й группы). В более предпочтительных вариантах осуществления, соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I), как описано во всех разделах настоящего документа, могут существовать в виде соли натрия, т.е. в виде солей в форме в соответствии с формулой (Ia) согласно вышеприведенному определению, где Y^+ представляет собой катион натрия, т.е. положительно заряженный ион натрия.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge, *и др.* “Pharmaceutical Salts” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Получение главным образом нейтральных солей описано в патенте США № 5,560,903.

Фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с изобретением включают соли с неорганическими и/или органическими основаниями или аминокислотами, в частности, с физиологически переносимыми катионами неорганических и/или органических оснований или аминокислот, такими как, среди прочего, катионы первичных, вторичных или третичных аминов. Примерами могут являться, без ограничения перечисленными, соли натрия, лития, калия, кальция, магния, аргинина, лизина, аммиака, креатинина, диэтанолamina, этанолamina, морфолина, глюкомина, N,N-диметилглюкомина, N-метилглюкомина, орнитина, гистидина, имидазола, трометамина, меглумина и т.п. В частности, предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений в соответствии с изобретением являются их соответствующие натриевые соли.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли заявленных соединений можно получить по реакции соединений с подходящим неорганическим или органическим основанием с помощью любого из ряда известных способов.

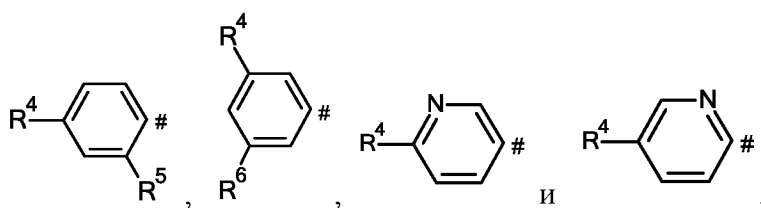
5 Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

10 В настоящем тексте, в частности, в Экспериментальном разделе, в случае синтеза промежуточных соединений и соединений-примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в виде солевой формы с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученной соответствующим способом получения и/или очистки, в большинстве случаев является неизвестным.

15 Это аналогичным образом применимо к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или соединения - примеры или их соли были получены описанными способами получения и/или очистки в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

20 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

25 X представляет собой группу, выбранную из

CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и *-(CH₂)₂-O-CH₂-#, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

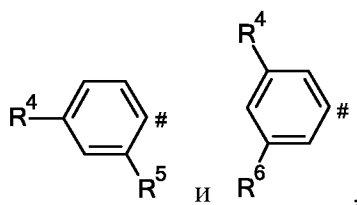
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из

CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$ и $-(CH_2)_2-O-CH_2-^{\#}$, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -

алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

и

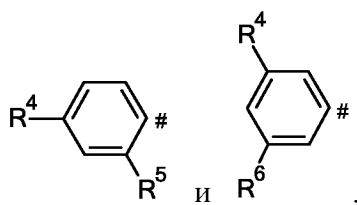
5 R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)

10 согласно вышеприведенному определению, где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

15 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

20 R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

и

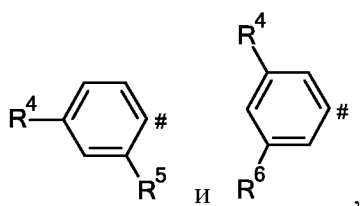
25 R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)

30 согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

5 R¹ и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу -CH₂OH,

R² представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

10 R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R⁵ представляет собой атом водорода,

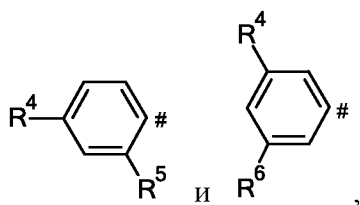
15 и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

20 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

25 X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹, R² и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу -CH₂OH,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, (C_1 - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, (C_1 - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и (C_1 - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

и

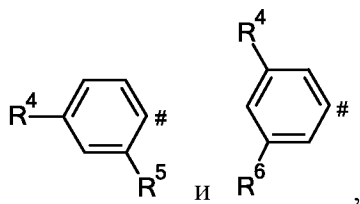
R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси

таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, (C_1 - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, (C_1 - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и (C_1 - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

и

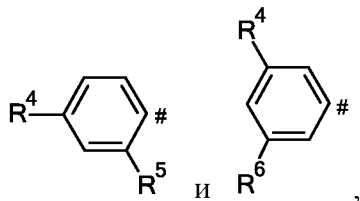
R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси

таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(\text{CH}_2)_3$,

R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,

R^2 представляет собой группу $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,

10 R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O-, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O- и $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

15 R^5 представляет собой атом водорода,

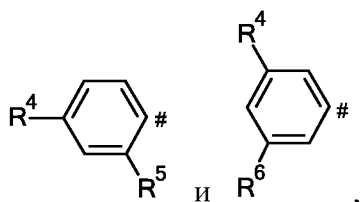
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

20 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



25 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(\text{CH}_2)_3$,

R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,

R^2 представляет собой группу $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ - O -, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ - O - $(\text{CH}_2)_2$ - O - и $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ - O - $(\text{CH}_2)_2$ - O - $(\text{CH}_2)_2$ - O -, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

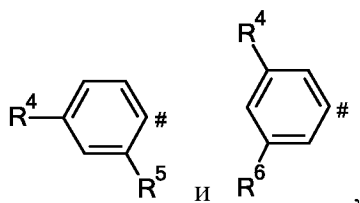
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X ,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(\text{CH}_2)_3$,

R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,

R^2 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ - O -, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ - O - $(\text{CH}_2)_2$ - O - и $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ - O - $(\text{CH}_2)_2$ - O - $(\text{CH}_2)_2$ - O -, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

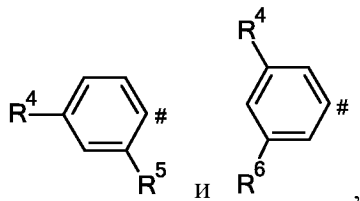
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из

CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и ^{*}-(CH₂)₂-O-CH₂-[#], где * указывает место присоединения к Ag и [#] указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

10 R¹, R² и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

15 R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₄-алкокси, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

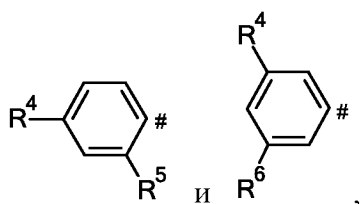
и

R⁶ представляет собой атом водорода,

20 и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

25 Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_2)_4$ и $*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-^{\#}$, где * указывает место присоединения к Ag и $^{\#}$ указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

5 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ и $(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$,

10 R^5 представляет собой атом водорода,

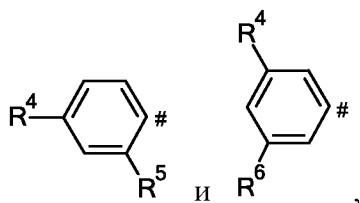
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

15 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



20 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(\text{CH}_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,

25 R^4 представляет собой группу, выбранную из $(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$, $(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ и $(\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$,

R^5 представляет собой атом водорода,

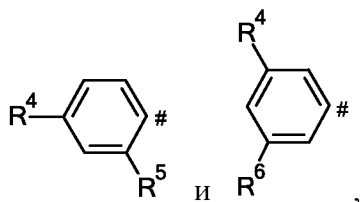
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу -CH₂OH,

R² представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

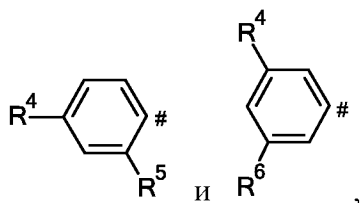
и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

5 R^5 представляет собой атом водорода,

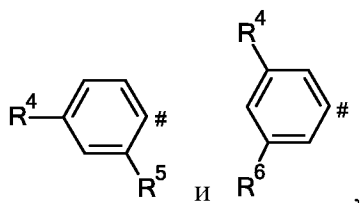
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



15 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

20 R^5 представляет собой атом водорода,

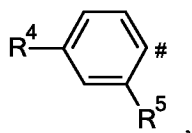
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

25 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹, R² и R³ представляют собой группу -CH₂OH,

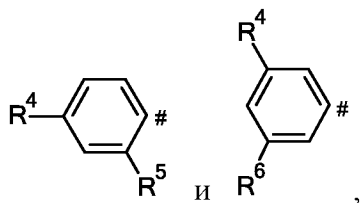
5 R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

15 X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

R² представляет собой группу -(CH₂)₂OH,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

20 R⁵ представляет собой атом водорода,

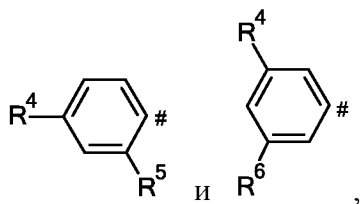
и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

25 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

5 R² представляет собой группу -CH₂OCH₃,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

и

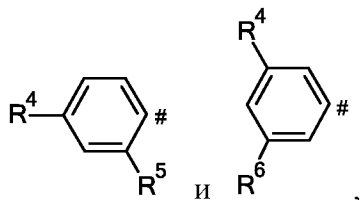
10 R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)

15 согласно вышеприведенному определению, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

20 R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

R² представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-алкила,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

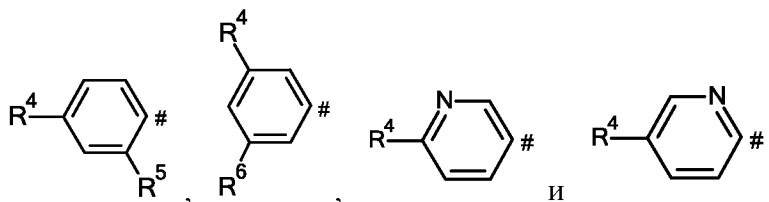
25 и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из

10 CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$ и $^*-(CH_2)_2-O-CH_2-^{\#}$, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

15 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

20 R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2-O-$, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

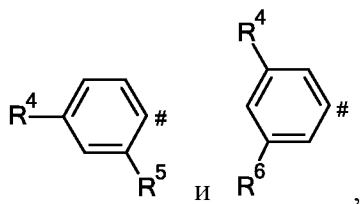
и

R^6 представляет собой атом водорода,

25 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из

CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и *-(CH₂)₂-O-CH₂-#, где * указывает место

5 присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

R¹, R² и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

10 R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

15 R⁵ представляет собой атом водорода,

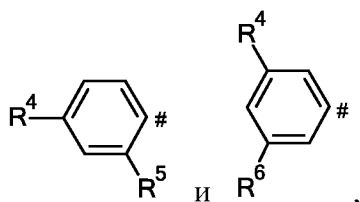
и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

20 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd³⁺, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



25 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

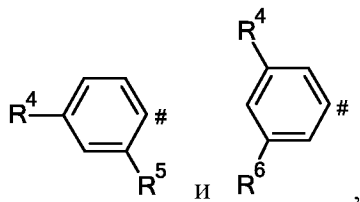
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^2 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

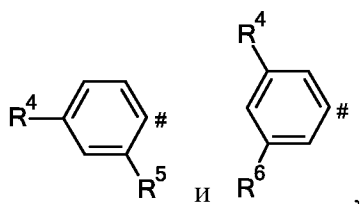
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

5 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



10 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

15 R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

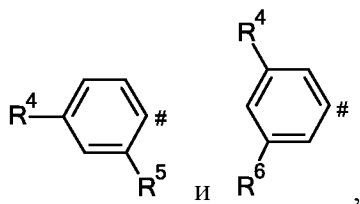
20 и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

25 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹, R² и R³ представляют собой атом водорода или группу -CH₂OH,

5 R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

10 R⁵ представляет собой атом водорода,

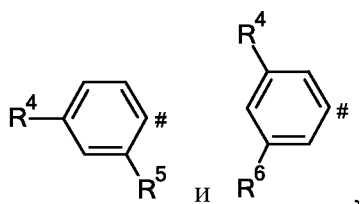
и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

15 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd³⁺, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



20 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

R² представляет собой группу -(CH₂)₂OH,

25 R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-

алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

и

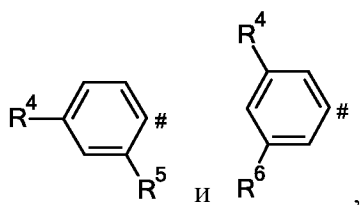
5 R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

10 Ag представляет собой группу, выбранную из

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

15 R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,

R^2 представляет собой группу $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -

20 алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода,

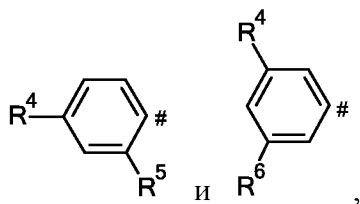
и

R^6 представляет собой атом водорода,

25 и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

30 Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

5 R² представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-алкила,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом

10 фтора,

R⁵ представляет собой атом водорода,

и

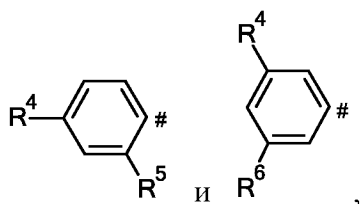
R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси

15 таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd³⁺, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



20

где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и *-(CH₂)₂-O-CH₂-#, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

25 R¹, R² и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкокси, $(H_3C-CH_2)-O-$, $(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

R^5 представляет собой атом водорода,

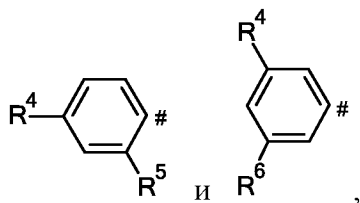
5 и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

15 X представляет собой группу, выбранную из

CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$ и $*(CH_2)_2-O-CH_2-^{\#}$, где * указывает место присоединения к Ar и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

20 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

R^5 представляет собой атом водорода,

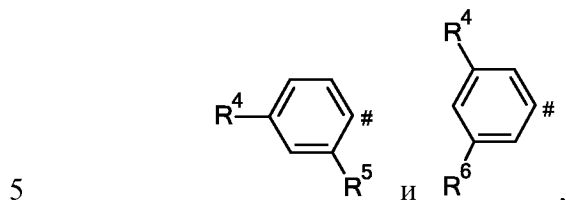
25 и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

R^5 представляет собой атом водорода,

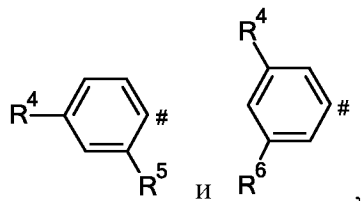
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ar представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^2 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

5 R^5 представляет собой атом водорода,

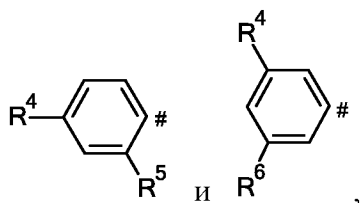
и

R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



15 где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

20 R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

R^5 представляет собой атом водорода,

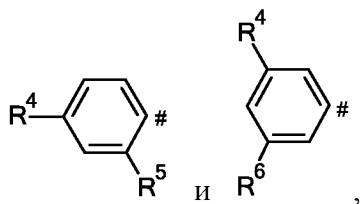
и

R^6 представляет собой атом водорода,

25 таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹, R² и R³ представляют собой атом водорода или группу -CH₂OH,

5 R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-,

(H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

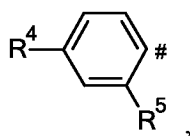
и

R⁶ представляет собой атом водорода,

10 и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd³⁺, где:

15 Ag представляет собой



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹, R² и R³ представляют собой группу -CH₂OH,

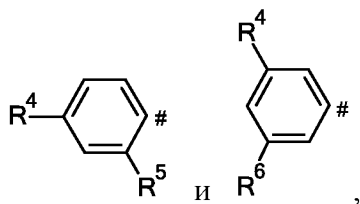
20 R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-, (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

25 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd³⁺, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

5 R² представляет собой группу -(CH₂)₂OH,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-,
(H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

R⁵ представляет собой атом водорода,

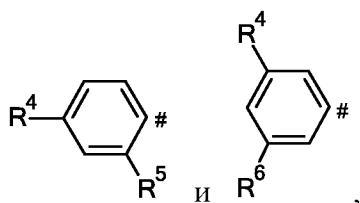
и

10 R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси
таковых.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго
аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I)
15 согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd³⁺, где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

20 R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

R² представляет собой группу -CH₂OCH₃,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-,
(H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (H₃C-CH₂)-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-,

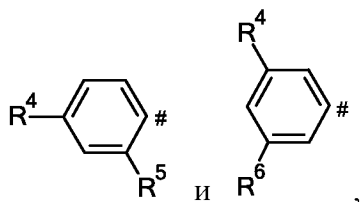
R⁵ представляет собой атом водорода,

25 и

R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} , где:
5 Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

10 R¹ и R³ представляют собой атом водорода,

R² представляет собой группу, выбранную из C₁-C₃-алкила,

R⁴ представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

R⁵ представляет собой атом водорода,

15 и

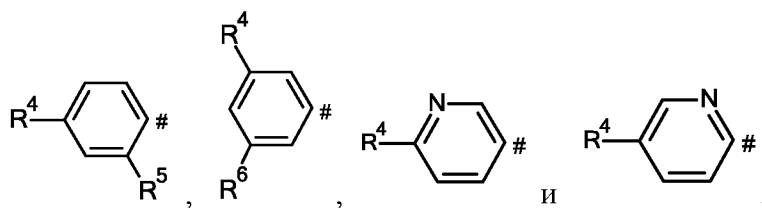
R⁶ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таких.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме натриевой (Na^+) соли комплекса с Gd^{3+} , где значения Ag, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ определяют, как описано в любом из вариантов осуществления выше, и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты или сольваты, или смеси таких.

25 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

Ag представляет собой группу, выбранную из

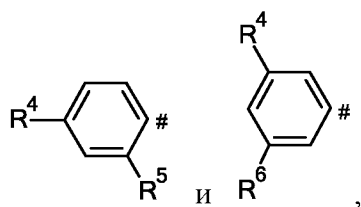


где # указывает место присоединения к X,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

5 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

Ag представляет собой группу, выбранную из

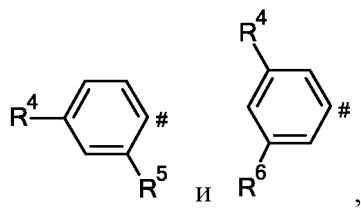


где # указывает место присоединения к X,

10 и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

Ag представляет собой группу, выбранную из



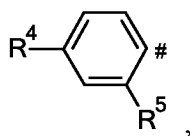
15 где # указывает место присоединения к X,

R⁵ и R⁶ представляют собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

20 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

Ag представляет собой группу



где # указывает место присоединения к X,

R⁵ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или

5 смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

X представляет собой группу, выбранную из

CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и ^{*}-(CH₂)₂-O-CH₂-[#], где * указывает место

10 присоединения к Ag и [#] указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

20 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

X представляет собой (CH₂)₃,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

25 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R¹, R² и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

30 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^1 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OCH_3$,

R^2 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

5 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

10 R^1 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^2 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

20 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

25 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой атом водорода или группу $-CH_2OH$, и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

30 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой группу $-CH_2OH$, и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,
 R^2 представляет собой группу $-CH_2OH$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

- 5 R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,
 R^2 представляет собой группу $-CH_2OCH_3$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

10 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

- R^1 и R^3 представляют собой, атом водорода,
 R^2 представляет собой C_1 - C_3 -алкильную группу,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -

20 алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

25 В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкокси, (H_3C-CH_2) -O- $(CH_2)_2$ -O-, (H_3C-CH_2) -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и (H_3C-CH_2) -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанная C_2 - C_4 -алкокси группа необязательно замещена один,

два, три или четыре раза атомом фтора,

30 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкокси, $(H_3C-CH_2)-O-$, $(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

5 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

10 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^4 представляет собой $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

15 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^5 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1-C_3-алкокси)-(CH_2)_2-O-$, $(C_1-C_3-алкокси)-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(C_1-C_3-алкокси)-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

20 и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^5 представляет собой атом водорода,

25 и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

R^6 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1-C_3-алкокси)-(CH_2)_2-O-$, $(C_1-C_3-алкокси)-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(C_1-C_3-алкокси)-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

30 и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

5 R^6 представляет собой атом водорода,
и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления первого аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

10 R^5 и R^6 представляют собой атом водорода,
и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к любой комбинации описанных выше вариантов осуществления.

15 В контексте настоящего изобретения, соединения формулы (I) могут содержать один или несколько хиральных центров. В случае, когда $R^1 = R^2 = R^3 = H$, атом углерода, присоединенный к X, может находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает (R)- и (S)-энантиомеры соединений формулы (I), когда $R^1 = R^2 = R^3 = H$, или их смеси.

20 Более того, когда один или несколько из R^1 , R^2 и/или R^3 отличаются от атома водорода, атомы углерода, присоединенные к R^1 , R^2 и/или R^3 , могут находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений формулы (I), когда один или несколько из R^1 , R^2 и/или R^3 отличаются от атома водорода, или их смеси. В
25 случае, когда один из R^1 , R^2 или R^3 отличается от атома водорода, такой вариант включает RR, SS, RS, SR стереоизомеры соединений формулы (I), или их смеси. В случае, когда два из R^1 , R^2 или R^3 отличаются от атома водорода, такой вариант включает RRR, SSS, RRS, SSR, SRR, RSS, RSR и SRS стереоизомеры соединений формулы (I), или их смеси. В случае, когда R^1 , R^2 и R^3 отличаются
30 от атома водорода, такой вариант включает RRRR, SRRR, RSRR, RRSR, RRRS, SSRR, SRSR, SRRS, RSSR, RSRS, RRSS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR, SSSS стереоизомеры соединений формулы (I), или их смеси.

Другой вариант осуществления первого аспекта представляют собой соединения формулы (I), выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:

3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

(2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

(2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

2-[7-(1-карбоксиэтил)-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропановая кислота,

2-[7-{1-карбокси-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановая кислота,

(2S)-6-(4-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гексановая кислота,

3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

(2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

(2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

2-{7-[1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-метоксипропановая кислота,

3-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентановая кислота,

3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(1-карбоксии-2-гидроксиэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота,

(2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбоксии-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановая кислота,

(2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(1R)-1-карбоксии-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановая кислота,

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(1R)-1-карбоксии-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановая кислота,

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(1-карбоксии-2-гидроксиэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} трис(3-гидроксипропановая кислота),

3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

4-(4-пропоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановая кислота,

5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота,

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота,

(2S)-6-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гексановая кислота,

5-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота,

2-{7-[1-карбоксии-2-(4-этоксифенил)этил]-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановая кислота,

(2S)-5-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота,

3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

(2S)-2-[4,10-бис(карбоксиметил)-7-{1-карбокси-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропановая кислота,

(2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентановая кислота,

(2S)-2-{7-[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-4,10-бис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановая кислота,

(2S)-2-{7-[1-карбокси-3-гидроксипропил]-4,10-бис[1-карбокси-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановая кислота,

2,2',2''-[10-(1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил]трис(4-гидроксибутановая кислота),

2-[7-{1-карбокси-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропановая кислота,

3-{3,5-бис[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

3-(2,4-бис{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

2-[7-(1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропановая кислота,

2-{7-[1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропановая кислота,

2-[7-(1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-4,10-бис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутановая кислота,

3-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

2-[4,10-бис(карбоксиметил)-7-{1-карбокси-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропановая кислота,

3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

3-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

3-(4-пропоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота,

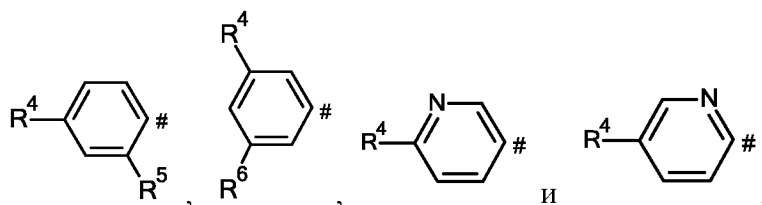
(2S)-2-{4,7-бис[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-10-[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пентановая кислота и

(2S)-2-{4-[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-7,10-бис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пентановая кислота

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

5 Ag представляет собой группу, выбранную из

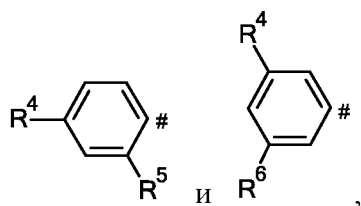


где # указывает место присоединения к X,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

10 В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляет собой группу, выбранную из

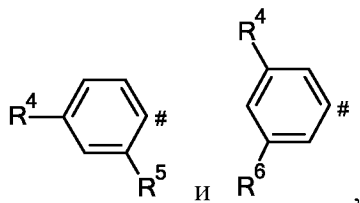


где # указывает место присоединения к X,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

5 Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

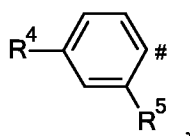
R⁵ и R⁶ представляют собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или

10 смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

Ag представляют собой



15 где # указывает место присоединения к X,

R⁵ представляет собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или

смесям таковых.

20 В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

X представляет собой группу, выбранную из

CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$ и $*(CH_2)_2-O-CH_2-^{\#}$, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

25 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

5 X представляет собой $(CH_2)_3$,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

10 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

15 В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^1 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OCH_3$,

20 R^2 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

25 R^1 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

R^2 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

30 и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу $-CH_2OH$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

5 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой атом водорода или группу $-CH_2OH$, и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

10 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой группу $-CH_2OH$, и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

15 R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,
 R^2 представляет собой группу $-CH_2OH$,
и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

20 R^1 и R^3 представляют собой атом водорода,
 R^2 представляет собой группу $-CH_2OCH_3$,
и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

25 R^1 и R^3 представляют собой, атом водорода,
 R^2 представляет собой C_1 - C_3 -алкильную группу,
и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или
30 солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)-

$(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, где указанные $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси группы и $\text{C}_2\text{-C}_5$ -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкокси, $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$ и $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, где указанная $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкокси группа необязательно замещена, один, два, три или четыре раза атомом фтора,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из $\text{C}_2\text{-C}_4$ -алкокси, $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$ и $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$, $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$ и $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^4 представляет собой $(\text{H}_3\text{C-CH}_2)\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-}$,

и их стереоизомерам, таутомерам, N-оксидам, гидратам, сольватам или солям, или смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^5 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или
5 смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^5 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или
10 смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

R^6 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и
15 $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или
смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

20 R^6 представляет собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или
смесям таковых.

В дополнительном варианте осуществления второго аспекта, изобретение относится к соединениям формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , где:

25 R^5 и R^6 представляют собой атом водорода,

и их стереоизомерам, таутомерам, гидратам, сольватам или солям, или
смесям таковых.

Следует понимать, что настоящее изобретение также относится к любой комбинации описанных выше вариантов осуществления.

30 В контексте настоящего изобретения, соединения формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} могут содержать один или несколько хиральных центров. В случае, когда $R^1 = R^2 = R^3 = H$, атом углерода, присоединенный к X, может находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение

включает (R)- и (S)-энантиомеры соединений формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , когда $R^1 = R^2 = R^3 = H$, или их смеси.

5 Более того, когда один или несколько из R^1 , R^2 и/или R^3 отличаются от атома водорода, атомы углерода, присоединенные к R^1 , R^2 и/или R^3 , могут находиться в (R)- или (S)-конфигурации. Таким образом, настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , когда один или несколько из R^1 , R^2 и/или R^3 отличаются от атома водорода, или их смеси. В случае, когда один из R^1 , R^2 или R^3 отличается от атома водорода, такой вариант включает RR, SS, RS, SR стереоизомеры соединений формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , или их смеси. В случае, когда два из R^1 , R^2 или R^3 отличаются от атома водорода, такой вариант включает RRR, SSS, RRS, SSR, SRR, RSS, RSR и SRS стереоизомеры соединений формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , или их смеси. В случае, когда R^1 , R^2 и R^3 отличаются от атома водорода, такой вариант включает RRRR, RRRS, RSRR, RSSR, RSRs, RRSS, RRSR, RSSS, SSSS, SSSR, SRSS, SRRS, SRSR, SSRR, SSRS, SRRR стереоизомеры соединений формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , или их смеси.

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления второго аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме натриевой (Na^+) соли комплекса с Gd^{3+} , где значения Ar, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 определяют, как описано в любом из вариантов осуществления выше, и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты или сольваты, или смеси таковых.

25 Другой вариант осуществления второго аспекта представляют собой соединения формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , выбранные из группы, состоящей из следующих соединений:

2,2',2''-(10-{1-карбокси-2-[2-(4-этоксифенил)этокси]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-

1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} триацетат гадолиния,

2-[7-(1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]этил)-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат гадолиния,

2-[7-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксипропило)этил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-5-(4-бутоксифенил)-1-карбоксопентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]этил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]этил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]этил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} триацетат гадолиния,

2-{7-[1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]этил)-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропаноат гадолиния,

2,2',2''-{10-[2-(4-бутоксифенил)-1-карбоксоэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} триацетат гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{6-[2-(2-этоксипропило)этоксипиридин-3-ил]этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксипропило)этоксифенил]бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил} трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-

этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси] пиридин-2-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-3-(4-пропоксифенил)пропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-5-(4-этоксифенил)пентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-4-(4-этоксифенил)бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2-{7-[1-карбоксо-2-(4-этоксифенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат гадолияния,

2,2',2''-{10-[(1S)-4-(4-бутоксифенил)-1-карбоксобутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолияния,

(2S)-2-[4,10-бис(карбоксилатометил)-7-{1-карбоксо-2-[4-(2,2,3,3-

тетрафторпропокси)фенил}этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропаноат гадолияния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-4-(3-бутоксифенил)-1-карбоксивбутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

(2S,2'S)-2,2'-{4-[(1S)-1-карбоксив-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксивлато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолияния,

2,2'-{4-[(1S)-1-карбоксив-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[1-карбоксивлато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксивбутаноат) гадолияния,

2,2'-{4-[1-карбоксив-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-10-[1-карбоксивлато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксивбутаноат) гадолияния,

2-[7-{1-карбоксив-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксивлатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропаноат гадолияния,

2,2',2''-{10-[2-{3,5-бис[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-карбоксивэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2,2',2''-{10-[(1S)-2-(2,4-бис{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-карбоксивэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2-{7-[1-карбоксив-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-4,10-бис(карбоксивлатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолияния,

2-{7-[1-карбоксив-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксивлатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолияния,

2-{4,10-бис(карбоксивлатометил)-7-[1-карбоксивпропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаноат гадолияния,

2,2',2''-{10-[2-(5-бутоксипиридин-2-ил)-1-карбоксивэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолияния,

2-{4,10-бис(карбоксивлатометил)-7-[1-карбоксив-2-метоксивэтил]-1,4,7,10-

тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат гадолиния,

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-(10-{(1R)-1-карбоксо-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-(4-пропоксифенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

(2R,2'R)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1S)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния и

(2S,2'S)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых.

5 Другой вариант осуществления второго аспекта представляют собой соединения формулы (I) в форме натриевой (Na^+) соли комплекса с Gd^{3+} , где указанный комплекс с Gd^{3+} выбран из группы, состоящей из следующих соединений:

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[2-(4-этоксифенил)этокси]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-[7-(1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат гадолиния,

2-[7-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат

гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-5-(4-бутоксифенил)-1-карбоксивентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат)

гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-{7-[1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-метоксипропаноат гадолиния,

2,2',2''-{10-[2-(4-бутоксифенил)-1-карбоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-

этоксии)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолия,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксии)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолия,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксии)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолия,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{5-[2-(2-этоксии)этокси]пиридин-2-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-3-(4-пропоксифенил)пропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксии)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксии)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-5-(4-этоксифенил)пентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-4-(4-этоксифенил)бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2-{7-[1-карбоксо-2-(4-этоксифенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат гадолия,

2,2',2''-{10-[(1S)-4-(4-бутоксифенил)-1-карбоксобутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия,

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксии)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолия,

(2S)-2-[4,10-бис(карбоксилатометил)-7-{1-карбоксо-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропаноат гадолия,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-4-(3-бутоксифенил)-1-карбоксобутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолия,

(2S,2'S)-2,2'-{4-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-

этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолия, гадолия,

2,2'-{4-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[1-карбоксилато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксибутаноат) гадолия, гадолия,

2,2'-{4-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-10-[1-карбоксилато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксибутаноат) гадолия, гадолия,

2-[7-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропаноат гадолия, гадолия,

2,2',2''-{10-[2-{3,5-бис[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-карбоксоэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия, гадолия,

2,2',2''-{10-[(1S)-2-(2,4-бис{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-карбоксоэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия, гадолия,

2-{7-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолия, гадолия,

2-{7-[1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолия, гадолия,

2-{4,10-бис(карбоксилатометил)-7-[1-карбоксопропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаноат гадолия, гадолия,

2,2',2''-{10-[2-(5-бутоксипиридин-2-ил)-1-карбоксоэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия, гадолия,

2-{4,10-бис(карбоксилатометил)-7-[1-карбоксо-2-метоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат гадолия, гадолия,

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолия, гадолия,

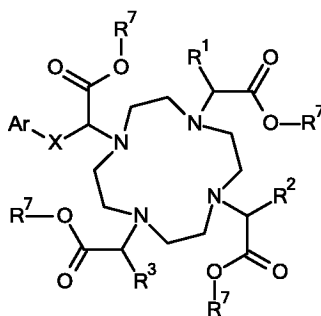
2,2',2''-(10-{(1R)-1-карбоксо-2-[4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолия, гадолия,

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-(4-пропоксифенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,
(2R,2'R)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1S)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния и
(2S,2'S)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты или сольваты, или смеси таковых.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения, где указанные способы
5 включают стадии, описанные в Экспериментальном разделе настоящей заявки.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые полезны для получения соединений общей формулы (I) и, в частности, для получения соединений общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} согласно вышеприведенному
10 определению.

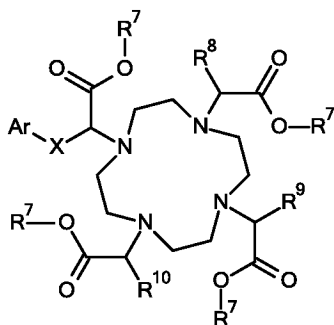
В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (II):



(II),

15 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых, где Ar, X, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и R^7 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкила и бензила.

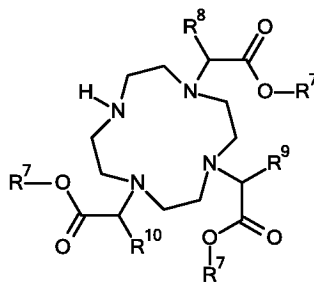
В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (III):
20



(III),

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых, где Ar и X являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и бензила, и R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой, независимо в каждом случае, группу, выбранную из -CH₂O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂O-C(CH₃)₃, -CH₂O-CH₂Ph и -((CH₂)₂O-CH₂)Ph.

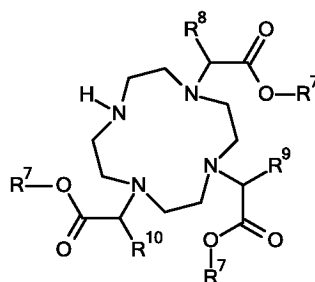
В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (IV):



(IV),

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси таковых, где R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и бензила, и R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой, независимо в каждом случае, группу, выбранную из -CH₂O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂O-C(CH₃)₃, -CH₂O-CH₂Ph и -((CH₂)₂O-CH₂)Ph.

В частности, изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (IV):

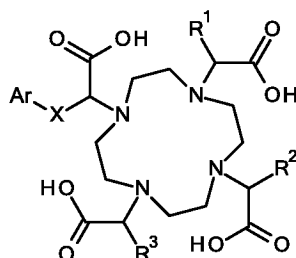


(IV),

и их стереоизомеры, таутомеры, гидраты, сольваты или соли, или смеси
таковых, где R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и
5 бензила, и R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой, независимо в каждом случае,
группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂O(CH₃), -CH₂O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂O-
C(CH₃)₃, -CH₂O-CH₂Ph и -((CH₂)₂O-CH₂)Ph.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение
охватывает применение указанных промежуточных соединений в соответствии с
10 описанием выше для получения соединения общей формулы (I) в форме
комплекса с Gd³⁺ согласно вышеприведенному определению.

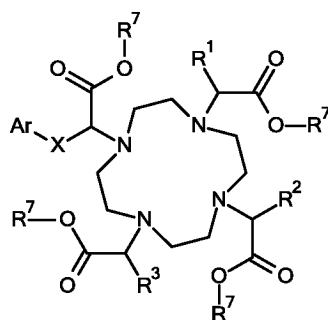
В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение
охватывает применение соединений общей формулы (I):



(I),

15 и их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов или
солей, или смесей таковых, где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как
определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному
определению, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса
20 с Gd³⁺ согласно вышеприведенному определению.

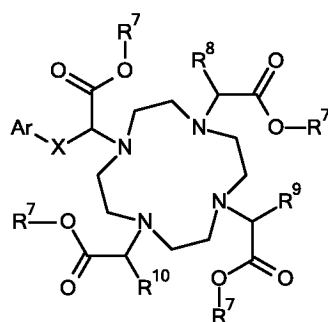
В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение
охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (II):



(II),

и их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как
5 определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, и R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и бензила, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd³⁺ согласно вышеприведенному определению.

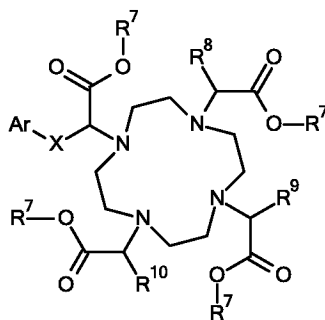
В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение
10 охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (III):



(III),

и их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, где Ar и X являются такими, как определено для
15 соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и бензила, и R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой, независимо в каждом случае, группу, выбранную из -CH₂O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂O-C(CH₃)₃, -CH₂O-CH₂Ph и -((CH₂)₂O-CH₂)Ph, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd³⁺ согласно
20 вышеприведенному определению.

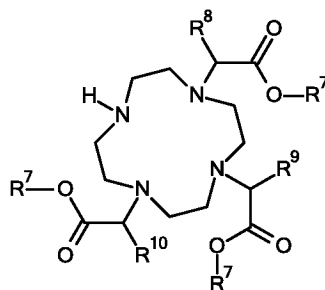
В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (III):



(III),

и их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, где Ar и X являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и бензила, и R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой, независимо в каждом случае, группу, выбранную из C₁-C₃ алкила, -CH₂O(CH₃), -CH₂O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂O-C(CH₃)₃, -CH₂O-CH₂Ph и -((CH₂)₂O-CH₂)Ph, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd³⁺ согласно вышеприведенному определению.

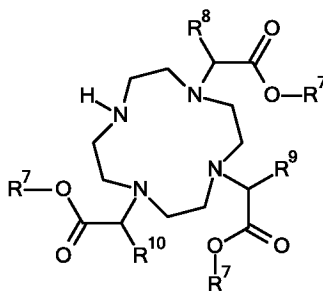
В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (IV):



(IV),

и их стереоизомеров, таутомеров, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, где R⁷ представляет собой группу, выбранную из C₁-C₄-алкила и бензила, и R⁸, R⁹ и R¹⁰ представляют собой, независимо в каждом случае, группу, выбранную из -CH₂O-C(CH₃)₃, -(CH₂)₂O-C(CH₃)₃, -CH₂O-CH₂Ph и -((CH₂)₂O-CH₂)Ph, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd³⁺ согласно вышеприведенному определению.

В соответствии с дополнительным аспектом, настоящее изобретение охватывает применение промежуточных соединений общей формулы (IV):



(IV),

и их стереоизомеров, таутомеров, гидратов, сольватов или солей, или смесей таковых, где R^7 представляет собой группу, выбранную из C_1 - C_4 -алкила и бензила, и R^8 , R^9 и R^{10} представляют собой, независимо в каждом случае, группу, выбранную из C_1 - C_3 алкила, $-CH_2O(CH_3)$, $-CH_2O-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2O-C(CH_3)_3$, $-CH_2O-CH_2Ph$ и $-((CH_2)_2O-CH_2)Ph$, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} согласно вышеприведенному определению.

Еще более конкретно, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в Экспериментальном разделе данного текста ниже.

Соединения общей формулы (I) в форме Gd^{3+} комплекса, т.е. Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I) настоящего изобретения демонстрируют чрезвычайно полезные свойства, такие как стабильность комплекса, растворимость, накопление в гепатоцитах, релаксивность, а также переносимость и фармакокинетический профиль, которые невозможно было предсказать. Неожиданно было обнаружено, что Gd^{3+} -содержащие соединения общей формулы (I) настоящего изобретения эффективно накапливаются в гепатоцитах и обеспечивают высокую релаксивность, сохраняя при этом хорошие фармакокинетические свойства, профиль безопасности и переносимости, вследствие чего возможно применение указанных соединений в МРТ с контрастным усилением (КУ-МРТ), предпочтительно многоцелевой МРТ и МРТ печени, и более предпочтительно для обнаружения заболеваний печени, таких как фиброз печени, цирроз печени, метастазы, а также для дифференциальной диагностики очаговых поражений печени и функциональной визуализации у людей и животных.

Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению для диагностической визуализации.

5 Специалист в данной области техники признает, что соединения общей формулы (I) данного изобретения можно применять в комбинации с другими МР-активными ионами металлов взамен Gd^{3+} , причем такие соединения также охватываются настоящим изобретением.

10 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} для диагностической визуализации.

Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению для диагностической визуализации.

15 Предпочтительно, применение соединения изобретения, т.е. соединения общей формулы (I), согласно вышеприведенному определению и/или соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} и/или Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в диагностике проводят с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ).

20 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению для магнитно-резонансной томографии, предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

25 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению в форме комплекса с Gd^{3+} для магнитно-резонансной томографии, предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

30 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению для магнитно-резонансной томографии, предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-

кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

Дополнительный аспект изобретения представляют собой соединения общей формулы (I) для применения в диагностической визуализации.

5 Дополнительный аспект изобретения представляют собой соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} для применения в диагностической визуализации.

10 Дополнительный аспект изобретения представляют собой Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению для применения в диагностической визуализации.

15 Дополнительный аспект изобретения представляют собой соединения общей формулы (I) для применения в магнитно-резонансной томографии (МРТ), предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

20 Дополнительный аспект изобретения представляют собой соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} для применения в магнитно-резонансной томографии (МРТ), предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

25 Дополнительный аспект изобретения представляют собой Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению для применения в магнитно-резонансной томографии (МРТ), предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

Изобретение также включает соединения общей формулы (I) для производства диагностических средств.

30 Изобретение также включает соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} для производства диагностических средств.

Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединений общей формулы (I) или их смесей для производства диагностических средств.

Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединений общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} или их смесей для производства диагностических средств.

5 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединений общей формулы (I) или их смесей для производства диагностических средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ).

10 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединений общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} или их смесей для производства диагностических средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ).

15 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединений общей формулы (I) или их смесей для производства диагностических средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

20 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение соединений общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} или их смесей для производства диагностических средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

25 Дополнительный аспект изобретения представляет собой применение Gd^{3+} комплексов соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению или их смесей для производства диагностических средств для магнитно-резонансной томографии (МРТ) сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

30 Дополнительный аспект изобретения представляет собой способ визуализации ткани организма у пациента, включающий стадии введения пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} в фармацевтически приемлемом носителе и проведения пациенту ЯМР томографии.

Дополнительный аспект изобретения представляет собой способ визуализации ткани организма у пациента, включающий стадии введения пациенту эффективного количества одного или нескольких Gd^{3+} комплексов соединений общей формулы (I) в фармацевтически приемлемом носителе и проведения пациенту ЯМР томографии.

Для производства диагностических средств, например, для введения людям или животным, соединения общей формулы (I) в форме комплексов с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплексы соединений общей формулы (I) или смеси удобно готовить в виде состава вместе с фармацевтическими носителями или наполнителями. Контрастное вещество в соответствии с изобретением в целях удобства может содержать вспомогательные вещества для приготовления фармацевтического состава, например, стабилизаторы, антиоксиданты, регуляторы pH, поглотители металлов, электролиты (например, хлорид натрия), ароматические добавки и т.п. Диагностические средства в соответствии с изобретением можно приготовить в виде состава для парентерального или энтерального введения, или для непосредственного введения в полости тела. Например, парентеральные составы содержат стерильный раствор или суспензию соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением в дозе 0.0001-5 ммоль гадолиния/кг массы тела, предпочтительно 0.001-0.5 ммоль гадолиния/кг массы тела, более предпочтительно 0.005-0.1 ммоль гадолиния/кг массы тела. Таким образом, вещество в соответствии с изобретением может находиться в обычных фармацевтических составах, таких как растворы, суспензии, дисперсии, сиропы и т.д. в физиологически приемлемой несущей среде, предпочтительно в воде для инъекций. В случае, когда контрастную среду готовят в виде состава для парентерального введения, он предпочтительно должен быть изотоническим или гипертоническим и близким к pH 7.4.

В дополнительном аспекте изобретение направлено на способ диагностики и контроля за состоянием здоровья пациентов. Этот способ включает а) введение человеку, нуждающемуся в такой диагностике, соединения изобретения для обнаружения соединения в организме человека в соответствии с описанием выше и в данном контексте, и б) измерение сигнала, возникающего в результате введения соединения человеку, предпочтительно посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В дополнительном аспекте изобретение направлено на способ диагностики и контроля за состоянием здоровья пациентов. Этот способ включает а) введение человеку, нуждающемуся в такой диагностике, соединения изобретения, т.е. соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} для обнаружения соединения в организме человека в соответствии с описанием выше и в данном контексте, и б) измерение сигнала, возникающего в результате введения соединения человеку, предпочтительно посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В дополнительном аспекте изобретение направлено на способ диагностики и контроля за состоянием здоровья пациентов. Этот способ включает а) введение человеку, нуждающемуся в такой диагностике, соединения изобретения, т.е. Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I) для обнаружения соединения в организме человека в соответствии с описанием выше и в данном контексте, и б) измерение сигнала, возникающего в результате введения соединения человеку, предпочтительно посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ).

ОБЩИЙ СИНТЕЗ

Соединения общей формулы (I), описанные в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , можно получить используя следующие общие методики, показанные на Схемах 1 - 9 ниже. Если не указано иное, показанные на них группы $R^1 - R^{10}$ имеют значение, приведенное в описании выше. В случае, если для введения одной или нескольких групп R^1 , R^2 и/или R^3 требуется применение подходов химии защитных групп, можно использовать группы R^8 , R^9 и/или R^{10} . Таким образом, если не требуется применение подходов химии защитных групп, группы R^8 , R^9 и R^{10} соответствуют группам R^1 , R^2 и R^3 . В общем, но не исключительно, следующие группы выбирают из: R^7 = метил, этил или *трет*-бутил, R^{11} = метил, трифторметил или *пара*-нитрофенил, и R^{12} = бензил.

Например, соединения общей формулы (I), описанные в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда $R^1 = R^2 = R^3 =$ водород, можно получить по методике, показанной на Схеме 1.

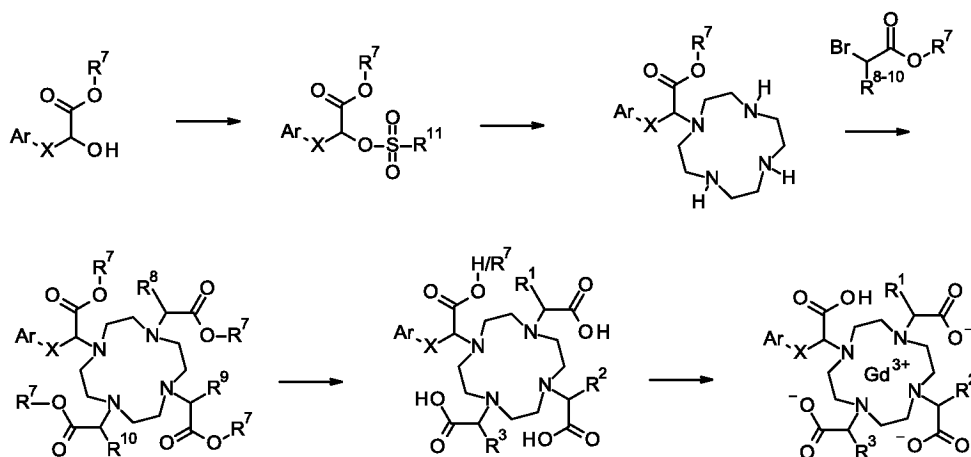


Схема 1.

Альтернативно, соединения общей формулы (I), описанные в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда $R^1 = R^2 = R^3 =$ водород, можно получить в соответствии с методикой, показанной на Схема 2, где циклен (1,4,7,10-тетраазациклододекан) сначала триалкилируют с последующим алкилированием оставшегося вторичного азота.

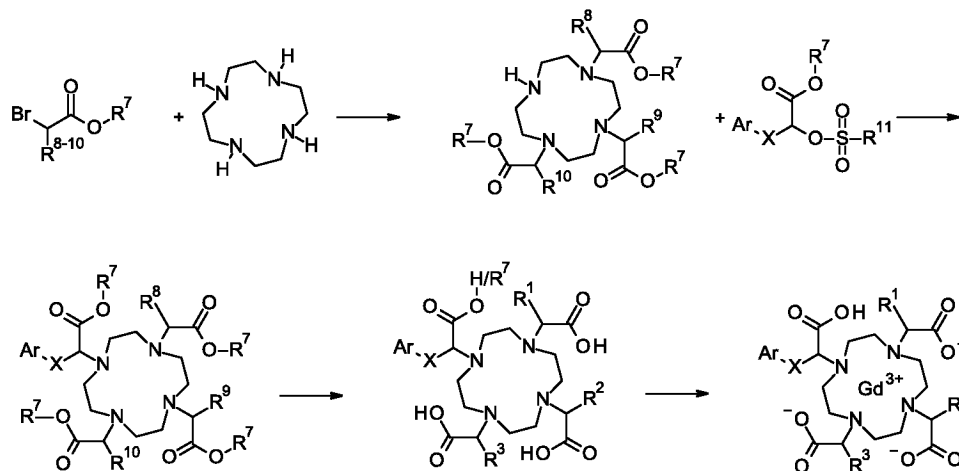


Схема 2.

10

15

Кроме того, соединения общей формулы (I), описанные в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда $R^1 = R^2 = R^3 =$ водород, можно получить в соответствии с методикой, показанной на Схема 3, где боковые цепи уксусной кислоты можно ввести непосредственно, используя хлоруксусную кислоту.

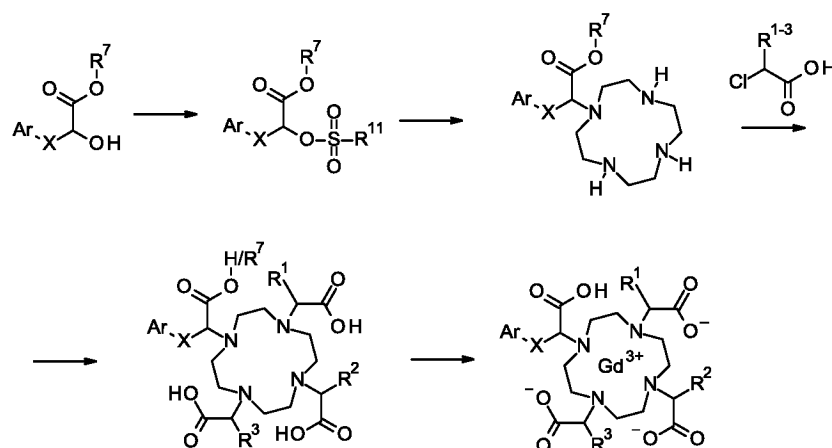


Схема 3

В общем, на Схеме 4 показан путь получения соединений общей формулы (I), описанных в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} . Этот путь особенно подходит для получения 1,7-дизамещенных соединений, в частности, когда R^2 отличается от R^1 и R^3 , исходя, например, из известного 1,7-бис-*трет*-бутилдиацетат-циклена, Cas №: [162148-48-3].

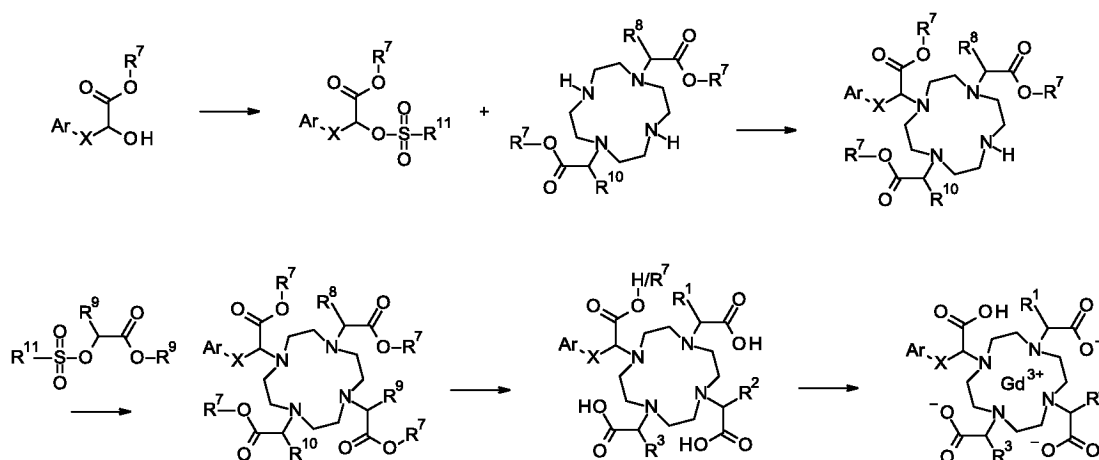


Схема 4.

10

15

Альтернативно, последовательность, показанную на Схеме 5, можно использовать для получения соединений общей формулы (I), описанных в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда R^2 отличается от R^1 и R^3 , исходя из известного 1,7-бис-Cbz-защищенного циклена, Cas №: [162148-45-0].

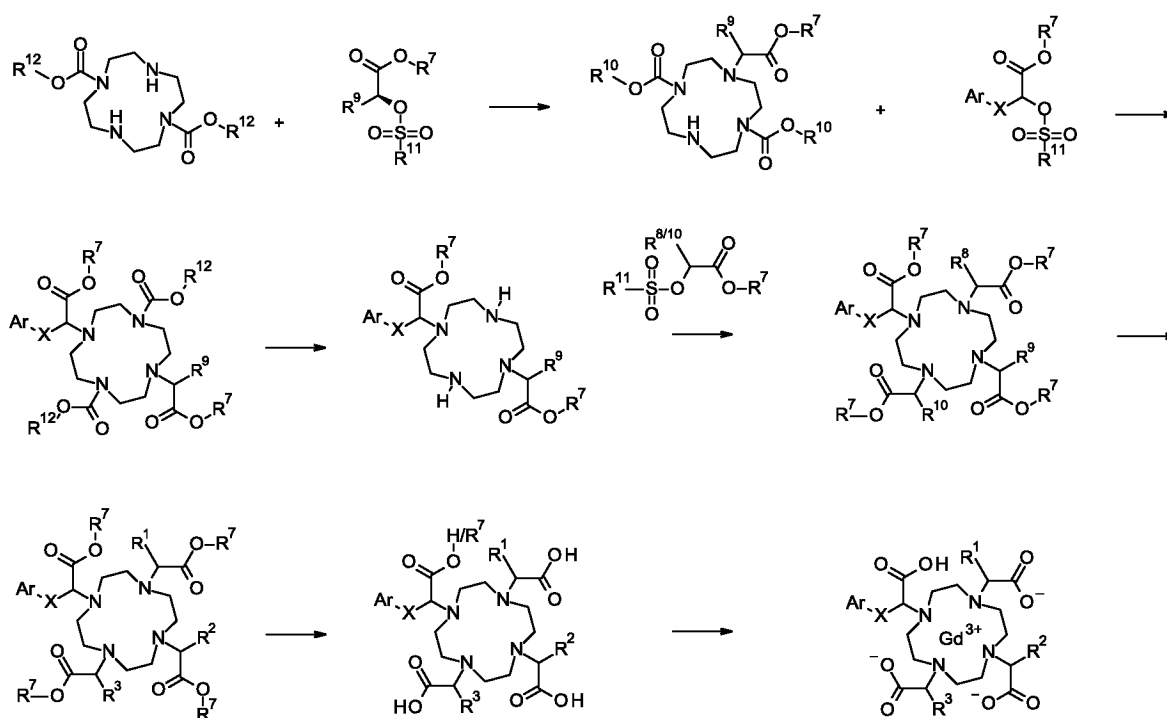


Схема 5.

Альтернативно, последовательность, показанную на Схеме 6, можно использовать для получения соединений общей формулы (I), описанных в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда $R^1 = R^2 = R^3 =$ гидроксиметил.

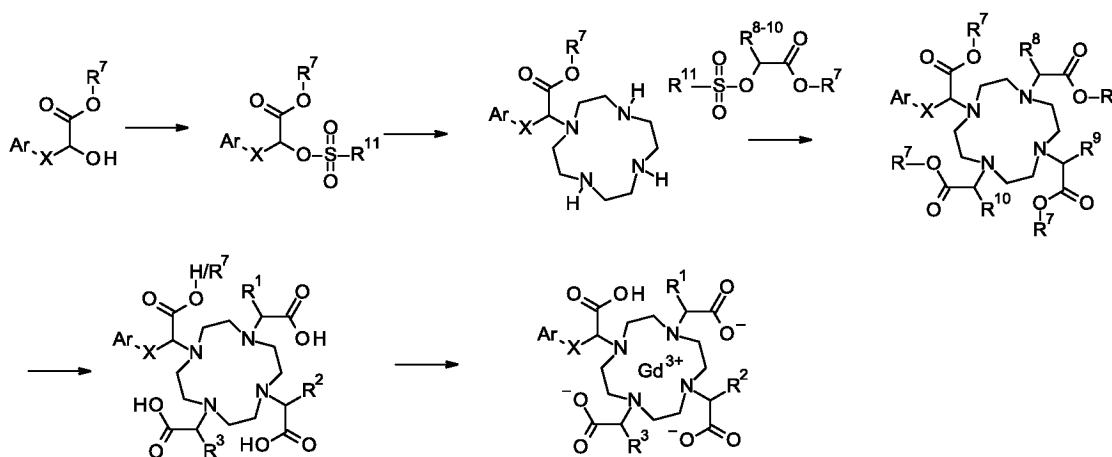


Схема 6

Кроме того, для получения соединений общей формулы (I), описанных в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , введение алкеновой боковой цепи можно использовать в

качестве места для дальнейшей дериватизации, как показано на Схеме 7, в частности, когда $R^1 = R^2 = R^3 =$ гидроксиметил.

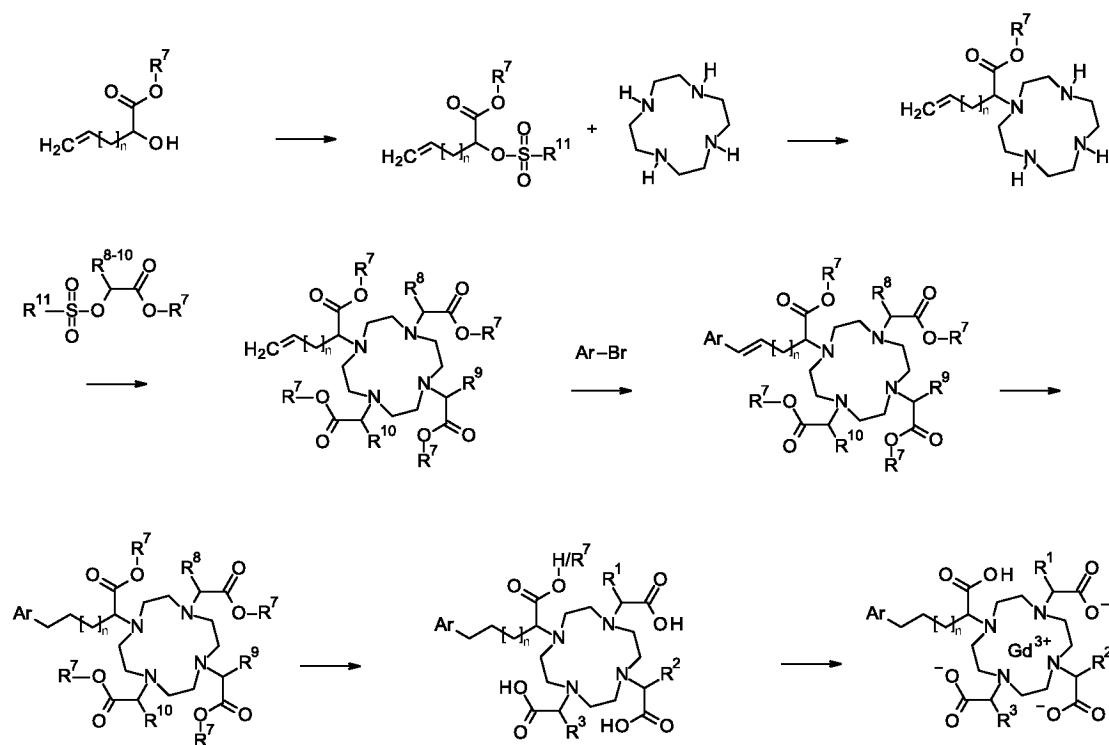


Схема 7 ($n = 0, 1, 2$).

5

В общем, последовательность, показанную на Схеме 8, можно использовать для получения соединений общей формулы (I), описанных в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда $R^1 = R^2 = R^3 =$ гидроксипропил.

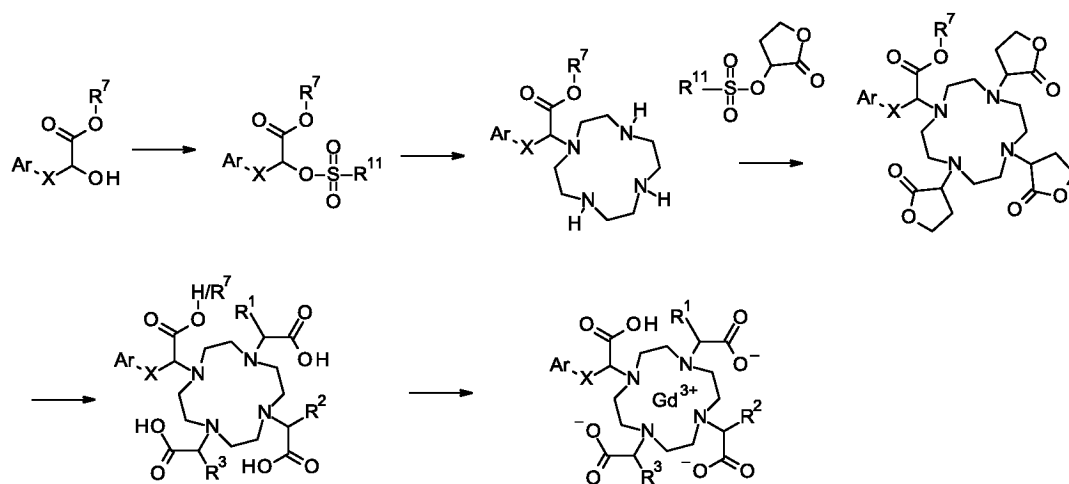


Схема 8.

10

В заключение, последовательность, показанную на Схеме 9, можно использовать для получения соединений общей формулы (I), описанных в настоящем изобретении, включая соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , в частности, когда R^1 предпочтительно должен отличаться от R^2 и R^3 , исходя из известного 1,4-бис-бензил-защищенного циклена Cas №: [216101-03-0].

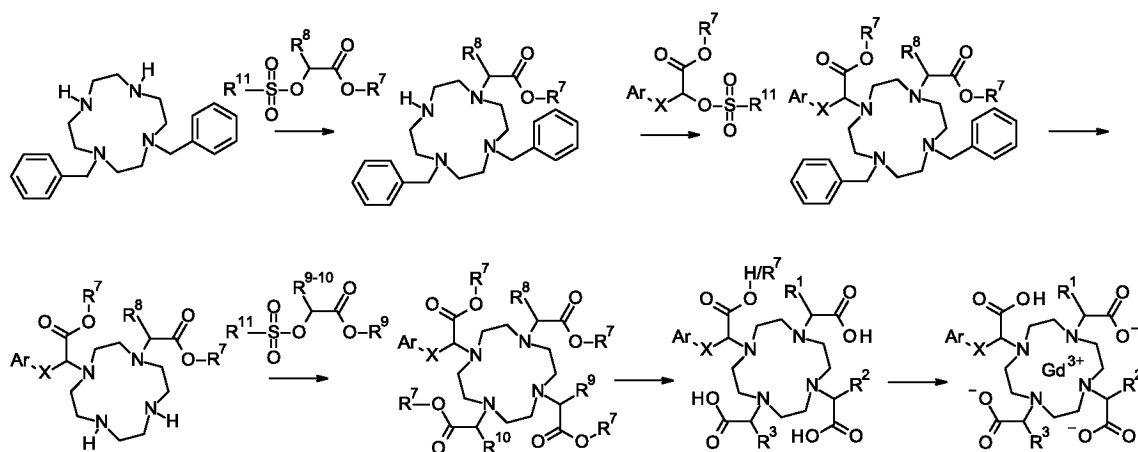
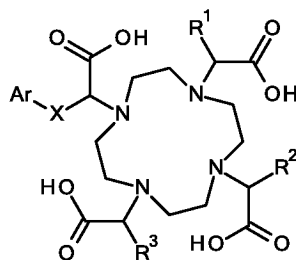


Схема 9.

Схемы и методики, описанные выше, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения. Специалисту в данной области будет очевидным, что порядок превращений, как проиллюстрировано на схемах, можно модифицировать различными путями. Вследствие этого, порядок превращений, проиллюстрированный на схемах, не предназначен для ограничения. Подходящие защитные группы и способы их введения и отщепления хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e издание, Wiley 1999). Специфические примеры описаны в последующих параграфах.

Содержание документов, цитируемых в настоящей заявке, включены таким образом в нее посредством ссылки.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение также относится к способу получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, который включает стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I):



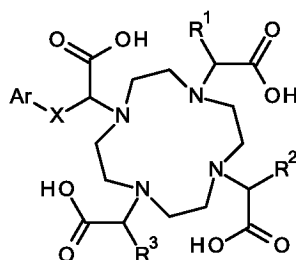
(I),

в которой Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

5 с солью гадолиния(III),

таким образом с получением соединения общей формулы (I), где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, в форме комплекса с Gd³⁺, т.е. Gd³⁺ комплекса соединения общей формулы (I).

10 В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, настоящее изобретение также относится к способу получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd³⁺, т.е. Gd³⁺ комплекса соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, который включает стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I):

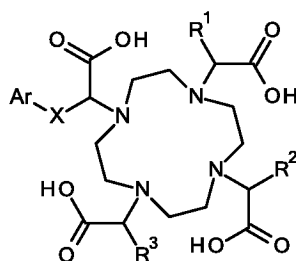


(I),

в которой Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

15 с солью гадолиния (III), такой как оксид гадолиний, хлорид гадолиния, ацетат гадолиния или карбонат гадолиния, таким образом с получением соединения общей формулы (I), где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, в форме комплекса с Gd³⁺, т.е. Gd³⁺ комплекса соединения общей формулы (I).

В соответствии с дополнительным вариантом осуществления, настоящее изобретение также относится к способу получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, который включает стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I):



(I),

в которой Ar , X , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению,

с оксидом гадолиния(III),

таким образом с получением соединения общей формулы (I), где Ar , X , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) согласно вышеприведенному определению, в форме комплекса с Gd^{3+} , т.е. Gd^{3+} комплекса соединения общей формулы (I).

ОПИСАНИЕ ФИГУР

Фигура 1 Химическая стабильность выбранных соединений примеров во время тепловой стерилизации. Определяли изменение нормированного ВЭЖХ-ИСП-МС ($Gd157$) сигнала с течением времени - до и после одно-, двух- и трехкратного автоклавирования (1 бар, $121^{\circ}C$ в течение 20 мин.). Все соединения исследовали при концентрации 1 ммоль/л в 10 mM буфере Tris-HCl при pH 7.4.

Фигура 2 Наибольшая доза соединений примеров без наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) у мышей в зависимости от липофильности (коэффициент распределения $\log P$ (бутанол/вода, pH 7.4). Наблюдаемая NOAEL (ммоль Gd /кг массы тела) означает уровень воздействия, при котором не наблюдалось никаких побочных эффектов. Значения NOAEL эталонных соединений 1 (ЭС1, Gd -ЕОВ-ДТРА) и 2 (ЭС2, Gd -ВОРТА) указаны на уровне 2.5

ммоль Gd/кг мт только для иллюстрации (фактически они составляют >2.5 ммоль Gd/кг мт).

Фигура 3: МРТ печени здоровых мышей с контрастным усилением до и после применения контрастного вещества (~10 мин.) по сравнению с эталонным соединением 1 (ЭС1, доза: 0.025 ммоль/кг мт, Gd-ЕОВ-ДТРА) и эталонным соединением 2 (ЭС2, доза: 0.050 ммоль/кг мт Gd-ВОРТА). Исследования выполняли при 4.7Т на доклиническом МРТ-сканере, оснащённом специальной приемно-передающей катушкой для объема тела мыши, используя Т1-взвешенную FLASH (быстрая экспозиция с малым углом отклонения) последовательность с ретроспективной синхронизацией с дыхательными движениями.

Фигура 4: МРТ печени с контрастным усилением кроликов-носителей опухоли до и через 7 с, 5 мин., 20 мин. и 40 мин. после внутривенного введения контрастного вещества. Исследование выполняли на 1.5Т МР-системе, используя Т1-взвешенную жиронасыщенную 3D градиентную эхо-последовательность (объемно-интерполированное обследование с задержкой дыхания, VIBE), охватывающую всю печень 36 срезами толщиной 2 мм. Незамедлительно после обнаружения контрастного усиления на легочной артерии, получали 5 непрерывных аксиальных динамических сканов (каждый 6 с), на которых 1-я и 2-я фазы соответствовали ранней и поздней артериальной фазам. Изображения на 7 с показывают высокую интенсивность сигналов в аорте (белая звезда). Иллюстративные срезы опухолей (черная стрелка: опухоль VX2) изображены в качестве внутрииндивидуального сравнения (3-стороннее перекрестное исследование) соединения примера 15 и эталонного соединения 1 (ЭС1, доза: 0.025 ммоль/кг мт, Gd-ЕОВ-ДТРА) и эталонного соединения 2 (ЭС2, доза: 0.050 ммоль/кг мт Gd-ВОРТА).

Фигура 5: Внутрииндивидуальное сравнение выведения с желчью соединения примера 15 и эталонного соединения 1 (ЭС1, Gd-ЕОВ-ДТРА) у свиньи при применении 0.025 ммоль Gd/кг мт. Исследование выполняли с задержкой дыхания на 1.5Т МР-клинической системе, используя градиентную эхо-последовательность (VIBE) (А) МРТ динамической и поздней гепатобилиарной фазы в печени после применения контрастного вещества (Б). Иллюстративные проекции максимальной интенсивности (MIPS 2 см)

изображены с целью визуализации выведения контрастного вещества в желчь (белая стрелка: общий желчный проток).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

водн.	водный
AUC	площадь под кривой
мг	масса тела
CAIPIRINIA	контролируемое наложение при параллельной визуализации, приводящее к более быстрому ускорению
рассчит.	рассчитанный
$CDCl_3$	хлороформ-d
CGd	концентрация соединения, нормированная к гадолинию
$CHCl_3$	хлороформ
$Cl_{\text{общ.}}$	общий клиренс
конц.	концентрированный
CPMG	Карр-Парселл-Мейбум-Гилл (МРТ последовательность)
OK	объем(-ы) колонки
д	день (дни)
D_2O	оксид дейтерия
ДМД	диодно-матричное детектирование/диодно-матричный детектор
ДХМ	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМСО-d6	дейтерированный диметилсульфоксид
e.e.	энантиомерный избыток
ЕССМ	внеклеточное контрастное вещество
ЭИ	электронная ионизация
ИДСР	испарительное детектирование по светорассеянию/испарительный детектор по светорассеянию
ЭРИ	электрораспылительная ионизация
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FBS	эмбриональная бычья сыворотка

FLASH	быстрая экспозиция с малым углом отклонения
Gd ₂ O ₃	оксид гадолиния
ч	час(-ы)
H ₂	водород
H ₂ SO ₄	серная кислота
HCC	гепатоцеллюлярная карцинома
HCl	хлористоводородная кислота
HCOOH	муравьиная кислота
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
HU	единица шкалы Хаунсфилда
ИСП-МС	масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой
IR	инверсия-восстановление
BC	внутренний стандарт
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₃ PO ₄	фосфат калия
кДа	килодальтон
ЖХМС	жидкостная хроматография-масс-спектроскопия
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин.	минута(-ы)
MIPS	проекция максимальной интенсивности (проекция изображений МРТ)
MPT	магнитно-резонансная томография
MRT	среднее время удержания (препарата в организме)
МС	масс-спектрометрия
MsCl	метансульфонилхлорид
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
N ₂	азот
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaCl	хлорид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
ЯМР	ядерная магнитно-резонансная спектроскопия: значения

	химического сдвига (δ) приведены в м.д. (br = широкий, d = дуплет, t = триплет, q = квартет, quin = квинтет, sxt = секстет, m = мультиплет, mc = centrosимметричный мультиплет).
PE	петролейный эфир
ЭС	эталонное соединение
Ri	(где i=1, 2) скорости релаксации ($1/T_{1,2}$)
ri	(где i=1, 2) релаксивности в л ммоль ⁻¹ с ⁻¹
Ri(0)	скорость релаксации соответствующего растворителя
Rt	время удержания
КТ	комнатная температура
с	секунда(-ы)
насыщ.	насыщенный
SiO ₂	диоксид кремния
T	тесла
t _{1/2} γ	период полувыведения из плазмы, компартмент V3
t _{1/2} α	период полувыведения из плазмы, компартмент V1
t _{1/2} β	период полувыведения из плазмы, компартмент V2
T _{1,2}	время релаксации
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TI	время инверсии
ТСХ	тонкослойная хроматография
СВЭЖХ	сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
V1 + V2	объем, компартменты V1+V2
VIBE	объемно-интерполированное обследование с задержкой дыхания
Vc (V1)	объем, центральный компартмент V1
Vd,ss	объем распределения в равновесном состоянии
[xxx-xx-x]	означает регистрационные номера по реферативному журналу «Кемикал Абстрактс»

Материалы и приборы

Химические вещества, используемые для проведения синтезов, соответствовали квалификации "чистый для анализа" и использовались в том виде, в каком были получены.

5 Все реагенты, для которых синтез не описан в Экспериментальном разделе, являются либо коммерчески доступными, либо представляют собой известные соединения, либо могут быть образованы из известных соединений с помощью известных способов специалистом в данной области техники.

10 Спектры ^1H -ЯМР измеряли в CDCl_3 , D_2O или DMCO-d_6 , соответственно, (комнатная температура, спектрометр Bruker Avance 400, резонансная частота: 400.20 МГц для ^1H , или спектрометр Bruker Avance 300, резонансная частота: 300.13 МГц для ^1H . Значения химического сдвига приведены в м.д. относительно (триметилсилил)пропионата- d_4 натрия (D_2O) или тетраметилсилана (DMCO-d_6) в качестве внешних стандартов ($\delta = 0$ м.д.).

15 Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут требовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области техники и может существовать несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях какая-либо очистка может не потребоваться. В некоторых
20 случаях, соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях, примеси могут быть удалены путем перемешивания с подходящим растворителем. В некоторых случаях, соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заправленные картриджи, например, Biotage SNAP
25 картриджи KP-Sil[®] или KP-NH[®] в комбинации с системой автоочистки Biotage (SP4[®] или Isolera Four[®]), и элюенты, такие как градиенты гексан/этилацетат или ДХМ/метанол. Особенно выгодным в некоторых случаях является использование (препаративных) колонок с обращенной фазой C18 в комбинации со смесями ацетонитрил/вода или метанол/вода, которые при необходимости
30 могут быть модифицированы кислотой или основанием. В некоторых случаях, соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, систему автоочистки Waters, оснащенную детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с ионизацией электрораспылением в режиме реального времени в комбинации с подходящей предварительно заправленной

колонкой с обращенной фазой и элюентами, такими как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный раствор аммиака.

5 Соединения анализировали и характеризовали с помощью следующих аналитических методов на основе ВЭЖХ, определяя характерные значения времени удержания и масс-спектра:

Соединения - примеры

10 **Метод 1:** Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: MeCN; градиент: 0-1.6 мин. 1-99% В, 1.6-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

15 **Метод 2:** Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: MeCN; градиент: 0-1.7 мин. 1-45% В, 1.7-1.72 мин. 45-99% В, 1.72-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ИДСР.

20 **Метод 3:** Прибор: Agilent 1290 UPLCMS 6230 TOF; колонка: VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.05 % муравьиная кислота (99%); элюент В: MeCN + 0.05 % муравьиная кислота (99%); градиент: 0-1.7 2-90% В, 1.7-2.0 90% В; поток 1.2 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 190-400 нм.

25 **Метод 4:** Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водный раствор аммиака (32%), элюент В: MeCN; градиент: 0-1.6 мин. 1-99% В, 1.6-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод 5: Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиная кислота (99%), элюент В: MeCN; градиент: 0-1.7 мин. 1-45% В, 1.7-1.72 мин. 45-99% В, 1.72-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ИДСР.

30 **Метод 6:** Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC VEN C18 1.7 мкм, 50x2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водный раствор аммиака (32%), элюент В: MeCN; градиент: 0-1.7 мин. 1-45% В, 1.7-1.72 мин. 45-99% В, 1.72-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ИДСР.

Метод 7: Тип прибора ВЭЖХ: SHIMADZU LC-20AD; колонка: Kinetex C18 LC Column 4.6X50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.0375% ТФУ в воде (об./об.),

В: 0.01875% ТФУ в MeCN (об./об.); градиент: 0.0 мин. 0% В→ 4.2 мин. 60% В→ 5.3 мин. 60% В→ 5.31 мин. 0% В→ 6.0 мин. 0% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; температура термостата: 50°C; УФ обнаружение: 220 нм & 254 нм & 215 нм.

Метод 8: Тип прибора МС: SHIMADZU LCMS-2020; Kinetex EVO C18
5 2.1X30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.0375% ТФУ в воде (об./об.), В: 0.01875% ТФУ в MeCN (об./об.); градиент: 0.0 мин. 5% В→ 0.8 мин. 95% В→ 1.2 мин. 95% В→ 1.21 мин. 5% В→ 1.55 мин. 5% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; температура термостата: 50°C; УФ обнаружение: 220 нм & 254 нм.

Метод 9: Тип прибора МС: SHIMADZU LCMS-2020; колонка: Kinetex EVO
10 C18 2.1X30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.025% NH₃·H₂O в воде (об./об.), В: MeCN; градиент: 0.0 мин. 5% В→ 0.8 мин. 95% В→ 1.2 мин. 95% В→ 1.21 мин. 5% В→ 1.55 мин. 5% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; температура термостата: 40°C; УФ обнаружение: 220 нм & 254 нм.

Метод 10: Тип прибора МС: SHIMADZU LC-20AB; колонка: Kinetex EVO
15 C18 2.1X30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.0375% ТФУ в воде (об./об.), В: 0.01875% ТФУ в MeCN (об./об.); градиент: 0.0 мин. 5% В→ 0.8 мин. 95% В→ 1.20 мин. 95% В→ 1.21 мин. 5% В→ 1.55 мин. 5% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; температура термостата: 50°C; УФ обнаружение: 220 нм & 254 нм.

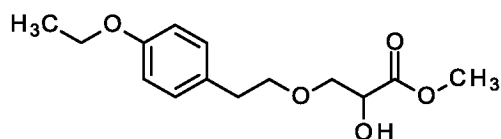
Метод 11: Тип прибора МС: SHIMADZU LCMS-2020; Kinetex EVO C18
20 2.1X30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.0375% ТФУ в воде (об./об.), В: 0.01875% ТФУ в MeCN (об./об.); градиент: 0.0 мин. 5% В→ 0.8 мин. 95% В→ 1.2 мин. 95% В→ 1.21 мин. 5% В→ 1.55 мин. 5% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; температура термостата: 50°C; УФ обнаружение: 220 нм & 254 нм.

Метод 12: Тип прибора МС: SHIMADZU LCMS-2020; колонка: Kinetex
25 EVO C18 2.1X30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0.025% NH₃·H₂O в воде (об./об.), В: MeCN; градиент: 0.0 мин. 5% В→ 0.8 мин. 95% В→ 1.2 мин. 95% В→ 1.21 мин. 5% В→ 1.5 мин. 5% В; скорость потока: 1.5 мл/мин; температура термостата: 40°C; УФ обнаружение: 220 нм & 254 нм.

Метод 13: Прибор: SHIMADZU LCMS-2020 SingleQuad; колонка:
30 Chromolith@Flash RP-18E 25-2 ММ; элюент А: вода + 0.0375 об.% ТФУ, элюент В: MeCN + 0.01875 об.% ТФУ; градиент: 0-0.8 мин., 5-95% В, 0.8-1.2 мин. 95% В; поток 1.5 мл/мин; температура: 50°C; ДМД: 220 нм & 254 нм.

Промежуточное соединение 1

метил 3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-гидроксипропаноат



В 5 мл реакционную колбу вносили 2-(4-этоксифенил)этан-1-ол (2.99 г, 18.0 ммоль, [702-23-8]), и затем добавляли метил оксиран-2-карбоксилат (1.8 мл, 22 ммоль; [4538-50-5]) с последующим добавлением перхлората магния (1.11 г, 4.99 ммоль; [10034-81-8]). Колбу закупоривали и смесь перемешивали в течение 4 д при 50°C, после чего добавляли ДХМ, и смесь два раза промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), органическую фазу сушили над Na₂SO₄, смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла (**Промежуточное соединение 1**, 4.11 г, выход 85 %).

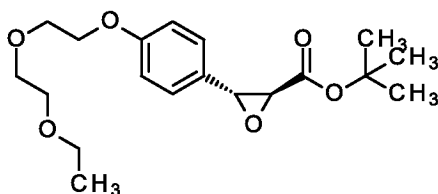
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.01 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 286 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.30 (t, J=6.97 Гц, 3H), 2.70 (t, J=6.97 Гц, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 7H), 3.97 (q, J=6.84 Гц, 3H), 4.14 - 4.25 (m, 1H), 5.54 (d, J=6.08 Гц, 1H), 6.76 - 6.87 (m, 2H), 7.02 - 7.15 (m, 2H).

Промежуточное соединение 2

Стадия 1

20 *трет*-бутил (2SR,3RS)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}оксиран-2-карбоксилат



В трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой и термометром, 4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]бензальдегид (30.0 г, 126 ммоль, [117420-31-2]) растворяли в ТГФ (670 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (6.55 г, 60 % в минеральном масле, 164 ммоль) (*внимание: произошло сильное вспенивание!*). Спустя 10 мин. начинали добавление по каплям *трет*-бутилхлорацетата (24 мл, чистота 97 %, 160 ммоль; [107-59-5]) в ТГФ (60 мл). После того, как добавление было завершено, смеси давали нагреться до КТ и

перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления воды и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением 50.4 г (>100%, содержит минеральное масло) указанного в заголовке соединения в виде 5 оранжевого масла. Вещество использовали как таковое на следующей стадии.

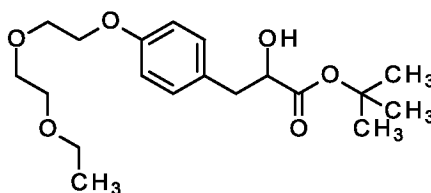
ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.35$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 353.4$ $[M+H]^+$.

Получали характеристики образца из ранее проведенного эксперимента:

1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.25-7.31 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 2H), 10 4.06-4.11 (m, 2H), 4.02 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.46 (s, 8H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

Стадия 2

трет-бутил-3-{4-[2-(2-этоксипропан-2-илокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропан-2-оат



15 *трет*-Бутил (2SR,3RS)-3-{4-[2-(2-этоксипропан-2-илокси)этокси]фенил}оксиран-2-карбоксилат (50.4 г, 143 ммоль) растворяли в EtOAc (1000 мл) и добавляли палладий (6.01 г, 10 % на C, 5.65 ммоль; [7440-05-3]). Смесь гидрировали при 20 КТ и давлении окружающей среды в течение 4 ч, в ходе чего было израсходовано 3.06 л H_2 (0.96 экв.). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток вносили в минимальное количество ДХМ и подвергали хроматографии (SiO₂, 750 г SNAP-ULTRA, 250 мл/мин, 254 нм, А = *n*-гексан, В = EtOAc, 0% В 20 ОК, от 0% до 50% В за 8 ОК, 50% В 1.7 ОК, от 50% до 100% В за 1 ОК, 100% В 2.5 ОК) с получением указанного в заголовке соединения, 25 **Промежуточного соединения 2**, (32.9 г, выход 65%) в виде светло-желтого масла.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.24$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 372.5$ $[M+NH_4]^+$.

1H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 7.13-7.18 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 2H), 4.28 30 (td, $J = 6.1, 4.8$ Гц, 1H), 4.09-4.14 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H),

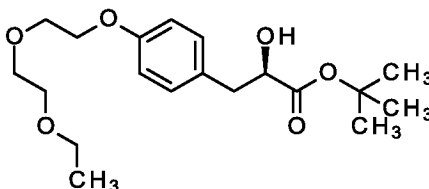
3.60-3.64 (m, 2H), 3.54 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.02 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Гц, 1H), 2.88 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Гц, 1H), 2.82 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

Получение повторяли несколько раз таким же образом с подобными результатами.

- 5 39.0 г (растворенных в 185 мл CHCl_3) рацемического *трет*-бутил 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноата, **Промежуточное соединение 2**, подвергали хроматографии (вводимый объем: 37 x 5 мл) на хиральной фазе (PrepCon Labomatic HPLC-1; Chiralpak IG 5 мк, 250x50; А = МТВЕ; 100%А; 100 мл/мин; 25°C; 280 нм), получая **Энантиомер 1** и
- 10 **Энантиомер 2**.

Промежуточное соединение 3

трет-бутил (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат



- 15 **Энантиомер 1 (Промежуточное соединение 2 – Стадия 2)**: 18.2 г (47%), *трет*-бутил (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 3**).

ЖХМС: (Chiralpak IG 3 мк, 100x4.6; МТВЕ + 0.1 об.% DEA; 1.4 мл/мин; 25°C; 280 нм): $R_t = 2.20$ мин. (98.5%). e.e. >99%.

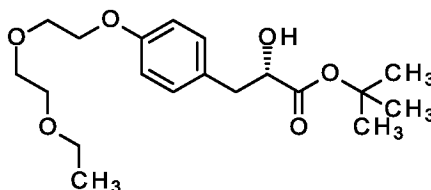
- 20 Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +8.38^\circ \pm 0.28^\circ$ ($c=1$, MeOH).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.12-7.17 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 4.27 (td, $J = 6.1, 4.8$ Гц, 1H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 2H), 3.54 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.02 (dd, $J = 14.1, 4.7$ Гц, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.9, 6.3$ Гц, 1H), 2.80 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

- 25 При сравнении со многими примерами из литературы, энантиомеру с положительным оптическим вращением была присвоена R-стереохимия.

Промежуточное соединение 4

трет-бутил (2*S*)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат



5 Энантиомер 2 (**Промежуточное соединение 2 – Стадия 2**): 16.9 г (43%), *трет*-бутил (2*S*)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 4**).

ЖХМС (Chiralpak IG 3 мк, 100x4.6; МТВЕ + 0.1 об.% DEA; 1.4 мл/мин; 25°C; 280 нм): $R_t = 3.86$ мин. (98.8%). е.е. = 99%.

10 Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -9.08^\circ \pm 0.11^\circ$ (с=1, MeOH).

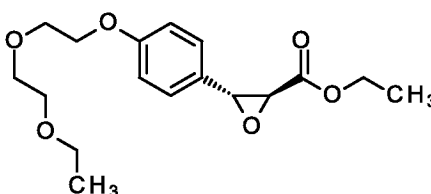
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.13-7.18 (m, 2H), 6.83-6.87 (m, 2H), 4.28 (td, $J = 6.1, 4.8$ Гц, 1H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.55 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.03 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Гц, 1H), 2.88 (dd, $J = 14.2, 6.3$ Гц, 1H), 2.82 (d, $J = 5.8$ Гц, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

15 При сравнении со многими примерами из литературы, энантиомеру с отрицательным оптическим вращением была присвоена *S*-стереохимия.

Промежуточное соединение 5

Стадия 1

20 этил (2*SR*,3*RS*)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}оксиран-2-карбоксилат



25 Гидрид натрия (2.4 г, чистота 60 %, 60 ммоль; [7646-69-7]), в ТГФ (200 мл) охлаждали до 0°C и по каплям добавляли этилхлорацетат (6.4 мл, 60 ммоль, [105-36-2]) в атмосфере N_2 . Добавляли 4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]бензальдегид (9.55 г, 40.1 ммоль, [117420-31-2]), растворенный в ТГФ (60 мл), и реакционной смеси давали нагреться до КТ в течение ночи. Смесь затем добавляли к смеси воды и льда, и водную фазу три раза экстрагировали с помощью EtOAc,

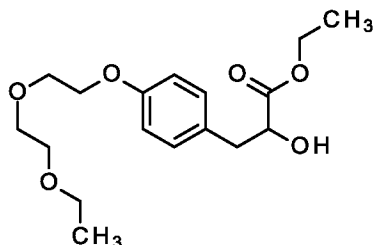
органическую фазу промывали водой и сушили над Na₂SO₄. Продукт очищали, используя хроматографию (SiO₂, картридж Biotage 100 г SNAP Ultra) с градиентным элюированием (А = гексан, В = EtOAc, от 0% до 50% В, за 20 ОК) с получением указанного в заголовке рацемического соединения (4 г, выход 30%).

5 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.06 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 325.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.27-7.31 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 3H), 3.81 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 3.69-3.76 (m, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Стадия 2

этил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат



15 Этил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}оксиран-2-карбоксилат (4.07 г, 12.5 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл), добавляли Pd/C (500 мг, чистота 10 %, 470 мкмоль; [7440-05-3]), и сосуд с реакционной смесью три раза циклически переключали между вакуумом и N₂. Затем смесь гидрировали с использованием 1 атм H₂. Спустя 4 ч добавляли дополнительное количество Pd/C (300 мг, чистота 10 %, 282 мкмоль), и смесь снова перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесью затем фильтровали через стекловолоконный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью хроматографии (SiO₂, картридж Biotage, 50 г SNAP Ultra, А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 100% В), с получением указанного в заголовке соединения (Промежуточное соединение 5, 2.44 г, выход 60%).

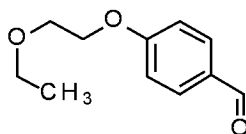
25 ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.02 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 327.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.д. 1.09 (t, J=6.97 Гц, 3H), 1.13 (t, J=7.10 Гц, 3H), 2.72 - 2.79 (m, 1H), 2.82 - 2.88 (m, 1H), 3.43 (q, J=7.01 Гц, 2H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 3.55 - 3.58 (m, 2H), 3.68 - 3.73 (m, 2H), 4.00 - 4.08 (m, 3H), 5.48 (d, J=6.08 Гц, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 2H), 7.08 - 7.13 (m, 2H).

Промежуточное соединение 6

Стадия 1

4-(2-этоксиэтокси)бензальдегид



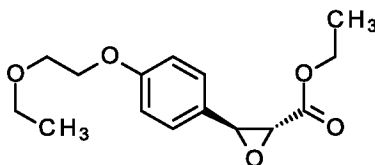
5 4-Фторбензальдегид (5.00 г, 40.3 ммоль; [459-57-4]), 2-этоксиэтан-1-ол (12 мл, 120 ммоль; [110-80-5]) и карбонат цезия (15.8 г, 48.3 ммоль; [534-17-8]) добавляли в реакционную колбу, содержащую ДМФА (100 мл), и смесь перемешивали при 70°C до тех пор, пока исходное вещество 4-фторбензальдегид не израсходовалось (согласно ЖХМС-мониторингу). Добавляли воду, и водную
10 фазу экстрагировали с помощью МТВЕ, органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. К сырому продукту добавляли *n*-гептан, после чего его удаляли при пониженном давлении с последующей хроматографией (SiO₂, колонка Biotage 100 г Ultra, А = гексан, В = EtOAc, от 0%
15 В до 50% В) с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого кристаллическое твердое вещество (6.83 г, выход 83 %).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 0.95 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 195 [M+H]⁺.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 9.87 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 1.12 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2

этил-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]оксиран-2-карбоксилат



К ТГФ (200 мл) добавляли гидрид натрия (2.1 г, 60% в минеральном масле, 25 52 ммоль) и по каплям добавляли этилхлорацетат (5.6 мл, 53 ммоль) в атмосфере N₂. Затем добавляли 4-(2-этоксиэтокси)бензальдегид (6.83 г, 35.2 ммоль) в ТГФ (30 мл), и реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 3 д. Смесь затем добавляли к смеси воды и льда, и водный слой три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Продукт затем очищали с помощью

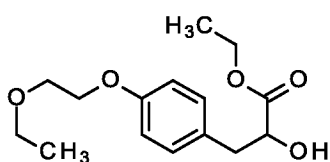
хроматографии (SiO₂, колонка Biotage, Ultra 100 г, А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 50% В) с получением указанного в заголовке рацемического соединения (6.60 г, выход 64 %).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.14 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 281.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.27-7.31 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 3H), 3.81 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 3

10 этил 3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-гидроксипропаноат



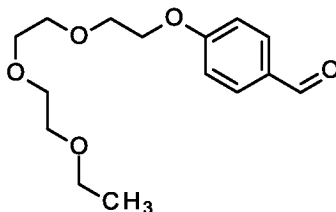
Этил-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]оксиран-2-карбоксилат (6.60 г, 23.5 ммоль) растворяли в этаноле (110 мл), добавляли палладий (607 мг, 10 % на угле, 571 мкмоль), и смесь гидрировали при давлении H₂ 1 атм в течение ночи. Смесь затем фильтровали через стекловолоконный фильтр и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage Ultra: 50 г, А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 50% В) давала указанное в заголовке соединение, **Промежуточное соединение 6**, в виде рацемата (5.39 г, выход 77 %).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ м.д. 0.94 - 1.23 (m, 7H), 2.72 - 2.88 (m, 2H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.64 - 3.70 (m, 2H), 3.95 - 4.18 (m, 5H), 5.48 (d, J=6.08 Гц, 1H), 6.81 - 6.91 (m, 2H), 7.08 - 7.13 (m, 2H).

Промежуточное соединение 7

Стадия 1

25 4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}бензальдегид



4-Фторбензальдегид (9.2 мл, 85 ммоль; [459-57-4]), 2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этан-1-ол (24 мл, 140 ммоль, [111-90-0]) и карбонат цезия

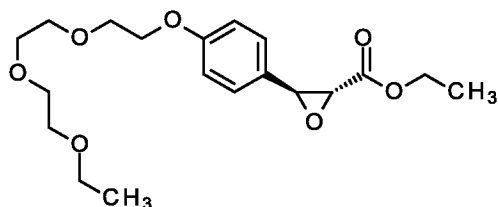
(33.4 г, 102 ммоль; [534-17-8]) нагревали при 70°C в течение ночи. Смесь затем добавляли к воде и водный слой три раза экстрагировали с помощью МТВЕ, объединенные органические слои затем промывали водой и сушили над Na₂SO₄ с получением указанного в заголовке соединения массой 20.7 г (выход 86 %).

5 ЖХ-МС (Метод 6): R_t = 0.99 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 283.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.08 (t, J=7.10 Гц, 3H), 3.38 - 3.60 (m, 11H), 3.72 - 3.83 (m, 2H), 4.17 - 4.26 (m, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 7.83 - 7.89 (m, 2H), 9.87 (s, 1 H).

10 **Стадия 2**

этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат



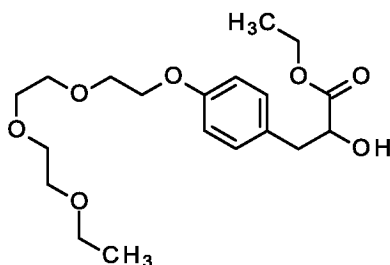
15 К ТГФ (270 мл) добавляли гидрид натрия (2.4 г, 60% в минеральном масле, 60 ммоль), смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли этилхлорацетат (6.3 мл, 60 ммоль). Раствор нагревали до 15°C и по каплям добавляли 4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}бензальдегид (11.3 г, 40.0 ммоль) в небольшом количестве ТГФ. Смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи, затем ее добавляли к смеси воды и льда, и водную фазу три раза экстрагировали с помощью МТВЕ, органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage Ultra 100 г, А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 50% В) давала указанное в заголовке рацемическое соединение (3.79 г, выход 24 %).

25 ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.18 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 369.1 [M+H]⁺.

30 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.26-7.31 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 4.05-4.11 (m, 3H), 3.80 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 3.70-3.75 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 4H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.41 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.08 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Стадия 3

этил 3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-гидроксипропанат



- 5 Этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат (3.79 г, 10.3 ммоль) растворяли в этаноле (49 мл), добавляли палладий (381 мг, 10% на угле, 358 мкмоль; [7440-05-3]), и смесь гидрировали в течение ночи при КТ и давлении окружающей среды. Реакционную смесь затем фильтровали через стекловолоконный фильтр и концентрировали досуха.
- 10 Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, Biotage Ultra: 50 г / А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 50% В) давала указанное в заголовке соединение, **Промежуточное соединение 7**, (2.34 г, выход 58 %).

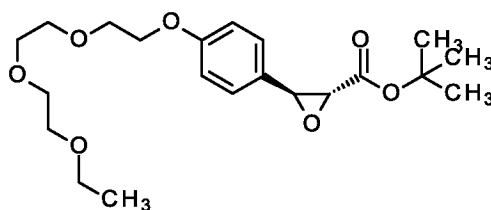
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.04 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 371.4 [M+H]⁺.

- 15 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.10 (d, J = 7.5 Гц, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 5.48 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 4.15 (dt, J = 7.9, 5.7 Гц, 1H), 4.00-4.07 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.49-3.55 (m, 4H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.41 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.85 (dd, J = 13.7, 5.3 Гц, 1H), 2.75 (dd, J = 13.7, 7.6 Гц, 1H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

- 20 **Промежуточное соединение 8**

Стадия 1

трет-бутил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат



- 25 В колбу вносили 4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}бензальдегид (**Промежуточное соединение 7 – Стадия 1**, 7.50 г, 26.6 ммоль) с последующим

добавлением ТГФ (300 мл) и гидрида натрия (1.49 г, 60 % в минеральном масле, 37.2 ммоль; [7646-69-7]) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при КТ в течение 5 мин. и затем при КТ добавляли чистый *трет*-бутилхлорацетат (5.0 мл, 35 ммоль) со скоростью 50 мкл/мин при перемешивании реакционной смеси при 250 об/мин в течение ночи. Осторожно добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (2 x 50 мл), органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением рацемического соединения (11.1 г, выход 105 % – содержит минеральное масло).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.33 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 419.3 [M+Na]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.25-7.32 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.02 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.67 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.41 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Транс-стереохимия была присвоена в соответствии с предшествующей литературой (например, Tetrahedron 2006, 62, 10255–10270, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1995), 43(10), 1821-3) и константами взаимодействия (1.7 – 2.0 Гц), наблюдаемыми для протонов эпоксида.

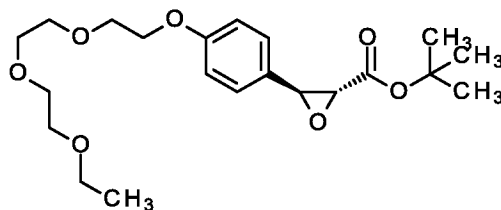
Стадия 2

трет-Бутил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат (2.6 г, растворенных в 10 мл ДХМ/MeOH, вводимые объемы: 20 x 0.5 мл) разделяли на его энантиомерные компоненты с помощью хиральной ВЭЖХ (PrepCon Labomatic HPLC-3; YMC Cellulose SC 5 мк, 250x50; А = гексан + 0.1 об.% DEA; В = этанол + 0.1 об.% DEA; 20% В; 120 мл/мин; 25°C; 254 нм).

Энантиомерную чистоту определяли с использованием следующего метода (Waters Alliance 2695; YMC Cellulose SC 3 мк, 100x4.6; А = гексан + 0.1 об.% DEA; В = этанол; 20% В; 1.4 мл/мин; 25°C; 254 нм), энантиомер 1: R_t = 2.68 мин., энантиомер 2: R_t = 3.29 мин.

Оба энантиомера получали после концентрирования объединенных фракций, содержащих продукт, и удаления растворителя при пониженном давлении.

трет-бутил (2R,3S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат



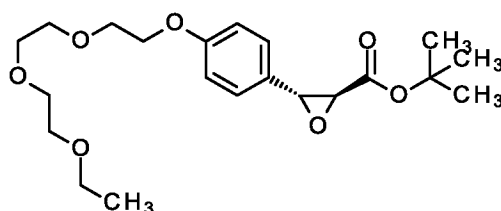
Энантиомер 1 (930 мг, е.е. 100%).

5 ВЭЖХ: $R_t = 2.68$ мин.

Удельное вращение: $+124^\circ$ ($c=1$, MeOH, 20°C , 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.08 (t, 3H), 1.46 (s, 8H), 3.38 - 3.55 (m, 8H), 3.55 - 3.59 (m, 2H), 3.67 (d, 1H), 3.71 - 3.75 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 6.87 - 7.01 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

10 *трет*-бутил (2S,3R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат



Энантиомер 2 (1040 мг, е.е. 100%)

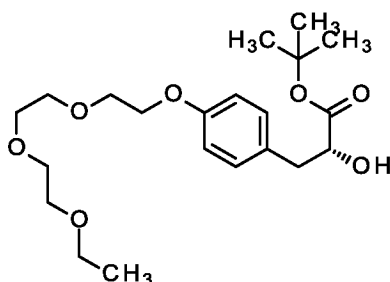
ЖХ-МС: $R_t = 3.29$ мин.

15 Удельное вращение: -110° ($c=1$, MeOH, 20°C , 589 нм).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.08 (t, 3H), 1.46 (s, 8H), 3.38 - 3.55 (m, 8H), 3.55 - 3.59 (m, 2H), 3.67 (d, 1H), 3.71 - 3.75 (m, 2H), 4.02 (d, 1H), 4.07 - 4.11 (m, 2H), 6.87 - 7.01 (m, 2H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

Стадия 3

20 *трет*-бутил (2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-гидроксипропанат



трет-бутил

(2R,3S)-3-(4-{2-[2-(2-

этоксиэтокси)этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат (**Энантиомер 1,**

Стадия 2, 930 мг, 2.35 ммоль) растворяли в EtOAc (11 мл), добавляли палладий

(87.0 мг, 10 % на угле, 81.7 мкмоль; [7440-05-3]), и сосуд с реакционной смесью

5 три раза циклически переключали между вакуумом и N₂, после чего смесь

выдерживали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение ночи. Смесь фильтровали через

стекловолоконный фильтр и концентрировали досуха при пониженном давлении,

получая 812 мг (87%) указанного в заголовке соединения, **Промежуточного**

соединения 8. Спирту была присвоена как (*R*) стереохимия на основании

10 положительного оптического вращения со ссылкой на ряд родственных

примеров из литературы.

Удельное вращение: +7.5° (с=1, MeOH, 20°C, 589 нм).

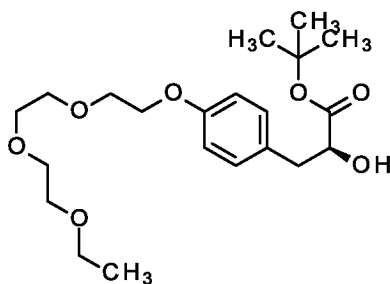
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.20 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 416.2
[M+NH₄]⁺.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.09 (t, 3H), 1.34 (s, 9H), 2.70 - 2.85 (m,
2H), 3.39 - 3.59 (m, 10H), 3.68 - 3.75 (m, 2H), 4.01 - 4.07 (m, 3H), 5.31 (d, 1H), 6.81
- 6.85 (m, 2H), 7.09 - 7.14 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 9

Стадия 1

20 *трет*-бутил (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-
гидроксипропанат



трет-Бутил

(2S,3R)-3-(4-{2-[2-(2-

этоксиэтокси)этокси}фенил)оксиран-2-карбоксилат (**Энантиомер 2,**

25 **Стадия 2** получения **Промежуточного соединения 8**) (1.04 г, 2.62 ммоль)

растворяли в EtOAc (13 мл), добавляли палладий (97.2 мг, 10 % на угле, 91.4

мкмоль; [7440-05-3]), и сосуд с реакционной смесью три раза циклически

переключали между N₂ и вакуумом, после чего смесь гидрировали при давлении

H₂ 1 атм в течение ночи. Смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр и

концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 9**, 749 мг, 72%). Спирту была присвоена (*S*) стереохимия на основании отрицательного оптического вращения со ссылкой на ряд родственных примеров из литературы.

5 Удельное вращение: -6.8° ($c=1$, MeOH, 20°C , 589 нм).

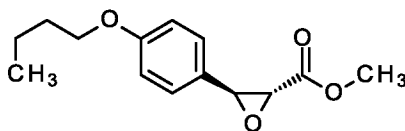
ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1.20$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 416.2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.09 (t, 3H), 1.17 (s, 1H), 1.34 (s, 9H), 2.52 - 2.55 (m, 1H), 2.70 - 2.85 (m, 2H), 3.39 - 3.59 (m, 10H), 3.68 - 3.75 (m, 2H),
10 4.00 - 4.07 (m, 3H), 5.31 (d, 1H), 6.80 - 6.86 (m, 2H), 7.09 - 7.14 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 10

Стадия 1

метил-3-(4-бутоксифенил)оксиран-2-карбоксилат

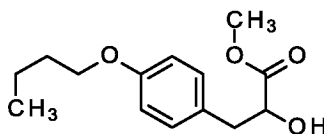


15 Гидрид натрия (5.05 г, чистота 60%, 126.2 ммоль) в атмосфере N_2 добавляли к ТГФ (190 мл), и смесь охлаждали до 0°C . Добавляли метилхлорацетат (3.7 мл, 42 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин., после чего добавляли 4-бутоксифенальдегид (4.8 мл, 28 ммоль [123-11-5]).
20 После проведения реакции в течение ночи, смесь доводили до 0°C и добавляли HCl (0.5 М, водн.) с последующим экстрагированием смеси МТВЕ, сушкой органической фазы над Na_2SO_4 , фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении с получением указанного в заголовке рацемического соединения (9.80 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

25 ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1.33$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 251.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2

метил 3-(4-бутоксифенил)-2-гидроксипропанат



Метил 3-(4-бутоксифенил)оксиран-2-карбоксилат (9.80 г, 27.4 ммоль) растворяли в этаноле (130 мл), добавляли палладий (714 мг, 10 % на угле, 671 мкмоль), и сосуд с реакционной смесью три раза циклически переключали между N₂ и вакуумом, после чего смесь гидрировали при давлении H₂ 1 атм в течение ночи. Смесью фильтровали через стекловолоконный фильтр и концентрировали при пониженном давлении с последующей очисткой с использованием хроматографии (SiO₂, колонка Biotage, Ultra 100 г, A = гексан, B = EtOAc, от 0% B до 100% B) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 10**, 1.20 г, расчетный выход 17%, со стадии 1).

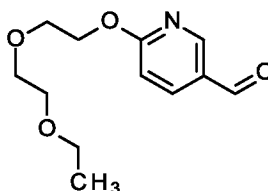
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.18 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 270.2 [M+NH₄]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.05-7.12 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 5.51 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 4.17 (ddd, J = 7.9, 6.1, 5.1 Гц, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 13.7, 5.1 Гц, 1H), 2.74 (dd, J = 13.7, 7.9 Гц, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.36-1.48 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 11

Стадия 1

6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-карбальдегид

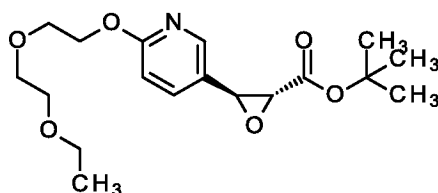


6-Бромпиридин-3-карбальдегид (7.00 г, 37.6 ммоль, [149806-06-4]), 2-(2-этоксиэтокси)этанол (10 мл, 75 ммоль, [111-90-0]) и карбонат цезия (14.7 г, 45.2 ммоль; [534-17-8]) добавляли в реакционную колбу и смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Смесью добавляли к воде, экстрагировали с помощью МТВЕ (3x), объединенные органические фазы один раз промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage, Ultra 100 г / A = гексан, B = EtOAc, от 0% B до 100% B) давала указанное в заголовке соединения (6.17 г, выход 69 %).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 9.96 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 2.4, 0.6 Гц, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 2.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 6H), 1.08 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Стадия 2

трет-бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}оксиран-2-карбоксилат



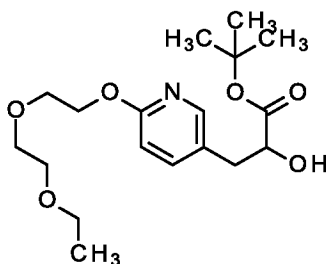
5 6-[2-(2-Этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-карбальдегид (6.17 г, 25.8 ммоль) растворяли в ТГФ (290 мл) и при КТ в атмосфере N₂ порциями добавляли гидрид натрия (1.44 г, чистота 60 %, 36.1 ммоль; [7646-69-7]). Смесь перемешивали в течение 5 мин., после чего по каплям добавляли *трет*-бутилхлорацетат (4.8 мл, 34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего ее
10 добавляли к смеси воды и льда, и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x), органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage, Ultra 100 г / A = гексан, B = EtOAc, от 0% B до 100% B) давала указанное в заголовке
15 рацемическое соединение (2.35 г, 23%).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.25 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 354.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 8.25 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 8.9 Гц, 1H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.11 (d, J = 1.8 Гц, 1H),
20 3.82 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 3.72 (dd, J = 5.4, 3.9 Гц, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.41 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 3

трет-бутил 3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-гидроксипропанат



трет-Бутил 3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}оксиран-2-карбоксилат (2.35 г, 6.65 ммоль) растворяли в EtOAc (32 мл), добавляли палладий (247 мг, 10% на угле, 232 мкмоль; [7440-05-3]), и сосуд с реакционной смесью три раза циклически переключали между N₂ и вакуумом, после чего смесь гидрировали при давлении H₂ 1 атм в течение ночи. Смесью фильтровали через стекловолоконный фильтр и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 11**, 2.13 г, 90%) с чистотой прибл. 80% (Н-ЯМР).

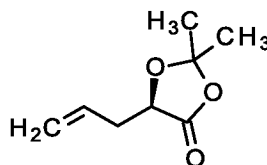
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.11 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 356.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.95 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.29-4.34 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 7.2, 5.7 Гц, 1H), 3.71 (dd, J = 5.3, 4.1 Гц, 2H), 3.38-3.57 (m, 6H), 2.83 (dd, J = 13.9, 5.3 Гц, 1H), 2.75 (dd, J = 13.9, 7.4 Гц, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 12

Стадия 1

(5R)-2,2-диметил-5-(проп-2-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-он

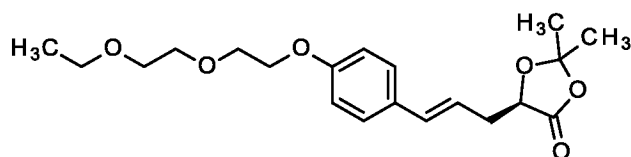


К раствору (2R)-2-гидроксипент-4-еновой кислоты (35.0 г, 301 ммоль, [413622-10-3]) в ацетоне (700 мл) добавляли *n*-толуолсульфонат пиридиния (37.9 г, 151 ммоль) и 2,2-диметоксипропан (251 г, 2.41 моль) при комнатной температуре. Смесью перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесью концентрировали с получением остатка. Его объединяли с остатком такого же эксперимента (35 г). Объединенные остатки разбавляли посредством EtOAc и фильтровали через набивку Celite[®]. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, 1000 меш, петролейный эфир: EtOAc = 1: 0, затем 20: 1) с получением (5R)-5-аллил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-она (51.0 г, 327 ммоль, 54%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 5.84-5.67 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

Стадия 2

(5R)-5-[(2E)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}проп-2-ен-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-он



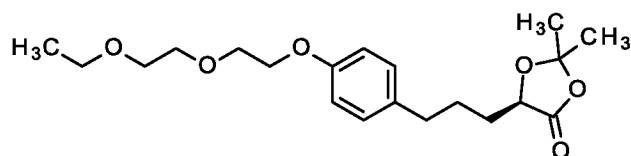
5 Смесь (5R)-2,2-диметил-5-(проп-2-ен-1-ил)-1,3-диоксолан-4-она (25.0 г, 160 ммоль), 1-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]-4-йодбензола (53.8 г, 160 ммоль, [2305345-75-7]), ацетата палладия(II) (3.59 г, 16.0 ммоль), три-2-толилфосфина (4.87 г, 16.0 ммоль) и DIPEA (70 мл, 400 ммоль) в MeCN (500 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Его
10 объединяли с остатками двух таких же экспериментов (25 г и 3 г). Объединенные остатки разбавляли посредством EtOAc и промывали раствором NH₄Cl (насыщ. водн.). Органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над безводным Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: EtOAc = от 1: 0 до 10: 1, затем 10: 1) с получением (5R)-5-[(2E)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}проп-2-ен-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-она
15 (64.0 г, 176 ммоль, 73%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Метод 13): R_t = 0.951 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 365.2 [M+H]⁺.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.32 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.46 (d, J = 16 Гц, 1H), 6.12-5.99 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.43 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

25 Стадия 3

(5R)-5-(3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-он

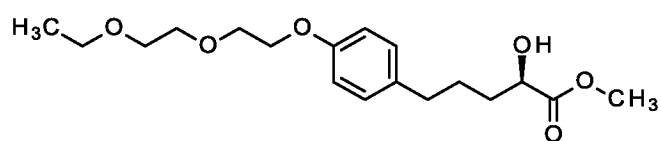


К раствору (5R)-5-[(2E)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}проп-2-ен-1-ил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-она (59.0 г, 162 ммоль) в ТГФ (1.2 л) добавляли палладий (2.9 г, 10% на угле, 5.54 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (60.0 г) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Метод 13): R_t = 0.987 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 367.1 [M+H]⁺.

Стадия 4

10 метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат



К раствору (5R)-5-(3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-она (60.0 г, 164 ммоль) в MeOH (600 мл) добавляли 4-толуолсульфоновую кислоту (2.82 г, 16.4 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 12 ч. Смесь объединяли со смесью с ранее проведенного эксперимента (5.2 г), концентрировали и разбавляли посредством EtOAc. Органическую фазу промывали раствором NaHCO₃ (насыщ. водн.) и раствором NaCl (насыщ. водн.). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Agela HP1000; Welch Ultimate XB_C18 100*400 мм 20-40 мкм; 200 мл/мин; А = вода (0.1% муравьиная кислота), В = MeCN; В%: 10% В - 45% В за 35 мин., 50% В 20 мин.; КТ; УФ 220/254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 12**, 48.4 г, 142 ммоль, 80%) в виде желтого масла.

25 ЖХ-МС (Метод 13): R_t = 0.630 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341.3 [M+H]⁺.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.00 мин. (91% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 341 [M + H]⁺.

30 Хиральная ВЭЖХ (Thermo Fisher UltiMate 3000; YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; А = гексан + 0.1 об.% DEA; В = этанол; 10% В; 1.4 мл/мин; 25°C; 280 нм): R_t = 2.85 мин. (4.94%), R_t = 3.57 мин. (85.21%). e.e. = 89%.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -7.46^\circ \pm 0.58^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

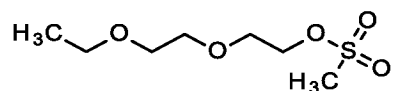
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.05-7.10 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 4.20 (ddd, $J = 7.0, 5.7, 4.1$ Гц, 1H), 4.12 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Гц, 2H), 3.86 (dd, $J = 5.1, 4.1$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.54 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.74 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 2.53-2.64 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) $\delta = 175.67, 156.96, 134.13, 129.21$ (2C), 114.49 (2C), 70.87, 70.30, 69.85, 69.80, 67.42, 66.69, 52.53, 34.53, 33.84, 26.68, 15.15.

Промежуточное соединение 13

Стадия 1

2-(2-этоксиэтокси)этил метансульфонат

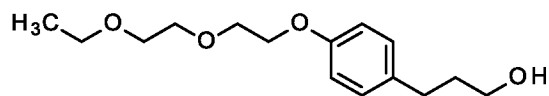


Раствор 2-(2-этоксиэтокси)этан-1-ола (10 мл, 75 ммоль) в ТГФ (200 мл) обрабатывали ТЕА (25 мл, 180 ммоль) и охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям MsCl (6.9 мл, 89 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч, затем выливали в водный раствор NaHCO_3 и три раза экстрагировали с помощью EtOAc , органические слои промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (15.1 г, выход 95 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.10 (t, $J=6.97$ Гц, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.43 (q, $J=7.01$ Гц, 2H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.53 - 3.58 (m, 2H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 4.28 - 4.33 (m, 2H).

Стадия 2

3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропан-1-ол



Раствор 4-(3-гидроксипропил)фенола (2.80 г, 18.4 ммоль, [10210-17-0]) и карбоната цезия (5.99 г, 18.4 ммоль; [534-17-8]) в ДМФА (40 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. К этой смеси добавляли 2-(2-этоксиэтокси)этил метансульфонат (3.90 г, 18.4 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3х). Органические слои промывали насыщ. раствором NaCl (водн.),

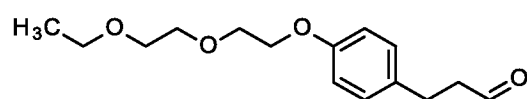
сушили над Na_2SO_4 , и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4.90 г, (чистота 92%), выход 99 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.97$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 269.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.09 (t, $J=6.97$ Гц, 3H), 1.61 - 1.70 (m, 2H), 2.50 - 2.53 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 4H), 3.46 - 3.50 (m, 2H), 3.55 - 3.59 (m, 2H), 3.69 - 3.75 (m, 2H), 4.00 - 4.06 (m, 2H), 4.44 (t, $J=5.20$ Гц, 1H), 6.80 - 6.86 (m, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 2H).

Стадия 3

10 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаналь



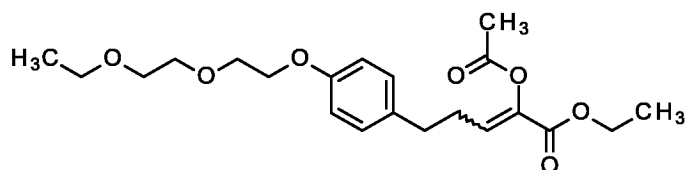
Раствор 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропан-1-ола (4.90 г, 18.3 ммоль) в ДХМ (120 мл) последовательно обрабатывали ДМСО (32 мл), ТЕА (12 мл, 88 ммоль) и комплексом пиридин - триоксид серы (8.72 г, 54.8 ммоль; [26412-87-3]) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в смесь насыщенного раствора NH_4Cl и льда, и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3x), органические слои объединяли и промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии (SiO_2 , колонка Biotage Ultra 100 г, А = гексан, В = EtOAc , градиент) с получением указанного в заголовке соединения (4.60 г, выход 95 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.05$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 267.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.09 (t, $J=7.10$ Гц, 3H), 2.68 - 2.74 (m, 2H), 2.76 - 2.83 (m, 2H), 3.42 (q, $J=7.10$ Гц, 2H), 3.47 - 3.51 (m, 2H), 3.53 - 3.59 (m, 2H), 3.68 - 3.73 (m, 2H), 3.99 - 4.09 (m, 2H), 6.78 - 6.89 (m, 2H), 7.08 - 7.19 (m, 2H), 9.67 - 9.73 (m, 1 H).

Стадия 4

этил (2EЗ)-2-(ацетилокси)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пент-2-еноат

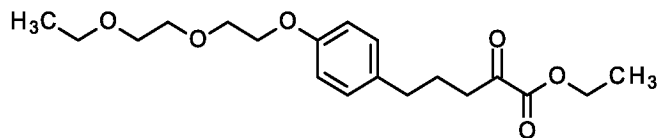


- 5 К хлориду лития (1.12 г, 26.5 ммоль; [7447-41-8]) добавляли раствор этил (ацетилокси)(диэтоксифосфорил)ацетата (7.47 г, 26.5 ммоль, [162246-77-7]) в ТГФ (30 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C на бане с водой и льдом, по каплям добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (4.4 мл, 35 ммоль; [80-70-6]), и смесь перемешивали в течение 20 мин.
- 10 Добавляли раствор 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаналя (4.70 г, 17.6 ммоль) в ТГФ (30 мл), и смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Баню с водой и льдом удаляли, и смесь перемешивали в течение еще 1 ч при КТ. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. раствора NH₄Cl (водн.), слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью ДХМ (3х).
- 15 Объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage, Ultra 50 г, элюент: А = гексан, В = EtOAc, градиентное элюирование) давала указанное в заголовке соединение в виде E:Z смеси (4.65 г, выход 67 %).
- 20 ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.30 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 395.4 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.08-7.14 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.50 (t, J = 7.6 Гц, 0.3H), 6.01 (t, J = 7.6 Гц, 0.7H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.02-4.06 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 6.9 Гц, 2H), 2.71-2.81 (m, 1.4H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.38 (q, J = 7.6 Гц, 0.6H), 2.20 (s, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.15-1.21 (m, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H). Образец представлял собой смесь 7:3 E/Z-изомеров и содержал EtOAc.

Стадия 5

этил 5-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}-2-оксопентаноат



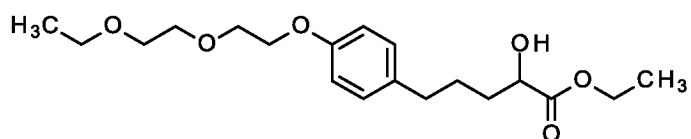
Этил (2EZ)-2-(ацетилокси)-5-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}пент-2-еноат (4.65 г, 11.8 ммоль) растворяли в этаноле (150 мл) и добавляли H₂SO₄ (конц., 5.0 мл, 94 ммоль; [7664-93-9]). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч, после чего смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc, промывали раствором NaHCO₃ (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.40 г, выход 58 %).

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.26 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 370.4 [M + H₂O + H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, J=7.10 Гц, 3H), 1.25 (t, J=7.10 Гц, 3H), 1.76 (quin, J=7.41 Гц, 2H), 1.72 - 1.72 (m, 1H), 2.50 - 2.54 (m, 2H), 2.79 (t, J=7.35 Гц, 2H), 3.42 (q, J=7.10 Гц, 2H), 3.46 - 3.50 (m, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 2H), 3.67 - 3.74 (m, 2H), 4.01 - 4.06 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.10 Гц, 2H), 6.82 - 6.88 (m, 2H), 7.06 - 7.11 (m, 2H).

Стадия 6

этил-5-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат



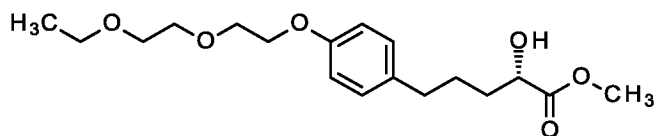
Раствор этил 5-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}-2-оксопентаноата (2.40 г, 6.81 ммоль) в этаноле (100 мл) обрабатывали Pd/C (269 мг, чистота 10 %, 252 мкмоль; [7440-05-3]) и три раза выполняли продувку посредством N₂ с последующим вакуумированием. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при КТ в течение 96 ч. Реакционную смесь фильтровали, используя стекловолоконный фильтр, и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке рацемического соединения (**Промежуточное соединение 13**, 1.80 г (выход 75 %)).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.15$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 355.4$
[M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, J=7.10 Гц, 3H), 1.17 (t, J=7.10 Гц, 3H), 1.50 - 1.64 (m, 4H), 2.46 - 2.53 (m, 2 H, перекрывание с сигналом растворителя) 3.42 (q, J=7.01 Гц, 2H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 3.54 - 3.60 (m, 2H), 3.69 - 3.74 (m, 2H), 3.96 - 4.11 (m, 5H), 5.32 (d, J=6.08 Гц, 1H), 6.79 - 6.87 (m, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 14

этил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат



10

Рацемический этил-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат (**Промежуточное соединение 13**, 3480 мг, растворенное в 25 мл ДХМ) разделяли на два его энантиомерных компонента с использованием следующего метода (PrepCon Labomatic HPLC-1; Колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250x50; А = гексан / 0.1 об.% DEA; В = этанол; 15% В; 100 мл/мин; 280 нм; вводимые объемы: 25 x 1 мл).

15

Аналитический метод для определения е.е.: (Thermo Fisher UltiMate 3000; YMC Cellulose SB 3 мк, 100x4.6; А = гексан/0.1 об.% DEA; В = этанол; 10% В; 1.4 мл/мин; 25°C, 280 нм). R_t Энантиомер 1 = 3.03 мин.: R_t Энантиомер 2 = 3.58 мин.

20

Энантиомер 2: этил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат (**Промежуточное соединение 14**, 1600 мг) получали после объединения собранных фракций и концентрирования при пониженном давлении при 45°C. Стереохимия спирту была присвоена путем соотнесения значений времени удержания, полученных с помощью хиральной ВЭЖХ, со значениями соединений, полученных из хиральных исходных веществ.

25

ВЭЖХ (приведенный выше аналитический метод): $R_t = 3.58$ мин.

Удельное вращение: $-1.6^\circ \pm 0.17$ (CHCl₃, 20°C, 589 нм).

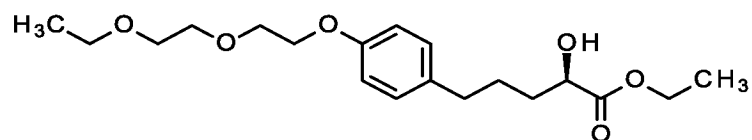
ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.15$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 355.4$
[M+H]⁺.

30

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.48 - 1.64 (m, 4H), 1.91 (s, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.46 - 3.50 (m, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 2H), 3.68 - 3.74 (m, 2H), 3.97 - 4.11 (m, 5H), 5.32 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.07 (d, 2H).

Промежуточное соединение 15

5 этил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат



10 **Энантиомер 1, Промежуточное соединение 14:** этил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат (**Промежуточное соединение 15**, 1560 мг) получали после объединения собранных фракций и концентрирования при пониженном давлении при 45°C. Спирту была присвоена (*R*) стереохимия путем соотнесения значений времени удержания, полученных с помощью хиральной ВЭЖХ, со значениями соединений, полученных из хиральных исходных веществ.

ВЭЖХ (приведенный выше аналитический метод): R_t = 3.03 мин.

15 Удельное вращение: 0.71° ± 0.4 (CHCl₃, 20°C, 589 нм).

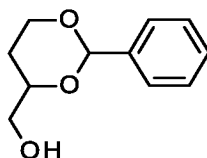
ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.15 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 355.4 [M+H]⁺.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, 3H) 1.17 (t, 3H) 1.48 - 1.64 (m, 4H) 1.91 (s, 2H) 3.42 (q, 2H) 3.46 - 3.50 (m, 2H) 3.54 - 3.59 (m, 2H) 3.68 - 3.74 (m, 2H) 3.97 - 4.11 (m, 5H) 5.32 (d, 1H) 6.84 (d, 2H) 7.07 (d, 2H).

Промежуточное соединение 16

Стадия 1

2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]метанол



25 Рацемический ±-бутан-1,2,4-триол (9.3 мл, 100 ммоль; [3068-00-6]) растворяли в ДМФА (220 мл) в атмосфере аргона. К перемешиваемой смеси добавляли комплекс тетрафторбороновая кислота-диэтиловый эфир (1.4 мл, 10 ммоль; [67969-82-8]) с последующим добавлением по каплям (диметоксиметил)бензола (16 мл, 100 ммоль; [1125-88-8]), и смесь

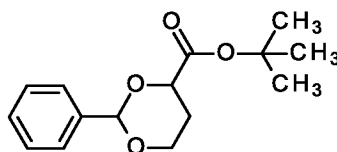
перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь нейтрализовали с помощью NaHCO_3 (твердый) и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь разбавляли ДХМ и фильтровали через Celite™, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении (24.5 г). Очистка с помощью хроматографии (SiO_2 , Biotage; 340 г Ultra; А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 100% В; 150 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (16.0 г, выход 75 %).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.67$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 195.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1.48 - 1.55 (m, 1H) 1.57 - 1.68 (m, 1H) 3.36 - 3.52 (m, 2H) 3.83 - 3.95 (m, 2H) 4.13 - 4.21 (m, 1H) 4.72 - 4.79 (m, 1H) 5.52 (s, 1H) 7.31 - 7.47 (m, 1H).

Стадия 2

трет-бутил 2-фенил-1,3-диоксан-4-карбоксилат



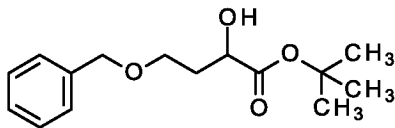
Оксид хрома(VI) (12.0 г, 120 ммоль; [1333-82-0]) добавляли к смеси ДХМ:ДМФА (400 мл, 4:1). Добавляли пиридин (26 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли 2-метилпропан-2-ол (77 мл, 800 ммоль) и ангидрид уксусной кислоты (30 мл, 320 ммоль; [108-24-7]). В течение 90 мин. по каплям добавляли [2-фенил-1,3-диоксан-4-ил]метанол (7.80 г, 40.2 ммоль), растворенный в ДХМ:ДМФА (180 мл, 4:1), и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0-5°C, добавляли твердый NaHCO_3 (54.0 г, 643 ммоль) и этанол (38 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли толуол, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь растворяли в EtOAc, фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc. Очистка с помощью хроматографии (SiO_2 , Biotage 120 г Ultra; А = гексан, В = EtOAc, С = MeOH, от 100% А до 100% В и, далее, от 0% С до 15% С) давала указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (5.53 г, выход 51 %).

ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.25$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 282.3$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.43 (s, 9H) 1.73 - 1.92 (m, 2H) 3.91 - 4.05 (m, 1H) 4.13 - 4.23 (m, 1H) 4.50 (dd, 1H) 5.56 - 5.62 (s, 1H) 7.32 - 7.46 (m, 5H).

Стадия 3

5 *трет*-бутил-4-(бензилокси)-2-гидроксибутаноат



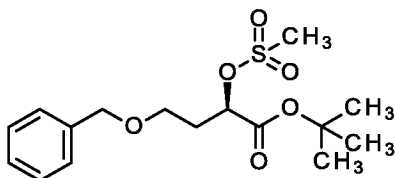
Триэтилсилан (17 мл, 100 ммоль, [617-86-7]) добавляли к ДХМ (110 мл) с последующим добавлением рацемического *трет*-бутил-2-фенил-1,3-диоксан-4-карбоксилата (5.53 г, 20.9 ммоль). Смесь охлаждали до -5°C и по каплям добавляли ТФУ (8.1 мл, 100 ммоль; [76-05-1]). Затем смесь доводили до КТ и перемешивали в течение 90 мин. До тех пор, пока уровень рН не достигнет основных значений, добавляли раствор NaHCO_3 (насыщ. водн.), затем слои разделяли и органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Очистка с помощью хроматографии (SiO_2 , Biotage, 100 г Ultra; А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 15 35% В, 120 мл/мин) давала указанное в заголовке соединение (2.16 г, выход 37 %).

ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.18$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 211.2$ [$\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_8$] $^+$.

20 ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.39 (s, 9H) 1.64 - 1.77 (m, 1H) 1.90 (m, 1H) 3.40 - 3.58 (m, 1H) 3.99 (m, 1H) 4.44 (s, 1H) 5.23 (d, 2H) 7.15 - 7.55 (m, 5H).

Стадия 4

трет-бутил (2R)-4-(бензилокси)-2-[(метансульфонил)окси]бутаноат



25 Рацемический *трет*-бутил-4-(бензилокси)-2-гидроксибутаноат (2.16 г, 8.11 ммоль), ТЕА (2.3 мл, 16 ммоль) и ТГФ (110 мл) перемешивали при $0-5^\circ\text{C}$. В атмосфере N_2 добавляли MsCl (690 мкл, 8.9 ммоль; [124-63-0]), смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь добавляли к раствору NaHCO_3 (50 % насыщ. водн.) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), органические растворы объединяли, промывали раствором NaCl (насыщ. водн.),

сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 16**, 2.87 г, выход 92 %).

ЖХ-МС (Метод 6): R_t = 1.29 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 362.3

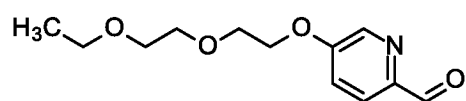
5 [M+NH₄]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.41 (s, 9H), 1.93 - 2.20 (m, 2H), 3.53 (dd, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.98 (dd, 1H), 7.24 - 7.40 (m, 5H).

Промежуточное соединение 17

Стадия 1

10 5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-карбальдегид



Смесь 5-фторпиридин-2-карбальдегида (5.00 г, 40.0 ммоль, [31181-88-1]) и 2-(2-этоксиэтокси)этан-1-ола (16 мл, 120 ммоль) обрабатывали карбонатом цезия (15.6 г, 48.0 ммоль; [534-17-8]), и смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч.

15 К реакционной смеси добавляли воду, и смесь три раза экстрагировали с помощью МТВЕ, органические слои промывали раствором NaCl (насыщ. водн.) и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage Ultra 50 г, элюент: А = гексан, В = EtOAc, градиентное элюирование) с

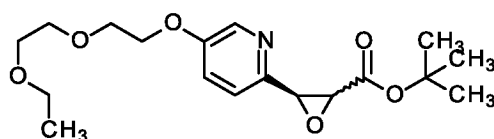
20 получением указанного в заголовке соединения (1.99 г, выход 21 %).

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.85 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 240.1 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.08 (t, J=6.97 Гц, 3H), 3.42 (q, J=6.93 Гц, 2H), 3.46 - 3.50 (m, 2H), 3.56 - 3.61 (m, 2H), 3.76 - 3.81 (m, 2H), 4.29 - 4.33 (m, 2H), 7.59 - 7.62 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.62 Гц, 1H), 8.51 (d, J=2.79 Гц, 1H), 9.89 (s, 1 H).

Стадия 2

трет-бутил-3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}оксиран-2-карбоксилат



30

Раствор 5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-карбальдегида (2.00 г, 8.36 ммоль) в ТГФ (100 мл) порциями обрабатывали гидридом натрия (468 мг, чистота 60 %, 11.7 ммоль; [7646-69-7]), смесь перемешивали в течение 5 мин., затем по каплям добавляли *трет*-бутилхлорацетат (1.6 мл, 11 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в смесь льда и воды, три раза экстрагировали с помощью EtOAc, органические слои промывали раствором NaCl (насыщ. водн.) и сушили над Na₂SO₄, и затем концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии (колонка Biotage Sfär 50 г, элюент: А = гексан, В = EtOAc, градиентное элюирование) с получением *цис*- и *транс*-форм продукта - указанного в заголовке соединения (указанного в заголовке соединения "*транс*" - 550 мг (19%) + указанного в заголовке соединения "*цис*" - 1250 мг (42%)).

Указанное в заголовке соединение "*транс*".

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.19 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 354.1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 500 МГц): δ (м.д.) 8.28 (dd, J = 2.5, 1.0 Гц, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.09 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.82 (d, J = 1.9 Гц, 1H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 126 МГц): δ (м.д.) 166.8, 154.9, 145.2, 137.7, 122.6, 121.5, 82.0, 69.9, 69.1, 68.7, 67.6, 65.5, 56.8, 54.7, 27.5 (3C), 15.0.

Указанное в заголовке соединение "*цис*".

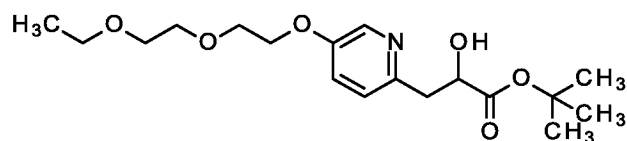
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.13 мин.; МС (354.1): m/z = [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 8.25 (d, J = 2.5 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 2.8 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 4.28 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.14-4.18 (m, 2H), 3.91 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 126 МГц): δ (м.д.) 165.4, 154.5, 145.1, 137.1, 121.8, 121.0, 81.6, 70.0, 69.2, 68.8, 67.7, 65.6, 56.7, 55.2, 27.4 (3C), 15.1.

Стадия 3

трет-бутил-3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-гидроксипропанат



5 Раствор рацемического *трет*-бутил-3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}оксиран-2-карбоксилата (1.25 г, 3.54 ммоль) в EtOAc (15 мл) обрабатывали палладием/С (131 мг, чистота 10 %, 123 мкмоль; [7440-05-3]), и сосуд с реакционной смесью три раза циклически переключали между N₂ и вакуумом. Смесью перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при КТ в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали, используя стекловолоконный фильтр, и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью хроматографии (SiO₂, колонка Biotage ULTRA 25 г, элюент: А = гексан, В = EtOAc, градиентное элюирование), давала указанное в заголовке рацемическое соединение (**Промежуточное соединение 17**, 1.05 г, выход 84 %).

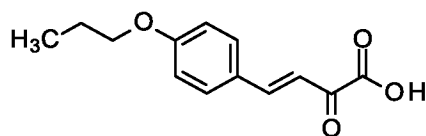
15 ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 0.84 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 356.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 8.18 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 8.6, 3.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Гц, 1H), 5.36 (d, J = 6.3 Гц, 1H), 4.24 (dt, J = 8.0, 5.9 Гц, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 2.97 (dd, J = 13.7, 5.3 Гц, 1H), 2.87 (dd, J = 13.9, 8.1 Гц, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 18

Стадия 1

(3E)-2-оксо-4-(4-пропоксифенил)бут-3-еновая кислота



25 В атмосфере N₂ к смеси 4-пропоксибензальдегида (5.00 г, 30.4 ммоль, [5736-85-6]) в MeOH (4 мл) добавляли 2-оксопропановую кислоту (2.68 г, 30.4 ммоль; [127-17-3]). К этой смеси добавляли смесь гидроксида калия в MeOH (25 мас.% раствор, 45.7 ммоль) при поддержании температуры реакции ниже 15°C.

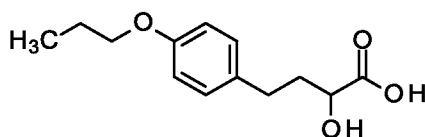
Добавляли небольшую порцию дополнительного MeOH и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли к раствору HCl (1.5 М водн.) и водную смесь экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (3.24 г, (чистота 80%), выход 45 %). Большое значение J-взаимодействия для алкеновых сигналов дает основание присвоить (E)-конфигурацию.

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.06 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 235.1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0.98 (t, J=7.48 Гц, 3H), 1.68 - 1.79 (m, 2H), 3.97 - 4.04 (m, 2H), 6.97 - 7.03 (m, 2H), 7.13 (d, J=16.22 Гц, 1H), 7.70 (d, J=16.22 Гц, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 2H).

Стадия 2

2-гидрокси-4-(4-пропоксифенил)бутановая кислота

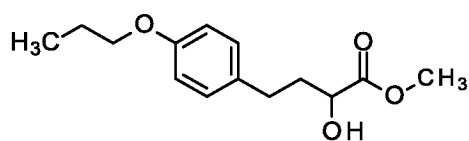


(3E)-2-оксо-4-(4-пропоксифенил)бут-3-еновую кислоту (6.89 г, 29.4 ммоль) растворяли в этаноле (200 мл), добавляли Pd/C (1.56 г, чистота 10 %, 1.47 ммоль; [7440-05-3]), сосуд с реакционной смесью три раза циклически переключали между N₂ и вакуумом, и гидрировали (1 атм H₂) в течение ночи. Смесь фильтровали через стекловолоконный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, после чего выполнение хроматографирования (SiO₂, колонка Biotage, Ultra 100 г, A = гексан, B = EtOAc, от 0% B до 100% B) давало указанное в заголовке рацемическое соединение (6.50 г, выход 93 %).

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.01 мин.; МС (ЭРИ - отрицат.): m/z = 237 [M-H]⁻.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 0.96 (t, J=7.48 Гц, 3H), 1.64 - 1.92 (m, 4H), 2.54 - 2.62 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.86 Гц, 2H), 3.87 (t, J=6.46 Гц, 3H), 5.20 - 5.27 (br. s, 1H), 6.80 - 6.85 (m, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 12.21 - 12.58 (br. s, 1H).

метил-2-гидрокси-4-(4-пропоксифенил)бутаноат



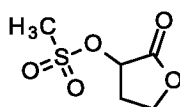
Рацемическую 2-гидрокси-4-(4-пропоксифенил)бутановую кислоту (6.50 г, 27.3 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и перемешивали с каплей конц. H₂SO₄ при КТ в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли NaHCO₃ (насыщ. водн.), смесь экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 18**, 3.85 г, выход 56 %).

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.14 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 254 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.96 (t, 3H), 1.65 - 1.90 (m, 4H), 2.52 - 2.60 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 3.94 - 4.04 (m, 1H), 5.47 (d, 1H), 6.79 - 6.86 (m, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 2H).

Промежуточное соединение 19

2-оксооксолан-3-ил метансульфонат



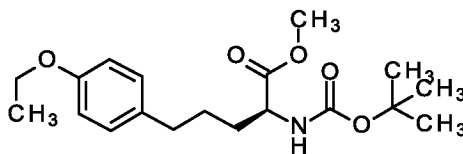
3-Гидроксиоксолан-2-он (2.50 г, 24.5 ммоль, [19444-84-9]), ТГФ (82 мл) и ТЕА (7.5 мл, 54 ммоль) перемешивали при 0°С в атмосфере N₂. По каплям добавляли MsCl (2.1 мл, 27 ммоль; [124-63-0]), и смесь перемешивали в течение 30 мин. при 0°С с последующим перемешиванием в течение ночи при КТ. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 19**, 5.15 г, выход 82 %), также содержащего небольшое количество хлористоводородной соли ТЕА.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2.39 (m, 1H), 2.73 (dddd, J=12.71, 8.40, 6.15, 1.90 Гц, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.26 (ddd, J=10.14, 8.74, 6.21 Гц, 1H), 4.43 (td, J=8.93, 1.90 Гц, 1H), 5.55 (dd, J=9.76, 8.49 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 20

Стадия 1

(2S)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(4-этоксифенил)пентаноат



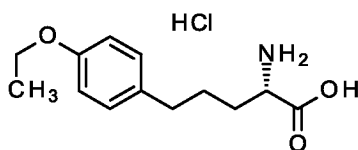
5 К раствору метил (2S)-2-[[[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-4-пентеноата (60.0 г, 261 ммоль, [89985-87-59]) в ТГФ (600 мл) добавляли 9-BBN (0.50 М, 1.05 л, [280-64-8]) при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₃PO₄ (3.00 М, водн., 87.2 мл) с последующим добавлением 4-бромфенетола
10 (57.8 г, 287 ммоль, [588-96-5]), Pd(OAc)₂ (2.94 г, 13.0 ммоль, [3375-31-3]) и SPhos (10.7 г, 26.2 ммоль, [657408-07-6]) в ДМФА (900 мл) при 20°C. После перемешивания реакционной смеси при 60°C в течение 12 ч, добавляли KCl (195 г, 2.62 моль) и насыщ. раствор NaHCO₃ (1000 мл), и смесь перемешивали при
15 20°C в течение 1 ч. ТСХ (PE:EtOAc = 5:1) показала, что исходное вещество (R_f = 0.8) израсходовалось, и было обнаружено большое новое пятно (R_f = 0.4). Сырую реакционную смесь обрабатывали далее вместе со смесью из ранее проведенного эксперимента с использованием метил (2S)-2-[[[(1,1-диметилэтоксикарбонил)амино]-4-пентеноата (74 г, 323 ммоль). Объединенную реакционную смесь выливали в воду (4.0 л) и экстрагировали с помощью EtOAc
20 (1.0 x 3). Объединенную органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 1.0 л x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии (SiO₂, A = PE, B = EtOAc, A:B = от 30:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (162 г, 79%) в виде желтого
25 масла.

ЖХ-МС (Метод 7): R_t = 0.824 мин., m/z = 252 [M + H - C₄H₈ - CO₂]⁺.

¹H ЯМР: (400 МГц CDCl₃) δ 7.04-7.06 (m, 2H), 6.80-6.82 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 14, 14 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 4H), 1.63-1.66 (m, 7H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.42 (m, 3H).

Стадия 2

хлористоводородная соль (2S)-2-амино-5-(4-этоксифенил)пентановой кислоты



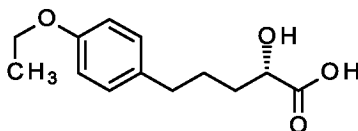
5 К раствору метил (2S)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-(4-этоксифенил)пентаноата (95.0 г, 270 ммоль) добавляли водн. раствор HCl (6.00 М, 2.25 л) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (128 г, >100%) в виде желтого твердого
10 вещества.

ЖХ-МС: (Метод 8): $R_t = 0.513$ мин., МС = 238 [M+H]⁺.

¹H ЯМР: EW16671-49-P1B1, 400 МГц MeOD) δ 7.08-7.11 (m, 2H), 6.81-6.83 (m, 2H), 3.94-4.02 (m, 3H), 2.61-2.64 (m, 2H), 1.72-1.94 (m, 4H), 1.34-1.38 (m, 3H).

Стадия 3

15 (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-гидроксипентановая кислота

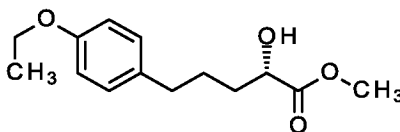


К раствору хлористоводородной соли (2S)-2-амино-5-(4-этоксифенил)пентановой кислоты (32.0 г, 117 ммоль) в H₂SO₄ (0.50 М, водн., 320 мл) и ТГФ (320 мл) добавляли NaNO₂ (23.4 г, 338 ммоль, 160 мл) при 0°C в
20 течение 3 ч. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь объединяли со смесью, полученной в другом аналогичном эксперименте, (30 г) и объединенную реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (1.0 л x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. раствором NaCl (500 мл x 3), сушили над
25 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-гидроксипентановой кислоты (66.0 г, >100%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: (Метод 9): $R_t = 0.178$ мин., = 237 [M-H]⁻.

Стадия 4

метил (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-гидроксипентаноат



К раствору (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-гидроксипентановой кислоты (28.0 г, 117 ммоль) в ДХМ (60.0 мл) и MeOH (30.0 мл) по каплям добавляли TMSCHN₂ (2.00 M, 235 мл, [18107-18-1]) при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. ТСХ (PE:EtOAc = 3:1) показала, что исходное вещество ($R_f = 0.25$) израсходовалось полностью, и было обнаружено большое новое пятно ($R_f = 0.6$). Реакционную смесь объединяли со смесью, полученной в такой же реакции (10 г). К объединенной реакционной смеси по каплям добавляли CH₃COOH (50 мл). Смесь гасили 10% водн. раствором NaHCO₃ (500 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. раствором NaCl (500 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, A = PE, B = EtOAc, A:B = от 30:1 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 20**, 19.0 г, 75.3 ммоль, выход 47%) в виде желтого масла.

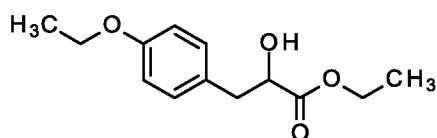
ЖХ-МС: (Метод 10): $R_t = 0.850$ мин., = 253 [M+H]⁺.

СФХ: (Chiralpak AD-3 В.Д. 50×4.6 мм, 3 мкм, A = CO₂, B = MeOH (0.05% DEA); от 5% B до 40% B; 3 мл/мин; ДМД; 35°C; 100 бар): $R_t = 1.10$ мин. (100%).

¹H ЯМР: (400 МГц CDCl₃) δ 7.07-7.09 (m, 2H), 6.81-6.84 (m, 2H), 4.20-4.21 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.74 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H), 1.63-1.84 (m, 4H), 1.42 (t, $J = 6.8$ Гц, 3H).

25 **Промежуточное соединение 21**

этил 3-(4-этоксифенил)-2-гидроксипропаноат



Этил 2-гидрокси-3-(4-этоксифенил)пропаноат (2.50 г, 11.9 ммоль, [62517-34-4]) растворяли в ДМФА (86 мл) и добавляли карбонат цезия (4.26 г,

13.1 ммоль; [534-17-8]). Смесь помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли йодэтан (1.24 мл, 15.5 ммоль; [75-03-6]), и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли раствор NaCl (3.1 М, водн.), и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3х). Объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали с помощью хроматографии (SiO₂, А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 100% В) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 21**, 1.19 г, выход 40 %).

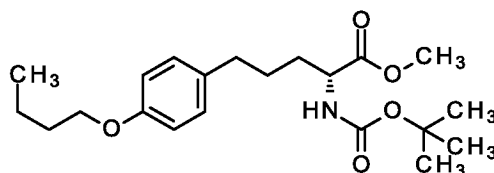
10 ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.04 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 239 [M + H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.06-7.13 (m, 2H), 6.73-6.88 (m, 2H), 5.48 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 4.15 (dt, J = 7.8, 5.7 Гц, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.97 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 2.85 (dd, J = 13.7, 5.3 Гц, 1H), 2.75 (dd, J = 13.7, 7.6 Гц, 1H), 1.30 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 22

Стадия 1

метил (2R)-[5-[4-бутоксифенил]-2-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-пентаноат



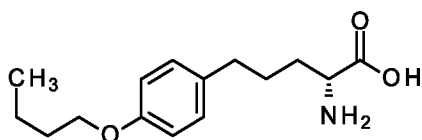
20 К раствору метил (2R)-2-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-4-пентеноата (20.1 г, 88 ммоль, [150652-96-3]) в ТГФ (200 мл) добавляли 9-BBN (0.50 М, 349 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 16°C в течение 1 ч. Затем добавляли K₃PO₄ (3 М, 29.2 мл) с последующим добавлением к смеси 1-бром-4-бутоксibenзола (20.0 г, 87.3 ммоль, [39969-57-8]), Pd(OAc)₂ (980 мг, 4.37 ммоль) и SPhos (3.60 г, 8.77 ммоль, [657408-07-6]) в ДМФА (500 мл). К реакционной смеси после перемешивания в атмосфере N₂ при 60°C в течение 18 ч, добавляли водн. раствор NaHCO₃ (1.00 л) и хлорид калия (651 г, 8.73 моль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 16°C. Реакционную смесь выливали в воду (1.00 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн.) (500 мл x 3),

сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60.0 г, сырое) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Метод 12): R_t = 1.177 мин., МС: 379.24 [M+H]⁺.

5 **Стадия 2**

(2R)-2-амино-[5-[4-бутоксифенил]-пентановая кислота

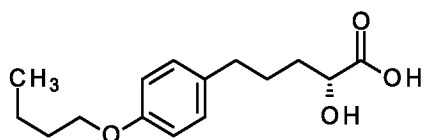


К метил (2R)-[5-[4-бутоксифенил]-2-[[1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]-пентаноату (74.0 г, 195 ммоль) добавляли HCl (6 М, водн., 1.63 л) при 16°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (49.0 г, 185 ммоль, выход 94.70%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7.10 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 6H), 1.52 - 1.36 (m, 2H), 1.00 - 0.96 (m, 2H).

Стадия 3

(2R)-[5-[4-бутоксифенил]-2-гидроксипентановая кислота



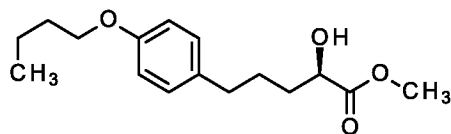
20 К раствору (2R)-2-амино-[5-[4-бутоксифенил]-пентановой кислоты (13.0 г, 49.0 ммоль) в ТГФ (130 мл) и H₂SO₄ (0.50 М, 130 мл) при 0°C добавляли NaNO₂ (9.50 г, 138 ммоль) в H₂O (65.0 мл) в течение 3 ч, и затем смесь перемешивали в течение 12 ч при 20°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2R)-[5-[4-бутоксифенил]-2-гидроксипентановой

25 кислоты (10.0 г, сырая) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (Метод 11): R_t = 1.19 мин., МС = 265.1 [M-H]⁻.

Стадия 4

метил (2R)-5-(4-бутоксифенил)-2-гидроксипентаноат



К раствору (2R)-[5-[4-бутоксифенил]-2-гидроксипентановой кислоты (33.0 г, 124 ммоль) в ДХМ/MeOH (3/1, 440 мл) добавляли TMSCHN₂ (55.0 г, 482 ммоль, [18107-18-1]) при -10°C, и смесь перемешивали в течение 12 ч при 20°C. ТСХ (PE:EA=20:1) показывала, что кислота израсходована полностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Сырой продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 250 x 80 мм x 10 мкм; А = вода (0.05% HCl), В = MeCN, от 45% В до 75% В за 19 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 22**, 7.00 г, 25.0 ммоль, выход 20%) в виде желтого масла.

ЖХ-МС (Метод 7): R_t = 0.931 мин., МС: 281.1 [M+H]⁺.

СФХ: (Chiralpak AD-3 В.Д. 50×4.6 мм, 3 мкм; А = CO₂, В = MeOH (0.05% DEA); от 5% В до 40% В, 3 мл/мин; ДМД; 35°C; 100 бар): R_t = 1.20 мин. (94%), R_t = 1.27 мин. (6%); e.e. = 88%.

Удельное вращение: α_D²⁰ = -5.4° +/- 0.24° (c=1, CHCl₃).

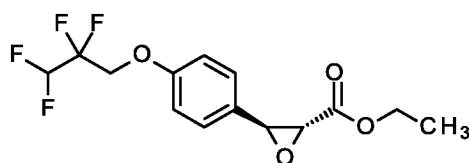
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.04-7.10 (m, 2H), 6.78-6.84 (m, 2H), 4.20 (dd, J=4.06, 7.10 Гц, 1H), 3.93 (t, J=6.59 Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (br, s, 1H), 2.51-2.64 (m, 2H), 1.60-1.86 (m, 6H), 1.48 (qt, J=7.40, 7.60 Гц, 2H), 0.97 (t, J=7.48 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 175.7, 157.3, 133.7, 129.2 (2C), 114.3 (2C), 70.3, 67.7, 52.5, 34.5, 33.9, 31.4, 26.7, 19.3, 13.9.

Промежуточное соединение 23

Стадия 1

этил (2RS,3SR)-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]оксиран-2-карбоксилат



Гидрид натрия (1.78 г, 60% в минеральном масле, 44.5 ммоль) суспендировали в ТГФ (190 мл), помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до 0°C.

По каплям добавляли этилхлорацетат (4.7 мл, 44 ммоль) с последующим добавлением 4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)бензальдегида (7.00 г, 29.6 ммоль, [103962-17-0]) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография (SiO₂, SNAP Ultra 100 г, А = гексан, В = EtOAc, от 0% В до 50% В за 30 мин., 80 мл/мин) давала 5.21 г (52%) указанного в заголовке соединения.

10 ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.23 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 323.1 [M + H]⁺.

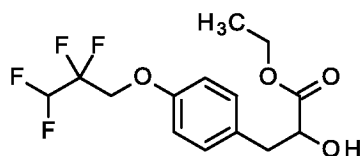
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.32-7.37 (m, 2H), 7.00-7.12 (m, 2H), 6.68 (tt, ²J_{HF} = 51.7, ³J_{HF} = 5.6 Гц, 1H), 4.60 (t, ³J_{HF} = 13.4 Гц, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.12 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 3.82 (d, J = 1.8 Гц, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

15 ¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 377 МГц): δ (м.д.) -125.27 (tq, J = 13.7, 5.7 Гц, 1F), -139.69 (dt, J = 52.4, 5.3 Гц, 2F).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 167.9, 157.8, 128.4, 128.0 (2C), 115.2 (2C), 115.0 (tt, ¹J_{CF}=248.8, ²J_{CF}=26.3 Гц), 109.3(tt, ¹J_{CF}=247.8, ²J_{CF}=32.7 Гц), 64.7 (t, ²J_{CF}=27.6 Гц), 61.3, 56.8, 55.7, 14.0.

20 Стадия 2

этил 2-гидрокси-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат



25 Этил 3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]оксиран-2-карбоксилат (5.21 г, 16.2 ммоль) растворяли в этаноле (73 мл) и добавляли палладий (417 мг, 10 % на угле, 392 мкмоль). Смесь гидрировали при КТ и давлении окружающей среды в течение ночи. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии (SiO₂, SNAP Ultra 50 г, 40 мл/мин., А= n-гексан, В = EtOAc, от 0% В до 50% В за 30 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное**
30 **соединение 23**, 4.42 г, 80%).

¹⁹F ЯМР (ДМСО-d₆, 377 МГц): δ (м.д.) -125.32 (ttd, J = 13.8, 5.7, 5.4 Гц, 2F), -139.78 (dt, J = 52.6, 5.7 Гц, 2F).

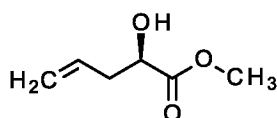
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.14-7.18 (m, 2H), 6.92-6.97 (m, 2H), 6.67 (tt, J = 52.0, 5.6 Гц, 1H), 5.51 (d, J = 6.1 Гц, 1H), 4.53 (t, J = 13.4 Гц, 2H), 4.17 (dt, J = 7.8, 5.6 Гц, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 2.88 (dd, J = 13.7, 5.3 Гц, 1H), 2.78 (dd, J = 13.7, 7.9 Гц, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 173.5, 155.9, 131.1, 130.5 (2C), 115.2 (tt, ¹J_{CF} = 249.2, ²J_{CF} 26.3 Гц), 114.5 (2C), 109.3 (tt, ¹J_{CF} = 247.8, ²J_{CF} 32.8 Гц), 71.3, 64.7 (t, ²J_{CF} = 27.6 Гц), 60.0, 39.2, 14.1.

10 Промежуточное соединение 24

Стадия 1

метил (2R)-2-гидроксипент-4-еноат

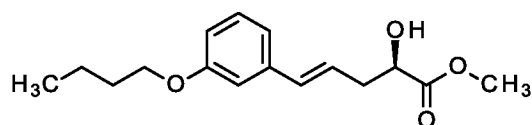


К раствору комплекса бромид меди(I) - диметилсульфид (20.1 г, 98.0 ммоль; [54678-23-8]) в ТГФ (400 мл) добавляли бромид (этилен)магния (240 мл, 240 ммоль, 1 М в ТГФ; [1826-67-1]) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 0.5 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли раствор метил (2R)-оксиран-2-карбоксилата (20.0 г, 196 ммоль; [111058-32-3]) в ТГФ (200 мл) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Смесь гасили раствором NH₄Cl (насыщ. водн.) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, A = PE, B = EtOAc, от 1:0 до 9:1, затем 9:1 A:B) с получением метил (2R)-2-гидроксипент-4-еноата (6.30 г, выход 25%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.] = 5.87-5.69 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 2H).

Стадия 2

метил (2R,4E)-5-(3-бутоксифенил)-2-гидроксипент-4-еноат



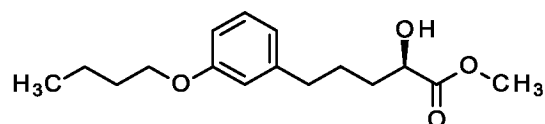
Смесь 1-бутокси-3-йодбензола (12.7 г, 46.1 ммоль; [103030-54-2]), метил (2R)-2-гидроксипент-4-еноата (6.00 г, 46.1 ммоль), диацетата палладия(II) (1.04 г, 4.61 ммоль; [3375-31-3]), три-2-толилфосфина (1.40 г, 4.61 ммоль; [6163-58-2]) и DIPEA (20 мл, 120 ммоль; [7087-68-5]) в MeCN (150 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. ТСХ (PE:EtOAc = 2 :1) показала, что йодид израсходован и образовалось одно новое главное пятно. Смесь концентрировали и разбавляли EtOAc. Смесь промывали раствором NH₄Cl (насыщ. водн.) и раствором NaCl (насыщ. водн.). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, PE:EtOAc = от 10:1 до 4:1, затем 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла. Вещество объединяли с веществом из ранее проведенного эксперимента: 6.80 г (выход 50 %).

ЖХМС: (Метод 13): R_t = 1.001 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 279.2 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [м.д.] = 7.20 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.44-6.36 (m, 1H), 6.30-6.19 (m, 1H), 5.57 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.95 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6 Гц, 3H).

20 Стадия 3

метил (2R)-5-(3-бутоксифенил)-2-гидроксипентаноат



К раствору метил (2R,4E)-5-(3-бутоксифенил)-2-гидроксипент-4-еноата (6.30 г, 22.6 ммоль) в метаноле добавляли палладий (10% на угле) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм) в течение 5 ч. Смесь фильтровали и объединяли со смесью из пробного эксперимента. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 24**, 5.80 г, выход 82 %) в виде желтого масла.

ЖХМС: (Метод 9): R_t = 0.997 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 281.2 [M+H]⁺.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -6.54^\circ \pm 0.16^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

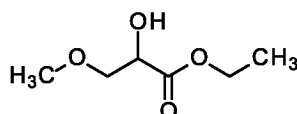
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.15-7.20 (m, 1H), 6.70-6.77 (m, 3H), 4.21 (dd, $J=7.1, 3.8$ Гц, 1H), 3.95 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.55-2.68 (m, 2H), 1.61-1.88 (m, 6H), 1.44-1.55 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Гц, 3H).

5 ^{13}C ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d, 101 МГц): δ (м.д.) 175.6, 159.2, 143.4, 129.2, 120.6, 114.8, 111.6, 70.3, 67.5, 52.5, 35.5, 33.9, 31.4, 26.4, 19.3, 13.9.

Промежуточное соединение 25

Стадия 1

Этил-2-гидрокси-3-метоксипропаноат



10

Этил оксиран-2-карбоксилат (2.5 г, 21.5 ммоль, [4660-80-4]) растворяли в МеОН (1 мл, 32 ммоль) в обжимном герметизируемом флаконе. Добавляли трифлат магния (1.74 г, 5.38 ммоль; [60871-83-2]), флакон обжимали колпачком и смесь перемешивали при 40°C до тех пор, пока исходные вещества (16 ч) не израсходовались. Смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии (SiO₂, А = гексан, В = EtOAc, градиентное элюирование), с получением указанного в заголовке соединения (771 мг, выход 24%).

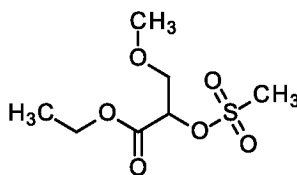
15

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.19 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.50 (dd, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.17 (dt, 1H), 5.51 (d, 1H).

20

Стадия 2

этил-2-[(метансульфонил)окси]-3-метоксипропаноат



25

Рацемический этил-2-гидрокси-3-метоксипропаноат (771 мг, 5.20 ммоль) и ТЕА (1.6 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору ТГФ (15 мл), и смесь охлаждали до 0-5°C. В атмосфере N₂ по каплям добавляли MsCl (440 мкл, 5.7 ммоль; [124-63-0]), смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь добавляли к водному раствору NaHCO₃ (насыщенность при КТ 50%) с последующим экстрагированием с помощью МТВЕ (3 х), органические фазы объединяли и промывали раствором NaCl (насыщ. водн.) (2х), сушили над Na₂SO₄,

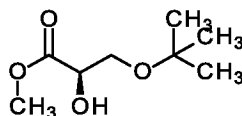
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 25**, 780 мг, выход 63 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.21 (t, J=7.10 Гц, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.64 - 3.74 (m, 1H), 3.75 - 3.82 (m, 1H), 4.11 - 4.27 (m, 2H), 5.26 - 5.34 (m, 1H).

Промежуточное соединение 26

Стадия 1

метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-гидроксипропаноат

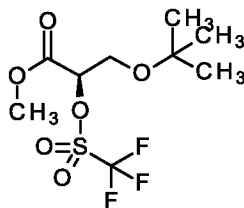


В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную механической мешалкой, помещали 2-метилпропан-2-ол (370 мл, 3.9 моль) и трифторметансульфонат магния (79.0 г, 245 ммоль; [60871-83-2]), и добавляли EtOAc (370 мл). Реакционную смесь помещали в атмосферу N₂ и доводили до 50°C (измерено в колбе). Затем по каплям добавляли метил (2R)-оксиран-2-карбоксилат (21 мл, 240 ммоль, [111058-32-3]), и смесь перемешивали при 60°C в течение 3.5 д. После охлаждения до КТ, добавляли EtOAc. Реакционную смесь два раза промывали NaCl (3.1 М водн.) и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток 3 раза перегоняли вместе с толуолом для удаления непрореагировавшего метил глицидата. Полученный в результате сырой продукт очищали с помощью хроматографии (Isolera LS, Sfar 350 г, A = гексан, B = ДХМ, C = EtOAc, A = 3 ОК, от A до B за 5 ОК, B 4 ОК, от B до 50% C за 6 ОК). Целевые фракции объединяли, концентрировали при пониженном давлении и один раз перегоняли вместе с толуолом с получением указанного в заголовке соединения 37.3 г (68%) в виде прозрачного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 3.77 (s, 3H), 3.60-3.66 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

Стадия 2

метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат



Метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-гидроксипропаноат (5.00 г, 28.4 ммоль) в
5 ДХМ (4.0 мл) охлаждали до -70°C в атмосфере N_2 и добавляли лутидин (4.0 мл,
34 ммоль). По каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты
(30 мл, 1.0 М в ДХМ, 30 ммоль), после чего смесь перемешивали при -70°C в
течение 2.5 ч. Затем смеси давали нагреться до -20°C и гасили водой и льдом.
Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные
10 органические фазы фильтровали через водоотталкивающий фильтр и
концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в
заголовке соединения, **Промежуточного соединения 26**, (9.45 г ($>100\%$)),
которое использовали без дополнительной очистки.

Удельное вращение: $\alpha_{\text{D}}^{20} = +20.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ($c=1$, CHCl_3).

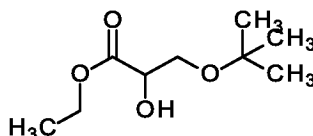
15 ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 471 МГц): δ (м.д.) -75.86 (s, 1F).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ (м.д.) 5.22 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H),
3.85 (dd, $J = 11.0, 2.8$ Гц, 1H), 3.80 (dd, $J = 11.0, 6.9$ Гц, 1H), 1.20 (s, 9H).
Остаточный трифлат лутидина легко определить количественно: δ (м.д.) 8.04 (t,
 $J = 7.9$ Гц, 0.11H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Гц, 0.21H), 2.82 (s, 0.66H); -79.62 (s, 0.1 F).

20 **Промежуточное соединение 27**

Стадия 1

этил-3-*трет*-бутокси-2-гидроксипропаноат



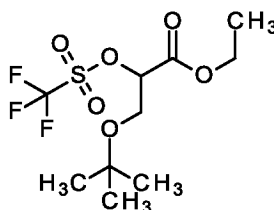
Из соображений безопасности, реакционную смесь разделяли на 3 равные
25 части: равные порции 2-метилпропан-2-ола (8.2 мл, 120 ммоль, [75-65-0]), этил
оксиран-2-карбоксилата (15.6 г, 134 ммоль, [4660-80-4]) и перхлората магния
(7.53 г, 33.7 ммоль, [10034-81-8]) помещали в три обжимных герметизируемых
флаконе, герметизировали и перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Три партии

объединили, разбавляли ДХМ, затем промывали раствором NH_4Cl (насыщ. водн.) с последующим промыванием раствором NaCl (насыщ. водн.). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке рацемического соединения (12.0 г, выход 52 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1.09 (s, 9H), 1.19 (t, 3H), 3.46 (dd, 2H), 4.02 - 4.15 (m, 3H), 5.35 (d, 1H).

Стадия 2

этил-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат



Раствор этил-3-*трет*-бутокси-2-гидроксипропаноата (12.0 г, 63.1 ммоль) в ДХМ (220 мл) охлаждали до -60°C , затем добавляли 2,6-диметилпиридин (8.8 мл, 75.7 ммоль, [108-48-5]) и сосуд продували N_2 . К смеси в атмосфере N_2 по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1M в ДХМ, 66.2 ммоль, 358-23-6), и смесь перемешивали при -60°C в течение 3 ч. Смесь нагревали до 0°C , затем экстрагировали водой и раствором HCl (1M, водн.), сушили над Na_2SO_4 и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (**Промежуточное соединение 27**, 19.9 г, выход 98 %). Продукт хранили при -20°C .

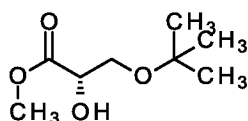
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1.15 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 3.74 - 3.87 (m, 2H), 4.19 - 4.33 (m, 2H), 5.42 (m, 1H).

^{19}F ЯМР (377 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. -78.13 (s, 3 F).

Промежуточное соединение 28

Стадия 1

метил (2S)-3-*трет*-бутокси-2-гидроксипропаноат



В сосуд вместе добавляли 2-метилпропан-2-ол (2.1 мл, 22 ммоль), метил (2S)-оксиран-2-карбоксилат (2.1 мл, 24 ммоль, [118712-39-3]) и перхлорат

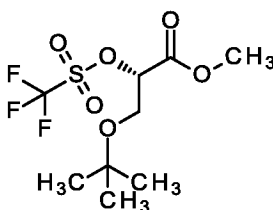
5 магния (1.37 г, 6.1 ммоль, [10034-81-8]), и смесь перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Смесь обрабатывали ДХМ, затем промывали раствором NH₄Cl (насыщ. водн.) и раствором NaCl (насыщ. водн.). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.70 г, выход 70 %).

Удельное вращение: 10.5° (CHCl₃, 20°C, 589 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (s, 9H), 3.46 (d, J=5.07 Гц, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.10 (dt, J=6.27, 4.97 Гц, 1H), 5.40 (d, J=6.59 Гц, 1H).

Стадия 2

10 метил (2S)-3-*трет*-бутоксипропаноат-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат



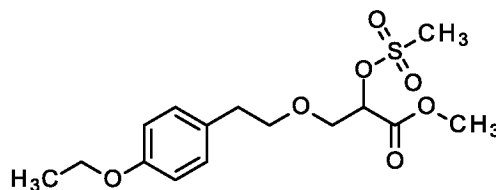
15 Раствор метил (2S)-3-*трет*-бутоксипропаноата (2.70 г, 15.3 ммоль) в ДХМ (54 мл) охлаждали до -60°C, затем добавляли 2,6-диметилпиридин (2.1 мл, 18.4 ммоль, [108-48-5]), и реакционный сосуд продували N₂. К смеси в атмосфере N₂ по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1M в ДХМ, 16.1 ммоль, [358-23-6]), и смесь перемешивали при -60°C в течение 3 ч. Смесь нагревали до 0°C, затем экстрагировали водой и HCl (1M, водн.), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 20 указанного в заголовке соединения массой 3.66 г (**Промежуточное соединение 28**, выход 77 %).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 4.10 (t, J = 4.9 Гц, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (d, J = 5.1 Гц, 2H), 1.09 (s, 9H).

Пример 1

25 Стадия 1

метил 3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат

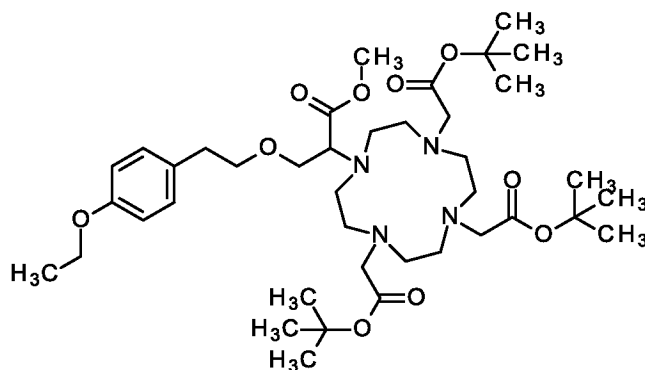


Метил-3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 1**, 1.61 г, 6.02 ммоль) и ТЕА (2.1 мл, 15 ммоль; [121-44-8]) в ТГФ (40 мл) охлаждали до 0-5°C в атмосфере N₂. По каплям добавляли MsCl (700 мкл, 9.0 ммоль; [124-63-0]), и смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x), органическую фазу промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.79 г, выход 86 %).

ЖХ-МС (Метод 1): R_t = 1.17 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 364 [M+H]⁺.
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.30 (t, 3H), 2.71 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.52 - 3.67 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 - 3.87 (m, 2H), 3.97 (q, 2H), 5.31 - 5.33 (m, 1H), 6.80 - 6.82 (m, 2H) 7.09 - 7.12 (m, 2H).

Стадия 2

метил 3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат

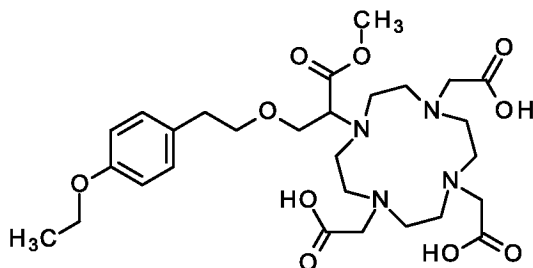


В реакционный сосуд добавляли три-*трет*-бутил 2,2',2''-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат (6.52 г, 12.7 ммоль, [122555-91-3]), метил 3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (6.58 г, 19.0 ммоль), K₂CO₃ (2.63 г, 19.0 ммоль) и MeCN (44 мл), и смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали MeCN, и объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (12,57 г).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.18 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 765.5 [M+H]⁺.

Стадия 3

2,2',2''-(10-{3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-1-метокси-1-оксопропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота



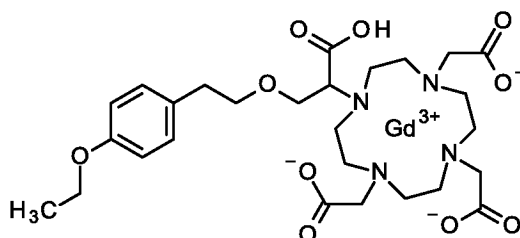
5 Сырой продукт метил 3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутоксид-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (15.1 г, 19.7 ммоль) и муравьиную кислоту (320 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч, после чего температуру повышали до 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (17,3 г). Очистка с
10 помощью ОФ-хроматографии (2 x введение сырой смеси в 50% MeOH/вода, Biotage C18 120 г, А = вода/1% муравьиная кислота, В = MeOH/1% муравьиная кислота, от 0% В до 50% за 15 ОК) давала продукт, содержащий приблизительно 1 эквивалент муравьиной кислоты (3.38 г, выход 29%).

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.68$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 597.3$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.30 (t, 3H) 2.67 - 2.73 (m, 4H) 2.80 - 3.14 (m, 14H) 3.41 - 3.54 (m, 8H) 3.57 (s, 3H) 3.73 - 3.81 (m, 3H) 3.97 (q, 2H) 6.80 (dd, 2H) 7.11 (dd, 2H).

Стадия 4

20 2,2',2''-(10-{1-карбокси-2-[2-(4-этоксифенил)этокси]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния



25 В реакционный сосуд добавляли 2,2',2''-(10-{3-[2-(4-этоксифенил)этокси]-1-метокси-1-оксопропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусную кислоту (990 мг, 1.66 ммоль) и Gd₂O₃ (259 мг, 713 мкмоль),

добавляли воду (16 мл), и смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C. Значение рН смеси доводили до 5, используя раствор NaOH (1М, водн.), добавляли 2 г смолы Chelex100™ (натриевая форма, промытая), и смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Проведенный тест с ксиленовым оранжевым показал, что смесь не содержит незакомплексованного гадолиния. Смесь фильтровали, после чего очистка с помощью ОФ-хроматографии (Biotage, SNAP Ultra C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 5% В до 50% В в 15 С) давала указанное в заголовке соединение (1.41 г, содержащее воду, выход 115 %).

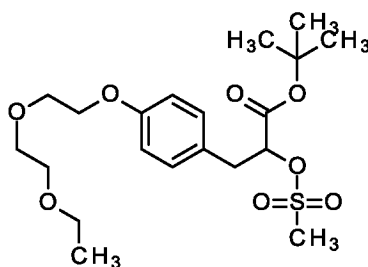
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.71$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 738 [M+H]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.69$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 369.7 [M+2H]^{++}$, $738.3 [M+H]^+$, $747.3 [2M+2H+H_2O]^{++}$. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 2

Стадия 1

15 *трет*-бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



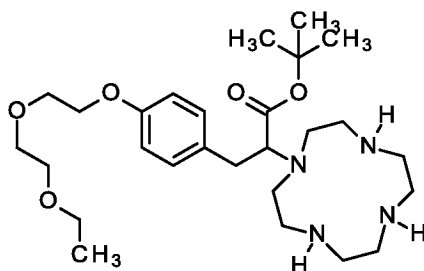
трет-Бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат (Промежуточное соединение 2, 9.68 г, 27.3 ммоль) добавляли к ТГФ (91 мл) в атмосфере N₂ с последующим добавлением ТЕА (8.4 мл, 60 ммоль; [121-44-8]), и смесь охлаждали до 0-5°C. По каплям добавляли MsCl (2.3 мл, 30 ммоль; [124-63-0]), после чего реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3х), объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 2х), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11.7 г, выход 94 %).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.26$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450.4 [M+NH_4]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.16-7.22 (m, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.84-6.92 (m, 2H), 5.11 (dd, $J = 7.4, 5.8$ Гц, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.98-3.11 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

5 **Стадия 2**

трет-бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

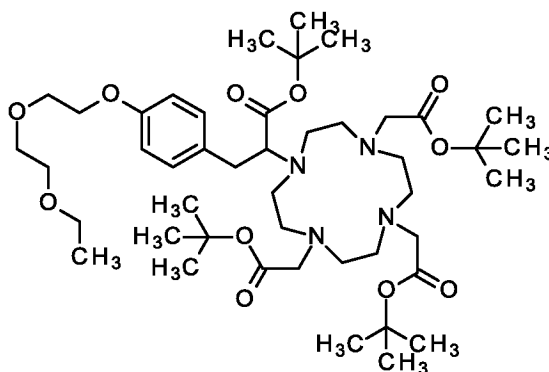


10 Рацемический *трет*-бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (38.5 г, 88.9 ммоль), 1,4,7,10-тетраазациклододекан (18.4 г, 107 ммоль) и MeCN (220 мл) нагревали в атмосфере N_2 при 70°C в течение ночи. Смесь фильтровали и сырой продукт (45.2 г) использовали без дополнительной очистки.

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.63$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 509.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3

трет-бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутоксис(2-оксоэтил))-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат



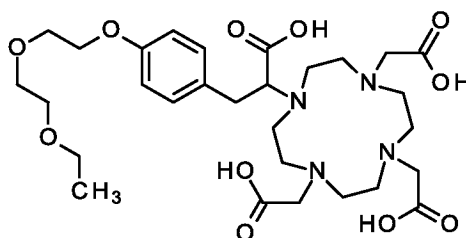
20 *трет*-Бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (45.0 г, 88.5 ммоль) растворяли в MeCN (450 мл) в атмосфере N_2 . Добавляли DIPEA (77 мл, 440 ммоль; [7087-68-5]) с последующим добавлением по каплям *трет*-бутил бромацетата (46 мл, 310

ммоль), растворенного в MeCN (15 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc и промывали раствором NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) с последующим промыванием раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (88.5 г).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.17 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 851.4 [M+H]⁺.

Стадия 4

10 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота



Сырой рацемический *трет*-бутил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутоксипропан-2-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (88.5 г, 83.2 ммоль) перемешивали с муравьиной кислотой (530 мл, 14 моль; [64-18-6]) при 70°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с использованием ОФ-хроматографии (соединение разделяли на две партии, Biotage C18 Ultra 400 г, 70 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.) с получением 15 указанного в заголовке соединения (24.8 г, выход 48 % за 4 стадии) и дополнительной фракции (8.4 г, выход максимум 16 %) продукта более низкой чистоты.

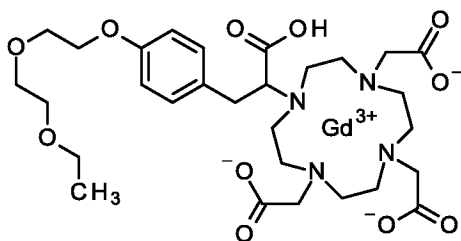
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.59 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 627.3 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, 3H) 2.67 – 3.1 (m, 15H) 3.35 - 3.61 (m, 12H) 3.64 - 3.79 (m, 2H) 3.92 - 4.12 (m, 2H) 6.79 – 6.83 (m, 2H) 7.14 - 7.25 (m, 2H).

30 ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 172.3, 171.5 (br), 169.9 (br, 2C), 157.2, 130.8 (2C), 130.6, 114.4 (2C), 70.2, 69.5, 69.3, 67.2, 65.9, 65.3 (br), 55.4 (br), 55.2 (br, 2C), 52.0 (br, 2C), 51.7 (br, 2C), 49.3 (br, 2C), 47.1 (br, 2C), 33.1 (br), 15.4.

Стадия 5

2,2',2''-{10-[1-карбокситетраазамакрододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



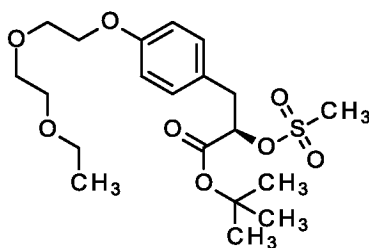
5 Рацемическую 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-
трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазамакрододекан-1-ил]пропановую кислоту
(24.8 г, 39.5 ммоль), воду (310 мл) и Gd₂O₃ (6.45 г, 17.8 ммоль, [12064-62-9])
нагревали и перемешивали при 105°C в течение 4 ч. Добавляли Chelex100™
10 (натриевая форма, промытая, 10 г) и значение pH доводили до 5, используя
раствор NaOH (1М водн. раствор), и перемешивание продолжали до тех пор,
пока согласно проведенному тесту раствор не содержал гадолиния. Смесь
фильтровали и затем очищали с помощью ОФ-хроматографии (смесь разделяли
на две равные части, C18 Biotage 120 г, 40 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В
до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.), после чего объединение фракций,
15 содержащих соответствующий продукт, давало указанное в заголовке
соединение (16.0 г, выход 52 %) и вторую фракцию продукта более низкой
чистоты (11 г, чистота 84%, выход 29 %).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.59 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391.7
[M+2H]⁺⁺, 782.4 [M+H]⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует
20 комплексу гадолиния.

Пример 3

Стадия 1

трет-бутил (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-
[(метансульфонил)окси]пропаноат



Промежуточное соединение 3, (2R)-3-{4-[2-(2-

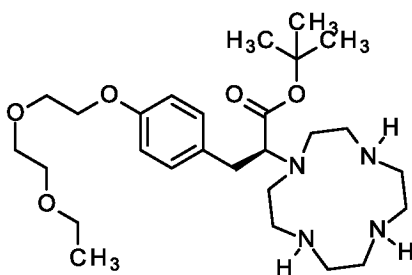
этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат, (9.20 г, 26.0 ммоль) растворяли в 2-метилтетрагидрофуране и добавляли DIPEA (14 мл, 78 ммоль; [7087-68-5]). Смесь охлаждали до 10°C и по каплям добавляли MsCl (6.0 мл, 78 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение 5 ночи. Добавляли МТВЕ (400 мл), и реакционную смесь экстрагировали водой (5 x 200 мл), насыщ. раствором NaHCO₃ (2 x 200 мл) и раствором NaCl (насыщ. водн., 200 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 11.5 г (>100%) указанного в заголовке соединения в виде 10 оранжевого масла, которое использовали как таковое на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.30 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.5 [M+NH₄]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 7.13-7.17 (m, 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 8.4, 4.6 Гц, 1H), 4.11 (dd, J = 5.8, 5.1 Гц, 2H), 3.85 (dd, J = 5.4, 4.2 Гц, 2H), 15 3.68-3.73 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.53 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.17 (dd, J = 14.4, 4.3 Гц, 1H), 3.05 (dd, J = 14.4, 8.4 Гц, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2

трет-бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат



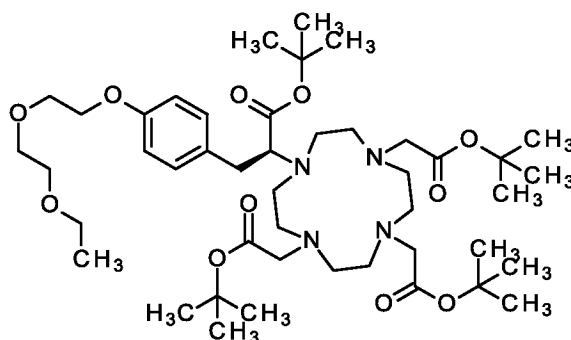
1,4,7,10-Тетраазациклододекан (5.50 г, 31.9 ммоль, 1.2 экв.) растворяли в MeCN и добавляли карбонат цезия (8.66 г, 26.6 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и добавляли раствор *трет*-бутил (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноата (11.5 г, 26.6 ммоль) в MeCN (10 мл). Затем 25 смесь нагревали до 70°C в течение ночи. ЖХМС (Метод 1): R_t = 0.76 мин. (74% ИДСР, m/z 509) указывала на завершение реакции. Твердые вещества отфильтровывали, промывали MeCN и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Получали 13.3 г *трет*-бутил (2S)-

3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноата в виде оранжевого масла, которое использовали как таковое на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.76$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 509.6$
5 $[M+H]^+$.

Стадия 3

трет-бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат

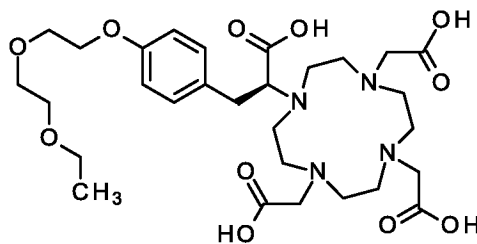


10 *трет*-Бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (13.3 г, 26.1 ммоль) растворяли в MeCN (220 мл) и помещали в атмосферу N_2 . Добавляли K_2CO_3 (11.9 г, 86.3 ммоль), и смесь нагревали до $50^\circ C$. Добавляли *трет*-бутил бромацетат (11.7 мл, 15.6 ммоль), и смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение ночи. Твердые вещества
15 отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток вносили в ДХМ (500 мл) и экстрагировали водой (1 x 200 мл). Органическую фазу сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (24.1 г) в виде оранжево-коричневого масла, которое использовали как таковое на следующей стадии.

20 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.35$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 852.3$
 $[M+H]^+$.

Стадия 4

(2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота



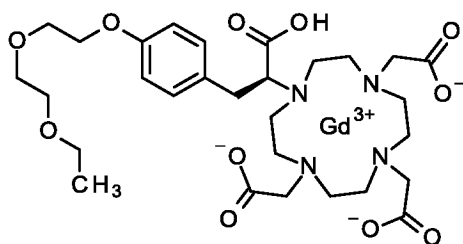
5 *трет*-Бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (24.1 г, 28.3 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (160 мл) и перемешивали при 70°C в течение 4 ч и в течение ночи при КТ. ЖХМС (Метод 2), $R_t = 0.58$ мин. (82% ИДСР), указывала на завершение реакции. Муравьиную кислоту удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в толуоле, который удаляли при пониженном давлении. Процедуру с толуолом повторяли три раза, во время чего остаток становился более твердым, и в итоге вещество получали в виде пены. 22.2 г полученного таким образом сырого вещества растворяли в смеси вода/MeCN 98/2 (1.2 г оставалось в виде остатка, который отфильтровывали) и очищали с помощью ОФ-хроматографии 5 порциями x 20 мл (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, 205 нм. А = вода/0.1% ТФУ, В = MeCN, от 0% до 28% В за 6.8 ОК, от 48% В до 100% В 1 ОК, 100% В 1.2 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 4.9 г указанного в заголовке соединения.

20 Другую партию **Промежуточного соединения 3** (9.0 г) подвергали превращениям на стадиях 1 - 4 аналогичным образом. Полученное вещество (5.6 г), которое было идентичным, объединяли с 4.9 г соединения, полученного выше. После сушки (10 мбар) получали 9.5 г (30%, расчет. со стадии 1) (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановой кислоты.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.58$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 627.7$ $[M+H]^+$.

Стадия 5

2,2',2''-{10-[1S]-1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



5 (2S)-3-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту (9.10 г, 14.5 ммоль) растворяли в воде (120 мл) и добавляли Gd₂O₃ (2.37 г, 6.53 ммоль, 0.9 экв.). Значение pH доводили до 4 (муравьиная кислота) и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 10 г), и
10 смесь перемешивали в течение ночи при КТ, после чего тест с ксиленовым оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолиния. Значение pH доводили до 8 (25% раствор гидроксида аммония) и всю смесь загружали на пустой картридж Biotage и непосредственно подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 400 г, 100 мл/мин, 220 нм. А = вода, В = MeCN, 0% В 5 ОК, от 0% до
15 15% В за 4.4 ОК, 15% В 0.3 ОК, от 15% до 16% В за 0.3 ОК, 16% В 1.3 ОК, от 16% В до 50% В за 10.2 ОК) Целевые фракции объединяли, лиофилизировали и сушили при 50°C с получением 7.44 г (63%) указанного в заголовке соединения в виде белого, рыхлого твердого вещества.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +14.42^\circ \pm 0.21^\circ$ (c=1, H₂O).

20 Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +12.16^\circ \pm 0.25^\circ$ (c=1, MeOH).

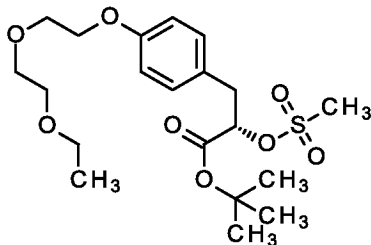
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.68 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 782 [M+H]⁺.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.60 мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391 [M + 2H]⁺⁺, 782 [M + H]⁺ и немного [2M + 2H]⁺⁺, 791 [2M + H₂O + 2H]⁺⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 4

Стадия 1

трет-бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метилсульфонил)окси]пропаноат



5 *трет*-Бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-

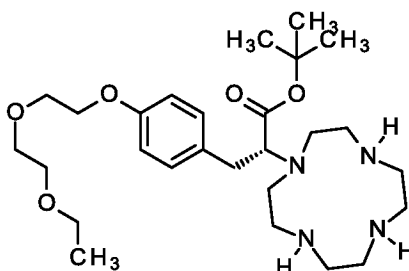
гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 4**, 650 мг, 1.83 ммоль) и ТЕА (560 мкл, 4.0 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (6.1 мл) в атмосфере N₂. Смесь охлаждали 0-5°C и по каплям добавляли MsCl (160 мкл, 2.0 ммоль; [124-63-0]). Смесь нагревали до КТ, перемешивали в течение 3 ч, после чего ее добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), затем объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (831 мг, выход 100 %).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.29 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.4 [M+NH₄⁺]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, J=6.97 Гц, 3H) 1.36 (s, 9H) 2.97 - 3.10 (m, 5H) 3.42 (q, J=6.84 Гц, 2H) 3.46 - 3.50 (m, 2H) 3.54 - 3.61 (m, 2H) 3.67 - 3.82 (m, 2H) 4.00 - 4.15 (m, 2H) 5.04 - 5.15 (m, 1H) 6.84 - 6.93 (m, 2H) 7.14 - 7.25 (m, 2H).

Стадия 2

трет-бутил (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

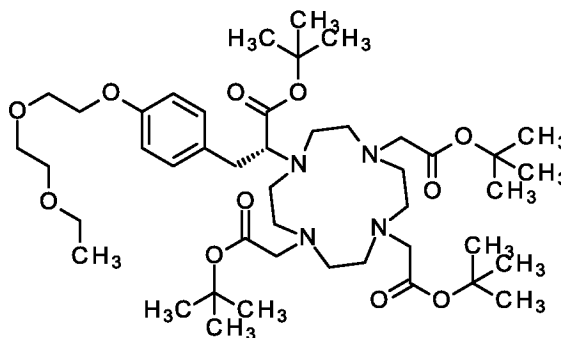


трет-Бутил (2S)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (830 мг, 1.92 ммоль) и 1,4,7,10-тетраазациклододекан (397 мг, 2.31 ммоль) перемешивали в MeCN (17 мл) при 55°C в течение ночи. Затем температуру повышали до 70°C и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (977 мг, 80% продукта согласно ИДСР).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.66$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 509.2$ $[M+H]^+$.

10 **Стадия 3**

трет-бутил (2R*)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат

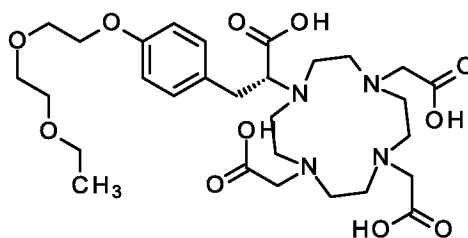


Сырой продукт, (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат, (977 мг, 1.92 ммоль) перемешивали в MeCN (20 мл) в атмосфере N₂. Добавляли DIPEA (1.7 мл, 9.6 ммоль; [7087-68-5]) с последующим добавлением по каплям *трет*-бутил бромацетата (990 мкл, 6.7 ммоль), растворенного в MeCN (0.33 мл), и смесь нагревали до 60°C в течение 5 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в EtOAc, промывали раствором NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) с последующим промыванием раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (2.19 г).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.15$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 851.4$ $[M+H]^+$.

Стадия 4

(2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота



5 Сырой продукт, *трет*-бутил (2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат, (2.19 г, 2.57 ммоль) нагревали с муравьиной кислотой (33 мл) в течение 4 ч при 70°C. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с последующей очисткой с помощью ОФ-хроматографии (Biotage C18 60 г, 50
10 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.,) с получением указанного в заголовке соединения (286 мг, выход 18 % за 4 стадиями).

Удельное вращение: 5.6° (MeOH, 20°C, 589 нм).

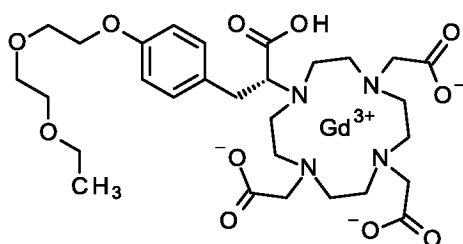
15 ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.58 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 627.1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.20 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.36-3.61 (m, 14H), 2.63-3.10 (m, 17H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

20 ¹³C ЯМР (DMCO-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 171.8, 170.9, 169.4 (br, 2C), 156.6, 130.2 (2C), 130.1, 113.8 (2C), 69.7, 69.0, 68.7, 66.7, 65.3, 64.8 (br), 54.9 (br), 54.7 (br, 2C), 51.4 (br, 2C), 51.1 (br, 2C), 48.8 (br, 2C), 46.5 (br, 2C), 32.5 (br), 14.9.

Стадия 5

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолия



(2R)-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту (286 мг, 456 мкмоль), Gd₂O₃ (74.4 мг, 205 мкмоль) и воду (4.7 мл) перемешивали в течение ночи в герметизируемом флаконе при 105°C. После этого смесь нагревали до 120°C в течение еще 5 ч. Добавляли Chelex100™ (приблизительно 5 г, натриевая форма, промытая), и значение pH доводили до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали, концентрировали досуха, после чего ее очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (267 мг, выход 75 %).

Удельное вращение: -14.1° (с=1, MeOH, 20°C, 589 нм).

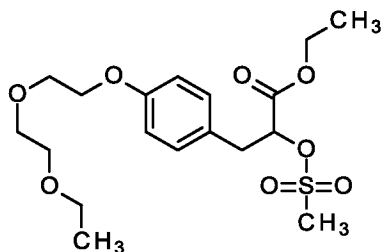
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.66 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 782.3 [M+H]⁺.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.62 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 391.7 [M+2H]²⁺, 782.3 [M+H]⁺, 790 [2M+2H]⁺ + H₂O⁺⁺.

Пример 5

Стадия 1

этил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



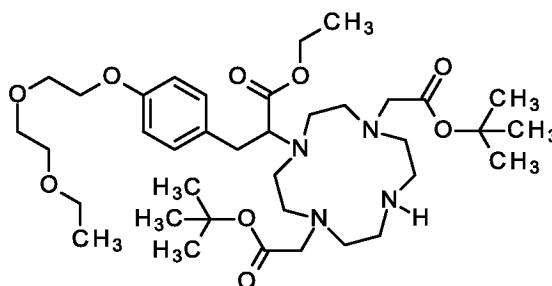
Этил-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипропаноат (Промежуточное соединение 5, 2.44 г, 7.48 ммоль) и ТЕА (2.3 мл, 16 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (25 мл) в атмосфере N₂ при 0-5°C. К смеси по каплям добавляли MsCl (640 мкл, 8.2 ммоль; [124-63-0]) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь затем добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.), и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), объединенные органические слои промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.82 г, выход 93 %).

ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1.14$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 422.3$ $[M+NH_4^+]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.09 (t, 3H) 1.16 (t, 3H) 3.00 - 3.14 (m, 5H) 3.38 - 3.51 (m, 4H) 3.54 - 3.59 (m, 2H) 3.69 - 3.75 (m, 2H) 4.05 (dd, 2H) 4.13 (q, 2H) 5.26 (dd, 1H) 6.84 - 6.91 (m, 2H) 7.12 - 7.21 (m, 2H).

Стадия 2

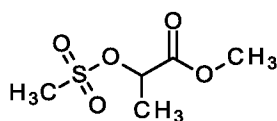
этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутоксипропанойл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаноат



10 *ди-трет*-Бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетат (1.86 г, 4.65 ммоль, [162148-48-3]), K_2CO_3 (0.71 г, 5.1 ммоль), рацемический 3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (1.88 г, 4.65 ммоль) и MeCN (22 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 д. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали MeCN и фильтраты объединяли и
15 концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (3.30 г).

Стадия 3

метил-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат

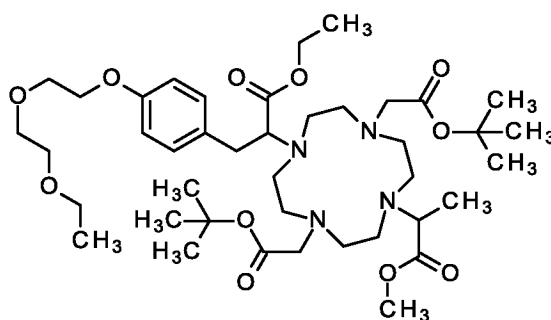


20 Метил-2-гидроксипропаноат (5.00 г, 48.0 ммоль), ТЕА (15 мл, 110 ммоль; [121-44-8]) и ТГФ (50 мл) перемешивали при 0-5°C. В атмосфере N_2 по каплям добавляли MsCl (4.1 мл, 53 ммоль; [124-63-0]), после чего смесь довели до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь затем добавляли к раствору $NaHCO_3$ (50% насыщ. водн.), экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), объединенные
25 органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 2х), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7.17 г, выход 82 %).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 5.21 (q, *J* = 6.9 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 4

этил-2-{4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-[1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пропаноат

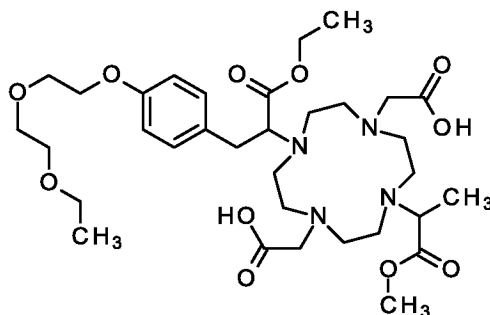


Рацемический этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пропаноат, **Стадия 2**, (1.10 г, 1.55 ммоль), метил-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (339 мг, 1.86 ммоль) и K₂CO₃ (472 мг, 3.41 ммоль) в MeCN (2.8 мл) вместе перемешивали при 55°C в течение ночи. Затем температуру повышали до 80°C и выдерживали в течение еще 6 ч. Затем смесь фильтровали, твердое вещество промывали EtOH, органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде смеси диастереомеров (1.14 г).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.11 - 1.17 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 795.9 [M+H]⁺.

Стадия 5

2,2'-{4-[1-этокси-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}диуксусная кислота



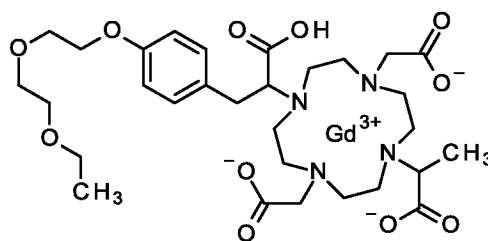
Этил-2-{4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-[1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаноат (1.14 г, 1.44 ммоль) и муравьиную кислоту (15 мл, 400 ммоль; [64-18-6]) перемешивали в течение ночи при 60°C с последующим перемешиванием еще в течение 6 ч при 70°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка с помощью ОФ-хроматографии (Biotage C18 Ultra 60 г, 50 мл/мин, А = вода/0,5% муравьиная кислота; В = EtOH/+0,5% муравьиной кислоты; 5% В 1 ОК, от 5% В до 40 В 15 ОК) давала указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (250 мг, чистота 95 %, выход 24 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.72$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 683.7$ $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.12-7.27 (m, 2H), 6.76-6.86 (m, 2H), 3.91-4.08 (m, 4H), 3.39-3.82 (m, 16H), 2.55-3.27 (m, 18H), 0.99-1.28 (m, 9H).

Стадия 6

2-[7-(1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат гадолиния



2,2'-{4-[1-Этокси-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}диуксусную кислоту (250 мг, 366 мкмоль) и Gd₂O₃ (59.7 мг, 165 мкмоль) в воде (5 мл) перемешивали в течение 18 ч при 105°C в обжимном герметизируемом реакционном флаконе, после чего температуру повышали до 120°C и выдерживали в течение еще 18 ч. Смесь обрабатывали Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), и перемешивали в течение 1 ч, после чего смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% за 25 мин., 100% В 10 мин.) с

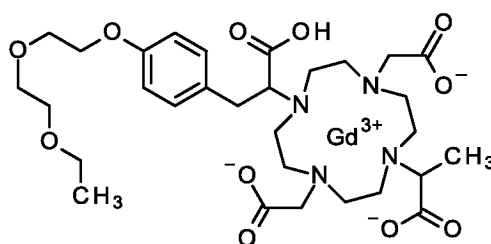
получением двух диастереомеров. Диастереомер 1 (40 мг, выход 13 %) и Диастереомер 2 (130 мг, выход 42 %).

Диастереомер 1:

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.61$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 398.6$ $[M+2H]^{++}$, 796.4 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 6

2-[7-(1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат гадолиния



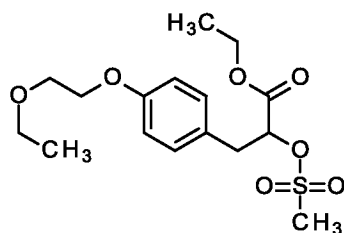
Диастереомер 2 соединения Примера 5 - 130 мг (чистота 95 %).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.63$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 398.7$ $[M+2H]^{++}$, 796.4 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 7

Стадия 1

этил-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



Этил-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-гидроксипропаноат (5.39 г, 19.1 ммоль, **Промежуточное соединение 6**) и ТЕА (5.9 мл, 42 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (56 мл) в атмосфере N_2 при $0-5^\circ C$. К смеси по каплям добавляли $MsCl$ (1.6 мл, 21 ммоль; [124-63-0]) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь затем добавляли к раствору $NaHCO_3$ (50% насыщ. водн.), и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), объединенные органические слои промывали раствором $NaCl$ (насыщ. водн.), сушили над

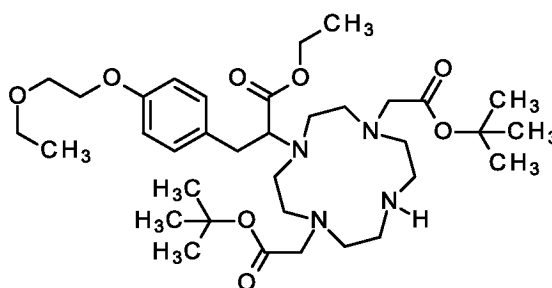
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6.96 г, чистота 90 %, выход 91 %).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.15 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 378.3 [M+NH₄⁺]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 - 1.18 (m, 6H) 3.02 (s, 3H) 3.04 - 3.10 (m, 2H) 3.49 (q, 2H) 3.64 - 3.70 (m, 2H) 4.02 - 4.07 (m, 2H) 4.13 (q, 2H) 5.26 (dd, 1H) 6.85 - 6.90 (m, 2H) 7.14 - 7.19 (m, 2H).

Стадия 2

10 этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутоксипропанойл)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]пропаноат

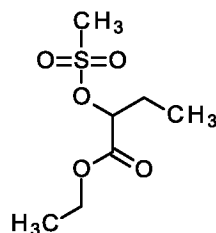


15 ди-*трет*-Бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетат (4.51 г, 11.2 ммоль, [162148-48-3]), рацемический этил-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (4.46 г, 12.4 ммоль) и K₂CO₃ (3.42 г, 24.8 ммоль) в MeCN (31 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали, твердое вещество промывали EtOH, органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (8.40 г, 57% продукта согласно ИДСР
20 обнаружению).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.26 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 665.8 [M+H⁺]⁺.

Стадия 3

этил-2-[(метансульфонил)окси]бутаноат

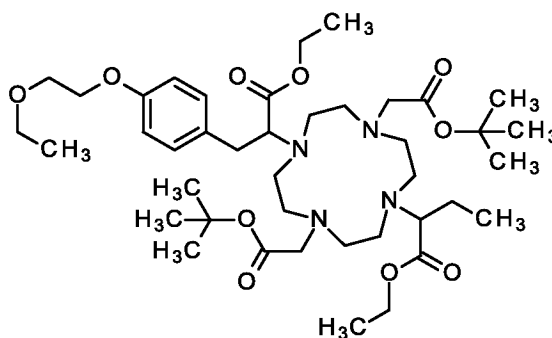


Этил-2-гидроксипропаноат (5.00 г, 37.8 ммоль, [52089-54-0]) и TEA (12 мл, 83 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (110 мл) в атмосфере N₂ при 0-5°C. К смеси по каплям добавляли MsCl (3.2 мл, 42 ммоль; [124-63-0]) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь затем добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.), и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), объединенные органические слои промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8.21 г, выход 103 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.93 (t, 3H) 1.22 (t, 3H) 1.71 - 1.95 (m, 2H) 3.25 (s, 3H) 4.19 (dtt, 2H) 5.05 (dd, 1H).

Стадия 4

этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-{(2SR)-1-этокси-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-1-оксопропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат

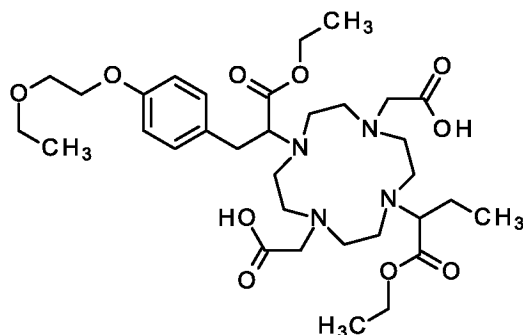


Этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]пропаноат, Стадия 2, (4.20 г, 6.32 ммоль), этил-2-[(метансульфонил)окси]бутаноат (2.12 г, 10.1 ммоль) и K₂CO₃ (1.75 г, 12.6 ммоль) в MeCN (21 мл) перемешивали в течение 24 ч при 80°C. Затем смесь фильтровали, твердое вещество промывали EtOH, органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (6.50 г).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.28 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 779.9 [M+H]⁺.

Стадия 5

2,2'-(4-{1-этоксипропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазабициклододекан-1,7-диил)диуксусная кислота



5

Этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутоксипропан-2-ил)-7-{1-этоксипропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазабициклододекан-1-ил]пропанойная кислота (6.50 г, 8.34 ммоль) и муравьиную кислоту (110 мл) перемешивали вместе в течение ночи при 70°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и ОФ-хроматография (Biotage SNAP Ultra C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.) давала указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (1.21 г, чистота 95 %, выход 22 % за 5 стадий).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.76$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 665.7$ [M+H]⁺.

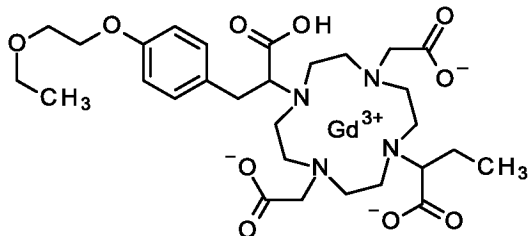
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц): δ (м.д.) 7.17-7.24 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 4H), 3.74 (dd, $J = 9.4, 6.4$ Гц, 0.6H), 3.66 (t, $J = 4.7$ Гц, 2H), 3.63 (br dd, $J = 9.0, 6.4$ Гц, 0.5H), 3.48 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.31-3.41 (m, 4H), 2.58-3.28 (m, 19H), 1.64-1.78 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 3H), 1.03-1.13 (m, 6H), 0.81-0.89 (m, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 151 МГц): δ (м.д.) 171.5/171.4, 170.7/170.7, 167.9/168.7 (br. 2C), 156.7, 130.3/130.2 (2C), 129.4/129.5, 113.8/113.8 (2C), 68.1, 66.7, 65.4, 65.3/65.2, 64.1 (br), 59.7/59.7, 59.6/59.7, 55.3/54.4 (2C), 52.4/52.7 (2C), 52.0 (br, 2C), 45.9/45.7 (2C), 45.5 (br, 2C), 33.5/33.3, 21.5/21.3, 14.8, 14.0, 13.9, 13.8, 10.7/10.7.

25

Стадия 6

2-[7-{1-карбокси-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат гадолиния



5

2,2'-(4-{1-Этокси-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-1-оксопропан-2-ил}-10-[1-этокси-1-оксобутан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусную кислоту (1.21 г, 1.81 ммоль), Gd_2O_3 (296 мг, 817 мкмоль) и воду перемешивали вместе и нагревали при $105^\circ C$ в течение 24 ч в обжимном герметизируемом флаконе, после чего смесь нагревали при $120^\circ C$ в течение еще 6 ч. Смесь обрабатывали Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), перемешивали в течение 1 ч, после чего фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомерных смесей. Фракция 1 (**Пример 7**, 575 мг, выход 41 %) и Фракция 2 (74 мг, выход 5 %).

15

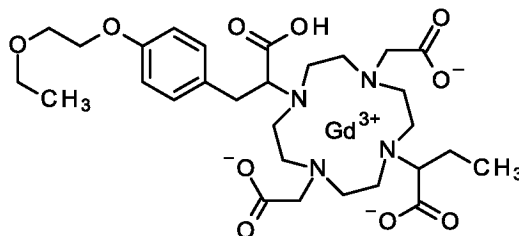
Фракция 1

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.58$ мин. (24% ДМД) и 0.63 мин. (74% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 383.7 [M+2H]^{++}$, $766.4 [M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

20

Пример 8

2-[7-{1-карбокси-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-
бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат
гадолиния



5

Фракция 2 – Стадия 6 Пример 7

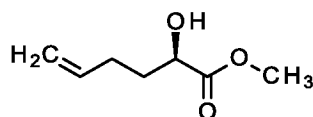
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.63$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 383.7$ $[M+2H]^{++}$, 766.4 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

10

Пример 9

Стадия 1

метил (2R)-2-гидроксигекс-5-еноат



Смесь комплекса бромид меди(I) - диметилсульфид (16.8 г, 81.8 ммоль; CAS-RN: [54678-23-8]) в ТГФ (80 мл) охлаждали до -70°C и по каплям обрабатывали хлоридом (проп-2-ен-1-ил)магния (150 ммоль, 74 мл 2.0 М раствора в ТГФ; CAS-RN: [2622-05-1]), поддерживая температуру от -70°C до -60°C . Смесь перемешивали при -70°C в течение еще 30 мин., после чего по каплям добавляли раствор метил (2R)-оксиран-2-карбоксилата (16.7 г, 164 ммоль; CAS-RN: [111058-32-3]) в ТГФ (70 мл), и перемешивание при -70°C продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь постепенно нагревали до КТ и гасили раствором NH_4Cl (насыщ. водн.). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc , органический слой два раза промывали водой и сушили с помощью Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и осторожно концентрировали при пониженном давлении (летучее вещество) с получением указанного в заголовке соединения (22.3 г, 100%).

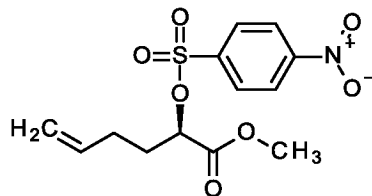
25

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.61$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 145.1$ $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2.05 - 2.11 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.01 - 4.07 (m, 1H), 4.94 - 5.05 (m, 2H), 5.41 (d, 1H), 5.75 - 5.85 (m, 1H).

Стадия 2

5 метил (2R)-2-[(4-нитробензол-1-сульфонил)окси]гекс-5-еноат



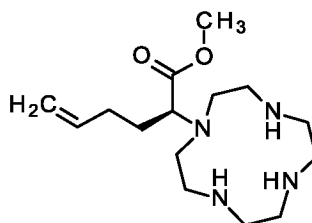
10 Раствор сырого метил (2R)-2-гидроксигекс-5-еноата (16.3 г, 113 ммоль) в сухом толуоле (210 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали 4-нитробензол-1-сульфонилхлоридом (27.6 г, 125 ммоль) и TEA (32 мл, 227 ммоль; [121-44-8]).
15 Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток вносили в EtOAc, образовавшийся осадок отфильтровывали (отбрасывали) и промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное сырое вещество очищали с помощью хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP Si 340 г, элюирование смесью гексан-EtOAc, от 0:1 до 7:3) с получением указанного в заголовке соединения (7.2 г, 18%).

20 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1.17$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 330.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.84 - 1.92 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.89 - 4.96 (m, 2H), 5.11 (t, 1H), 5.64 - 5.74 (m, 1H), 8.20 - 8.24 (m, 2H), 8.45 - 8.49 (m, 2H).

Стадия 3

25 метил (2S)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)гекс-5-еноат



Раствор 1,4,7,10-тетраазациклододекана (3.45 г, 20.0 ммоль) в MeCN (25 мл) при КТ обрабатывали раствором метил (2R)-2-[(4-нитробензол-1-сульфонил)окси]гекс-5-еноата (3.3 г, 10 ммоль) в MeCN (15 мл) и K₂CO₃ (1.38 г, 10.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч и затем при КТ в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, промывали MeCN и 5 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вносили в EtOAc, промывали раствором NaOH (0.1 М водн.), раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения 10 (2.6 г, 39%).

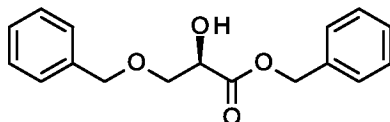
Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = -46.6^\circ \pm 0.24^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.19 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 299.1 [M+H]⁺, 150.1 [M+2H]²⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1.57 - 1.75 (m, 2H), 2.01 - 2.22 (m, 2H), 15 2.26 - 2.35 (m, 5H), 2.41 - 2.44 (m, 3H), 2.54 - 2.57 (m, 2H), 2.60 - 2.65 (m, 4H), 2.73 - 2.78 (m, 2H), 3.35 - 3.37 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 4.96 - 5.07 (m, 2H), 5.74 - 5.84 (m, 1H).

Стадия 4

бензил (2R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноат



20 Раствор (2R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропановой кислоты (2.00 г, 10.2 ммоль; [130111-08-9]) в фенолметаноле (1.3 мл, 12 ммоль; [100-51-6]) обрабатывали H₂SO₄ (конц. 54 мкл, 1.0 ммоль) при КТ, после чего смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь 25 охлаждали до КТ и разбавляли ДХМ. Органический слой промывали раствором NaHCO₃ (насыщ. водн.), концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество подвергали хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP Si 100 г, элюируя смесью ДХМ-гексан 7:3 с последующим элюированием смесью ДХМ- 30 MeOH 8:2) с получением указанного в заголовке соединения (1.75 г, 57%).

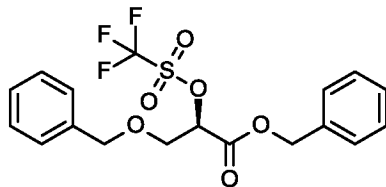
Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = 21.4^\circ \pm 0.58^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.10 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 304.1 [M+H₂O]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3.65 (dq, 2H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 10H).

Стадия 5

бензил (2R)-3-(бензилокси)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат



5

Раствор бензил (2R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноата (870 мг, 3.04 ммоль) в ДХМ (10 мл) охлаждали до -70°C и по каплям обрабатывали 2,6-диметилпиридином (150 ммоль, 410 мкл; [108-48-5]) и затем ангидридом трифторметансульфоновой кислоты (570 мкл, 3.3 ммоль; [358-23-6]). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, затем нагревали до -40°C и перемешивали в течение 2 ч, и в заключение нагревали до -20°C и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли МТВЕ при 0°C, образовавшийся осадок отфильтровывали (отбрасывали) и промывали МТВЕ. Фильтрат промывали водой и 0.1 М водным раствором HCl, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное сырое указанное в заголовке соединение (1.3 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

10

15

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.46 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 436.2 [M+H₂O]⁺.

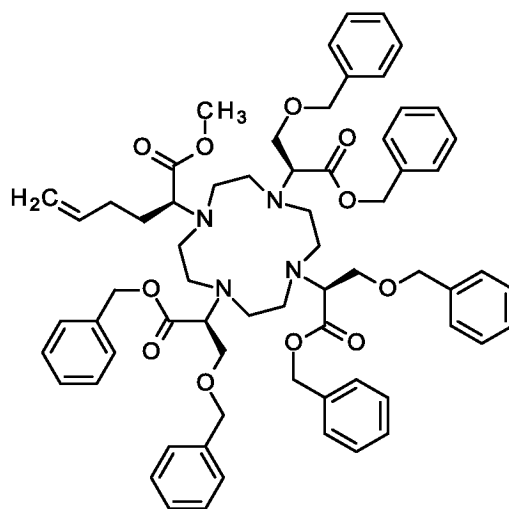
20

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3.95 (dq, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.55 - 5.57 (m, 1H), 7.22 - 7.25 (m, 2H), 7.31 - 7.39 (m, 8H).

¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ [м.д.]: -78.12 (s, 3F).

Стадия 6

метил (2S)-2-{4,7,10-трис[(2S)-1,3-бис(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гекс-5-еноат

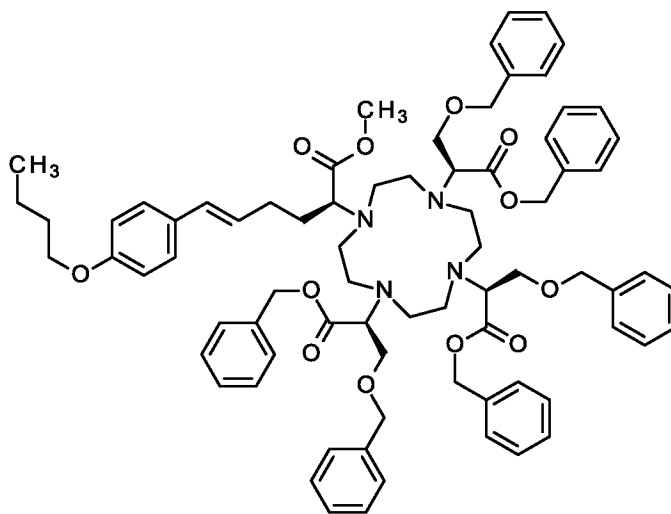


5 Суспензию метил (2S)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)гекс-5-еноата, **Стадия 3**, (206 мг, 690 мкмоль) в MeCN (5 мл) при КТ обрабатывали DIPEA (600 мкл, 3.5 ммоль; [7087-68-5]) и, по каплям, раствором сырого бензил (2R)-3-(бензилокси)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноата (1.3 г, 3.1 ммоль) в MeCN (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в
10 течение ночи, охлаждали до КТ и разбавляли водой. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2х), объединенные органические слои промывали раствором Na₂CO₃ (насыщ. водн.), фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в
15 заголовке соединения (1.08 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.40/1.46 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 1103.8 [M+H]⁺, 552.4 [M+2H]²⁺.

Стадия 7

метил (2S,5E)-6-(4-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-1,3-бис(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гекс-5-еноат

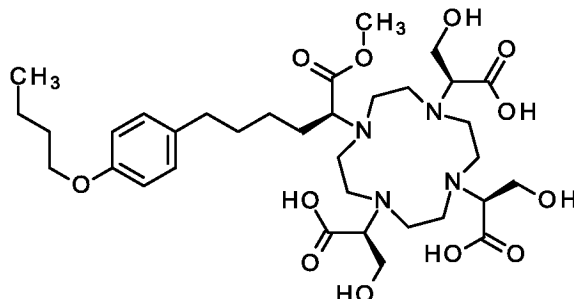


5 Смесь сырого метил (2S)-2-{4,7,10-трис[(2S)-1,3-бис(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гекс-5-еноата (1.00 г, 906 мкмоль) и 1-бром-4-бутоксифенола (170 мкл, 1.0 ммоль; [39969-57-8]) в MeCN (90 мл) дегазировали при пониженном давлении и помещали в атмосферу аргона. Добавляли TEA (2.5 мл, 18 моль; [121-44-8]), три-*o*-толилфосфин (99 мг, 330 мкмоль; [6163-58-2]) и ацетат палладия(II) (24 мг, 110 мкмоль; [3375-31-3]),
10 и смесь снова дегазировали при пониженном давлении и помещали в атмосферу аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, после чего добавляли дополнительное количество 1-бром-4-бутоксифенола (77 мкл, 0.45 ммоль) и ацетата палладия(II) (24 мг, 110 мкмоль) и перемешивание
15 продолжали в течение еще 24 ч. Смесь охлаждали до КТ, фильтровали через Celite™ и осадок на фильтре промывали MeCN. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток вносили в ДХМ и промывали водой. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и сырое вещество подвергали хроматографии на Biotage
20 Isolera™ (SNAP Si – 100 г, элюируя смесью ДХМ-гексан 1:1 с последующим элюированием смесью ДХМ-MeOH 85:15) с получением указанного в заголовке соединения (866 мг, 46%).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.57 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 626.5 [M+2H]²⁺.

Стадия 8

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(2S)-6-(4-бутоксифенил)-1-метокси-1-оксогексан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропановая кислота)



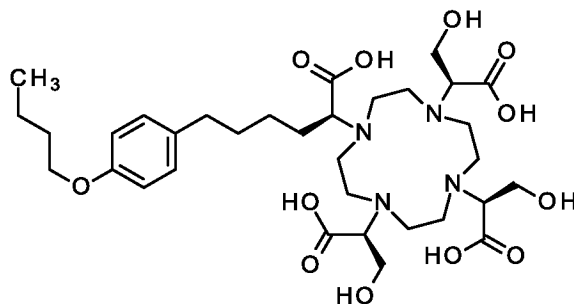
5

Метил (2S,5E)-6-(4-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-1,3-бис(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гекс-5-еноат (850 мг, 679 мкмоль) помещали в стальной автоклав в атмосферу аргона и растворяли в смеси 3:1 MeOH и ТГФ (28 мл). Добавляли Pd на древесном угле (180 мг, чистота 10%, 170 мкмоль, 0.25 экв.; [7440-05-3]), и реакционную смесь нагревали при 80°C под давлением H₂ 40 бар в течение 30 ч с получением максимального давления 42 бар. Поскольку превращение не было полным, добавляли дополнительное количество Pd на древесном угле (180 мг, чистота 10%, 170 мкмоль, 0.25 экв.), и смесь нагревали при 80°C под давлением H₂ 40 бар в течение еще 40 ч. Автоклав охлаждали до КТ, давление сбрасывали, и реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (20 мл) и ТГФ (20 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (672 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.92 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 713.6 [M+H]⁺, 357.3 [M+2H]²⁺.

Стадия 9

(2S)-6-(4-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гексановая кислота

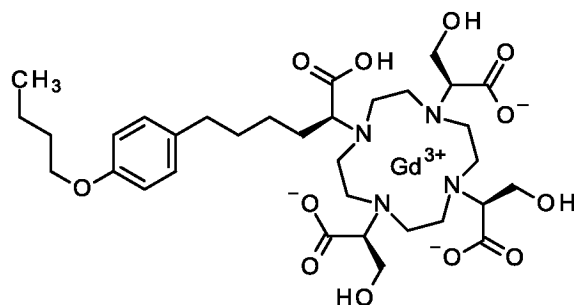


5 Раствор сырой (2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(2S)-6-(4-бутоксифенил)-1-метокси-1-оксогексан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропановой кислоты) (670 мг, 940 мкмоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывали раствором NaOH (2 М. водн. 5.0 экв., 2.4 мл, 4.7 ммоль) при КТ в течение ночи. Реакционную смесь доводили до pH 7 путем добавления раствора HCl (2М водн.) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате водный слой промывали ДХМ (2х), концентрировали до объема 4 мл и подвергали хроматографии на Biotage Isolera™ (SNAP Si-C18 – 60 г, элюирование смесями вода-MeCN, от 1:0 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (7.3 мг).

15 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.87 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 699.5 [M+H]⁺, 350.4 [M+2H]²⁺.

Стадия 10

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-5-(4-бутоксифенил)-1-карбоксипентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропанат) гадолиния



Раствор (2S)-6-(4-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}гексановой кислоты (7.3 мг,

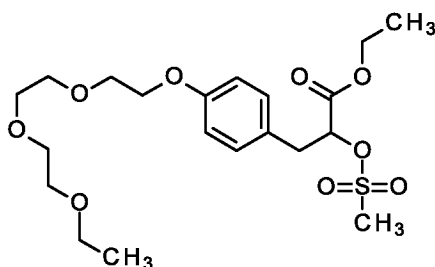
10 мкмоль) в воде (1 мл) обрабатывали Gd_2O_3 (0.49 экв., 1.9 мг, 5.1 мкмоль; [12064-62-9]) и перемешивали при 105°C в течение 44 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, обрабатывали избытком хелатообразующей смолы Chelex100™ (натриевая форма, промытая) (значение pH доводили путем добавления муравьиной кислоты до pH 9 - 5), смолу отфильтровывали и 5 фильтрат лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (5.1 мг, 52%).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.96-0.99$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 854.4$ $[M+H]^+$, 427.7 $[M+2H]^{2+}$.

10 **Пример 10**

Стадия 1

этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-
[(метансульфонил)окси]пропаноат



15 Рацемический этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-
гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 7**, 2.34 г, 6.32 ммоль) и ТЕА
(1.9 мл, 14 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (21 мл) в атмосфере N_2 при
0-5°C. К смеси по каплям добавляли $MsCl$ (540 мкл, 6.9 ммоль; [124-63-0]) и
перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь затем добавляли к раствору
20 $NaHCO_3$ (50% насыщ. водн.), и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ
(3х), объединенные органические слои промывали раствором $NaCl$ (насыщ.
водн.), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном
давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (2.97 г, выход
99%).

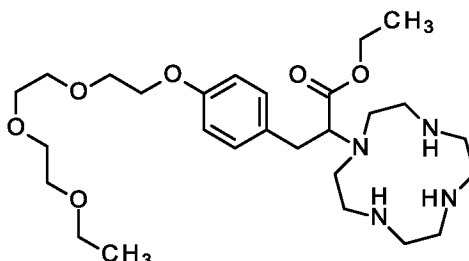
25 ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1.17$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 466.2$ $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1.09 (t, 3H) 1.36 (s, 9H) 3.00 - 3.08 (m,
4H) 3.38 - 3.48 (m, 2H) 3.44 - 3.47 (m, 2H) 3.49 - 3.55 (m, 4H) 3.56 - 3.59 (m, 2H)

3.69 - 3.77 (m, 2H) 4.03 - 4.08 (m, 2H) 5.05 - 5.16 (m, 1H) 6.84 - 6.94 (m, 2H) 7.14 - 7.25 (m, 2H).

Стадия 2

5 этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

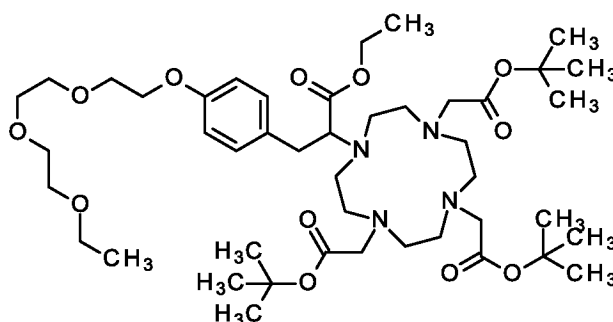


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (384 мг, 2.23 ммоль), рацемический этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (1.00 г, 2.23 ммоль), K_2CO_3 (308 мг, 2.2 ммоль) и MeCN (6.2 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при $55^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH, и органические фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде рацемата (1.46 г, 61% продукта согласно ИДСР).

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.55$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 525.3$ $[M+H]^+$.

Стадия 3

этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат



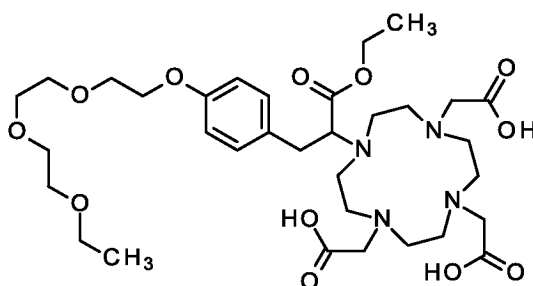
20 Рацемический этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (1.40 г, 2.67 ммоль) растворяли в MeCN (13 мл) и добавляли K_2CO_3 (3.13 г, 22.7 ммоль; [584-08-7]). В атмосфере N_2 по каплям добавляли *tert*-бутил бромацетат (1.4 мл, 9.3 ммоль, [5292-43-3])

в MeCN (3.8 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH и объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (2.40 г, выход 104 %).

5 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.13$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 867 [M+H]^+$.

Стадия 4

2,2',2''-{10-[1-этоксипропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусная кислота



10

Рацемический этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксипропан-2-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (2.30 г, 2.65 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (15 мл, 400 ммоль; [64-18-6]) в течение ночи при 50°C. Растворитель удаляли при 15 пониженном давлении и указанное в заголовке соединение очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 60 г, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 100% В за 12 ОК, 50 мл/мин), получая рацемат (614 мг, выход 33 % за 4 стадии).

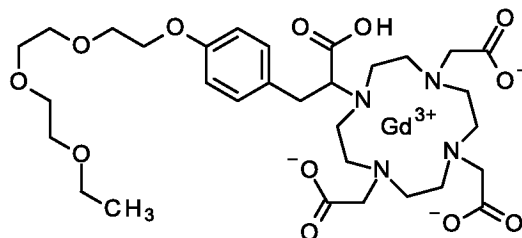
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.67$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 700 [M+H]^+$.

20 ^1H ЯМР (D_2O , 400 МГц): δ (м.д.) 7.31 (br d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 4.26 (br dd, $J = 10.0, 4.7$ Гц, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 3.91-4.10 (m, 4H), 3.81-3.89 (m, 4H), 3.52-3.75 (m, 13H), 2.74-3.51 (m, 17H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

25 ^{13}C ЯМР (D_2O , 101 МГц): δ (м.д.) 174.7, 173.0, 170.1, 169.5, 156.9, 130.8 (2C), 129.8, 115.0 (2C), 69.8, 69.7, 69.6, 69.1, 69.0, 67.3, 66.7, 62.0 (2C), 56.8, 56.4, 52.9, 52.5, 51.1 (2C), 49.9, 49.0 (br), 46.7 (br), 45.8, 44.2, 34.2 (br), 14.1, 13.4.

Стадия 5

2,2',2''-[10-[1-карбокситетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



5

Рацемическую

2,2',2''-[10-[1-этокситетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}фенил)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-

тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусную кислоту (600 мг, 859 мкмоль), Gd₂O₃ (140 мг, 386 мкмоль) и воду (8.8 мл) перемешивали при 120°C в течение 24 ч. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), значение pH довели до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Выполнение фильтрования и очистки с использованием ОФ C18 хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) давало указанное в заголовке рацемическое соединение (607 мг, чистота 95 %, выход 81 %).

10

15

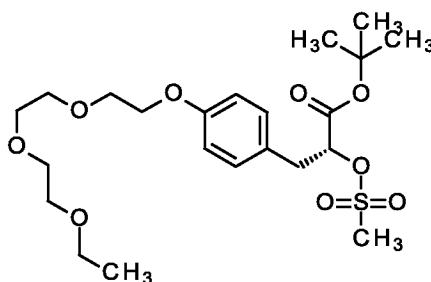
ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.62 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 413.6 [M+2H]⁺⁺, 826.3 [M+H]⁺. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

20

Пример 11

Стадия 1

трет-бутил (2R)-3-(4-{2-[2-(2-этокситетраазамакрододекан-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}фенил)-2-[(метилсульфонил)окси]пропанат



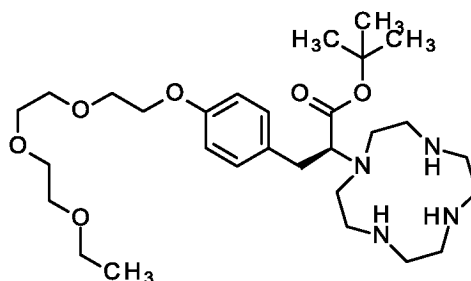
трет-Бутил (2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 8**, 811 мг, 2.04 ммоль) и ТЕА (620 мкл, 4.5 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (6.8 мл) при 0 – 5 °С в атмосфере N₂, к смеси по каплям добавляли MsCl (170 мкл, 2.2 ммоль; [124-63-0]) и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Смесь затем добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.), и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3х), объединенные органические слои промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (1.02 г, чистота 95 %, выход 100 %).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.27 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 494.2 [M+NH₄]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1.09 (t, 3H) 1.36 (s, 9H) 2.97 - 3.11 (m, 5H) 3.37 - 3.47 (m, 4H) 3.48 - 3.55 (m, 4H) 3.55 - 3.60 (m, 2H) 3.68 - 3.75 (m, 2H) 4.03 - 4.08 (m, 2H) 5.08 - 5.14 (m, 1H) 6.84 - 6.92 (m, 2H) 7.16 - 7.21 (m, 2H).

Стадия 2

трет-бутил (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

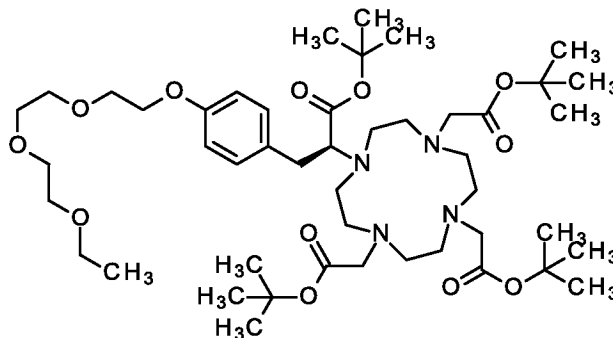


трет-Бутил (2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (1.02 г, 2.14 ммоль) и 1,4,7,10-тетраазациклододекан (402 мг, 2.33 ммоль) нагревали и перемешивали в течение ночи при 55°С в атмосфере N₂ в MeCN (18 мл) с последующим перемешиванием в течение 6 ч при 65°С, и с последующим перемешиванием в течение 18 ч при 70°С. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (1.18 г, 67% продукта согласно ИДСР).

ЖХ-МС (Метод 5): R_t = 0.69 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 553.9 [M+NH₄]⁺.

Стадия 3

трет-бутил (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат



5

трет-Бутил (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (1.18 г, 2.13 ммоль) и MeCN (22 мл) перемешивали в атмосфере N₂. Добавляли DIPEA (1.9 мл, 11 ммоль; [7087-68-5]) с последующим добавлением *трет*-бутил бромацетата (1.1 мл, 7.5 ммоль) в MeCN (370 мкл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в EtOAc и органическую фазу промывали водой, раствором NaHCO₃ (водн.), раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (2.87 г, 41% продукта согласно ИДСР).

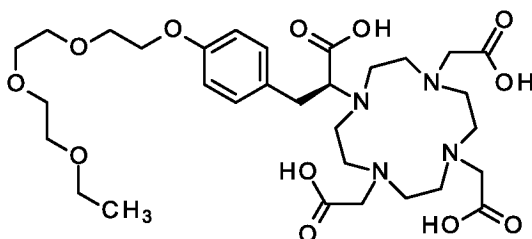
15

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.17 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 895.4 [M+H]⁺.

Стадия 4

(2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота

20



трет-Бутил (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (2.87 г, 3.21 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 4 ч в

муравьиной кислоте (41 мл). Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage C18 / 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (337 мг, чистота 95 %, выход 16 %).

Удельное вращение: $-2.4^\circ \pm 0.3$ (C=1, MeOH, 20°C, 589 нм).

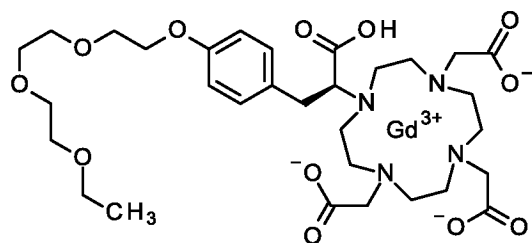
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.62$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 671.3$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.20 (br d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.25-3.64 (m, 18H), 2.54-3.19 (m, 18H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

¹³C ЯМР (DMCO-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 172.1, 171.3, 169.7 (br, 2C), 156.9, 130.5 (2C), 130.4, 114.1 (2C), 69.9, 69.9, 69.8, 69.2, 69.0, 67.0, 65.6, 65.1 (br), 55.2 (br), 54.9 (br, 2C), 51.7 (br, 2C), 51.5 (br, 2C), 49.1 (br, 2C), 46.8 (br, 2C), 32.8 (br), 15.2.

Стадия 5

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



(2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту (339 мг, 505 мкмоль), Gd₂O₃ (82.4 мг, 227 мкмоль) и воду (5.2 мл) перемешивали при 105°C в течение ночи в обжимном герметизируемом флаконе с последующим перемешиванием в течение еще 5 ч при 120°C. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), значение pH доводили до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Выполнение фильтрования и очистки с использованием ОФ-хроматографии (Biotage C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до

50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) давало указанное в заголовке соединение (307 мг, чистота 95 %, выход 74 %).

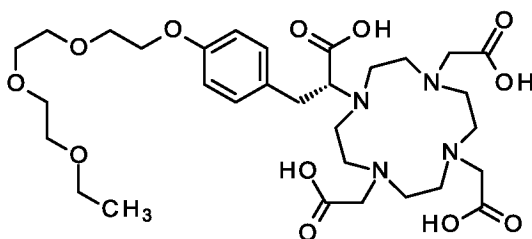
Удельное вращение: 14.9° (с=1, MeOH, 20°C, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.64 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = m/z = 413.6 [M+2H]⁺⁺, 826.4 [M+H]⁺. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 12

Стадия 1

10 (2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота



15 (2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту получали аналогично (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановой кислоте (**Пример 11 – Стадия 4**) из *трет*-бутил (2S)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-гидроксипропаноата (**Промежуточное соединение 9**), обеспечивающего получение указанного в заголовке соединения (310 мг, общий выход за 4 стадии 16 %).

20 Удельное вращение: 1.7° ± 0.53 (с=1, MeOH, 20°C, 589 нм).

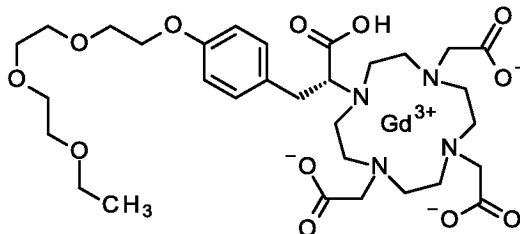
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.61 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 671.3 [M+H]⁺.

25 ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.11-7.23 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.36-3.62 (m, 17H), 2.53-3.14 (m, 18H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 172.1 (br), 171.3 (br), 169.7 (br, 2C), 156.9, 130.5 (2C), 130.4, 114.1 (2C), 69.9, 69.9, 69.8, 69.2, 69.0, 67.0, 65.6, 65.1 (br), 55.2 (br), 54.9 (br, 2C), 51.7 (br, 2C), 51.5 (br, 2C), 49.1 (br, 2C), 46.8 (br, 2C), 32.8 (br), 15.2.

Стадия 2

2,2',2''-{10-[1R)-1-карбокситетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



5

(2R)-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту (305 мг, 455 мкмоль), Gd_2O_3 (74.2 мг, 205 мкмоль) и воду (4.6 мл), перемешивали при 105°C в течение ночи в обжимном герметизируемом флаконе с последующим перемешиванием при 120°C еще в течение 5 ч. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), значение pH доводили до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Выполнение фильтрования и очистки с использованием ОФ-хроматографии (Biotage C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В, за 25 мин., 100% В 10 мин.) давало указанное в заголовке соединение (292 мг, чистота 100 %, выход 78 %).

15

Удельное вращение: -13.7° ($c=1$, MeOH, 20°C, 589 нм).

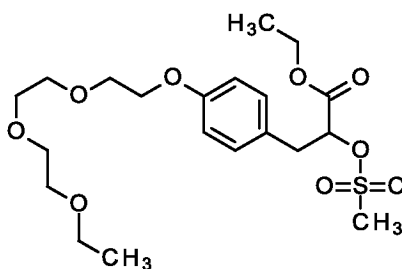
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.64$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 413.7$ $[M+2H]^{++}$, 826.4 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

20

Пример 13

Стадия 1

этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



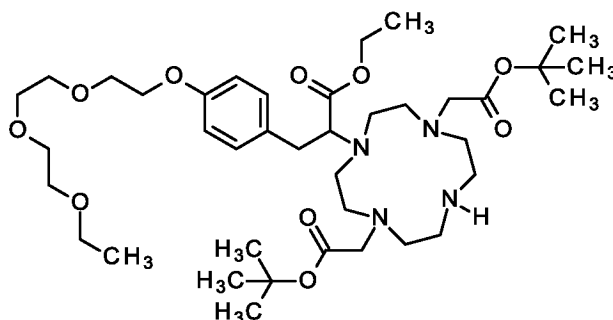
25

Рацемический этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 7**, 2.34 г, 6.32 ммоль) и ТЕА (1.9 мл, 14 ммоль; [121-44-8]) перемешивали в ТГФ (21 мл) при 0-5°C. В атмосфере N₂ по каплям добавляли MsCl (540 мкл, 6.9 ммоль; [124-63-0]), смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) с последующим экстрагированием с помощью МТВЕ (3х), органические фазы объединяли и промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 2х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.97 г, чистота 95 %, количественный).

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.17 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 466.2 [M+NH₄]⁺.

Стадия 2

этил 2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пропаноат

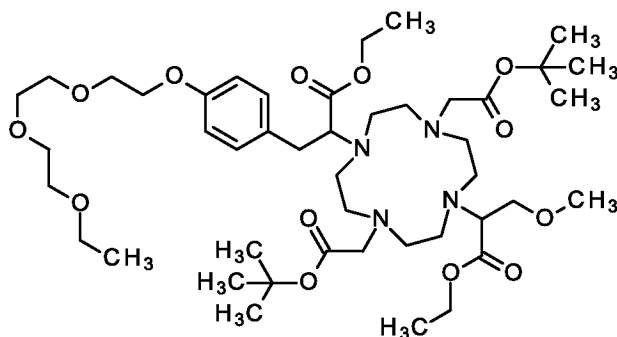


Рацемический этил-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (2.79 г, 6.22 ммоль), ди-*трет*-бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетат (2.27 г, 5.65 ммоль, [162148-48-3]), K₂CO₃ (1.56 г, 11.3 ммоль) и MeCN (51 мл) перемешивали вместе в реакционном сосуде при 70°C в атмосфере N₂ в течение 4 д. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (3.60 г, 50% продукта согласно ИДСР обнаружению).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.25 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 753.8 [M+H]⁺.

Стадия 3

этил-2-{4,10-бис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-7-[1-этокси-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-метоксипропаноат



5

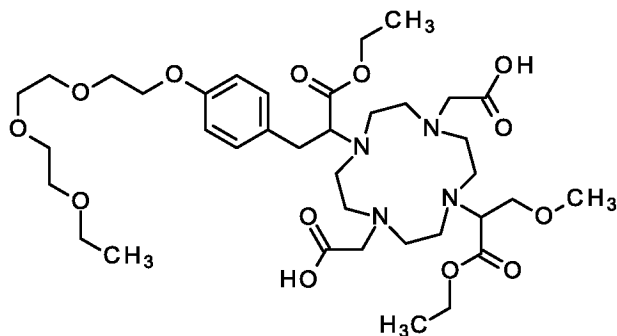
Этил-2-[4,10-бис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)пропаноат (1.80 г, 2.39 ммоль), этил-2-[(метансульфонил)окси]-3-метоксипропаноат (**Промежуточное соединение 25**, 1.24 г, 5.50 ммоль), K_2CO_3 (661 мг, 4.78 ммоль; [584-08-7]) и MeCN (9 мл), перемешивали в течение 24 ч при 80°C. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH, органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (2.74 г).

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.10 - 1.17$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 884.0$ $[M+H]^+$.

Стадия 5

2,2'-{4-[1-этокси-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-этокси-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}диуксусная кислота

20



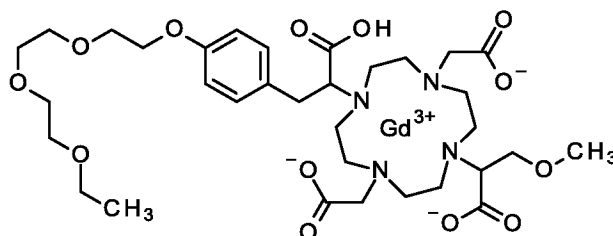
Сырой этил-2-{4,10-бис(2-*трет*-бутоксипропан-2-ил)-7-[1-этокси-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-метоксипропаноат (2.73 г, 3.09 ммоль) перемешивали с муравьиной кислотой (40 мл) в течение 4 ч при 70°C. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с последующей очисткой с помощью ОФ-хроматографии (Biotage, SNAP C18 50 г, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (229 мг, выход 10 % за 5 стадий).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.76$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 771.8$ [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.10-7.31 (m, 2H), 6.76-6.86 (m, 2H), 3.61-4.16 (m, 12H), 3.37-3.60 (m, 14H), 3.21 (s, 3H), 2.53-3.13 (m, 18H), 0.97-1.25 (m, 9H).

Стадия 6

2-{7-[1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-метоксипропаноат гадолиния



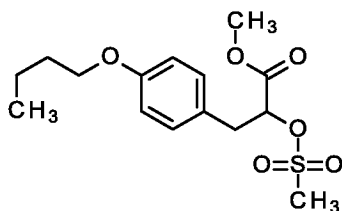
Диастереомерную смесь, 2,2'-{4-[1-этокси-3-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-этокси-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}диуксусную кислоту, (220 мг, 285 мкмоль), Gd₂O₃ (46.6 мг, 128 мкмоль) и воду (2.9 мл) перемешивали в течение 24 ч при 120°C. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), значение pH довели до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Выполнение фильтрования и очистки с использованием ОФ-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) давало указанную в заголовке рацемическую диастереомерную смесь (45.1 мг, выход 18 %).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.65$ мин. (диастереомер 1, 72% УФ), 0.69 мин. (диастереомер 2, 27 % УФ); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 435.7 [M+2H]^{++}$; 870.5 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

5 **Пример 14**

Стадия 1

метил-3-(4-бутоксифенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



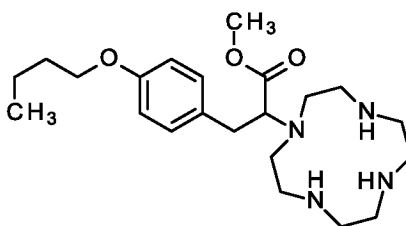
10 Рацемический метил-3-(4-бутоксифенил)-2-гидроксипропаноат
(Промежуточное соединение 10, 919 мг, 3.64 ммоль), ТЕА (1.1 мл, 8.0 ммоль; [121-44-8]) и ТГФ (11 мл) перемешивали при 0-5°C в атмосфере N₂. По каплям добавляли MsCl (310 мкл, 4.0 ммоль; [124-63-0]), смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) с последующим экстрагированием с помощью МТВЕ (3х), органические
15 фазы объединяли и промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 2х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.25 г, выход 99 %).

ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1.29$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 348.2 [M+NH_4]^+$.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.92 (t, 3H) 1.35 - 1.47 (m, 2H) 1.63 - 1.71 (m, 2H) 2.93 - 3.17 (m, 5H) 3.68 (s, 3H) 3.83 - 3.95 (t, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.86 (d, 2H) 7.15 (d, 2H).

Стадия 2

25 метил-3-(4-бутоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

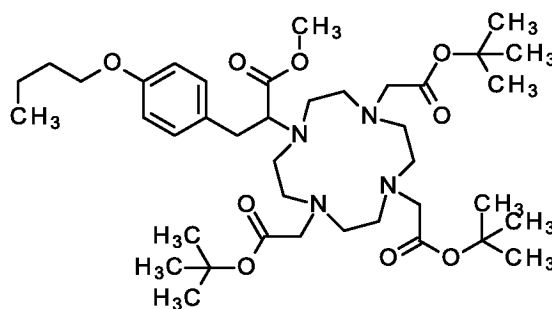


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (1.30 г, 7.57 ммоль) растворяли в MeCN (28 мл), добавляли K₂CO₃ (836 мг, 6.1 ммоль) и рацемический метил-3-(4-бутоксифенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (2.00 г, 6.05 ммоль) в MeCN (8.0 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при 55°C. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH, органические фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (2.49 г). Присутствие соответствующего сложного этилового эфира также было обнаружено в сыром продукте.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.67 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 407.3 [M+H]⁺.

Стадия 3

метил-3-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат

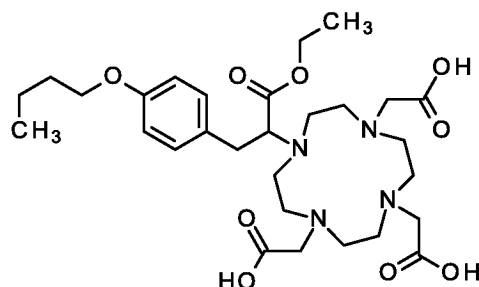


Сырой метил-3-(4-бутоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (2.49 г, 6.12 ммоль) растворяли в MeCN (24 мл) добавляли K₂CO₃ (7.19 г, 52.1 ммоль; [584-08-7]), и в атмосфере N₂ по каплям добавляли *трет*-бутил бромацетат (3.2 мл, 21 ммоль), растворенный в MeCN (7.9 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ, смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH и объединенные органические фракции концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (5.12 г). Присутствие соответствующего сложного этилового эфира также было обнаружено в сыром продукте, предположительно в результате длительного контакта с этанолом во время обработки реакционной смеси.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.38 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 749.5 [M+H]⁺.

Стадия 4

2,2',2''-{10-[3-(4-бутоксифенил)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусная кислота



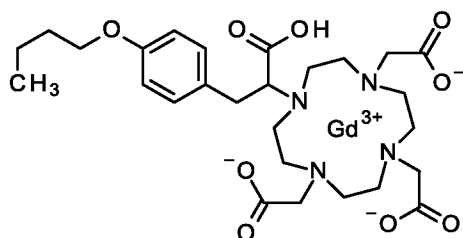
5 Сырой метил-3-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (5.12 г, 6.84 ммоль, также содержащий соответствующий сложный этиловый эфир) перемешивали с муравьиной кислотой (88 мл) при 70°C в течение 4 ч, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка с использованием ОФ-хроматографии
10 (Biotage Ultra C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) давала указанное в заголовке соединение (262 мг, выход за 4 стадии 6 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.79$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 595.3$ $[M+H]^+$.

15 ^{13}C ЯМР (DMCO- d_6 , 101 МГц): δ (м.д.) 171.1, 171.0 (br), 169.7 (br, 2C), 157.3, 130.5 (2C), 129.6, 114.1 (2C), 67.0, 64.7 (br), 59.9, 55.2 (br), 55.0 (br, 2C), 51.6 (br, 2C), 51.3 (br, 2C), 49.1 (br, 2C), 46.8 (br, 2C), 33.7 (br), 30.9, 18.8, 14.2, 13.8.

Стадия 5

20 2,2',2''-{10-[2-(4-бутоксифенил)-1-карбоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



Рацемическую 2,2',2''-{10-[3-(4-бутоксифенил)-1-этокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусную кислоту (253 мг, 425 мкмоль), Gd_2O_3 (69.4 мг, 191 мкмоль) и воду (4.3 мл) перемешивали при

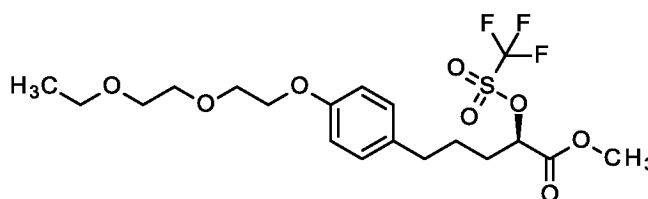
105°C в течение 3 д. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), значение pH довели до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.), и смесь перемешивали в течение 1 ч, проверяя, что эта смесь не содержит гадолиния. Выполнение фильтрования и очистки с использованием ОФ-хроматографии (Biotage Ultra C18 12 г, 12 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) давало указанное в заголовке соединение (196 мг, 64%).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.75$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 361.7$ $[M+2H]^{++}$, 722.3 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 15

Стадия 1

метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноат



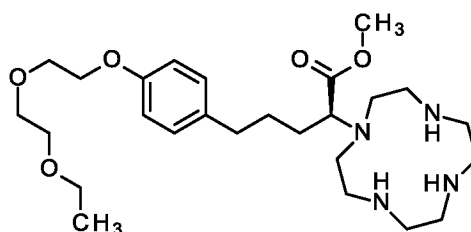
Промежуточное соединение 12, метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат, (5.00 г, 14.7 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл), помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до -60°C. Добавляли лутидин (2.1 мл, 18 ммоль; [108-48-5]) с последующим добавлением по каплям ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (15 мл, 1.0 M в ДХМ, 15 ммоль; [358-23-6]) при -60°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем ей давали нагреться до припл. 8°C. Для осаждения трифлата лутидина добавляли диэтиловый эфир, смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали диэтиловым эфиром. Объединенные фильтраты экстрагировали водой и HCl (1 M, водн.), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Получали 6.97 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде красноватого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

¹⁹F ЯМР (CDCl₃, 377 МГц): δ (м.д.) -76.04 (s).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.03-7.07 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 2H), 5.12 (t, $J = 6.1$ Гц, 1H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.54 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.56-2.65 (mc, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H). Образец содержит 1.1 экв. (15%) диэтилового эфира: 3.48 (q, $J = 7.1$ Гц, 0.48H), 1.21 (br t, $J = 7.0$ Гц, 0.69H).

Стадия 2

метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат

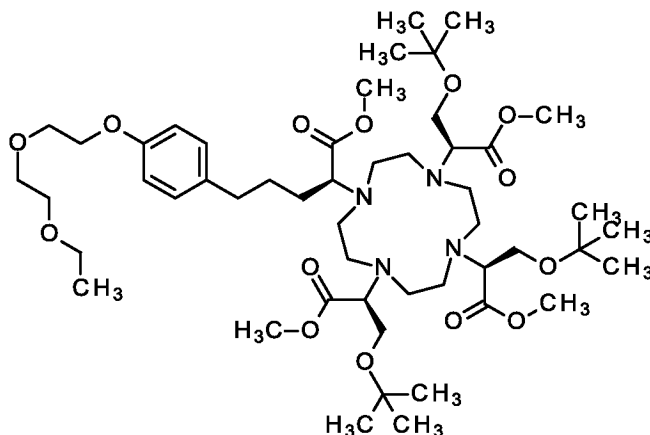


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (10.1 г, 58.8 ммоль, прибл. 5 экв.) растворяли в хлороформе (100 мл) и добавляли DIPEA (2.0 мл, 12 ммоль; [7087-68-5]) и раствор метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата (6.94 г) в хлороформе (25 мл).
Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь экстрагировали водой (3 x) для удаления избытка циклена, и насыщ. раствором NaCl, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,55 г) в виде оранжево-коричневого масла, часть которого непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.72$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3

метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат



5

Метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат (5.81 г, 11.7 ммоль) растворяли в MeCN (150 мл) и добавляли K₂CO₃ (5.68 г, 41.1 ммоль). По каплям добавляли раствор **Промежуточного соединения 26**, метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат, (13.3 г, чистота 90 %, 38.8 ммоль) в MeCN (50 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали (MeCN) и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток, 30,90 г, абсорбировали на Isolute™ и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 400 г, 100 мл/мин, 254 нм, А = вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 10% В 6 ОК, от 10% до 41% В за 8.8 ОК, 41% В 1.7 ОК, от 41% до 80% В за 11 ОК, 80% В 2.9 ОК). После лиофилизации получали две фракции указанного в заголовке соединения.

15

Фракция 1: 2.38 г

20

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.37 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 970 [M+H]⁺.

Фракция 2: 5.76 г

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.24 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 970 [M+H]⁺.

Удельное вращение: α_D²⁰ = +14.60° +/- 0.18° (c=1, MeOH).

25

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.17 мин. (91% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 485 [M + 2H]⁺⁺, 970 [M + H]⁺.

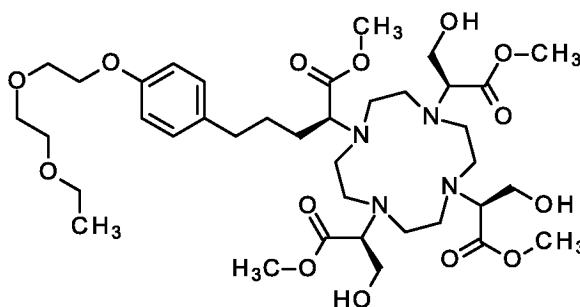
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 8.39 (s, 0.3H, формиат), 7.01-7.08 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H), 3.48-3.95 (m, 30H), 2.49-3.43 (m, 18H), 1.49-1.88 (m, 4H), 1.09-1.25 (m, 30H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ (м.д.) 173.4 (br), 171.9 (br, 3C), 157.5, 134.3, 129.6 (2C), 115.0 (2C), 74.4, 74.2 (2C), 71.3, 70.3, 70.2, 67.8, 67.1, 63.9 (br), 63.2 (br, 3C), 60.0 (br, 2C), 59.7 (br), 52.5, 52.2 (2C), 52.1 (br, 8C), 51.2, 35.2, 29.2, 27.8 (6C), 27.7 (3C), 15.6. Некоторые сигналы являются очень широкими, один атом C в пропиленовой цепи не наблюдается.

Общий выход, рассчитанный со стадии 1, составляет 74%.

10 Стадия 4

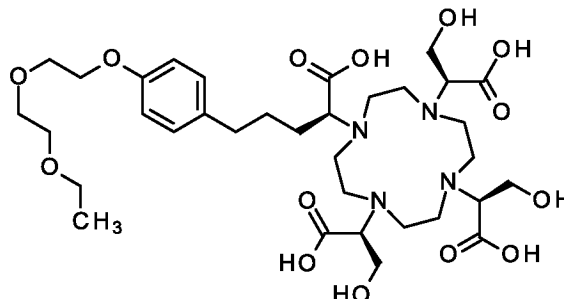
метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат



15 Метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-*трет*-бутоксид-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат (2.38 г, 2.46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (60 мл) и добавляли HCl (9.8 мл, 4 М в диоксане, 39.2 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч и затем упаривали досуха при пониженном давлении. Сырой
20 продукт, 2,13 г метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноата, использовали как таковой на следующей стадии.

Стадия 5

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановая кислота



5

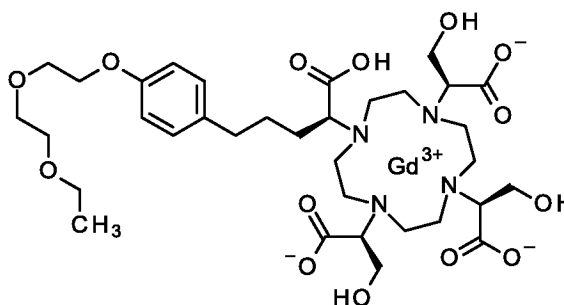
метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат (2.13 г, 2.66 ммоль) растворяли в ТГФ (13 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (382 мг, 16.0 ммоль) в воде (13 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи, реакция почти завершилась. (Присутствие одного сложного метилового эфира оказывает негативное влияние на стадию комплексообразования, поскольку сложный эфир гидролизуется в используемых условиях комплексообразования. Следовательно, полное омыление на этом этапе не является обязательным.) Реакционную смесь упаривали досуха при пониженном давлении с получением 2.36 г сырого вещества, которое использовали в следующей реакции.

15

Стадия 6

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния

20



(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановую

кислоту (5.50 г, 7.38 ммоль) растворяли в воде (400 мл) и значение рН доводили до 4 с помощью муравьиной кислоты. Добавляли Gd_2O_3 (1.20 г, 3.32 ммоль, 0.9 экв.), и смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч, в течение ночи при КТ, и в течение еще 4 ч при 100°C. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 10 г), и смесь перемешивали в течение 2 д при КТ, после чего тест с ксиленовым оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолиния. Значение рН раствора доводили до 7 путем добавления гидроксида аммония (25%) и объем уменьшали до приблизительно 200 мл при пониженном давлении. (Фракцию 2 со стадии 3 подвергали превращениям на стадиях 4 - 6 подобным образом. Хотя значения времени удержания двух фракций были разными, в последующих реакциях они вели себя одинаково, поэтому их объединяли в данный момент). Объединенные реакционные смеси (включая смолу) переносили в пустой картридж Biotage и непосредственно подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 400 г, 100 мл/мин, 254 нм. А = вода, В = MeCN, 0% В 5 ОК, от 0% до 45% В за 14 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением двух фракций (2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокситетра-4-[[2-(2-этокситокси)этоксифенил]бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноата) гадолиния:

Фракция 1: 2.49 г

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +15.95^\circ \pm 0.17^\circ$ (c=0.84, H₂O).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.73$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450 [M + 2H]⁺⁺, 900 [M + H]⁺ и немного [2M + 2H]⁺⁺; 909 [2M + H₂O + 2H]⁺⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует структуре.

СВЭЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.78$ мин. (100% ИДСР), 0.75 мин. (100% УФ 220 нм) МС (ЭРИ - положит.): m/z = 900 [M + H]⁺.

Фракция 2: 1.99 г

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +16.38^\circ \pm 0.35^\circ$ (c=0.84, H₂O).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.73$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450 [M + 2H]⁺⁺, 900 [M + H]⁺ и немного [2M + 2H]⁺⁺; 909 [2M + H₂O + 2H]⁺⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует структуре.

СВЭЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.78$ мин. (100% ИДСР), 0.75 мин. (94%, УФ 220 нм) 0.80 мин. (6%, УФ 220 нм), оба пика МС (ЭРИ - положит.): m/z = 900 [M + H]⁺.

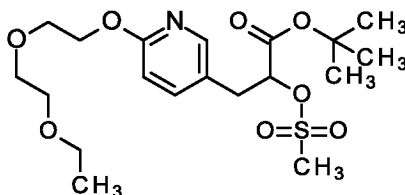
Фракция 2 содержит небольшое количество стереоизомера, вероятно, в результате рацемизации на одной из предыдущих стадий. Общий выход со стадии 3 составляет 42%).

Пример 16

5

Стадия 1

трет-бутил 3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[(метилсульфонил)окси]пропаноат



трет-Бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-

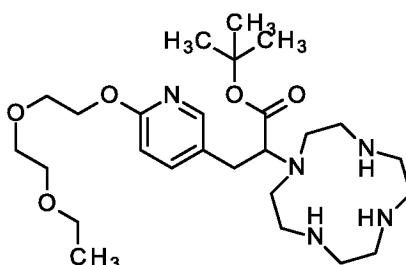
10 гидроксипропаноат (**Промежуточное соединение 11**, 2.13 г, 5.99 ммоль), ТЕА (1.8 мл, 13 ммоль; [121-44-8]) и ТГФ (20 мл) перемешивали при 0-5°C в атмосфере N₂. По каплям добавляли MsCl (510 мкл, 6.6 ммоль; [124-63-0]), смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Смесь добавляли к раствору NaHCO₃ (50% насыщ. водн.) с последующим экстрагированием с помощью
15 МТВЕ (3х), органические фазы объединяли и промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 2х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.55 г). Образец содержал приблизительно 20% примесей и его использовали как таковой на
20 следующих стадиях.

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.21 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 434.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 8.02 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.5 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 5.16-5.20 (m, 1H), 4.33 (br dd, J = 5.3, 4.1 Гц, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.04-3.10 (m, 2H), 1.36 (d, J = 0.5 Гц, 9H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

Стадия 2

трет-бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

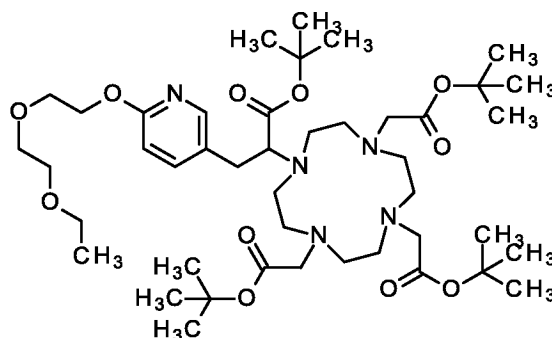


5 Рацемический *трет*-бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (1.27 г, 2.93 ммоль), 1,4,7,10-тетраазациклододекан (551 мг, 3.20 ммоль) и MeCN (24 мл) перемешивали в течение ночи в атмосфере N₂ при 55°C с последующим нагреванием и перемешиванием в течение 2 д при 70°C. Смесь концентрировали при
10 пониженном давлении с получением сырого продукта (1.49 г).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.65 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510.3 [M+H]⁺.

Стадия 3

15 *трет*-бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат



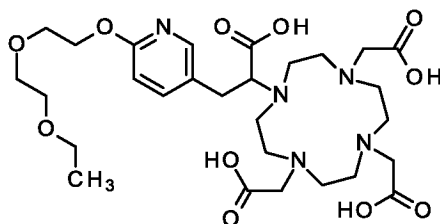
20 Рацемический *трет*-бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (1.49 г, 2.92 ммоль) перемешивали в MeCN (30 мл) в атмосфере N₂. Добавляли DIPEA (2.5 мл, 15 ммоль; [7087-68-5]) с последующим добавлением *трет*-бутил бромацетата (1.5 мл, 10 ммоль) в MeCN (500 мкл). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли EtOAc,

органическую фазу промывали раствором NaHCO_3 (50% насыщ. водн.), раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (3.50 г).

5 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.12$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 852.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4

3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота



10

Рацемический *трет*-бутил-3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (12.6 г, 14.8 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 4 ч в муравьиной кислоте (53 мл), после чего смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка с использованием ОФ-хроматографии (Biotage C18 Ultra 120 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) давала указанное в заголовке соединения (458 мг, выход за 4 стадии 5%).

15

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.50$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 628.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

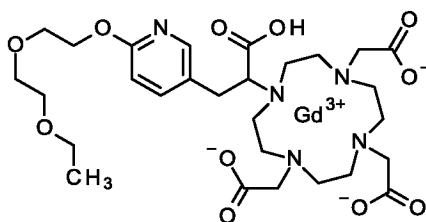
^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 8.04 (d, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 4.27-4.36 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.38-3.62 (m, 15H), 2.81-3.09 (m, 14H), 2.60-2.71 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 101 МГц): δ (м.д.) 172.0, 170.9 (br), 169.6 (br, 2C), 161.8, 147.3, 140.6, 126.9, 110.0, 69.9, 69.2, 68.9, 65.6, 64.7, 64.6 (br), 55.2 (br, 3C), 51.4 (br, 2C), 51.1 (br, 2C), 49.3 (br, 2C), 46.9 (br, 2C), 30.2 (br), 15.2.

25

Стадия 5

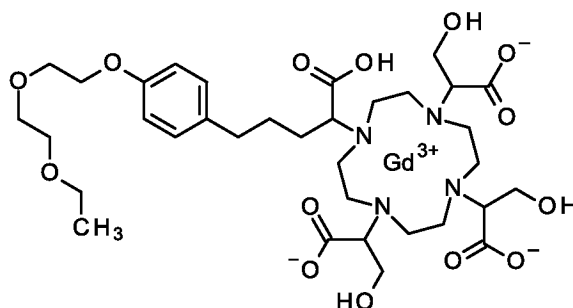
2,2',2''-{10-[1-карбокситетрагидро-2H-пиридин-3-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



- 5 Рацемическую 3-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту (458 мг, 730 мкмоль), Gd_2O_3 (119 мг, 328 мкмоль) и воду (7.4 мл) нагревали в течение 24 ч при 105°C, после чего смесь нагревали в течение 5 ч при 120°C. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), значение pH доводили до 5, используя раствор NaOH (1M, водн.), и смесь перемешивали в течение 1 ч проверяя, что эта смесь не содержит гадолиния. Выполнение фильтрования и очистки с использованием ОФ-хроматографии (Biotage Ultra C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 0 мин.) давало указанное в заголовке соединение (355 мг, 62 %).
- 10
- 15 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.50$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 392.2 [M+2H]^{++}$; $783.4 [M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 17

- 20 2,2',2''-{10-[1-карбокситетрагидро-2H-пиридин-3-ил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



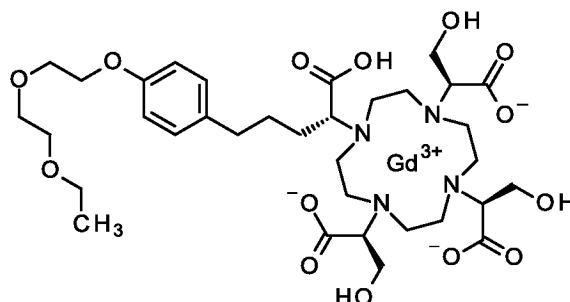
- 25 Указанное в заголовке соединение получали в виде смеси стереоизомеров из рацемического этил-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноата (**Промежуточное соединение 13**) и рацемического этил-3-

трет-бутоксид-2-[[трифторметил]сульфонил]окси]пропаноата (**Промежуточное соединение 27**) с использованием методов, описанных в настоящей заявке.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.66 - 0.74$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450.6$ $[M+2H]^{++}$, 900.2 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 18

(2*S*,2'*S*,2''*S*)-2,2',2''-[[10-[(1*R*)-1-карбокситетрааза-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-триил]трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния]фенил]бутил]-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-триил]трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



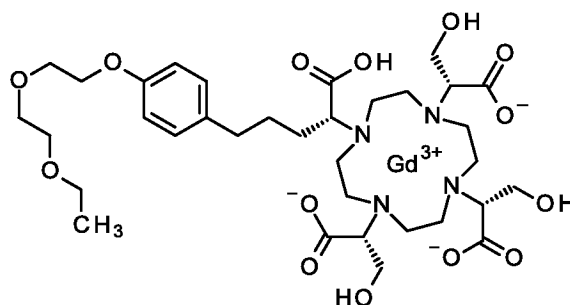
Указанное в заголовке соединение получали из этил (2*S*)-5-[[4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил]-2-гидроксипентаноата (**Промежуточное соединение 14**) и метил (2*R*)-3-*трет*-бутоксид-2-[[трифторметил]сульфонил]окси]пропаноата (**Промежуточное соединение 26**).

Удельное вращение: $-18.5^\circ \pm 0.1$ ($c=1$, H_2O , $20^\circ C$, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.65$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450.6$ $[M+2H]^{++}$; 900.3 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 19

(2*R*,2'*R*,2''*R*)-2,2',2''-[[10-[(1*R*)-1-карбокситетрааза-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-триил]трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния]фенил]бутил]-1,4,7,10-тетрааза-1,4,7,10-триил]трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методов, подробно описанных в настоящей заявке, из этил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноата (Промежуточное

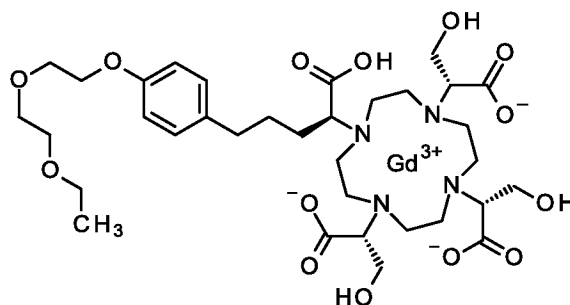
соединение 14) и метил (2S)-3-*трет*-бутокси-2-[[*трет*-(трифторметил)сульфонил]окси]пропаноата (Промежуточное соединение 28).

Удельное вращение: $-12.6^\circ \pm 0.14$ (H_2O , $20^\circ C$, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.71$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450.6$ $[M+2H]^{++}$; 900.3 $[M+H]^+$; 908.8 $[2M+H_2O+2H]^{++}$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 20

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



Указанное в заголовке соединение получали с использованием методов, подробно описанных в настоящей заявке, из этил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноата (Промежуточное

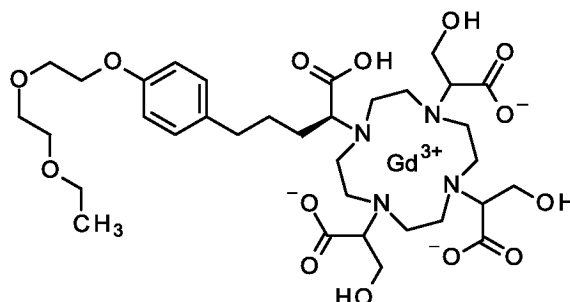
соединение 15) и метил (2S)-3-*трет*-бутокси-2-[[*трет*-(трифторметил)сульфонил]окси]пропаноата (Промежуточное соединение 28).

Удельное вращение: $18.5^\circ \pm 0.1$ ($c=1$, H_2O , $20^\circ C$, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.65$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450.8$ $[M+2H]^{++}$; 900.5 $[M+H]^+$; 908.8 $[2M+H_2O+2H]^{++}$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 21

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



5

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методов, подробно описанных в настоящей заявке, из этил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноата (**Промежуточное соединение 15**) и рацемического метил-3-*трет*-бутокси-2-[[[(трифторметил)сульфонил]окси]пропаноата (**Промежуточное соединение 27**).

10

Удельное вращение: $5.97^\circ \pm 0.16$ ($c=1$, H_2O , $20^\circ C$, 589 nm)

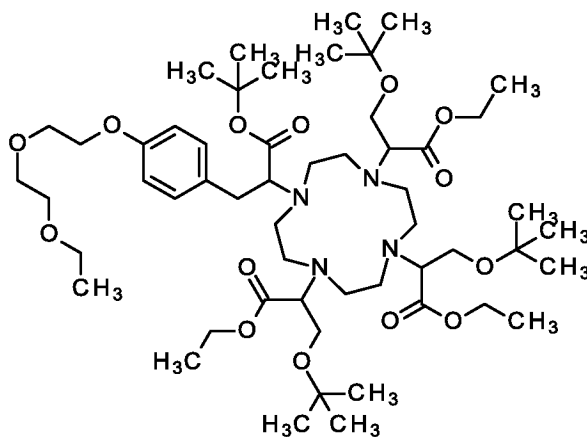
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.65 - 0.72$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450.8$ $[M+2H]^{++}$, 900.5 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

15

Пример 22

Стадия 1

триэтил 2,2',2''-{10-[1-*трет*-бутокси-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-*трет*-бутоксипропаноат)



20

трет-Бутил

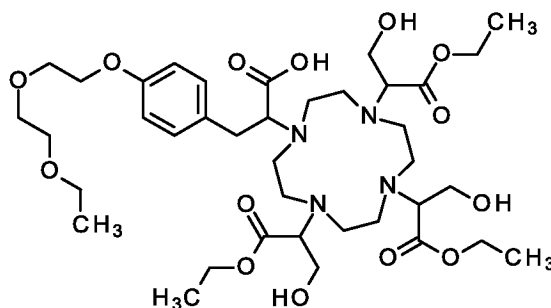
3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-

тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат, **Пример 2 – Стадия 2**, (1.80 г, 3.54 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) и добавляли K₂CO₃ (1.71 г, 12.4 ммоль). По каплям при КТ добавляли раствор этил 3-*трет*-бутоксипропаноата, **Промежуточное соединение 27**, (3.76 г, 11.7 ммоль) в MeCN (20 мл), и смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, затем обрабатывали водой и экстрагировали с помощью ДХМ (2 х). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl, фильтровали с использованием водоотталкивающего фильтра и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (3.88 г) использовали в следующей реакции.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.53 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 1026.1 [M+H]⁺.

Стадия 2

3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[1-этокси-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пропановая кислота



Триэтил

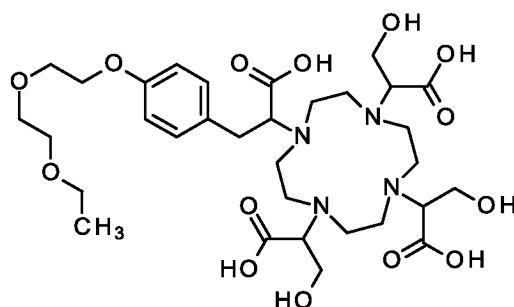
2,2',2''-{10-[1-*трет*-бутоксипропаноат]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-

1,4,7-триил}трис(3-*трет*-бутоксипропаноат) (3.63 г, 3.54 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (34 мл), добавляли несколько капель воды и HCl (14 мл, 4.0 М в диоксане, 57 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 2.84 г сырого продукта в виде смеси стереоизомеров, которую использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.77 – 0.85 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 801.1 [M+H]⁺.

Стадия 3

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропановая кислота)

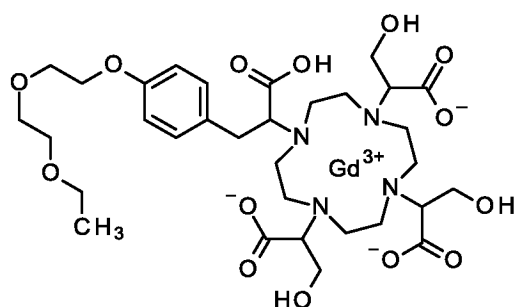


5 3-{4-[2-(2-Этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4,7,10-трис[1-этокси-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пропановую кислоту (2.85 г, 3.56 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (682 мг, 28.5 ммоль) в воде (15 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали смесью MeOH/EtOH (1:3) и экстракт концентрировали при пониженном давлении. 2.25 г сырого продукта использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.60$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 717.7$ $[M+H]^+$.

15 Стадия 4

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



20 2,2',2''-{10-[1-Карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропановую кислоту (2.25 г, 3.14 ммоль) растворяли в воде (27 мл) и добавляли Gd_2O_3 (512 мг, 1.41 ммоль, 0.9 экв.). Смесь перемешивали при $105^\circ C$ в течение 21 ч и обрабатывали

Chelex100™ (натриевая форма) при pH 5 в течение 72 ч. Смесь фильтровали и фильтрат загружали непосредственно в колонку (SNAP ULTRA C18 120 г, 50 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 10 ОК, 100% В 5 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 220 мг (3.5% со 5 стадии 1) указанного в заголовке соединения.

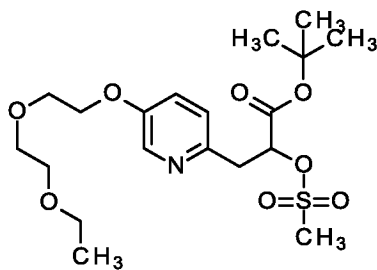
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.57 - 0.60$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 436 [M + 2H]^{++}$, $872 [M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$. Наблюдаемая изотопная картина соответствует структуре.

Пример 23

10

Стадия 1

трет-бутил 3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



трет-Бутил

3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-

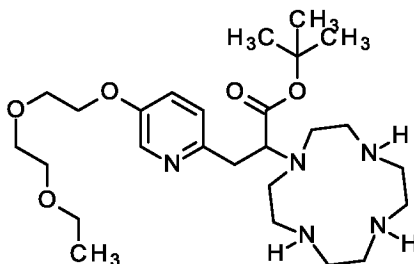
15 гидроксипропаноат, **Промежуточное соединение 17**, (1.05 г, 2.95 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл), добавляли ТЕА (990 мкл, 7.1 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли MsCl (270 мкл, 3.5 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в 0.6М раствор NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl, фильтровали с использованием водоотталкивающего фильтра и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (1.15 г) использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 1.08$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 434.0 [M+H]^+$.

25 ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 500 МГц): δ (м.д.) 8.23 (d, $J = 2.8$ Гц, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.26 (dd, $J = 7.6, 5.7$ Гц, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.57 (dd, $J = 5.7, 3.8$ Гц, 2H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.42 (q, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

Стадия 2

трет-бутил 3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

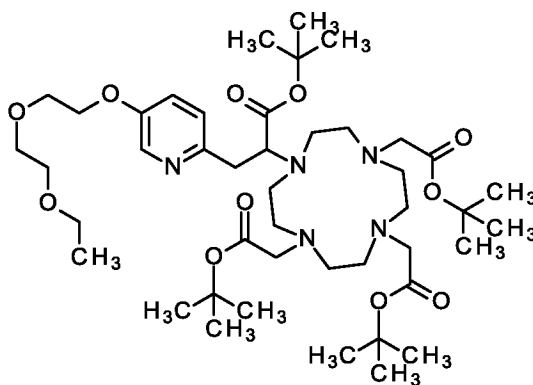


5 *трет*-Бутил 3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-
[(метансульфонил)окси]пропаноат (1.15 г, 2.65 ммоль) растворяли в MeCN (15
мл), добавляли 1,4,7,10-тетраазациклододекан (548 мг, 3.18 ммоль), и смесь
перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном
давлении и сырой продукт (1.35 г) непосредственно использовали на следующей
10 стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.65$ мин. (63% ИДСР); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 510 [M + H]^+$.

Стадия 3

15 *трет*-бутил 3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-[4,7,10-
трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-
ил]пропаноат



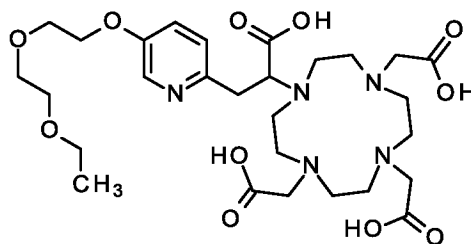
20 *трет*-Бутил 3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-(1,4,7,10-
тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (1.35 г, 2.65 ммоль) растворяли в MeCN
(15 мл) и добавляли DIPEA (2.3 мл, 13 ммоль) и раствор *трет*-бутил
бромацетата (1.4 мл, 9.3 ммоль) в MeCN (0.70 мл). Смесь перемешивали при
60°C в течение 20 ч, после чего смесь концентрировали при пониженном
давлении. Остаток растворяли в EtOAc, промывали раствором NaHCO₃ (0.6M

водн.) и раствором NaCl (насыщ. водн.). Органическую фазу фильтровали, используя водоотталкивающий фильтр, и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт массой 3.20 г использовали без дополнительной очистки.

5 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.20$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 852.4$ $[M+H^+]$.

Стадия 4

3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановая кислота



10

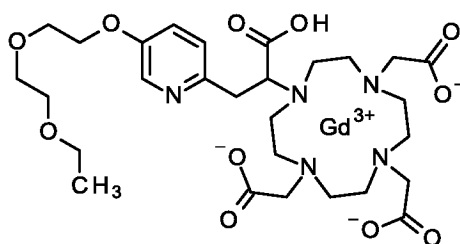
трет-Бутил 3-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (3.20 г, 3.76 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (24 мл, 640 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционная смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP ULTRA C18 30 г, 50 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 0% В 3 ОК, от 0% до 50% В за 15 ОК, 100% В 5 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 730 мг (39% - расчет. со стадии 1) указанного в заголовке соединения.

15

20 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.45$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 628$ $[M + H]^+$.

Стадия 5

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-{5-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-2-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



25

(2S)-3-{5-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]пиридин-2-ил}-2-[4,7,10-
трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропановую кислоту
(730 мг, 1.16 ммоль, 0.9 экв.) растворяли в воде (10 мл) и добавляли Gd₂O₃ (190
мг, 523 мкмоль). Смесь перемешивали при 105°C в течение 21 ч. Реакционную
5 смесь обрабатывали Chelex100™ (натриевая форма) и перемешивали при pH 5 в
течение 72 ч. Смесь фильтровали и фильтрат непосредственно загружали в
колонку Biotage для очистки (SNAP ULTRA C18 30 г, 25 мл/мин, 254 нм, A =
вода, B = MeCN, 0% B 2 ОК, от 0% до 50% B за 15 ОК, 100% B 5 ОК). Целевые
фракции объединяли и лиофилизировали с получением 320 мг (35%) указанного
10 в заголовке соединения.

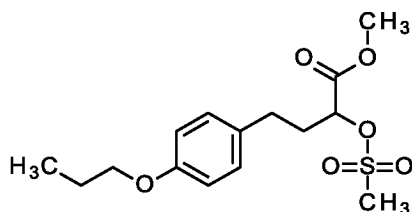
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.49 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 782 [M +
H]⁺.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.38 мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z =
392 [M + 2H]⁺, 522 [2M + 3H]³⁺, 783 [M + H]⁺ и немного [2M + 2H]²⁺. Изотопная
15 картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 24

Стадия 1

метил 2-[(метансульфонил)окси]-4-(4-пропоксифенил)бутаноат



20 Метил 2-гидрокси-4-(4-пропоксифенил)бутаноат (**Промежуточное
соединение 18**, 2.00 г, 7.93 ммоль) растворяли в ТГФ, добавляли ТЕА (2.7 мл, 19
ммоль) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли MsCl (1.09 г, 9.51 ммоль;
[124-63-0]), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли раствор
NaHCO₃ (0.6 М водн.), и смесь экстрагировали с помощью МТВЕ.
25 Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при
пониженном давлении. Указанное в заголовке соединение массой 2.48 г
использовали без дополнительной очистки.

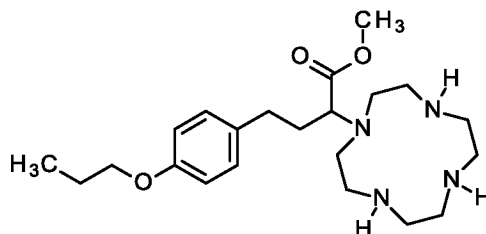
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.28 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 331 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.09-7.15 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 2H),
30 5.08 (dd, J = 7.6, 4.6 Гц, 1H), 3.88 (t, J = 6.6 Гц, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.27 (s, 3H),

2.58-2.65 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.70 (sxt, $J = 7.0$ Гц, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Гц, 3H).

Стадия 2

метил 4-(4-пропоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)бутаноат



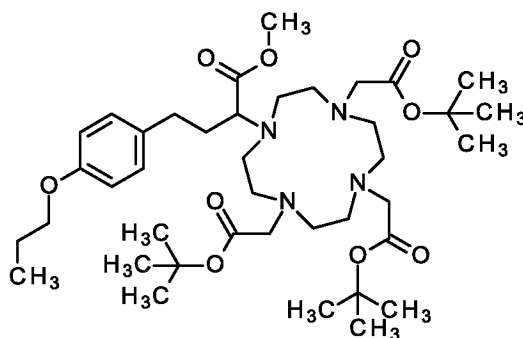
1,4,7,10-Тетраазациклододекан (1.61 г, 9.37 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) и добавляли K_2CO_3 (1.04 г, 7.50 ммоль). По каплям добавляли раствор метил 2-[(метансульфонил)окси]-4-(4-пропоксифенил)бутаноата (2.48 г, 7.50 ммоль) в MeCN (9.3 мл), и смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Смесь фильтровали, промывали EtOH и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Получали 3.10 г (96% - расчет со стадии 1) указанного в заголовке соединения, которое использовали как таковое на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.77$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 407 [M+H]^+$.

1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.08-7.14 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.51-2.81 (m, 12H), 2.40-2.49 (m, 3H), 2.28-2.37 (m, 4H), 1.65-1.91 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H).

Стадия 3

метил 4-(4-пропоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат



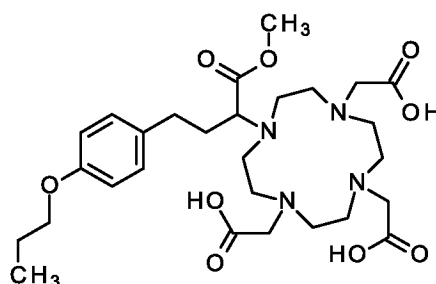
Метил 4-(4-пропоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)бутаноат (1.55 г, 3.81 ммоль) растворяли в MeCN (15 мл), помещали в

атмосферу N₂ и добавляли K₂CO₃ (4.48 г, 32.4 ммоль). По каплям добавляли раствор *трет*-бутил бромацетата (2.0 мл, 13 ммоль; [5292-43-3]) в MeCN (10 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали EtOH и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество (2.85 г) использовали без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.24 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 750.3 [M+H]⁺.

Стадия 4

10 2,2',2''-{10-[1-метокси-1-оксо-4-(4-пропоксифенил)бутан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусная кислота



15 Метил 4-(4-пропоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутоксипропилокси)-2-оксоэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат (2.85 г, 3.80 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (50 мл) и нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на C18 Biotage, используя MeCN и воду (0 - 100 %). Получали две фракции указанного в заголовке соединения:

Фракция 1: 620 мг (1.07 ммоль, 28% - рассчит. со стадии 3)

20 ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.72 мин. (100%, ИДСР); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 582 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.07-7.13 (m, J = 8.6 Гц, 2H), 6.77-6.83 (m, J = 8.6 Гц, 2H), 3.86 (t, J = 6.5 Гц, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.34-3.52 (m, 6H), 2.76-3.11 (m, 13H), 2.40-2.61 (m, 6H), 1.78-1.99 (m, 2H), 1.70 (sxt, J = 7.0 Гц, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Гц, 3H).

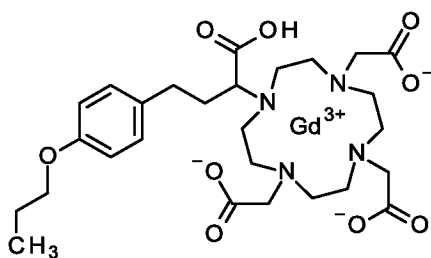
¹³C ЯМР (DMCO-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 172.4, 170.8 (br), 170.0 (br, 2C), 156.9, 133.0, 129.3, 114.3, 68.8, 62.3 (br), 55.4 (br), 54.9 (br, 2C), 51.6 (br, 2C), 51.3, 51.2 (br, 2C), 49.0 (br, 2C), 46.7 (br, 2C), 31.2, 30.3, 22.1, 10.5.

Фракция 2: 500 мг (0.86 ммоль, 23% - рассчит. со стадии 3)

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.71$ мин. (94%, ИДСР); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 582 [M+H]^+$.

Стадия 5

5 2,2',2''-{10-[1-карбокси-3-(4-пропоксифенил)пропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



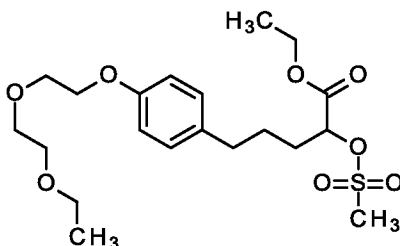
10 2,2',2''-{10-[1-Метокси-1-оксо-4-(4-пропоксифенил)бутан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусную кислоту (620 мг, 1.07 ммоль) растворяли в воде (10.9 мл) и добавляли Gd_2O_3 (174 мг, 0.48 ммоль, 0.9 экв.). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 д. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г), и смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ и pH 5. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Фракцию 2 с предыдущей стадии обрабатывали таким же образом и было
15 обнаружено, что полученный сырой продукт является идентичным. Оба сырых продукта объединяли и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, 0% В 5 мин., от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 1.01 г (1.04 ммоль, 66%) указанного в заголовке соединения.

20 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.71$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 361 [M + 2H]^{++}$, $722 [M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$, $731 [2M + H_2O + 2H]^{++}$. Изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 25

Стадия 1

этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-
[(метансульфонил)окси]пентаноат



5

Этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноат, **Промежуточное соединение 13**, (700 мг, 1.97 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл), добавляли ТЕА (660 мкл, 4.7 ммоль), и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли MsCl (180 мкл, 2.4 ммоль) с последующим перемешиванием при КТ в течение ночи. Реакционную смесь выливали в раствор NaHCO₃ (0.6 М, водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 х). Объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили над Na₂SO₄, фильтровали с использованием водоотталкивающего фильтра и концентрировали при пониженном давлении. Полученное указанное в заголовке соединение массой 790 мг использовали без дополнительной очистки.

10

15

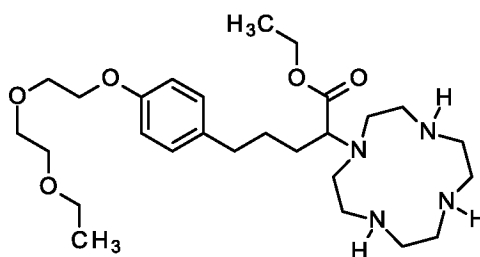
ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.25 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 433 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.09 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.85 (d, J = 7.2 Гц, 2H), 5.09 (dd, J = 7.5, 4.7 Гц, 1H), 4.12-4.21 (m, 2H), 4.04 (dd, J = 5.4, 3.9 Гц, 2H), 3.71 (dd, J = 5.4, 3.9 Гц, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.51-2.64 (m, 2H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

20

Стадия 2

этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат



25

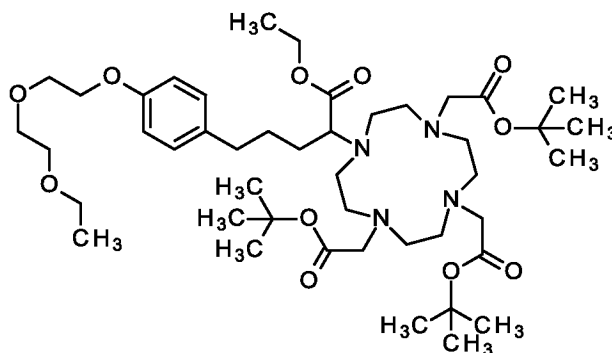
Этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-
[(метансульфонил)окси]пентаноат (790 мг, 1.83 ммоль) растворяли в MeCN (30
мл), помещали в атмосферу N₂ и добавляли 1,4,7,10-тетраазациклододекан (535
мг, 3.10 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Растворитель
удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и
перемешивали с раствором NaOH (1 н., водн. 60 мл) в течение 15 мин. Слои
разделяли, органический слой промывали водой (2 x 50 мл) и насыщ. раствором
NaCl (1 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном
давлении. Получали 829 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.70 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 510 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 7.06-7.10 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H),
4.08-4.19 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 5.4, 4.4 Гц, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.60-3.63 (m,
2H), 3.54 (q, J = 7.0 Гц, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.39-2.98 (m, 18H), 1.60-1.84 (m,
4H), 1.26 (t, J = 7.1 Гц, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 3

этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-
бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентаноат

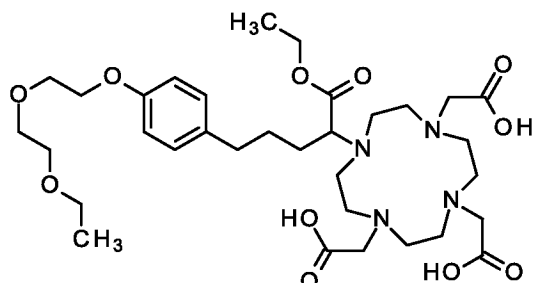


Этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-
тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат (829 мг, 1.63 ммоль) растворяли в MeCN
(9.2 мл) и добавляли DIPEA (1.4 мл, 8.2 ммоль) с последующим добавлением
трет-бутил бромацетата (600 мкл, 4.1 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в
течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении.
Остаток растворяли в EtOAc, промывали раствором NaHCO₃ (0.6M, водн.) и
раствором NaCl (насыщ. водн.). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и
концентрировали при пониженном давлении. Получали 1.40 г (>100%)
указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной
очистки.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.25$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 852.0$ $[M+H]^+$.

Стадия 4

2,2',2''-{10-[1-этокси-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусная кислота



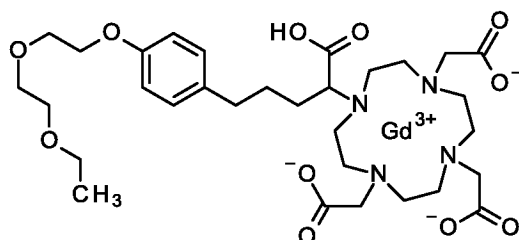
Этил 5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутоксигидрокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентаноат (1.40 г, 1.64 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (11 мл) и перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP Ultra C18 30 г, 25 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 55% В за 10 ОК, 100% В 5 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 490 мг (0.72 ммоль, 37% - расчет. со стадии 1) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.74$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 683$ $[M + H]^+$.

1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.08 (d, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.80-6.87 (m, 2H), 4.02-4.10 (m, 4H), 3.69-3.73 (m), 3.55-3.59 (m), 3.34-3.51 (m), 2.76-3.11 (m, 16H), 2.40-2.55 (m, 2H), 1.34-1.72 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H). Очень сильный сигнал воды препятствует интегрированию в диапазоне 3-5 м.д.

Стадия 5

2,2',2''-{10-[1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



2,2',2''-{10-[1-Этоксипентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусную кислоту (490 мг, 718 мкмоль) растворяли в воде (6.3 мл) и добавляли Gd_2O_3 (117 мг, 323 мкмоль, 0.90 экв.). После нагревания при $100^\circ C$ в течение 48 ч, смесь при КТ обрабатывали Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г) при pH 5 в течение 72 ч, после чего тест с ксиленовым оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолиния. Смесь (включая смолу) загружали в пустой картридж Biotage и подвергали ОФ-хроматографии (SNAP Ultra C18 30 г, 25 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 55% В за 10 ОК, 100% В 5 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 430 мг (74%) указанного в заголовке соединения.

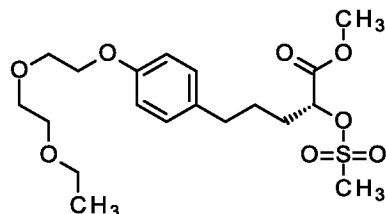
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.72$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 809 [M + H]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.71$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 808 [M + H]^+$. Изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 26

Стадия 1

метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пентаноат



Смесь метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-гидроксипентаноата, **Промежуточное соединение 12**, (2.50 г, 7.34 ммоль) и ТЕА (2.3 мл, 16 ммоль; [121-44-8]) в ТГФ (25 мл) охлаждали до $0^\circ C$ и по каплям обрабатывали посредством MsCl (630 мкл, 8.1 ммоль; [124-63-0]). Реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 30 мин. и затем постепенно нагревали до КТ в атмосфере N_2 с перемешиванием в течение ночи. Смесь добавляли к водному раствору $NaHCO_3$ и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (3x). Объединенные органические слои промывали насыщ. раствором NaCl, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество подвергали хроматографии на Biotage Isolera™

(SNAP Si – 25 г, элюирование смесью гексаном-EtOAc, от 1:0 до 4:6) с получением указанного в заголовке соединения (1.7 г, 53%).

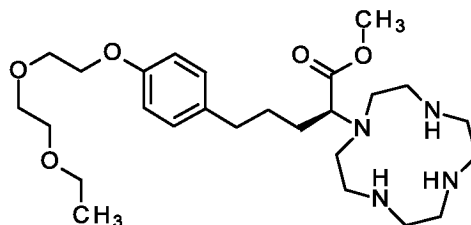
Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = 16.2^\circ \pm 0.20^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 1.18$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 436$
5 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.09 (t, 3H), 1.56 - 1.68 (m, 2H), 1.70 - 1.86 (m, 2H), 2.53 - 2.60 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 3.56 - 3.58 (m, 2H), 3.70 - 3.73 (m, 5H), 4.03 - 4.05 (m, 2H), 5.10 - 5.13 (m, 1H), 6.83 - 6.87 (m, 2H), 7.07 - 7.11 (m, 2H).

10 **Стадия 2**

метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат



15 Раствор 1,4,7,10-тетраазациклододекана (1.00 г, 5.80 ммоль) в MeCN (6 мл) при КТ обрабатывали раствором метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(метансульфонил)окси]пентаноата (1.2 г, 2.9 ммоль) в MeCN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 7 ч и затем при КТ в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали, промывали MeCN и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.
20 Полученный остаток вносили в EtOAc, промывали раствором NaOH (0.1 M водн.) и раствором NaCl (насыщ. водн.), сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (1.19 г, 37%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

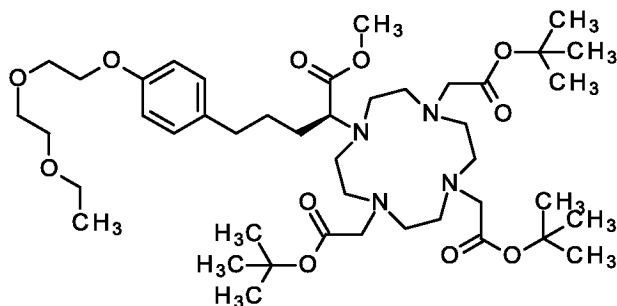
25 Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = -30.2^\circ \pm 0.15^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.61$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.09 (t, 3H), 1.50 - 1.76 (m, 4H), 2.27 - 2.43 (m, 7H), 2.54 - 2.67 (m, 9H), 2.72 - 2.77 (m, 2H), 3.38 - 3.45 (m, 3H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 3.56 - 3.60 (m, 5H), 3.70 - 3.72 (m, 2H), 4.02 - 4.05 (m, 2H), 6.82 - 6.86 (m, 2H), 7.08 - 7.12 (m, 2H).
30

Стадия 3

метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентаноат



5 Раствор метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноата (250 мг, 455 мкмоль) в MeCN (3 мл) при КТ обрабатывали *трет*-бутил бромацетатом (230 мкл, 1.5 ммоль; [5292-43-3]) и K₂CO₃ (220 мг, 1.6 ммоль; [584-08-7]) и перемешивали при КТ в течение ночи. В связи с неполным превращением, добавляли дополнительное количество *трет*-бутил бромацетата (0.7 экв., 50 мкл, 0.3 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 ночи при КТ. Твердое вещество отфильтровывали, промывали MeCN и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (356 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

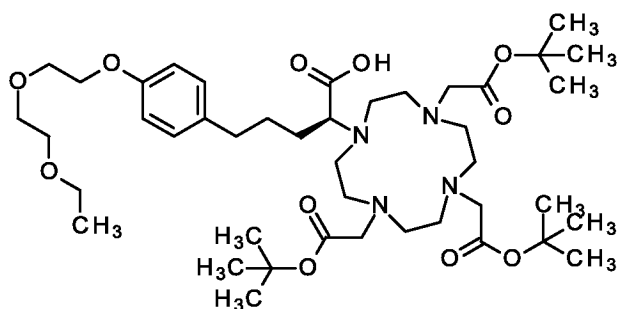
15 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.08 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 837.6 [M+H]⁺, 419.3 [M+2H]²⁺.

Удельное вращение: $[\alpha]_D^{20} = -7.3^\circ \pm 0.48^\circ$ (c = 1, CHCl₃).

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.02-7.12 (m, 2H), 6.79-6.87 (m, 2H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 5H), 3.46-3.50 (m, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.03-3.30 (m, 7H), 2.55-2.81 (m, 10H), 1.49-1.73 (m, 4H), 1.38-1.44 (m, 28H), 1.09 (t, J = 7.0 Гц, 3H). 4 сигнала циклен-Н скрыты под сильным сигналом растворителя.

Стадия 4

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота

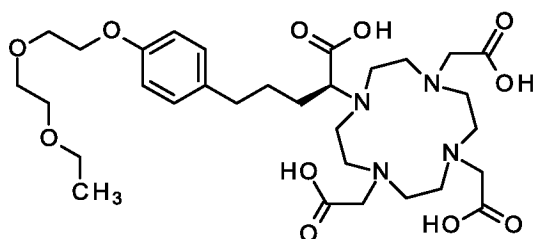


5 Раствор сырого метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентаноата (350 мг, 420 мкмоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывали 2 М водным раствором NaOH (2 мл, 4 ммоль) при КТ в течение 4 д. Реакционную смесь доводили до pH 7 путем добавления раствора HCl (2 М водн.) и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (55 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

15 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.04 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 823.6 [M+H]⁺, 412.3 [M+2H]²⁺.

Стадия 5

(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота



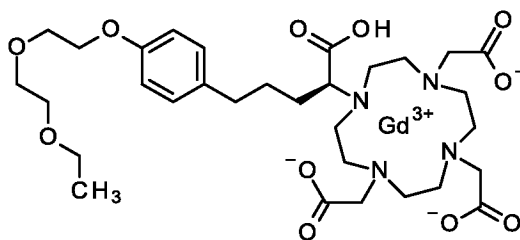
20 Раствор сырой (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановой кислоты (55 мг, 67 мкмоль) в муравьиной кислоте (740 мкл, 20 ммоль; [64-18-6]) перемешивали при 55°C в течение 3 ч с последующим перемешиванием при КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали

при пониженном давлении и полученный остаток вносили в воду. Водный слой промывали МТВЕ и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения (44 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.69$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 655 [M+H]^+$.

Стадия 6

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



10 Раствор сырой (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановой кислоты (44 мг, 67 мкмоль) в воде (5 мл) обрабатывали Gd_2O_3 (0.49 экв., 12 мг, 33 мкмоль; [12064-62-9]) и перемешивали при $105^\circ C$ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ, обрабатывали избытком

15 хелатообразующей смолы Chelex100™ (натриевая форма, промытая) (рН доводили путем добавления муравьиной кислоты до 4-5), смолу отфильтровывали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (3.4 мг, выход за 5 стадий 0.6%).

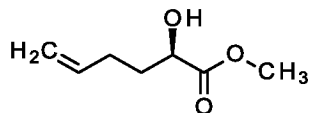
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.73$ мин.; МС (ЭРИ - положит.):): $m/z = 810.4 [M+H]^+$, $m/2z = 405.7 [M+H]^{2+}$.

20

Пример 27

Стадия 1

метил (2R)-2-гидроксигекс-5-еноат



25 Комплекс бромид меди(I) - диметилсульфид (16.2 г, 78.0 ммоль; [54678-23-8]) вместе с ТГФ (150 мл) охлаждали до $-70^\circ C$ в атмосфере N_2 . По каплям добавляли хлорид аллилмагния (74 мл, 2.0 М в ТГФ, 150 ммоль; [2622-05-1]), и смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 30 мин. после завершения добавления.

По каплям добавляли раствор метил (2R)-оксиран-2-карбоксилата (17.2 г, 164 ммоль; [111058-32-3]) в ТГФ (150 мл) при -70°C . После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. и затем ей давали нагреться до -5°C . Реакционную смесь гасили при этой температуре путем добавления насыщ. раствора хлорида аммония и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой (2 x), сушили над Na_2SO_4 и осторожно концентрировали при пониженном давлении (*низкая температура кипения продукта!*). Сырой продукт (18.1 г) объединяли с сырым продуктом ранее проведенного эксперимента (4.26 г из 7.0 г глицидата) и перегоняли при давлении 4.1 - 4.4 мбар.

Фракция 1: 90 – 100°C 2.04 г (26% продукта, 74 % метил глицидата согласно Н-ЯМР)

Фракция 2: 100 – 105°C 9.30 г (74% продукта, 8% метил глицидата, 18% неизвестной примеси)

Фракция 3: 110 – 130°C 1.88 г (50% продукта, 50% неизвестной примеси)

Образец из эксперимента малого масштаба очищали с помощью хроматографии (Interchim 120 г, А = ДХМ, В = этилацетат, 0% В, 2.5 ОК, от 0% до 20% В за 12.5 ОК).

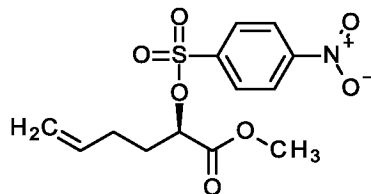
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 5.81 (ddt, $J=17.0, 10.3, 6.6$ Гц, 1H), 5.06 (dq, $J=17.1, 1.7$ Гц, 1H), 4.99 (ddt, $J=10.3, 2.0, 1.0$ Гц, 1H), 4.20 (ddd, $J=7.9, 5.6, 4.1$ Гц, 1H), 3.77-3.80 (m, 3H), 2.78 (d, $J=5.8$ Гц, 1H), 2.11-2.27 (m, 2H), 1.89 (dddd, $J=13.7, 8.9, 7.3, 4.1$ Гц, 1H), 1.73 (dddd, $J=13.7, 9.0, 7.8, 5.8$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ (м.д.) 175.7, 137.4, 115.5, 69.8, 52.5, 33.5, 28.9.

Главную фракцию использовали как таковую на следующей стадии.

Стадия 2

метил (2R)-2-[(4-нитробензол-1-сульфонил)окси]гекс-5-еноат



Метил (2R)-2-гидроксигекс-5-еноат (9.10 г, 63.1 ммоль) растворяли в сухом толуоле (120 мл), охлаждали до 0°C , и при этой температуре добавляли TEA (18

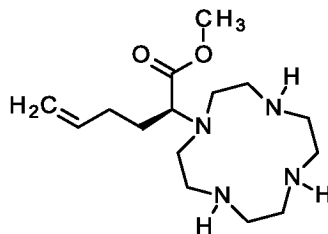
мл, 130 ммоль) и 4-нитробензол-1-сульфонилхлорид (15.4 г, 69.4 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток обрабатывали EtOAc. Образовавшийся белый осадок (4-нитробензолсульфонат триэтиламония) отфильтровывали и фильтрат экстрагировали водой. Водную фазу подвергали обратному экстрагированию с помощью EtOAc и объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (нысыщ. водн.), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт (19.32 г) абсорбировали на Isolute™ и подвергали хроматографии (SNAP KP-Sil 340 г, 100 мл/мин, 252 нм, А = *n*-гексан, В = EtOAc, 0% В 3 ОК, от 0% до 10% В за 9.8 ОК, 10% В 1.4 ОК, от 10% до 19% В за 9.2 ОК). Целевые фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения 11.86 г (57%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 8.37-8.42 (m, 2H), 8.12-8.18 (m, 2H), 5.71 (ddt, J=17.2, 10.9, 6.6 Гц, 1H), 4.99-5.06 (m, 3H), 3.67-3.70 (m, 3H), 1.92-2.22 (m, 3H).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ (м.д.) 168.7, 150.8, 142.1, 135.5, 129.4 (2C), 124.2 (2C), 116.8, 77.9, 52.8, 31.1, 28.5.

Стадия 3

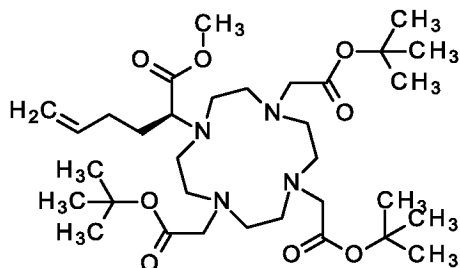
метил (2S)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)гекс-5-еноат



1,4,7,10-Тетраазациклододекан (2.62 г, 15.2 ммоль) растворяли в MeCN (25 мл) и добавляли K₂CO₃ (1.05 г, 7.59 ммоль) и раствор метил (2R)-2-[(4-нитробензол-1-сульфонил)окси]гекс-5-еноата (2.50 г, 7.59 ммоль) в MeCN (5 мл). После перемешивания при КТ в течение 5 ч, смесь фильтровали и остаток промывали MeCN. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 3.23 г указанного в заголовке соединения в виде сырого продукта, который использовали на следующей стадии.

Стадия 4

метил (2S)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутоксипропилокси)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гекс-5-еноат



5 Метил (2S)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)гекс-5-еноат (3.00 г, 10.1 ммоль) растворяли в MeCN (150 мл), по каплям добавляли K₂CO₃ (4.86 г, 35.2 ммоль) и *трет*-бутил бромацетат (5.0 мл, 33 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. На этой стадии ее объединяли с веществом из пробного эксперимента (0.23 г). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат
10 концентрировали при пониженном давлении. Остаток распределяли между МТВЕ и водой. Органическую фазу промывали водой, раствором NaOH (1M, водн.) и водой (2x), и затем сушили над Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении, остаток (8.17 г) абсорбировали на Isolute™ и подвергали хроматографии (SNAP Ultra 100 г, 65 мл/мин, 254 нм, А =
15 этилацетат, В = ДХМ, 0% В 2.7 ОК, от 0% до 100% В за 15 ОК, 100% В 3 ОК). Целевые фракции объединяли и упаривали с получением 2.25 г (3.34 ммоль, 44% - рассчит. со стадии 3) указанного в заголовке соединения.

Оптическое вращение: $\alpha_D^{20} = -21.9^\circ \pm 0.18^\circ$ (c=1, CHCl₃).

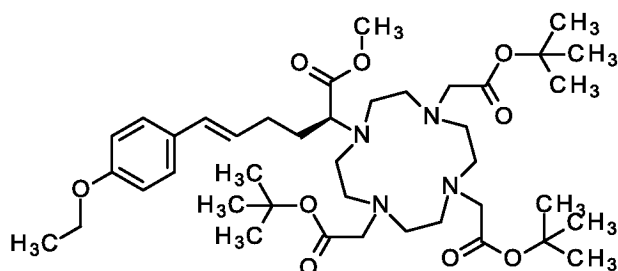
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.02 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 642 [M+H]⁺.

20 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.94 мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 641 [M + H]⁺, 321 [M + 2H]⁺⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.79 (tdd, J=6.72, 10.33, 17.05 Гц, 1H), 5.02 (qd, J=1.62, 17.20 Гц, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 7H), 2.67-2.92 (m, 14H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.04-2.25 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.61-1.71 (m,
25 1H), 1.44 (s, 27H).

Стадия 5

метил (2S,5E)-6-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гекс-5-еноат

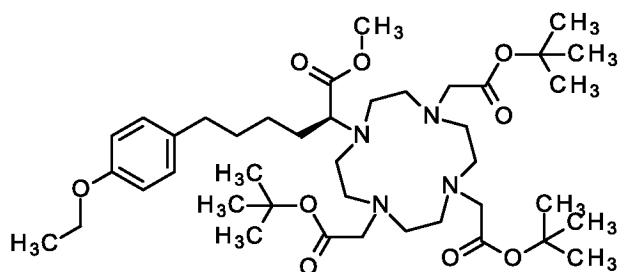


5 Метил (2S)-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гекс-5-еноат (2.06 г, 3.21 ммоль) растворяли в MeCN (170 мл) и TEA (83 мл, 600 ммоль), и смесь обескислороживали путем барботирования N₂ через раствор в течение 30 мин. Добавляли 1-бром-4-этоксифенил (450 мкл, 3.1 ммоль), три-*o*-толилфосфин (355 мг, 1.17 ммоль; [6163-58-2]) и ацетат палладия(II) (82 мг, 365 мкмоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite[®] и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток распределяли между водой и ДХМ, органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄. Указанное в заголовке соединение получали в виде сырого вещества (3.13 г), которое использовали на
15 следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.28 мин. (79% ИДСР); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 761 [M+H]⁺.

Стадия 6

20 метил (2S)-6-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гексаноат

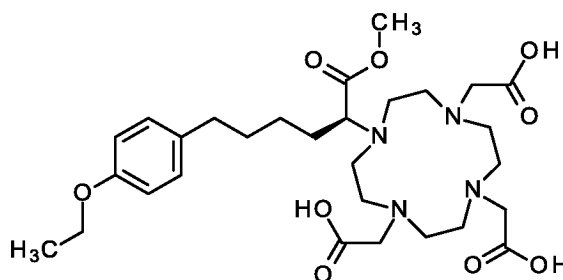


Метил (2S,5E)-6-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гекс-5-еноат (3.13 г, 4.11 ммоль) растворяли в EtOH (250 мл) и добавляли палладий (320 мг, 10% на

активированном угле, 0.30 ммоль; [7440-05-3]). Смесь гидрировали при КТ в течение ночи при давлении окружающей среды. Катализатор удаляли путем фильтрования (ПТФЭ-фильтр), промывали EtOH и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт (2.99 г) использовали на следующей стадии.

Стадия 7

2,2',2''-{10-[(2S)-6-(4-этоксифенил)-1-метокси-1-оксогексан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусная кислота



Метил (2S)-6-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]гексаноат (2.85 г, 3.74 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (100 мл) и нагревали до 80°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме (> 0.01 мбар) в течение 3 ч. Остаток растворяли в воде, экстрагировали ДХМ и водную фазу лиофилизировали (2.37 г). Остаток абсорбировали на Isolute™ и подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 45 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 5% В 5 ОК, от 5% до 65% В за 15 ОК, 65% В 2.3 ОК) целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 630 мг (23%, рассчит. со стадии 5) указанного в заголовке соединения.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -23.3^\circ \pm 0.40^\circ$ (c=1, H₂O).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.75 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 595 [M+H]⁺.

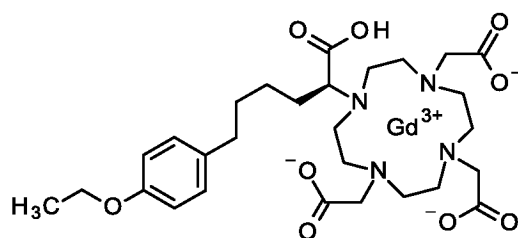
ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.67 мин. (100% ЭРИ ПИХ); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 298 [2M + 2H]⁺⁺, 595 [M + H]⁺.

Исследование Н-ЯМР показало, что реакция гидрирования (стадия 6) не завершилась, и выявило присутствие прибл. 30% дегидрированного соединения.

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O) δ 174.4 (2С), 170.1, 169.1, 155.9, 135.8, 129.8 (2С), 114.7 (2С), 64.4, 59.9 (br), 56.6 (br, 2С), 56.2 (br), 53.0 (br, 2С), 52.3 (br, 2С), 52.0, 51.0 (br, 2С), 45.5 (br, 2С), 43.9 (br), 33.5, 30.6, 25.1 (br), 13.9.

Стадия 7

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбокситетраэтоксифенил]пентил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



5 2,2',2''-{10-[(2S)-6-(4-этоксифенил)-1-метокси-1-оксогексан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусную кислоту (630 мг, 1.06 ммоль) растворяли в воде (40 мл) и добавляли Gd₂O₃ (192 мг, 530 мкмоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 22 ч. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Тест с ксиленовым
10 оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолиния, в связи с чем смесь фильтровали, и фильтрат лиофилизировали. Было получено 800 мг указанного в заголовке соединения. (В МС можно было увидеть негидрированный побочный продукт, но хроматографическое разделение представлялось невозможным).

 Вещество растворяли в воде (20 мл) и EtOH (80 мл) и добавляли палладий
15 (80 мг, 10% на активированном угле, 75 мкмоль). Смесь гидрировали при КТ в течение 72 ч и фильтровали для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 30 г, 20 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 0% В 9.8 ОК, от 0% до 14% В за 6.4 ОК, 14% В 3.2 ОК, от 14% до 46% В за 14.4 ОК).
20 Было получено 287.7 мг (0.39 ммоль, 12% - расчит. со стадии б) указанного в заголовке соединения, которое все еще содержало дегидрированную примесь.

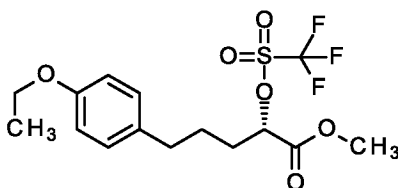
 В другом эксперименте было получено небольшое количество продукта (5.7 мг) в чистом виде.

 ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.80 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 726 [M+H]⁺.

Пример 28

Стадия 1

метил (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноат



5 **Промежуточное соединение 20**, метил (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-
гидроксипентаноат, (500 мг, 1.98 ммоль) растворяли в ДХМ (5.0 мл), помещали в
атмосферу N₂ и охлаждали до -60°C. Добавляли 2,6-диметилпиридин (280 мкл,
2.4 ммоль; [108-48-5]) с последующим добавлением по каплям ангидрида
трифторметансульфоновой кислоты (2.1 мл, 1.0 М в ДХМ, 2.1 ммоль; [358-23-
10 6]). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 2 ч и затем давали ей
нагреться до 8°C. Добавляли диэтиловый эфир, и осажденную соль-трифлат
удаляли путем фильтрования. Фильтрат и промывную жидкость (Et₂O)
объединяли и экстрагировали водой и 1 М HCl. После сушки (Na₂SO₄)
15 растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 746 мг (98%)
метил (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата в
виде сырого продукта, который непосредственно использовали на следующей
стадии.

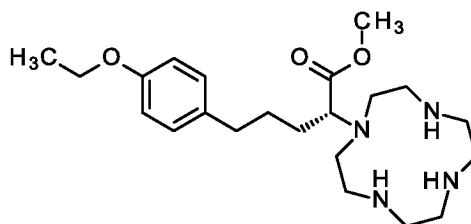
¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -76.04 (s).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.02-7.09 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 5.13 (t,
J=6.21 Гц, 1H), 4.01 (q, J=7.10 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 2H), 1.95-2.05
(m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.41 (t, J=7.10 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 167.5, 157.4, 132.5, 129.2, 114.5, 118.4 (q,
¹J_{CF}=319.6 Гц), 83.4, 63.4, 53.2, 33.9, 31.3, 26.2, 14.9.

Стадия 2

25 метил (2R)-5-(4-этоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-
ил)пентаноат

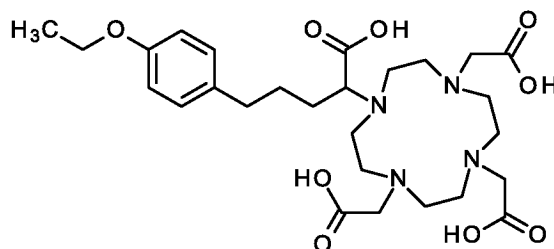


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (382 мг, 2.22 ммоль) растворяли в MeCN (7.0 мл) и добавляли K₂CO₃ (255 мг, 1.85 ммоль) и раствор метил (2S)-5-(4-этоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата (710 мг, 1.85 ммоль) в MeCN (3,5 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Твердые
5 вещества удаляли путем фильтрования. Фильтрат и промывную жидкость (MeCN) объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1.08 г сырого продукта, который использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.66 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 407.5 [M+H]⁺.

10 **Стадия 3**

5-(4-этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановая кислота



Метил (2R)-5-(4-этоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат (1.08 г, 2.66 ммоль) растворяли в воде (100 мл), добавляли хлоруксусную кислоту (1.26 г, 13.3 ммоль) и значение pH довели до 9 - 10 путем добавления гидроксида калия (50% в воде). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч, после чего значение pH довели до 9 - 10. Добавляли хлоруксусную кислоту (1.26 г, 13.3 ммоль), значение pH довели до 9 - 10 и смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь нейтрализовали путем добавления раствора HCl (1M, водн.) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали EtOH и экстракт концентрировали в вакууме. С этим остатком процедуру повторяли с получением 2.40 г сырого продукта, который очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 40 мл/мин, 254 нм. А = вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 2% В 5 ОК, от 2% до 18% В за 4 ОК, 18% В 1.6 ОК, от 18% до 21% В за 0.7 ОК, 21% В 3 ОК, от 21% до 60% В 10.2 ОК, 60% В 2 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 400 мг (35% исходя из промежуточного соединения 20) указанного в заголовке соединения.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -1.6^\circ \pm 0.42^\circ$ ($c=1$, H_2O).

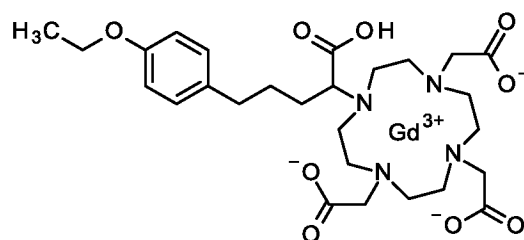
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.54$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 284 [M + 2H]^{++}$, $567 [M + H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 7.06-7.15 (m, 2H), 6.78-6.86 (m, 2H), 3.98 (q, $J=7.01$ Гц, 2H), 2.31-3.86 (m, 25H), 1.40-1.82 (m, 4H), 1.24 (t, $J=6.97$ Гц, 3H).

Удельное вращение указывало на то, что произошла рацемизация. Продукт рассматривали в качестве рацемата.

Стадия 4

2,2',2''-{10-[1-карбокси-4-(4-этоксифенил)бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



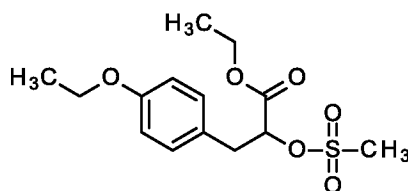
5-(4-Этоксифенил)-2-[4,7,10-трис(карбоксиметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентановую кислоту (400 мг, 706 мкмоль) растворяли в воде (14 мл), значение pH доводили, при необходимости, до 3-4 (муравьиная кислота) и добавляли Gd_2O_3 (115 мг, 318 мкмоль, 0.9 экв.). Смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение ночи. Значение pH корректировали снова и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли Gd_2O_3 (38 мг, 0.10 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи, после чего реакция завершилась. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 - 6 г) и оставляли стоять в течение ночи при КТ. Тест с ксиленовым оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолиния, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. ОФ-хроматография (SNAP C18 30 г, 25 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 5% В 5 ОК, от 5% до 60% В за 15 ОК, 60% В 3.1 ОК). Целевые фракции объединяли, лиофилизировали и сушили ($50^\circ C$, 1 мбар) с получением 246 мг (48%) указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.67$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 361 [M + 2H]^{++}$, $722 [M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$, $731 [2M + H_2O + 2H]^{++}$. Наблюдаемая изотопная картина соответствует структуре.

Пример 29

Стадия 1

этил 3-(4-этоксифенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



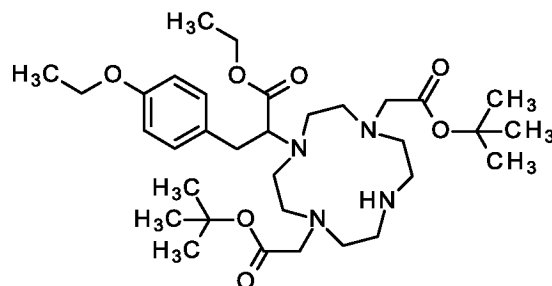
5 **Промежуточное соединение 21**, этил 3-(4-этоксифенил)-2-
гидроксипропаноат, (1.19 г, 4.99 ммоль) и MsCl (460 мкл, 6.0 ммоль; [124-63-0])
растворяли в ТГФ (15 мл) при 0°C и помещали в атмосферу N₂. Добавляли ТЕА
(1.7 мл, 12 ммоль; [121-44-8]), и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч.
Реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (0.6 М, водн.) и экстрагировали с
10 помощью МТВЕ (3 х). Объединенные органические фазы промывали раствором
NaCl (насыщ. водн. 3 х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при
пониженном давлении. Получали 1.34 г (чистота согласно ЯМР 92%, 78%) этил
3-(4-этоксифенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноата в виде аморфного
твердого вещества.

15 ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.11 мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z =
339 [M + Na]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.13-7.20 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H),
5.26 (dd, J = 7.4, 5.3 Гц, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.98 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.11
20 (dd, J = 14.4, 5.3 Гц, 1H), 3.04 (dd, J = 14.2, 7.1 Гц, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.30 (t, J =
7.0 Гц, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

Стадия 2

этил 2-[4,10-бис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-
тетраазациклододекан-1-ил]-3-(4-этоксифенил)пропаноат



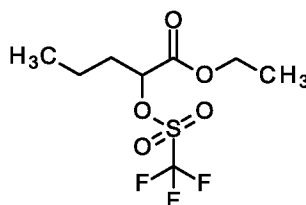
25 ди-*tert*-Бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетат (978
мг, 2.44 ммоль, [162148-48-3]) растворяли в MeCN (6.7 мл) и добавляли K₂CO₃

(743 мг, 5.73 ммоль) и этил 3-(4-этоксифенил)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (850 мг, 2.69 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 д. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта массой 1.75 г (>100%), который содержал исходное вещество (26%), моноалкилированный продукт (40%) и диалкилированный продукт (34%). Смесь использовали на стадии 4.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.16$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 622.3$ $[M+H]^+$.

10 Стадия 3

этил 2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноат



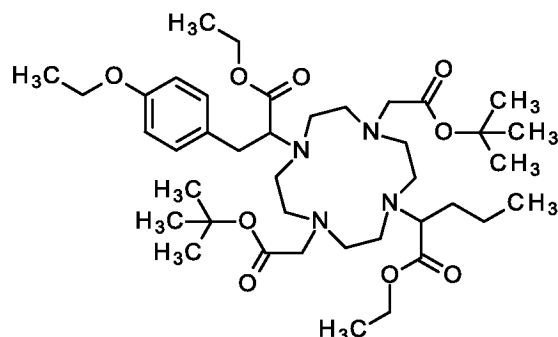
Этил 2-гидроксипентаноат (600 мг, 4.10 ммоль, [52089-55-1]) растворяли в ДХМ (34 мл), помещали в атмосферу N_2 и охлаждали до $-10^\circ C$. Добавляли лутидин (570 мкл, 4.92 ммоль) с последующим добавлением по каплям ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (730 мкл, 4.3 ммоль; [358-23-6]). Реакционную смесь перемешивали при $-10^\circ C$ в течение 2 ч, после чего добавляли МТВЕ. Смесь экстрагировали водой, раствором HCl (0.5 н. водн.) и раствором NaCl (насыщ. водн.). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 1.45 г (>100%, [168053-74-5]), которое использовали в следующей реакции.

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 377 МГц): δ (м.д.) -78.12 (s).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 5.23 (dd, $J = 7.6, 4.3$ Гц, 1H), 4.19-4.33 (m, 2H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H).

Стадия 4

этил 2-{4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-[1-этокси-3-(4-этоксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат



5

Этил-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-(4-этоксифенил)пропаноат (1.45 г, 2.34 ммоль) растворяли в MeCN (6.4 мл) и добавляли DIPEA (890 мкл) и этил 2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноат (715 мг, 2.57 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и затем экстрагировали водой и раствором NaCl (насыщ. водн.). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт объединяли с сырым продуктом из ранее проведенного эксперимента (0.15 г) с получением указанного в заголовке соединения (2.42 г, >100%), которое использовали как таковое на следующей стадии.

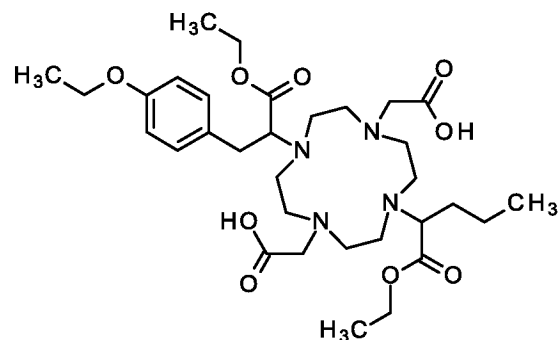
15

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.35 – 1.41 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 750.1 [M+H]⁺.

Стадия 5

20

2,2'-{4-[1-этокси-3-(4-этоксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-этокси-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил} диуксусная кислота



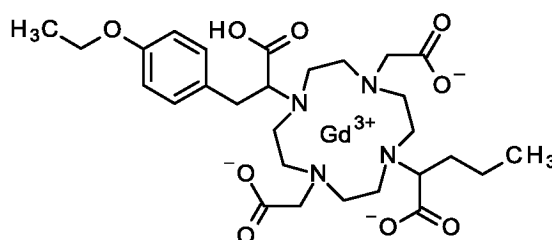
Этил 2-{4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-[1-этокси-3-(4-этоксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат (2.42 г, 3.23 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (41 мл) и перемешивали при 70°C в течение ночи. Муравьиную кислоту удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали ОФ-хроматографии (Biotage SNAP Ultra C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 453 мг (29%, рассчит. за 5 стадий) указанного в заголовке соединения.

10 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.77$ мин. (100% ИДСР); МС (ЭРИ - отрицат.): $m/z = 635$ [М - Н].

^1H ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.19-7.25 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.92-4.02 (m, 4H), 3.73 (br t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 3.29-3.46 (m, 4H), 2.77-3.20 (m, 15H), 2.58-2.76 (m, 4H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.15-1.26 (m, 5H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.80-0.89 (m, 3H).

Стадия 6

2-{7-[1-карбокси-2-(4-этоксифенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат гадолиния



20 2,2'-{4-[1-Этокси-3-(4-этоксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-этокси-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}диуксусную кислоту (450 мг, 707 мкмоль) растворяли в воде (7.2 мл), добавляли Gd₂O₃ (115 мг, 318 мкмоль, 0.9 экв.), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г), значение pH доводили до 25 5 и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смолу отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 50 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, от 0% до 60% В за 15 ОК, 100% В 3.1 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением двух диастереомеров.

Диастереомер 1

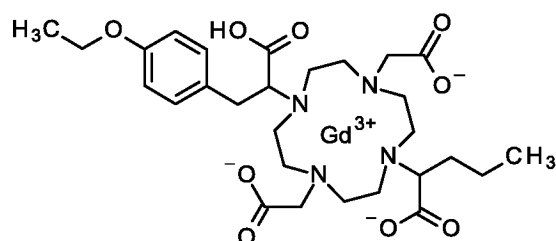
228 мг (выход 44 %)

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.71$ мин.; МС (pos): $m/z = 736 [M + H]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.65$ мин. (92% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z =$
5 368 $[M + 2H]^{++}$, 736 $[M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$, 745 $[2M + H_2O + 2H]^{++}$.
Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 30

2-{7-[1-карбокси-2-(4-этоксифенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-
1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат гадолиния



10

Диастереомер 2 из **Примера 29**.

25 мг (5%)

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.68$ мин.; МС (положит.): $m/z = 736 [M + H]^+$.

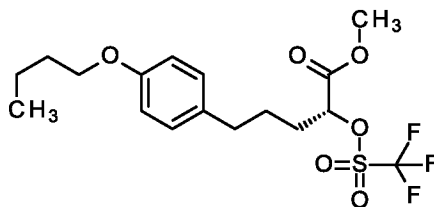
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.59$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z =$
15 368 $[M + 2H]^{++}$, 736 $[M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$. Наблюдаемая изотопная
картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 31

Стадия 1

метил (2R)-5-(4-бутоксифенил)-2-

20 [(трифторметансульфонил)окси]пентаноат



Промежуточное соединение 22, метил (2R)-5-(4-бутоксифенил)-2-
гидроксипентаноат, (500 мг, 1.78 ммоль) растворяли в 5.0 мл ДХМ, помещали в
атмосферу N_2 и охлаждали до $-60^\circ C$. Добавляли лутидин (205 мкл, 2.1 ммоль) и
25 затем по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1.9
мл, 1.0 М в ДХМ, 1.9 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь

перемешивали при -60°C в течение 3 ч и давали нагреться до прибл. 8°C . Затем для осаждения трифлата лутидина добавляли диэтиловый эфир. Смесь фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Объединенные фильтраты экстрагировали водой и 1 М HCl, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Получали 753 мг ($>100\%$) сырого продукта.

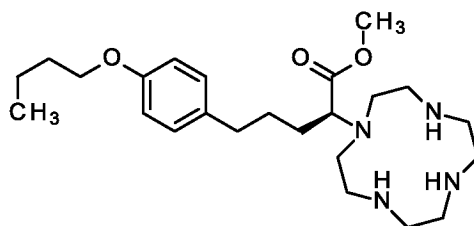
^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ -76.03 (s).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.02-7.09 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 2H), 5.13 (t, $J=6.08$ Гц, 1H), 3.94 (t, $J=6.59$ Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 4H), 1.44-1.54 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.35$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167.5, 157.6, 132.4, 129.2 (2C), 114.5 (2C), 118.4 (q, $^1J_{\text{CF}}=319.6$ Гц), 83.4, 67.7, 53.3, 33.9, 31.4, 31.3, 26.2, 19.3, 13.9.

Стадия 2

метил (2S)-5-(4-бутоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат

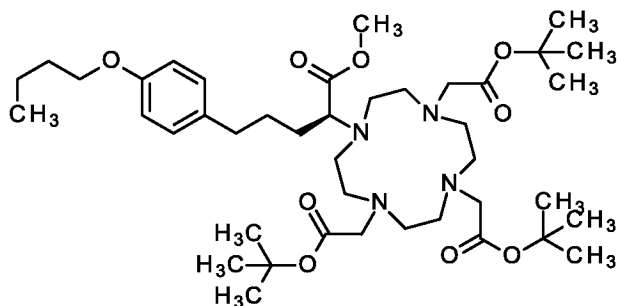


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (377 мг, 2.19 ммоль) растворяли в MeCN (7 мл) и добавляли K_2CO_3 (252 мг, 1.83 ммоль). Добавляли раствор (2R)-5-(4-бутоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата (753 мг, 1.83 ммоль) в 3.5 мл MeCN, и смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C . Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт (1.15 г) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.69$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 435.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3

метил (2S)-5-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентаноат

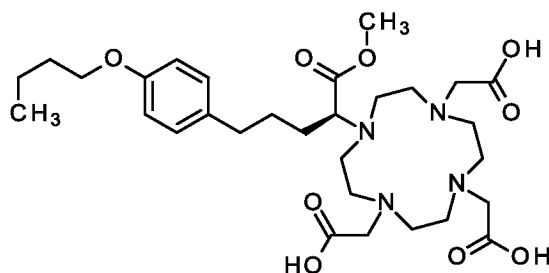


5 Метил (2S)-5-(4-бутоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат (1.15 г, 2.65 ммоль) растворяли в MeCN (35 мл) и добавляли K₂CO₃ (1.28 г, 9.26 ммоль). По каплям добавляли *трет*-бутил бромацетат (1.3 мл, 8.7 ммоль), и суспензию перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток
10 растворяли в МТВЕ, промывали водой, раствором NaOH (1M, водн.) и водой (два раза) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2.13 г сырого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии.

15 ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.37 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 777.9 [M+H]⁺.

Стадия 4

2,2',2''-{10-[(2S)-5-(4-бутоксифенил)-1-метокси-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусная кислота



20 Метил (2S)-5-(4-бутоксифенил)-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пентаноат (2.13 г, 2.74 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (100 мл) и нагревали до 80°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток сушили в вакууме с получением 2.13 г сырого вещества. ОФ-хроматография (SNAP C18 60 г, 50

мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 5% В 5 ОК, от 5% В до 65% В за 15 ОК, 65% В 5.5 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 576 мг указанного в заголовке соединения.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -25.1^\circ \pm 0.42^\circ$ (с=1, H₂O).

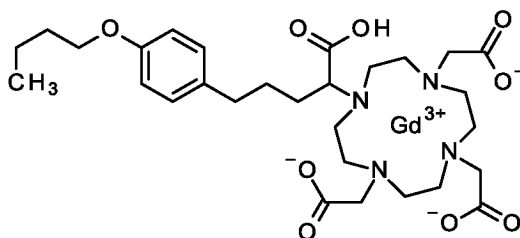
5 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.76$ мин. (99% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 305 [M + 2H]⁺⁺, 609 [M + H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 7.09 (br d, J=8.62 Гц, 2H), 6.84 (br d, J=8.62 Гц, 2H), 3.92-4.00 (m, 3H), 3.60-3.87 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 2.95-3.44 (m, 12H), 2.79-2.94 (m, 3H), 2.54-2.66 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 1H), 1.40-1.70 (m, 6H), 1.28-1.39 (m, 10 2H), 0.82 (t, J=7.35 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (101 МГц, D₂O) δ 174.3, 174.2, 170.1, 169.1, 156.2, 135.1, 129.8 (2C), 114.9 (2C), 68.6, 59.8, 56.6, 56.3, 52.9, 52.2 (br), 52.0, 51.0 (2C), 49.8 (br), 48.9, (br) 46.7 (br), 45.4, 43.8, 33.8, 30.5, 28.3 (br), 27.6, 18.6, 13.0.

Стадия 5

15 2,2',2''-{10-[(1S)-4-(4-бутоксифенил)-1-карбоксибутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



2,2',2''-{10-[(2S)-5-(4-Бутоксифенил)-1-метокси-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триуксусную кислоту (576 мг, 946 20 мкмоль) растворяли в воде (43 мл) при pH 3 - 4. Добавляли Gd₂O₃ (172 мг, 473 мкмоль, 0.5 экв.), и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. После охлаждения до КТ добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г, [11139-85-8]), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Раствор дал отрицательный результат в тесте на свободный гадолиний с ксиленовым 25 оранжевым, поэтому значение pH доводили до 6 - 7. После лиофилизации, сырое вещество очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 30 г, 25 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 0% В 5 ОК, от 0 до 65% В за 15 ОК, 65% В 2 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 478 мг (35% за 30 все стадии) указанного в заголовке соединения в виде белого лиофилизата.

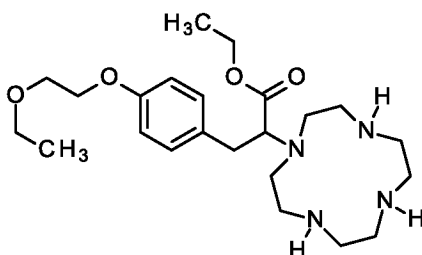
Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +0.64^\circ \pm 0.30^\circ$ (с=1, H₂O, 20°C, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.90$ мин. (98% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 375 [M + 2H]^{++}$, $750 [M + H]^+$ и $[2M + 2H]^{2+}$, $759 [2M + H_2O + 2H]^{2+}$. Наблюдаемые изотопные картины соответствуют структуре. Удельное вращение указывало на то, что произошла рацемизация, и соединение рассматривали в качестве рацемата.

Пример 32

Стадия 1

этил 3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат

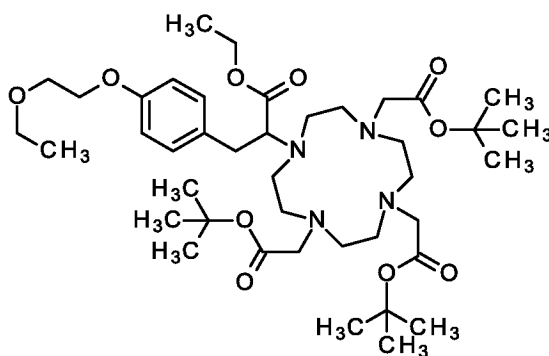


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (1.19 г, 6.94 ммоль) растворяли в MeCN (19 мл), добавляли K_2CO_3 (959 мг, 6.94 ммоль) и этил 3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (**Пример 7 - Стадия 1**, 2.50 г, 6.94 ммоль), и смесь нагревали до $55^\circ C$ в течение 24 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 3.63 г ($>100\%$) указанного в заголовке соединения, которое использовали как таковое на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.60$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 438.1 [M+H]^+$.

Стадия 2

этил 3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-[4,7,10-трис(2-*tert*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат



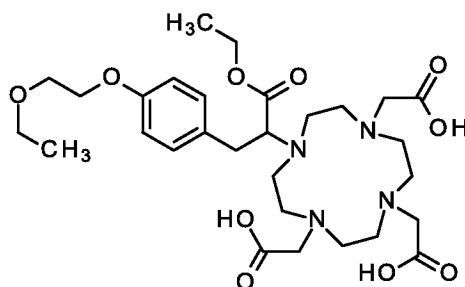
Этил 3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (3.63 г, 8.31 ммоль) растворяли в MeCN (32 мл) в атмосфере N₂ и добавляли K₂CO₃ (9.77 г, 70.7 ммоль). По каплям добавляли раствор *трет*-бутил бромацетата (4.3 мл, 29 ммоль) в MeCN (11 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, промывали EtOH и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт 8.46 г (>100%) использовали как таковой на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.13 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 780.8 [M+H]⁺.

10

Стадия 3

2,2',2''-(10-{1-этокси-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-1-оксопропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусная кислота



Этил 3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-2-[4,7,10-трис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (8.46 г, 10.9 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (140 мл) и нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь упаривали досуха и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 1.75 г (2.87 ммоль, 41% - расчет. со стадии 1) указанного в заголовке соединения.

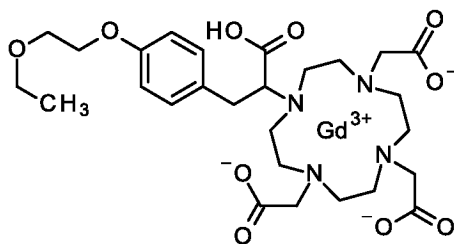
ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.68 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 611.7 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.20 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Гц, 2H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.62 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 3.66 (br dd, J = 5.2, 3.9 Гц, 2H), 3.48 (q, J = 7.1 Гц, 2H), 3.42-3.53 (m, 6H), 2.80-3.09 (m, 16H), 2.58 (br d, J = 9.9 Гц, 2H), 1.12 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.04 (t, J = 7.1 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 101 МГц): δ (м.д.) 171.1, 170.8 (br), 169.6 (br, 2C), 157.0, 130.6 (2C), 129.8, 114.1 (2C), 68.4, 67.0, 65.7, 64.6 (br), 59.9, 55.3 (br), 55.1 (br, 2C), 51.5 (br, 2C), 51.2 (br, 2C), 49.1 (br, 2C), 46.7 (br, 2C), 33.8, 15.2, 14.2.

Стадия 4

2,2',2''-(10-{1-карбокситетрагидро-2-[4-(2-этоксиэтоксифенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния



5 2,2',2''-(10-{1-Этокситетрагидро-3-[4-(2-этоксиэтоксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триуксусную кислоту (1.75 г, 2.87 ммоль) растворяли в воде (29 мл) и добавляли Gd_2O_3 (467 мг, 1.29 ммоль, 0.9 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г), pH доводили до 5 и смесь
10 перемешивали при КТ в течение 1 ч. ОФ-хроматография (SNAP C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 1.16 г (55 %) указанного в заголовке соединения в виде рыхлого лиофилизата.

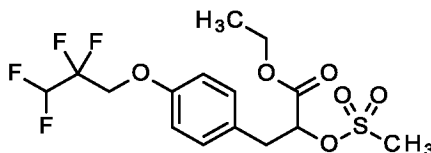
15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.60$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 738 [M + H]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.57$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 369 [M + 2H]^{++}$, $738 [M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$, $747 [2M + H_2O + 2H]^{++}$. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 33

20 Стадия 1

этил 2-[(метансульфонил)окси]-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат



25 Этил 2-гидрокси-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат (4.42 г, 13.6 ммоль) и ТЕА (4.2 мл, 30 ммоль; [121-44-8]) растворяли в ТГФ (40 мл) при 0°C и помещали в атмосферу N_2 . По каплям добавляли MsCl (1.2 мл, 15 ммоль; [124-63-0]), и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь

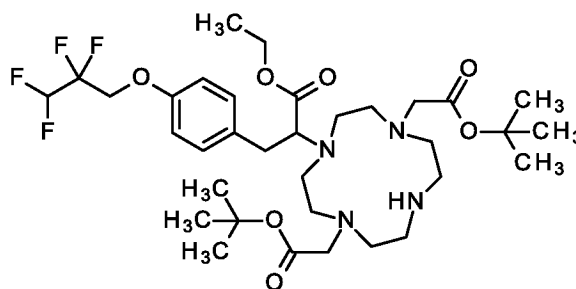
выливали в раствор NaHCO_3 (0.6 М, водн.) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 х). Объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl (2 х), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Получали 5.28 г (82%) этил 2-[(метансульфонил)окси]-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноата.

ЖХ-МС (Метод 4): $R_t = 1.24$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 420.2$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.19-7.26 (m, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.67 (tt, $^2J_{\text{HF}} = 51.7$, $^3J_{\text{HF}} = 5.6$ Гц, 1H), 5.29 (dd, $J = 7.4$, 5.3 Гц, 1H), 4.56 (br t, $J = 13.4$ Гц, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.14 (dd, $J = 14.2$, 5.3 Гц, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.2$, 7.4 Гц, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H).

Стадия 2

этил 2-[4,10-бис(2-*трет*-бутоксипропан-2-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат

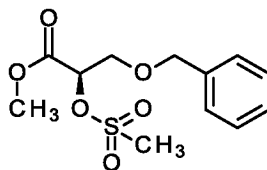


ди-*трет*-Бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетат (2.06 г, 5.15 ммоль, [162148-48-3]) растворяли в MeCN (14 мл) и добавляли K_2CO_3 (1.57 г, 11.3 ммоль) и этил 2-[(метансульфонил)окси]-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат (2.28 г, 5.67 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 24 ч. Твердые вещества отфильтровывали и промывали EtOH . Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта массой 4.12 г (>100%), который содержал исходное вещество (25%), моноалкилированный продукт (59%) и диалкилированный продукт (16%). Смесь использовали на стадии 4.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.19$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 707.9$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Стадия 3

метил (2R)-3-(бензилокси)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат



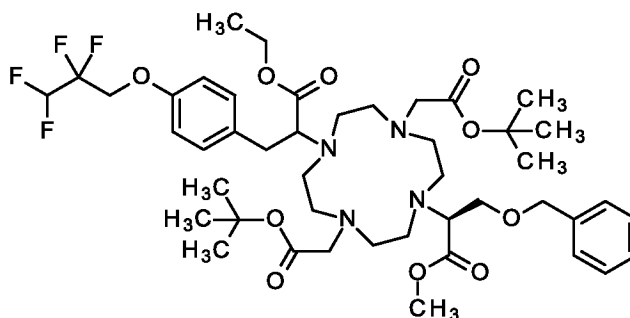
Метил (2R)-3-(бензилокси)-2-гидроксипропаноат (1.00 г, 4.76 ммоль, [209907-54-0]) растворяли в ТГФ (14 мл), помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (1.5 мл, 10 ммоль) и MsCl (400 мкл, 5.2 ммоль; [124-63-0]), и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в раствор NaHCO₃ (0.6 М, водн.) и экстрагировали с помощью МТВЕ (3 х). Объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн. 2 х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1.34 г (98%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 4): R_t = 1.03 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 306.1 [M+NH₄]⁺.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (м.д.) 7.27-7.39 (m, 5H), 5.39 (dd, J = 4.8, 2.8 Гц, 1H), 4.58 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 4.50 (d, J = 12.2 Гц, 1H), 3.87 (dd, J = 11.7, 4.8 Гц, 1H), 3.81 (dd, J = 11.4, 2.8 Гц, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (s, 3H).

Стадия 4

метил (2S)-3-(бензилокси)-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-{1-этокси-1-оксо-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат



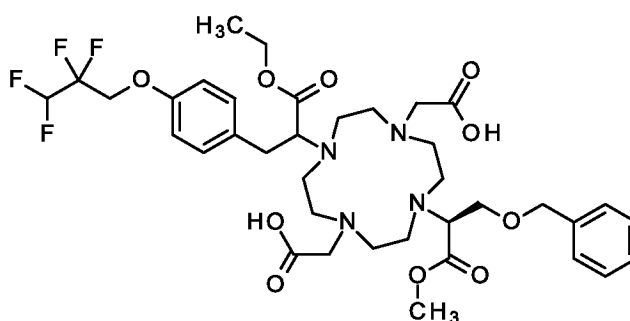
Этил 2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат (2.05 г, 2.90 ммоль) растворяли в MeCN, (9.5 мл), добавляли K₂CO₃ (802 мг, 5.80 ммоль) и метил (2R)-3-(бензилокси)-2-[(метансульфонил)окси]пропаноат (1.34 г,

4.64 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, промывали EtOH и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток массой 3.19 г (>100%) использовали без дополнительной очистки.

5 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.30$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 899.9$ $[M+H]^+$.

Стадия 5

10 2,2'-(4-[(2S)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-{1-этокси-1-оксо-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусная кислота



15 Метил (2S)-3-(бензилокси)-2-[4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-{1-этокси-1-оксо-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат (3.19 г, 3.55 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (46 мл) и нагревали до 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения массой 180 мг (6%).

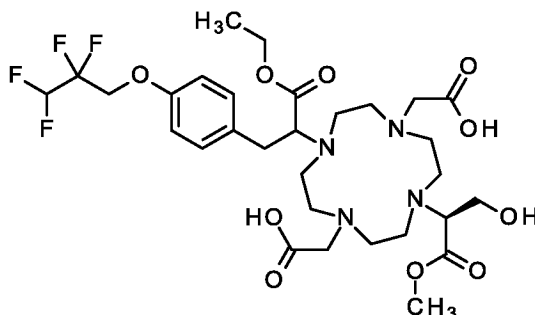
20 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.82 - 0.88$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 787.8$ $[M+H]^+$.

25 ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.18-7.42 (m, 7H), 6.93 (br d, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.67 (br t, $^2J_{\text{HF}} = 51.7$ Гц, 1H), 4.39-4.61 (m, 4H), 3.93-4.04 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 3H), 3.15-3.43 (m, 8H), 2.65-3.07 (m, 16H), 0.96-1.09 (m, 3H). Образец представлял собой смесь диастереомеров.

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 377 МГц): δ (м.д.) -125.33 (br s, 2F), -139.80 (br d, $J = 52.6$ Гц, 2F).

Стадия 6

2,2'-(4-{1-этоксипропан-2-ил}-1-оксо-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропан-2-ил}-10-[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусная кислота



5

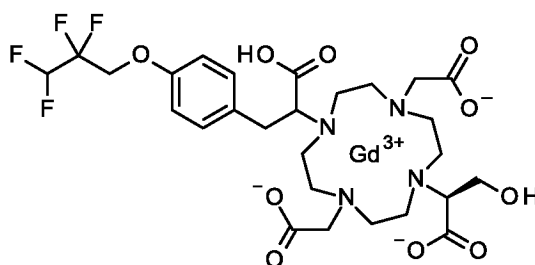
2,2'-(4-[(2S)-3-(бензилокси)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-{1-этоксипропан-2-ил}-1-оксо-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусную кислоту (180 мг, 229 мкмоль) растворяли в EtOH (1.0 мл), добавляли палладий (5.90 мг, 10 % на C, 5.55 мкмоль), и смесь гидрировали под давлением водорода 1 атм. Через 5 д добавляли уксусную кислоту (1.3 мкл, 23 мкмоль). Смесь дополнительно гидрировали при КТ и давлении окружающей среды в течение 5 д. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток 79.0 мг (49%) использовали как таковой на следующей стадии.

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.80$ мин. (97% ELD); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 697 [M + H]^+$.

^{19}F ЯМР (ДМСО- d_6 , 377 МГц): δ (м.д.) -125.35 (br d, $J = 5.7$ Гц, 2F), -139.79 (br dd, $J = 51.5, 5.7$ Гц, 2F).

Стадия 7

20 (2S)-2-[4,10-бис(карбоксилатометил)-7-{1-карбокси-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропаноат гадолиния



2,2'-(4-{1-Этоксипропан-2-ил}-10-[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусную кислоту (71.0 мг, 102 мкмоль) растворяли в воде (1.0 мл) и добавляли Gd_2O_3 (16.6 мг, 45.9 мкмоль, 0.9 экв.). Смесь перемешивали при 105°C в течение 24 ч и при 120°C еще в течение 24 ч, охлаждали до КТ и добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 1 г). Смесь перемешивали при pH 5 в течение 1 ч, смолу отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 12 г, 12 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 30 мин., 100% В 10 мин.). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 14.2 мг (17%) 2-{7-[1-карбокси-2-гидроксиэтил]-4,10-бис(карбоксилатметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноата гадолиния.

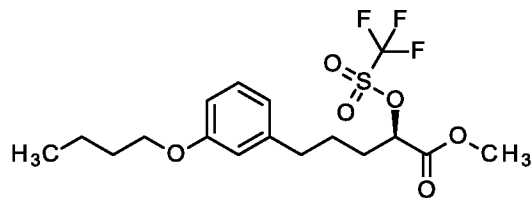
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.72$ мин.; МС (ЭРИ - отрицат.): $m/z = 808$ [М - Н].

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.69$ мин. (8% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 405$ [М + 2Н]⁺⁺, 809 [М + Н]⁺; 0.72 мин. (92% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 396$ [М + 2Н - F]⁺⁺, 405 [М + 2Н]⁺⁺, 791 [2М + 2Н - HF - H₂O]⁺⁺, 800 [2М + 2Н - HF]⁺, 809 [М + Н]⁺ и немного [2М + 2Н]⁺⁺. Наблюдаемые изотопные картины соответствуют комплексам гадолиния. Один из двух диастереомеров является преобладающим.

Пример 34

Стадия 1

метил (2R)-5-(3-бутоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноат



Промежуточное соединение 24, метил (2R)-5-(3-бутоксифенил)-2-гидроксипентаноат, (2.00 г, 7.13 ммоль) в ДХМ (20 мл) помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до -60°C. Добавляли лутидин (1000 мкл, 8.6 ммоль; [108-48-5]) с последующим добавлением по каплям ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (7.5 мл, 1.0 М в ДХМ, 7.5 ммоль; [358-23-6]). Смесь выдерживали при

этой температуре в течение 2 ч и затем давали ей нагреться до припл. 8°C. Добавляли диэтиловый эфир, и осадок удаляли путем фильтрования. Фильтрат и промывную жидкость (диэтиловый эфир) объединяли и экстрагировали водой и раствором HCl (1 М, водн.). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,99 г (>100%) метил (2R)-5-(3-бутоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата, который непосредственно использовали на следующей стадии. Получали характеристики образца из ранее проведенного эксперимента:

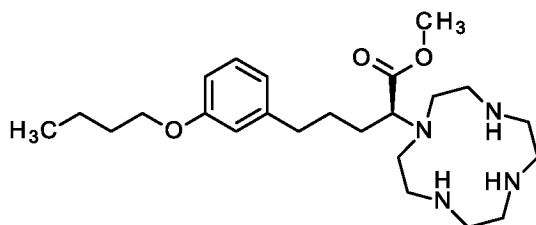
Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +17.47^\circ \pm 0.25^\circ$ (c=1, CHCl₃).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 7.20 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.69-6.77 (m, 3H), 5.13 (t, J=6.1 Гц, 1H), 3.95 (t, J=6.6 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.58-2.70 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 4H), 1.44-1.54 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ (м.д.) 167.5, 159.3, 142.2, 129.5, 120.5, 118.4, 114.8 (q, J=319.59 Гц), 112.0, 83.4, 67.6, 53.3, 34.9, 31.4 (2C), 25.9, 19.3, 13.9.

15 Стадия 2

метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат

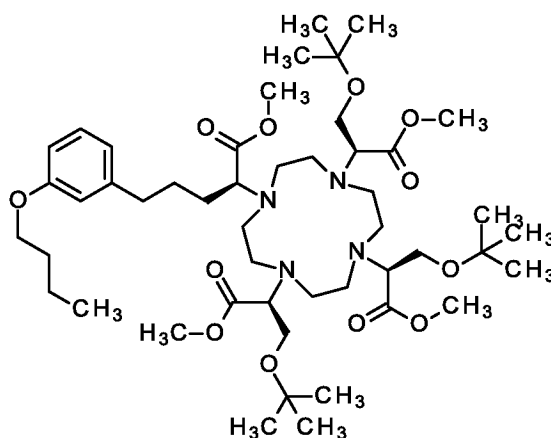


1,4,7,10-Тетраазациклододекан (1.20 г, 6.96 ммоль) растворяли в 23 мл MeCN и добавляли K₂CO₃ (802 мг, 5.80 ммоль). Добавляли раствор полученного выше (2R)-5-(4-бутоксифенил)-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата (2.99 г) в MeCN (1.0 мл), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C и в течение ночи при КТ. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт (4.56 г) непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.75 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 436.0 [M+H]⁺.

Стадия 3

метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат

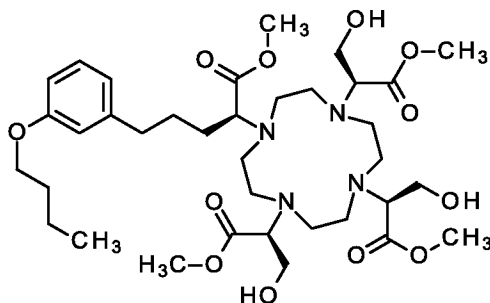


5 Метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат (1.82 г, чистота 70 %, 2.93 ммоль) растворяли в MeCN (35 мл) и добавляли K₂CO₃ (1.42 г, 10.2 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор **Промежуточного соединения 26**, метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат, (3.72 г, чистота 90 %, 10.9 ммоль) в 10 MeCN (15 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Смесь объединяли со смесью из пробного эксперимента (0.2 г), фильтровали и промывали MeCN. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением 6.32 г (>100%) метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноата, который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.56 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 910.0 [M+H]⁺.

Стадия 4

20 метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат



Метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-*трет*-бутоксипропан-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат (5.22 г) растворяли в 1,4-диоксане (65 мл) и добавляли три капли воды и раствор HCl (11.4 мл 4 М в диоксане). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 80°C и затем при КТ в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное сырое вещество (5.38 г) использовали на следующей стадии.

Сырое вещество из предыдущего эксперимента с 1.00 г сложного тетраэфира очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 30 г, 20 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 20% В 5 ОК, от 20% В до 100% В за 15 ОК, 100% В 2.6 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 143 мг указанного в заголовке соединения.

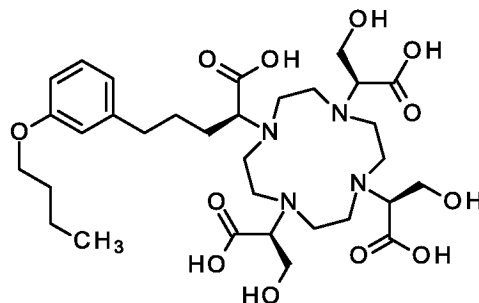
ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.81$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 371 [M+2H]^{++}$, $741 [M+H]^+$.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.15 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.68-6.75 (m, 3H), 4.79 (br s, 3H), 3.92 (t, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.42-3.68 (m, 22H), 2.75-2.99 (m, 8H), 2.52-2.71 (m, 2H), 2.25-2.46 (m, 6H), 1.98-2.22 (m, 2H), 1.34-1.76 (m, 8H), 0.89-0.96 (m, 3H).

^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 101 МГц): δ (м.д.) 172.6, 171.5 (2C), 171.4, 158.8, 143.6, 129.3, 120.4, 114.4, 111.8, 66.9, 62.9 (2C), 62.0, 61.8, 59.4 (2C), 58.8, 51.0, 51.0 (3C), 47.9 (2C), 47.8 (2C), 47.7 (2C), 47.5 (2C), 35.2, 30.9, 28.7 (br), 28.3 (br), 18.9, 13.8.

Стадия 5

(2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентановая кислота



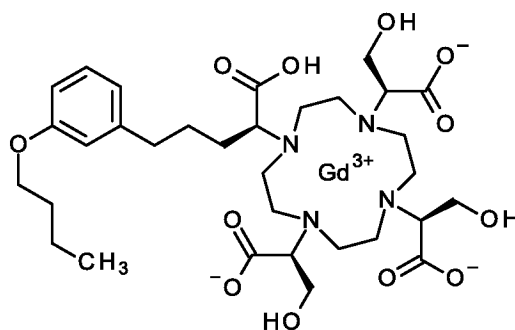
Полученный выше метил (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат (5.38 г) растворяли в ТГФ (30 мл). Добавляли раствор гидроксида

лития (696 мг, 29.0 ммоль; [1310-65-2]) в воде (30 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7.56 г сырого вещества. Его очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 400 г, 65 мл/мин, 254 нм, А = вода, В = MeCN, 0% В 5 ОК, от 0% В до 31% В за 10 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением фракции 1 (772 мг) и фракции 2 (490 мг) указанного в заголовке соединения, которые обе использовали отдельно на конечной стадии.

ЖХ-МС (Метод 6): $R_t = 0.24 / 0.39$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 685.6$
10 $[M+H]^+$.

Стадия 6

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-4-(3-бутоксифенил)-1-карбоксибутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния



15 (2S)-5-(3-бутоксифенил)-2-{4,7,10-трис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентановую кислоту (490 мг, 716 мкмоль) растворяли в воде (40 мл) и доводили до pH 4 путем добавления муравьиной кислоты. Добавляли Gd₂O₃ (117 мг, 322 мкмоль, 0.9 экв.), и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч и при КТ в течение ночи. Добавляли Chelex100™
20 (натриевая форма, прибл. 7 г), и смесь перемешивали в течение ночи при КТ, после чего тест с ксиленовым оранжевым на свободный гадолиний был отрицательным. Значение pH доводили до 7 путем добавления 25% раствора гидроксида аммония.

Фракцию 1 со стадии 5 обрабатывали подобным образом и обе
25 реакционные смеси в данный момент объединяли.

Всю смесь (включая смолу Chelex) переносили в пустой картридж Biotage, соединенный с ОФ-колонкой. Хроматография (SNAP C18 120 г, 45 мл/мин, 254

нм, А = вода, В = MeCN, 0% В 5 ОК, от 0% В до 21% В за 4.8 ОК, 21% 0.9 ОК, от 21% В до 65% В за 10 ОК, 65% В 2.6 ОК) давала две фракции.

Фракция 1 52.5 мг

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -7.06^\circ \pm 3.78^\circ$ (c=1, MeOH).

5 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.85$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420 [M + 2H]⁺⁺, 840 [M + H]⁺; 849 [M + H₂O + 2H]⁺⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния. (Стереоизомер целевого продукта).

Фракция 2: 645.2 мг (13%, расчит. из промежуточного соединения 24), **Соединение примера 34**.

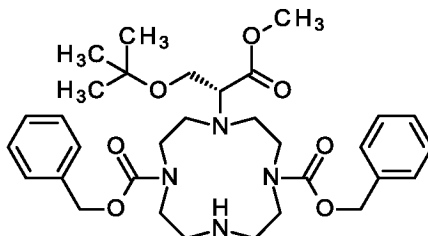
10 Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +16.87^\circ \pm 0.28^\circ$ (c=1, H₂O).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.90-0.92$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 420 [M + 2H]⁺⁺, 840 [M + H]⁺; 849 [M + H₂O + 2H]⁺⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 35

15 Стадия 1

дибензил 4-[(2R)-3-*tert*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-дикарбоксилат



Дибензил 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-дикарбоксилат (10.0 г, 22.7
20 ммоль, [162148-45-0]) растворяли в хлороформе (240 мл) и добавляли DIPEA
(5.9 мл, 34 ммоль) и раствор метил (2S)-3-*tert*-бутокси-2-
[(трифторметансульфонил)окси]пропаноата, **Промежуточное соединение 28**,
(4.90 г, 15.9 ммоль) в хлороформе (1.0 мл). Смесь перемешивали при 40°C в
25 промывали насыщ. раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при
пониженном давлении. Полученный сырой продукт (14.17 г) объединяли с
сырым продуктом из предыдущего эксперимента (3.92 г из 2.39 г, 5.43 ммоль).
Объединенное вещество (19.56 г) абсорбировали на Isolute™ и очищали с
помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода/0.1%

муравьиная кислота, В = MeCN, 210 нм, 10% В 2 ОК, от 10% В до 25% В за 4,9 ОК, 25% В 1.3 ОК, от 25% В до 70% В за 15 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением:

Фракция 1: 5.45 г (12.5 ммоль, 46%) исходного вещества.

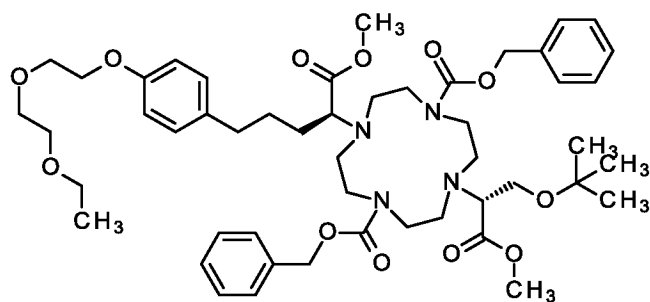
5 Фракция 2: 4.97 г (8.30 ммоль, 31 %) указанного в заголовке соединения.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +9.21^\circ \pm 0.25^\circ$ (c=1, CHCl₃).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 1.04 мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 599 [M + H]⁺.

10 **Стадия 2**

дибензил 4-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-[(2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-метокси-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-дикарбоксилат



15 Дибензил 4-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-дикарбоксилат (4.68 г, 7.82 ммоль) растворяли в MeCN (300 мл) и добавляли K₂CO₃ (2.16 г, 15.6 ммоль). По каплям добавляли раствор метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата (6.00 г, 10.2 ммоль) в MeCN (50 мл)

20 (Стадия 1 примера 15), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь объединяли со смесью из пробного эксперимента (107 мг) и твердые вещества удаляли путем фильтрования. Фильтрат и промывную жидкость (MeCN) концентрировали при пониженном давлении с получением остатка (13.76 г), который растворяли в ДХМ и экстрагировали водой. Водную фазу

25 экстрагировали с помощью ДХМ, объединенные органические фазы промывали раствором NaCl (насыщ. водн.) и сушили над Na₂SO₄. Концентрирование при пониженном давлении давало 9,6 г красно-коричневого сырого продукта, который абсорбировали на Isolute™ и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 254

нм, 10% В 2 ОК, от 10% В до 38% В за 11.6 ОК, 38% В 2.8 ОК, от 38% В до 70% В за 13.3 ОК, от 70% В до 100% В за 6 ОК, 100% В 9 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением:

5 Фракция 1: 2.15 г (смесь промежуточного соединения 12 и указанного в заголовке соединения)

Фракция 2: 3.30 г (38%)

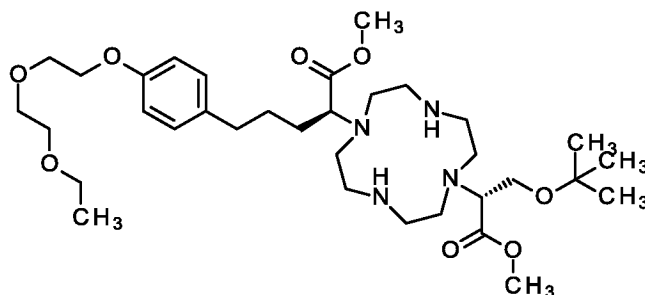
Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -17.01^\circ \pm 0.26^\circ$ (c=1, CHCl₃).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.72 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 922 [M+H]⁺.

10 ¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ (м.д.) 173.2, 171.8, 156.8, 156.5 (2C), 136.8 (2C), 134.5 (br), 129.2 (2C), 128.4 (4C), 127.9 (2C), 127.9 (4C), 114.4 (2C), 73.3, 70.8, 69.8, 69.8, 67.4, 66.9 (br, 2C), 66.7, 65.2 (br), 62.6 (v br), 60.3 (br), 53.6 (br, 2C), 51.2, 51.1 (br, 2C), 50.9, 48.2 (br, 2C), 46.5 (br, 2C), 34.9, 29.1, 28.3, 27.4 (3C), 15.2.

Стадия 3

15 метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксипрокси)этокси]фенил} пентаноат



20 Дибензил 4-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-[(2S)-5-{4-[2-(2-этоксипрокси)этокси]фенил}-1-метокси-1-оксопентан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-дикарбоксилат (2.99 г, 3.25 ммоль) растворяли в EtOH (70 мл), добавляли палладий (1.20 г, 10% на угле, 1.3 ммоль), и смесь гидрировали при КТ в течение 6 ч при давлении окружающей среды. Реакционную смесь объединяли со смесью из пробного эксперимента (180 мг) и катализатор удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2.0 г, 89%).

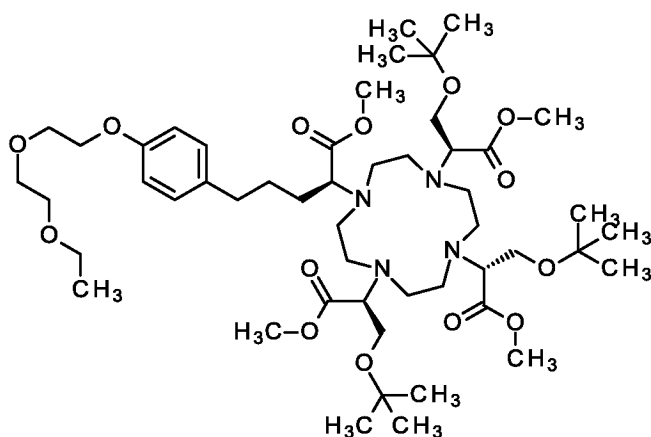
ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.64 мин. (80% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 327 [M + 2H]⁺⁺, 653 [M + H]⁺.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.02-7.08 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 5.3, 4.6$ Гц, 2H), 3.84 (dd, $J = 5.4, 4.4$ Гц, 2H), 3.49-3.77 (m, 17H), 3.32 (br dd, $J = 8.1, 5.3$ Гц, 1H), 2.45-3.04 (m, 16H), 1.53-1.71 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.14 (s, 7H).

5 ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ (м.д.) 173.4, 172.2, 157.1, 134.2, 129.3 (2C), 114.6 (2C), 73.5, 71.0, 70.0, 69.9, 67.5, 66.8, 64.5 (br), 64.1 (br), 61.2 (br), 51.5, 51.4, 49.9 (2C), 49.7 (br, 2C), 46.7 (br, 4C), 34.9, 29.3, 28.8, 27.5 (3C), 15.3.

Стадия 4

10 метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-4,10-бис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокс)этокс]фенил}пентаноат

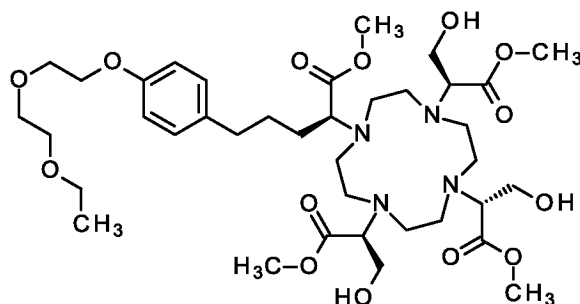


15 Метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокс)этокс]фенил}пентаноат (800 мг, 1.23 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) и добавляли K_2CO_3 (423 мг, 3.06 ммоль) и раствор метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноата, **Промежуточное**
20 **соединение 26**, (1.09 г, 2.82 ммоль) в MeCN (1.9 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при КТ и объединяли со смесью из пробного эксперимента (100 мг). Смесь фильтровали, промывали MeCN и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ и экстрагировали водой и насыщ. раствором NaCl. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого остатка (1.83 г, >100%), который
25 использовали как таковой в последующих экспериментах.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.45$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 970$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5

метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{7-[(2R)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-4,10-бис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат



5

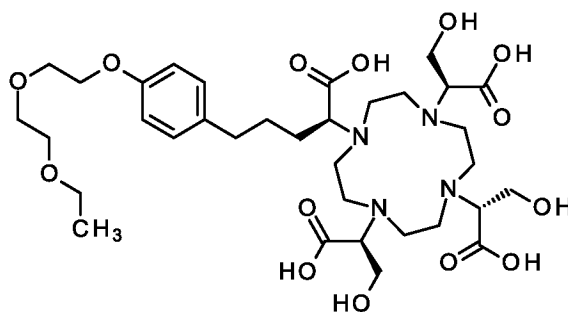
Метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-4,10-бис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пентаноат (1.10 г, 1.14 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл), добавляли несколько капель воды и раствор HCl (4.54 мл, 4.0 М в диоксане, 18.2 ммоль), и смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Смесь объединяли со смесью из пробного эксперимента (100 мг) и упаривали досуха при пониженном давлении. Получали коричневый остаток (1.68 г, >100%), который использовали как таковой на следующей стадии.

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.97$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 802.2$ $[M+H]^+$.

Стадия 6

(2S)-2-{7-[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-4,10-бис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил} пентановая кислота

20



Метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{7-[(2R)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-4,10-бис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил} пентаноат

оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат (900 мг, 1.12 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (161 мг, 6.74 ммоль; [1310-65-2]) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли другую порцию гидроксида лития (160 мг, 6.68 ммоль) в воде, и смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч и в течение ночи при КТ. Смесь объединяли со смесью из ранее проведенного эксперимента (90 мг) и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток (2.0 г) абсорбировали на Isolute™ и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 250 нм, 0% В 6 ОК, от 0% В до 50% В за 15 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали. Указанное в заголовке соединение получали в двух фракциях:

Фракция 1: 524.3 мг (0.704 ммоль, 51% - расчет. со стадии 4)

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +12.5^\circ \pm 0.9^\circ$ (c=1, MeOH).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.79$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 746 [M+H]⁺

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.63$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 373 [M + 2H]⁺⁺, 745 [M + H]⁺.

¹H ЯМР (D₂O, 600 МГц): δ (м.д.) 8.21 (s, 0.3H, формиат), 7.13-7.26 (m, 2H), 6.87-6.99 (m, 2H), 3.05-4.36 (m, 36H), 2.61 (br s, 2H), 1.60-1.96 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7.0 Гц, 3H).

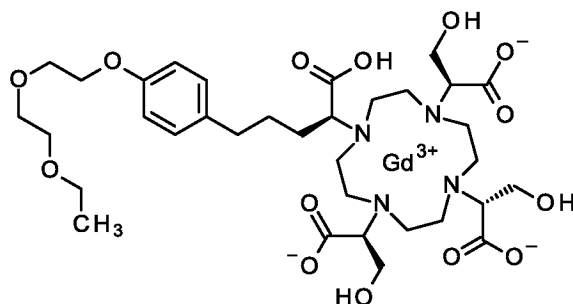
Фракция 2: 77.3 мг (0.104 ммоль, 7.5% - расчет. со стадии 4).

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +12.7^\circ \pm 0.9^\circ$ (c=1, MeOH).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.80$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 745 [M+H]⁺.

Стадия 7

(2S,2'S)-2,2'-{4-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолия



(2S)-2-{7-[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-4,10-бис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановую кислоту (482 мг, 647 мкмоль) растворяли в воде (15 мл) и добавляли Gd_2O_3 (106 мг, 291 мкмоль, 0.9 экв.).
5 После перемешивания при $100^\circ C$ в течение 8 ч, добавляли Chelex100™ (натриевая форма, прибл. 5 г), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После того как тест с ксиленовым оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолиния, значение pH довели до 8 (25% раствор гидроксида аммония) и смесь (включая смолу) загружали в пустой картридж Biotage и
10 непосредственно подвергли ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, 275 нм, 0% В 6 ОК, от 0% В до 13% В за 3.3 ОК, 13% В 5.8 ОК, от 13% В до 60% В за 11.6 ОК). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 294 мг (выход 51%) указанного в заголовке соединения.

15 Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = +2.9^\circ \pm 0.2^\circ$ (с=1, H_2O).

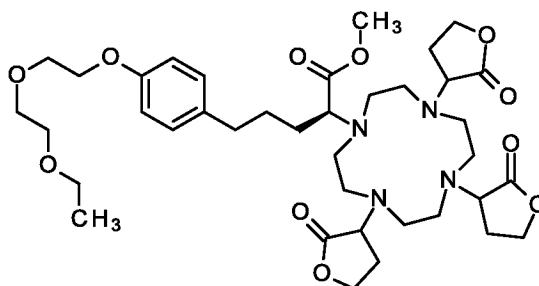
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.80$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 900 [M+H]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.71$ мин. (98.5% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450 [M + 2H]^{++}$, $900 [M + H]^+$ и немного $[2M + 2H]^{++}$. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

20 **Пример 36**

Стадия 1

метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{7-[2-оксооксолан-3-ил]-4,10-бис(2-оксооксолан-3-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат



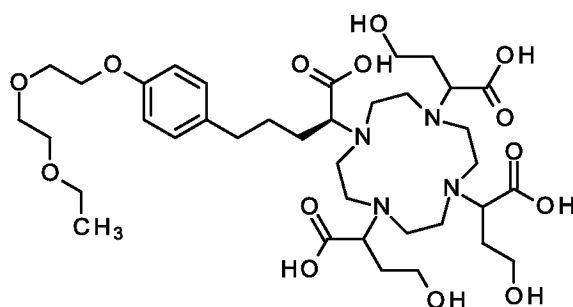
25 В атмосфере N_2 рацемический 3-гидроксиоксолан-2-он (350 мг, 3.43 ммоль, [19444-84-9]) в ДХМ (11 мл) перемешивали при $-70^\circ C$. Добавляли 2,6-диметилпиридин (460 мкл, 3.9 ммоль; [108-48-5]) с последующим добавлением по каплям ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (640 мкл, 3.8 ммоль). Затем смесь нагревали до $-40^\circ C$ и перемешивали в течение 2 ч. В отдельной

реакционной колбе, метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пентаноат, (**Пример 15, Стадия 2**, 500 мг, 1.0 ммоль), DIPEA (457 мг, 3.5 ммоль) и MeCN (7.1 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при -40°C. Две смеси объединяли при -40°C и давали нагреться до КТ, и перемешивали в течение 2 д. Смесь затем добавляли к воде, экстрагировали ДХМ (2х), органическую фазу промывали раствором NaOH (0.1 М, водн. 2х), раствором NaCl (насыщ. водн. 2х) и пропускали через водоотталкивающий фильтр, и смесь концентрировали при пониженном давлении. В связи с неполным алкилированием сырую смесь затем повторно растворяли в MeCN (7.1 мл) и добавляли K₂CO₃ (540 мг, 3.91 ммоль; [584-08-7]). Во второй колбе рацемический 3-гидроксиоксолан-2-он (250 мг, 4.5 ммоль, [19444-84-9]), ТГФ (8.2 мл) и ТЕА (0.75 мл, 5.38 ммоль) перемешивали при 0°C, по каплям добавляли MsCl (0.21 мл, 2.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Две смеси объединяли и перемешивали в течение ночи при 60°C в течение 2 д. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта в виде смеси диастереомеров и триалкилированных побочных продуктов (1.02 г).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 1.01 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 747.7 [M+H]⁺.

20 **Стадия 2**

(2S)-2-{7-[1-карбокси-3-гидроксипропил]-4,10-бис[1-карбокси-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановая кислота



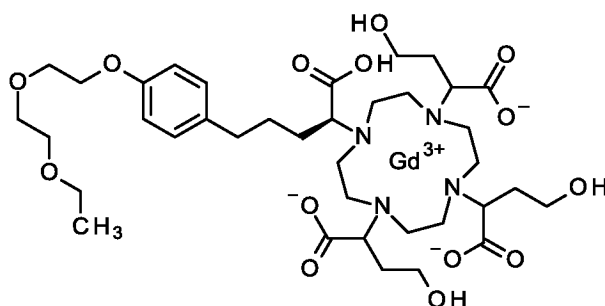
25 Сырой продукт метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{7-[2-оксооксолан-3-ил]-4,10-бис(2-оксооксолан-3-ил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат (1.00 г, 1.34 ммоль) перемешивали в ТГФ (21 мл), добавляли раствор NaOH (водн. 2.9 мл, 2.0 М, 5.9 ммоль; [1310-73-2]), и смесь

перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли дополнительное количество раствора NaOH (5.4 мл, 2.0 М, 11 ммоль; [1310-73-2]), и смесь перемешивали в течение еще 1 д. Смесь нейтрализовали раствором HCl (2 н., водн.) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (1.0 г), также содержащего триалкилированную примесь.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.73$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 787.7$ $[M+H]^+$.

Стадия 3

2,2'-{4-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[1-карбоксилато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидоксибутаноат) гадолиния

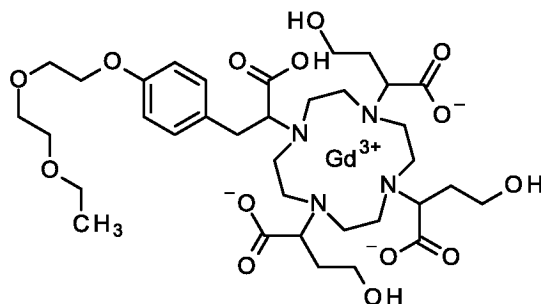


Сырую (2S)-2-{7-[1-карбокси-3-гидроксипропил]-4,10-бис[1-карбокси-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановую кислоту (1.0 г, теоретически 1.27 ммоль), Gd_2O_3 (226 мг, 623 мкмоль; [12064-62-9]) и воду (13 мл) перемешивали при $105^\circ C$ в течение 2 д. Добавляли Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), смесь перемешивали в течение 1 ч, фильтровали и раствор очищали с помощью ОФ С18 хроматографии (Biotage C18, 120 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В), выполняя прямое введение водной смеси в колонку и получая указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереомеров (52.5 мг, выход за 3 стадии 4 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.59$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 942.6$ $[M+H]^+$. Изотопная картина соответствует комплексу гадолиния.

Пример 37

2,2'-{4-[1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксипропилокси)этокси]фенил}этил]-10-[1-карбоксилато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксипропилокси) гадолиния



5

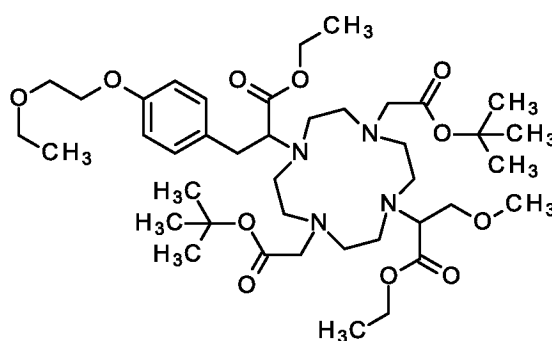
Указанное в заголовке соединение, присутствующее в виде смеси диастереомеров, получали методами, описанными в настоящей заявке, из **Промежуточного соединения 2**.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.60 - 0.66$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 457.6$ $[M+2H]^{++}$, 914.3 $[M+H]^+$. Изотопная картина соответствует ожидаемому комплексу гадолиния.

Пример 38

Стадия 1

этил-2-{4,10-бис(2-*tert*-бутоксипропилокси)-7-[1-этоксипропилокси-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2-этоксипропилокси)фенил]пропаноат



Этил-2-[4,10-бис(2-*tert*-бутоксипропилокси)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-[4-(2-этоксипропилокси)фенил]пропаноат (**Пример 7 - Стадия 2**, 1.95 г, 2.93 ммоль), этил-2-[(метансульфонил)окси]-3-метоксипропаноат (**Промежуточное соединение 25**, 663 мг, 2.93 ммоль), K_2CO_3 (810 мг, 5.86 ммоль; [584-08-7]) и MeCN (9.6 мл) нагревали при $70^\circ C$ в течение 24 ч. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали EtOH, органические

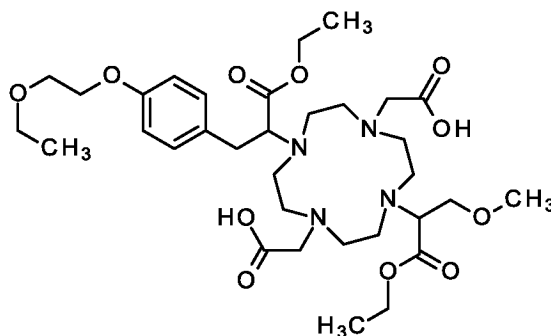
20

фильтраты объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (2.5 г).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.20 - 1.40$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 795.9$
5 $[M+H]^+$.

Стадия 2

2,2'-(4-{1-этокси-3-[4-(2-этоксиэтоксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-10-[1-этокси-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусная кислота



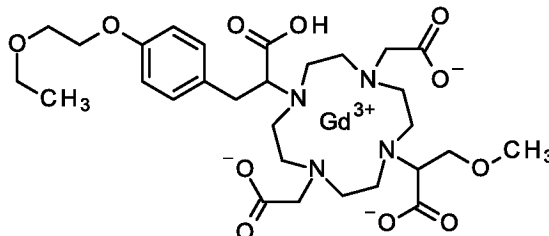
10 Сырой этил-2-{4,10-бис(2-*трет*-бутокси-2-оксоэтил)-7-[(2SR)-1-этокси-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2-этоксиэтоксифенил)пропаноат (2.50 г, 3.14 ммоль) перемешивали в муравьиной кислоте (25 мл) при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали
15 при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage ULTRA C18, 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 100% В) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (319 мг, выход 14 %).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.73$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 683.6$
20 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.09-7.35 (m, 2H), 6.75-6.91 (m, 2H), 3.74-4.23 (m, 8H), 3.60-3.71 (m, 4H), 3.42-3.56 (m, 4H), 3.14-3.34 (m, 7H), 2.55-3.13 (m, 16H), 0.98-1.24 (m, 9H).

Стадия 3

2-[7-{1-карбокси-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропаноат гадолиния



5

2,2'-(4-{1-Этокси-3-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]-1-оксопропан-2-ил}-10-[(2SR)-1-этокси-3-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диуксусную кислоту (319 мг, 467 мкмоль), Gd_2O_3 (76.1 мг, 210 мкмоль) и воду нагревали и перемешивали при $105^\circ C$ в обжимном герметизируемом реакционном флаконе с последующим нагреванием в течение 5 ч при $120^\circ C$. Смесь обрабатывали Chelex100™ (натриевая форма, промытая, приблизительно 5 г), перемешивали в течение 1 ч, после чего смесь фильтровали, концентрировали досуха и очищали с помощью ОФ-хроматографии (Biotage ULTRA C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, от 0% В до 50% В за 25 мин., 100% В 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (54.8 мг, чистота 90 %, выход 15 %).

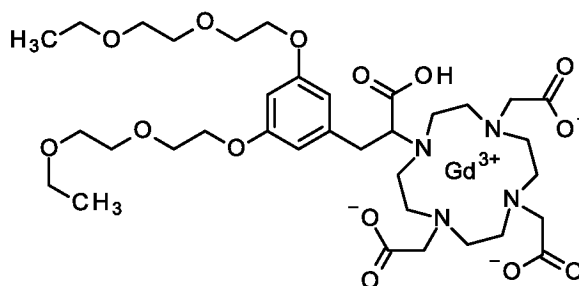
15

20

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.57$ мин. (34%% ДМД) и 0.63 мин. (48% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 391.7 [M+2H]^{++}$, $781.4 [M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 39

2,2',2''-{10-[2-{3,5-бис[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-карбоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния

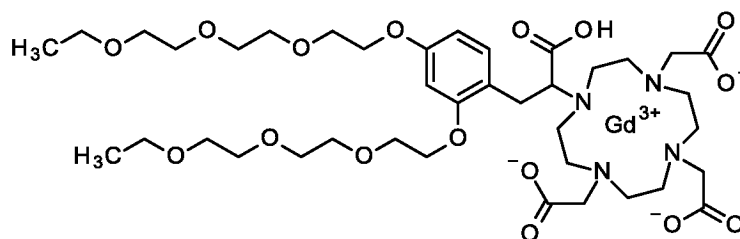


Указанное в заголовке соединение получали методами, описанными в настоящей заявке, из 2-(2-этоксиэтокси)EtOH ([111-90-0]) и 3,5-дигидроксибензальдегида ([26153-38-8]).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.73$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 457.8$ [M+2H]⁺⁺, 914.6 [M+H]⁺. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 40

2,2',2''-{10-[(1S)-2-(2,4-бис{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-карбоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



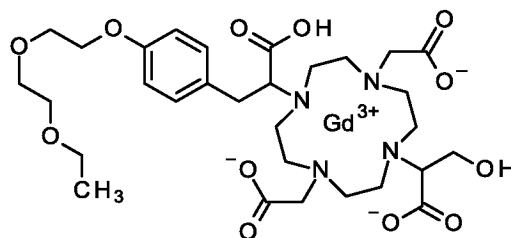
10

Указанное в заголовке соединение получали методами, описанными в настоящей заявке, из 2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]EtOH ([112-50-5]) и 2,4-дигидроксибензальдегида ([95-01-2]).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.82$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 501.8$ [M+2H]⁺⁺, 1002.6 [M+H]⁺. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 41

2-{7-[1-карбокси-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолиния



20

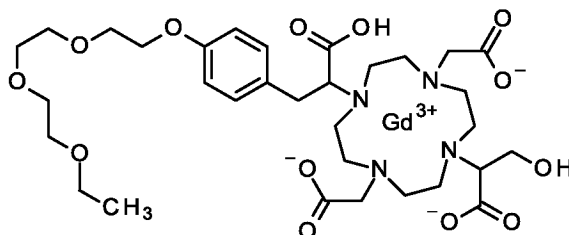
Указанное в заголовке соединение, присутствующее в виде смеси диастереомеров, получали методами, описанными в настоящей заявке, из Промежуточного соединения 2, Промежуточного соединения 27 и ди-трет-бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетата [162148-48-3].

25

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.64$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 406.7$ $[M+2H]^{++}$, 811.4 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 42

- 5 2-{7-[1-карбокси-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропаноат гадолиния

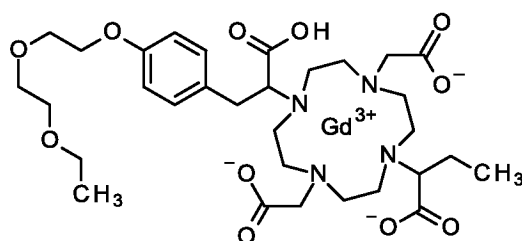


- 10 Указанное в заголовке соединение, присутствующее в виде смеси диастереомеров, получали методами, описанными в настоящей заявке, из **Промежуточного соединения 4** и **Промежуточного соединения 27**.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.62 - 0.66$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 428.7$ $[M+2H]^{++}$, 856.4 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

- 15 **Пример 43**

2-{4,10-бис(карбоксилатометил)-7-[1-карбоксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пропаноат гадолиния

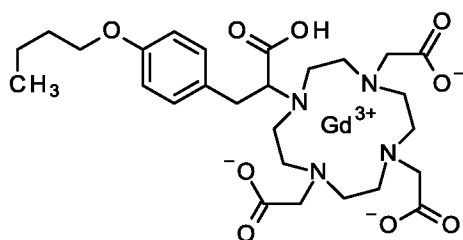


- 20 Указанное в заголовке соединение, присутствующее в виде смеси диастереомеров, получали методами, описанными в настоящей заявке, из **Промежуточного соединения 5**, ди-*трет*-бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетата [162148-48-3] и рацемического этил-2-гидроксипропаноата ([52089-54-0]).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.60 - 0.64$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 405.7$ $[M+2H]^{++}$, 810.5 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 44

- 5 2,2',2''-{10-[2-(5-бутоксипиридин-2-ил)-1-карбоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния

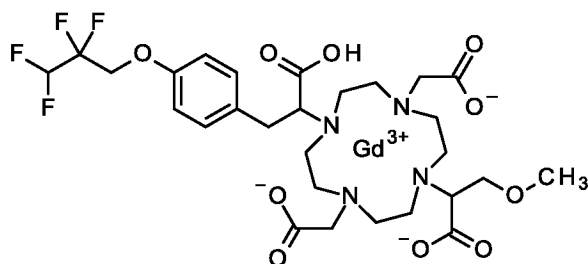


Указанное в заголовке соединение получали методами, описанными в настоящей заявке, из 5-бутоксипиридин-2-карбальдегида ([66933-06-0]).

- 10 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.44$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 362.2$ $[M+2H]^{++}$, 723.3 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 45

- 15 2-{4,10-бис(карбоксилатометил)-7-[1-карбокси-2-метоксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропанат гадолиния

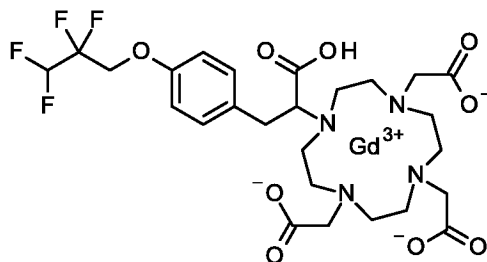


Указанное в заголовке соединение, присутствующее в виде смеси диастереомеров, получали методами, описанными в настоящей заявке, из Промежуточного соединения 23, Промежуточного соединения 25 и ди-трет-бутил 2,2'-(1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил)диацетата [162148-48-3].

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.72 - 0.77$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 412.6$ $[M+2H]^{++}$, 824.2 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 46

2,2',2''-(10-{1-карбокситетрафторпропокси}фенил)этил)-
1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния

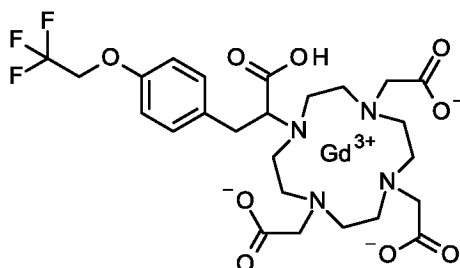


5 Указанное в заголовке соединение получали методами, описанными в
настоящей заявке, из **Промежуточного соединения 23**.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.71 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 390.5
[M+2H]⁺⁺, 780.0 [M+H]⁺. Изотопные картины соответствуют теоретическим
значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

10 **Пример 47**

2,2',2''-(10-{(1R)-1-карбокситрифторэтокси}фенил)этил)-
1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния

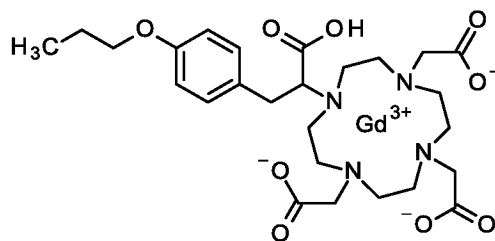


15 Указанное в заголовке соединение получали методами, описанными в
настоящей заявке, из 4-(2,2,2-трифторэтокси)-бензальдегида ([76579-46-9]).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.66 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 374.6
[M+2H]⁺⁺, 748.2 [M+H]⁺. Изотопные картины соответствуют теоретическим
значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

Пример 48

2,2',2''-{10-[1-карбокси-2-(4-пропоксифенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния



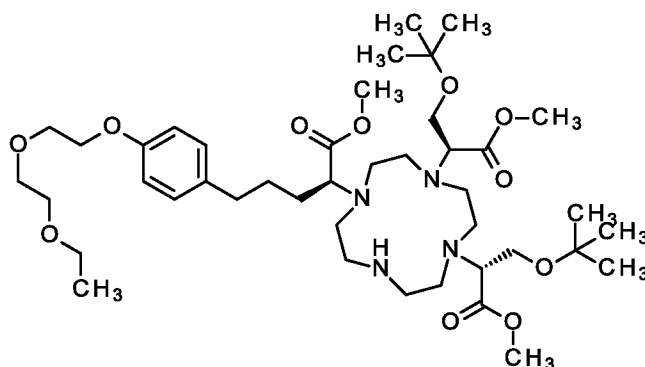
5 Указанное в заголовке соединение получали методами, описанными в настоящей заявке, из 4-пропоксibenзальдегида ([5736-85-6]).

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.64$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 354.7$ $[M+2H]^{++}$, 708.3 $[M+H]^+$. Изотопные картины соответствуют теоретическим значениям для соответствующего комплекса гадолиния.

10 **Пример 49**

Стадия 1

метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-4-[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксизетокси)этоксифенил}пентаноат



15 Метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-

этоксизетокси)этоксифенил}пентаноат, (Пример 35 – Стадия 3), (960 мг, 1.47 ммоль) растворяли в $CHCl_3$ (40 мл) и добавляли DIPEA (260 мкл, 1.5 ммоль).

20 Добавляли метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат, Промежуточное соединение 27, (363 мг, 1.18 ммоль) в $CHCl_3$ (1 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь объединяли со смесью из пробного эксперимента (100

мг), промывали водой и насыщ. раствором NaCl, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (1.66 г) абсорбировали на Isolute и подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 10% В 2 ОК, от 10% В до 26% В за 2.6 ОК, 25% В 3.8 ОК, от 26% В до 45% В за 5.2 ОК, 45% В 4.4 ОК, от 45% В до 80% В за 10 ОК, 80% В 2 ОК, 225/276 нм). Целевые фракции объединяли, MeCN удаляли при пониженном давлении и продукт экстрагировали с помощью ДХМ. Получали три фракции:

Фракция 1: 330 мг (31%, непрореагировавшее исходное вещество).

10 Фракция 3: 60 мг (4%, продукт двойного алкилирования).

Фракция 2: 320 мг (24%, указанное в заголовке соединение).

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = 13.32^\circ \pm 0.40^\circ$ (c=1, CHCl₃).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.40$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 812 [M+H]⁺.

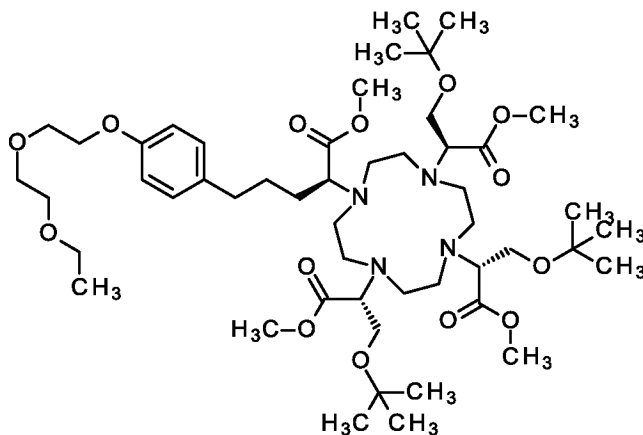
15 ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1.20$ мин. (96% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 406 [M + 2H]⁺⁺, 811 [M + H]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 7.05 (d, J = 7.3 Гц, 2H), 6.79-6.84 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 5.6, 4.3 Гц, 2H), 3.84 (dd, J = 5.6, 4.3 Гц, 2H), 3.49-3.76 (m, 21H), 2.53-3.35 (m, 19H), 1.81-2.17 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.13-1.16 (m, 9H).

20 ¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ (м.д.) 173.3, 172.0, 171.5, 157.4, 134.4, 129.6 (2C), 114.9 (2C), 74.5, 74.0, 71.2, 70.2, 70.1, 67.8, 67.1, 65.3 (br, 2C), 62.0 (br), 61.6 (br), 60.6 (br), 53.8 (br), 52.2 (br), 52.1, 52.0, 51.9, 50.1 (br), 49.0 (br), 48.2 (br), 47.7 (br), 46.7 (br), 35.1, 30.2 (br), 29.3, 27.8, 27.8, 15.5.

Стадия 2

метил (2S)-2-{4,7-бис[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат



5

Метил (2S)-2-{7-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-4-[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат

10

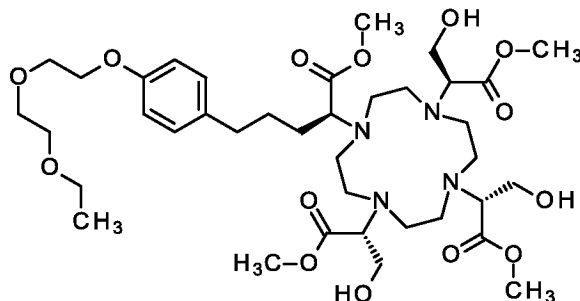
(259 мг, 320 мкмоль) растворяли в MeCN и добавляли K₂CO₃ (66.3 мг, 480 мкмоль) и метил

15

(2S)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноат, **Промежуточное соединение 28**, (160 мг, 416 мкмоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи и объединяли со смесью из пробного эксперимента (13 мг). Твердые вещества удаляли путем фильтрования, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу промывали насыщ. раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 556.1 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого остатка. Сырое вещество использовали как таковое на следующей стадии.

Стадия 3

метил (2S)-2-{4,7-бис[(2R)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат



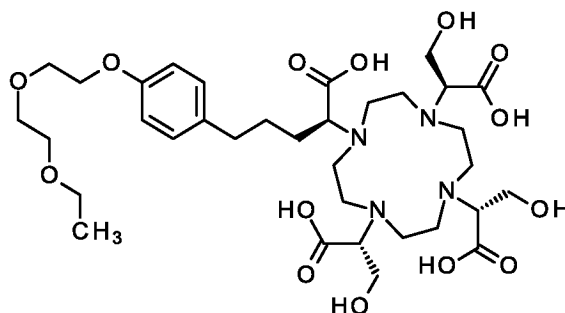
5

Метил (2S)-2-{4,7-бис[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат (545 мг) и HCl (1.3 мл, 4.0 М, в диоксане, 5.1 ммоль) и несколько капель воды перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и объединяли с сырым продуктом из ранее проведенного эксперимента (11 мг) с получением 324 мг указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого твердого вещества, которое использовали как таковое на следующей стадии.

15

Стадия 4

(2S)-2-{4,7-бис[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-10-[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановая кислота



20

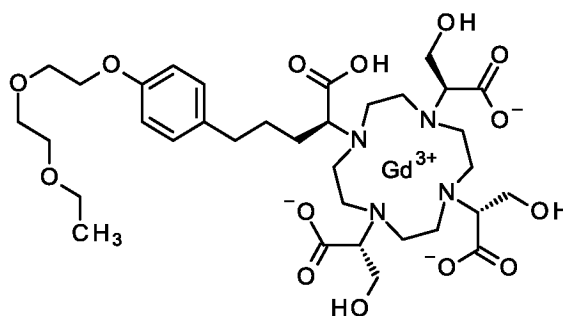
Метил (2S)-2-{4,7-бис[(2R)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-10-[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат (324 мг, 330 мкмоль) растворяли в ТГФ (2.0 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (47.4 мг, 1.98

ммоль) в воде (2.0 мл). Реакция завершилась после перемешивания при КТ в течение ночи, поэтому смесь упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток абсорбировали на Isolute и подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А = вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 0% В 5 ОК, от 0% В до 20% В за 6 ОК, 20% В 1 ОК, от 20 до 50% В за 9 ОК, 228/270 нм).
5 Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 118 мг (47%, расчит. со стадии 2) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.75$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 745 [M+H]^+$.

Стадия 5

10 (2R,2'R)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбокситетраэтоксифенилбутил]-10-[(1S)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолия



15 (2S)-2-{4,7-бис[(1R)-1-карбокситетраэтоксифенил]-10-[(1S)-1-карбокситетраэтоксифенил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этокситетраэтоксифенил)пентановую кислоту (116 мг, 156 мкмоль) и Gd_2O_3 (25.4 мг, 70.1 мкмоль) помещали в воду (2.0 мл) и нагревали при $100^\circ C$ в течение 8 ч. Добавляли Chelex100 (натриевая форма, прибл. 3 г), и смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Значение pH довели до 6 (гидроксид аммония, 25%
20 раствор в воде) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ОФ-хроматографии (SNAP C18 30 г, 25 мл/мин, А = вода, В = MeCN, 0% В 6 ОК, от 0% В до 50% В 15 ОК, 216/275 нм). Целевую фракцию объединяли с получением указанного в заголовке соединения (95.2 мг, 67%).

25 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.76$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 899 [M+H]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.69$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 450 [M + 2H]^{++}$, $600 [2M + 3H]^{3+}$, $891 [2M + 2H - H_2O]^{2+}$, $900 [M + H]^+$, $1349 [3M + 2H]^{2+}$. Наблюдаемые изотопные картины соответствовали комплексу гадолия.

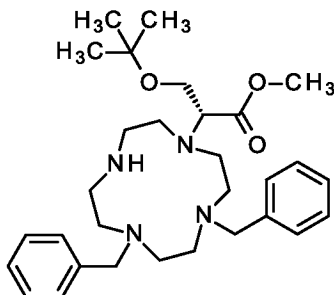
Пример 50

Стадия 1

метил

(2R)-3-*трет*-бутокси-2-(4,7-дибензил-1,4,7,10-

тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат



5

1,4-Дибензил-1,4,7,10-тетраазациклододекан (1.20 г, 3.40 ммоль; [216101-03-0]) растворяли в MeCN (20 мл) и добавляли DIPEA (890 мкл, 5.1 ммоль), трифторметансульфонат натрия (586 мг, 3.40 ммоль) и раствор метил (2S)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноата, **Промежуточное**

10 **соединение 28**, (735 мг, 2.38 ммоль) в MeCN (1 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь объединяли со смесью (127 мг) из ранее проведенного эксперимента и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (3.5 г) распределяли между ДХМ и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ, объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, 15 фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением 2.10 г указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого сырого продукта. Его абсорбировали на IsoluteTM и подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А=вода/0.1% муравьиная кислота, В = MeCN, 5% В 3 ОК, от 5% В до 8% В за 0.9 ОК, 8% В 2.1 ОК, от 8% В до 16% В 2.7 ОК, 16% В 2.1 ОК, от 16% В до 22% В за 2.1 ОК, 22% В 1.5 ОК, от 22% В до 25% В за 0.8 ОК, 25% В 1.2 ОК, от 25% В до 50% В за 8.3 ОК, от 50% В до 60% В за 5 ОК, 210 нм). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 1.126 г (65%) указанного в заголовке соединения в трех фракциях:

25 Фракция 1: 227 мг (13%).

Удельное вращение: 1.7° (CHCl₃, 20°C, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.69 мин. (94% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 256 [M + 2H]⁺⁺, 455 [M + H - C₄H₈]⁺, 511 [M + H]⁺.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 7.23-7.36 (m, 8H), 7.07 (d, br, $J = 7$ Гц, 2H), 3.59-3.80 (m, 9H), 2.51-3.51 (m, 17H), 1.17 (s, 9H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 101 МГц): δ (м.д.) 171.7, 138.4, 135.4 (br), 129.8 (br, 2C), 129.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.8, 127.4 (br), 73.6, 67.0 (br), 62.7 (br), 61.4 (br), 51.6 (br, 2C), 51.1 (br), 50.6 (br, 2C), 50.2 (br), 50.0 (br), 49.2 (br), 48.8 (br), 48.0 (br), 27.3 (3C).

Фракция 2: 516 мг (30%)

Удельное вращение: -7.8° (CHCl_3 , 20°C , 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.86$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.70$ мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 256$ $[\text{M} + 2\text{H}]^{++}$, 455 $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 511 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ (м.д.) 6.94-7.47 (m, 10H), 2.55-4.29 (m, 26H), 1.16 (br s, 9H).

Фракция 3: 383 мг (22%)

Удельное вращение: -7.7° (CHCl_3 , 20°C , 589 нм).

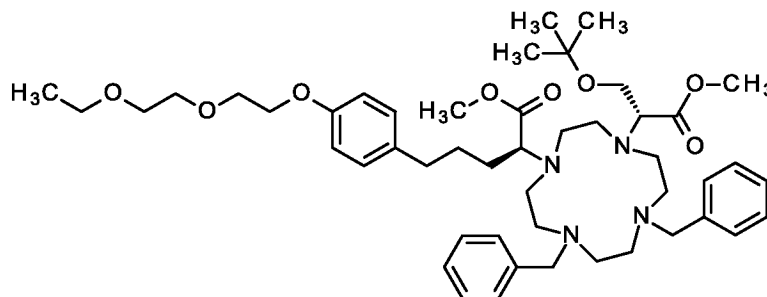
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.85$ мин.; МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 511$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 0.69$ мин. (95% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 256$ $[\text{M} + 2\text{H}]^{++}$, 455 $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 511 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Несмотря на разные значения времени удержания, все фракции в последующих превращениях вели себя одинаково.

Стадия 2

метил (2S)-2-{4,7-дибензил-10-[(2R)-3-*трет*-бутоксипропан-1-илокси]-1-метокси-1-оксопропан-2-ил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат

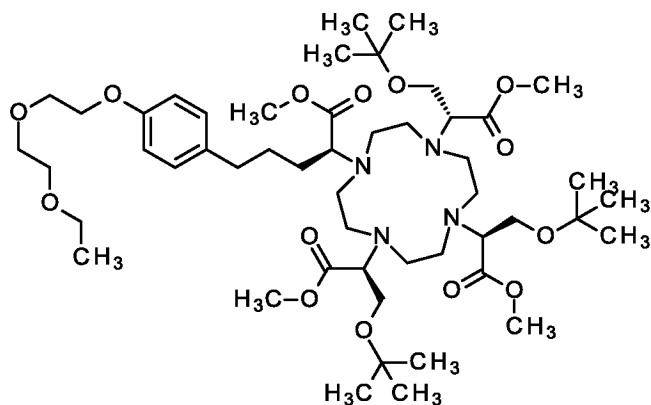


Метил (2R)-3-*трет*-бутоксипропан-2-(4,7-дибензил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил)пропаноат (450 мг, 881 мкмоль, Фракция 2 стадии 1) растворяли в MeCN (15 мл) и добавляли карбонат калия (207 мг, 1.50 ммоль). Добавляли раствор метил (2R)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-

[(трифторметансульфонил)окси]пентаноата (Пример 15, Стадия 1), (781 мг, 1.32 ммоль) в MeCN (1 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь объединяли со смесями из двух ранее проведенных экспериментов (10.5 мг в каждом случае), твердые вещества удаляли путем фильтрования, фильтрат и промывную жидкость (MeCN) объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (1.2 г) распределяли между ДХМ и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ, объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением 727 мг указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого сырого продукта. 541 мг (другие фракции со стадии 1) обрабатывали подобным образом с получением дополнительных 1.51 г сырого продукта, который использовали как таковой на следующей стадии.

Стадия 3

метил (2S)-2-{4-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-7,10-бис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат



Метил (2S)-2-{4-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат (1.65 г, 2.40 ммоль) растворяли в MeCN (30 мл) и добавляли карбонат калия (1.16 г, 8.40 ммоль) с последующим добавлением раствора метил (2R)-3-*трет*-бутокси-2-[(трифторметансульфонил)окси]пропаноата, **Промежуточное соединение 26**, (2.78 г, 7.20 ммоль) в MeCN (50 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, твердые вещества удаляли путем фильтрования и фильтрат и промывную жидкость (MeCN) объединяли и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток (6.3 г) распределяли между ДХМ и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ, объединенные органические фазы промывали насыщ. раствором NaCl, фильтровали через водоотталкивающий фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением 3.4 г краснокоричневого сырого продукта. Его объединяли с веществом из предыдущего эксперимента (400 мг из 223 мг), растворяли в ДХМ, абсорбировали на IsoluteTM и подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 120 г, 50 мл/мин, А=вода/0.1% аммиак, В = MeCN, С = MeOH, 10% В 3 ОК, от 10% В до 100% В за 20 ОК, 100% В 5.7 ОК, 100% С 5 ОК, 220 нм). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 332 мг (17%) указанного в заголовке продукта.

Удельное вращение: $\alpha_D^{20} = -17.28^\circ \pm 0.62^\circ$ (с=1, хлороформ).

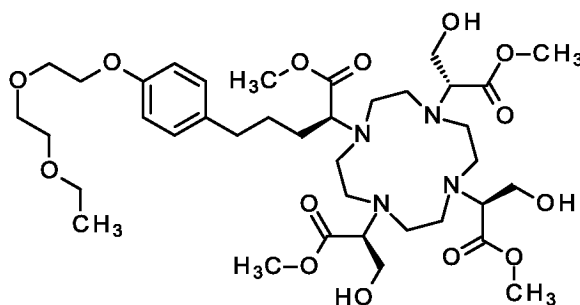
ЖХ-МС (Стандартный прибор Agilent): $R_t = 1.27$ мин. (67% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): $m/z = 485 [M + 2H]^{++}$, $970 [M + H]^+$; 1.32 мин. (22% ДМД); $485 [M + 2H]^{++}$, $970 [M + H]^+$.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ (м.д.) 7.06 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 6.78-6.86 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.59-3.77 (m, 20H), 3.47-3.57 (m, 7H), 3.25-3.34 (m, 1H), 2.42-3.01 (m, 16H), 1.89-2.02 (m, 2H), 1.53-1.78 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.0 Гц, 3H), 1.11-1.18 (m, 27H).

¹³C ЯМР (CDCl₃, 101 МГц): δ (м.д.) 174.8 (br), 173.3 (br, 3C), 157.8, 135.4, 130.2 (2C), 115.4 (2C), 74.0 (br, 2C), 74.0 (br), 71.8, 70.8, 70.8, 68.4, 67.7, 64.7 (br), 64.7 (br), 64.2 (br), 64.1 (br), 62.8 (br), 62.7 (br), 62.2 (br), 52.7 (br, 2C), 52.2 (br, 2C), 52.0 (br), 51.9, 51.9, 51.8 (br, 2C), 51.7 (br), 51.4 (br), 50.8 (br), 35.9 (br), 30.7 (br), 29.5 (br), 28.3 (3C), 28.3 (6C), 16.1.

Стадия 4

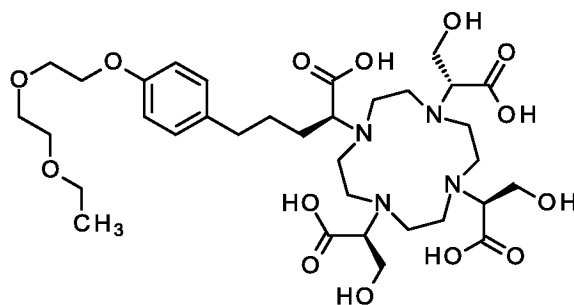
метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4-[(2R)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксoproпан-2-ил]-7,10-бис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-оксoproпан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат



Метил (2S)-2-{4-[(2R)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-7,10-
бис[(2S)-3-*трет*-бутокси-1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-
тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентаноат
5 воды и раствор HCl (1.4 мл, 4.0 M в диоксане, 5.5 ммоль), и смесь перемешивали
при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с
получением указанного в заголовке соединения (285 мг) в виде сырого продукта,
который использовали на следующей стадии.

Стадия 5

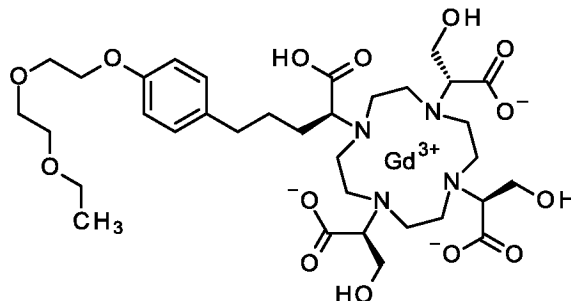
10 (2S)-2-{4-[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-7,10-бис[(1S)-1-карбокси-2-
гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-
этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановая кислота



Метил (2S)-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-2-{4-[(2R)-3-гидрокси-
15 1-метокси-1-оксопропан-2-ил]-7,10-бис[(2S)-3-гидрокси-1-метокси-1-
оксопропан-2-ил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат (285 мг, 342
мкмоль) растворяли в ТГФ (2.0 мл) и добавляли раствор гидроксида лития (49.2
мг, 2.05 ммоль) в воде (2.0 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и
затем нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном
20 давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде красно-
коричневого сырого продукта (302.9 мг), который использовали как таковой на
следующей стадии.

Стадия 6

(2S,2'S)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбокси-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолия



5

(2S)-2-{4-[(1R)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-7,10-бис[(1S)-1-карбокси-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-5-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}пентановую кислоту (303 мг, 346 мкмоль) растворяли в воде (4.0 мл), добавляли Gd_2O_3 (56.4 мг, 156 мкмоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Добавляли Chelex 100TM (прибл. 5 г, натриевая форма), и смесь перемешивали при КТ в течение 3 д, после чего тест с ксиленовым оранжевым указывал на отсутствие свободного гадолия. Смесь (включая смолу) доводили до pH 7 (25% раствор гидроксида аммония), переносили в пустой картридж Biotage и непосредственно подвергали ОФ-хроматографии (SNAP C18 60 г, 50 мл/мин, А = вода, В = MeCN, 0% В 6 ОК, от 0% до 15% за 4.4 ОК, 15% В 3.5 ОК, от 15% до 40% В за 7.7 ОК, 227 нм). Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 104 мг слегка желтоватого вещества. Его растворяли в воде, добавляли древесной уголь, и смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. После удаления древесного угля и лиофилизации получали 49 мг (16%) указанного в заголовке соединения в виде белого лиофилизата.

15

20

Удельное вращение: 1.1° (H₂O, 20°C, 589 нм).

ЖХ-МС (Метод 2): R_t = 0.77 мин.; МС (ЭРИ - положит.): m/z = 900 [M+H]⁺.

ЖХ-МС (Метод 3): R_t = 0.71 мин. (100% ДМД); МС (ЭРИ - положит.): m/z = 450.8 [M + 2H]⁺⁺, 900.5 [M + H]⁺; 1349 [3M + 2H]²⁺. Наблюдаемая изотопная картина соответствует комплексу гадолия.

25

Эталонные соединения

Эталонное соединение 1

Примовист[®] (Gd-ЕОВ-ДТРА, динатрия гадокетат, Bayer AG, Германия)

5 **Эталонное соединение 2**

Мультихэнс[®] (Gd-ВОРТА, гадобеновая кислота, Bracco, Италия)

Эталонное соединение 3

Гадовист[®]/гадавист[®] (Gd-DO3A-бутрол, гадобутрол, Bayer AG, Германия)

10

***In vitro* и *in vivo* характеристика соединений примеров**

Примеры тестировали в выбранных анализах один или несколько раз. Когда тестирование осуществляли более одного раза, данные сообщаются в виде либо средних значений, либо в виде медианных значений, где

15 • среднее значение, называемое также средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, деленную на число тестирований, и

• медианное значение представляет собой срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

20

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

25

Пример А - Растворимость в воде

Экспериментальную растворимость в воде соединений определяли при комнатной температуре (20°C) в 0.5 мл буферного раствора (10 mM Tris-HCl, pH 7.4) в микроцентрифужных пробирках (Eppendorf, 2.0 мл с Safe-Lock колпачками). Твердые соединения постепенно добавляли к буферному раствору. После того, как все суспендированное вещество растворится, до тех пор, пока не будет достигнуто равновесие между нерастворенным и растворенным веществом, добавляли дополнительные количества вещества. Суспензию

30

перемешивали, используя шейкер (Heidolph Reax 2000) и обрабатывали в течение 5 мин. в ультразвуковой ванне (Bandelin, Sonorex Super RK255H). Концентрацию гадолиния тестируемого вещества в прозрачном растворе измеряли с помощью ИСП-МС. Результаты сведены в Таблицу 1.

5 **Таблица 1:** Значения растворимости соединений в водном буфере при 20°C (рН 7.4).

Пример, №	Растворимость [моль/л]	Пример, №	Растворимость [моль/л]
1	> 0.258	25	0.306
2	>0.757	26	> 0.062
3	>0.331	27	> 0.009
4	> 0.075	28	> 0.194
5	> 0.059	29	> 0.305
6	> 0.217	30	> 0.035
7	> 0.243	31	> 0.255
8	0.117	32	> 0.198
9	0.002	33	> 0.029
10	> 0.272	34	> 0.236
11	н.д.	35	> 0.164
12	н.д.	36	0.085
13	0.067	37	0.018
14	0.005	38	> 0.103
15	> 0.500	39	> 0.255
16	> 0.416	40	н.д.
17	> 0.217	41	> 0.013
18	> 0.354	42	> 0.081
19	> 0.410	43	> 0.209
20	> 0.381	44	> 0.126
21	> 0.368	45	> 0.063
22	> 0.308	46	> 0.263
23	> 0.241	47	> 0.229
24	> 0.261	48	0.016
ЭС1	> 0.250	49	> 0.018
		50	> 0.019

н.д. не определяли

Пример В - Химическая стабильность

Соединения примеров по отдельности растворяли в 10 мМ буфере Tris-HCl, рН 7.4, до конечной концентрации 1 ммоль Gd/л. Раствор три раза автоклавировали при давлении 1 бар, 121°C, в течение 20 мин. До и после
5 каждого этапа автоклавирования аликвоту отбирали и замораживали при -20°C для выполнения последующих аналитических анализов с помощью ВЭЖХ-ИСП-МС (Gd157) с целью определения целостности соединения.

Примеры использованных методов ВЭЖХ: Agilent 1290 Infinity II LC, Agilent ICP-MS 7900, Колонка: Waters ВЕН Acquity C18 UPLC, 1.7 мкм, 2.1 x
10 50 мм. Растворитель А: 20 ммоль/л муравьиная кислота в воде. Растворитель В: MeOH. Градиент от 2% В до 98% В за 2.5 мин., поток 0.8 мл/мин, или Растворитель В: MeCN, изократический режим 14% В, поток: 0.6 мл/мин. Детектирование с помощью ИСП-МС, настроенной на ¹⁵⁷Gd (m/z) и ¹⁷⁵Lu (внутренний стандарт). Перед выполнением измерений с помощью ИСП,
15 образцы смешивали с 50% MeCN (+ 0.1% HNO₃ + 0.5 мМ ДТРА + 25 нМ Lu в качестве ВС). Хроматограммы, отображающие интенсивность обнаруженного Gd, сопоставляли визуально. Соединения считали стабильными, если изменения на хроматограммах до и после автоклавирования составляли < 1% (Фигура 1).

Пример С - Стабильность комплексов (трансметаллирование)

Используемый метод описан в научных публикациях (Laurent S и др.,
20 Stability of MRI paramagnetic contrast media: a proton relaxometric protocol for transmetallation assessment. Invest Radiol. февраль 2001; 36(2):115-22). Вкратце: Раствор, содержащий 2.5 ммоль/л тестируемого соединения и 2.5 ммоль/л ZnCl₂ в 26 мМ фосфатном буфере (KH₂PO₄ Merck; 1.09439.1000, #НС748513, рН 7,00),
25 инкубировали при 37°C в течение периода по меньшей мере 3 дня. Если тестируемые соединения в этих условиях являются нестабильными, трансметаллирование во время этого теста приводит к образованию Zn²⁺ комплекса тестируемого соединения, в то время как Gd³⁺ высвобождается и выпадает в осадок в виде высоконерастворимого GdPO₄. Поскольку Zn²⁺ не
30 влияет на время релаксации T1, а Gd³⁺ выводится из раствора путем выпадения в осадок, эта происходящая реакция обмена приводит к увеличению значения времени релаксации T1 раствора с течением времени (измеренного при 1.41 Т).

В случае исследуемых соединений не наблюдалось никаких изменений времени релаксации T1 после 3 дней инкубирования, что указывает на высокую

стабильность касательно диссоциации комплекса Gd в этих стрессовых условиях. Для сравнения в Таблицу 2 включены результаты, полученные для некоторых соединений примеров, высокостабильного макроциклического эталонного соединения 3 (ЭС3), менее стабильного ЭС1 и наименее стабильного ЭС2. Значения, выраженные в %, которые получены после 72 ч инкубирования, сведены в Таблицу 2.

Таблица 2: Стабильность [%] парамагнитных контрастных веществ при трансметаллировании в течение 72 часов (2.5 mM Zn²⁺, 26 mM фосфатный буфер, 37°C, pH 7.4).

Пример №	Стабильность [%]	Пример №	Стабильность [%]
1	99	28	101
2	100	31	102
4	100	34	101
6	102	38	97
7	101	43	102
8	102	44	98
15	101	45	100
16	101	46	101
17	98	48	99
22	96	ЭС1	44
25	103	ЭС2	14
26	99	ЭС3	стабильный

10

Пример D - Измерения релаксивности при 1.4 Т

Измерения релаксивности при 1.41 Т выполняли с использованием спектрометра MiniSpec mq60 (Bruker Analytik, Карлсруэ, Германия), работая при резонансной частоте 60 МГц и температуре 37°C. Значения времени релаксации T₁ определяли, используя стандартный метод инверсии-восстановления (IR) с фиксированной релаксационной задержкой по меньшей мере 5 x T₁. Переменное время инверсии (TI) рассчитывали автоматически с помощью стандартного программного обеспечения MiniSpec mq60 (8 стадий). Измерения T₂ выполняли с использованием импульсной последовательности Карр-Парселл-Мейбум-Гилл (CPMG), применяя релаксационную задержку по меньшей мере 5 x T₁.

20

Каждое измерение релаксивности выполняли, используя три различные концентрации Gd (3 концентрации между 0.05 и 2 mM). Значения времени

релаксации T_1 и T_2 соединений - примеров 1 - 10 измеряли в различной среде, например, в воде и плазме крови человека. Приготовление плазмы крови человека: Для каждого эксперимента свежую кровь отбирали у добровольцев, используя 10 мл цитратные пробирки (Sarstedt S-Monovette 02.1067.001, 10 мл, Citrate). 10 мл цитратные пробирки осторожно переворачивали 10 раз для смешивания крови и антикоагулянта и центрифугировали в течение 15 мин. при 1811 g при КТ (Eppendorf, Centrifuge 5810R).

Релаксивности r_i (где $i = 1, 2$) рассчитывали на основе измеренных значений скорости релаксации R_i в воде и плазме:

$$r_i = (R_i - R_{i(0)}) / C_{Gd}$$

где $R_{i(0)}$ представляет собой скорость релаксации соответствующего растворителя и C_{Gd} представляет собой концентрацию соединения, нормированную к гадолинию. Концентрации гадолиния в исследуемых растворах проверяли с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS Agilent 7500a, Вальдброн, Германия). Определенные значения релаксивности сведены в Таблицу 3.

Таблица 3: Релаксивности исследуемых соединений в воде и плазме крови человека при 1.41 Т и релаксивности Эталонных соединений 1-3 (ЭС1-ЭС3) при 1.5 Т в воде и бычьей плазме. Все значения измерены при 37°C, нормированы к Gd и приведены в л ммоль⁻¹ с⁻¹.

Пример №	r_1 вода*	r_2 вода*	r_1 плазма крови человека*	r_2 плазма крови человека*
1	4.1	4.8	6.5	10.0
2	4.4	5.2	6.2	8.9
3	4.3	5.0	6.5	9.3
4	4.2	5.0	6.5	9.3
5	4.7	5.6	6.9	10.1
6	4.3	5.1	6.6	9.5
7	4.5	5.3	7.4	11.7
8	4.5	5.3	7.2	11.7
9	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
10	4.5	5.3	6.6	9.4
11	4.3	5.1	6.3	9.0
12	4.3	5.2	6.6	9.3
13	5.2	6.0	7.0	10.3

Пример №	r₁ вода*	r₂ вода*	r₁ плазма крови человека*	r₂ плазма крови человека*
14	4.3	5.1	13.3	26.0
15	5.1	6.2	8.7	13.7
16	4.4	5.2	6.2	8.9
17	5.3	6.4	10.1	17.0
18	5.5	6.6	7.7	12.8
19	5.3	6.2	9.0	16.6
20	5.6	6.8	9.8	19.0
21	5.4	6.4	8.5	14.8
22	5.4	6.5	7.7	11.4
23	4.5	5.4	6.0	8.1
24	4.1	4.9	8.8	15.2
25	4.6	5.6	7.5	12.5
26	4.5	5.4	7.5	11.8
27	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
28	4.4	5.1	10.6	20.6
29	4.4	5.2	7.5	12.2
30	4.7	5.6	7.6	12.4
31	4.4	5.3	15.8	34.7
32	4.1	4.8	6.6	10.1
33	4.2	4.9	11.7	21.6
34	4.9	5.9	18.0	39.6
35	5.6	6.6	8.6	13.9
36	6.1	7.5	8.5	13.1
37	6.4	7.4	8.4	12.9
38	5.6	6.6	7.5	11.0
39	4.8	5.8	7.8	11.4
40	5.4	6.4	7.3	9.9
41	4.5	5.4	5.7	8.2
42	5.0	5.8	7.2	10.4
43	4.8	5.7	6.9	10.1
44	4.0	4.7	7.9	14.0
45	4.5	5.4	11.4	21.5
46	3.5	4.2	10.8	20.7
47	3.7	4.4	7.8	13.0
48	4.0	5.1	9.3	17.2
49	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.
50	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.

Пример №	r ₁ вода*	r ₂ вода*	r ₁ плазма крови человека*	r ₂ плазма крови человека*
ЭС1^	3.3	3.9	5.2	6.1
ЭС2^	3.3	3.9	4.1	4.6
ЭС3^	3.3	3.9	5.2	6.1

* значения приведены в л ммоль⁻¹ с⁻¹, н.д. не определяли

^ Релаксивности в случае эталонных соединений из Rohrer и др. при 1.5 Т (Invest. Radiol. 2005; 40, 11: 715-724) и в бычьей плазме (Kreaber GmbH, Pharmaceutical Raw Material, Эллербек, Германия) вместо плазмы крови человека.

Пример Е - Накопление в свежевыделенных гепатоцитах крысы

Свежевыделенные гепатоциты крысы получали, как описано ранее (Papeleu P. и др. (2006) Isolation of Rat Hepatocytes. В документе: Phillips I.R., Shephard E.A. (ред.) Cytochrome P450 Protocols. Methods in Molecular Biology, т. 320. Humana Press, Тотова, Нью-Джерси. <https://doi.org/10.1385/1-59259-998-2:229>). Гепатоциты крысы инкубировали ($2.5 \cdot 10^5$ клеток/лунку) в течение 2.5 - 4 ч в покрытых коллагеном 24-луночных планшетах (произведено Beckton Dickinson Biocoat, Cell Environments, Collagen I Cellware) в среде Уильяма Е (произведено Sigma W1878) в инкубаторе (37°C, 5% CO₂ и 95% кислорода). После инкубирования адгерентные гепатоциты при 37°C один раз промывали Нерес-карбонатным буфером переноса (500 мкл/лунку). Тестируемые образцы и ЭС1 готовили из исходных растворов (концентрация от 180 до 500 мМ) в Нерес-карбонатном буфере переноса при рН 7.4 с достижением конечной концентрации 100 мкмоль Gd/л. Специфическое накопление тестируемого соединения или ЭС1 в гепатоцитах крысы посредством ОАТР1В1 и ОАТР1В3 проверяли с использованием известного ингибитора ОАТР1В1/1В3 (рифампицин, произведено Sigma R3501, тестируемое соединение и ингибитор 1:1, каждого в конечной концентрации 100 мкМ). Подготовленные планшеты с гепатоцитами крысы инкубировали с тестируемыми растворами (500 мкл/лунку) при 37°C в течение 10 мин., используя термощейкер (произведено Grant Bio, РНМР). Опыты в трех повторностях выполняли для каждого тестируемого соединения. После инкубирования клетки один раз промывали холодным PBS буфером (произведено Gibco, Dulbeccos PBS (+)). После промывания интактные

гепатоциты лизировали в течение 1 ч путем добавления 500 мкл холодного 0.01 % Тритона-Х 100 в воде Millipore. Сильно гипоосмолярная вода приводила к разрыву клеточных мембран и высвобождению внутриклеточного соединения Gd. Через 1 ч добавляли 500 мкл 10 нМ ИСП-МС стандарта тербия в 2% азотной кислоте и 0.01% Тритона 100, и затем измеряли концентрации гадолиния в лизате, используя ИСП-МС (Agilent 8900, singleQuad, время интегрирования 0.3 с, без газа, 5 повторностей, Gd m/z 157, Tb m/z 159). В качестве эталонного стандарта в том же луночном планшете использовали ЭС1. Накопление тестируемого соединения в гепатоцитах рассчитывают относительно ЭС1 (что дает % единицу от ЭС1). Различные результаты сведены в Таблицу 4.

Таблица 4: Накопление соединений в свежесыведенных гепатоцитах крысы в % по сравнению с эталонным соединением 1 (ЭС1, Gd-ЕОВ-ДТРА).

Пример №	Накопление гепатоциты крысы [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]	Пример №	Накопление гепатоциты крысы [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]
1	29	93	25	82	96
2	52	85	26	77	97
3	47	96	27	69	98
4	72	98	28	72	98
5	28	92	29	87	99
6	62	96	30	75	99
7	89	99	31	87	94
8	83	98	32	54	93
9	54	46	33	82	94
10	49	90	34	98	90
11	39	93	35	н.д.	н.д.
12	53	97	36	н.д.	н.д.
13	49	86	37	26	37
14	96	98	38	62	94
15	109	94	39	17	64
16	16	92	40	20	88
17	71	91	41	52	56
18	75	91	42	44	95
19	92	92	43	90	97
20	71	91	44	70	96
21	81	91	45	68	82
22	41	83	46	106	90

Пример №	Накопление гепатоциты крысы [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]	Пример №	Накопление гепатоциты крысы [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]
23	17	73	47	55	82
24	40	96	48	77	98
ЭС1^	100	97	49	н.д.	н.д.
ЭС2^	9	79	50	н.д.	н.д.
ЭС3^	0.7	0			

н.д. не определяли

Пример F - Накопление в стабильно трансфицированных клетках

ОАТР1В1 НЕК 293

5 Использовали стабильно трансфицированные ОАТР1В1 эмбриональные клетки 293 почки человека (ОАТР1В1 НЕК 293, SLCO1B1, Entrez Gene ID: 10599) (Leonhardt M и др. Drug Metab Dispos., июль 2010; 38(7):1024-8).
 10 Использовали следующую культуральную среду: 500 мл DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла – с высоким содержанием глюкозы, D6429), 50 мл FCS (эмбриональная бычья сыворотка, произведено Sigma, F7524), 5.8 мл G418 (генетин, произведено Gibco 10131-027) и 5 мл пен-стреп. (пенициллин-стрептомицин, произведено Gibco, Ref 15140-122).
 15 Криоконсервированные клетки оттаивали в течение короткого времени на водяной бане и разбавляли в 10 мл теплой культуральной среды (37°C). После замены среды клетки выращивали в течение 3 д в 25 см² колбе для клеточной культуры. Через 3–5 д клетки переносили в 75 см² колбы. Для расщепления клетки инкубировали с 1.5 мл трипсина (трипсин-EDTA (1x) 0,05%, Ref 25300-054 100 мл, произведено Gibco) в течение 3-5 мин. в инкубаторе (37°C, 5% CO₂ и 95% кислорода). После центрифугирования и промывания средой клетки
 20 подсчитывали (50 мкл суспензии клеток и 50 мкл трипанового синего (раствор трипанового синего, 93595-50 мл, произведено Fluka). Клетки культивировали (1x10⁵ клеток/лунку) в покрытых поли-D-лизином 24-луночных планшетах (произведено Corning, Ref: 354414) в 1.5 мл среды на лунку. После 48 ч выдерживания в инкубаторе среду заменяли и добавляли 1.5 мл/лунку среды,
 25 содержащей бутират натрия (40 мл культуральной среды плюс 400 мкл бутирата Na, произведено Sigma Aldrich B5887-5G, 250 мг в 2.27 мл воды MilliQ). После 24 ч выдерживания в инкубаторе среду удаляли вакуумным устройством,

добавляли 1.5 мл буфера переноса и инкубировали в течение 10 мин. Буфер переноса содержал следующие компоненты: 500 мл HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнка, Hyclone, SH30268.01), 5 мл буфера HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота, Gibco 15630-056) и 3.9 мл глюкозы (Sigma, G8270-100, 90 г/200 мл воды MilliQ). Все тестируемые соединения готовили в буфере переноса до конечной концентрации 100 мкМ из исходных растворов (концентрация от 180 до 500 мМ). Клетки OATP1B1 НЕК 293 инкубировали с тестируемыми растворами (тестируемое соединение в буфере переноса объемом 500 мкл) в течение 40 мин. на термошейкере без встряхивания (PHMP, произведено Grant Bio). Опыты в трех повторностях выполняли для каждого тестируемого соединения. После инкубирования клетки промывали 2 мл холодного буфера PBS (+) (Dulbeccos PBS+, произведено Gibco). Клетки OATP1B1 НЕК 293 лизировали в течение 1 ч путем добавления 500 мкл холодного 0.01 % Тритона-X 100 в воде Millipore. Сильно гипоосмолярная вода приводила к разрыву клеточных мембран и высвобождению внутриклеточного соединения Gd. Через 1 ч добавляли 500 мкл 1 нМ ИСП-МС стандарта тербия в 2% азотной кислоте и 0.01% Тритона 100. Перед измерением концентрации гадолиния в лизате, используя ИСП-МС (Agilent 8900, singleQuad, время интегрирования 0.3 с, без газа, 5 повторностей, Gd m/z 157, Tb m/z 159), образцы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 2 мин. В качестве эталонного стандарта в том же луночном планшете использовали Gd-ЕОВ-ДТРА (гадоксетат, ВАУ 864873). Накопление тестируемого соединения в OATP1B1 НЕК 293 рассчитывают относительно гадоксетата (что дает % единицу от ЭС1). Результаты сведены в Таблицу 5.

Таблица 5: Накопление соединений в стабильно трансфицированных клетках OATP1B1-НЕК 293 в % по сравнению с эталонным соединением 1 (ЭС1, Gd-ЕОВ-ДТРА).

Пример №	Накопление в клетках OATP1B1-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование рифампицин [% ингибирование]	Пример №	Накопление в клетках OATP1B1-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]
1	187	92	25	301	75
2	324	45	26	386	73
3	63	29	27	284	93

Пример №	Накопление в клетках ОАТР1В1-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование рифампицин [% ингибирование]	Пример №	Накопление в клетках ОАТР1В1-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]
4	126	40	28	294	94
5	79	50	29	493	96
6	121	66	30	169	90
7	217	91	31	1919	98
8	271	90	32	147	72
9	498	73	33	367	88
10	87	43	34	947	96
11	154	40	35	184	87
12	86	0	36	н.д.	н.д.
13	109	30	37	1558	13
14	856	98	38	137	65
15	280	91	39	59	12
16	66	35	40	107	22
17	178	88	41	218	30
18	169	76	42	89	62
19	249	92	43	122	62
20	99	87	44	37	78
21	249	75	45	492	95
22	77	51	46	356	95
23	46	0	47	13	93
24	229	87	48	240	92
ЭС1^	100	81	49	86	71
ЭС2^	31	61	50	240	84

н.д. не определяли

Пример G - Накопление в стабильно трансфицированных клетках ОАТР1В3 НЕК 293

5 Использовали трансфицированные ОАТР1В3 эмбриональные клетки 293 почки человека (ОАТР1В3 НЕК 293, SLCO1В3, Entrez Gene ID: 28234) (Leonhardt M и др. Drug Metab Dispos., июль 2010; 38(7):1024-8). Использовали следующую культуральную среду: 500 мл DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла – с высоким содержанием глюкозы, D6429), 50 мл
10 FCS (эмбриональная бычья сыворотка, произведено Sigma, F7524), 5.8 мл G418

(генетицин, произведено Gibco 10131-027) и 5 мл пен-стреп. (пенициллин-стрептомицин, произведено Gibco, Ref 15140-122). Кримоконсервированные клетки оттаивали в течение короткого времени на водяной бане и разбавляли в 10 мл теплой культуральной среды (37°C). После замены среды клетки

5 выращивали в течение 3 д в 25 см² колбе для клеточной культуры. Через 3–5 д клетки переносили в 75 см² колбы. Для расщепления клеток их инкубировали с 1.5 мл трипсина (трипсин-EDTA (1x) 0,05%, Ref 25300-054 100 мл, произведено Gibco) в течение 3-5 мин. в инкубаторе (37°C, 5% CO₂ и 95% кислорода). После центрифугирования и промывания средой клетки подсчитывали (50 мкл

10 суспензии клеток и 50 мкл трипанового синего (раствор трипанового синего, 93595-50 мл, произведено Fluka). Клетки культивировали (1x10⁵ клеток/лунку) в покрытых поли-D-лизином 24-луночных планшетах (произведено Corning, Ref: 354414) в 1.5 мл среды на лунку. После 48 ч выдерживания в инкубаторе среду заменяли и добавляли 1.5 мл/лунку среды, содержащей бутират натрия (40 мл

15 культуральной среды плюс 400 мкл бутирата Na, произведено Sigma Aldrich B5887-5G, 250 мг в 2.27 мл воды MilliQ). После 24 ч выдерживания в инкубаторе среду удаляли вакуумным устройством, добавляли 1.5 мл буфера переноса и инкубировали в течение 10 мин. Буфер переноса содержал следующие компоненты: 500 мл HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнка, Nuclone, SH30268.01), 5 мл HEPES буфера (4-(2-гидроксиэтил)-1-

20 пиперазинэтансульфоновая кислота, Gibco 15630-056) и 3.9 мл глюкозы (Sigma, G8270-100, 90 г/200 мл воды MilliQ). Все тестируемые соединения готовили в буфере переноса до конечной концентрации 100 мкМ из исходных растворов (концентрация от 180 до 500 мМ). Клетки ОАТР1В3 НЕК 293 инкубировали с

25 тестируемыми растворами (тестируемое соединение в буфере переноса объемом 500 мкл) в течение 40 мин. на термошейкере без встряхивания (РНМР, произведено Grant Bio). Опыты в трех повторностях выполняли для каждого тестируемого соединения. После инкубирования клетки промывали 2 мл холодного буфера PBS (+) (Dulbeccos PBS+, произведено Gibco). Клетки

30 ОАТР1В3 НЕК 293 лизировали в течение 1 ч путем добавления 500 мкл холодного 0.01 % Тритона-X 100 в воде Millipore. Сильно гипоосмолярная вода приводила к разрыву клеточных мембран и высвобождению внутриклеточного соединения Gd. Через 1 ч добавляли 500 мкл 1 нМ ИСП-МС стандарта тербия в 2% азотной кислоте и 0.01% Тритона 100. Перед измерением концентрации

гадолия в лизате, используя ИСП-МС (Agilent 8900, singleQuad, время интегрирования 0.3 с, без газа, 5 повторностей, Gd m/z 157, Tb m/z 159), образцы центрифугировали при 4000 об/мин в течение 2 мин. В качестве эталонного стандарта в том же луночном планшете использовали Gd-ЕОВ-ДТРА (гадоксетат). Накопление тестируемого соединения в ОАТР1В3 НЕК 293 рассчитывают относительно гадоксетата (что дает % единицу от ЭС1). Результаты сведены в Таблицу 6.

Таблица 6: Накопление соединений в стабильно трансфицированных клетках ОАТР1В3-НЕК 293 в % по сравнению с эталонным соединением 1 (ЭС1, Gd-ЕОВ-ДТРА).

Пример №	Накопление в клетках ОАТР1В3-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]	Пример №	Накопление в клетках ОАТР1В3-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]
1	24	97	25	58	93
2	56	80	26	64	93
3	18	89	27	24	96
4	58	98	28	36	97
5	41	97	29	75	99
6	46	97	30	62	98
7	76	99	31	194	99
8	90	99	32	22	94
9	124	95	33	71	98
10	13	95	34	140	98
11	16	73	35	55	98
12	24	87	36	н.д.	н.д.
13	31	93	37	123	44
14	69	97	38	24	94
15	78	98	39	26	88
16	25	94	40	27	92
17	61	98	41	47	74
18	52	96	42	20	91
19	62	96	43	111	99
20	75	99	44	41	97
21	72	94	45	106	98
22	46	96	46	43	97
23	14	71	47	19	90

Пример №	Накопление в клетках ОАТР1В3-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]	Пример №	Накопление в клетках ОАТР1В3-НЕК 293 [% ЭС1]	Ингибирование Рифампицин [% ингибирование]
24	17	94	48	11	81
ЭС1^	100	99	49	26	94
ЭС2^	4	87	50	51	93

н.д. не определяли

Пример Н - Связывание с белками плазмы

5 Связывание соединений примера 1 и примера 15 с белками плазмы разных видов (человек, собака, обезьяна, кролик, мышь и крыса) исследовали *in vitro* с использованием равновесного диализа в многократных 96-луночных устройствах для равновесного микродиализа (HT dialysis) (Banker MJ и др. J Pharm Sci., май 2003; 92(5):967-74). Данные показывают, что соединения демонстрируют низкое связывание с белками плазмы всех протестированных видов (Таблица 7).

10 **Таблица 7:** Несвязанная фракция (нф %) разных видов для соединений примеров 1, 2 и 15.

Вид	Пример 1 нф (%)	Пример 2 нф (%)	Пример 15 нф (%)
Крыса	92	> 95	71
Собака	96	> 95	91
Обезьяна	94	> 95	88
Человек	99	> 95	86

Пример I - *In vivo* фармакокинетика после в/в введения у крысы

15 Фармакокинетические параметры соединений примера 1 и примера 15 определяли на крысах-самцах и самках (линия Вистар, n=4). Соединения вводили в виде стерильного водного раствора в хвостовую вену в виде болюса 25 мкмоль Gd/кг массы тела. Пробы плазмы отбирали до и через 1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 и 1440 мин. после введения, и определяли концентрацию Gd с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS Agilent 7500a, Вальдброн, Германия). Образцы, после разбавления 1% азотной кислотой, дигерировали с использованием сильноокислых и окислительных условий при повышенной температуре с целью привести образцы в диапазон 20 количественного определения метода. Нижний предел количественного

определения в разбавленном образце составлял 1 нмоль/л для всех элементов, а верхний предел составлял 1000 нмоль/л.

5 Подгонка полученных данных к трехкомпарментной модели (Phoenix, WinNonlin 6.4, 3-компарментный режим) давала фармакокинетические параметры, которые показаны в Таблице 8.

Таблица 8: Фармакокинетические параметры уровней в плазме крови.

Параметр		Единица	Пример 1	Пример 1	Пример 15	ЭС1
Доза		мкмоль/кг мт	25	250	25	100
$t_{1/2 \alpha}$	Период полувыведения, компармент V1	[мин.]	1,8	3	3	2
$t_{1/2 \beta}$	Период полувыведения, компармент V2	[мин.]	13	11	12	8
$t_{1/2 \gamma}$	Период полувыведения, компармент V3	[ч]	1.9	6.6	9.8	6.5
AUC	Площадь под кривой	AUC _∞ [мкмоль · ч/л] AUC _{норм} [ч · кг/л]	AUC _∞ 16	AUC _∞ 315	AUC _{норм} 0.38	AUC _{норм} 0.40
V _{ss}	Объем распределения в равновесном состоянии	[л/кг]	0.4	0.2	0.4	0.9
Cl _{плазма}	Плазменный клиренс	[л/ч/кг]	1.6	0.8	2.7	2.4

Пример J - Выведение с желчью у крыс с канюлированными желчными протоками (BDC)

10 Выведение соединений с желчью исследовали у крыс с канюлированными желчными протоками (BDC) (Burden N и др. Lab Anim., октябрь 2017; 51(5): 457–464). Всех животных сперва анестезировали путем скорректированного на массу тела внутримышечного введения смеси (1+2) гидрохлорида ксилазина (20 мг/мл, ромпун 2%, Bayer Vital GmbH, Леверкузен) и гидрохлорида кетамина (100 мг/мл, кетавет, Pfizer, Pharmacia GmbH, Берлин) в количестве 1 мл/кг массы тела. Непрерывной анестезии животных достигали путем внутривенного введения смеси со скоростью 1.5 мл в час (1+2 инфузия с помощью перфузора Braun 1:20 соляного раствора гидрохлорида ксилазина 20 мг/мл, ромпун 2%, Bayer Vital GmbH, Леверкузен, и гидрохлорида кетамина 100 мг/мл, кетавет, Pfizer, Pharmacia GmbH, Берлин) через хвостовую вену (Introcan, 24G, желтая). Животные получали 0.1 ммоль Gd/кг мт в виде внутривенной болюсной инъекции через хвостовую вену (50 ммоль Gd/л препарата). Пробы желчи

15

20

отбирали через 0-0.5 ч, 0.5-1 ч, 1-2 ч, 2-3 ч и 3-4 ч после инъекции. Концентрации гадолиния во фракциях желчи определяли с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS Agilent 7500a, Вальдброн, Германия). Фракции желчи (n=3 × 10 мкл) сушили в течение 2 ч при 90°C, добавляли 50 мкл 65% азотной кислоты (HNO₃, произведено Fisher, Optima Grade #1219010) и 30 мкл пероксида водорода 30% (H₂O₂ Fa VWR Chemicals, AnalaR NORMAPUR, #18J024022), и смесь обрабатывали в микроволновой печи (5 циклов: 5 мин. 40 Вт, 5 мин. 120 Вт, 10 мин. 200 Вт, 10 мин. 320 Вт и 25 мин. 400 Вт, произведено СЕМ, Mars5 Xpress). После охлаждения образцов до комнатной температуры добавляли 920 мкл разбавителя ICP (1% HNO₃ + 0.01% тритон Тх100 и внутренний стандарт 50 мкМ тербий), образцы надлежащим образом разбавляли и концентрации гадолиния измеряли с помощью ИСП-МС. Результаты для кумулятивной дозы сведены в Таблицу 9.

Таблица 9: Выведение с желчью у крыс с канюлированными желчными протоками.

Фракции желчи	% от вводимой путем инъекции дозы Среднее ± SD (кумулятивное)		
	Пример 1	Пример 15	ЭС1
0-0.5 ч	55.5 ± 1.7%	73.8 ± 2.3%	64.1 ± 2.4%
0.5-1 ч	62.6 ± 0.7%	77.4 ± 2.8%	71.8 ± 3.7%
1-2 ч	65.1 ± 1.3%	78.6 ± 2.6%	75.1 ± 3.1%
2-3 ч	65.6 ± 1.6%	79.6 ± 2.2%	76.0 ± 3.2%
3-4 ч	65.8 ± 1.7%	80.5 ± 2.7%	76.4 ± 3.3%

Пример К - Исследование выведения у крыс (5 дней) и распределение остаточного гадолиния по органам (7 дней)

Выведение и распределение в органах соединений примера 1 и примера 15 определяли у самцов крыс (линия Вистар, n=3). Соединение вводили в виде стерильного водного раствора (50 ммоль Gd/л) в виде болюса в хвостовую вену животных. Доза составляла 0.1 ммоль Gd/кг мт. В следующие интервалы времени собирали мочу: 0-1 ч, 1-3 ч, 3-6 ч, 6-24 ч, 1-2 д и 2-5 д после инъекции, кал: 0-1 ч, 1-3 ч, 3-6 ч, 6-24 ч, 1-2 д и 2-5 д после инъекции, и кал: 0-1 д, 1-2 д и 2-5 д после инъекции. В качестве контроля, 3 животным вводили таким же путем ЭС1. На 7-й день животных умерщвляли, и следующие органы отделяли: кровь, печень, почки, селезенка, сердце, легкие, головной мозг, мышцы, кожа, желудок,

кишечник, кости и костный мозг. Оставшуюся тушку сушили вымораживанием и измельчали до мелкого порошка. Концентрацию Gd в органах и тушке определяли с помощью ИСП-МС (ICP-MS Agilent 7500a, Вальдброн, Германия). Результаты распределения в органах исследуемых соединений примеров и Эталонного соединения 1 сведены в Таблицу 10. Соединения выводятся двумя путями (печень и почки). Менее 1% введенной дозы присутствовало в организме через 7 дней после инъекции.

Таблица 10: Выведение и распределение в органах соединений примера 1, примера 15 и ЭС1 у крыс.

	Пример 1 [% Дозы]	Пример 15 [% Дозы]	ЭС1 [% Дозы]
Интервал времени после инъекции	Моча	Моча	Моча
0-1 ч	39.8 ± 6.8%	12.6 ± 11.1%	23.2 ± 1.6%
1-3 ч	40.3 ± 6.8%	17.3 ± 3.4%	23.5 ± 1.5%
3-6 ч	40.3 ± 6.8%	17.4 ± 3.3%	23.6 ± 1.5%
6-24 ч	40.8 ± 7.4%	17.6 ± 3.3%	23.7 ± 1.5%
1-2 д	40.9 ± 7.4%	17.7 ± 3.3%	23.7 ± 1.5%
2-5 д	40.9 ± 7.4%	17.7 ± 3.3%	23.7 ± 1.5%
Интервал времени после инъекции	Кал	Кал	Кал
0-1 д	55.6 ± 5.6%	78.6 ± 6.2%	77.5 ± 2.7%
1-2 д	56.9 ± 6.6%	80.0 ± 5.3%	80.6 ± 2.9%
2-5 д	57.0 ± 6.6%	80.0 ± 5.3%	80.8 ± 2.9%
Момент времени после инъекции	Σ органы и тушка	Σ органы и тушка	Σ органы и тушка
7 д	0.65 ± 0.07%	0.11 ± 0.03 %	0.14 ± 0.08 %
Общее извлечение	98.6 ± 2.1 %	97.9 ± 5.4%	104.6 ± 2.4 %

10

Пример L - Метаболизм *in vitro*

Метаболизм *in vitro* исследовали в криоконсервированных гепатоцитах человека и крысы (Li A P и др. Biomark Med. 2014;8(2):173-83). Криоконсервированные гепатоциты человека (WSS, мужской пол) и крысы (крыса Вистар, RWH137, самец) инкубировали с тестируемым соединением (концентрация при инкубировании: 5 мкМ). Количество оставшегося соединения сопоставляли с исходным количеством (0 мин.). Клетки удаляли из жидкого азота. Флакон погружали в водяную баню с температурой 37°C и осторожно встряхивали (вручную) до тех пор, пока большая часть льда не растаяла (прибл.

15

90 с). Суспензию клеток переносили, например, в 50 мл центрифужную пробирку и добавляли 12 мл охлажденного до 4°C буфера (например, раствора Кребса-Хенселейта или среды Уильяма Е). Суспензию клеток центрифугировали при 50хg в течение 5 мин. Буфер аспирировали, и клетки ресуспендировали в 5
5 мл свежего теплого буфера. Аликвоту объемом 50 мкл смешивали с 200 мкл трипанового синего для определения плотности и жизнеспособности клеток. Суспензию клеток доводили до конечной концентрации 0.8 млн. гепатоцитов на мл. Инкубирование выполняли в 96-луночных планшетах (объем 1.2 мл, отрицательный контроль без клеток). Образцы, отобранные в момент времени 0
10 мин., немедленно останавливали путем добавления 250 мкл охлажденного льдом метанола. Все остальные образцы встряхивали на роторе Heidolph® во время инкубации в инкубаторе при 37°C в течение указанного 4 ч периода. Для анализа использовали аликвоты образцов. Все образцы анализировали, используя ЖХ-МС в моменты времени 0 ч, 1 ч, 2 ч и 4 ч (ЖХ-МС, в качестве примера: колонка
15 Ассисоге С-18, 30°C, 0.35 мл/мин скорость потока, растворитель А: 10 мМ формиат аммония + 5% MeCN, рН4, и растворитель В: MeCN + 0.1% муравьиная кислота; вводимый объем: 10 мл, градиент: 90% А, 10% В, 5 мин. 70% А и 30% В, 8 мин. 0% А и 100% В).

В случае соединений примеров 1, 2 и 15 в инкубациях гепатоцитов
20 крысиного и человеческого происхождения в течение времени инкубации 4 ч (1×10^6 клеток/мл) метаболиты обнаружены не были.

Пример М - Коэффициент распределения (logP бутанол/буфер)

Коэффициент распределения Р ($\log P = \log(C_{\text{бутанол}}/C_{\text{буфер}})$) определяли в забуференном водном растворе (10 мкМ раствор соединения в 0.5 мл 50 мМ
25 раствора Tris-HCl, насыщенного бутанолом, рН 7.4) и 1-бутаноле 1+1, встряхивая смесь в течение 2 ч при комнатной температуре (n=3). Концентрации Gd определяли в каждой фазе. Концентрации $C_{\text{бутанол}}$ и $C_{\text{буфер}}$ измеряли с помощью ИСП-МС (The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging” 2-е изд. Merbach AS, Helm L, Toth E, ред. Noboken, Нью-
30 Джерси: Wiley 2013).

Таблица 11: Коэффициент распределения Р (log P= log(бутанол/буфер, рН 7.4))

Пример №	Log P	Пример №	Log P)
1	-0.98	25	-1.00
2	-1.63	26	-1.01
3	-1.61	27	-0.41
4	-1.61	28	-0.71
5	-1.52	29	-0.53
6	-1.44	30	-0.60
7	-1.09	31	0.20
8	-1.04	32	-1.53
9	0.26	33	-0.55
10	-1.70	34	0.12
11	-1.68	35	-1.02
12	-1.68	36	-1.08
13	-1.53	37	-1.16
14	-0.38	38	-1.41
15	-1.00	39	-1.32
16	-1.81	40	-1.43
17	н.д.	41	-1.61
18	-1.11	42	-1.60
19	-0.95	43	-1.19
20	-1.11	44	-0.83
21	-1.03	45	-0.36
22	н.д.	46	-0.57
23	-1.94	47	-0.77
24	-0.71	48	-0.83
ЭС1^	-2.12	49	н.д.
ЭС2^	-2.07	50	н.д.
		ЭС3^	-2.22

н.д. не определяли

5

Пример N - NOAEL

Наибольшую дозу без наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) тестировали на мышах, используя модифицированную 4-х уровневую методику увеличения доз тестируемых соединений. Наблюдаемый NOAEL означает уровень воздействия, при котором не наблюдалось никаких серьезных побочных эффектов (Dorato и др. Regul Toxicol Pharmacol., август 2005; 42(3):265-74).

10

Тестируемые образцы применяли в виде внутривенной болюсной инъекции через хвостовую вену. Начальная доза составляла 0.2 ммоль/кг мт (в 8 раз больше клинической дозы ЭС1), а дозу следующего уровня увеличивали до 0.5 ммоль Gd/кг мт, если у животных не наблюдалось побочных эффектов, и уменьшали, если у мышей наблюдались какие-либо побочные эффекты. Следующий уровень дозы составлял 1.0 или 1.5 ммоль Gd/кг мт. Наивысший уровень дозы 2.5 ммоль Gd/кг мт вводили 3 животным. Симптомы наблюдали непрерывно в течение всего эксперимента (2 ч после введения контрастного вещества). Выживших животных подвергали эвтаназии под глубокой анестезией через 48 ч после инъекции (гидрохлорид ксилазина 20 мг/мл, ромпун 2%, Bayer Vital GmbH, Леверкузен, и гидрохлорид кетамина 100 мг/мл, кетавет, Pfizer, Pharmacia GmbH, Берлин). Макроскопический анализ выполняли в случае всех мышей незамедлительно после смерти. Кровь собирали путем пункции полой вены и выполняли анализ на ALT, AST, GGT, GLDH, креатинин и BUN (300 мкл сыворотки). Значения NOAEL в зависимости от липофильности соединений (значения logP) показаны на Фигуре 2.

Пример О - МРТ печени с контрастным усилением здоровых мышей

Здоровым мышам выполняли динамическую магнитно-резонансную томографию печени с контрастным усилением (КУ-МРТ). Изменение интенсивности сигнала МРТ печени с течением времени сравнивали с ЭС1 (примовист). Исследования выполняли при 4.7Т на доклиническом МРТ-сканере, оснащенный специальной приемно-передающей катушкой для объема тела мыши (Bruker Biospec 70/20, Bruker BioSpin, Эттлинген, Германия). Исследования проводили с использованием самок мышей NMRI (~25 г, n=3, Charles River, Кислегг). Животных анестезировали, используя смесь изофлурана (изначально 3%, затем 2 %), газообразного кислорода (прибл. 0.5 л/ мин.) и закиси азота (поток прибл. 1 л/мин.). КУ-МРТ выполняли с использованием T1-взвешенной FLASH последовательности с ретроспективной синхронизацией с дыхательными движениями. Исследовали различные срезы изображений (почки, печень и мышцы). Время получения изображения составляло 32 секунды, и в каждом исследовании выполняли 110 повторений. После 4 повторений вводили соединение примера (0.025 ммоль/кг мт), эталонное соединение 1 (ЭС1, примовист, 0.025 ммоль/кг мт) или эталонное соединение 2 (ЭС2, мультихэнс, 0.05 ммоль/кг мт). Оценивали три различные представляющие интерес области в

печени. Относительное усиление сигнала с течением времени сравнивали с усиление сигнала ЭС1 и ЭС2, очень известных на рынке печень-специфических МРТ продуктов. Репрезентативные изображения печени до и через ~10 мин. после введения показаны на Фигуре 3.

5 **Пример Р - МРТ печени с контрастным усилением опухоленесущих кроликов при 1.5Т**

Динамическую КУ-МРТ печени выполняли на VX2 кролической модели опухоли в качестве утвержденной модели НСС (Keller S и др. J Magn Reson Imaging., сентябрь 2020; 52(3):668-685). Следовательно, небольшой кусочек замороженной опухоли VX2 (хранившийся в 10% ДМСО в эмбриональной бычьей сыворотке, WNS 924084) промывали средой (RPMI 1640) и вводили путем инъекции, используя трокар, в левую бедренную мышцу одного кролика-донора. Через 21 день опухолевую ткань иссекали и получали небольшие кусочки VX2 карциномы. В 3-х стороннем перекрестном исследовании исследовали всего 6 самцов белых новозеландских кроликов (Charles River). Животных инокулировали 1 × 1 мм кусочками ткани карциномы VX2 в левую медиальную долю печени путем лапаротомии. У 5/6 животных опухоль успешно развивалась в начале МРТ исследований (12/13 день после инокуляции) в конце исследования (16/17 день после инокуляции) опухоль была обнаружена в печени у всех 6 животных. Каждому кролику было проведено 3 многофазных МРТ исследования печени с контрастированием, используя соединение примера и соединений сравнения ЭС1 и ЭС2. Исследования выполняли каждый второй день, обеспечивая полное выведение контрастного вещества и восстановление после анестезии. Порядок применения контрастного вещества для первого и второго исследований рандомизировали, выбирая между соединением примера и ЭС2. ЭС2 всегда применяли на третий день сканирования. МРТ исследование кроликов выполняли под общей анестезией, индуцированной внутримышечным введением 5 мг/кг ксилазина и 60 мг/кг кетамина. Анестезию поддерживали путем внутривенной инфузии 0.9 мл/кг/ч пропофола. Затем их оротрахеально интубировали, вентилировали 55% кислорода, и помещали в сканер в положении лежа на спине. Вентиляцию останавливали во время получения изображений для обеспечения визуализации с задержкой дыхания. Соединения - примеры приготавливали с концентрацией 50 ммоль/л в 10 мМ Tris-HCL (pH 7.4) и 0.1 мол.% CaNa-буטרале. ЭС1 разбавляли 0.9% соляным раствором до такой же

концентрации, ЭС2 разбавляли до 100 ммоль/л. ЭС1 вводили в стандартной для человека дозе (0.025 ммоль/кг). Такую же дозу использовали для соединений примеров. ЭС2 использовали в стандартной для человека дозе, применяемой при выполнении МРТ печени (0.05 ммоль/кг). Введение контраста выполняли с помощью системы для введения MRXregion со скоростью 0.9 мл/с для всех контрастных веществ. МРТ выполняли на 1.5T МР-системе (Magnetom Avanto fit) и 32-канальной коленной катушке, используя T1-взвешенную жиронасыщенную 3D градиентную эхо-последовательность (объемно-интерполированное обследование с задержкой дыхания, VIBE), охватывающую всю печень 36 срезами толщиной 2 мм. После получения аксиального преконтрастного изображения одновременно начинали введение контрастного вещества и сканирование коронарного болюс-трекинга (область грудной клетки). Незамедлительно после обнаружения контрастного усиления на легочной артерии, получали 5 непрерывных аксиальных динамических сканов (каждый 6 с), на которых 1-я и 2-я фазы соответствовали ранней и поздней артериальной фазам. После этой динамической фазы получения изображения дополнительные сканирования выполняли через 3, 5, 10, 15, 20, 40, 60 мин. после введения контраста. Для количественной оценки изображения измеряли интенсивности сигналов (SI) ткани печени, аорты и воротной вены путем размещения представляющей интерес области вручную (ROI). В случае печени и аорты вычисляли среднее значение SI из 3-х ROI, а в случае воротной вены использовали среднее значение 2-х ROI. Анализ изображений выполняли для всех моментов времени. Иллюстративные МРТ печени, демонстрирующие срезы опухолей в качестве внутрииндивидуального сравнения у кроликов на разных фазах визуализации печени, показаны на Фигуре 4.

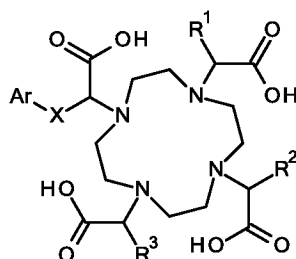
Пример Q - МРТ печени и желчных протоков с контрастным усилением свиньи при 1.5T

Магнитно-резонансную томографию печени и желчных протоков с контрастным усилением (КУ-МРТ) выполняли у здоровых минисвиней Геттингена. Исследование выполняли при 1.5T на доклиническом МРТ-сканере, оснащенном гибкой катушкой для позвоночника и тела (Siemens Avanto Fit, Эрланген, Германия). МРТ исследование свиньи выполняли под общей анестезией, индуцированной внутримышечным введением 2 мг/кг азаперона (стреснил, Elanco GmbH, Куксхафен, Германия) и 15 мг/кг кетамина (кетасет,

100 мг/мл, произведено Zoetis, Берлин, Германия). Анестезию поддерживали
путем внутривенной инфузии 12 мг/кг/ч пропофола после начальной болюсной
дозы пропофола 3 мг/кг (пропофол-липуро, 10 мг/мл, Braun, Мельзунген,
Германия). Животным вводили 8 мл/кг/ч 0.9% соляного раствора в виде
5 внутривенной инфузии. Затем их оротрахеально интубировали, вентилировали
50% кислородом, и помещали в сканер в положении лежа на спине. Во время
получения изображений вентиляцию останавливали, задерживая дыхание в
конце выдоха. Составы соединений примеров приготавливали с концентрацией 250
10 ммоль Gd/л в 10 mM Tris-HCL (pH 7.4) и 0.1 мол.% CaNa-бутрола. Использовали
T1-взвешенную 3D DIXON VIBE последовательность (TR=6.9 мс,
TE1/2=2.39/4.77 мс, угол наклона вектора 10°, IPAT=CAIPIRINIA PAT 3;
PE=1/3D=3), охватывающую всю печень 88 срезами толщиной 1.5 мм (FOV
350x284, матрица 256x156, разрешение по фазе 75%, плоскостное разрешение
1.4x1.4 мм, разрешение слайдов 50%). Время получения изображения составляло
15 23 секунды, а исследование выполняли в различные моменты времени после
применения контрастного вещества. Репрезентативные изображения печени до и
после введения контрастных веществ (А) и иллюстративные проекции
максимальной интенсивности (MIPS 2 см) для соединения примера 15 и ЭС1
изображены с целью визуализации выведения контрастного вещества в желчь на
20 Фигуре 5 (Б).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)

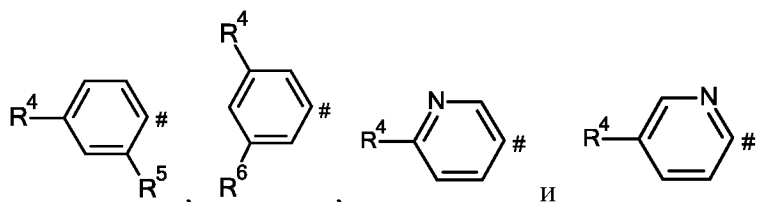


5

(I),

в которой

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

10

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_2)_4$ и $^*-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-^\#$, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

15

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ и $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$,

20

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O-, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O- и $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

R^5 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O-, $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O- и $(\text{C}_1$ - C_3 -алкокси)- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O- $(\text{CH}_2)_2$ -O-,

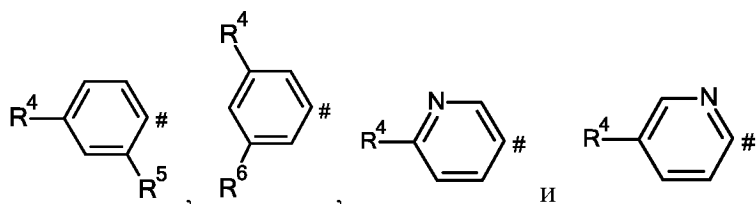
и

R^6 представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-,

5 или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

2. Соединение по пункту 1, где

Ag представляет собой группу, выбранную из



10 где $\#$ указывает место присоединения к X,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 , $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$, $(CH_2)_4$ и $*(CH_2)_2$ -O- CH_2 - $\#$, где * указывает место присоединения к Ag и $\#$ указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

15 R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

20 R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_5 -алкокси, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O-, $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- и $(C_1$ - C_3 -алкокси)- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O- $(CH_2)_2$ -O-, где указанные C_1 - C_3 -алкокси группы и C_2 - C_5 -алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

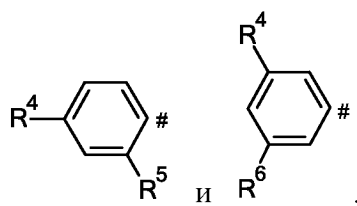
R^5 представляет собой атом водорода,

и

R^6 представляет собой атом водорода,

25 или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

3. Соединение по пункту 1 или 2, где
Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

5 X представляет собой группу, выбранную из CH₂ и (CH₂)₃,

R¹ и R³ представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу -CH₂OH,

R² представляет собой атом водорода или группу, выбранную из C₁-C₃-алкила, -CH₂OH, -(CH₂)₂OH и -CH₂OCH₃,

10 R⁴ представляет собой группу, выбранную из C₂-C₅-алкокси, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-, (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O- и (C₁-C₃-алкокси)-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-O-, где указанные C₁-C₃-алкокси группы и C₂-C₅-алкокси группы необязательно замещены один, два, три или четыре раза атомом фтора,

15 R⁵ представляет собой атом водорода,

и

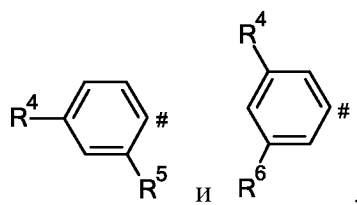
R⁶ представляет собой атом водорода,

или его стереоизомер, таутомер, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

20

4. Соединение по пункту 1 или 2, где

Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X,

25 X представляет собой группу, выбранную из CH₂, (CH₂)₂, (CH₂)₃, (CH₂)₄ и *-(CH₂)₂-O-CH₂-#, где * указывает место присоединения к Ag и # указывает место присоединения к фрагменту уксусной кислоты,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из C_2 - C_4 -алкокси, $(H_3C-CH_2)-O-$, $(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

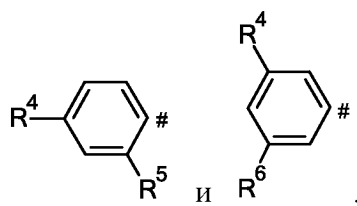
R^5 представляет собой атом водорода,

и

R^6 представляет собой атом водорода,

или его стереоизомер, таутомер, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

5. Соединение по любому из пунктов 1, 2 или 4, где Ag представляет собой группу, выбранную из



где # указывает место присоединения к X ,

X представляет собой группу, выбранную из CH_2 и $(CH_2)_3$,

R^1 , R^2 и R^3 представляют собой, независимо в каждом случае, атом водорода или группу, выбранную из C_1 - C_3 -алкила, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2OH$ и $-CH_2OCH_3$,

R^4 представляет собой группу, выбранную из $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-$, $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$ и $(H_3C-CH_2)-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-$,

R^5 представляет собой атом водорода,

и

R^6 представляет собой атом водорода,

или его стереоизомер, таутомер, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

6. Соединение общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5 в форме комплекса с Gd^{3+} , или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

5 7. Соединение по пункту 6, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[2-(4-этоксифенил)этокси]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-[7-(1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил)-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]пропаноат гадолиния,

2-[7-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]бутаноат гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-5-(4-бутоксифенил)-1-карбоксопентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-{7-[1-карбоксо-2-(4-{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)этил]-

4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-метоксипропаноат гадолиния,

2,2',2''-{10-[2-(4-бутоксифенил)-1-карбоксиитил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксии-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-2-{6-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]пиридин-3-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксии-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1R)-1-карбоксии-4-{4-[2-(2-эоксиэокси)эокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2R,2'R,2''R)-2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксии-4-{4-[2-(2-эоксиэокси)эокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксии-4-{4-[2-(2-эоксиэокси)эокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-2-{4-[2-(2-эоксиэокси)эокси]фенил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-2-{5-[2-(2-эоксиэокси)эокси]пиридин-2-ил}этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-3-(4-пропоксифенил)пропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксии-4-{4-[2-(2-эоксиэокси)эокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-1-карбоксо-5-(4-этоксифенил)пентил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксо-4-(4-этоксифенил)бутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-{7-[1-карбоксо-2-(4-этоксифенил)этил]-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}пентаноат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-4-(4-бутоксифенил)-1-карбоксобутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-(10-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

(2S)-2-[4,10-бис(карбоксилатометил)-7-{1-карбоксо-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-гидроксипропаноат гадолиния,

(2S,2'S,2''S)-2,2',2''-{10-[(1S)-4-(3-бутоксифенил)-1-карбоксобутил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}трис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

(2S,2'S)-2,2'-{4-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксилато-2-гидроксиэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

2,2'-{4-[(1S)-1-карбоксо-4-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}бутил]-10-[1-карбоксилато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксибутаноат) гадолиния,

2,2'-{4-[1-карбоксо-2-{4-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}этил]-10-[1-карбоксилато-3-гидроксипропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,7-диил}бис(4-гидроксибутаноат) гадолиния,

2-[7-{1-карбоксо-2-[4-(2-этоксиэтокси)фенил]этил}-4,10-бис(карбоксилатометил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил]-3-метоксипропаноат гадолиния,

2,2',2''-{10-[2-{3,5-бис[2-(2-этоксиэтокси)этокси]фенил}-1-карбоксоэтил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[(1S)-2-(2,4-бис{2-[2-(2-этоксиэтокси)этокси]этокси}фенил)-1-

карбоксиил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-{7-[1-карбоксиил]-2-{4-[2-(2-этоксиил)этоксиил]фенил}этил]-4,10-бис(карбоксиилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолиния,

2-{7-[1-карбоксиил]-2-(4-{2-[2-(2-этоксиил)этоксиил]этоксиил}фенил)этил]-4,10-бис(карбоксиилметил)-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-гидроксипропаноат гадолиния,

2-{4,10-бис(карбоксиилметил)-7-[1-карбоксиилпропил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-{4-[2-(2-этоксиил)этоксиил]фенил}пропаноат гадолиния,

2,2',2''-{10-[2-(5-бутоксипиридин-2-ил)-1-карбоксиил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

2-{4,10-бис(карбоксиилметил)-7-[1-карбоксиил-2-метоксиил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1-ил}-3-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]пропаноат гадолиния,

2,2',2''-(10-{1-карбоксиил-2-[4-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-(10-{(1R)-1-карбоксиил-2-[4-(2,2,2-трифторэтоксиил)фенил]этил}-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил)триацетат гадолиния,

2,2',2''-{10-[1-карбоксиил-2-(4-пропоксифенил)этил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-триил}триацетат гадолиния,

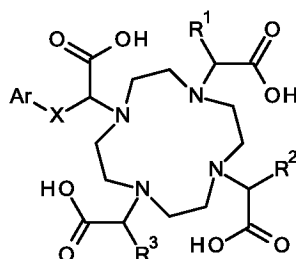
(2R,2'R)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбоксиил-4-{4-[2-(2-этоксиил)этоксиил]фенил}бутил]-10-[(1S)-1-карбоксиил-2-гидроксиил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния и

(2S,2'S)-2,2'-{7-[(1S)-1-карбоксиил-4-{4-[2-(2-этоксиил)этоксиил]фенил}бутил]-10-[(1R)-1-карбоксиил-2-гидроксиил]-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4-диил}бис(3-гидроксипропаноат) гадолиния,

или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат, сольват или соль, или смесь таковых.

5 8. Соединение общей формулы (I) по пункту 6 или 7 в форме натриевой (Na^+) соли комплекса с Gd^{3+} , или его стереоизомер, таутомер, N-оксид, гидрат или сольват, или смесь таковых.

9. Способ получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd^{3+} по пункту 6 или 7, который включает стадию обеспечения реакции соединения общей формулы (I)



5

(I),

или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или соли, или смесей таковых, где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I), по любому из пунктов 1 - 5, с солью гадолиния(III),

10

таким образом с получением соединения общей формулы (I), где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I) по любому из пунктов 1 - 5, в форме комплекса с Gd^{3+} .

15

10. Применение соединения по любому из пунктов 1 - 8 для диагностической визуализации.

20

11. Применение соединения по любому из пунктов 1 - 8 для магнитно-резонансной томографии, предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

12. Соединения по любому из пунктов 1 - 8 для применения в диагностической визуализации.

25

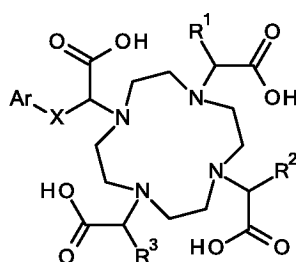
13. Соединения по любому из пунктов 1 - 8 для применения в магнитно-резонансной томографии, предпочтительно сосудистой, мочевыделительной или гепатобилиарной системы или желудочно-кишечного тракта, более предпочтительно для магнитно-резонансной томографии печени.

14. Применение соединений по любому из пунктов 1 - 8 или их смесей для производства диагностических средств.

15. Применение соединений по любому из пунктов 1 - 8 или их смесей для производства контрастных веществ для магнитно-резонансной томографии.

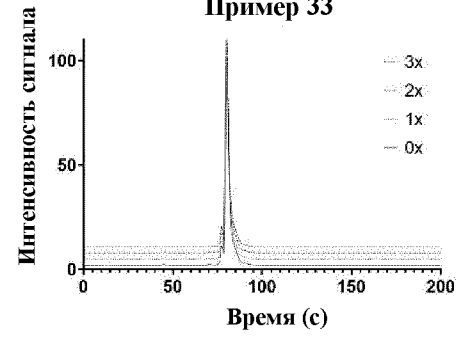
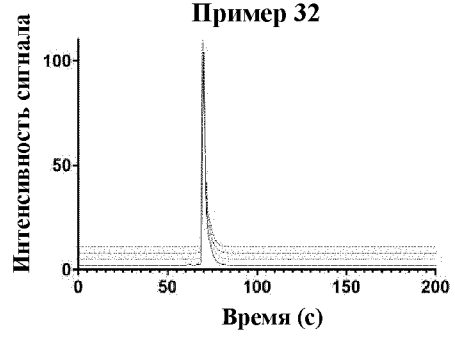
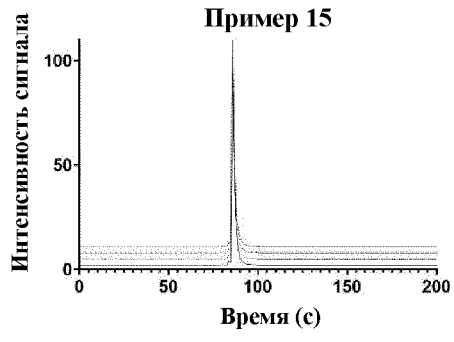
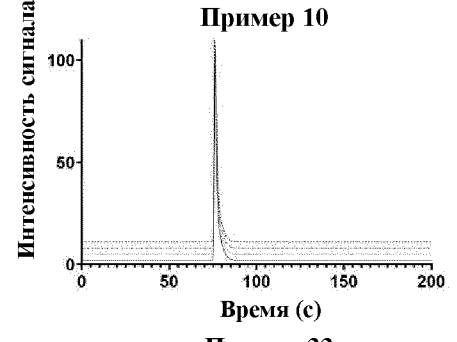
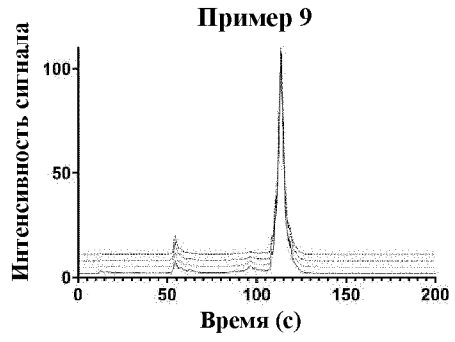
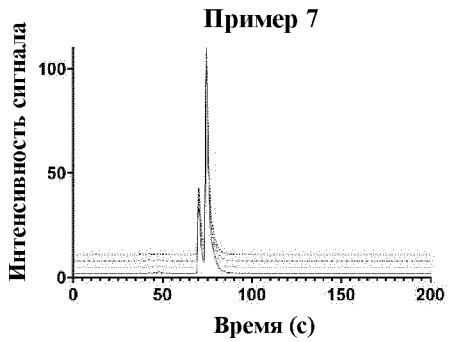
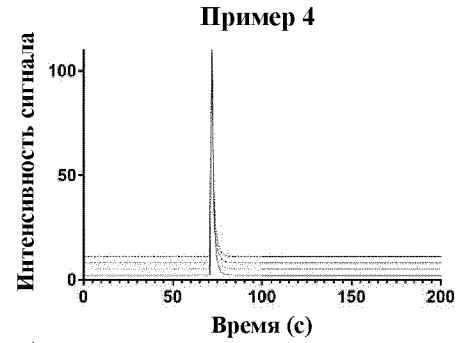
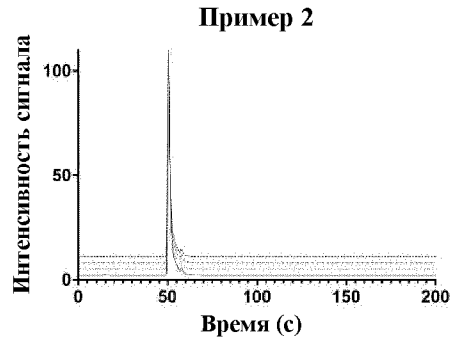
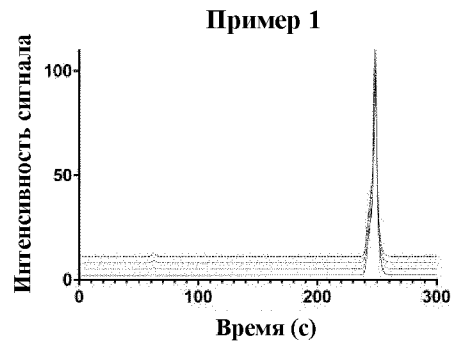
16. Способ визуализации ткани организма у пациента, включающий стадии введения пациенту эффективного количества одного или нескольких соединений по любому из пунктов 6 - 8 в фармацевтически приемлемом носителе и проведения пациенту магнитно-резонансной томографии.

17. Применение соединения общей формулы (I)

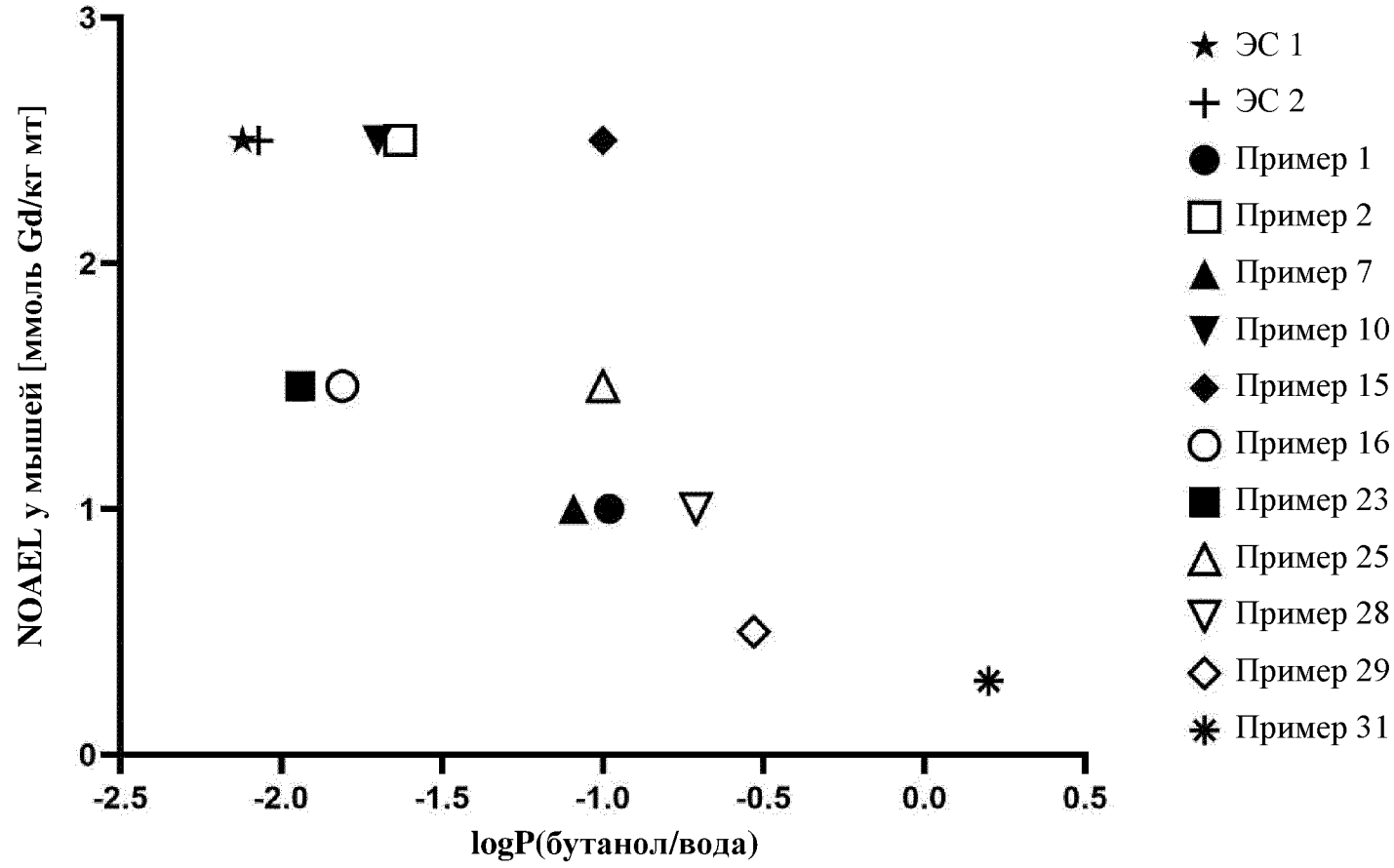


(I),

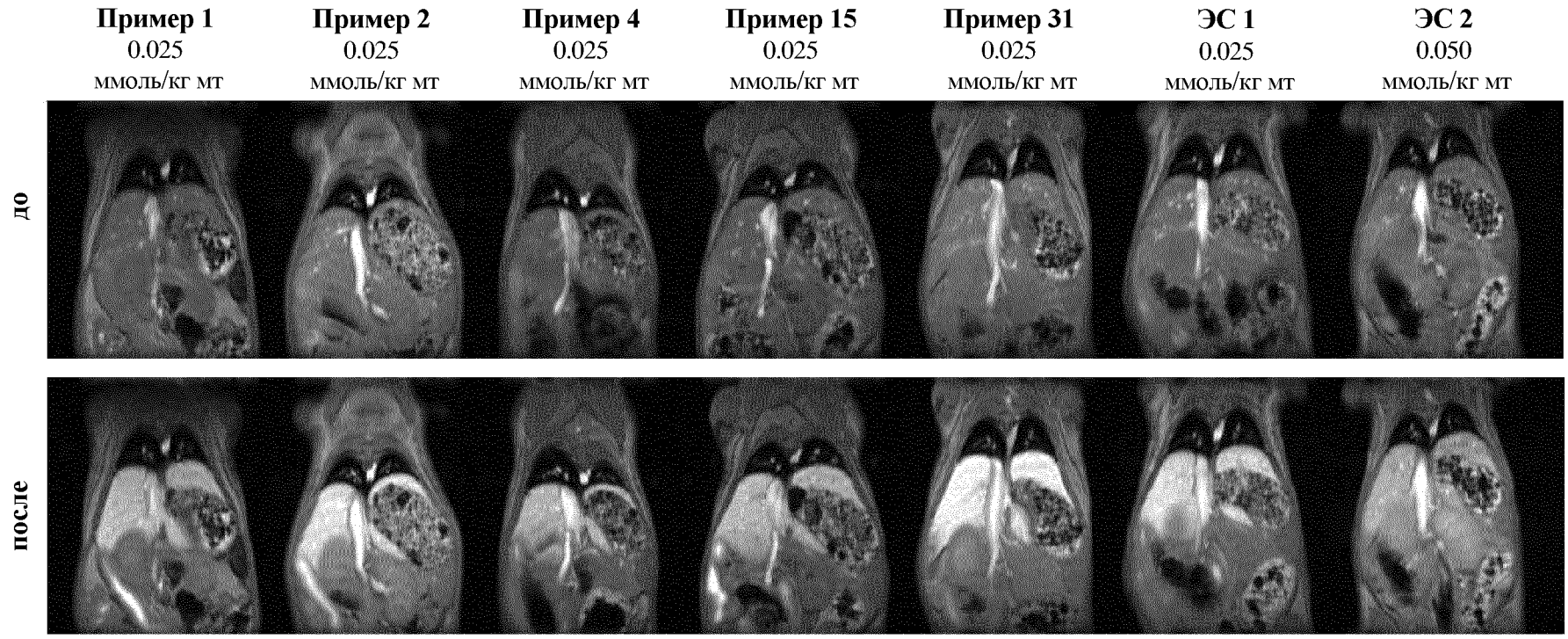
или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или соли, или смесей таковых, где Ar, X, R¹, R² и R³ являются такими, как определено для соединений общей формулы (I), по любому из пунктов 1 - 5, для получения соединения общей формулы (I) в форме комплекса с Gd³⁺ по пункту 6 или 7.



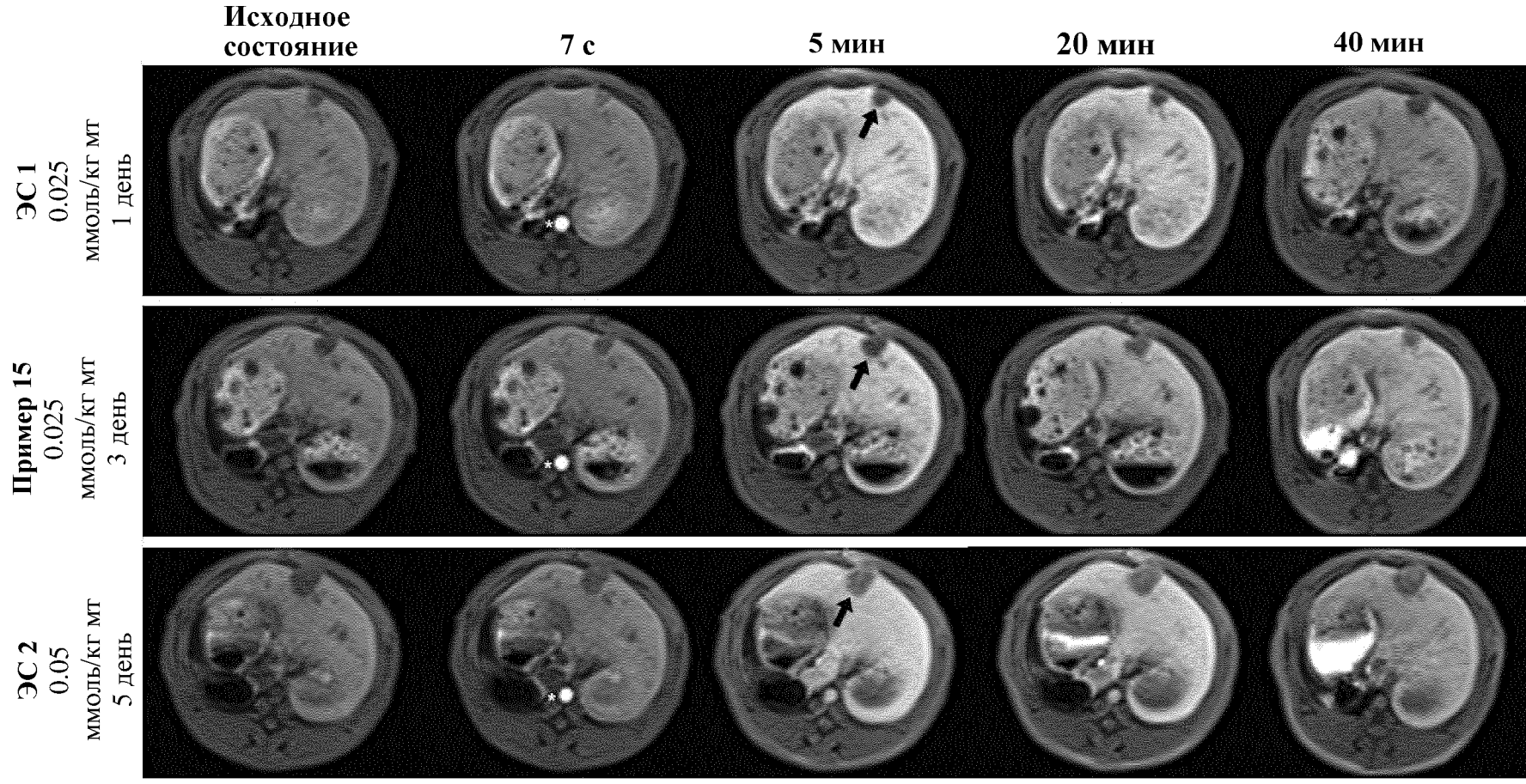
Фигура 2



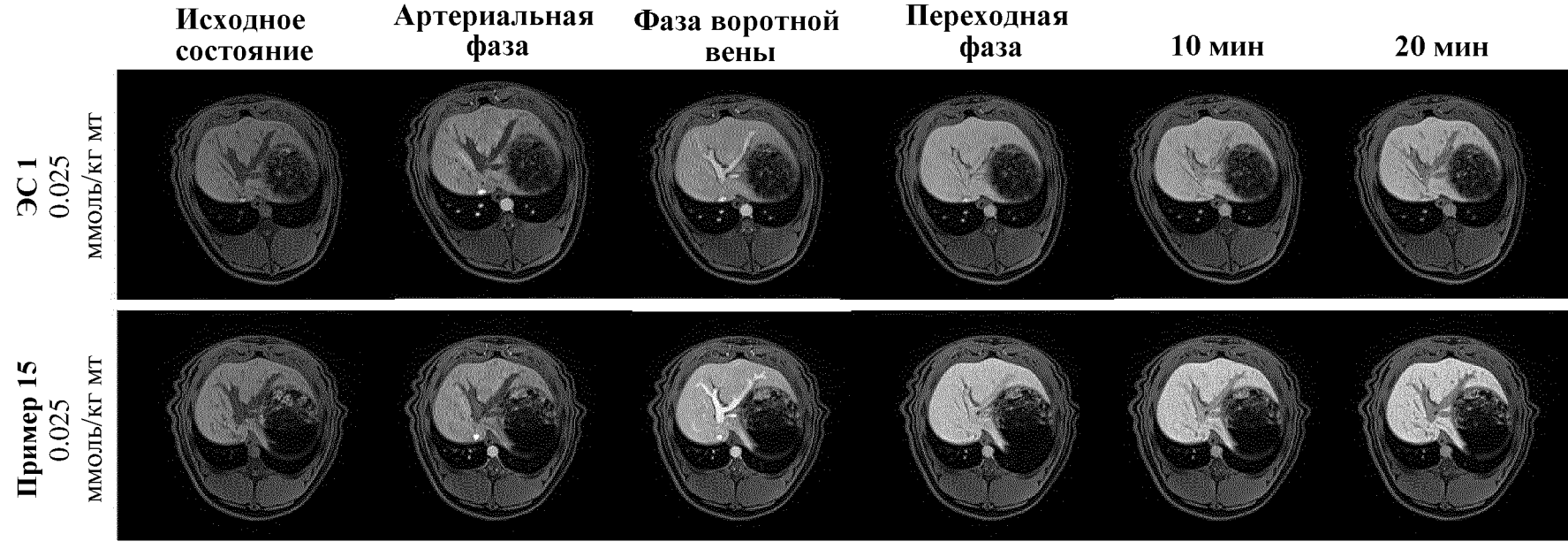
Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5 (А)



Фигура 5 (Б)

