



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

33 010024 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación 03010024 00000000

Folios: 191

Fecha (ADM) 2003-02-07 17:22:34

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE RNCI 411 PRESENTA

Superintendencia, 2020 DIVISION DE RESUMEN DE PATENTES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE

☐ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I

☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección Müllerstrasse 178
13353 Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio Berlin, Alemania
Lugar de Constitución Alemania

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NT ☐

CE ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección Cra. 11A No. 94-76-Of. 308

Teléfono 6161948 Fax 6163976

E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NT ☐

CE ☐ Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre PLATZEK, Johannes

Dirección Grottkauer Strasse 55

Nacionalidad o Domicilio 12621 Berlin, Alemania

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/EP01/08500

Fecha Julio 23 de 2001

Publicación Internacional No WO 02/13875 A2

Fecha Febrero 21 de 2002

⑥

Título (54) "COMPLEJOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO CON RADICALES POLARES,
METODO PARA SU OBTENCION Y USO DE LOS MISMOS".

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 49/04 / A61K31/395

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Agosto 11, 2000

(31) Número de Solicitud

100 40 858.3

⑨

Comprobante de pago No 5.426

Fecha Enero 21 de 2003

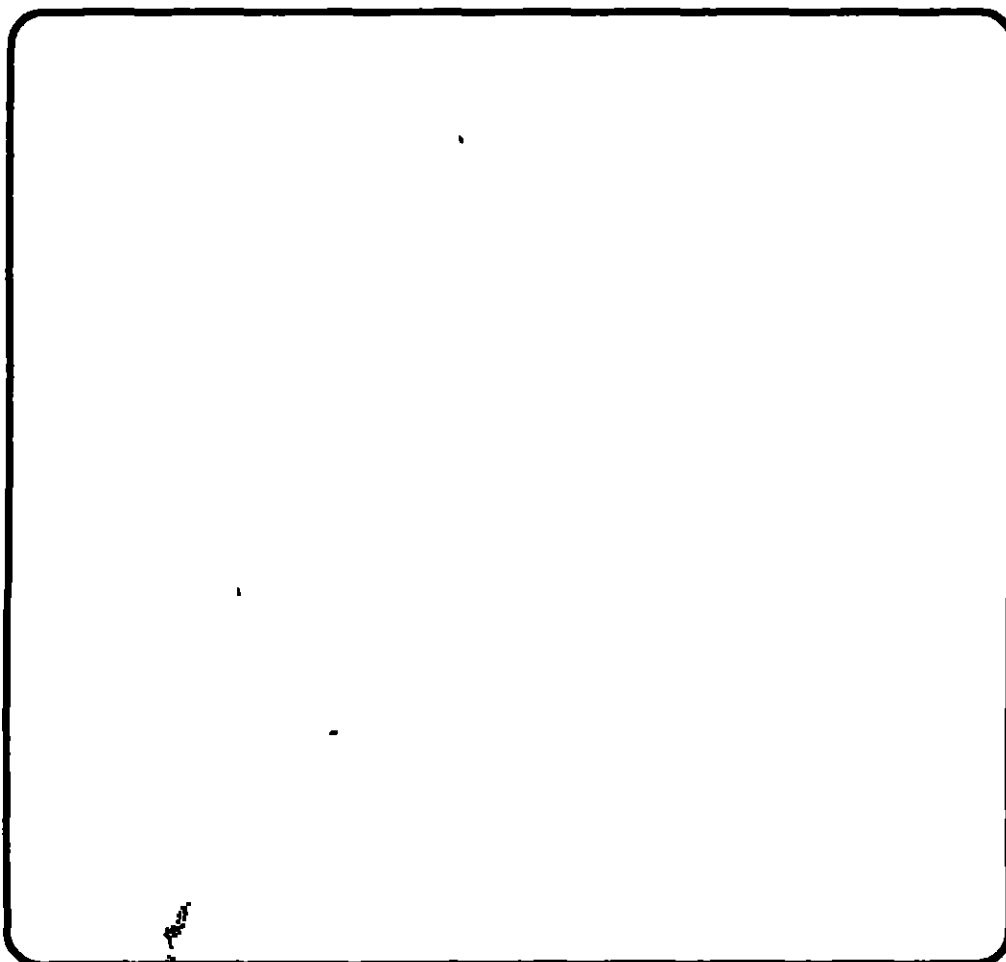
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, al fuere el caso. **Protocolizado bajo el No. 605.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otro Reporte de la búsqueda internacional.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE

FIRMA

C.C.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

Industria y Comercio
S U P E R I N D U S T R I A Y C O M E R C I O

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 03010024 00000000 Folios 191
Fecha (HEB): 2003-02-07 17:22 34
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENT
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 3,426
FECHA ENERO 27 DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090-00110-6	0241836	27/01/2003	900 000 00

C O N C E P T O

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400 000 00
		TOTAL	9 400,000 00

SUM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21 Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/13875 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ A61K 49/04, 49/06 51/00

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500

(22) Internationales Anmeldedatum
23 Juli 2001 (23.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 40 858.3 11 August 2000 (11.08.2000) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE] Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes Grottkauer Strasse 55 12621 Berlin (DE). MARESKI, Peter Kolonnenstrasse 36 13359 Berlin (DE). NIEDEBALLA, Ulrich Gosslerstrasse 28 a, 14195 Berlin (DE). RADÜCHEL, Bernd Gollanczstrasse 132 13465 Berlin (DE). WEINMANN, Hanna-Joschum Westhofener Weg 23 14129 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd Metzger Strasse 4, 16548 Glienicke (DE).

(81) Bestimmungstaaten (national) AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Bestimmungstaaten (regional) ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

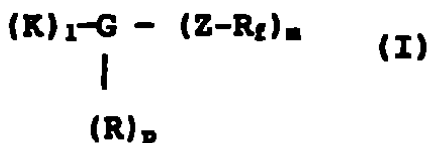
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPLEXES CONTAINING PERFLUOROALKYL WITH POLAR RADICALS, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PERFLUORALKYLHALTIGE KOMPLEXE MIT POLAREN RESTEN VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to complexes containing perfluoroalkyl with polar radicals of general formula (I), wherein R represents the polar radical, R_f is a perfluorinated carbon chain, K is a metal complex and Z is a linker group. The inventive complexes are suitable for intravenous lymphography, tumor diagnosis and infarct and necrosis imaging.

(57) Zusammenfassung: Perfluoralkylhaltige Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel (I), in der R den polaren Rest bedeutet, R_f eine perfluorierte Kohlenstoffkette bedeutet, K ein Metallkomplex ist und Z eine Linkergruppe darstellt, sind für die intravenöse Lymphographie, für die Tumordiagnostik und für das Infarkt- und Nekrose-Imaging geeignet.

WO 02/13875 A2

*Perfluoralkylhaltige Komplexe mit polaren Resten,
Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung*

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, in der MRT-Lymphographie sowie als blood-pool-agents. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in ganz besonderer Weise für die intravenöse Lymphographie, für die Tumor-Diagnostik und für das Infarkt- und Nekrose-Imaging geeignet.

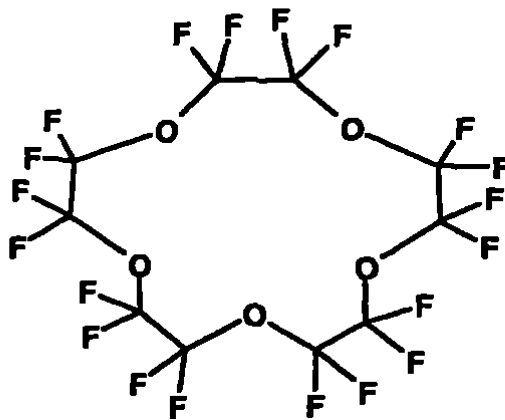
In der kernmagnetischen Resonanz kommt nach dem Element Wasserstoff dem Element Fluor die größte Bedeutung zu.

- 1) Fluor hat eine hohe Empfindlichkeit von 83 % der des Wasserstoffs
- 2) Fluor hat nur ein NMR-aktives Isotop
- 3) Fluor hat eine dem Wasserstoff ähnliche Resonanzfrequenz - Fluor und Wasserstoff können mit der gleichen Anlage gemessen werden
- 4) Fluor ist biologisch inert
- 5) Fluor kommt in biologischem Material (Ausnahme Zähne) nicht vor und kann deshalb als Sonde oder Kontrastmittel vor einem störsignalfreiem Untergrund eingesetzt werden

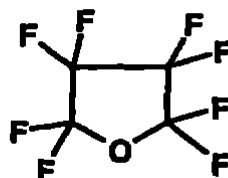


genannt,

im Europäischen Patent EP 307863 (Air Products) der Perfluor-15-krone-5-ether



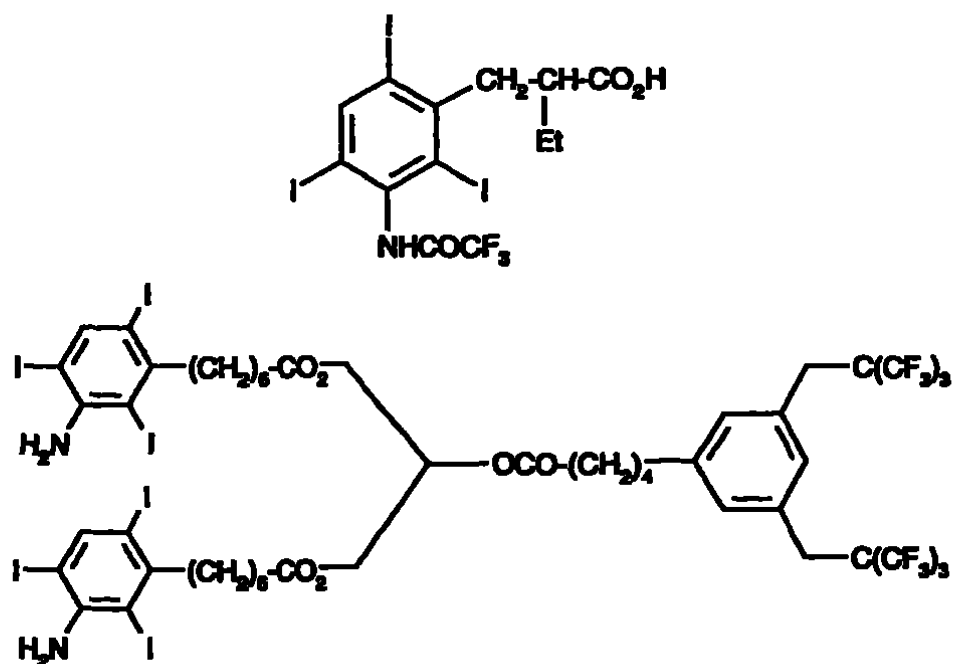
und im amerikanischen Patent US 4,588,279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) Perfluorkohlenstoffverbindungen wie Perfluorcyclononan oder -octan, perfluorierte Ether wie das Tetrahydrofuran



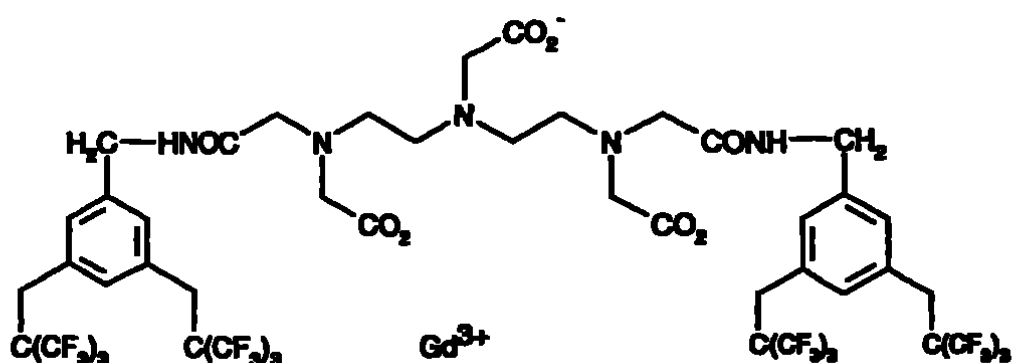
oder Diether wie der Perfluor-propylenglycol-diether



Ebenfalls für das Fluor-19-imaging dienen die in der Anmeldung WO 94/22368 (Molecular Biosystems) genannten Verbindungen z B

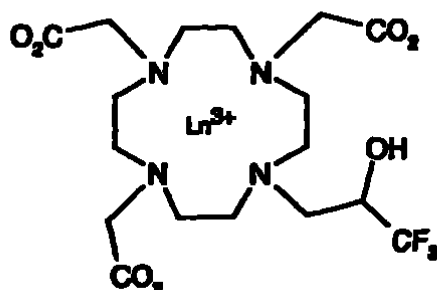


Auch die Kombination Fluor-paramagnetisches Metallion wird für das Fluor-19-imaging beansprucht, und zwar für offenkettige Komplexe in WO 94/22368 (Molecular Biosystems) mit z B



und in EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) mit z B

Die Kombination Fluoratom-Seltene Erdmetall wird auch für die NMR-spektroskopischen Temperaturmessungen in DE 4317588 (Schering) beansprucht



Ln. Seltene Erde La, Pr, Dy, Eu

Während bei Verbindungen, die die Elemente Fluor und Jod enthalten, keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Kernen stattfinden, findet in Verbindungen, die Fluor und paramagnetische Zentren (Radikale, Metallionen) enthalten, eine intensive Wechselwirkung statt, die sich in einer Verkürzung der Relaxationszeit des Fluorkernes äußern. Die Größe dieses Effekts hängt von der Anzahl der ungepaarten Elektronen des Metallions ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$) und von der Entfernung zwischen dem paramagnetischen Ion und dem ^{19}F -Atom ab

Je mehr ungepaarte Elektronen des Metallions vorhanden sind und je näher diese an das Fluor gebracht werden, desto größer ist die Verkürzung der Relaxationszeit des Fluorkernes

Die Verkürzung der Relaxationszeit als Funktion des Abstandes vom paramagnetischen Ion macht sich bei allen Kernen mit ungerader Spinzahl bemerkbar, so auch beim Proton, und Gadoliniumverbindungen finden deshalb breite Anwendung als Kontrastmittel in der Kernspintomographie (Magnevist, Prohance®, Omniscan®, Dotarem®)

Beim ^1H -MR-imaging (^1H -MRI) wird jedoch die Relaxationszeit T^1 der T^2 der Protonen, das heißt vor allem der Protonen des Wassers, und nicht die Relaxationszeit der Fluorkerne gemessen und für die Bildgebung verwendet. Das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit ist die Relaxivity [L/mmol s].

alle Anwendungen befriedigend einsetzbar. So besteht nach wie vor ein Bedarf an Kontrastmitteln für die Darstellung von malignen Tumoren, von Lymphknoten und von nekrotischem Gewebe.

Maligne Tumoren metastasieren gehäuft in regionale Lymphknoten, wobei auch mehrere Lymphknotenstationen beteiligt sein können. So werden Lymphknotenmetastasen in etwa 50 - 69% aller Patienten mit malignen Tumoren gefunden (Elke, Lymphographie, in Frommhold, Stender, Thurn (eds), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, Band IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7th ed., 434-496, 1984). Die Diagnose eines metastatischen Befalls von Lymphknoten ist im Hinblick auf die Therapie und Prognose maligner Erkrankungen von großer Bedeutung. Mit den modernen bildgebenden Methoden (CT, US und MRI) werden lymphogene Absiedlungen von malignen Tumoren nur unzureichend erkannt, da zumeist nur die Größe des Lymphknotens als Diagnosekriterium herangezogen werden kann. Damit sind kleine Metastasen in nicht-vergrößerten Lymphknoten (< 2 cm) nicht von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknoten-metastasen am Hals, Radiol diagn 33 158, 1992).

Wünschenswert wäre es, daß bei Einsatz von spezifischen Kontrastmitteln Lymphknoten mit metastatischem Befall und hyperplastische Lymphknoten unterschieden werden können.

Bekannt ist die direkte Röntgen-Lymphographie (Injektion einer öligen Kontrastmittelsuspension in ein präpariertes Lymphgefäß) als eine nur noch selten benutzte invasive Methode, die nur wenige Lymphabflußstationen darstellen kann.

Experimentell werden in Tierexperimenten auch Fluoreszenz-markierte Dextrane verwendet, um nach deren interstitieller Applikation den Lymphabfluß beobachten zu können. Allen gebräuchlichen Markern für die Darstellung von Lymphwegen und Lymphknoten nach interstitieller/intrakutaner Applikation ist

Stunden nach dem Infarkt, in denen die Zerstörung wie eine Stoßwelle (Wellenfrontphänomen) vom Subendokard zum Myokard fortschreitet. Die zweite Phase, der bereits bestehende Infarkt, umfaßt die Stabilisierung des Bereiches, in dem Faserbildung (Fibrose) als Heilprozeß erfolgt. Die dritte Phase, der ausgeheilte Infarkt, beginnt, nachdem alles zerstörte Gewebe durch fibröses Narbengewebe ersetzt ist. Während dieser Periode findet eine umfangreiche Restrukturierung statt.

Bis heute ist kein präzises und zuverlässiges Verfahren bekannt, das die aktuelle Phase eines Myokardinfarktes am lebenden Patienten diagnostizierbar macht. Für die Beurteilung eines Myokardinfarktes ist es von entscheidender Bedeutung, zu wissen, wie groß der Anteil des bei dem Infarkt verlorenen Gewebes ist und an welcher Stelle der Verlust erfolgte, denn von dieser Kenntnis hängt die Art der Therapie ab.

Infarkte erfolgen nicht nur im Myokard, sondern auch in anderen Geweben, besonders im Hirn.

Während der Infarkt in gewissem Umfang heilbar ist, können bei einer Nekrose, dem lokal begrenzten Gewebetod, nur die schädlichen Folgen für den Restorganismus verhindert oder wenigstens gemildert werden. Nekrosen können auf vielfache Weise entstehen: durch Verletzungen, Chemikalien, Sauerstoffdefizit oder durch Strahlung. Wie beim Infarkt ist die Kenntnis von Umfang und Art einer Nekrose wichtig für das weitere ärztliche Vorgehen.

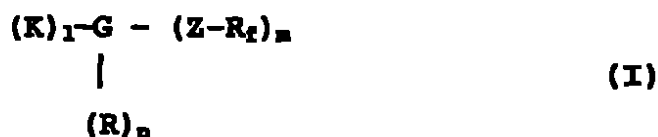
Schon früh erfolgten daher Versuche, die Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nichtinvasiven Verfahren wie Szintigraphie oder Kernspintomographie zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild. So beschreiben Winkelmann und Hoyes in *Nature*, 200, 903 (1967), daß sich Mangan-5,10,15,20-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)-porphyrin (TPPS) selektiv im nekrotischen Teil eines Tumors anreichert.

Lyon et al. (*Magn Res Med* 4, 24 (1987)) dagegen beobachteten, daß sich Mangan-TPPS im Körper verteilt, und zwar

Nicht vom Porphyringerüst abgeleitete Kontrastmittel für das Nekrose- und Infarkt-Imaging sind in DE 19744003 (Schering AG), DE 19744004 (Schering AG) und WO 99/17809 (EPIX) beschrieben. Bisher gibt es aber noch keine Verbindungen, die befriedigend als Kontrastmittel beim Infarkt- und Nekrose-imaging eingesetzt werden können.

Aufgabe der Erfindung war es deshalb, Kontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die insbesondere für die MRT-Lymph-graphie, aber auch für die Tumor-Diagnostik und das Nekrose- und Infarkt-Imaging einsetzbar sind.

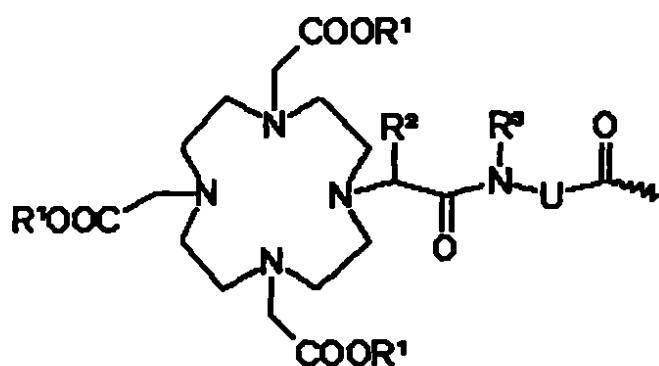
Die Aufgabe der Erfindung wird durch die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel I



in der

R_f eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nF_{2n}E$ ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



(II)

in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21 Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/13875 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ A61K 49/04
49/06, 51/00

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500

(22) Internationales Anmeldedatum
23 Juli 2001 (23.07.2001)

(25) Erfindungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
100 40 858.3 11 August 2000 (11.08.2000) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE] Müllerstrasse 178 13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder: PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55
12621 Berlin (DE); MARESKI, Peter; Kolonnenstrasse
36, 13359 Berlin (DE); NIEDBALLA, Ulrich; Gossler-
strasse 28 a, 14195 Berlin (DE); RADÜCHEL, Bernd
Gollanzstrasse 132, 13465 Berlin (DE); WEINMANN,
Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, 14129 Berlin
(DE); MISSELWITZ, Bernd; Metzger Strasse 4, 16548
Gliencke (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national) AL, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (regional) ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)

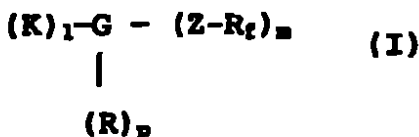
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPLEXES CONTAINING PERFLUOROALKYL WITH POLAR RADICALS METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PERFLUORALKYLHALTIGE KOMPLEXE MIT POLAREN RESTEN VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to complexes containing perfluoroalkyl with polar radicals of general formula (I), wherein R represents the polar radical, R_f is a perfluorinated carbon chain, K is a metal complex and Z is a linker group. The inventive complexes are suitable for intravenous lymphography tumor diagnosis and infarct and necrosis imaging.

(57) Zusammenfassung: Perfluoralkylhaltige Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel (I), in der R den polaren Rest bedeutet, R_f eine perfluorierte Kohlenstoffkette bedeutet, K ein Metallkomplex ist und Z eine Linkerguppe darstellt, sind für die intravenöse Lymphographie, für die Tumor-Diagnostik und für das Infarkt und Nekrose-Imaging geeignet.

WO 02/13875 A2

*Perfluoralkylhaltige Komplexe mit polaren Resten,
Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung*

Beschreibung

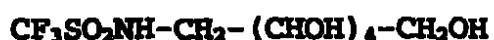
Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, in der MRT-Lymphographie sowie als blood-pool-agents. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in ganz besonderer Weise für die intravenöse Lymphographie, für die Tumor-Diagnostik und für das Infarkt- und Nekrose-Imaging geeignet.

In der kernmagnetischen Resonanz kommt nach dem Element Wasserstoff dem Element Fluor die größte Bedeutung zu.

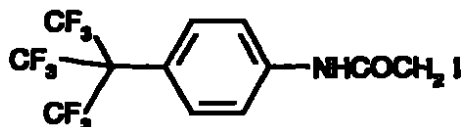
- 1) Fluor hat eine hohe Empfindlichkeit von 83 % der des Wasserstoffs
- 2) Fluor hat nur ein NMR-aktives Isotop
- 3) Fluor hat eine dem Wasserstoff ähnliche Resonanzfrequenz - Fluor und Wasserstoff können mit der gleichen Anlage gemessen werden
- 4) Fluor ist biologisch inert
- 5) Fluor kommt in biologischem Material (Ausnahme Zähne) nicht vor und kann deshalb als Sonde oder Kontrastmittel vor einem störsignalfreiem Untergrund eingesetzt werden

Diese Eigenschaften führten dazu, daß Fluor einen breiten Raum in der diagnostischen Patentliteratur mit der magnetischen Kernresonanz als Grundlage einnimmt Fluor-19-imaging, Funktionsdiagnose, Spektroskopie

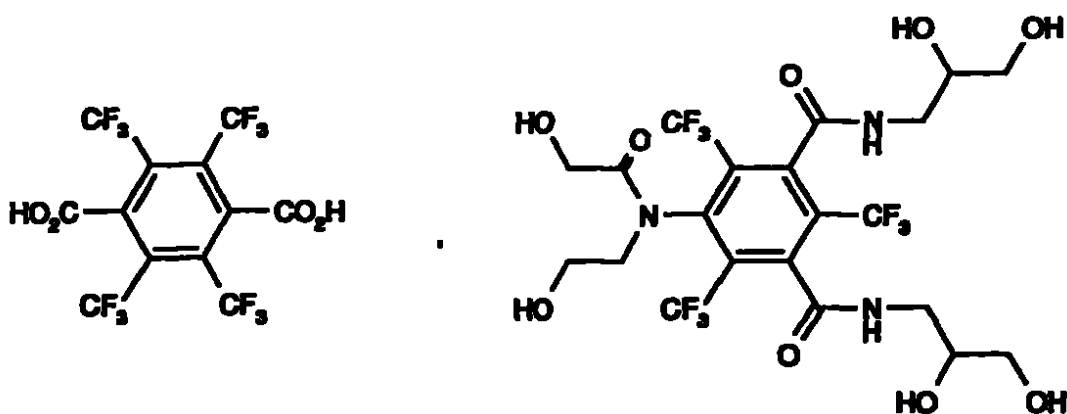
So werden in dem US Patent 4,639,364 (Mallinckrodt) Trifluormethansulfonamide als Kontrastmittel für das Fluor-19-imaging vorgeschlagen



Ebenfalls mit dem Fluor-19-imaging beschäftigt sich das deutsche Patent DE 4203254 (Max-Planck-Gesellschaft), in dem ein Anilinderivat vorgeschlagen wird



Das Fluor-19-imaging ist Gegenstand der Anmeldung WO 93/07907 (Mallinckrodt), in der ebenfalls Phenyllderivate als Kontrastmittel beansprucht werden

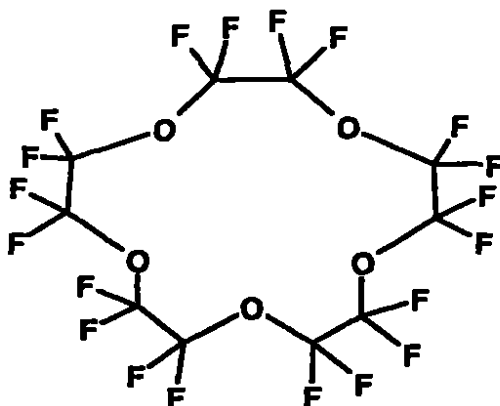


Für das Fluor-19-imaging werden auch erheblich einfacher gebaute Verbindungen beansprucht So wird im Patent US 4,586,511 (Children's Hospital Medical Center) das Perfluor-octylbromid

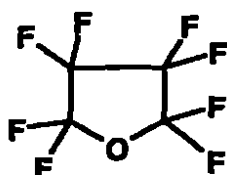
$\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{-Br}$

genannt,

im Europäischen Patent EP 307863 (Air Products) der Perfluor-15-krone-5-ether



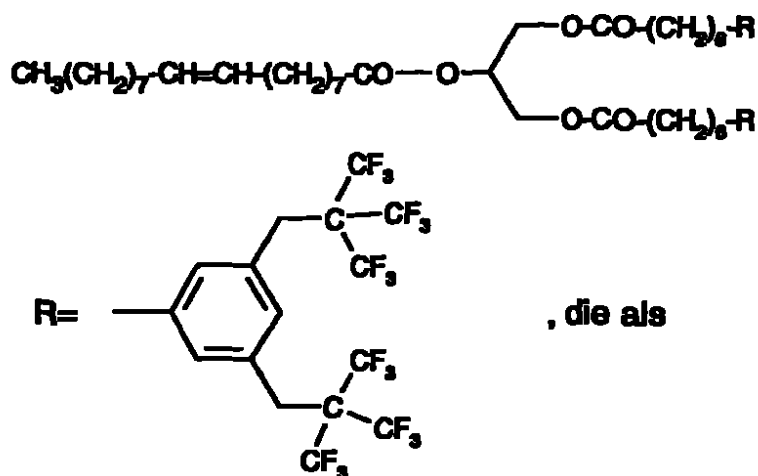
und im amerikanischen Patent US 4,588,279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) Perfluor-kohlenstoffverbindungen wie Perfluorcyclononan oder -octan, perfluorierte Ether wie das Tetrahydrofuran



der Diether wie der Perfluor-propylenglycol-diether



Ebenfalls für das Fluor-19-imaging dienen die in der Anmeldung WO 94/22368 (Molecular Biosystems) genannten Verbindungen z.B.

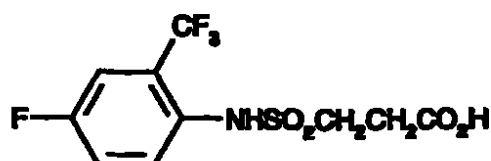


fluorhaltigen Rest die Perfluor-1H, 1H-neopentylgruppe besitzen

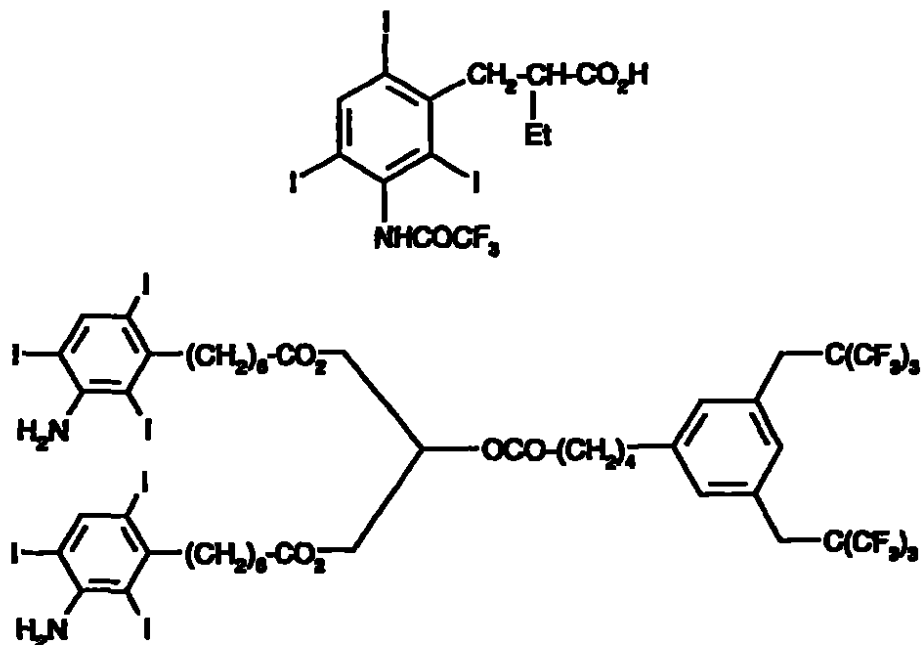
Einen weiteren Strukturtyp mit erweiterter diagnostischer Nutzung zeigt das amerikanische Patent US 5,362,478 (VIVORX) auf, in dem die Kombination Fluorkohlenstoff / polymere Hülle für imaging-Zwecke beansprucht wird. Genannt werden Perfluor-nonan und Humanserumalbumin. Diese Kombination erweist sich darüberhinaus als geeignet, das Fluoratom als Sonde für lokale Temperaturmessung und zur Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes einzusetzen.

Perfluorkohlenstoffe werden auch im US Patent 4,586,511 zur Sauerstoffbestimmung beansprucht.

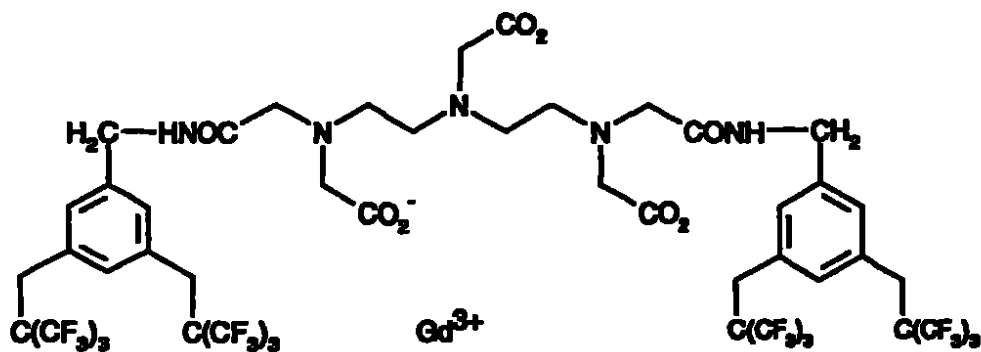
In der deutschen Patentschrift DE 4008179 (Schering) werden fluorhaltige Benzolsulfonamide als pH-Sonden beansprucht:



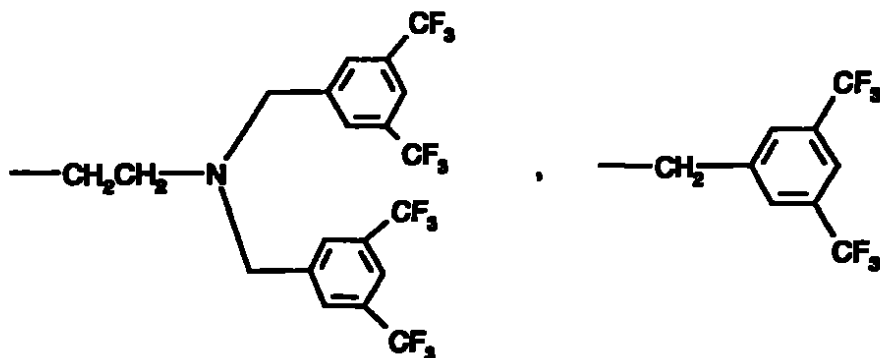
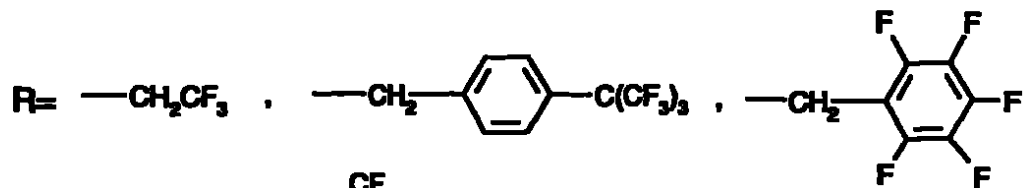
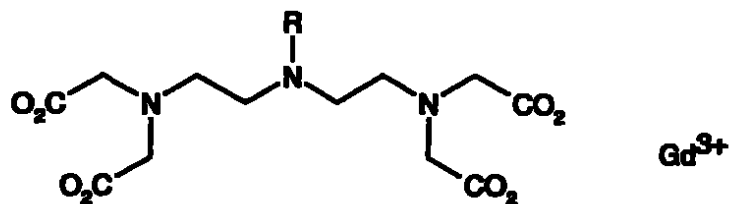
Für die NMR-Diagnostik werden auch Verbindungen, die Jod- und Fluoratome enthalten, als kontrastverstärkende Mittel beansprucht, so in WO 94/05335 und WO 94/22368 (beide Molecular Biosystems)



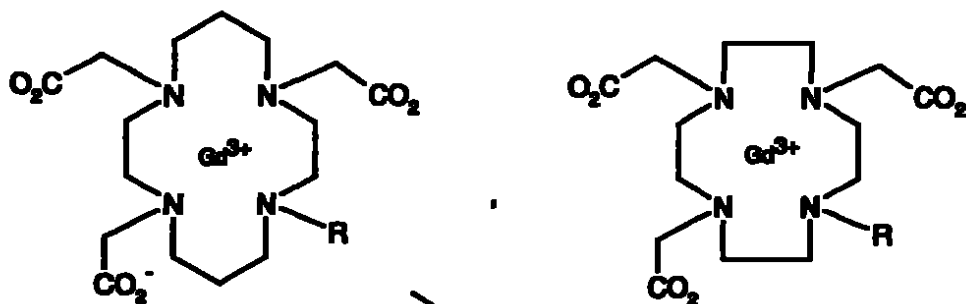
Auch die Kombination Fluor-paramagnetisches Metallion wird für das Fluor-19-imaging beansprucht, und zwar für offenkettige Komplexe in WO 94/22368 (Molecular Biosystems) mit z B .



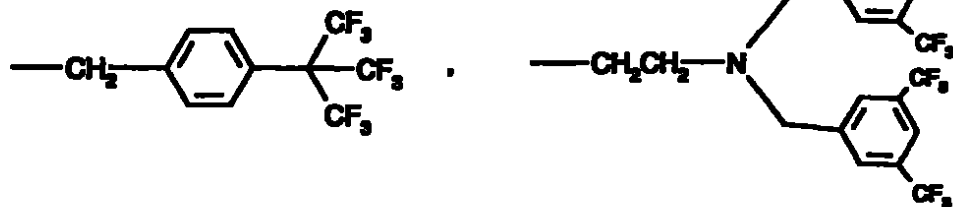
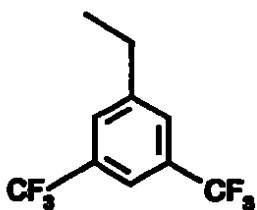
und in EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) mit z.B.:



aber auch für cyclische Verbindungen, wie sie in EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha)

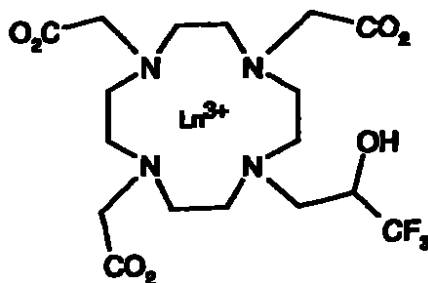


$R =$



genannt werden

Die Kombination Fluoratom-Seltene Erdmetall wird auch für die NMR-spektroskopischen Temperaturmessungen in DE 4317588 (Schering) beansprucht



Ln: Seltene Erde La, Pr, Dy, Eu

Während bei Verbindungen, die die Elemente Fluor und Jod enthalten, keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Kernen stattfinden, findet in Verbindungen, die Fluor und paramagnetische Zentren (Radikale, Metallionen) enthalten, in intensive Wechselwirkung statt, die sich in einer Verkürzung der Relaxationszeit des Fluorkernes äußern. Die Größe dieses Effekts hängt von der Anzahl der ungepaarten Elektronen des Metallions ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$) und von der Entfernung zwischen dem paramagnetischen Ion und dem ^{19}F -Atom ab.

Je mehr ungepaarte Elektronen des Metallions vorhanden sind und je näher diese an das Fluor gebracht werden, desto größer ist die Verkürzung der Relaxationszeit des Fluorkernes

Die Verkürzung der Relaxationszeit als Funktion des Abstandes vom paramagnetischen Ion macht sich bei allen Kernen mit ungerader Spinzahl bemerkbar, so auch beim Proton, und Gadoliniumverbindungen finden deshalb breite Anwendung als Kontrastmittel in der Kernspintomographie (Magnevist[®], Prohance[®], Omniscan[®], Dotarem[®])

Beim ^1H -MR-imaging (^1H -MRI) wird jedoch die Relaxationszeit T^1 oder T^2 der Protonen, das heißt vor allem der Protonen des Wassers, und nicht die Relaxationszeit der Fluorkerne gemessen und für die Bildgebung verwendet. Das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit ist die Relaxivity [L/mmol s]

Zur Verkürzung der Relaxationszeiten werden mit Erfolg Komplexe paramagnetischer Ionen eingesetzt. In der folgenden Tabelle ist die Relaxivity einiger Handelspräparate angegeben

	T¹-relaxivity in Wasser [l/mmol s ,39°C, 0 47 T]	T¹-relaxivity in Plasma [l/mmol s,39°C, 0 47 T]
MAGNEVIST ®	3,8	4,8
DOTAREM ®	3,5	4,3
OMNISCAN ®	3,8	4,4
PRO HANCE ®	3,7	4,9

In diesen Verbindungen finden nur Wechselwirkungen zwischen Protonen und dem Gadoliniumion statt. Für diese Kontrastmittel in Wasser wird also eine Relaxivity von ca. 4 [l/mmol·s] beobachtet.

Es werden also erfolgreich für das MR-imaging sowohl Fluor-Verbindungen für Fluor-19-imaging, bei dem die verkürzte Relaxationszeit des Fluor-Kernes ausgenutzt wird, als auch nicht Fluor-haltige Verbindungen, bei denen die Relaxationszeit der Protonen des Wassers gemessen wird, verwendet.

Bei der Einführung eines perfluorkohlenstoffhaltigen Restes in ein paramagnetisches Kontrastmittel, das heißt bei der Kombination von Eigenschaften, die bisher nur für Fluor-imaging-Verbindungen als geeignet bekannt waren, mit Verbindungen, die für Protonen-imaging verwendet wurden, steigt überraschenderweise auch die Relaxivity betreffend die Protonen des Wassers rapide an. Sie erreicht nun Werte von 10-50 [l/mmol s] im Vergleich zu Werten zwischen 3,5 und 3,8 [l/mmol·s] wie sie für einige Handelsprodukte in obiger Tabelle bereits aufgeführt wurden.

Aus DE 196 03 033 1 sind bereits perfluoralkylhaltige Metallkomplexe bekannt. Diese Verbindungen sind jedoch nicht für

alle Anwendungen befriedigend einsetzbar. So besteht nach wie vor ein Bedarf an Kontrastmitteln für die Darstellung von malignen Tumoren, von Lymphknoten und von nekrotischem Gewebe

Maligne Tumoren metastasieren gehäuft in regionale Lymphknoten, wobei auch mehrere Lymphknotenstationen beteiligt sein können. So werden Lymphknotenmetastasen in etwa 50 - 69% aller Patienten mit malignen Tumoren gefunden (Elke, Lymphographie, in Frommhold, Stender, Thurn (eds), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, Band IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7th ed, 434-496, 1984). Die Diagnose eines metastatischen Befalls von Lymphknoten ist im Hinblick auf die Therapie und Prognose maligner Erkrankungen von großer Bedeutung. Mit den modernen bildgebenden Methoden (CT, US und MRI) werden lymphogene Absiedlungen von malignen Tumoren nur unzureichend erkannt, da zumeist nur die Größe des Lymphknotens als Diagnosekriterium herangezogen werden kann. Damit sind kleine Metastasen in nicht-vergrößerten Lymphknoten (< 2 cm) nicht von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie. Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknoten-metastasen am Hals, Radiol diagn 33 158, 1992).

Wünschenswert wäre es, daß bei Einsatz von spezifischen Kontrastmitteln Lymphknoten mit metastatischem Befall und hyperplastische Lymphknoten unterschieden werden können.

Bekannt ist die direkte Röntgen-Lymphographie (Injektion einer öligen Kontrastmittelsuspension in ein präpariertes Lymphgefäß) als eine nur noch selten benutzte invasive Methode, die nur wenige Lymphabflußstationen darstellen kann.

Experimentell werden in Tierexperimenten auch Fluoreszenzmarkierte Dextrane verwendet, um nach deren interstitieller Applikation den Lymphabfluß beobachten zu können. Allen gebräuchlichen Markern für die Darstellung von Lymphwegen und Lymphknoten nach interstitieller/intrakutaner Applikation ist

also gemein, daß es sich um Substanzen mit partikulärem Charakter ("particulates", z B Emulsionen und Nanokristall-suspensionen) oder große Polymere handelt (s a WO 90/14846). Die bisher beschriebenen Zubereitungen erwiesen sich jedoch aufgrund ihrer mangelnden lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie ihrer geringen Lymphgängigkeit, die eine unzureichende diagnostischen Effizienz bedingt, als noch nicht optimal für die indirekte Lymphographie geeignet.

Da die Darstellung von Lymphknoten von zentraler Bedeutung für die frühe Erkennung des metastatischen Befalls bei Krebspatienten ist, besteht ein großer Bedarf an lymphspezifischen Kontrastmittelzubereitungen zur Diagnose entsprechender Veränderungen des Lymphsystems

Möglichst hohe Kontrastmittelbeladung und hohe Stabilität sind ebenso wünschenswert wie diagnostisch relevante, möglichst gleichmäßige Lymphanreicherung über mehrere Lymphstationen hinweg. Die Belastung des Gesamtorganismus sollte durch rasche und vollständige Ausscheidung des Kontrastmittels gering gehalten werden. Ein rascher Wirkungseintritt möglichst bereits innerhalb weniger Stunden nach Kontrastmittelapplikation ist für die radiologische Praxis von Bedeutung. Eine gute Verträglichkeit ist notwendig.

Nicht zuletzt ist es wünschenswert, lymphspezifische Kontrastmittel zur Verfügung zu haben, die es erlauben, in einer diagnostischen Sitzung sowohl den Primärtumor als auch eine mögliche Lymphknotenmetastasierung zur Darstellung zu bringen.

Ein anderer wichtiger Bereich in der Medizin ist die Detektion, Lokalisierung und Überwachung von Nekrosen oder Infarkten. So ist der Myokardinfarkt nicht ein stationärer Vorgang, sondern ein dynamischer Prozeß, der sich über einen längeren Zeitraum (Wochen bis Monate) erstreckt. Die Erkrankung verläuft in etwa drei Phasen, die nicht scharf voneinander getrennt, sondern überlappend sind. Die erste Phase, die Entwicklung des Myokardinfarktes, umfaßt die 24

Stunden nach dem Infarkt, in denen die Zerstörung wie eine Stßwelle (Wellenfrontphänomen) vom Subendokard zum Myokard fortschreitet. Die zweite Phase, der bereits bestehende Infarkt, umfaßt die Stabilisierung des Bereiches, in dem Faserbildung (Fibrose) als Heilprozeß erfolgt. Die dritte Phase, der ausgeheilte Infarkt, beginnt, nachdem alles zerstörte Gewebe durch fibröses Narbengewebe ersetzt ist. Während dieser Periode findet eine umfangreiche Restrukturierung statt.

Bis heute ist kein präzises und zuverlässiges Verfahren bekannt, das die aktuelle Phase eines Myokardinfarktes am lebenden Patienten diagnostizierbar macht. Für die Beurteilung eines Myokardinfarktes ist es von entscheidender Bedeutung, zu wissen, wie groß der Anteil des bei dem Infarkt verlorenen Gewebes ist und an welcher Stelle der Verlust erfolgte, denn von dieser Kenntnis hängt die Art der Therapie ab.

Infarkte erfolgen nicht nur im Myokard, sondern auch in anderen Geweben, besonders im Hirn.

Während der Infarkt in gewissem Umfang heilbar ist, können bei einer Nekrose, dem lokal begrenzten Gewebetod, nur die schädlichen Folgen für den Restorganismus verhindert oder wenigstens gemildert werden. Nekrosen können auf vielfache Weise entstehen durch Verletzungen, Chemikalien, Sauerstoffdefizit oder durch Strahlung. Wie beim Infarkt ist die Kenntnis von Umfang und Art einer Nekrose wichtig für das weitere ärztliche Vorgehen.

Schon früh erfolgten daher Versuche, die Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nichtinvasiven Verfahren wie Szintigraphie oder Kernspintmographie zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild. So beschreiben Winkelmann und Hoyes in Nature, 200, 903 (1967), daß sich Mangan-5,10,15,20-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)-porphyrin (TPPS) selektiv im nekrotischen Teil eines Tumors anreichert.

Lyon et al (Magn Res Med 4, 24 (1987)) dagegen beobachteten, daß sich Mangan-TPPS im Körper verteilt, und zwar

14

in Niere, Leber, Tumor und nur zu einem geringen Teil in den Muskeln. Interessant ist dabei, daß die Konzentration im Tumor erst am 4. Tag ihr Maximum erreicht und das auch nur, nachdem die Autoren die Dosis von 0,12 mmol/kg auf 0,2 mmol/kg gesteigert hatten. Die Autoren sprechen daher auch von einer nichtspezifischen Aufnahme des TPPS in den Tumor. Bockhurst et al. wiederum berichten in Acta Neurochir 60, 347 (1994, Suppl.), daß MnTPPS selektiv an Tumorzellen bindet.

Foster et al. (J Nucl Med 26, 756 (1985)) ihrerseits fanden, daß sich ¹¹¹In-5,10,15,20-Tetrakis-(4-N-methylpyridinium)-Porphyrin (TMPyP) nicht im nekrotischen Teil, sondern in den lebenden Randschichten anreichert. Daraus zu folgern, daß eine Porphyrin-Gewebe-Wechselwirkung besteht, ist naheliegend, aber nicht zwingend.

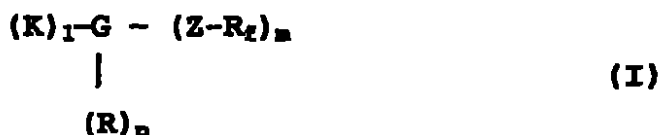
In Circulation Vol 90, No 4, Teil 2, Seite 1468, Abstract N. 2512 (1994) berichten Ni et al., daß sie mit einem Mangan-Tetraphenyl-Porphyrin (Mn-TTP) und einem Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP) Infarktbereiche darstellen können. In der internationalen Patentanmeldung WO 95/31219 wurden beide Substanzen zum Infarkt- und Nekroseimaging eingesetzt. Die Autoren Marchal und Ni schreiben (siehe Beispiel 3), daß für die Verbindung Gd-MP der Metallgehalt der Infarkt-Niere ähnlich hoch war wie der des nichtinfarzierten Organs, daß er jedoch für das Myokard beim infarzierten Gewebe (Beispiel 1) neunmal so groß war. Erstaunlich war, daß das Verhältnis der Signalintensitäten beim MRI für infarziertes im Vergleich zum gesunden Gewebe in beiden Fällen mit 2,10 bzw. 2,19 vergleichbar hoch war. Weitere Metalloporphyrine sind in der Anmeldung DE 19835082 (Schering AG) beschrieben worden.

Porphyrine neigen dazu, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung führt. Die Sensibilisierung kann Tage, ja sogar Wochen andauern. Dies ist ein unerwünschter Nebeneffekt bei der Verwendung von Porphyrinen als Diagnostika. Außerdem ist der therapeutische Index für die Porphyrine nur sehr klein, da z.B. für Mn-TTPS eine Wirkung erst bei einer Dosis von 0,2 mmol/kg einsetzt, die LD₅₀ aber bereits bei 0,5 mmol/kg liegt.

Nicht vom Porphyringerüst abgeleitete Kontrastmittel für das Nekrose- und Infarkt-Imaging sind in DE 19744003 (Schering AG), DE 19744004 (Schering AG) und WO 99/17809 (EPIX) beschrieben. Bisher gibt es aber noch keine Verbindungen, die befriedigend als Kontrastmittel beim Infarkt- und Nekrose-Imaging eingesetzt werden können.

Aufgabe der Erfindung war es deshalb, Kontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die insbesondere für die MRT-Lymphographie, aber auch für die Tumor-Diagnostik und das Nekrose- und Infarkt-Imaging einsetzbar sind.

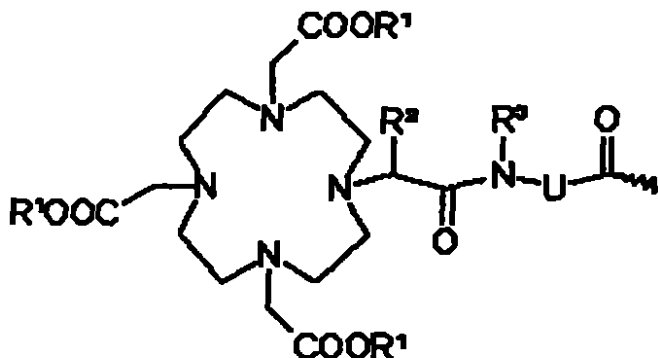
Die Aufgabe der Erfindung wird durch die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel I



in der

R_f eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nF_{2n}E$ ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



(II)

in der

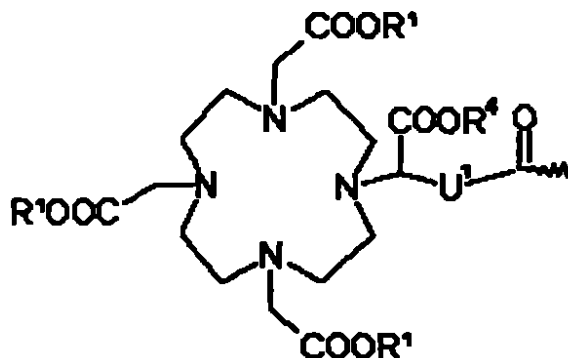
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,

mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen,

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_7 -Alkyl, Benzyl, Phenyl, $-CH_2OH$ oder $-CH_2OCH_3$ darstellen und
 U $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, eine Phenylengruppe, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3-CONH-gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3 $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte C_1 - C_{12} -Alkylen- oder C_7 - C_{12} - C_6H_4-O -Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-CO-$ steht,

oder

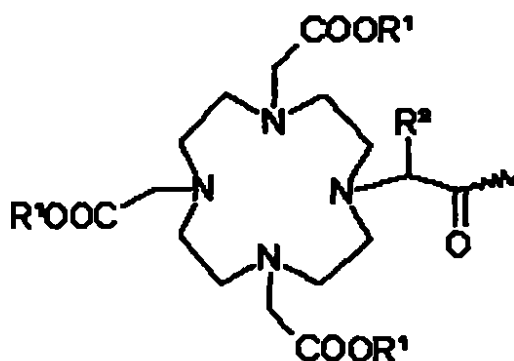
der allgemeinen Formel III



(III)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, R^4 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und $U^1 - C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-CO-$ bedeutet

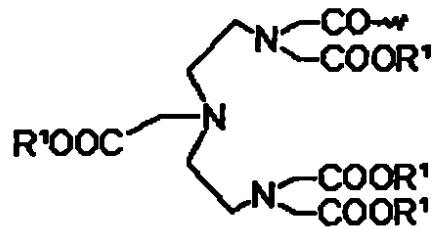
oder der allgemeinen Formel IV



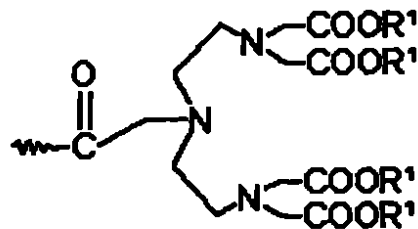
(IV)

in der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



(V A)



(V B)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

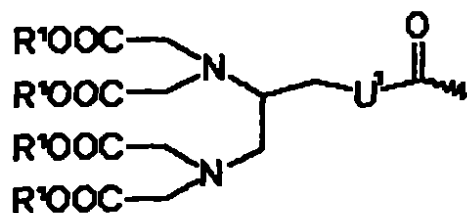
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

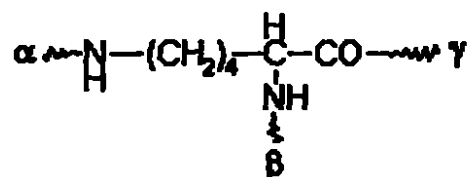
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

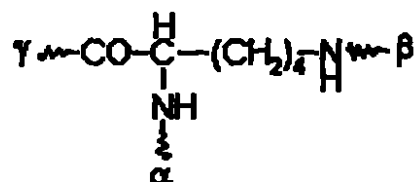
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis g) darstellt

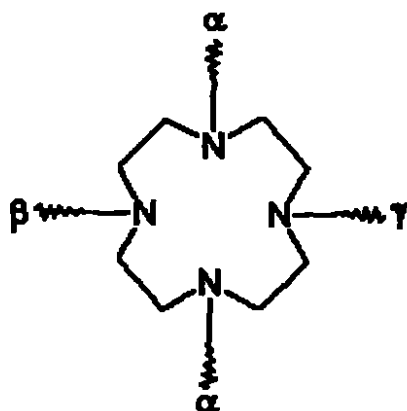
(a)



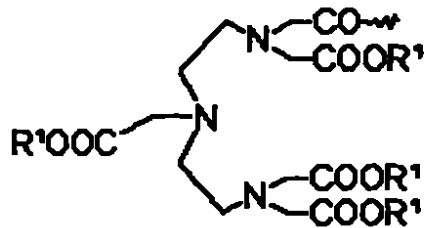
(b)



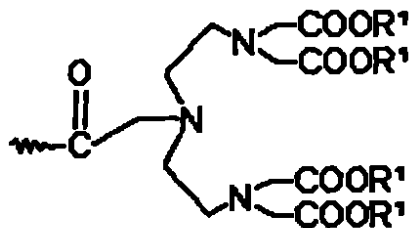
(c)



oder der allgemeinen Formel V A oder V B



(V A)



(V B)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

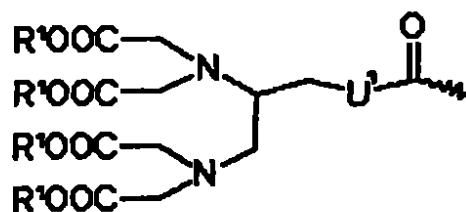
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII

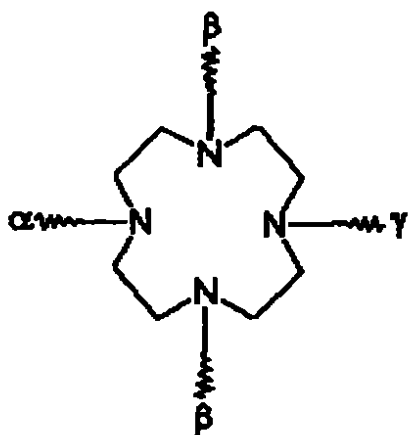


(VII)

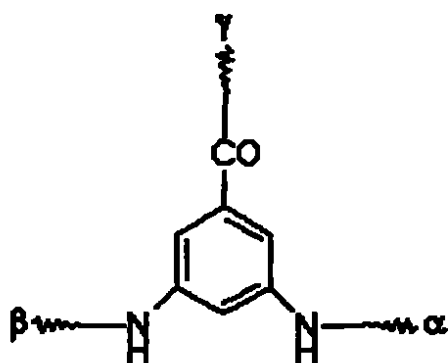
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

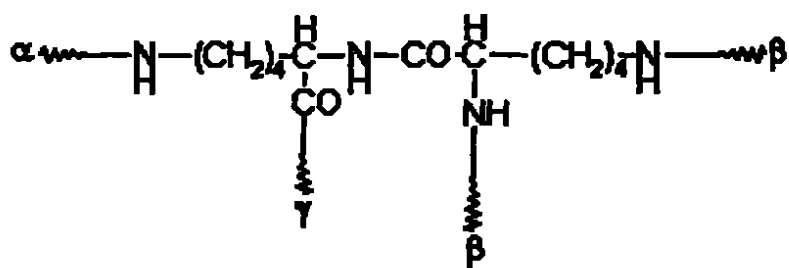
(d)



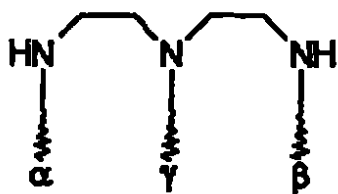
(e)

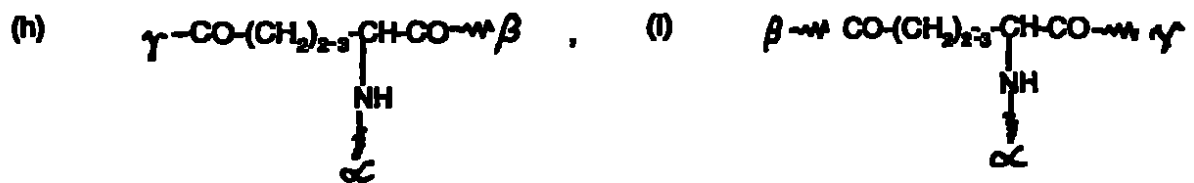


(f)



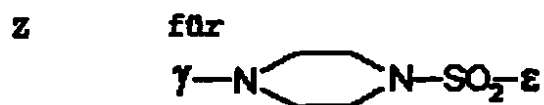
(g)





(h) dass G den Rest (c) oder (d) und R einen Komplex ausgewählt aus den allgemeinen Formeln II und V darstellen, darf R nicht identisch mit dem Rest K der allgemeinen Formel I sein, wenn Z für $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$ steht,

wobei α die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von G zum Rest R ist und γ die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt



steht, wobei γ die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und ϵ die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest R_f bedeutet

R einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemeinen Formeln II bis VII darstellt, wobei R^1 hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,

und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , U und U^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, wobei für den Fall, dass G den Rest (c) oder (d) und R einen Komplex ausgewählt aus den allgemeinen Formeln II und V darstellen, darf R nicht identisch mit dem Rest K der allgemeinen Formel I sein, wenn Z für $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$ steht,

oder

den Folsäurerest

oder

eine über -CO- , $\text{SO}_2\text{-}$ oder eine direkte Bindung an den Rest G gebunden Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen

bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,

gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NHCO-Gruppen, 1-5 -CONH-Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 -NH-Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH₂-Gruppen, 1-2 -COOH-Gruppen, oder 1-2 -SO₃H-Gruppen substituiert sein können

oder

gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5 -COOH-Gruppen, 1-2 SO₃H-Gruppen, 1-5 NH₂-Gruppen, 1-5 C₁-C₄-Alkoxygruppen,

und

l, m, p unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

Ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 58-70 Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Kobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Eisen(III)- und Mangan(II)-ionen.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in der Nuklearmedizin (Radiodiagnostik und Radiotherapie) muß das Metallion radioaktiv sein. Geeignet sind zum Beispiel Radi isotope der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77 Bevorzugt sind Technetium, Gallium, Indium, Rhenium und Yttrium

Ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so leitet sich das Metallion vorzugsweise von einem Element höherer Ordnungszahl ab, um

eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, daß zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Metallionen von Elementen der Ordnungszahlen 25, 26 und 39 sowie 57-83 enthalten, geeignet sind.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)-, Ytterbium(III)- oder Bismut(III)-Ionen, insbesondere Dysprosium(III)-Ionen und Yttrium(III)-Ionen.

In R^1 gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sein.

Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formeln II, III, VB oder VII.

Der Rest U im Metallkomplex K bedeutet vorzugsweise $-\text{CH}_2-$ oder $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, wobei ω für die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ steht.

Die Alkylgruppen R^2 und R^3 im Makrocyclus der allgemeinen Formel II können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methyl-

propyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl genannt Vorzugsweise bedeuten R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform steht R^2 für Methyl und R^3 für Wasserstoff

Die Benzylgruppe oder die Phenylgruppe R^2 oder R^3 im Makrocyclus K der allgemeinen Formel II kann auch im Ring substituiert sein

Der polare Rest R in der allgemeinen Formel I bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform den Komplex K, wobei dieser vorzugsweise neben einem Gd^{3+} - oder Mn^{2+} -Komplex auch ein Ca^{2+} -Komplex sein kann. Besonders bevorzugt sind als polare Reste R die Komplexe K der allgemeinen Formeln II, III, VA oder VII. Ganz besonders bevorzugt weisen diese als R^1 ein Metallionen-äquivalent der Ordnungszahlen 20, 25 oder 64 auf

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform hat der polare Rest R die folgenden Bedeutungen

- C(O)CH₂CH₂SO₃H
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OH
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OH
- C(O)CH₂NH-C(O)CH₂COOH
- C(O)CH₂CH(OH)CH₂OH
- C(O)CH₂OCH₂COOH
- SO₂CH₂CH₂COOH
- C(O)-C₆H₃-(m-COOH)₂
- C(O)CH₂O(CH₂)₂-C₆H₃-(m-COOH)₂
- C(O)CH₂O-C₆H₄-m-SO₃H
- C(O)CH₂NHC(O)CH₂NHC(O)CH₂OCH₂COOH
- C(O)CH₂OCH₂CH₂OCH₂COOH
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂O-CH₂CH₂OH
- C(O)CH₂OCH₂CH(OH)CH₂OCH₂-CH(OH)-CH₂OH

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-9}-\text{CH}_3$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_{1-9}-\text{H}$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$
 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOH})_2$
 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3-(\text{m}-\text{OCH}_2\text{COOH})_2$
 $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$

vorzugsweise

$-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_4-\text{CH}_3$

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet der polare Rest R den Folsäurerest

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin solche bevorzugt, in denen $\text{R}_f - \text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ bedeutet n steht vorzugsweise für die Zahlen 4-15 Ganz besonders bevorzugt sind die Reste $-\text{C}_4\text{F}_9$, $-\text{C}_6\text{F}_{13}$, $-\text{C}_8\text{F}_{17}$, $-\text{C}_{12}\text{F}_{25}$ und $-\text{C}_{14}\text{F}_{29}$ sowie die Reste der in den Beispielen genannten Verbindungen

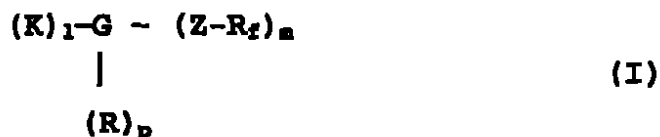
Der mindestens dreifach funktionalisierte Rest G in der allgemeinen Formel I, der das „Gerüst“ darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Lysinrest (a) oder (b)

Z bedeutet die in der allgemeinen Formel I angegebenen Linker, wobei der Rest



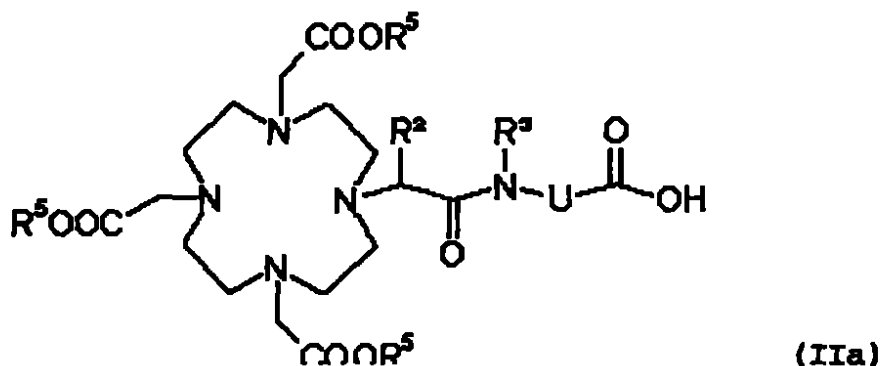
bevorzugt ist

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel I



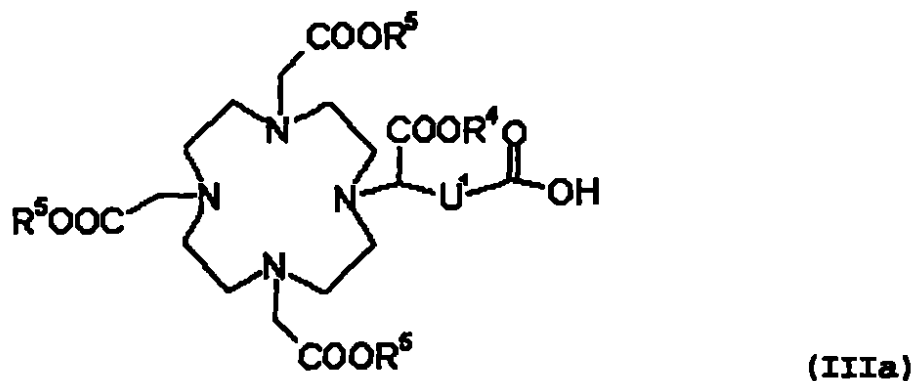
in der K, G, R, Z, R_f, l, m und p die oben angegebene Bedeutung haben,

werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa



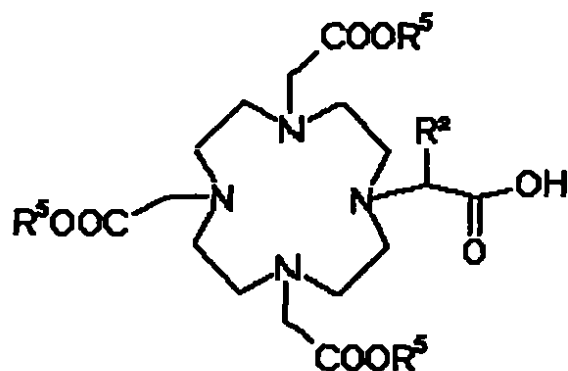
worin R⁵ ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R², R³ und U die genannte Bedeutung haben

der eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



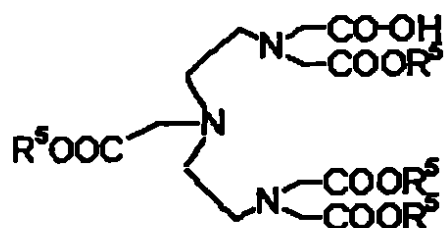
worin R⁴, R⁵ und U¹ die genannte Bedeutung haben

der eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa

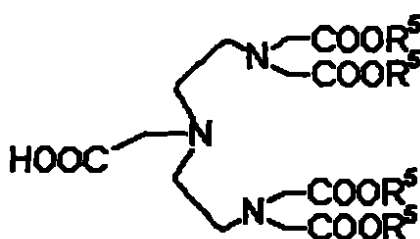


(IVa)

worin R^5 und R^2 die genannte Bedeutung haben
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



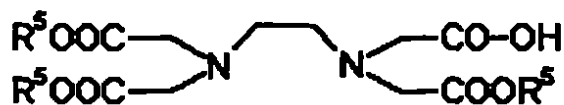
(Va)



(Vb)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

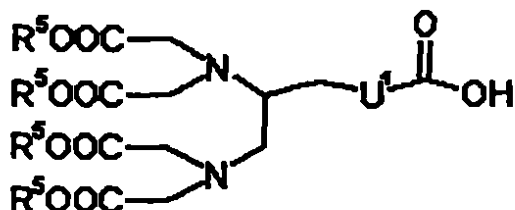
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel VIII



in der G, R, Z, R_f, m und p die angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umgesetzt

oder

wenn R⁵ die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäuresamide substituiert

Die eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formeln IIa bis VIIa sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt. So ist die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IIa aus DE 196 52 386 bekannt. Die Herstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IIIa kann in Analogie zu Beispiel 4 der vorliegenden Anmeldung erfolgen. Die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IVa ist DE 197 28 954 entnehmbar.

Vorstufe für Verbindungen der allgemeinen Formel VA ist die N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁵-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diaza-octandisäure, die in EP 263 059 beschrieben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VB leiten sich von der Isomeren Diethylentriamin-pentaessigsäure ab, die über die am

mittleren N-Atom stehende Essigsäure bindet. Diese DTPA ist in den Patenten DE 195 07 819 und DE 195 08 058 beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI leiten sich vom N-(Carboxymethyl)-N-[2-(2,6-dioxo-4-morpholinyl)-ethyl]-glycin ab, dessen Herstellung in J. Am. Oil Chem. Soc. (1982), 59 (2), 104-107, beschrieben ist.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII leiten sich von der 1-(4-Carboxymethoxybenzyl)-ethylendiamin-tetraessigsäure ab, deren Herstellung im Patent US 4,622,420 beschrieben worden ist.

Die Herstellung der Amine der allgemeinen Formel VIII ist in den Beispielen der vorliegenden Anmeldung detailliert beschrieben und kann analog den in den Beispielen beschriebenen Verfahren vorgenommen werden.

Es hat sich gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Metallkomplexe insbesondere für die NMR- und Röntgen-Diagnostik, aber auch und für die Radiodiagnostik und Radiotherapie geeignet sind. Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit polaren Resten zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, insbesondere zur Lymphographie, zur Tumordiagnostik und zum Infarkt- und Nekrose-Imaging sowie in der Radiodiagnostik und Radiotherapie. Hervorragend geeignet sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der interstitiellen und besonders in der intravenösen Lymphographie. Daneben können sie auch zur Darstellung des Vasalraumes (blood-pool-agents) dienen.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Mittel, die mindestens eine physiologisch verträgliche erfindungsgemäße Verbindung enthalten, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine sehr gute systemische Verträglichkeit und eine hohe Lymphknotenanreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen aus (was besonders für die i.v. Lymphographie wichtig ist). Sie sind damit besonders gut geeignet für die Anwendung in der MRT-Lymphographie.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch in hervorragender Weise zur Erkennung und Lokalisierung von Gefäßkrankheiten geeignet, da sie sich bei der Applikation in den Intra-vasalraum ausschließlich in diesem verteilen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglichen es, mit Hilfe der Kernspintomographie gut durchblutetes von schlecht durchblutetem Gewebe abzugrenzen und somit eine Ischämie zu diagnostizieren. Auch infarziertes Gewebe läßt sich aufgrund seiner Anämie vom umliegenden gesunden oder ischämischen Gewebe abgrenzen, wenn die erfindungsgemäßen Kontrastmittel angewandt werden. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn es z.B. darum geht, einen Herzinfarkt von einer Ischämie zu unterscheiden.

Gegenüber den bisher als blood-pool-agents eingesetzten makromolekularen Verbindungen, wie beispielsweise Gd-DTPA-Polylysin, zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls eine höhere T^1 -Relaxivität und zeichnen sich somit durch eine Steigerung der Signalintensität bei der NMR-Bildgebung aus. Da sie daneben eine verlängerte Retention im Blutraum haben, können sie auch in relativ kleinen Dosierungen (von z.B. $\leq 50 \mu\text{mol Gd/l}$ Körpergewicht) appliziert werden. Vor allem aber werden die erfindungsgemäßen Verbindungen rasch und weitgehend vollständig aus dem Körper eliminiert.

Ferner zeigte sich, daß sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in Gebieten mit erhöhter Gefäßpermeabilität, wie z.B. in Tumoren, anreichern, sie erlauben Aussagen über die Perfusion von Geweben, geben die Möglichkeit, das Blutvolumen in Geweben zu bestimmen, die Relaxationszeiten bzw. Densitäten des Blutes selektiv zu verkürzen, und die Permeabilität der Blutgefäße bildlich darzustellen. Solche

physiologischen Informationen sind nicht durch den Einsatz von extrazellulären Kontrastmitteln, wie z B Gd-DTPA (Magnevist®) zu erhalten. Aus diesen Gesichtspunkten ergeben sich auch die Einsatzgebiete bei den modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie und Computertomographie spezifische Diagnose von malignen Tumoren, frühe Therapiekontrolle bei zytostatischer, antiphlogistischer oder vaso-dilatativer Therapie, frühe Erkennung von minderperfundierten Gebieten (z B im Myokard), Angiographie bei Gefäßerkrankungen, und Erkennung und Diagnose von sterilen oder infektiösen Entzündungen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wässrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure) oder schwachen Komplexen oder die zu den erfindungsgemäßen Metallkomplexen korrespondierenden Ca-Komplexe oder - falls erforderlich - Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder - falls erforderlich - Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale bzw parenterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methyl-cellulose, Lactose, Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween®, Myrj®] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen] gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel ohne Isolierung der Komplexe herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen

Komplexe praktisch frei sind von nicht komplexierten toxisch wirkenden Metallionen

Dies kann beispielsweise mit Hilfe von Farbindikatoren wie Xylenolorange durch Kontrolltitrationen während des Herstellungsprozesses gewährleistet werden. Die Erfindung betrifft daher auch Verfahren zur Herstellung der Komplexverbindungen und ihrer Salze. Als letzte Sicherheit bleibt eine Reinigung des isolierten Komplexes.

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Humanserumalbumin (HSA) verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden üblicherweise parenteral, vorzugsweise i.v., appliziert. Sie können auch intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden, je nachdem, ob Körpergefäße oder -gewebe untersucht werden sollen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise $0,1 \mu\text{Mol}$ - 2 Mol/l des Komplexes und werden in der Regel in Mengen von $0,0001$ - 5 mMol/kg dosiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen. Weiterhin weisen die erfindungsgemäßen Mittel nicht nur eine hohe Stabilität *in-vitro* auf, sondern auch eine überraschend hohe Stabilität *in-vivo*, so daß eine Freigabe oder ein Austausch der in den Komplexen gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,0001-5 mMol/kg, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol/kg, dosiert.

Ferner können die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen vorteilhaft als Suszeptibilitäts-Reagenzien und als shift-Reagenzien für die *in-vivo*-NMR-Spektroskopie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details einer solchen Anwendung und Dosierung werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel können auch in der Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{68}Ga und ^{86}Y verwendet (Heiss, W.D., Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983), eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind überraschenderweise auch zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren in Bereichen ohne Blut-Hirn-Schranke geeignet.

Sie zeichnen sich auch dadurch aus, daß sie vollständig aus dem Körper eliminiert werden und somit gut verträglich sind

Da sich die erfindungsgemäßen Substanzen in malignen Tumoren anreichern (keine Diffusion in gesunde Gewebe, aber hohe Durchlässigkeit von Tumorgefäßen), können sie auch die Strahlentherapie von malignen Tumoren unterstützen. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Hierzu werden Wechselwirkungen der in den Komplexen enthaltenen Metalle (wie z.B. Eisen oder Gadolinium) mit ionisierenden Strahlungen (z.B. Röntgenstrahlen) oder mit Neutronenstrahlen ausgenutzt. Durch diesen Effekt wird die lokale Strahlendosis am Ort, wo sich der Metallkomplex befindet (z.B. in Tumoren) signifikant erhöht. Um die gleiche Strahlendosis im malignen Gewebe zu erzeugen, kann bei Anwendung solcher Metallkomplexe die Strahlenbelastung für gesunde Gewebe erheblich reduziert und damit belastende Nebenwirkungen für die Patienten vermieden werden. Die erfindungsgemäßen Metallkomplex-Konjugate eignen sich deshalb auch als radiosensibilisierende Substanz bei Strahlentherapie von malignen Tumoren (z.B. Ausnutzen von Mössbauer-Effekten oder bei Neutroneneinfangtherapie). Geeignete β -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga und ^{90}Y . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der von R.L. Mills et al. (Nature Vol 336, (1988), S. 787] vorgeschlagenen Variante der Strahlentherapie bestimmt, so muß sich das Zentralion von einem Mößbauer-Isotop wie beispielsweise ^{57}Fe oder ^{151}Eu ableiten

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung, dem benutzten Metallion und der Art der bildgebenden Methode.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden üblicherweise parenteral, vorzugsweise i v, appliziert. Sie können auch - wie bereits erörtert - intravasal oder interstitiell/intrakutan appliziert werden, je nachdem, ob Körpergefäße oder -gewebe untersucht werden sollen.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind hervorragend als Röntgenkontrastmittel geeignet, wobei besonders hervorzuheben ist, daß sich mit ihnen keine Anzeichen der von den jodhaltigen Kontrastmitteln bekannten anaphylaxieartigen Reaktionen in biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen erkennen lassen. Besonders wertvoll sind sie wegen der günstigen Absorptionseigenschaften in Bereichen höherer Röhrenspannungen für digitale Substraktionstechniken.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als Röntgenkontrastmittel in Analogie zum Beispiel Meglumin-Diatrizoat in Mengen von 0,1 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,25 - 1 mMol/kg, dosiert.

Insbesondere werden mit den erfindungsgemäßen Verbindungen höhere Blutkonzentrationen erreicht als mit extrazellulären Kontrastmitteln. Sie verteilen sich nach i v Applikation nur im Intravasalraum und haben damit einen entscheidenden Vorteil gegenüber den extrazellulären Kontrastmitteln.

Ausführungsbeispiele**Beispiel 1a****2-N-Trifluoracetyl-6-N-benzyloxycarbonyl-lysin**

100 g (356,7 mmol) 6-N-Benzyloxycarbonyl-lysin werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester / 500 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether. Ausbeute 128,9 g (96 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers.

Elementaranalyse.

ber	C 51,07	H 5,09	F 15,14	N 7,44
gef.	C 51,25	H 5,18	F 15,03	N 7,58

Beispiel 1b**2-N-Trifluoracetyl-6-N-benzyloxycarbonyl-lysin – [1-(4-perfluorooctylsulfonyl) piperazin]-amid**

Zu 125 g (332 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 188,7g (332 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonyl – piperazin, (hergestellt nach DE 19603033) in 800 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol = 20:1). Ausbeute. 286 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber	C 36,30	H 2,83	F 41,01	N 6,05	S 3,46
gef	C 36,18	H 2,94	F 40,87	N 5,98	S 3,40

Beispiel 1c

6-N- Benzyloxycarbonyl- lysin – [1- (4- perfluorooctylsulfonyl)- piperazin] – amid

In eine Lösung aus 280 g (302,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b in 2000 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgetührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C).
Ausbeute 243,5 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse

ber	C 37,60	H 3,28	F 38,89	N 6,75	S 3,86
gef	C 37,15	H 3,33	F 38,78	N 6,68	S 3,81

Beispiel 1d

6-N- Benzyloxycarbonyl- 2-N- (3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl) – lysin [1- (4- perfluorooctylsulfonyl) – piperazin] – amid

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 7,10 g (70 mmol) Triethylamin, gelöst in 350 ml Dichlormethan, tropft man bei 0° C eine Lösung aus 19,93 g (70 mmol) 3,6,9,12,15 Pentaohexadecanosturechlorid in 50 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu. Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan / Aceton = 15 : 1).
Ausbeute 53,7 g (93% der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 33,83	H 4,94	F 3,34	N 5,84	S 33,69
gef	C 33,75	H 5,05	F 3,29	N 5,78	S 33,75

Beispiel 1e

2-N-(3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl) – lysin [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) – piperazin] – amid

50 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute 43,0 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse.

ber	C 27,68	H 5,01	F 39,17	N 6,79	S 3,89
gef	C 27,60	H 5,13	F 39,09	N 6,68	S 3,81

Beispiel 1f

6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] – 2-N- (3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl) – lysin [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) – piperazin] – amid, Gd-Komplex

20 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 – [(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] – pentansäure]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex

werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 28,21 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 31,78	H 4,84	F 22,49	N 8,78	S 2,23	Gd 10,95
gef	C 31,74	H 4,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87

Beispiel 2a

6-N-[3,9 - Bis(t butyloxycarbonylmethyl)-3,6,9- triazaundecan -1,11- dicarbonsäure bis (t butylester) - 6- carbonylmethyl] -2-N- [3,6,9,12,15- pentaohexadecanoyl]- lysin- [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) - piperazin] - amid

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c , 14,88 g (24,08 mmol) 3,9- bis (t butyloxycarbonylmethyl - 3,6,9 - triazaundecan - 1,11 -- dicarbon- säure - bis (t butylester) und 2,77 g (24,08 mmol)

N - Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel = Dichlormethan / Ethanol = 20:1)

Ansichte: 31,61 g (91% der Theorie) eines zähen Öls

Elementaranalyse

ber	C 40,80	H 6,71	F 22,39	N 6,80	S 2,22
gef	C 40,72	H 6,82	F 22,30	N 6,75	S 2,14

Beispiel 2b

6-N-[6- Carbonylmethyl - 3,9- bis (carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-1- carboxy-11-carboxylato-]-2-N-(3,6,9,12,15-pentaohexadecanoyl)-lysin-[1-(4- perfluorooctylsulfonyl) - piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

30 g (20,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur geführt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf und stellt mit 10% iger aqu. NaOH auf einen pH Wert von 2,5 Anschließend gibt man 3,77 g (10,4 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 3 Stunden bei 60° C Man läßt auf Raumtemperatur kommen und stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4 Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel RP-18 aufgereinigt. (Laufmittel Gradient aus Wasser / Acetonitril)

Ausbeute. 19,18 g (67 % der Theorie (eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt 9,8

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 28,80	H 4,25	F 23,47	N 7,12	S 2,33	Gd 11,48	Na 1,67
gef	C 28,67	H 4,34	F 23,38	N 7,03	S 2,27	Gd 11,37	Na 1,74

Beispiel 3a

Lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl – piperazin]-amid

20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c werden in 300 ml Ethanol gelöst und 4 g Palladium- Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 16,77 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse

ber	C 31,04	H 3,04	F 46,38	N 8,04	S 4,60
gef	C 30,97	H 3,15	F 46,31	N 7,98	S 4,51

Beispiel 3b

2,6-N,N'-Bis [1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-Lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl- piperazin]-amid, Gd-Komplex

10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a, 3,34 g (29 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (mmol) Lithiumchlorid und 18,26 g (29 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl) 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 12,38 g (60 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kiesel- gel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) Ausbeute 19,02 g (69 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt 11,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 35,03	H 4,04	F 16,82	N 10,21	S 1,67	Gd 16,38
gef	C 34,96	H 4,13	F 16,74	N 10,16	S 1,61	Gd 16,33

Beispiel 4a**2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyllessigsäuremethylester**

Zu 200 g (1,204 mol) 4-Hydroxyphenyllessigsäuremethylester, 212 g (2 mol) Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1,4 mol) 2-Bromessigsäureethylester und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel -n-Hexan / Essigsäureethylester = 15 l).

Ausbeute 288,5 g (95 % der Theorie) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 61,90	H 6,39
gef.	C 61,75	H 6,51

Beispiel 4b**2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-2-bromessigsäuremethylester**

Zu 285 g (1,13 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a, gelöst, in 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff, gibt man 201 g (1,13 mol) N-Bromsuccinimid und 100 mg Dibenzylperoxid und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das ausgefallene Succinimid ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel -n-Hexan / Aceton = 15 l).

Ausbeute 359,2 g (96% derTheorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 47,28	H 4,57	Br 24,16
gef	C 47,19	H 4,71	Br 24,05

Beispiel 4c

2-[4-(3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-2-[1-(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-7-yl)]-essigsäuremethylester

Zu 603 g (3,5 mol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan in 6000 ml Chloroform gibt man 350 g (1,057 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit 3000 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion (3d) eingesetzt.
Ausbeute 448 g (quantitativ) eines zähen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 59,70	H 8,11	N 13,26
gef	C 59,58	H 8,20	N 13,18

Beispiel 4d

2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl-2-[1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure

445 g (1,053 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 4c und 496 g (5,27 mol) Chlor-essigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30% iger aqu.Natronlauge auf einen pH Wert von 10. Man erhitzt auf 70° C und hält den pH-Wert durch Zugabe von 30% iger aqu.Natronlauge auf pH 10. Man rührt 8 Stunden bei 70° C. Man stellt anschließend auf einen pH Wert von 13 und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz.Salzsäure auf einen pH Wert von 1 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgetührt. Man filtriert vom ausgefallenem Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute: 403 g (69 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 10,2 %

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 51,98	H 6,18	N 10,10
gef	C 51,80	H 6,31	N 10,01

Beispiel 4e

2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl-2-[1,4,7-tris(carboxymethyl) -1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan-10-yl]-essigsäure, Gd-Komplex

Zu 400 g (721,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4d in 2000 ml Wasser gibt man 130,73 g (360,65 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 5 Stunden bei 80° C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ansbeute 511 g (quantitativ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 40,67	H 4,41	Gd 22,19	N 7,98
gef	C 40,51	H 4,52	Gd 22,05	N 8,03

Beispiel 4f

2,6-N,N'-Bis[2-[4-(3-oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure]-lysn-[4-perfluor-octylsulfonyl]-piperazin] -amid, Digadolinium-Komplex, Dinatriumsalz

10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (60 mmol) Lithiumchlorid und 21,26 g (30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4e werden unter leichter Erwärmung in 250 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 16,51 g (80 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der angefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) Man löst in wenig Wasser, stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4 und gefriergetrocknet.

Ausbeute 21,02 g (69% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt. 11,2 %

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz

ber	C 37,36	H 3,66	F 15,22	Gd 14,82	N 7,92	Na 2,17	S 1,51
gef	C 37,28	H 3,74	F 15,14	Gd 14,75	N 8,03	Na 2,23	S 1,46

Beispiel 5a

2,6-N,N' – Bis [6-carbonylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl) 3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis (t butylester)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a, 18,53 g (30 mmol) 3,9-Bis(t butyloxycarbonylmethyl) –6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester) und 3,45 g (30 mol) N-Hydroxysuccinimid gelöst in 150ml Dimethylformaid gibt man bei 0° C 10,32 g (50 mmol) N,N Dicyclobexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene em und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Ethanol = 20:1). Ausbeute. 19,60 g (72 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 49,41	H 6,75	F17,03	N 7,39	S 1,69
gef	C 49,35	H 6,82	F16,92	N 7,32	S 1,62

Beispiel 5b

2,6-N,N-Bis [6-carbonylmethyl-3,9-bis (carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecandicarbonsäure-1-carboxy-11-carboxylato-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid,Gd-Komplex, Natriumsalz]

15 g (7,91mol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a werden in 50 ml Chloroform gelöst und 200 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im

Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst. Man gibt 2,87g (7,91 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt

5 Stunden bei 80° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 2N Natronlauge auf pH 7,4. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an RP-18 gereinigt (Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril)

Ausbeute. 8,11 g (57% der Theorie) eines farblosen amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 9,6%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 30,70	H 3,08	Gd 17,48	N 7,78	Na 2,56	S 1,78
gef	C 30,58	H 3,19	Gd 17,42	N 7,71	Na 2,68	S 1,72

Beispiel 6a

6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[6-carboxymethyl-3,9-bis(t butyloxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester)]-lysin-[1(4- perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c, 14,88 g (24,08 mmol) 3,9-Bis(t butyloxycarbonylmethyl) -6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis (t butylester) und 2,88 g (25mmol) N-Hydroxysuccinimid gelöst in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0° C 8,25 g 40 mol)N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene em und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel Dichlor-Methan / Ethanol = 20:1). Ausbeute. 27,21 g (79 % der Theorie) eines zähen Öls

Elementaranalyse

ber	C 47,03	H 5,64	F 22,58	N 6,85	S 2,24
gef	C 46,94	H 5,58	F 22,65	N 6,84	S 2,31

Beispiel 6b

2-N-[Carboxylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

25 g (17,48 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a werden in 350 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium -Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 22,66 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse

ber	C 44,48	H 5,75	F 24,92	N 7,56	S 2,47
gef	C 44,59	H 5,81	F 25,03	N 7,46	S 2,52

Beispiel 6c

6-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-2-N-[6-carboxylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl) 3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure bis (t butylester)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd - Komplex

20 g (15,43 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b, 1,78 g (15,43 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1,48 g (35 mmol) Lithiumchlorid und 9,72 g (15,43 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-pentansäure-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex

werden unter leichter Erwärmung in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 5,16 g (25 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2500 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 22,94 g (78 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 42,22	H 5,29	F 16,95	Gd 8,25	N 8,82	S 1,68
gef	C 42,15	H 5,41	F 16,87	Gd 8,13	N 8,70	S 1,60

Beispiel 6d

6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-2-N-[6-carbonylmethyl-3,9-bis(carboxylatomethyl)-3,6,9-triazaundecan dicarbonsäure-carboxy-11-carboxylato-z]-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gadoliniumkomplex, Natriumsalz

20 g (10,49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6c werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt 60 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst. Man gibt 1,90 g (5,25 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 5 Stunden bei 80° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an Kieselgel RP-18 gereinigt. (Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril)

Ausbeute. 11,89 g (61 % der Theorie) eines farblosen amorphen Feststoffs.

Wassergehalt. 10,2 %

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 32,97	H 3,47	F 17,39	Gd 16,93	N 9,05	Na 1,24	S 1,73
gef	C 32,90	H 3,53	F 17,31	Gd 16,87	N 8,92	Na 1,33	S 1,67

Beispiel 7a

5,6-Bis (benzyloxy)-3-oxa-hexansäure-t butylester

100 g (376,2 mmol) 1,2-Di-O-benzyl-glycerin [hergestellt nach Chem. Phys. Lipids (1987), 43(2), 113-27] und 5 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden in einer Mischung aus 400 ml Toluol und 200 ml 50 % iger aqu. Natronlauge gelöst. Bei 0° C tropft man über 30 Minuten 78g (400 mmol) 2-Bromessigsäure-t butylester zu und rührt anschließend 3 Stunden bei 0° C. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel N-Hexan / Aceton=20:1).

Ausbeute. 133,4 g (94 % der Theorie) eines farblosen Öls

Elementaranalyse.

ber	C 71,48	H 7,82
gef	C 71,61	H 7,92

Beispiel 7b**5,6-Bis (benzyloxy)-3-oxa-hexansäure**

130 g (336,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und bei 0° C 100 ml Trifluoressigsäure zugesetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und dampft anschließend zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Pentan / Diethylether kristallisiert.

Ausbeute 102,2 g (92 % der Theorie) eines wachsartigen Feststoff

Elementaranalyse.

ber	C 69,07	H 6,71
gef	C 69,19	H 6,82

Beispiel 7c

6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-lysine-[1-(4-perfluor-octylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c, 6,93 g (60,20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5,09 g (120 mmol) Lithiumchlorid und 37,91 g (60,20 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) -1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl), Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 20,63 g (100 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril)

Ausbeute 75,53 g (87 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt. 10,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2,22
gef	C 37,39	H 4,02	F 22,29	Gd 10,75	N 8,70	S 2,22

Beispiel 7d

2-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl- 3aza-4-oxo-5methyl-5yl)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-komplex

70 g (48,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c werden in 500 ml Wasser/100ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute. 63,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt 9,8 %

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2,22
gef	C 37,39	H 4,03	F 22,31	Gd 10,78	N 8,65	S 2,20

Beispiel 7e

6-N-[5,6-Bis (benzyloxy)-3-oxahexanoyl]-2-N-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

10 g (7,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7d, 3,30 g (10 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b, 0,85 g (20 mmol) Lithiumchlorid und 1,15 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 3,10 g (15mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 8 Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird in 2000 ml Aceton gegossen und der absinkende Niederschlag isoliert. Die wird an Kieselgel RP-18 aufgereinigt (Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril)

Ausbeute 11,14 g (90 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.

Wassergehalt 4,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 41,51	H 4,29	F 19,93	N 7,78	Gd 9,70	S 1,98
gef	C 41,45	H 4,38	F 19,84	N 7,70	Gd 9,58	S 1,90

Beispiel 7f

6-N-(5,6,-Dihydroxy-3-oxahexanoyl)-2-N-[1,4,7-tris carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl))-lysin
[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

10g (6,17 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7e werden in 200 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute. 8,89 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt. 3,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 35,03	H 3,99	F 22,42	Gd 10,92	N 8,75	S 2,23
gef	C 34,95	H 4,12	F 22,30	Gd 10,78	N 8,71	S 2,18

Beispiel 8a

6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N[-5,6-bis(benzyloxy)-3-oxa-hexanoyl]-lysin-[1-(4-perfluor-octylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c, 9,91 g (30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b und 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 9,28 g (45 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlor-methan / Ethanol = 20:1). Ausbeute: 24,50 g (89 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse.

ber	C 47,29	H 4,14	F 28,26	N 4,90	S 2,81
gef	C 47,14	H 4,26	F 28,17	N 4,91	S 2,69

Beispiel 8b

2-N-(5,6-Dihydroxy-3-oxahexanoyl) -lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (17,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium -Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene em. Ausbeute. 17,65 g (quantitativ) eines farblosen Feststoff

Elementaranalyse.

ber	C 44,05	H 4,10	F 32,02	N 5,55	S 3,18
gef	C 43,96	H 4,21	F 31,94	N 5,48	S 3,24

Beispiel 8c

6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]- lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid , Gd-Komplex

15 g (14,87 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b 1,73 g (15 mmol) N-Hydroxy-succinimid, 1,27 g (30 mmol) Lithiumchlorid und 9,48 g (15 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-pentansäure -1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-komplex werden unter leichter Erwärmung in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 5,16 g (25 mol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallenen Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18 Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute. 19,28 g (80 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,3 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 41,51	H 4,29	F 19,93	Gd 9,70	N 7,78	S 1,98
gef	C 41,37	H 4,40	F 19,88	Gd 9,58	N 7,67	S 1,85

Beispiel 9a

6-N-Benzylloxycarbonyl-2-N-[2,6-N,N'-bis(benzyloxycarbonyl)-lysyl]-lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 2,53 g (25 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und 14,46 g (27 mmol) Di-N,N'-Z-Lysinparamitrophenolester zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei 50° C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel.

Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1)

Ansbeute 28,07 g (95% der Theorie) eines farblosen Feststoff

Elementaranalyse

ber	C 46,99	H 4,19	F 26,32	N 6,85	S 2,61
gef	C 47,08	H 4,32	F 26,21	N 6,75	S 2,54

Beispiel 9b

2-N-(Lysyl)-lysine – [1-(4-perfluorooctylsulfonyl)- piperazin]-amid, Trihydrobromid

Zu 25 g (20,37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a gibt man 100 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (48 %) und rührt 2 Stunden bei 40° C. Man kühlt auf 0° C ab, tropft 1500 ml Diethylester zu und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Nach Trocknen im Vakuum (60° C) erhält man 21,52 g (99 % der Theorie) leicht gelb gefärbten, kristallinen Feststoff

Elementaranalyse.

ber	C 27,01	H 3,40	Br 22,46	F 30,26	N 7,87	S 3,00
gef	C 26,92	H 3,53	Br 22,15	F 30,14	N 7,69	S 2,87

Beispiel 9c

6-N-[1,4,7-Tris(Carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-2-N-[2,6-N,N'-bis[1,4,7-tris carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-lysyl]-lysyl]-1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Trigadolinium-Komplex

31,49 g (50 mmol) 1,4,7-Tris(Carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)pentansäure, Gd-Komplex

6,91 g (60 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 4,24 g (100 mmol) Lithiumchlorid werden in 350 ml Dimethylsulfoxid unter leichten Erwärmen gelöst. Bei 10° C gibt man 16,51 g (80 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 10° C. Zu dieser Mischung gibt man 10 g (9,37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b und 3,03 g (30 mmol) Triethylamin und rührt 12 Stunden bei 60° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gießt die Mischung in 3000 ml Aceton. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, an Kieselgel RP-18 gereinigt (Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 16,7 g (67% der Theorie) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt 7,9 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 36,58	H 4,43	F 12,14	Gd 17,74	N 11,06	S 1,14
gef	C 36,47	H 4,54	F 12,03	Gd 17,65	N 10,95	S 1,21

Beispiel 10a

1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 18,13 g (68,1 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure und 30 g (68,1 mmol) 1,7 Di-Z-Cyclen hergestellt nach Z. Kovacs und A. D. Sherry, J Chem. Soc. chem. Commun. (1995), 2, 185, in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 24,73 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol = 20:1). Ausbeute: 19,13 g (42 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse.

ber	C 61,03	H 7,61	N 8,13
gef	C 60,92	H 7,75	N 8,04

Beispiel 10b

1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-10-(2H,2H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 18 g (26,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a und 14,05 g (26,91 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure, hergestellt nach DE 19603033, in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 12,36 g (50 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol = 20:1)

Ausbeute: 21,51 g (67% der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse

ber	C 47,32	H 4,82	F 27,07	N 4,70
gef	C 47,26	H 5,01	F 26,94	N 4,59

Beispiel 10c

1-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecanoyl)-7-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 g (16,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d werden in 200 ml Ethanol gelöst und 2,5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute 15,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse

ber	C 40,27	H 4,90	F 34,93	N 6,06
gef	C 40,15	H 4,99	F 34,87	N 5,94

Beispiel 10d

1,7-Bis(1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl))-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-10-(2H,2H,4H,4H,5H,5H,-3-oxaperfluorotridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan , Gd-Komplex

15 g (16,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c, 4,60 g (40 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3,39 g (80 mmol) Lithiumchlorid und 25,19 g (40 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl) pentansäure, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 24,73 g (100 mmol) EEDQ zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18) Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril)

Ausbeute 19 86 g (57 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 11,3 %

Elementaranalyse. (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 38,58	H 4,74	F 15,04	Gd 14,64	N 9,13
gef	C 38,47	H 4,91	F 14,95	Gd 14,57	N 9,04

Beispiel 11a

3,5-Dinitrobenzoesäure-1-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 20 g (35,2 mmol) Perfluorooctylsulfonylpiperazin und 8,1 g (80 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan tropft man bei 0° C eine Lösung aus 8,76 g (38 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 55 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu.Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan / Aceton =15 1)

Ausbeute: 24,96 g (93% der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse

ber	C 29,35	H 1,45	F 42,37	N 7,35	S 4,21
gef	C 29,28	H 1,61	F 42,15	N 7,25	S 4,15

Beispiel 11b**3,5 Diaminobenzoesäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid**

20 g (26,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a werden in 400 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute. 18,43 g (quantitativ) eines cremefarbenen Feststoffs.

Elementaranalyse.

ber	C 32,49	H 2,15	F 45,98	N 7,98	S 4,57
gef	C 32,29	H 2,35	F 45,69	N 7,81	S 4,40

Beispiel 11c**3,5-N,N'-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-)]-benzoesäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex**

10 g (14,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b, 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (60 mol) Lithiumchlorid und 18,89 g (30 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-pentansäure, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 10,32 g (50 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) Ausbeute 19,74 g (72 der Theorie) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 11,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 35,55	H 3,72	F 16,77	Gd 16,33	N 10,18	S 1,67
gef	C 35,48	H 3,84	F 16,58	Gd 16,24	N 10,07	S 1,58

Beispiel 12**a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecancarbonsäure-t-butylester**

25,0 g (53,8 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluoro-1-decanol [kommerziell erhältlich bei der Firma Lancaster] werden in 250 ml absolutem Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit einer katalytischen Menge (ca. 0,75 g) Tetra-n-butyl-ammoniumhydrogensulfat versetzt.

Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 7,55 g (134,6 mmol, 2,5 equ. bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) fein gepulvertes Kaliumhydroxidpulver hinzu, gefolgt von 15,73 g (80,7 mmol, 1,5 equ. bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente)

Bromessigsäure-tert.-butylester und lässt noch 2 Stunden bei 0°C nachrühren. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 12 h bei Raumtemperatur nachgeführt und zum Zwecke der Aufarbeitung wird mit insgesamt 500 ml Essigsäureethylester und 250 ml Wasser versetzt. Die org. Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1/10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute. 26,3 g (84,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse.

ber	C 33,23	H 2,61	F 55,85
gef	C 33,29	H 2,61	F 55,90

b) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecancarbonsäure

20,0 g (34,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a) werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol und 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter

Rühren bei Raumtemperatur suspendiert und anschließend auf 60 °C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei 60 °C wird das nun klare Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite[®] IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgessaugt und das so erhaltene methanolisch-wässrige Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene amorph-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1/3) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 16,0 g (88,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber	C 27,60	H 1,35	F 61,85
gef	C 27,58	H 1,36	F 61,90

c) 1,7-Bis{[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan}-diethylentriamin, Gadolinium-Komplex

2,48 g [(3,94 mmol), 2,05 Molequivalente bezogen auf eingesetztes Diethylentriamin] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 167 mg wasserfreies Lithiumchlorid (3,94 mmol) werden bei 40 °C in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 453 mg (3,94 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die so erhaltene Reaktionslösung mit 814 mg (3,946 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension des Aktivstoffs wird anschließend mit 198,3 mg (1,92 mmol) Diethylentriamin, gelöst in 5 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgessaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON[®] YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,85 g (72,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer) 3,89 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 38,03	H 5,24 N 13,73	Gd 23,71
gef	C 37,98	H 5,20 N 13,69	Gd 23,78

d) 1,7-Bis{[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan}-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-diethylentriamin ,Digadolinum-Komplex

In eine Lösung von 3,23 g (2,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12c), in einem Gemisch aus 30 ml Dimethylsulfoxid und 3 ml Tetrahydrofuran, werden bei 50°C und unter Stickstoffatmosphäre 1,27 g (2,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b) , gelöst in einem Gemisch aus 15 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Dimethylsulfoxid , tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 1,80 g (3,66 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die erhaltene Reaktionslösung wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON[®] YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) ultrafiltriert, was sowohl zur vollständigen Entsalzung , als auch zur Reinigung der Titelverbindung von niedermolekularen Bestandteilen dient. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbente. 3,54 g (79,4 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer) 5,87 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 35,43	H 4,07	N 9,95	F 17,64	Gd 17,18
gef	C 35,42	H 4,01	N 9,89	F 17,67	Gd 17,18

Beispiel 13

a) 2-N-Trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin

100,0 g (356,7mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester und 500 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether

Ausbeute. 128,9 g (96 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers

Schmelzpunkt: 98,5 °C

Elementaranalyse

ber	C 51,07	H 5,09	N 7,44	F 15,14
-----	---------	--------	--------	---------

gef	C 51,25	H 5,18	N 7,58	F 15,03
-----	---------	--------	--------	---------

b) 2-N-Trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 125,0 g (332,0mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a) und 188,7 g (332,0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin (hergestellt nach DE 19603033) in 750 ml Tetrahydrofuran ,gibt man bei 0°C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin -1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol = 20 1)

Ausbeute 286,0 g (93% der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Schmelzpunkt. 92 °C

Elementaranalyse

ber	C 36,30	H 2,83	N 6,05	F 41,01	S 3,46
-----	---------	--------	--------	---------	--------

gef	C 36,18	H 2,94	N 5,98	F 40,87	S 3,40
-----	---------	--------	--------	---------	--------

c) 6-N- Benzyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In eine Lösung aus 280,0 g (302,2mol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b) in 2000ml Ethanol, leitet man bei 0°C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0°C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgeführt Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C

Ausbeute. 243,5 g (97,0 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs

Elementaranalyse.

ber	C 37,60	H 3,28	N 6,75	F 38,89	S 3,86
-----	---------	--------	--------	---------	--------

gef	C 37,55	H 3,33	N 6,68	F 38,78	S 3,81
-----	---------	--------	--------	---------	--------

d) L-Lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 1000 ml Ethanol werden 200,0 g (240,8 mmol) der unter 13c) hergestellten Verbindung gelöst, mit 5,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20% , C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu

beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (dreimal mit jeweils ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und gelblich gefärbtes Öl erhalten.

Ausbeute: 162,5 g (96,9 % d.Th.)

Elementaranalyse.

ber C 31,04 H 3,04 N 8,05 F 46,38 S 4,60

gef C 31,11 H 3,09 N 8,08 F 46,33 S 4,62

e) 6N-2N-Bis-(4-[2,3-bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl)-3-oxa-propionyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

5,25 g (7,72 mmol) der 4-[2,3-Bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl]-3-oxa-propionsäure und 781,0 mg (7,72 mmol) Triethylamin werden in 50 ml

Methylenchlorid gelöst. Bei -15°C tropft man eine Lösung aus 1,16 g (8,5 mmol)

Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Methylenchlorid innerhalb 5 Minuten hinzu und rührt

noch weitere 20 Minuten bei -15°C. Anschließend kühlt man die Lösung auf -25°C ab und

tropft eine Lösung, bestehend aus 2,68 g (3,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13d)

und 2,12 g (21,0 mmol) Triethylamin, in 70 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten

hinzu und rührt im Anschluß noch 30 Minuten bei -15°C und anschließend noch über Nacht

bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen

und der verbleibende ölige Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen. Man extrahiert

die Chloroformphase zweimal mit je 100 ml einer 10 %igen wässrigen Ammoniumchlorid-

Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur

Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel

Methylenchlorid/Ethanol= 20:1)

Ausbeute: 5,37 g (68,8 % d. Th.) eines farblosen und sehr zähen Öls.

Elementaranalyse

ber C 52,27 H 6,43 N 5,54 F 15,97 S 1,59

gef C 52,22 H 6,51 N 5,49 F 15,99 S 1,63

f) 6N-2N-Bis-(4-[2,3-bis-(N,N-bis(carboxylatomethyl)-amino)-propyl]-phenyl)-3-oxa-propionyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Octa-Natriumsalz

5,0 g (2,47 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13e) werden in 60 ml absolutem

Dichlormethan gelöst. Anschließend wird bei 0°C mit insgesamt 75 ml Trifluoressigsäure

tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird im

Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und erneut im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der so erhaltene Rückstand wird in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und die wässrige Produktlösung der oben genannten Titelverbindung zweimal mit jeweils 60 ml Diethylether extrahiert. Die resultierende wässrige Produktlösung wird durch Versetzen mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 300 ml aufgefüllt, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON[®] YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) ultrafiltriert, was sowohl zur vollständigen Entsalzung, als auch zur Reinigung der Titelverbindung von niedermolekularen Bestandteilen dient. Das Retentat wird durch Versetzen mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 200 ml aufgefüllt und mit 15 % iger Natronlauge wird der pH-Wert dieser Lösung anschließend auf 10,0 eingestellt. Die basische, wässrige Produktlösung wird im Anschluss gefriergetrocknet.

Man erhält 4,0 g (92,8 % d. Th) der Titelverbindung in Form des Octa-Natriumsalzes als amorphes Lyophilisat.

Wassergehalt: 5,37 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 38,46	H 3,28	N 6,41	F 18,47	S 1,83	Na 10,52
gef	C 38,42	H 3,31	N 6,39	F 18,51	S 1,87	Na 10,38

g) 6N-2N-Bis-[4-[2,3-bis-(N,N-bis(carboxymethyl)-amino)-propyl]-phenyl]-3-oxopropionyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Di-Mangankomplex, Tetra-Natriumsalz

1,94 g (1,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13f) werden in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und die resultierende Lösung wird durch Versetzen mit 1 molarer wässriger Salzsäure auf einen pH-Wert von 4,0 gebracht. Bei 80°C wird nun portionweise mit 0,25 g (2,22 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH-Wert der wässrigen Produktlösung unter kräftigem Rühren durch Versetzen mit 1 N Natronlauge auf 7,2 eingestellt und über eine AMICON[®] YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute 1,80 g (92,0 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer) 7,28 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber	C 38,07	H 3,25	F 18,28	Mn 6,22	N 6,34	Na 5,20	S 1,81
gef	C 38,01	H 3,29	F 18,29	Mn 6,21	N 6,36	Na 5,28	S 1,78

Beispiel 14

a) 6-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-N - [(N-pteroyl) - L-glutamnyl]-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (45,31 mmol) Folsäure werden in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 10° C 9,49 g (46 mmol) N,N -Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben .Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur .Zu dieser Mischung gibt man 29,1 g (35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 20 ml Pyridin und rührt 3 Stunden bei 50° C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Mischung aus 1500 ml Diethylether/ 1500 ml Aceton zugeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und an (RP-18) gereinigt (Laufmittel =Gradient aus Wasser / Ethanol / Tetrahydrofuran)
 Ansbeute 21,59 g (38 % der Theorie), gelber Feststoff
 Wassergehalt 2,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber.	C 43,10	H 3,54	F 25,76	N 11,29	S 2,56
gef	C 43,02	H 3,62	F 25,68	N 11,21	S 2,48

b) 2-N-[(N-Pteroyl)-L-glutamnyl]-lysin-[1-(4- perfluorooctylsulfonyl) piperazin]-amid

Zu 20 g (15,95 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14 a gibt man 200 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (48 %) und rührt 2 Stunden bei 40 ° C. Man kühlt auf 0°C ab , tropft 2000 ml Diethylether zu und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Nach Trocknen im Vakuum (60 ° C) erhält man 18,96 g (99 % der Theorie) eines gelb gefärbten, kristallinen Feststoffs

Elementaranalyse

ber	C 37,01	H 3,27	Br 6,65	F 26,90	N 12,83	S 2,67
gef	C 36,91	H 3,42	Br 6,31	F 29,75	N 12,72	S 2,56

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10 -tetraazacyclododecan
-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-2-N-[(N-pteroyl]-L-glutamnyl]
lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid , Gd-Komplex

0,92 g (8 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 0,68 g (16 mol) Lithiumchlorid und 5,04 g (8 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-1,4,7-10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 80 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 2,06 g (10 mol) N , N - Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionslösung gibt man 5 g (4,16 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14 b und 10 ml Pyridin, Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel R P -18, Laufmittel Gradient aus Wasser /Ethanol /Acetonitril. Man löst in etwas Wasser, stellt den pH Wert mit Natronlauge auf 7,4 und gefriergetrocknet. Ausbeute 3,87 g (53 % der Theorie) eines gelben Feststoffs Wassergehalt: 5,8 %.

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 38,36	H 3,74	F 18,42	Gd 8,97	N 12,78	Na 1,31	S 1,83
gef	C 38,28	H 3,85	F 18,33	Gd 8,85	N 12,69	Na 1,42	S 1,75

Beispiel 15

a) 6-N- Benzoyloxycarbonyl- 2-N- (3,6,9,12- tetraoxatridecanoyl) – lysine [1- (4-perfluorooctylsulfonyl) – piperazin] – amid

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 7,10 g (70 mmol) Triethylamin, gelöst in 350 ml Dichlormethan, tropft man bei 0° C eine Lösung aus 16,85 g (70 mmol) 3,6,9,12 Tetraoxatridecansäurechlorid in 50 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan / Aceton = 15 : 1

Ausbeute: 30,94 g (92% der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber	C 40,63	H 4,19	F 31,21	N 5,41	S 3,10
gef	C 40,75	H 4,08	F 31,29	N 5,58	S 3,25

b) 2-N-(3,6,9,12- tetraoxatridecanoyl) – lysin [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) –piperazin] –amid

53,96 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute 43,0 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse

ber	C 36,01	H 4,14	F 35,86	N 6,22	S 3,56
gef	C 27,60	H 5,13	F 39,09	N 6,68	S 3,81

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] – 2-N- (3,6,9,12- tetraoxatridecanoyl) –lysin [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) –piperazin] –amid, Gd-Komplex

21,84 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]-1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexyl-carbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 28,21 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 36,53	H 4,33	F 21,36	N 8,34	S 2,12	Gd 10,40
gef	C 31,74	H 4,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87

Beispiel 16

a) 6-N- Benzyloxycarbonyl- 2-N- (propyl-3-sulfonsäure) – lysin [1- (4- perfluoroctyl-sulfonyl)– piperazin]–amid

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 7,10 g (70 mmol) Triethylamin, gelöst in 250 ml ,trockenem Tetrahydrofuran, tropft man bei 50° C eine Lösung aus 7,33g (60 mol) Propansulton in 50 ml Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei 60° C. Man gibt 200 ml 5% i ge aqu Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan / Aceton = 15 1
Ausbeute. 45,16g (79 % der Theorie) eines farblosen, zähen Öls

Elementaranalyse.

ber	C 36,56	H 3,49	F 33,90	N 5,88	S 6,73
gef	C 36,72	H 3,35	F 33,79	N 5,78	S 6,75

b) 2-N-(propyl-3-sulfonsäure) – lysin [1-(4- perfluoroctylsulfonyl) –piperazin] –amid

49,68 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben Man hydriert bei Raumtemperatur Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein
Ausbeute 42,69 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber	C 30,81	H 3,32	F 39,46	N 6,84	S 7,83
gef	C 30,64	H 4,1	F 39,29	N 6,68	S 7,89

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] – 2-N- (propyl-3-sulfonsäure) –lysin [1-(4- perfluoroctylsulfonyl)–piperazin]–amid, Gd-Komplex

19,85 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 – [(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril)

Ausbeute: 28,13 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 33,27	H 3,70	F 22,36	N 8,73	S 4,44	Gd 10,89
gef	C 32,41	H 3,88	F 22,49	N 8,69	S 4,35	Gd 10,97

Beispiel 17

a) 6-N- Benzyloxycarbonyl- 2-N,N-bis (propyl-3-sulfonsäure)- lysin [1- (4-perfluorooctylsulfonyl) – piperazin] – amid

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 12,14 g (120 mmol) Triethylamin, gelöst in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 50° C eine Lösung aus 14,65 g (120 mmol) 1,3-Propanesulton in 100 ml Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei 60° C. Man gibt 400 ml 5% ige aq. Salzsäure zu, rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur, versetzt mit Natriumchlorid., trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Magnesiumsulfat und dampft sie im Vakuum zur Trockene .em. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Dichlormethan / Aceton = 15 : 1

Ausbeute: 52,24 g (81 % der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber	C 35,76	H 3,66	F 30,05	N 5,21	S 8,95
gef	C 35,75	H 3,55	F 30,19	N 5,08	S 9,04

b) 2-N,N bis(propyl-3-sulfonsäure) – lysin [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) – piperazin] – amid

53,74 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute 49,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse.

ber	C 30,64	H 3,54	F 34,33	N 5,96	S 10,23
gef	C 30,69	H 3,71	F 34,19	N 6,08	S 10,38

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) -1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] - 2-N,N bis(propyl-3-sulfonsäure)-lysin [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Dinatriumsalz

38,76 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17b 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) -10-[(3-aza-4-oxo-5- methyl-5-yl)]- pentansäure]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).Ausbeute: 31,63 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 32,07	H 3,57	F 20,06	N 7,83	S 5,97	Gd 9,76	Na 2,86
gef	C 31,94	H 3,48	F 20,19	N 7,69	S 5,85	Gd 9,87	Na 2,99

Beispiel 18

a) N-Trifluoracetyl- L-glutaminsäure-5-benzylester

100 g (421,5 mmol) L-Glutaminsäure-5-benzylester werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester / 500 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether

Ausbeute: 140,47 g (96 % der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers.

Elementaranalyse.

ber	C 50,46	H 4,23	F 17,10	N 4,20
gef	C 51,35	H 4,18	F 17,03	N 4,28

b) 2-N-Trifluoroacetyl-L-glutaminsäure-5-benzylester-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid

Zu einer Lösung aus 24,9 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a , 2,53 g (24,08 mmol) Diethanolamin und 2,77 g (24,08 mmol) N – Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel = Dichlormethan / Ethanol = 20:1)

Ausbeute. 9,11 g (90% der Theorie) eines zähen Öls

Elementaranalyse

ber	C 51,43	H 5,51	F 13,56	N 6,66
gef	C 51,22	H 5,41	F 13,40	N 6,75

c) N-Trifluoroacetyl-L-glutaminsäure-N bis(2-hydroxyethyl)-monoamid

21,92 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b werden in 500 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute. 43,0 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse

ber	C 40,01	H 5,19	F 17,26	N 8,48
gef	C 39,84	H 5,13	F 17,09	N 8,68

d) Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 10,96g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 80 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol =20/1) Ausbeute. 30,93 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber	C 39,61	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
gef	C 39,68	H 2,74	F 35,81	N 6,13	S 3,40

e) L-Glutaminsäure-N- bis(2-hydroxyethyl)-amid-5- [1-(4- perfluoroctylsulfonyl)-piperazin] – amid

In eine Lösung aus 30,24 g (30,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b in 200 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C) Ausbeute 26,55 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber	C 41,12	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
gef	C 41,15	H 2,83	F 35,78	N 6,28	S 3,71

f) N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza-4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] –L-glutaminsäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid-5- [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

211,96 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18e, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol)

1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]-
1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml
Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid
zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml
Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend
durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser /
Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute: 27,43 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 34,41	H 3,83	F 23,13	N 9,03	S 2,30	Gd 11,26
gef.	C 34,34	H 3,98	F 23,29	N 9,19	S 2,15	Gd 11,07

Beispiel 19

a) N –Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-5-benzylester-N-dimethyl-bis(1,1-dihydroxymethyl)-
amid[

Zu einer Lösung aus 8,03g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a , 3,98 g (24,08 mmol) Dimethyl-bis(1,1-dihydroxymethyl)-amm und 2,77 g (24,08 mmol)
N – Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40
mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über
Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat
im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: Dichlor-
methan/ Ethanol = 20 : 1)
Ausbeute: 110,53 g (91% der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 50,00	H 5,66	F 11,86	N 7,18
gef	C 50,17	H 5,82	F 11,80	N 7,15

b) N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-5-benzylester- [1-(4- perfluorooctylsulfonyl) -piperazin] – amid

25,05 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene em.

Ausbeute. 20,36 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse

ber	C 40,00	H 5,42	F 14,60	N 7,18
gef	C 40,10	H 5,53	F 14,69	N 7,28

c) N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-N-dimethyl-bis(1,1-dihydroxymethyl)-amid-5— [1-(4-perfluorooctylsulfonyl) piperazin]-amid

Zu 12,96 g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 800 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene em und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol =20:1)

Ausbeute 28,42 g (91% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse.

ber	C 31,93	H 3,00	F 40,40	N 5,96	S 3,41
gef	C 32,08	H 2,94	F 40,57	N 5,88	S 3,31

d) L-Glutaminsäure-N-[dimethyl-bis(1,1-dihydroxymethyl)]-amid-5-[(1- 4-perfluorooctylsulfonyl)- piperazin] – amid

In eine Lösung aus 28,41 g (30,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19c in 200 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgetrieben. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C).

Ausbeute 24,74 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse.

ber	C 32,71	H 3,46	F 38,24	N 6,63	S 3,80
gef	C 32,75	H 3,33	F 38,38	N 6,68	S 3,81

e) 2-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) -1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] -L-glutaminsäure-N-[dimethyl-bis(1,1-dihydroxymethyl)-amid]-5- [1-(4-perfluoroctylsulfonyl) -piperazin] -amid, Gd-Komplex

20,48 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19d, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27 g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) - 10 -[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]-1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser/Ethanol/Acetonitril).

Ausbeute. 29,05 g (83% der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 34,12	H 3,91	F 22,38	N 8,73	S 2,22	Gd 10,90
gef	C 34,24	H 3,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87

Beispiel 20

a) N-Trifluormethylacetyl-L-glutaminsäure-5-benzylester-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 11,06 g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluorooctylsulfonyl - piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 80 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol =20:1)
Ausbeute 27,28 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse

ber	C 35,35	H 2,40	F 43,01	N 4,76	S 3,63
gef	C 35,48	H 2,51	F 42,87	N 4,73	S 3,50

b) N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-5-[1-[4-perfluorooctylsulfonyl]-piperazin]-amid

21,92 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute 41,37 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse.

ber	C 28,76	H 1,91	F 47,89	N 5,30	S 4,04
gef	C 28,84	H 2,03	F 47,79	N 5,28	S 4,19

c) N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 24,9 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a , 2,53 g (24,08 mmol) Diethanolamin und 2,77 g (24,08 mmol) N - Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel. = Dichlormethan / Ethanol = 20:1)
Ausbeute. 9,11 g (90% der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse

ber	C 31,37	H 2,75	F 43,15	N 6,36	S 3,64
gef	C 31,22	H 2,61	F 43,30	N 6,25	S 3,81

d) L-Glutaminsäure-N- bis(2-hydroxyethyl)-amid-5- [1- (4- perfluorooctylsulfonyl)-piperazin] – amid

In eine Lösung aus 26,61 g (30,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18c in 200 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C).
Ausbeute 23,93 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse.

ber	C 30,89	H 3,09	F 39,56	N 6,86	S 3,93
gef	C 30,75	H 3,13	F 39,78	N 6,75	S 3,81

e) N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)] –L-glutaminsäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid-5- [1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

16,43 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20d, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]-1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 28,10 g (83 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber	C 34,41	H 3,83	F 23,13	N 9,03	S 2,30	Gd 11,26
gef	C 34,44	H 4,98	F 23,19	N 8,89	S 2,15	Gd 11,17

Beispiel 21

a) N-Trifluoracetyl-glutaminsäure-5-benzylester-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 11,06g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 80 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel Dichlormethan / Methanol =20:1)

Ansbeute: 27,28 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse.

ber	C 35,35	H 2,40	F 43,01	N 4,76	S 3,63
gef.	C 35,48	H 2,54	F 42,87	N 4,73	S 3,40

b) N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

21,92 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ansbeute: 41,37 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse.

ber	C 28,76	H 1,91	F 47,89	N 5,30	S 4,04
gef.	C 28,84	H 1,81	F 47,79	N 5,28	S 4 16

Beispiel 22

Organverteilung (einschließlich Tumor- und Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des erfindungsgemäßen Kontrastmittels aus Beispiel 3 in Prostatakarzinom-tragenden Ratten.

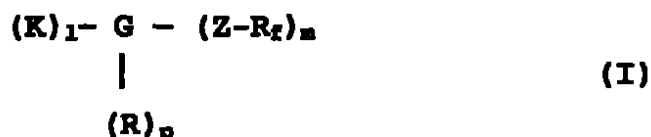
Nach intravenöser Applikation von 100 μmol Gesamtgadolinium/kg KGW der Titelverbindung aus Beispiel 3 in Ratten (Cop-Inzucht, mit 12 Tage zuvor i.m. implantiertem Prostatakarzinom Dunning R3327 MAT-Lu) wurde 10 Minuten, 1 und 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen, im Tumor sowie in den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW $\pm$ SD, n=3)

Titelverbindung aus Beispiel 3

[illegible]

Patentansprüche

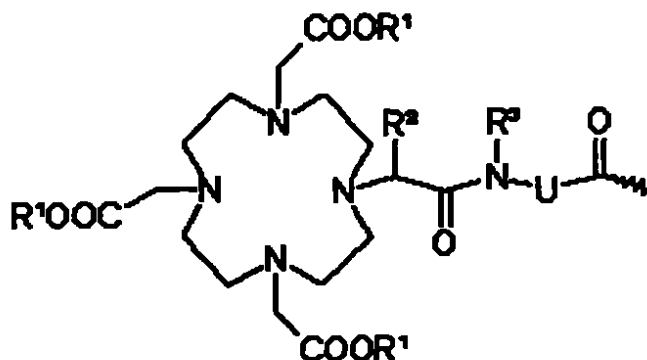
- 1 Perfluoralkylhaltige Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel I



in der

R_f eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nF_{2n}E$ ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



(II)

in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,

mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

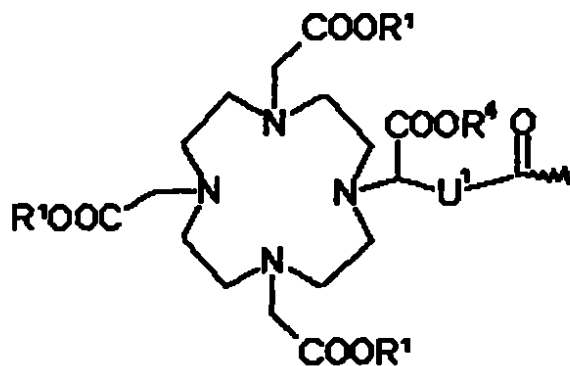
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_7 -Alkyl, Benzyl, Phenyl, $-CH_2OH$ oder $-CH_2OCH_3$ darstellen und

U $-C_6H_4-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{1-5}-$, eine Phenylengruppe, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3-CONH-gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3

- $(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte C_1-C_{12} -Alkylen- oder $C_7-C_{12}-C_6H_4-O$ -Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-CO-$ steht,

oder

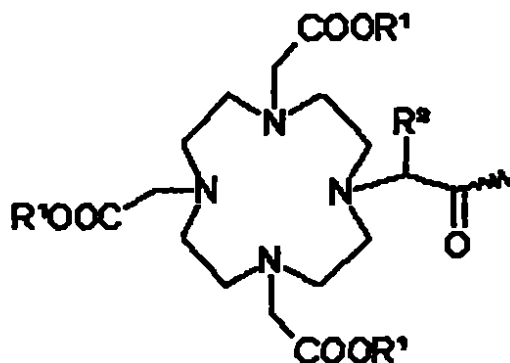
der allgemeinen Formel III



(III)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat, R¹ Wasserstoff oder ein unter R¹ genanntes Metallionenäquivalent darstellt und U¹ - C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

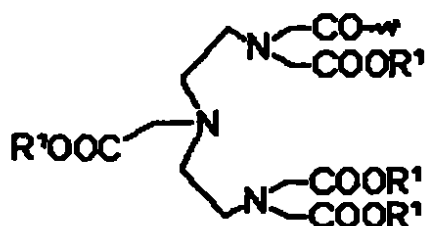
oder der allgemeinen Formel IV



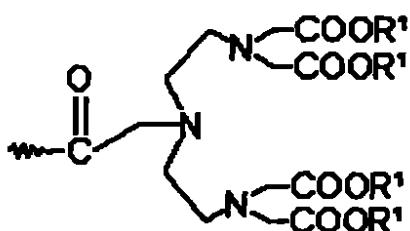
(IV)

in der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



(V A)



(V B)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

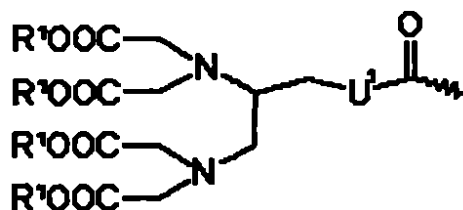
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

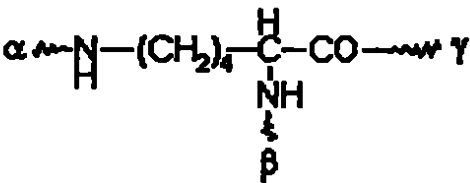
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

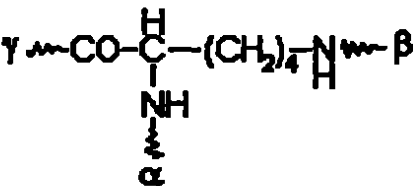
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis g) darstellt

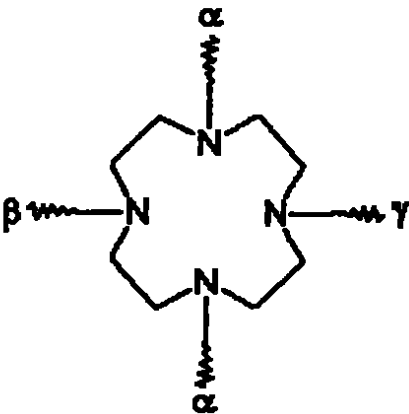
(a)



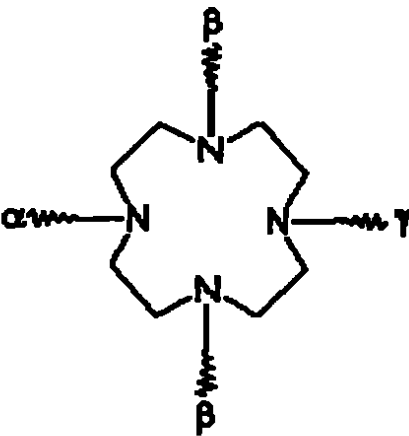
(b)



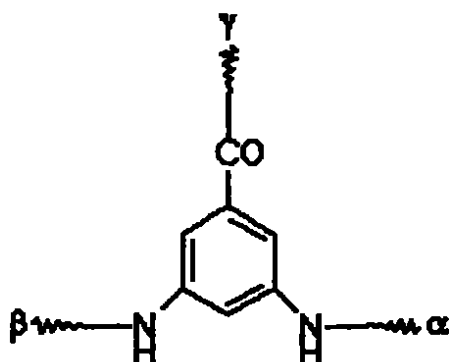
(c)



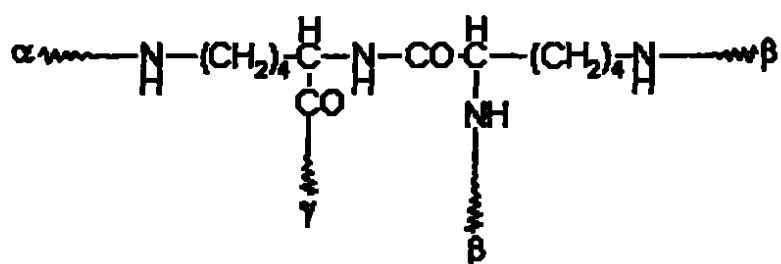
(d)



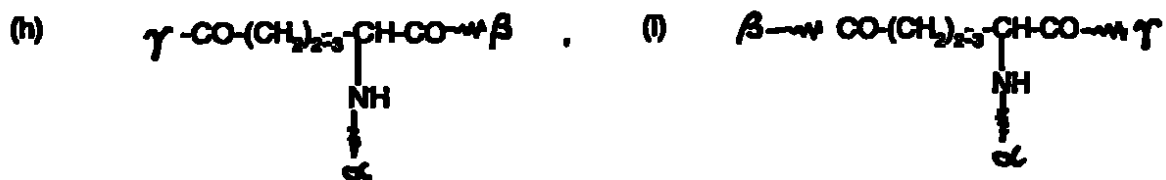
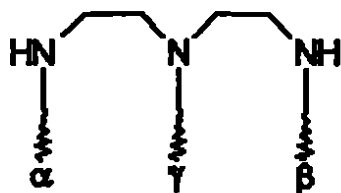
(e)



(f)



(g)



wobei α die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von G zum Rest R ist und γ die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt

Z

für





- steht, wobei γ die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und ϵ die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest R_f bedeutet
- R einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemeinen Formeln II bis VII darstellt, wobei R^1 hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,
- und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , U und U^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, wobei für den Fall, dass G den Rest (c) oder (d) und R einen Komplex ausgewählt aus den allgemeinen Formeln II und V darstellen, darf R nicht identisch mit dem Rest K der allgemeinen Formel I sein, wenn Z für $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$ steht,
- oder
- den Folsäurerest
- oder
- eine über -CO- , $\text{SO}_2\text{-}$ oder eine direkte Bindung an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,
- gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NHCO- -Gruppen, 1-5 -CONH- -Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 -NH- -Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH_2 -Gruppen, 1-2 -COOH- -Gruppen, oder 1-2 $\text{-SO}_3\text{H-}$ -Gruppen substituiert sein können
- oder
- gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5 -COOH- -Gruppen, 1-2 $\text{SO}_3\text{H-}$ -Gruppen, 1-5 NH_2 -Gruppen, 1-5 $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxygruppen}$,
- und
- 1, m, p unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten.

- 2 Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Metallionenäquivalent R^1 im Rest K ein Element der
Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 ist
- 3 Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Metallionenäquivalent R^1 im Rest K ein Element der
Ordnungszahlen 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75
und 77 ist
- 4 Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß
K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II, III,
VB oder VII steht
- 5 Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
der polare Rest R die Bedeutung des Komplexes K hat
- 6 Metallkomplexe nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, dass
als polare Reste R die Komplexe K der allgemeinen Formeln
II, III, V A oder VII vorhanden sind
- 7 Metallkomplexe nach Anspruch 5 oder 6,
dadurch gekennzeichnet, dass
 R^1 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 25 oder
64 bedeutet
- 8 Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
der polare Rest R folgende Bedeutungen hat

$-C(O)CH_2CH_2SO_3H$
 $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$
 $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OH$
 $-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$
 $-C(O)CH_2NH-C(O)CH_2COOH$
 $-C(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$
 $-C(O)CH_2OCH_2COOH$
 $-SO_2CH_2CH_2COOH$
 $-C(O)-C_6H_3-(m-COOH)_2$
 $-C(O)CH_2O(CH_2)_2-C_6H_3-(m-COOH)_2$
 $-C(O)CH_2O-C_6H_4-m-SO_3H$
 $-C(O)CH_2NHC(O)CH_2NHC(O)CH_2OCH_2COOH$
 $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2COOH$
 $-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2O-CH_2CH_2OH$
 $-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OCH_2-CH(OH)-CH_2OH$
 $-C(O)CH_2SO_3H$
 $-C(O)CH_2CH_2COOH$
 $-C(O)CH(OH)CH(OH)CH_2OH$
 $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_{1-9}-CH_3$
 $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_{1-9}-H$
 $-C(O)CH_2OCH(CH_2OH)_2$
 $-C(O)CH_2OCH(CH_2OCH_2COOH)_2$
 $-C(O)-C_6H_3-(m-OCH_2COOH)_2$
 $-CO-CH_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$

vorzugsweise $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_4-CH_3$.

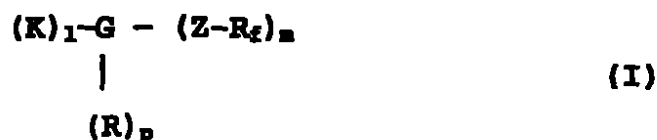
9. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der polare Rest R der Folsäurerest ist

10. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß

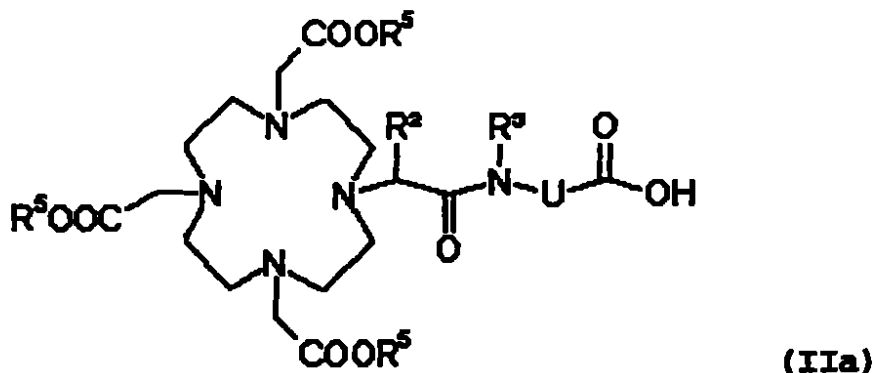
G in der allgemeinen Formel I den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.

11. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß
U im Metallkomplex K die Gruppe $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$ darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ steht
12. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik
13. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 12 zur Herstellung von Kontrastmitteln zum Infarkt- und Nekrose-Imaging.
14. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 3 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie.
15. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Lymphographie zur Diagnose von Veränderungen des Lymphsystems.
16. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Anwendung in der indirekten Lymphographie
17. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Anwendung in der intravenösen Lymphographie.
18. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Darstellung des Vasalraumes
19. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für das Tumorimaging

20. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen
21. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit polaren Resten der allgemeinen Formel I

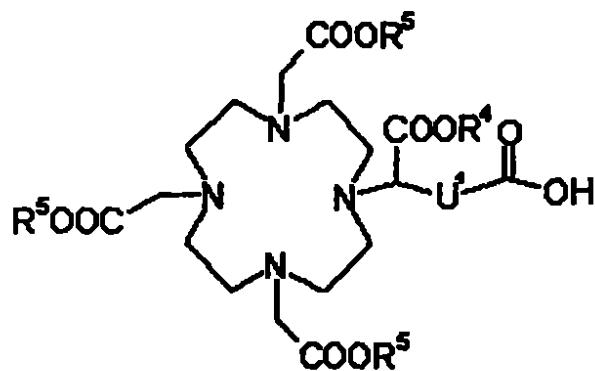


in der K, G, R, Z, R_f, l, m und p die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa



worin R⁵ ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R², R³ und U die genannte Bedeutung haben

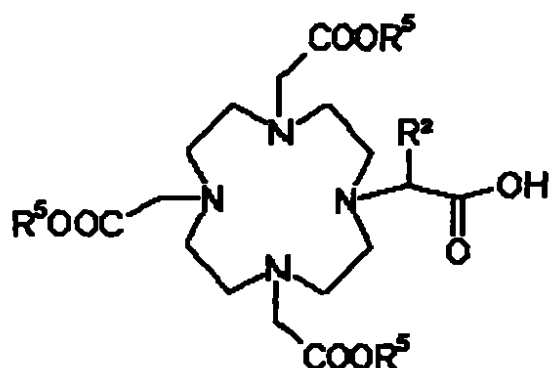
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

worin R^4 , R^5 und U^1 die genannte Bedeutung haben

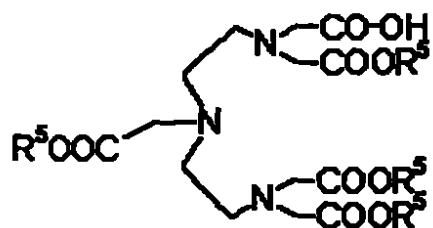
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



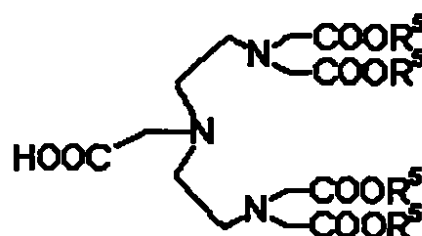
(IVa)

worin R^5 und R^2 die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



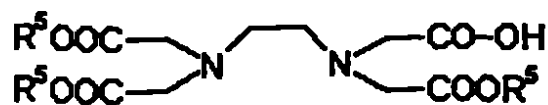
(Va)



(Vb)

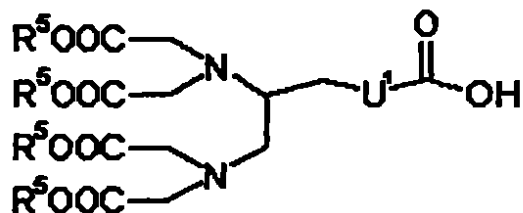
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,
in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der
allgemeinen Formel VIII



in der G, R, Z, R_f , m und p die angegebene Bedeutung haben, in
einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender
Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem
Metallkomplex der allgemeinen Formel I umsetzt
oder

wenn R^5 die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung
dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich
bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder
Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33,
37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umsetzt, und anschließend, falls
gewünscht, gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome
durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen,
Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

**(12) SEGUN EL CONVENIO SOBRE COOPERACION INTERNACIONAL EN EL
ÁREA DE PATENTES (PCT) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA**

**(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Buró Internacional**

(43) Fecha de la Publicación Internacional

21 de febrero de 2002 (21 02 2002)

(10) Número de la Publicación Internacional

PCT - WO 02/13875 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes

A61K 49/04

(21) N° de expediente internaciona PCT/EP01/08500

(22) Fecha de deposito internacional

23 de julio e 2001 (23 07 2001)

(25) Idioma de la presentación Alemán

(26) Idioma de la publicación Alemán

(30) Datos de la prioridad

100 40 858 3 11 de agosto de 2000 (11 08 2000) DE

**(71) Solicitante SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Mü-
llerstrasse 178, 13353 Berlín (DE)**

(72) Inventor

PLATZER, Johannes, Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE)

MARESKI, Peter, Koloniestrasse 36, 13359 Berlin (DE)

NIEDBALLA, Ulrich, Gosslerstrasse 28 a, 14195 Berlin (DE)

RADUCHEL, Bernd, Gollanczstrasse 132, 13465 Berlin (DE)

WEINMANN, Hanns-Joachim, Westhofener Weg 23, 14129 Berlin

(DE). MISSELWITZ, Bernd; Metzger Strasse 4, 16548 Glienicke
(DE).

(81) Países designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Países designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente-OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

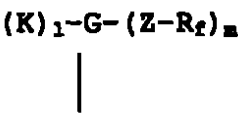
- sin informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente después de la recepción del informe.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas nos remitimos a las explicaciones ("Guidance Notes an Codes and Abbreviation") al principio de la edición normal de PCT-Gazette.

WO 02/12247 A1

(54) **Título:** COMPLEJOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO CON RADICALES POLARES, MÉTODO PARA SU OBTENCIÓN Y USO DE LOS MIS-
MOS

(57) **Resumen** Complejos que contienen perfluoralquilo con radicales polares de la fórmula general I



(R) (I)

donde R significa el radical polar, R_f es una cadena de carbono perfluorada, K es un complejo metálico y Z es grupos de enlace, apropiados para la linfografía intravenosa, el diagnóstico de tumores y para estudios de diagnóstico por imágenes del infarto y la necrosis

COMPLEJOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO CON RADICALES POLARES, MÉTODO PARA SU OBTENCIÓN Y USO DE LOS MISMOS

MEMORIA DESCRIPTIVA

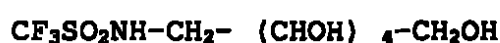
El objeto de la presente invención, tal como se caracteriza en las reivindicaciones, está constituido por complejos metálicos que contienen perfluoralquilo con radicales polares de la fórmula general I, métodos para su obtención y su uso en el diagnóstico por RMN y rayos X, radiodiagnóstico y radioterapia, en linfografía-RMT así como en carácter de agentes en mezclas de plasma de varios donantes. Los compuestos de la invención son particularmente apropiados para la linfografía intravenosa, para el diagnóstico de tumores y para la representación en imágenes del infarto y necrosis. En la resonancia magnética, después del elemento hidrógeno, el elemento flúor es el más importante.

- 1 El flúor tiene una elevada sensibilidad de 83 % de la del hidrógeno
- 2 El flúor sólo tiene un isótopo RMN-activo
- 3 El flúor tiene una frecuencia de resonancia similar a la del hidrógeno - el flúor y el hidrógeno pueden ser medidos con el mismo equipo
- 4 El flúor es biológicamente inerte
- 5 El flúor no está presente en el material biológico (salvo en los dientes) y por esa razón puede ser usado como sonda o medio de contraste delante de un fondo

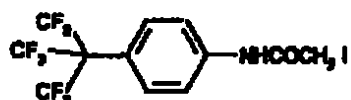
libre de señales de interferencia

Estas propiedades hacen que el flúor ocupe un gran espacio en la literatura de patentes de medios de diagnóstico basados en la resonancia magnética generación de imágenes por flúor-19, diagnóstico de función, espectroscopía

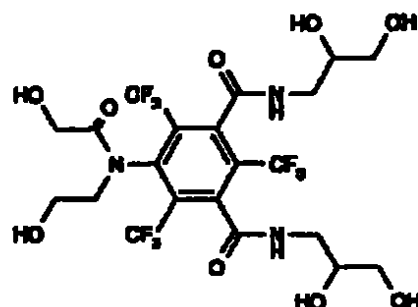
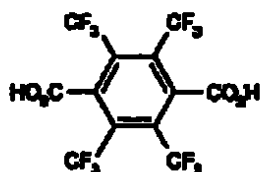
En la Patente estadounidense 4 639 364 (Mallinckrodt) se proponen trifluormetansulfonamidas como medio de contraste para generación de imágenes por flúor-19



La patente alemana DE 4203254 (Max-Planck- Gesellschaft), también se ocupa de la generación de imágenes por flúor-19 y propone un derivado de anilina

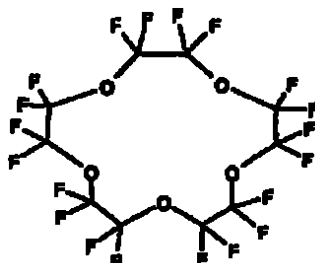


La generación de imágenes por flúor-19 es objeto de la solicitud WO 93/07907 (Mallinckrodt), donde igualmente se reivindican derivados de fenilo como medios de contraste

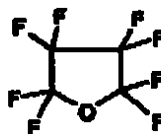


Para la generación de imágenes por flúor-19 también se

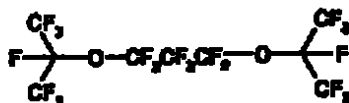
proponen compuestos considerablemente más sencillos. Así p
ej en la patente estadounidense US 4 586 511 (Children s
Hospital Medical Center) se menciona el bromuro de perfluorooctilo, $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_7\text{-Br}$. En la Patente Europea EP 307863 (Air Products), el perfluor-15-corona-5-éter



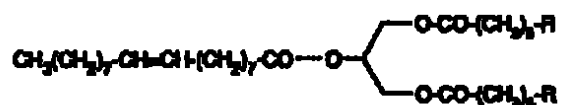
y en la patente americana US 4 588 279 (University of Cincinnati, Children s Hospital Research Foundation) se proponen compuestos perfluorocarbónicos, como perfluorociclononano o éteres octanperfluorados, como el tetrahidrofurano

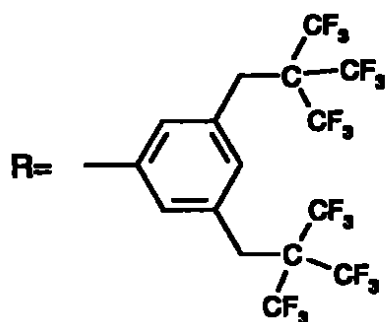


o diéteres como el diéter perfluorpropilenglicol



También sirven para la generación de imágenes por flúor-19 los compuestos mencionados en la solicitud WO 94/22368 (Molecular Biosystems), p ej



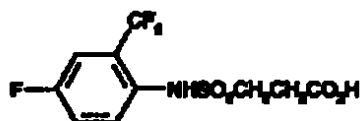


que en su carácter de radical que contiene flúor, poseen el grupo perfluor-1H,1H-neopentilo

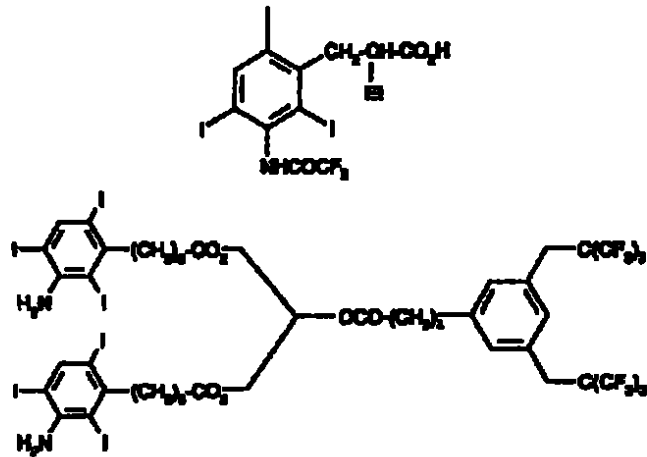
La patente americana US 5 362 478 (VIVORX) presenta otro tipo de estructura con mayor aprovechamiento diagnóstico, donde se reivindica la combinación fluoruro de carbono/envoltura polimérica para fines diagnósticos por imágenes. Se menciona el perfluornonano y la albúmina de suero humano. Esta combinación también ha demostrado ser apropiada para usar el átomo de flúor como sonda para mediciones de temperatura locales y para la determinación de la presión parcial de oxígeno.

Los fluoruros de carbono también se reivindican en la patente estadounidense US 4 586 511 para la determinación de oxígeno.

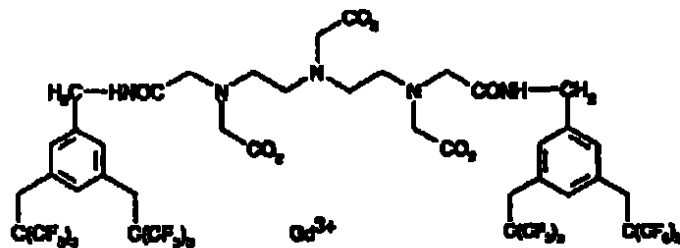
En la patente alemana DE 4008179 (Schering) se reivindican bencenosulfonamidas que contienen flúor como sondas de pH.



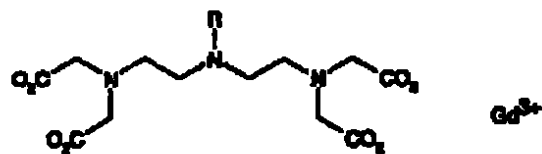
Para el diagnóstico por RMN también se reivindican compuestos que contienen átomos de iodo y de flúor como medios reforzadores de contraste, como en la WO 94/05335 y WO 94/22368 (ambas de Molecular Biosystems)

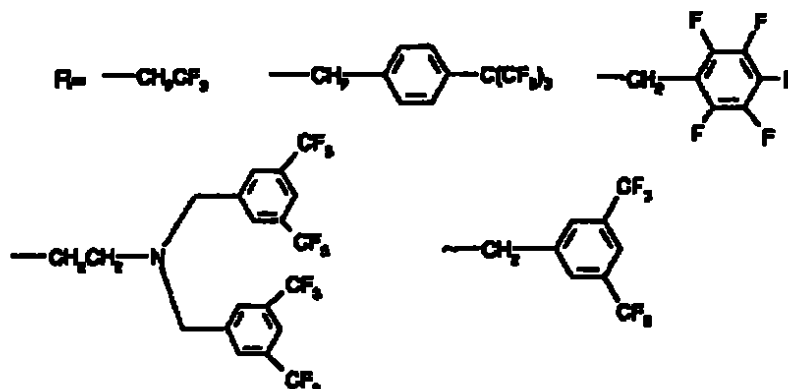


En la WO 94/22368 también se reivindica para la obtención de imágenes por flúor-19 la combinación flúor-ión metálico paramagnético, en forma de complejos de cadena abierta (Molecular Biosystems) con p ej

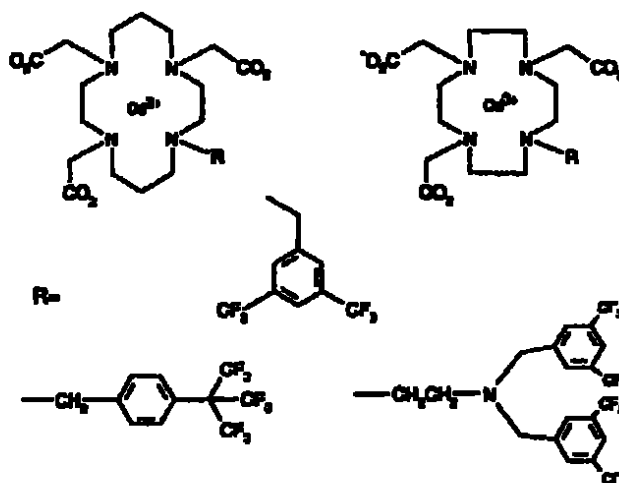


y en la EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) con p ej

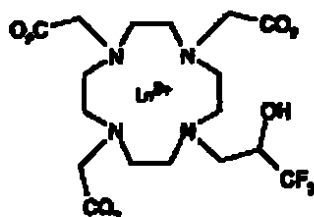




pero también se mencionan para compuestos cíclicos, como en la EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha)



Esta combinación de átomo de flúor-metal de tierras raras también se reivindica para las mediciones espectroscópicas RMN de temperatura en la DE 4317588 (Schering)



Ln tierra rara La, Pr, Dy, Eu

Mientras que en los compuestos que contienen los ele-

mentos flúor y iodo no se producen interacciones entre los dos núcleos, en los compuestos que contienen flúor y centros paramagnéticos (radicales, iones metálicos), se produce una intensa interacción, que se manifiesta en un acortamiento del tiempo de relajación del núcleo de flúor. La importancia de este efecto depende de la cantidad de electrones no apareados del ión metálico ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$) y de la distancia entre el ión paramagnético y el átomo de ^{19}F .

Cuanto más electrones no apareados del ión metálico se encuentren presentes y cuanto más se acerquen estos al flúor, tanto mayor será el acortamiento del tiempo de relajación del núcleo de flúor.

En todos los núcleos con un número impar de espines se advierte un acortamiento del tiempo de relajación en función de la distancia desde el ión paramagnético, lo mismo que en el protón, por lo que los compuestos de gadolinio encuentran gran aplicación como medio de contraste en la tomografía de resonancia magnética (Magnevist®, Prohance®, Omniscan®, Dotarem®).

Sin embargo, en la imagen- ^1H -RM (^1H -RMI) se mide el tiempo de relajación T^1 o T^2 de los protones, es decir, sobre todo de los protones del agua, y no el tiempo de relajación de los núcleos flúor y se usa para dar la imagen. La medida cuantitativa del acortamiento del tiempo de relajación es la "relajación" [$1/mmól \cdot s$].

Para el acortamiento de los tiempos de relajación se usan complejos de iones paramagnéticos con éxito. En la Tabla siguiente se indica la "relajación" de algunas preparaciones comerciales.

	Relajación-T1 en agua [l/mmol s, 39°C, 0,47 T]	Relajación T1 en plasma [l/mmol s, 39°C, 0,47 T]
MAGNEVIST ®	3,8	4,8
DOTAREM ®	3,5	4,3
OMNISCAN ®	3,8	4,4
PRO HANCE ®	3,7	4,9

En estos compuestos sólo se producen interacciones entre protones y el ión gadolinio. Por lo tanto, para estos medios de contraste en agua se observa una "relajación" de aprox 4 [l/mmol s].

Por lo tanto, para las imágenes por resonancia magnética (RM) se usan tanto compuestos de flúor para las imágenes flúor-19, en los cuales se aprovecha el tiempo de relajación acortado del núcleo de flúor, como también los compuestos que no contienen flúor, en los cuales se mide el tiempo de relajación de los protones del agua.

Cuando se introduce un radical que contiene perfluoruro de carbono en un medio de contraste paramagnético, es decir, al combinar las propiedades que hasta ahora sólo se consideraban apropiadas para los compuestos destinados a producción

de imágenes con flúor, con los compuestos que se usaban para el producción de imágenes de protones, sorpresivamente también aumenta rápidamente la relajación de los protones del agua Alcanzan ahora valores de 10-50 [1/mmol s], en comparación con valores de entre 3,5 y 3,8 [1/mmol s] como se ha consignado para algunos productos comerciales mencionados en la tabla anterior

De la DE 196 03 033 1 se conocen complejos metálicos que contienen perfluoralquilo Sin embargo, estos compuestos no pueden aplicarse satisfactoriamente en todos los casos De allí que siga existiendo necesidad de medios de contraste para detectar tumores malignos, de ganglios linfáticos y tejidos necróticos

Los tumores malignos producen metástasis agrupadas en ganglios linfáticos regionales, pudiendo participar también varias etapas de ganglios linfáticos En aprox 50-69% de los pacientes de tumores malignos se han encontrado metástasis en ganglios linfáticos(Elke,Lymphographie,en Frommhold, Stender, Thurn (eds), Radiologische Diagnostik in Klinik u Praxis, Tomo IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7 Ed , 434-496, (1984)) El diagnóstico de una metástasis de ganglios linfáticos es de gran importancia para la terapia y el pronóstico de enfermedades malignas Con los modernos métodos de imagen (CT, US y MRI) las migraciones linfógenas de tumores malignos sólo se aprecian de manera insuficiente, ya que general-

mente sólo es posible usar el tamaño del ganglio linfático como criterio de diagnóstico. De allí que las metástasis pequeñas en ganglios linfáticos no agrandados (< 2 cm) no pueden diferenciarse de una hiperplasia del ganglio linfático sin afección maligna (Steinkamp et al, Sonographie und Kernspintomographie Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten- vergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol diagn 33 158, 1992)

Sería deseable que al usar medios de contraste específicos puedan diferenciarse los ganglios linfáticos con metástasis y los ganglios linfáticos hiperplásicos

Se conoce la linfografía de rayos X directa (inyección de una suspensión oleosa de un medio de contraste en un vaso linfático preparado) que es un método invasivo que ya sólo se usa esporádicamente y que sólo puede mostrar pocas etapas del drenaje de linfa

En experimentos con animales también se usan en forma experimental, dextranos con marcación fluorescente, a fin de observar el drenaje de linfa después de su aplicación intersticial. Todos los marcadores usuales destinados a la representación de vías linfáticas y ganglios linfáticos de aplicación intersticial/intracutánea tienen en común, por lo tanto, que se trata de sustancias en partículas ("particuladas", p ej emulsiones y suspensiones de nanocristales) o polímeros gruesos (véase, WO 90/14846)

Las preparaciones descritas hasta ahora han resultado no ser totalmente óptimas para la linfografía indirecta debido a su escasa tolerancia local y sistémica y su escasa penetración linfática que les confiere una eficiencia diagnóstica insuficiente

Dado que la representación de los ganglios linfáticos es de importancia fundamental para la detección precoz de metástasis en pacientes con cáncer, existe gran necesidad de preparaciones contrastantes específicas para vías linfáticas, para el diagnóstico de las respectivas modificaciones del sistema linfático

Son igualmente deseables una carga de medio de contraste lo más elevada posible y una elevada estabilidad, y una concentración en linfa relevante para el diagnóstico y lo más uniforme posible en varias etapas del sistema linfático. El compromiso de todo el organismo deberá ser poco significativo, gracias a una rápida eliminación del medio de contraste. Es importante para la práctica radiológica que sea de efecto rápido, en el curso de pocas horas después de su aplicación. Asimismo es necesaria una buena tolerancia.

También es deseable hacer disponibles medios de contraste específicos para el sistema linfático que permitan detectar en una sesión diagnóstica, tanto el tumor primario como también una posible metástasis en ganglios linfáticos.

Otra área importante de la medicina es la detección,

localización y vigilancia de necrosis o infartos Así p ej , el infarto del miocardio no es un accidente estacionario, sino un proceso dinámico, que se extiende durante un período de tiempo relativamente largo (semanas y hasta meses) La afección se desarrolla en aproximadamente tres etapas que no se diferencian claramente entre sí, sino que se superponen La primera fase, la formación del infarto del miocardio, comprende las 24 horas siguientes al accidente, en las cuales la destrucción avanza como una onda de choque (fenómeno de frente de onda) desde el sub-endocardio hacia el miocardio La segunda fase, el infarto propiamente dicho, comprende la estabilización del área donde se produce la formación de fibras (fibrosis) como proceso curativo La tercera etapa, el infarto cicatrizado, comienza después que todo el tejido destruido ha sido sustituido por tejido fibroso cicatrizado Durante este período tiene lugar una amplia reestructuración

Hasta el presente no se conoce un método preciso y confiable que permita diagnosticar la fase en que se encuentra un infarto del miocardio en un paciente vivo Para juzgar un infarto del miocardio es de importancia decisiva conocer la proporción de tejido perdido en el infarto y en qué lugar se produjo tal pérdida, ya que de estos datos depende el tipo de terapia

Los infartos no solamente se producen en el miocardio,

sino también en otros tejidos, especialmente en el cerebro

Mientras que el infarto es curable en cierta medida, en una necrosis, es decir, la muerte de tejidos delimitados localmente, sólo es posible impedir o por lo menos paliar las consecuencias negativas para el resto del organismo. Las necrosis pueden tener diferentes causas: heridas, productos químicos, falta de oxígeno o radiaciones. Lo mismo que en el infarto, el conocimiento de la gravedad y del tipo de una necrosis es de suma importancia para las medidas médicas siguientes.

Por esta razón tempranamente se comenzaron a hacer ensayos para mejorar la localización de infartos y necrosis utilizando medios de contraste en procedimientos no invasivos como gammagrafía o tomografía de resonancia magnética. La literatura sobre los ensayos que usan porfirina para obtener imágenes de necrosis es muy voluminosa. Sin embargo, los resultados obtenidos sólo dan imágenes contradictorias. Winkelman y Hoyes describen así, en *Nature*, 200, 903 (1967), que la 5, 10, 15, 20-tetrakis(4-sulfonatofenil)-manganoporfirina (TPPS) se concentra selectivamente en la parte necrótica de un tumor.

En cambio, Lyon et al (*Magn Res Med* 4, 24 (1987)) observaron que la mangano-TPPS se distribuye en el cuerpo, específicamente en los riñones, el hígado, en el tumor y sólo muy escasamente en los músculos. Lo interesante de esto es

que la concentración en el tumor sólo alcanza su máximo al 4^{to} día y esto sólo después que los autores aumentaron la dosis de 0,12 mmol/kg a 0,2mmol/kg De allí que los autores hablan también de una absorción no específica de TPPS en el tumor Bockhurst et al en cambio,informa en Acta Neurochir 60,347(1994, Suppl), que el MnTPPS se fija selectivamente en células tumorales

Foster et al (J Nucl Med 26, 756 (1985)) por su parte, comprobaron que la porfirina ¹¹¹In-5,10,15,20- tetra-kis-(4-N-metilpiridinio) (TMPyP) no se concentraba en la parte necrótica, sino en las capas marginales vivas Deducir ppde esto que existe una interacción porfirina-tejido es posible, pero no obligatorio

En Circulation Vol 90, N°4, Parte 2, pág 1468, Abstract N° 2512 (1994) informa Ni et al , que podían representar áreas de infarto con una tetrafenil- manganoporfirina (Mn-TPP) y una gadolinio-mesoporfirina (Gd-MP) En la solicitud de patente internacional WO 95/31219 se usan ambas sustancias para obtener imágenes de infarto y necrosis Los autores Marchal y Ni describen(véase ej 3),que con el compuesto Gd-MP el contenido metálico del riñón infartado era similar al del órgano no infartado,pero que en cambio,en el tejido infartado del miocardio se observaba(Ej 1) un contenido nueve veces mayor Resultó sorpresivo que en la RMI la relación de la intensidad de las señales de la zona infartada, comparada

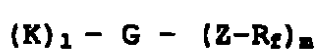
con la sana, resultó comparativamente igualmente alta, con 2,10 o 2,19 respectivamente. En la solicitud DE 19835082 (Schering AG) se describen otras metaloporfirinas.

Las porfirinas tienden a depositarse en la piel, lo cual produce fotosensibilidad. La sensibilización puede durar días y hasta semanas. Se trata de un efecto secundario indeseable de la utilización de porfirinas como sustancias de diagnóstico. Además, para las porfirinas el índice terapéutico es sólo muy pequeño, ya que p.ej. para Mn-TPPS sólo se observa un efecto con dosis de 0,2 mmol/kg, pero la LD₅₀ está en 0,5 mmol/kg.

En las DE 19744003 (Schering AG), DE 19744004 (Schering AG) y WO 99/17809 (EPIX) se describen medios de contraste que no derivan de la estructura porfirina, destinados a la representación por imágenes de necrosis e infartos. Sin embargo, hasta el presente no existen compuestos que puedan usarse satisfactoriamente como medios de contraste para representar en imágenes los casos de infarto y necrosis.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es ofrecer medios de contraste que puedan usarse especialmente para la linfografía-RMT, pero también para el diagnóstico de tumores y la representación en imágenes de necrosis e infarto.

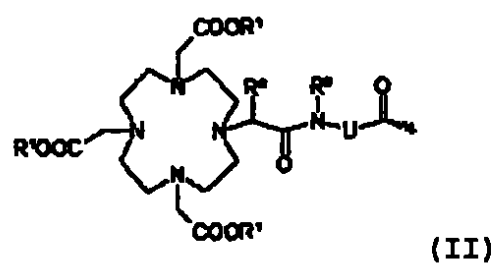
El objeto de la invención se alcanza por medio de complejos que contienen perfluoralquilo con radicales polares de la fórmula general I



donde

R_f es una cadena de C perfluorada, lineal o ramificada de la fórmula $-C_nF_{2n}E$, donde E es un átomo de flúor, cloro, bromo, iodo o hidrógeno en posición final y n representa los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general II,



donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 o 57-83, con la condición que por lo menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos

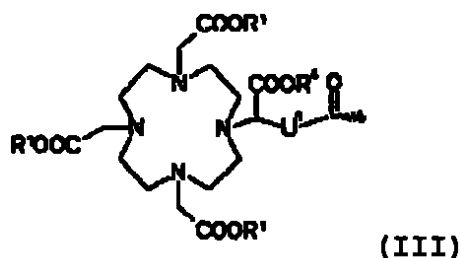
R^2 y R^3 son independientemente entre sí, hidrógeno, Alquilo- C_1-C_7 , bencilo, fenilo, $-CH_2OH$ o CH_2OCH_3 y

U es $C_6H_4-O-CH_2-\omega$, $(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fenileno, $CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega$, $C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ o un grupo alquilenos- C_1-C_{12} o un grupo $C_7-C_{12}-C_6H_4-O$ interrumpido opcionalmente por uno o varios átomos de

oxígeno, entre 1 y 3 grupos NHCO, entre 1 y 3 grupos CONH y/o sustituido con entre 1 y 3 grupos $\text{CH}_2)_{0-5}\text{COOH}$, donde ω representa el punto de enlace con CO,

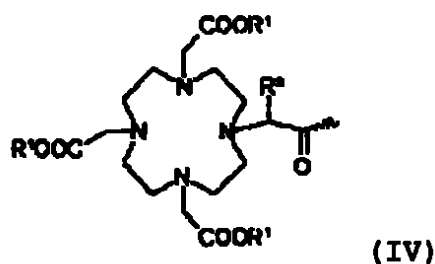
o

de la fórmula general III



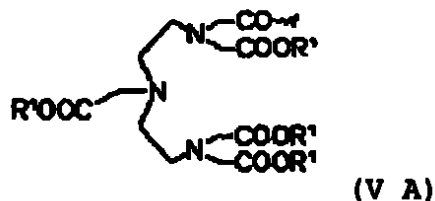
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, R^4 es hidrógeno o representa un equivalente del ión metálico mencionado en R^1 y U^1 es $\text{C}^6\text{H}^4\text{-O-CH}_2\text{-}\omega$, donde ω es el punto de enlace con CO

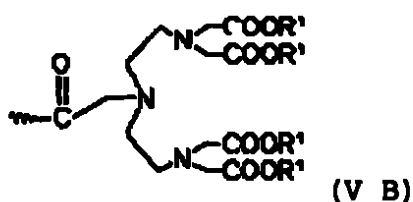
o de la fórmula general IV



donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado más arriba

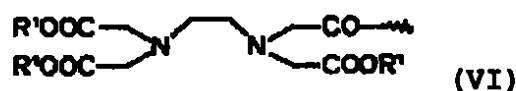
o de la fórmula general V A o V B





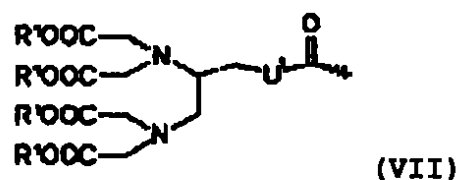
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VI



donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VII



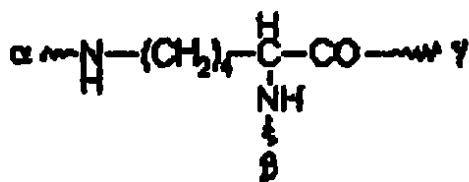
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y

U^1 representa $C_6H_4-O-CH_2-\omega$, donde ω significa el punto de enlace con CO

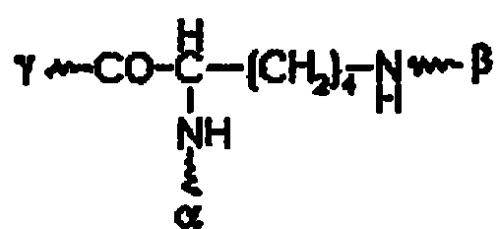
y los grupos ácido libres que pueden estar presentes en el radical K, pueden ser opcionalmente sales de bases orgánicas y/o inorgánicas o de aminoácidos o amidas de aminoácidos,

G significa un radical por lo menos triplemente funcionalizado, seleccionado de los siguientes radicales a) a g)

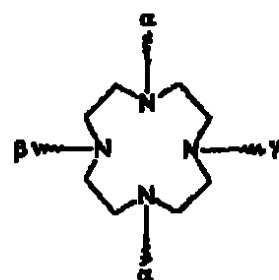
(a)



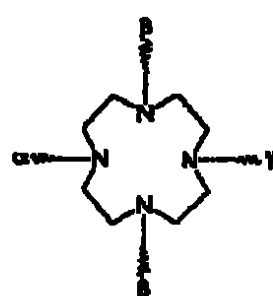
(b)



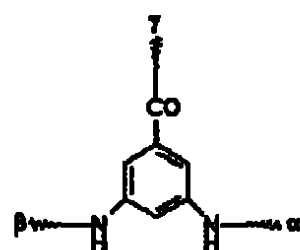
(c)



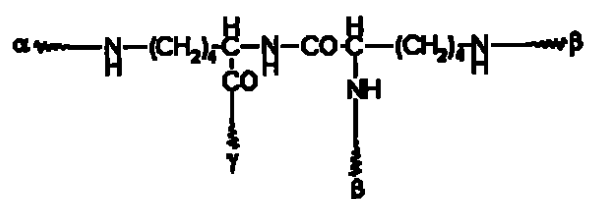
(d)



(e)



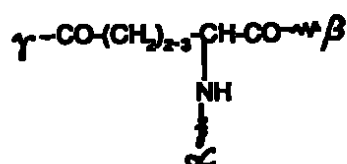
(f)



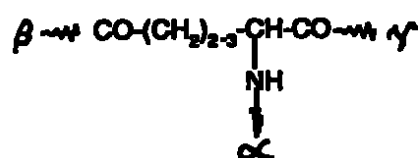
(g)



(h)



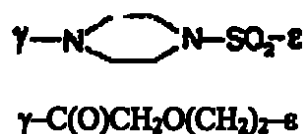
(i)



(h) siempre que G significa el radical (c) o (d) y R es un complejo seleccionado de las fórmulas generales II y V, no pudiendo R ser idéntico al radical K de la fórmula general I cuando Z representa $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$

donde α significa el punto de enlace de G con el complejo K, β es el punto de enlace de G con el radical R y γ es el punto de enlace de G con el radical Z

Z es



donde γ es el punto de enlace de Z con el radical G y ϵ es el punto de enlace de Z con el radical perfluorado R_f

R es un radical polar seleccionado de los complejos K de

la formula general II a VII, donde R^1 representa aquí un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83,

Y los radicales R^2 , R^3 , R^4 , U y U^1 tienen los significados indicados más arriba, y donde en el caso que G represente el radical (c) o (d) y R represente un complejo seleccionado de la fórmula general II y V, R no puede ser idéntico al radical K de la fórmula general I cuando Z representa $\delta\text{-C(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-8}$,

o

significa el radical ácido fólico

o

una cadena de C con entre 2 y 30 átomos C ligada por medio de un enlace CO, SO₂ o un enlace directo al radical G, lineal o ramificada, saturada o insaturada, interrumpida opcionalmente por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 grupos NHCO, 1-5 grupos CONH, 1-2 átomos de azufre, 1-5 grupos NH o 1-2 grupos fenileno, que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos OH, 1-2 grupos NH₂, 1-2 grupos COOH,

o 1-2 grupos SO₃H

o que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-8 grupos OH, 1-5 grupos COOH, 1-2 grupos SO₃H, 1-5 grupos NH₂, 1-5 grupos alcoxi-C₁-C₄

y

l, m, p significan independientemente entre sí, los números enteros 1 ó 2

Si el compuesto de la invención está destinado a ser usado en el diagnóstico RMN, el ión metálico del grupo que da la señal debe ser paramagnético. Estos son especialmente los iones bi- y trivalentes de los elementos de los números de orden 21-29, 42, 44 y 58-70. Entre los iones apropiados se cuentan p.ej. el ión cromo(III), hierro(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II), praseodimio(III), neodimio(III), samario(III) e iterbio(III). Debido a su momento magnético fuerte se prefieren particularmente los iones gadolinio(III), terbio(III), disprosio(III), holmio(III), erbio(III), hierro(III) y manganeso(II).

Para utilizar los compuestos de la invención en medicina nuclear (radiodiagnóstico y radioterapia), el ión metálico debe ser radioactivo. Son apropiados, p.ej. los radioisótopos de los elementos de los números de orden 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 y 77. Se prefiere el tecnecio, galio, indio, renio e itrio.

Si el compuesto de la invención está destinado a ser usado en el diagnóstico por rayos X, el ión metálico se deriva preferentemente de un elemento de número de orden más alto, para lograr una absorción suficiente de los rayos X. Se comprobó que para este fin son apropiados los medios de diagnóstico que contienen una sal compleja fisiológicamente

compatible, con iones metálicos de los elementos de los números de orden 25, 26 y 39, así como 57-83

Se prefieren los iones manganeso(II), hierro(II), hierro(III), praseodimio(III), neodimio(III), samario (III), gadolinio(III), iterbio(III) o bismuto(III), especialmente los iones disprosio(III) e itrio(III)

Los átomos acídicos de hidrógeno que opcionalmente pueden estar presentes en R^1 , es decir, aquellos que no han sido sustituidos por el ión central, pueden estar sustituidos en forma opcional total o parcialmente por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas o aminoácidos o amidas de aminoácidos

Los cationes inorgánicos apropiados son p ej el ión litio, el ión potasio, el ión calcio y especialmente el ión sodio. Los cationes apropiados de bases orgánicas son entre otros, aquellos de aminas primarias, secundarias o terciarias, como p ej etanolamina, dietanolamina, morfolina, glucamina, N,N-dimetilglucamina y especialmente N-metilglucamina. Los cationes de aminoácidos apropiados son p ej, los de la lisina, de la arginina y de la ornitina, así como las amidas de aminoácidos ácidos o neutros

Los compuestos de la fórmula general I particularmente preferidos son aquellos que poseen el macrociclo K de la fórmula general II, III, VB o VII

El radical U del complejo metálico K significa prefe-

rentemente CH_2 o $\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\omega$, donde ω representa el punto de enlace con CO

Los grupos alquilo R^2 y R^3 del macrociclo de la fórmula general II pueden ser de cadena lineal o ramificada. P.ej. mencionaremos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo. Preferentemente R^2 y R^3 significan independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo- C_1C_4

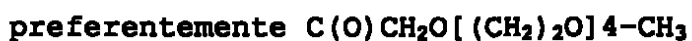
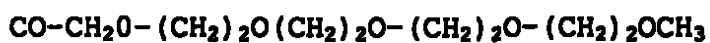
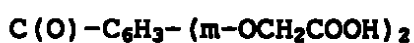
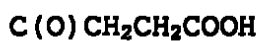
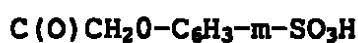
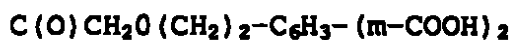
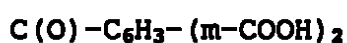
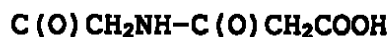
En una forma de realización muy preferida R^2 representa metilo y R^3 , hidrógeno

El grupo bencilo o el grupo fenilo R^2 o R^3 del macrociclo K de la fórmula general II también puede estar sustituido en el anillo

El radical polar R de la fórmula general I significa en una forma de realización preferida, el complejo K, pudiendo estar este preferentemente junto a un complejo Gd^{3+} o Mn^{2+} o también un complejo Ca^{2+} . Los complejos K de las fórmulas generales II, III, VA o VII son especialmente preferidos como radicales polares R. Como R^1 , presentan muy preferentemente un equivalente de iones metálicos de los números de orden 10, 25 o 64

En otra forma de realización preferida, el radical polar R tiene los siguientes significados





En otra forma de realización preferida, el radical po-

lar R significa el radical ácido fólico

Entre los compuestos de la invención, de la fórmula general I, también se prefieren aquellos en los cuales R_f significa C_nF_{2n+1} , donde n significa preferentemente los números 4-15. Muy especialmente preferidos son los radicales $-C_4F_9$, $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{12}F_{25}$ y $-C_{14}F_{29}$, así como los radicales de los compuestos mencionados en los ejemplos

en una forma de realización preferida de la invención, el radical G, por lo menos triplemente funcionalizado, de la fórmula general I, que forma el "esqueleto", significa el radical lisina (a) o (b)

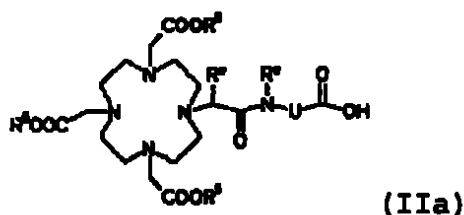
Z significa los enlaces indicados en la fórmula general I, donde se prefiere el radical



Los complejos metálicos que contienen perfluoralquilo con radicales polares de la fórmula general I

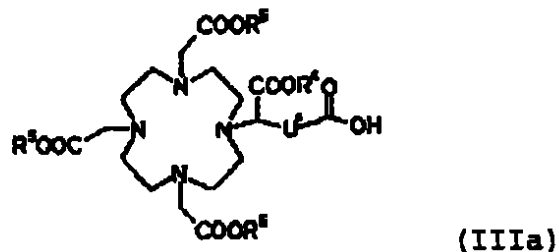
$$(K)_1 - G - (Z-R_f)_m$$


donde K, G, R, Z, R_f , m, y p tienen el significado mencionado más arriba, y se obtienen transformando de manera de por si conocida un ácido carboxílico de la fórmula general IIa



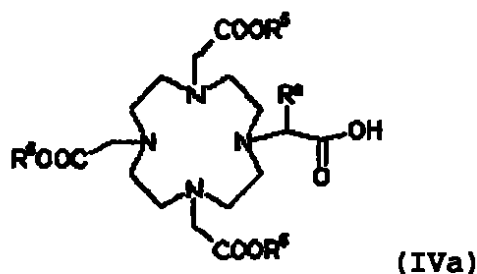
donde R^5 es un equivalente de iones metálicos de los números de orden 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 o 57-83 o un grupo protector carboxilo, y R^2 , R^3 y U tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIa



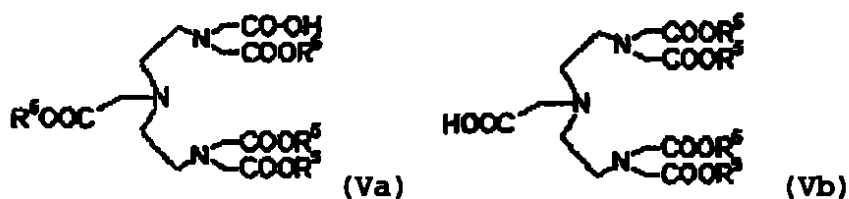
donde R^4 , R^5 y U^1 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IVa



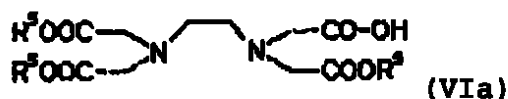
donde R^5 y R^2 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general Va o Vb



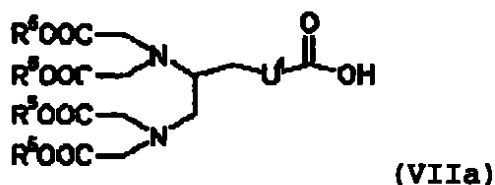
donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIa

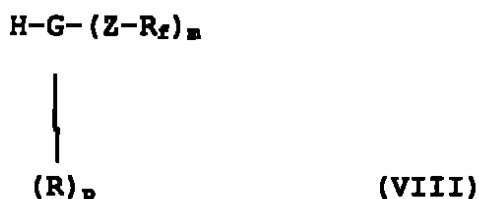


donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIa



donde R^5 y U^1 tienen los significados mencionados, opcionalmente en forma activada con una amina de la fórmula general VIII



donde G, R, Z, R_f , m y p tienen el significado indicado, en una reacción de acoplamiento y opcionalmente subsiguiente separación de grupos protectores que puedan estar presentes para obtener un complejo metálico de la fórmula general I

o

cuando R^5 tiene el significado de un grupo protector, se transforma, en un paso siguiente, después de la separación de estos grupos protectores de manera de por sí conocida, con por lo menos un óxido metálico o sal metálica de un elemento de los números de orden 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 o 57-83, y a continuación, si así se desea, se sustituyen los átomos ácidos de hidrógeno que puedan estar presentes por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas, de aminoácidos o amidas de aminoácidos

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIa a VIIa utilizados son compuestos conocidos o se obtienen por los métodos que se describen en los ejemplos. Por ejemplo, la obtención de los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIa se conoce de la DE 196 52 386. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIIa pueden obtenerse análogamente al ejemplo 4 de la presente solicitud. La obtención de los ácidos carboxílicos de la fórmula general IVa se describe en la DE 197 28 954.

El compuesto precursor de los compuestos de la fórmula general VA es el diácido N^3 -(2,6-dioxomorfolinetil) N^6 -(etoxycarbonilmetil-3,6-díazaoctánico que se describe en la EP263 059.

Los compuestos de la fórmula general VB se derivan del ácido dietilentriamin-pentacético isómero, que liga el ácido acético que se encuentra sobre el átomo de N del medio. Esta DTPA se describe en las patentes DE195 07 819 y DE195 08 058.

Los compuestos de la fórmula general VI se derivan de la N -(carboximetil)- N -[2-(2,6-dioxo-4-morfolinil)-etil]-glicina, cuya obtención se describe en J Am Oil Chem Soc (1982), 59 (2), 104-107.

Los compuestos de la fórmula general VII se derivan del ácido 1-(4-carboximetoxibencil)-etilendiaminotetraacético, que se describe en la patente estadounidense US 4 622 420.

La obtención de las aminas de la fórmula general VIII se describen detalladamente en los ejemplos de la presente solicitud y puede realizarse en forma análoga a lo descrito en los ejemplos

Se ha demostrado que los complejos metálicos de la invención son particularmente apropiados para el diagnóstico por RMN y de rayos X, aunque también para el radiodiagnóstico y la radioterapia. Por lo tanto, también es objeto de la invención el uso de los complejos metálicos que contienen perfluoralquilo con radicales dipolares de la invención para la obtención de medios de contraste para ser aplicados en el diagnóstico por RMN y de rayos X, especialmente para linfografías destinadas al diagnóstico de tumores y para reflejar en imágenes la presencia de un infarto o necrosis, así como en el radiodiagnóstico y la radioterapia. Los compuestos de la invención son extraordinariamente apropiados para ser usados en la linfografía intersticial y especialmente en la linfografía intravenosa. Además pueden servir para representar el espacio vascular (agentes en mezclas de plasma de varios donantes)

También son objeto de la invención los productos de uso farmacéutico que contienen por lo menos un compuesto de la invención fisiológicamente tolerable, opcionalmente con los aditivos galénicos habituales

Los compuestos de la presente invención se caracterizan

por su excelente tolerancia sistémica y elevada acumulación en los ganglios linfáticos de tres etapas sucesivas de ganglios (lo cual es especialmente importante para la linfografía i v) Por ello son especialmente apropiados para ser usados en la linfografía RMT

Los compuestos de la invención también son extraordinariamente apropiados para la detección y localización de enfermedades vasculares, ya que al ser aplicados en el espacio intravascular exclusivamente se distribuyen en el mismo. Los compuestos de la invención permiten delimitar, con ayuda de la tomografía de resonancia magnética, los tejidos bien irrigados de los tejidos mal irrigados y diagnosticar así una isquemia. Utilizando los medios de contraste de la invención también es posible delimitar el tejido infartado - debido a su anemia-, del tejido circundante sano o insquémico. Esto es de especial significación, cuando se trata de distinguir p ej , un infarto cardíaco de una isquemia.

Con respecto a los compuestos macromoleculares usados hasta ahora como agentes en mezclas de plasma de varios donantes, tales como la polilisina Gd-DTPA, los compuestos de la invención presentan también una relajación T^1 más elevada y por lo tanto se caracterizan por un aumento de la intensidad de las señales en las imágenes RMN. Como además son retenidos más tiempo en los vasos, se pueden aplicar aún en dosis relativamente pequeñas (de p ej $\leq 50 \mu\text{mol Gd/l}$ del

volumen corporal) Sobre todo, los compuestos de la invención son eliminados rápida y completamente del cuerpo

Además, se ha comprobado que los compuestos de la invención se acumulan en zonas que tienen permeabilidad vascular aumentada, como p ej en tumores, permiten apreciar la perfusión de los tejidos, ofrecen la posibilidad de determinar el volumen de sangre en los tejidos, abreviar selectivamente los tiempos de relajación o densidades de la sangre y de representar en forma de imagen la permeabilidad de los vasos sanguíneos No se pueden obtener dicha informaciones fisiológicas utilizando medios de contraste extracelulares como p ej Gd-DTPA (Magnevist®) En los modernos métodos de diagnóstico por imágenes, estos puntos de vista dan origen a las áreas de aplicación de p ej la tomografía de resonancia magnética y la tomografía computada diagnóstico específico de tumores malignos, control terapéutico precoz en terapias citostáticas, antiflogísticas o vasodilatadoras, detección precoz de zonas mal irrigadas (p ej en el miocardio), angiografía en enfermedades vasculares y detección y diagnóstico de inflamaciones estériles o infecciosas

La preparación del producto de la invención de uso farmacéutico se realiza de manera de por sí conocida, suspendiendo o disolviendo los compuestos complejos de la invención, agregando opcionalmente aditivos galénicos habituales, en un medio acuoso y esterilizando opcionalmente a continua-

ción la suspensión o solución Los aditivos apropiados son p ej , buffers fisiológicamente inofensivos (como p ej tro-
metamina), aditivos formadores de complejos o complejos débiles (como p ej ácido dietilentriaminopentacético o los complejos de Ca correspondientes a los complejos metálicos de la invención o, si fuera necesario, electrolitos como p ej cloruro de sodio o, en caso necesario, antioxidantes como p ej ácido ascórbico

Si para la administración enteral o parenteral o para otros fines se requieren suspensiones o soluciones de los medios de contraste de la invención en agua o en solución fisiológica, se los mezcla con una o varias sustancias auxiliares galénicas habituales [p ej metilcelulosa, lactosa, manita] y/o tensioactivo/s [p ej lecitina, Tween®, Myrj®] y/o sustancia/s aromática/s para corregir el sabor [p ej aceites etéricos]

En principio también es posible preparar los productos de uso farmacéutico de la invención sin aislar los complejos En cualquier caso se debe tener especial cuidado de realizar la formación de quelatos de manera tal que los complejos de la invención queden prácticamente desprovistos de iones metálicos no complejados, de efecto tóxico

Esto puede garantizarse p ej con ayuda de indicadores cromáticos tales como anaranjado de xilenol por medio de titulaciones de control durante el proceso de preparación De

allí que la invención se refiera también a métodos para la obtención de compuestos complejos y sus sales Como última medida de seguridad queda una purificación del complejo aislado

En la aplicación in-vivo de las sustancias de la invención, se pueden administrar las mismas junto con un vehículo apropiado, como p ej suero o solución fisiológica y junto con otra proteína, como p ej albúmina de suero humano (HSA)

Los medios de contraste de la invención se aplican habitualmente por vía parenteral, preferentemente í v , aunque también pueden aplicarse por vía intravascular o intersticial/intracutánea, según se desee analizar vasos o tejidos

Los medios de contraste de la invención contienen preferentemente $0,1 \mu\text{Mol} - 2 \text{ Mol/l}$ del complejo y se aplican, por regla general, en cantidades de $0,0001 - 5 \text{ mmol/kg}$

Las sustancias de la invención cumplen las múltiples condiciones que las hacen apropiadas como medios de contraste para la tomografía de resonancia magnética De allí que después de la aplicación oral o parenteral sean extraordinariamente apropiadas para mejorar la resolución de la imagen obtenida con el tomógrafo de resonancia magnética, aumentando la intensidad de las señales Además, presentan el elevado efecto necesario para poder aplicar al cuerpo del paciente cantidades de sustancias extrañas lo más pequeñas posi-

bles y la buena tolerancia que es necesaria para mantener el carácter no invasivo del estudio

La buena solubilidad en agua y la escasa osmolaridad de las sustancias de la invención permiten obtener soluciones altamente concentradas, para mantener el volumen del caudal circulatorio dentro de los límites aceptables y equilibrar la dilución con el humor corporal. Por otra parte, los medios de contraste de la invención no solamente presentan una elevada estabilidad in-vitro, sino también una estabilidad in-vivo sorprendentemente elevada, de manera que la liberación o el intercambio de los iones fijados en los complejos -que en si mismos son tóxicos- se produce con extraordinaria lentitud dentro del periodo en que los nuevos medios de contraste son eliminados totalmente del cuerpo

Las sustancias de la invención se usan, en general, en dosis de 0,0001-5mmol/kg, preferentemente de 0,005-0,5mmol/kg cuando se los emplea como medio de diagnóstico por RMN

Además, los compuestos complejos de la invención pueden usarse ventajosamente como reactivos de susceptibilidad y como reactivos de desplazamiento químico para la espectroscopía RMN in-vivo

Gracias a sus propiedades radioactivas favorables y la buena estabilidad de los compuestos complejos contenidos en los mismos, los medios de contraste de la invención también son apropiados como medios de radiodiagnóstico. En p ej "Ra-

diotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Raton, Florida, se describen detalles y dosis de dicha aplicación

Los compuestos y medios de contraste de la presente invención también pueden ser utilizados en la tomografía de emisión de positrones, que emplea isótopos emisores de positrones tales como p ej ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{68}Ga y ^{86}Y (Heiss, W D , Phelps, M E , Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983)

Sorpresivamente, los compuestos de la invención también son apropiados para la diferenciación de tumores malignos y benignos en áreas sin barrera sangre-cerebro

Se caracterizan porque son eliminados totalmente del cuerpo y por lo tanto, son bien tolerados

Dado que las sustancias de la invención se acumulan en los tumores malignos (no se produce difusión en tejido sano, gran permeabilidad de los vasos del tumor) también pueden servir de apoyo para la terapia de rayos para tumores malignos Esta sólo se diferencia del correspondiente estudio diagnóstico por la cantidad y el tipo del isótopo utilizado Su objeto es destruir las células tumorales por radiaciones de onda corta, ricas en energía, que tengan un alcance lo más escaso posible Para esto se aprovechan las interacciones de los metales contenidos en los complejos (como p ej hierro o gadolinio) con radiaciones ionizantes (p ej rayos X) o con radiaciones neutrónicas Gracias a este efecto la

dosis local de radiación en el lugar en que se encuentra el complejo metálico (p ej en tumores) se aumenta significativamente Si se utilizan dichos complejos metálicos, es posible reducir considerablemente la incidencia de las radiaciones en el tejido sano evitando así efectos secundarios negativos para los pacientes con la misma dosis de radiación en el tejido maligno Por eso, los conjugados de complejos metálicos también son apropiados como sustancia radiosensibilizadora en la terapia de radiación de tumores malignos (p ej , se aprovechan los efectos Mössbauer o en la terapia de captura de neutrones) Los iones emisores β apropiados son p ej ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga y ^{90}Y Los iones emisores α apropiados que presentan semiperíodos de vida breves son p ej ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi y ^{214}Bi , siendo preferido el ^{212}Bi Un ión emisor de fotones y electrones apropiado es ^{158}Gd , que puede obtenerse a partir de ^{157}Gd por captura de neutrones

Si el medio de contraste de la invención se utiliza en la variante de terapia de radiaciones propuesta por R L Mills et al (Nature Vol 336, (1988), pag 787], el ión central debe ser derivado de un isótopo Mössbauer como p ej , ^{57}Fe o ^{151}Eu

Cuando los medios de contraste de la invención se aplican in-vivo, se pueden administrar junto con un vehículo apropiado, como p ej suero o solución salina y junto con otra proteína como p ej albúmina de suero humano La dosis

depende del tipo de trastorno celular, del ión metálico que se utilice y del tipo de método de obtención de imagen

Los medios de contraste de la invención se aplican habitualmente por vía parenteral, preferentemente i v Como ya se ha mencionado, también pueden aplicarse por vía intravascular o intersticial/intracutánea, según si se desea analizar vasos o tejidos corporales

Las sustancias de la invención son extraordinariamente apropiadas como medios de contraste para rayos X Debe resaltarse que en los estudios bioquímico-farmacológicos de estas sustancias no se han apreciado indicios de las conocidas reacciones anafilácticas provocadas por los medios de contraste que contienen iodo Son particularmente valiosos por sus propiedades de absorción favorables en áreas de tensión de válvula más alta para técnicas de sustracción digital

Por regla general, las sustancias de la invención se aplican como medios de contraste de rayos X en forma análoga al ejemplo de meglumina-diatrizoato en cantidades de 0,1-5mmol/kg, preferentemente de 0,25-1mmol/kg

Con los compuestos de la invención se logran concentraciones en sangre más elevadas que con medios de contraste extracelulares Después de aplicación i v se distribuyen en el espacio intravascular y por lo tanto tienen una ventaja definitiva con respecto a los medios de contraste extracelu-

lares

EJEMPLOS DE REALIZACION

Ejemplo 1a

2-N-trifluoracetil-6-N-benciloxycarbonil-lisina

Se disuelven 100g (356,7mmol) 6-N-benciloxycarbonil-lisina en una mezcla de 1000ml de éster etílico del ácido trifluoroacético, 1500ml de etanol y se agitan 24 horas a temperatura ambiente. Se concentra hasta secar y se cristaliza el residuo con éter diisopropílico.

Se obtienen 128,9g (96% del rend. teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental

Calculado	C 51,07	H 5,09	F 15,14	N 7,44
Obtenido	C 51,25	H 5,18	F 15,03	N 7,58

Ejemplo 1b

2-N-trifluoracetil-6-N-benciloxycarbonil-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida

A 125g (332mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 188,7g (332mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina, (preparado según DE 19603033) en 800ml de tetrahydrofurano, a 0°C, se agregan 164,2g (0,664mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice. Eluyente: diclorometano/metanol= 20/1.

Se obtienen 286g (93% del rend teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 36,30 H 2,83 F 41,01 N 6,05 S 3,46

Obtenido

C 36,18 H 2,94 F 40,87 N 5,98 S 3,40

Ejemplo 1c

6-N-benciloxycarbonil-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En una solución de 280g (302,2mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1b en 2000ml de etanol, se hace pasar gas de amoníaco a 0°C durante una hora. A continuación se agita durante 4 horas a 0°C. Se concentra hasta secar y el residuo se agita con agua. Se retira el sólido por filtración y se seca al vacío (50°C).

Se obtienen 243,5g (97 % del rend teórico) de un sólido amorfo

Análisis elemental

Calculado

C 37,60 H 3,28 F 38,89 N 6,75 S 3,86

Obtenido

C 37,15 H 3,33 F 38,78 N 6,68 S 3,81

Ejemplo 1d

6-N-benciloxycarbonil-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxa-

hexadecanoil)-lisin[1-(4-perfluorooctilsulfonyl)-piperazin]-amida

A 50g (60,20mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c y 7,10g (70mmol) de trietilamina, disuelta en 350ml de diclorometano, se agrega gota a gota a 0°C una solución de 19,93g (70mmol) de cloruro de 3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoilo en 50ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a 0°C. Se agregan 200ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita 5 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/acetona=15/1). Se obtienen 53,7g (93% del rend teórico) de un aceite incoloro, denso.

Analisis elemental

Calculado

C 33,83 H 4,94 F 3,34 N 5,84 S 33,69

Obtenido

C 33,75 H 5,05 F 3,29 N 5,78 S 33,75

Ejemplo 1e

2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoil)-lisin[1-(4-perfluorooctilsulfonyl)-piperazin]amida

Se disuelven 50g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1d en 500ml de etanol y se agregan 6g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena a temperatura am-

biente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 43,0g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 27,68 H 5,01 F 39,17 N 6,79 S 3,89

Obtenido

C 27,60 H 5,13 F 39,09 N 6,68 S 3,81

Ejemplo 1f

complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-11)]-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 20g (24,25mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1e, 2,79g (24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) de cloruro de litio y 15,27g (24,25mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-11)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y se purifica a continuación por cromatografía en gel de sílice RP-18, (Eluyente gradiente de agua/eta-

nol/acetonitrilo) Se obtienen 28,21g (81% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,0 %

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 31,78 H 4,84 F 22,49 N 8,78 S 2,23 Gd 10,95

Obtenido

C 31,74 H 4,98 F 22,39 N 8,69 S 2,15 Gd 10,87

Ejemplo 2a

Bis(éster terbutílico)-6-metilcarbonil]-2-N-[3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 6-N-[3,9-bis(t-butiloximetil-carbonil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico

A una solución de 20g (24,08mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1e, se agregan 14,88g (24,08mmol) de bis(éster terbutílico) del ácido 3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico y 2,77g (24,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 8,25g (40mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida Se agita durante 3 horas a 0°C, luego durante la noche a temperatura ambiente La urea resultante se retira por filtración, el filtrado se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice Eluyente diclorometano /etanol= 20 1)

Se obtienen 31,61g (91% del rend teórico) de un aceite

denso

Análisis elemental

Calculado

C 40,80 H 6,71 F 22,39 N 6,80 S 2,22

Obtenido

C 40,72 H 6,82 F 22,30 N 6,75 S 2,14

Ejemplo 2b

Sal sódica del complejo de Gd de 2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahecadecanoil)-6-N-[6-metilcarbonil-3,9-bis(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecan-dicarboxílico-1-carboxi-11-carboxilato]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 30g(20,8mmol) del compuesto del título del Ejemplo 2a en 300ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente Se concentra hasta secar, se toma el residuo en 300ml de agua y se ajusta con NaOH acuoso al 10% a un valor del pH de 2,5 Luego, se agregan 3,77 g(10,4mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 3 hs a 60°C Se deja volver a temperatura ambiente y se ajusta con hidróxido de sodio hasta un valor del pH de 7,4 Se concentra hasta secar y el residuo se purifica con gel de sílice RP-18 (Eluyente gradiente de agua/acetonitrilo) Se obtienen 19,18g(67% del rend teórico) de un sólido amorfo incoloro

Contenido de agua 9,8%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 28,80 H 4,25 F 23,47 N 7,12 S 2,33 Gd 11,48 Na 1,67

Obtenido

C 28,67 H 4,34 F 23,38 N 7,03 S 2,27 Gd 11,37 Na 1,74

Ejemplo 3a

Lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil-piperazin)-amida

Se disuelven 20g (24,08mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c en 300ml de etanol y se agregan 4g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 16,77g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental**Calculado**

C 31,04 H 3,04 F 46,38 N 8,04 S 4,60

Obtenido

C 30,97 H 3,15 F 46,31 N 7,98 S 4,51

Ejemplo 3b

complejo de Gd de 2,6-N,N -bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil-piperazin)-amida

Se disuelven 10g (14,36mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3a, 3,34g(29mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,54g (mmol) de cloruro de litio y 18,26g (29mmol) de complejo de

Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-11)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 12,38g (60 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18) Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 19,02g (69% del rend teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua 11,3%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 35,03 H 4,04 F 16,82 N 10,21 S 1,67 Gd 16,38

Obtenido

C 34,96 H 4,13 F 16,74 N 10,16 S 1,61 Gd 16,33

Ejemplo 4a

éster metílico del ácido 2-[4-(éster etílico del ácido 3-oxapropiónico)]-fenilacético

A 200g (1,204mol) de éster metílico del ácido 4-hidroxifenilacético, 212g (2mol) de carbonato de sodio en 2000ml de acetona se agregan 233,8g (1,4mol) de éster etílico del ácido 2-bromoacético y se lleva a reflujo durante 5 horas Se retira el sólido por filtración y se concentra al vacío hasta secar El residuo se somete a cromatografía en

gel de sílice

(Eluyente n-hexano/acetato de etilo= 15 1) Se obtienen 288,5g (95% del rend teórico) de un aceite incoloro

Análisis elemental

Calculado C 61,90 H 6,39

Obtenido C 61,75 H 6,51

Ejemplo 4b

éster metílico del ácido 2-[4-(éster etílico del ácido 3-oxapropiónico)]-fenil-2-bromoacético

A 285g (1,13mol) del compuesto del título del Ejemplo 4a, disuelto en 2000ml de tetracloruro de carbono, se agregan 201g (1,13mol) de N-bromosuccinimida y 100mg de peróxido de dibencilo y se lleva reflujo durante 8 horas Se enfría en baño de hielo, se filtra la succinimida obtenida y el filtrado se concentra al vacío hasta secar El residuo se purifica con gel de sílice (Eluyente -n-hexano/acetona= 15 1) Se obtienen 359,2g (96% del rend teórico) de un aceite incoloro, denso

Análisis elemental

Calculado C 47,28 H 4,57 Br 24,16

Obtenido C 47,19 H 4,71 Br 24,05

Ejemplo 4c

Éster metílico del ácido 2-[4-(éster etílico del ácido 3-oxapropiónico)]fenil-2-[1-(1,4,7,10-tetraazaciclododecan-7-il)acético

A 603g (3,5mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano en 6000ml de cloroformo se agregan 350g (1,057mol) del compuesto del título del Ejemplo 4b y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se extrae 3 veces con 3000ml de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta secar. El residuo se usa en la siguiente reacción (3d) sin otra purificación. Se obtienen 448g (cuantitativo) de un aceite denso.

Análisis elemental

Calculado	C 59,70	H 8,11	N 13,26
Obtenido	C 59,58	H 8,20	N 13,18

Ejemplo 4d

Ácido 2-[4-(3-oxapropiónico)]-fenil-2-[1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]-acético

Se disuelven 445g (1,053mol) del compuesto del título del Ejemplo 4c y 496g (5,27mol) de ácido cloroacético en 4000ml de agua. Se ajusta el pH con solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% a un valor de 10. Se calienta a 70°C y se mantiene el valor del pH en 10 agregando solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%. Se agita durante 8 horas a 70°C. A continuación se ajusta hasta un valor del pH de 13 y se lleva a reflujo durante 30 minutos. La solución se enfría en baño de hielo y se ajusta a un valor del pH 1 agregando ácido clorhídrico concentrado. Se concentra al vacío hasta secar. El residuo se toma en 4000ml de metanol y se agita.

se agita durante 1 hora a temperatura ambiente Se filtra para separar de la sal obtenida (cloruro de sodio), se concentra el filtrado hasta secar y se purifica el residuo con gel de sílice RP-18 (Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo)

Se obtienen 403g (69% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 10,2%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado	C 51,98	H 6,18	N 10,10
Obtenido	C 51,80	H 6,31	N 10,01

Ejemplo 4e

Complejo de Gd del ácido 2-[4-(3-oxapropiónico)]-fenil-2-[1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-11]-acético

A 400g (721,3mmol) del compuesto del título del Ejemplo 4d en 2000ml de agua se agregan 130,73g (360,65mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C La solución se filtra y el filtrado se seca por congelación

Se obtienen 511g (cuantitativo) de un sólido amorfo

Contenido de agua 11,0%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado	C 40,67	H 4,41	Gd 22,19	N 7,98
Obtenido	C 40,51	H 4,52	Gd 22,05	N 8,03

Ejemplo 4f

Sal disódica de complejo di-Gd de 2,6-N,N -bis{2-[4-(3-oxapropionil)-fenil]-2-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]acético}-lisin-[4-perfluorooctil-sulfonil]-piperazin]-amida

Se disuelven 10g (14,36mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3a 3,45g (30mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,54g (60mmol) de cloruro de litio y 21,26g (30mmol) del compuesto del título del Ejemplo 4e calentando ligeramente en 250ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 16,51g (80mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 2000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y luego se purifica por cromatografía(gel de sílice RP-18) Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se disuelve en poca agua, se ajusta con hidróxido de sodio hasta un valor del pH 7,4 y se seca por congelación

Se obtienen 21,02g (69% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,2%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 37,36 H 3,66 F 15,22 Gd 14,82 N 7,92 Na 2,17 S 1,51

Obtenido

C 37,28 H 3,74 F 15,14 Gd 14,75 N 8,03 Na 2,23 S 1,46

Ejemplo 5a

2,6-N,N -bis[6-metilcarbonil-3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico bis(éster terbutílico)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 10g (14,36mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3a, 18,53g (30mmol) de bis(éster terbutílico) del ácido 3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil)-6-carboximetil-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico y 3,45g (30mmol) de N-hidroxisuccinimida disuelta en 150ml de dimetilformamida se agregan, a 0°C, 10,32g (50mmol) N,N-diciclohexil-carbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0°C, luego durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separar de la urea resultante, el filtrado se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/etanol= 20/1). Se obtienen 19,60g (72% del rendimiento teórico) de un aceite denso.

Análisis elemental

Calculado	C 49,41	H 6,75	F 17,03	N 7,39	S 1,69
Obtenido	C 49,35	H 6,82	F 16,92	N 7,32	S 1,62

Ejemplo 5b

2,6-N,N-bis [Sal sódica del complejo de Gd de 6-metilcarbonil-3,9-bis(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecan-dicarboxílico-1-carboxi-11-carboxilato-lisin-[1-(4-

perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 15g (7,91mmol) del compuesto del título del ejemplo 5a en 50ml de cloroformo y se agregan 200ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y el residuo se disuelve en 150ml de agua. Se agregan 2,87g (7,91mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se ajusta hasta un pH 7,4 con hidróxido de sodio 2N. La solución se concentra al vacío hasta secar y se purifica con RP-18. Eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo.

Se obtienen 8,11g (57% del rend. teórico) de un sólido incoloro amorfo.

Contenido de agua 9,6%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 30,70 H 3,08 Gd 17,48 N 7,78 Na 2,56 S 1,78

Obtenido

C 30,58 H 3,19 Gd 17,42 N 7,71 Na 2,68 S 1,72

Ejemplo 6a

6-N-benciloxycarbonil-2-N-[6-carboximetil-3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico-bis(éster terbutílico)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 20g (24,08mmol) del compuesto del tí-

tulo del Ejemplo 1e, 14,88g (24,08mmol) de bis(éster terbutílico) del ácido 3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil)-6-carboximetil-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico y 2,88g (25 mol) de N-hidroxisuccinimida disueltas en 100ml de dimetilformamida se agregan a 8,25g (40mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida a 0°C Se agita durante 3 horas a 0°C, luego durante la noche a temperatura ambiente Se filtra para separarlo de la urea resultante, el filtrado se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/etanol= 20 1) Se obtienen 27,21g (79% del rend teórico) de un aceite denso

Análisis elemental

Calculado	C 47,03	H 5,64	F 22,58	N 6,85	S 2,24
Obtenido	C 46,94	H 5,58	F 22,65	N 6,84	S 2,31

Ejemplo 6b

bis(éster terbutílico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 2-N-[metilcarbonil-3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil)-3,6,9-triazaundecan-1,11dicarboxílico

Se disuelven 25g (17,48mmol) del compuesto del título del ejemplo 6a en 350ml de etanol y se agregan 5g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 22,66g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado C 44,48 H 5,75 F 24,92 N 7,56 S 2,47

Obtenido C 44,59 H 5,81 F 25,03 N 7,46 S 2,52

Ejemplo 6a

Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[6-metilcarbonil-3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico bis(éster terbutílico)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-pipe-razin]-amida

Se disuelven 20g(15,43mmol) del compuesto del título del ejemplo 6b, 1,78g (15,43mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,48g (35mmol) de cloruro de litio y 9,72g(15,43mmol) de complejo de Gd de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentánico, calentando ligeramente en 150ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 5,16g (25mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se echa la solución en 2500ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se separa por filtración y a continuación se purifica por cromatografía en gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 22,94g(78 % del rendimiento teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 7,9%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 42,22 H 5,29 F 16,95 Gd 8,25 N 8,82 S 1,68

Obtenido

C 42,15 H 5,41 F 16,87 Gd 8,13 N 8,70 S 1,60

Ejemplo 6d

Sal sódica del complejo di-Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-yl-pentanoil)]-2-N-[6-metilcarbonil-3,9-bis(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecandicarboxílico-carboxi-11-carboxilato-z]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 20g(10,49mmol) del compuesto del título del ejemplo 6c en 200ml de ácido trifluoroacético. Se agita 60 minutos a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y el residuo se disuelve en 150ml de agua. Se agregan 1,90g(5,25mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se ajusta a pH 7,4 con soda cáustica. La solución se concentra al vacío hasta secar y se purifica con gel de sílice RP-18 (Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Se obtienen 11,89g (61% del rend teórico) de un sólido amorfo incoloro.

Contenido de agua 10,2%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 32,97 H 3,47 F 17,39 Gd 16,93 N 9,05 Na 1,24 S 1,73

Obtenido

C 32,90 H 3,53 F 17,31 Gd 16,87 N 8,92 Na 1,33 S 1,67

Ejemplo 7a

Éster terbutílico del ácido 5,6-bis(benciloxi)-3-oxa-hexánico

Se disuelven 100g (376,2mmol) de 1,2-di-O-bencil-glicerina [preparada según Chem Phys Lipids (1987), 43(2), 113-27] y 5g de sulfato ácido de tetrabutilamonio en una mezcla de 400ml de tolueno y 200ml de hidróxido de sodio al 50%. Se agregan 78g (400mmol) de éster terbutílico del ácido 2-bromoacético gota a gota durante 30 minutos a 0°C, y a continuación se agita durante 3 horas a 0°C. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente n-hexano/acetona= 20/1).

Se obtienen 133,4g (94% del rend. teórico) de un aceite incoloro.

Análisis elemental

Calculado C 71,48 H 7,82

Obtenido C 71,61 H 7,92

Ejemplo 7b

Ácido 5,6-bis(benciloxi)-3-oxa-hexánico

Se disuelven 130g (336,4mmol) del compuesto del título del ejemplo 7a en 200ml de diclorometano y se agregan 100ml de ácido trifluoroacético a 0°C. Se agita durante 4 horas a

temperatura ambiente y luego se concentra hasta secar El residuo se cristaliza con pentano/dietiléter

Se obtienen 102,2g (92 % del rend teórico) de un sólido ceroso

Análisis elemental

Calculado C 69,07 H 6,71

Obtenido C 69,19 H 6,82

Ejemplo 7c

Complejo de Gd de 6-N-benciloxycarbonil-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida,

Se disuelven 50g (60,20 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c, 6,93g (60,20mmol) de N-hidroxisuccinimida, 5,09g (120mmol) de cloruro de litio y 37,91g (60,20mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilo, calentando ligeramente en 400ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 20,63g (100mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se echa la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y luego se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 75,53g (87% del rend teórico) de un sólido in-

coloro

Contenido de agua 10,1 %

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

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

Obtenido

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

Ejemplo 7d

Complejo de Gd de 2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 70g (48,53mmol) del compuesto del título del ejemplo 7c en 500ml de agua/100ml etanol y se agregan 5g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 63,5g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Contenido de agua 9,8%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

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

Obtenido

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

Ejemplo 7e

Complejo de Gd de 6-N-[5,6-bis(benciloxi)-3-oxahexanoil]-2-

N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida,

Se disuelven 10g(7,64mmol) del compuesto del título del ejemplo 7d, 3,30g(10mmol) del compuesto del título del ejemplo 7b, 0,85g(20mmol) de cloruro de litio y 1,15g (10mmol) de N-hidroxisuccinimida calentando ligeramente en 150ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 3,10g(15mmol) de N,N - dimetilcarbodiimida y se agita durante 8 horas a temperatura ambiente La solución de reacción se vierte en 2000ml de acetona y el precipitado resultante se aísla y se purifica con gel de sílice RP-18(Eluyente gradiente de agua/eta-nol/acetonitrilo)

Se obtienen 11,14g (90% del rend teórico) de un sólido incoloro amorfo

Contenido de agua 4,3%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 41,51 H 4,29 F 19,93 N 7,78 Gd 9,70 S 1,98

Obtenido

C 41,45 H 4,38 F 19,84 N 7,70 Gd 9,58 S 1,90

Ejemplo 7f

Complejo de Gd de 6-N-(5,6,-dihidroxi-3-oxahexanoil)-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluoro-

octilsulfonil)-piperazín]-amida

Se disuelven 10g (6,17mmol) del compuesto del título del ejemplo 7e en 200ml de etanol y se agregan 3g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 8,89g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Contenido de agua 3,1%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 35,03 H 3,99 F 22,42 Gd 10,92 N 8,75 S 2,23

Obtenido

C 34,95 H 4,12 F 22,30 Gd 10,78 N 8,71 S 2,18

Ejemplo 8a

6-N-benciloxycarbonil-2-N-[5,6-bis(benciloxi)-3-oxahexanoil]-lisín-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazín]-amida

A una solución de 20g (24,08mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c, 9,91g (30mmol) del compuesto del título del ejemplo 7b y 3,45g (30mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 100ml de dimetilformamida, se agregan 9,28g (45mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida a 0°C Se agita durante 3 horas a 0°C, luego durante la noche a temperatura ambiente Se filtra para separarlo de la urea resultante, el filtrado se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatogra-

fía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/etanol= 20 1)
Se obtienen 24,50g (89% del rend teórico) de un aceite den-
so

Análisis elemental

Calculado

C 47,29 H 4,14 F 28,26 N 4,90 S 2,81

Obtenido

C 47,14 H 4,26 F 28,17 N 4,91 S 2,69

Ejemplo 8b

2-N-(5,6-dihidroxi-3-oxahexanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 20g (17,5mmol) del compuesto del título del ejemplo 8a en 300ml de etanol y se agregan 5g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 17,65g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 44,05 H 4,10 F 32,02 N 5,55 S 3,18

Obtenido

C 43,96 H 4,21 F 31,94 N 5,48 S 3,24

Ejemplo 8c

Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-

il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 15g (14,87mmol) del compuesto del título del ejemplo 8b 1,73g (15mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,27g (30mmol) de cloruro de litio y 9,48g (15mmol) de complejo de Gd de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido 1,4,7-tris-etilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentánico, calentando ligeramente en 100ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 5,16g 25mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y luego se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 1500ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18)

Eluyente Gradiente de agua/etanol/acetonitrilo)

Se obtienen 19,28g (80% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 10,3%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 41,51	H 4,29	F 19,93	Gd 9,70	N 7,78	S 1,98
---------	--------	---------	---------	--------	--------

Obtenido

C 41,37	H 4,40	F 19,88	Gd 9,58	N 7,67	S 1,85
---------	--------	---------	---------	--------	--------

Ejemplo 9a

6-N-benciloxycarbonil-2-N-[2,6-N,N -bis(benciloxycarbonil)-lisil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 20g(24,08mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c y 2,53g(25mmol) de trietilamina en 200ml de tetrahidrofurano (THF) y se agregan 14,46g (27mmol) de di-N,N -Z-lisinparanitrofenoléster Se agita durante 5 horas a 50°C Se concentra al vacío hasta secar y el residuo se somete a cromatografía con gel de sílice

Eluyente diclorometano/metanol= 20 1 Se obtienen 28,07g (95% del rend teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 46,99 H 4,19 F 26,32 N 6,85 S 2,61

Obtenido

C 47,08 H 4,32 F 26,21 N 6,75 S 2,54

Ejemplo 9b

Tribromhidrato de 2-N-(lisil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 25g (20,37mmol) del compuesto del título del ejemplo 9a se agregan 100ml de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (48%) y se agita durante 2 horas a 40°C Se enfría a 0°C, se agregan gota a gota 1500ml de éster dietílico y se retira por filtración el sólido resultante Después de secar al vacío (60°C) se obtienen 21,52g (99% del rend teórico) de un sólido cristalino de coloración ligeramente amarilla

Análisis elemental

Calculado

C 27,01 H 3,40 Br 22,46 F 30,26 N 7,87 S 3,00

Obtenido

C 26,92 H 3,53 Br 22,15 F 30,14 N 7,69 S 2,87

Ejemplo 9c

Complejo de tri-Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[2,6-N,N -bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 31,49g (50mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)pentánico, 6,91g (60mmol) de N-hidroxisuccinimida y 4,24g (100mmol) de cloruro de litio en 350ml de dimetilsulfóxido calentando ligeramente A 10°C se agregan 16,51g (80mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 10°C A esta mezcla se agregan 10g(9,37mmol) del compuesto del título del ejemplo 9b y 3,03g(30mmol) de trietilamina y se agita 12 horas a 60°C Se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte la mezcla en 3000ml de acetona El precipitado resultante se retira por filtración y se purifica con gel de sílice RP-18(Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 16,7g(67% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 7,9 %

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 36,58 H 4,43 F 12,14 Gd 17,74 N 11,06 S 1,14

Obtenido

C 36,47 H 4,54 F 12,03 Gd 17,65 N 10,95 S 1,21

Ejemplo 10a

1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

A 18,13g (68,1mmol) de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecánico y 30g (68,1mmol) de 1,7-di-Z-cicleno preparado según Z Kovacs y A D Sherry, J Chem Soc Chem Commun (1995), 2, 185, en 300ml de tetrahidrofurano, se agregan 24,73g (100 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) a 0°C y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/metanol= 20/1). Se obtienen 19,13g (42% del rend teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado C 61,03 H 7,61 N 8,13

Obtenido C 60,92 H 7,75 N 8,04

Ejemplo 10b

1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahehexadecanoil)-10-(2H,2H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecanoil)-

1,4,7, 10-tetra-azaciclododecano

A 18g (26,91mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10a y 14,05g (26,91mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecánico, preparado según DE 19603033, en 300ml de tetrahidrofurano, se agregan 12,36g (50mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolina-1-carboxílico) 0°C y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/metanol= 20/1). Se obtienen 21,51g (67% del rend. teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado C 47,32 H 4,82 F 27,07 N 4,70

Obtenido C 47,26 H 5,01 F 26,94 N 4,59

Ejemplo 10c

1-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-7-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano

Se disuelven 20g (16,77mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1d en 200ml de etanol y se agregan 2,5g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar. Se obtienen 15,5g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado C 40,27 H 4,90 F 34,93 N 6,06

Obtenido C 40,15 H 4,99 F 34,87 N 5,94

Ejemplo 10d

Complejo de Gd de 1,7-bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-yl)]-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-10-(2H,2H,4H,4H,5H,5H,-3-oxaperfluorotridecanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 15g (16,22mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10c, 4,60g(40mmol) de N-hidroxisuccinimida, 3,39g (80mmol) de cloruro de litio y 25,19g (40mmol) de complejo de Gd 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-yl)pentánico, calentando ligeramente en 300ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 24,73g (100mmol) de EEDQ y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se echa la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía en gel de sílice RP-18 Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo

Se obtienen 19,86g (57 % del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,3 %

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 38,58 H 4,74 F 15,04 Gd 14,64 N 9,13

Obtenido

C 38,47 H 4,91 F 14,95 Gd 14,57 N 9,04

Ejemplo 11a

1-[(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3,5-dinitrobenzoico

A 20g (35,2 mmol) perfluorooctilsulfonilpiperazina y 8,1g (80mmol) de trietilamina, disueltos en 200ml de diclorometano se agrega gota a gota a 0°C una solución de 8,76g (38mmol) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo en 55ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a 0°C Se agregan 200ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita 5 minutos a temperatura ambiente La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta secar El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/acetona= 15 1) Se obtienen 24,96g (93% del rend teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 29,35 H 1,45 F 42,37 N 7,35 S 4,21

Obtenido

C 29,28 H 1,61 F 42,15 N 7,25 S 4,15

Ejemplo 11b

[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3,5-diaminobenzoico

Se disuelven 20g (26,23mmol) del compuesto del título

del Ejemplo 11a en 400ml de etanol y se agregan 6g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 18,43g (cuantitativo) de un sólido color crema

Análisis elemental

Calculado

C 32,49 H 2,15 F 45,98 N 7,98 S 4,57

Obtenido

C 32,29 H 2,35 F 45,69 N 7,81 S 4,40

Ejemplo 11c

Complejo de Gd de [1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3,5-N,N -bis-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-benzoico

Se disuelven 10g (14,24mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11b, 3,45g (30mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,54g (60mol) de cloruro de litio y 18,89g (30mmol) de complejo de Gd 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentánico, calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido Se agregan 10,32g (50mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida a 10°C y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 2000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica

por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 19,74g (72% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,8%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 35,55 H 3,72 F 16,77 Gd 16,33 N 10,18 S 1,67

Obtenido

C 35,48 H 3,84 F 16,58 Gd 16,24 N 10,07 S 1,58

Ejemplo 12

a) Éster terbutílico del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanocarboxílico

Se disuelven 25,0g (53,8mmol) 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-decanol [fabricado comercialmente por la empresa Lancaster] en 250ml de tolueno absoluto y se mezcla a temperatura ambiente con una cantidad catalítica (aprox 0,75 g) de sulfato ácido de tetra-n-butilamonio Luego se agrega a 0°C un total de 7,55g (134,6mmol, 2,5 equiv con respecto al componente alcohol usado) de polvo de hidróxido de potasio en partículas finas, seguido de 15,73g (80,7mmol, 1,5 equiv con respecto al componente alcohol usado) de éster ter-butílico del ácido bromoacético y se sigue agitando otras 2 horas a 0°C La solución de reacción así obtenida se sigue agitando otras 12 h a temperatura ambiente y a los fines de la elaboración se mezcla con un total de 500ml de acetato de etilo y

250ml de agua Se separa la fase orgánica y se lava dos veces con agua Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se aspira de la sal y se elimina el solvente al vacío El residuo oleoso restante se purifica con gel de sílice, usando acetato de etilo/hexano(1 10) como eluyente Se obtienen 26,3 g(84,6% del rend teórico) del compuesto del título mencionado más arriba en forma de aceite incoloro y muy viscoso

Análisis elemental

Calculado	C 33,23	H 2,61	F 55,85
obtenido	C 33,29	H 2,61	F 55,90

b) Ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanocarboxílico

Se suspenden 20,0g (34,58mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12a en 200ml de una mezcla consistente en metanol e hidróxido de sodio 0,5M en una relación de 2 1 mientras se agita a temperatura ambiente y a continuación se calienta a 60°C Después de un tiempo de reacción de 12 h a 60°C se neutraliza la mezcla de reacción ahora transparente, para la elaboración mezclándola con resina intercambiadora de cationes Amberlite® IR 120 (forma H⁺), se absorbe para retirarlo del intercambiador y el filtrado acuoso metanólico así obtenido se aspira al vacío hasta secar El residuo oleoso amorfo obtenido se purifica con gel de sílice usando acetato de etilo/n-hexano 1 3 como eluyente

Se obtienen 16,0g (88,6% d Th) del compuesto del título

mencionado más arriba en forma de aceite incoloro, muy viscoso

Análisis elemental

Calculado C 27,60 H 1,35 F 61,85

Obtenido C 27,58 H 1,36 F 61,90

c) Complejo di-Gd de 1,7-bis{[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan}-dietilentriamina

Se disuelven 2,48g [(3,94mmol), 2,05 equivalentes molares referidos a la dietilentriamina utilizada] del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descrito en el Ejemplo 31h de la Solicitud de Patente DE 197 28 954 C1 y 167mg de cloruro de litio anhidro (3,94mmol) a 40°C en 40ml de dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y se mezcla a esta temperatura con un total de 453mg (3,94mmol) de N-hidroxisuccinimida. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se mezcla la solución de reacción así obtenida con 814mg (3,946mmol) de N,N -diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La suspensión de la sustancia de ensayo activa obtenida se disuelve luego con 198,3mg (1,92mmol) de dietilentriamina en 5ml de dimetilsulfóxido absoluto, se mezcla y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A los fines de la elaboración, la mezcla de reacción se mezcla con suficiente acetona hasta que precipita

totalmente el compuesto del título mencionado más arriba, el precipitado se aspira, se seca, se recoge en agua, se separa de la dimetilurea insoluble por filtración y el filtrado se desaliniza sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (corte a 3000Da) y se purifica eliminando componentes de baja molecularidad. Luego se seca la parte retenida por congelación. Se obtienen 1,85g (72,7% del rend. teórico) como liofilizado incoloro.

Contenido H₂O (Karl-Fischer) 3,89%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado C 38,03 H 5,24 N 13,73 Gd 23,71

Obtenido C 37,98 H 5,20 N 13,69 Gd 23,78

d) complejo di-Gd de 1,7-bis{[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5- α -pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan}-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoil)dielilen-triamina

En una solución de 3,23g (2,44mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12c en una mezcla de 30ml de dimetilsulfóxido y 3ml de tetrahidrofurano, se agregan gota a gota a 50°C y bajo atmósfera de nitrógeno 1,27g (2,44mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12b, disuelto en una mezcla de 15ml de tetrahidrofurano y 15ml de dimetilsulfóxido. A continuación se agregan por porciones, a 0°C, un total de 1,80g (3,66mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante la noche a temperatura

ambiente La solución de reacción obtenida luego se mezcla con suficiente acetona hasta que precipita completamente el compuesto del título mencionado más arriba, se aspira el precipitado, se seca, se recoge en agua, se eliminan por filtración los componentes insolubles y el filtrado se filtra sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (corte a 3000Da), lo cual no solamente sirve para la completa desalinización, sino también para purificar el compuesto del título de componentes de baja molecularidad A continuación se seca por congelación la parte retenida

Se obtienen 3,54g (79,4 % del rend teórico) en forma de liofilizado incoloro

Contenido H₂O (Karl-Fischer) 5,87%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 35,43 H 4,07 N 9,95 F 17,64 Gd 17,18

obtenido

C 35,42 H 4,01 N 9,89 F 17,67 Gd 17,18

Ejemplo 13

a) 2-N-trifluoracetil-6-N-benciloxycarbonil-L-lisina

Se disuelven 100,0g (356,7mmol) de 6-N-benciloxycarbonil-L-lisina en una mezcla de 1000ml de éster etílico del ácido trifluoroacético y 500ml de etanol y se agita 24 horas a temperatura ambiente Se concentra hasta secar y el residuo se cristaliza con éter diisopropílico

Se obtienen 128,9g (96% del rend teórico) de un polvo cristalino incoloro

Punto de fusión 98,5°C

Análisis elemental

Calculado	C 51,07	H 5,09	N 7,44	F 15,14
-----------	---------	--------	--------	---------

Obtenido	C 51,25	H 5,18	N 7,58	F 15,03
----------	---------	--------	--------	---------

b) 2-N-trifluoracetil-6-N-benciloxycarbonil-L-lisín-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida

A 125,0g (332,0mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a) y 188,7g (332,0mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina (preparada según DE 19603033) en 750ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0°C 164,2g (0,664mmol) de EEDQ éster etílico del ácido (2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice

(Eluyente diclorometano/metanol= 20 1)

Se obtienen 286,0g (93% del rend teórico) de un sólido incoloro

Punto de fusión 92°C

Análisis elemental

Calculado

C 36,30	H 2,83	N 6,05	F 41,01	S 3,46
---------	--------	--------	---------	--------

Obtenido

C 36,18	H 2,94	N 5,98	F 40,87	S 3,40
---------	--------	--------	---------	--------

c) 6-N-benciloxycarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) -piperazin]-amida

En una solución de 280,0g(302,2 mol) del compuesto del título del Ejemplo 1b) en 2000ml de etanol, se hace pasar gas de amoníaco a 0°C durante una hora. Luego se agita 4 horas a 0°C. Se concentra hasta secar y el residuo se obtiene agitando con agua. Se retira el sólido por filtración y se seca al vacío a 50 °C.

Se obtienen 243,5g (97,0 % del rend teórico) de un sólido amorfo.

Análisis elemental

Calculado

C 37,60	H 3,28	N 6,75	F 38,89	S 3,86
---------	--------	--------	---------	--------

obtenido

C 37,55	H 3,33	N 6,68	F 38,78	S 3,81
---------	--------	--------	---------	--------

d) L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En 1000ml de etanol se disuelven 200,0g (240,8mmol) del compuesto preparado en 13c), se mezcla con 5,0g de catalizador Pearlman (Pd 20%, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que no se observa absorción de hidrógeno. Se aspira el catalizador, se lava prolijamente con etanol (tres veces con aprox 100ml por vez) y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene como aceite muy viscoso y de coloración amarillenta.

Se obtienen 162,5g (96,9 % del rend teórico)

Análisis elemental

Calculado

C 31,04 H 3,04 N 8,05 F 46,38 S 4,60

obtenido

C 31,11 H 3,09 N 8,08 F 46,33 S 4,62

e) 6N-2N-bis(4-(2,3-bis-[N,N-bis(t-butiloxycarbonil-metil)-amino]propil)-fenil)-3-oxa-propionil-L-lisín-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 5,25g(7,72mmol) del ácido(4-(2,3-bis-[N,N-bis(t-butiloximetilcarbonil)-amino]propil)fenil)-3-oxa-propiónico y 781,0mg(7,72mmol) de trietilamina en 50ml de cloruro de metileno A -15°C se agrega gota a gota una solución de 1,16g(8,5mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 10ml de cloruro de metileno en el curso de 5 minutos y se agita otros 20 minutos a -15°C A continuación se enfría la solución a -25°C y se agrega gota a gota una solución de 2,68g(3,86mmol) del compuesto del título del Ejemplo 13d y 2,12g(21,0mmol) de trietilamina, en 70ml de tetrahidrofurano en el curso de 30 minutos y se agita enseguida otros 30 minutos a -15°C y luego durante la noche a temperatura ambiente Para la elaboración se aspira el solvente al vacío y el residuo oleoso restante se toma en 250ml de cloroformo Se extrae la fase de cloroformo dos veces con 100ml de solución de cloruro de amonio acuoso al 10% por vez, se

seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente cloruro de metileno/etanol= 20/1)

Se obtienen 5,37g (68,8% del rendimiento teórico) de un aceite incoloro y muy denso

Análisis elemental

Calculado

C 52,27 H 6,43 N 5,54 F 15,97 S 1,59

obtenido

C 52,22 H 6,51 N 5,49 F 15,99 S 1,63

f) Sal octasódica de 6N-2N-bis-{4-[2,3-bis-N,N-bis(metilcarboxilato)-amino]propil}-fenil)-3-oxapropionil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 5,0g (2,47mmol) del compuesto del título del Ejemplo 13e) en 60ml de diclorometano absoluto. A continuación se mezcla gota a gota, a 0°C, con un total de 75ml de ácido trifluoroacético. Después de un tiempo de reacción de 12 horas a temperatura ambiente se concentra al vacío hasta secar. El residuo que queda se mezcla con 100ml de agua y se vuelve a aspirar al vacío hasta secar. El residuo así obtenido se disuelve en 200ml de agua destilada y la solución acuosa de producto del compuesto del título mencionado más arriba se extrae dos veces con 60ml de dietiléter por vez. La solución acuosa del producto resultante se lleva a

un volumen total de 300ml agregando agua, se filtra para eliminar los componentes insolubles y el filtrado se filtra con una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (corte a 3000Da), lo cual no solamente desaliniza completamente el compuesto, sino que sirve para purificarlo, eliminando los componentes de baja molecularidad. La parte retenida se lleva a un volumen total de 200ml con agua y a continuación se ajusta el pH de esta solución con hidróxido de sodio 15% a 10,0. A continuación, la solución básica, acuosa del producto se seca por congelación.

Se obtienen 4,0g (92,8% del rend teórico) del compuesto del título en forma de la sal octasódica, como liofilizado amorfo.

Contenido de agua 5,37%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 38,46 H 3,28 N 6,41 F 18,47 S 1,83 Na 10,52

obtenido

C 38,42 H 3,31 N 6,39 F 18,51 S 1,87 Na 10,38

g) Sal tetrasódica del complejo de dimanganeso de 6N-2N-bis-{4-[2,3-bis(N,N-bis(carboximetil)-amino)-propil]-fenil}-3-oxa-propionil-L-lisín-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 1,94g (1,11mmol) del compuesto del título del Ejemplo 13f) en 100ml de agua destilada y la solución

resultante se lleva a un pH 4,0 mezclando ácido clorhídrico acuoso 1M. Ahora se mezcla a 80°C, por porciones, con 0,25g (2,22mmol) de carbonato manganeso-II. A continuación se lleva a reflujo la solución de reacción así obtenida durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el valor del pH de la solución acuosa del producto se ajusta a pH 7,2 por agregado de hidróxido de sodio 1N mientras se agita vigorosamente y se desaliniza y purifica de componentes de baja molecularidad con una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (corte a 3000Da). A continuación se seca el residuo retenido por congelación.

Se obtienen 1,80g (92,0% del rend. teórico) del compuesto del título en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H₂O (Karl-Fischer) 7,28

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 38,07 H 3,25 F 18,28 Mn 6,22 N 6,34 Na 5,20 S 1,81

Obtenido

C 38,01 H 3,29 F 18,29 Mn 6,21 N 6,36 Na 5,28 S 1,78

Ejemplo 14

a) 6-N-(benciloxycarbonil)-2-N-[(N-pteroyl)-L-glutaminil]-
lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 20g (45,31mmol) de ácido fólico en 300ml de dimetilsulfóxido y se agregan a 10°C, 9,49g (46mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida. Se agita durante la noche a temperatura

ambiente A esta mezcla se agregan 29,1g(35mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c y 20ml de piridina y se agita durante 3 horas a 50°C Se enfría a temperatura ambiente y se agrega una mezcla de 1500ml de dietiléter/1500ml de acetona El precipitado resultante se retira por filtración y se purifica con (RP-18) (Eluyente= gradiente de agua/etanol/tetrahidrofurano) Se obtienen 21,59g(38% del rendimiento teórico), de un sólido amarillo

Contenido de agua 2,1%

Análisis elemental (Calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 43,10 H 3,54 F 25,76 N 11,29 S 2,56

Obtenido

C 43,02 H 3,62 F 25,68 N 11,21 S 2,48

b) 2-N-[(N-pteroyl)-L-glutaminil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida

A 20g (15,95mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14a se agregan 200ml de ácido bromohídrico en ácido acético glacial (48%) y se agita durante 2 horas a 40°C Se enfría a 0°C, se agregan gota a gota 2000ml de dietiléter y el sólido resultante se retira por filtrado Después de secar al vacío (60°C) se obtienen 18,96g (99% del rendimiento teórico) de un sólido cristalino de color amarillo

Análisis elemental

Calculado

C 37,01 H 3,27 Br 6,65 F 26,90 N 12,83 S 2,67

Obtenido

C 36,91 H 3,42 Br 6,31 F 29,75 N 12,72 S 2,56

c) complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[(N-pterolil)-L-glutaminil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 0,92g (8mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,68g(16mol) de cloruro de litio y 5,04g(8mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-1,4,7-10-tetraazaciclododecano calentando ligeramente en 80ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 2,06g(10 mol) de N,N-dimetilcarbodiimida y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente A esta solución de reacción se agregan 5g (4,16 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14b y 10ml de piridina Se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 1000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y luego se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18), Eluyente gradiente de agua/etanol/aceto-nitrilo Se disuelve en poco agua, se ajusta el valor del pH con hidróxido de sodio a 7,4 y se seca por congelación

Se obtienen 3,87g (53% del rend teórico) de un sólido amarillo

Contenido de agua 5,8%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 38,36 H 3,74 F 18,42 Gd 8,97 N 12,78 Na 1,31 S 1,83

Obtenido

C 38,28 H 3,85 F 18,33 Gd 8,85 N 12,69 Na 1,42 S 1,75

Ejemplo 15

a) 6-N-benciloxycarbonil-2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecanoil)-
lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 50g (60,20mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c y 7,10g (70mmol) de trietilamina, disuelta en 350ml de diclorometano, se agregan gota a gota, a 0°C una solución de 16,85g (70mmol) cloruro de ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecánico en 50ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a 0°C Se agregan 200ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita 5 minutos a temperatura ambiente La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/acetona= 15 1)

Se obtienen 30,94g (92% del rend teórico) de un aceite denso, incoloro

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 40,63 H 4,19 F 31,21 N 5,41 S 3,10

Obtenido

C 40,75 H 4,08 F 31,29 N 5,58 S 3,25

b) 2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]amida

Se disuelven 53,96g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 15a en 500ml de etanol y se agregan 6g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 43,0g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Analisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 36,01 H 4,14 F 35,86 N 6,22 S 3,56

Obtenido

C 27,60 H 5,13 F 39,09 N 6,68 S 3,81

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-11)]-2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 21,84g(24,25mmol) del compuesto del título del Ejemplo 15b, 2,79g(24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50mmol) de cloruro de litio y 15,27g(24,25mmol) de complejo de Gd del ácido 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-11)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g(40mmol) de N,N-

diciclohexil-carbodiimida y luego se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos. El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18).

Eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo. Se obtienen 28,21g (81 % del rend. teórico) de un sólido incoloro.

Contenido de agua: 11,0%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 36,53	H 4,33	F 21,36	N 8,34	S 2,12	Gd 10,40
---------	--------	---------	--------	--------	----------

Obtenido

C 31,74	H 4,98	F 22,39	N 8,69	S 2,15	Gd 10,87
---------	--------	---------	--------	--------	----------

Ejemplo 16

a) 6-N-benciloxycarbonil-2-N-(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 50g (60,20mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c y 7,10g (70mmol) de trietilamina, disueltos en 250ml de tetrahidrofurano seco, se agregan gota a gota a 50°C, una solución de 7,338 (60mmol) propansultona en 50ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 horas a 60°C. Se agregan 200ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita 5 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se vaporiza al vacío hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice.

(Eluyente diclorometano/acetona= 15 1) Se obtienen 45,168 (79% del rend teórico) de un aceite denso, incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 36,56 H 3,49 F 33,90 N 5,88 S 6,73

Obtenido

C 36,72 H 3,35 F 33,79 N 5,78 S 6,75

b) 2-N-(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 49,68g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 16a en 500ml de etanol y se agregan 6g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 42,69g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 30,81 H 3,32 F 39,46 N 6,84 S 7,83

Obtenido

C 30,64 H 4,1 F 39,29 N 6,68 S 7,89

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 19,85g (24,25mmol) del compuesto del título

del Ejemplo 16b, 2,79g (24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) de cloruro de litio y 15,27g (24,25mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-yl)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y luego se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 28,13g (81% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,0%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 33,27 H 3,70 F 22,36 N 8,73 S 4,44 Gd 10,89

Obtenido

C 32,41 H 3,88 F 22,49 N 8,69 S 4,35 Gd 10,97

Ejemplo 17

a) 6-N-benciloxycarbonil-2-N,N-bis(propil-3-sulfónico)-
lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 50g (60,20mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c y 12,14g (120mmol) de trietilamina, diluida en 250ml de tetrahidrofurano seco se agregan gota a gota, a 50°C, una

solución de 14,65g (120mmol) de 1,3-propansulfona en 100ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 horas a 60°C Se agregan 400ml de ácido clorhídrico acuoso al 5%, se agita 5 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con cloruro de sodio, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se vaporiza al vacío hasta secar El residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/acetona= 15 1) Se obtienen 52,24g (81% del rendimiento teórico) de un aceite denso, incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 35,76 H 3,66 F 30,05 N 5,21 S 8,95

Obtenido

C 35,75 H 3,55 F 30,19 N 5,08 S 9,04

b) 2-N,N-bis(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida

Se agregan 53,74g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 17a se disuelven en 500ml etanol y 6g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 49,06g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 30,64 H 3,54 F 34,33 N 5,96 S 10,23

Obtenido

C 30,69 H 3,71 F 34,19 N 6,08 S 10,38

c) Sal disódica del complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris-metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N,N-bis(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 38,76g (24,25mmol) del compuesto del título del Ejemplo 17b, 2,79g (24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) de cloruro de litio y 15,27g (24,25mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclodecano calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua etanol/acetonitrilo) Se obtienen 31,63g (81% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,0%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 32,07 H 3,57 F 20,06 N 7,83 S 5,97 Gd 9,76 Na 2,86

Obtenido

C 31,94 H 3,48 F 20,19 N 7,69 S 5,85 Gd 9,87 Na 2,99

Ejemplo 18

a) 5-benciléster del ácido N-trifluoracetil-L-glutámico

Se disuelven 100g (421,5mmol) de 5-benciléster del ácido L-glutámico en una mezcla de 1000ml de éster etílico del ácido trifluoroacético/500ml de etanol y se agitan 24 horas a temperatura ambiente. Se vaporiza hasta secar y se cristaliza el residuo con éter diisopropílico.

Se obtienen 140,47g (96% del rend. teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental

Calculado C 50,46 H 4,23 F 17,10 N 4,20

Obtenido C 51,35 H 4,18 F 17,03 N 4,28

b) N-bis(2-hidroxietil)-amida del éster 5-bencilico del ácido 2-N-trifluoroacetil-L-glutámico

A una solución de 24,9g (24,08mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a, 2,53g (24,08mmol) de dietanolamina y 2,77g (24,08mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150ml de dimetilformamida, se agregan a 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida a 0°C. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación, durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separarlo de la urea resultante, el filtrado se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía.

fía en gel de sílice (Eluyente = diclorometano/etanol= 20 1)

Se obtienen 9,11g (90% del rend teórico) de un aceite denso

Análisis elemental

Calculado	C 51,43	H 5,51	F 13,56	N 6,66
-----------	---------	--------	---------	--------

Obtenido	C 51,22	H 5,41	F 13,40	N 6,75
----------	---------	--------	---------	--------

c) N-bis(2-hidroxietil)-monoamida del ácido N-trifluoracetil-L-glutámico

Se disuelven 21,92g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18b en 500ml de etanol y se agregan 3g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 43,0g (cuantitativo) de un sólido incoloro Análisis elemental

Calculado	C 40,01	H 5,19	F 17,26	N 8,48
-----------	---------	--------	---------	--------

Obtenido	C 39,84	H 5,13	F 17,09	N 8,68
----------	---------	--------	---------	--------

d) Trifluoracetil-L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amida-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 10,968 (33,2mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a y 18,87g (33,2mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina, (preparada de acuerdo con DE 19603033) en 80ml de tetrahidrofurano, se agregan a 16,42g (66,4mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) a 0°C y se agita durante la noche a temperatura ambiente Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente

diclorometano/metanol= 20 1) Se obtienen 30,93g (93% del rend teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 39,61 H 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

Obtenido

C 39,68 H 2,74 F 35,81 N 6,13 S 3,40

e) Ácido L-glutámico de N-bis(2-hidroxietil)-amida-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En una solución de 30,24g (30,22mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18b en 200ml de etanol, se hace pasar gas de amoníaco a 0°C durante una hora. A continuación se agita durante 4 horas a 0°C. Se concentra hasta secar y el residuo se agita con agua. Se retira el sólido por filtración y se seca al vacío (50°C). Se obtienen 26,55g (97% del rend teórico) de un sólido amorfo.

Análisis elemental

Calculado

C 41,12 H 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

Obtenido

C 41,15 H 2,83 F 35,78 N 6,28 S 3,71

f) Complejo de Gd de N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amida-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 211,96g (24,25mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18e, 2,79g (24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) de cloruro de litio y 15,278 (24,25mmol) de complejo de Gd del ácido 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano calentando ligeramente en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-dimetilcarbodi-imida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y luego se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 27,43g (81% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,0%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

Obtenido

C 34,34 H 3,98 F 23,29 N 9,19 S 2,15 Gd 11,07

Ejemplo 19

a) Éster-5-bencílico de N-trifluoracetil-L-glutámico-N-dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)amida

A una solución de 8,03g (24,08mmol) del compuesto del

título del Ejemplo 18a, 3,98g (24,08mmol) de dimetil-bis(1,1-dihidroimetil)-amina y 2,77g (24,08mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C, 8,25g (40mmol) de N,N-dimetilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0°C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separar de la urea resultante, se evapora el filtrado al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/etanol= 20/1).

Se obtienen 110,53g (91% del rendimiento teórico) de un aceite denso.

Análisis elemental

Calculado C 50,00 H 5,66 F 11,86 N 7,18

Obtenido C 50,17 H 5,82 F 11,80 N 7,15

b) Éster-5-bencílico de N-trifluoracetil-L-glutámico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 25,05g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19a en 500ml de etanol y se agregan 6g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar. Se obtienen 20,36g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado C 40,00 H 5,42 F 14,60 N 7,18

Obtenido C 40,10 H 5,53 F 14,69 N 7,28

c) N-trifluoracetil-L-glutámico-N-dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)-amida-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]-amida

A 12,96g (33,2mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19b y 18,87g (33,2mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina, (preparado según DE 19603033) en 800ml de tetrahidrofurano, se agregan 16,42g (66,4mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) a 0°C y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/metanol =20/1). Se obtienen 28,42g (91 % del rend. teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado

C 31,93 H 3,00 F 40,40 N 5,96 S 3,41

Obtenido

C 32,08 H 2,94 F 40,57 N 5,88 S 3,31

d) L-glutámico-N-[dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)]-amida-5-[(1-4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En una solución de 28,41g (30,2mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19c en 200ml de etanol, se hace pasar gas de amoníaco a 0°C durante una hora. A continuación se agita durante 4 horas a 0°C. Se concentra hasta secar y el residuo se agita con agua. Se retira el sólido por filtración y se

seca al vacío (50°C) Se obtienen 24,74g (97% del rendimiento teórico) de un sólido amorfo

Análisis elemental

Calculado

C 32,71 H 3,46 F 38,24 N 6,63 S 3,80

Obtenido

C 32,75 H 3,33 F 38,38 N 6,68 S 3,81

e) Complejo de Gd de 2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-N-[dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)amida]-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Se disuelven 20,48g (24,25mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19d 2,79g(24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) de cloruro de litio y 15,27g (24,25mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, calentando ligeramente, en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía(gel de sílice RP-18,Eluyente Gradiente de agua/eta-nol/acetonitrilo)

Se obtienen 29,05g (83%de la teoría) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,0%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 34,12 H 3,91 F 22,38 N 8,73 S 2,22 Gd 10,90

Obtenido

C 34,24 H 3,98 F 22,39 N 8,69 S 2,15 Gd 10,87

Ejemplo 20

a) Éster-5-bencílico de N-trifluormetilacetil-L-glutámico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 11,06g (33,2mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a y 18,87g (33,2mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina, (preparado según DE 19603033) en 80ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0°C 16,42g (66,4mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/metanol= 20/1). Se obtienen 27,28g (93% del rendimiento teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado

C 35,35 H 2,40 F 43,01 N 4,76 S 3,63

Obtenido

C 35,48 H 2,51 F 42,87 N 4,73 S 3,50

b) 5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del áci-

do N-trifluoracetil-L-glutámico

Se disuelven 21,92g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a en 500ml de etanol y se agregan 3g de catalizador de paladio (10% Pd/C) Se hidrogena a temperatura ambiente Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar Se obtienen 41,37g (cuantitativo) de un sólido incoloro

Análisis elemental

Calculado

C 28,76 H 1,91 F 47,89 N 5,30 S 4,04

Obtenido

C 28,84 H 2,03 F 47,79 N 5,28 S 4,19

c) 5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-trifluoacetil-L-glutámico

A una solución de 24,9g (24,08mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a, 2,53g (24,08mmol) de dietanolamina y 2,77g (24,08mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida Se agita durante 3 horas a 0°C y a continuación durante la noche a temperatura ambiente Se filtra para separar de la urea resultante, el filtrado se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía gel de sílice (Eluyente = diclorometano/etanol= 20 1) Se obtienen 9,11g (90% del rend teórico) de un aceite denso

Análisis elemental

Calculado

C 31,37 H 2,75 F 43,15 N 6,36 S 3,64

Obtenido

C 31,22 H 2,61 F 43,30 N 6,25 S 3,81

d) L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amida-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]-amida

En una solución de 26,61g (30,22mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18c en 200ml de etanol, se hace pasar gas de amoníaco a 0°C durante una hora. A continuación se agita durante 4 horas a 0°C. Se concentra hasta secar y el residuo se agita con agua. Se retira el sólido por filtración y se seca al vacío (50°C). Se obtienen 23,93g (97% del rendimiento teórico) de un sólido amorfo.

Análisis elemental

Calculado

C 30,89 H 3,09 F 39,56 N 6,86 S 3,93

Obtenido

C 30,75 H 3,13 F 39,78 N 6,75 S 3,81

e) Complejo de Gd de 5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-[1,4,7-tris(carboxilatometil)-1,4,7, 10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-yl)]-L-glutámico

Se disuelven 16,43g (24,25mmol) del compuesto del título del Ejemplo 20d, 2,79g (24,25mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) de cloruro de litio y

15,27g (24,25mmol) de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-11)-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo Gd, calentando ligeramente, en 200ml de dimetilsulfóxido A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente Se echa la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos El sólido resultante se retira por filtración y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo) Se obtienen 28,10g (83% del rend teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua 11,0%

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua)

Calculado

C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

Obtenido

C 34,44 H 4,98 F 23,19 N 8,89 S 2,15 Gd 11,17

Ejemplo 21

a) Éster-5-bencílico del ácido N-trifluoracetil glutámico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida

A 11,06g (33,2mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18a y 18,87g (33,2mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina, (preparado según DE 19603033) en 80ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0°C

16,42g (66,4mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente diclorometano/metanol =20/1). Se obtienen 27,28g (93% del rendimiento teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado

C 35,35 H 2,40 F 43,01 N 4,76 S 3,63

Obtenido

C 35,48 H 2,54 F 42,87 N 4,73 S 3,40

b) 5-[1-[4-perfluorooctilsulfonil]-piperazin]-amida del ácido N-trifluoracetil-L-glutámico

Se disuelven 21,92g (52,15mmol) del compuesto del título del Ejemplo 21a en 500ml de etanol y se agregan 3g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se separa el catalizador por filtración y el filtrado se concentra al vacío hasta secar. Se obtienen 41,37g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental

Calculado

C 28,76 H 1,91 F 47,89 N 5,30 S 4,04

Obtenido

C 28,84 H 1,81 F 47,79 N 5,28 S 4,16

Ejemplo 22

Distribución en los órganos(incluyendo acumulación en tumores y ganglios linfáticos) después de administración intravenosa del medio de contraste del Ejemplo 3 de la invención, en ratas con carcinoma de próstata Después de aplicación intravenosa de 100 μ mol de gadolinio absoluto/kg KGW del compuesto del título del Ejemplo 3 a ratas(procreación consanguinea, con carcinoma de próstata implantado 1 m 12 días antes,Dunning R3327 MAT-Lu) se determinó el contenido de metal en diferentes órganos,en el tumor y en los ganglios linfáticos (promediado como ganglios linfáticos mesenteriales y periféricos)(MW $\pm$ SD, n=3) a los 10 minutos, 1 y 24 horas después de la aplicación

Compuesto del título del Ejemplo 3

	Concentración-Gd [μ mol/l]									% Dosis por total de tejidos								
	10min p.i			1h p.i			24h p.i			10min p.i			1h p.i			24h p.i		
Higado	137	$\pm$	39	136	$\pm$	1	172	$\pm$	6	3,79	$\pm$	1,12	3,93	$\pm$	0,20	5,37	$\pm$	0,63
Bazo	184	$\pm$	58	161	$\pm$	3	161	$\pm$	19	0,25	$\pm$	0,07	0,23	$\pm$	0,01	0,25	$\pm$	0,01
Páncreas	99	$\pm$	26	95	$\pm$	15	55	$\pm$	7	0,25	$\pm$	0,08	0,23	$\pm$	0,07	0,18	$\pm$	0,01
Riñones	359	$\pm$	88	394	$\pm$	41	292	$\pm$	18	1,70	$\pm$	0,39	2,00	$\pm$	0,21	1,38	$\pm$	0,07
Pulmones	344	$\pm$	95	321	$\pm$	16	146	$\pm$	19	1,30	$\pm$	0,33	1,27	$\pm$	0,05	0,56	$\pm$	0,03
Corazón	177	$\pm$	46	151	$\pm$	7	65	$\pm$	12	0,40	$\pm$	0,11	0,33	$\pm$	0,01	0,15	$\pm$	0,03
Cerebro	16	$\pm$	5	16	$\pm$	3	5	$\pm$	0	0,09	$\pm$	0,02	0,10	$\pm$	0,02	0,03	$\pm$	0,00
Músculos**	41	$\pm$	12	40	$\pm$	4	13	$\pm$	2	0,12	$\pm$	0,04	0,08	$\pm$	0,01	0,03	$\pm$	0,01

Tumor	82	±	32	126	±	10	100	±	6	0,20	±	0,07	0,40	±	0,12	0,46	±	0,42
Fémur	61	±	10	64	±	5	33	±	1	0,50	±	0,06	0,50	±	0,02	0,26	±	0,01
Mesent. LK	155	±	40	160	±	5	127	±	7	0,11	±	0,04	0,10	±	0,01	0,09	±	0,01
Perif LK	115	±	27	186	±	6	108	±	6	0,13	±	0,03	0,19	±	0,03	0,11	±	0,02
Estomago (vacio)	90	±	26	93	±	3	48	±	8	0,47	±	0,16	0,50	±	0,06	0,27	±	0,03
Intestino (vacio)	146	±	37	130	±	7	101	±	12	2,48	±	0,56	1,85	±	0,27	1,63	±	0,15
Sangre *	621	±	137	534	±	12	169	±	16	35,18	±	7,43	30,63	±	1,05	9,58	±	1,02
Resto cuerpo	—	±	—	—	±	—	103	±	7	—	±	—	—	±	—	31,05	±	4,60
Orina-24h	—	±	—	—	±	—	60	±	19	—	±	—	—	±	—	36,38	±	2,36
Heces 0-24h	—	±	—	—	±	—	561	±	28	—	±	—	—	±	—	8,91	±	2,29
Suma de órganos ***										46,35	±	9,98	41,79	±	1,76	50,95	±	4,52
Balance										—	±	—	—	±	—	96,24	±	3,47

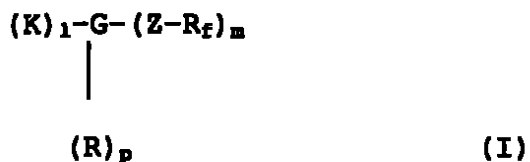
* 58 ml sangre/kg peso corporal

** solamente proporción de tejidos de músculo inf muslo derecho

*** Suma de los órganos a los 10 y 60 min p 1 sin resto del cuerpo

REIVINDICACIONES

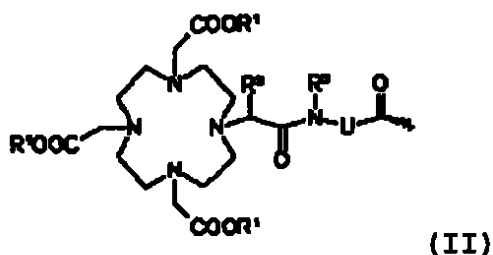
1 Complejos que contienen perfluoralquilo con radicales polares de la fórmula general I



en la que

R_f es una cadena de C perfluorada, lineal o ramificada de la fórmula $C_nF_{2n}E$, donde E es un átomo de flúor, cloro, bromo, iodo o hidrógeno en posición final y n representa los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general II,



donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83,

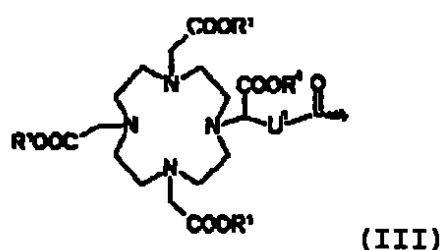
con la condición que por lo menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos

R^2 y R^3 son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo- C_1-C_7 , bencilo, fenilo, CH_2OH o CH_2OCH_3 y

U es $C_6H_4-O-CH_2-\omega$, $(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fenileno, $CH_2-NHCO-$

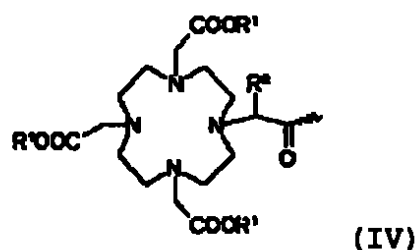
$\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{C}_6\text{H}_4-\omega$, $\text{C}_6\text{H}_4-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{0-1}-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CH}_2-\omega$
o un grupo alquileo- C_1-C_{12} o un grupo $\text{C}_7-\text{C}_{12}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$ inter-
rumpido opcionalmente por uno o varios átomos de oxí-
geno, 1 a 3 grupos NHCO , 1 a 3 grupos CONH y/o susti-
tuido con 1 a 3 grupos $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{COOH}$, donde ω representa
el punto de enlace con CO ,

o de la fórmula general III



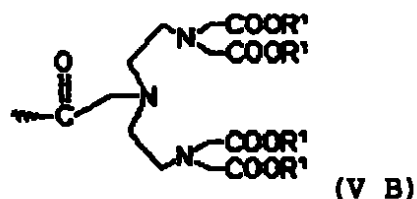
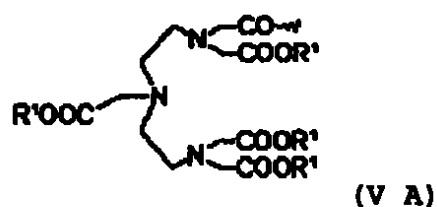
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, R^4 es
hidrógeno o representa un equivalente del ión metálico
mencionado en R^1 y U^1 es $\text{C}^6\text{H}^4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, donde ω es el punto de
enlace con CO

o de la fórmula general IV



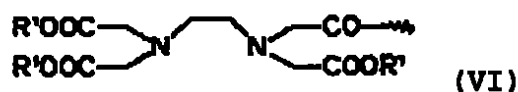
donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado más arriba

o de la fórmula general V A o V B



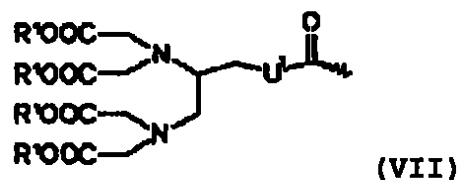
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VI



donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VII



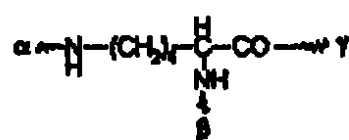
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y

U^1 representa $C_6H_4-O-CH_2-\omega$, donde ω significa el punto de enlace con CO

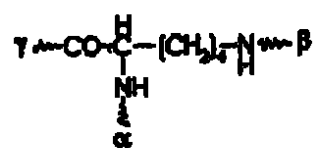
y pudiendo estar presentes en el radical K opcionalmente grupos ácido libres, opcionalmente como sales de bases orgánicas y/o inorgánicas o de aminoácidos o amidas de aminoácidos,

G significa un radical por lo menos triplemente funcionalizado, seleccionado de los siguientes radicales a) a g)

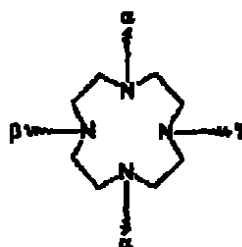
(a)



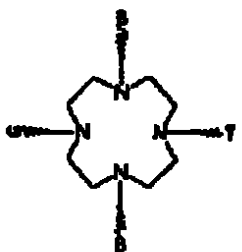
(b)



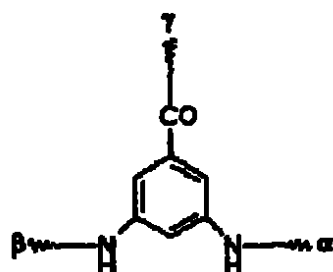
(c)



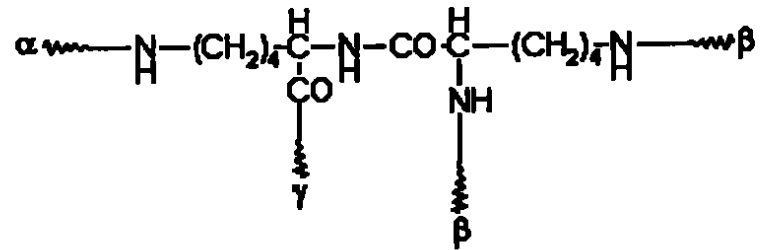
(d)



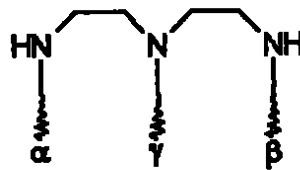
(e)



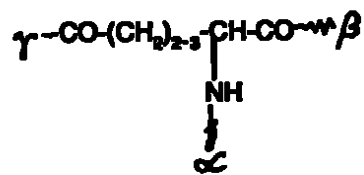
(f)



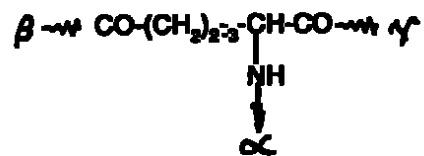
(g)



(h)

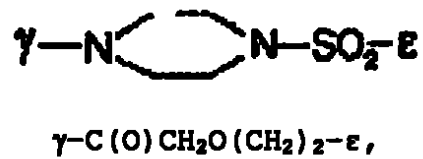


(i)



donde α significa el punto de enlace deg con el complejo K,
 β es el punto de enlace deg con el radical R y γ es el punto
 de enlace deg con el radical Z

Z es



donde γ es el punto de enlace de Z con el radical g y ε es el punto de enlace de Z con el radical perfluorado R_f

R es un radical polar seleccionado de los complejos K de la fórmula general II a VII, donde R^1 representa aquí un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83,

y los radicales R^2 , R^3 , R^4 , U y U^1 tienen los significados indicados más arriba, y donde en el caso queg represente el radical (c) o (d) y R represente un complejo seleccionado de la fórmula general II y V, R no puede ser idéntico con el radical K de la fórmula general I cuando Z representa δ - $C(O)CH_2O(CH_2)_{\gamma-\varepsilon}$,

o

significa el radical ácido fólico

o

una cadena de C con 2 a 30 átomos C ligada por medio de un enlace CO, SO_2 o un enlace directo al radicalg, lineal o ramificada, saturada o insaturada,

interrumpida opcionalmente por 1-10 átomos de oxígeno,

1-5 grupos $NHCO$, 1-5 grupos $CONH$, 1-2 átomos de azufre, 1-5 grupos NH o 1-2 grupos fenileno, que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos OH , 1-2 grupos NH_2 , 1-2 grupos $COOH$, o 1-2 grupos SO_3H

o

que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-8 grupos OH, 1-5 grupos COOH, 1-2 grupos SO₃H, 1-5 grupos NH₂, 1-5 grupos alcoxi-C₁-C₄

y

1, m, p significan independientemente entre sí, los números enteros 1 ó 2

2 Complejos metálicos de la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE, el equivalente de iones metálicos R¹ es un elemento de los números de orden 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83

3 Complejos metálicos de la reivindicación 1, CARACTERIZADOS PORQUE, el equivalente de iones metálicos R¹ es un elemento de los números de orden 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 y 77

4 Complejos metálicos de una de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADOS PORQUE, K representa un complejo metálico de la fórmula general II, III, VB o VII

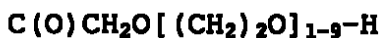
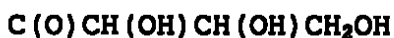
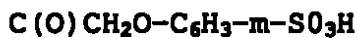
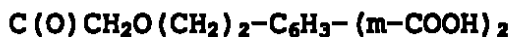
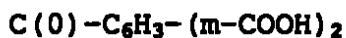
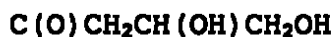
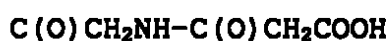
5 Complejos metálicos de una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS PORQUE, el radical polar R tiene el significado del complejo K

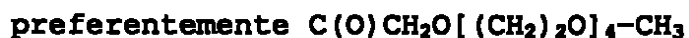
6 Complejos metálicos de la reivindicación 5, CARACTERIZADOS PORQUE, como radical polar R se encuentran presentes los complejos K de las fórmulas generales II, III, VA o VII

7 Complejos metálicos de una de las reivindicacio-

nes 5 ó 6, CARACTERIZADOS PORQUE, R^1 es un equivalente de iones metálicos de los números de orden 20, 25 ó 64

8 Complejos metálicos de una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS PORQUE, el radical polar R tiene los siguientes significados





9 Complejos metálicos de una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADOS PORQUE, el residuo polar R es el radical ácido fólico

10 Complejos metálicos de una de las reivindicaciones 1 a 9, CARACTERIZADOS PORQUE, G significa en la fórmula general I, el radical lisina (a) o (b)

11 Complejos metálicos de una de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADOS PORQUE, U representa en el complejo metálico K, CH_2 o $\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\omega$, donde ω representa el punto de enlace con CO

12 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para utilizar en estudios diagnósticos RMN y RX

13 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para utilizar en estudios diagnósticos por imágenes del infarto y necrosis

14 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 3 para preparar medios de contraste para utilizar en estudios de radiodiagnóstico y radioterapia

15 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para utilizar en el diagnóstico de modificaciones del sistema linfático por linfografía

16 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para utilizar en la linfografía indirecta

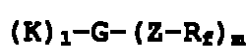
17 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para utilizar en la linfografía i v

18 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para representar el espacio vascular

19 Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 para preparar medios de contraste para realizar estudios por imágenes de tumores

20 Sustancias de uso farmacéutico que contienen por lo menos un compuesto fisiológicamente tolerable de las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente con aditivos de uso galénico habitual

21 Método para obtener complejos que contienen perfluoralquilo con radicales polares de la fórmula general I

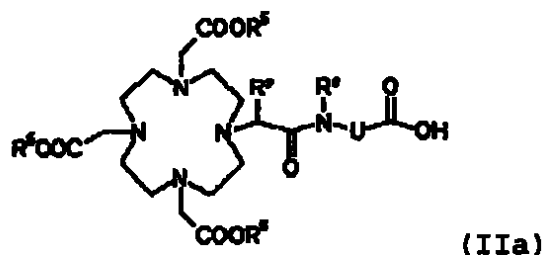


|

(R)_p

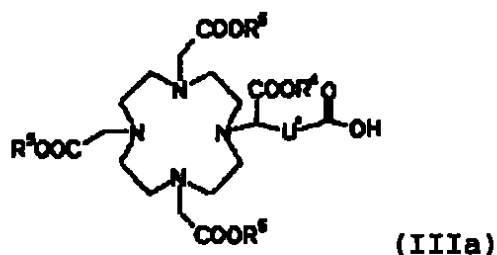
(I)

donde K, G, R, Z, R_f, m, y p tienen el significado mencionado más arriba, CARACTERIZADO PORQUE se transforma de manera de por sí conocida un ácido carboxílico de la fórmula general Iia



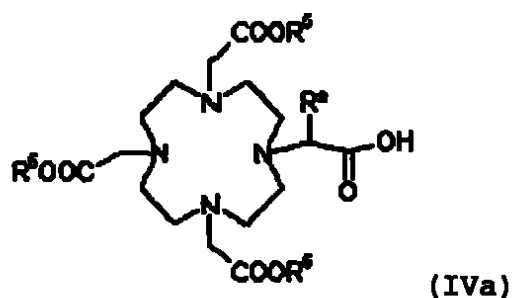
donde R⁵ es un equivalente de iones metálicos de los números de orden 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83 o un grupo protector carboxilo, y R², R³ y U tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIa



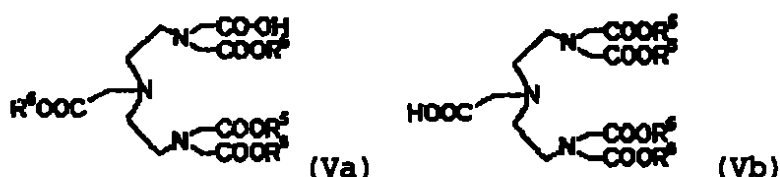
donde R⁴, R⁵ y U¹ tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general Iva



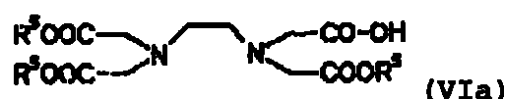
donde R^5 y R^2 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general Va o Vb



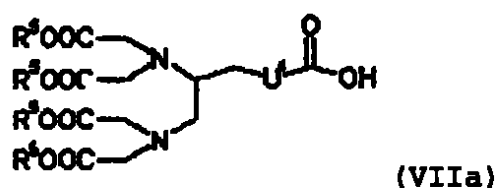
donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIa



donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIa



donde R^5 y U^1 tienen los significados mencionados, opcionalmente en forma activada con una amina de la fórmula general VIII



donde G, R, Z, R_f , m y p tienen el significado indicado, en una reacción de acoplamiento y opcionalmente subsiguiente separación de grupos protectores que puedan estar presentes para obtener un complejo metálico de la fórmula general I

o

cuando R^5 tiene el significado de un grupo protector, se

transforma, en un paso siguiente, después de separación de estos grupos protectores de manera de por sí conocida, con por lo menos un óxido metálico o sal metálica de un elemento de los números de orden 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83, y a continuación, si así se desea, se sustituyen los átomos acídicos de hidrógeno que puedan estar presentes por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas, de aminoácidos o amidas de aminoácidos

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51762AWOM1XX00-P	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 23/07/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11/08/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K49/08		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		
1 Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 2 Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei, dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.18 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten - I ☒ Grundlage des Berichts - II ☐ Priorität - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags 16/02/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.01.2003	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80288 München Tel: +49 89 2399 0 Fax: +49 89 2399 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Baumgärtner, H Tel. Nr. +49 89 2399 8480 	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500

L Grundlage des Berichts

- 1 Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden* gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):
Beschreibung, Seiten

1-74 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr

1-21 ursprüngliche Fassung

- 2 Hinsichtlich der Sprache Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache zur Verfügung bzw wurden in dieser Sprache eingereicht, dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b))
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b))
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3)

- 3 Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt

- 4 Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen

- ☐ Beschreibung, Seiten
- ☐ Ansprüche, Nr
- ☐ Zeichnungen Blatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 1-11, 21.

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-11, 21 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-11, 21 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen **PCT/EP01/08500**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	12-20
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	12-20
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	12-20
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500

Zu Punkt I

Grundlage des Bescheides

Die Meinung basiert auf den ursprünglich eingereichten Unterlagen.

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die Ansprüche 1-11 und 21 entsprechen nicht den Erfordernissen des Art. 6 PCT, insbesondere dass die Ansprüche in knapper Form zu halten sind. Die unzähligen Variationsmöglichkeiten der beanspruchten Verbindung, machen es unmöglich, den beanspruchten Gegenstand in vollem Umfang gegenüber dem Stand der Technik abzugrenzen.

Wie bereits im Recherchenbericht mitgeteilt, wird Internationale Vorläufige Prüfungsbehörde (IPEA) nur ein Urteil bezüglich Neuheit, Erfinderischer Tätigkeit und Industrielle Anwendbarkeit für den Teil der gegenwärtigen Ansprüche abgeben, für die ein Internationaler Recherchenbericht erstellt worden ist (R.66.1(e) PCT - cf. PCT/ISA/210 Box I).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24. Juli 1997 (1997-07-24)

[Y] Monomere perfluoroalkylsubstituierte, paramagnetische Metallkomplexe and Komplexsalze der allgemeinen Formel RF-L-A (u.a. mit DOTA, DTPA) zur Verwendung als Kontrastmittel in der H-NMR-Diagnostik und -Spektroskopie, Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik sowie als Radiotherapeutika. Liste weiterer Ls, s. S.3/1.65 - S.5/144 (L' s. S.7/Z.65). Siehe z.B. Formeln 27/S.10 und 47/S.15.

D2: DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28. August 1997 (1997-08-28)

[Y] Monomere, perfluoroalkylsubstituierte Metallkomplexe und Komplexsalze der allgemeinen Formel I Rf-L-A (mit u.a. DOTA, DTPA) in der Tumorthherapie und der interventionellen Radiologie. I Definition, S. 4/Z.23-S.5/Z.13. Piperazin-sulfonyl-Rest (vgl. bar Z der Anmeldung), s. Formel (XI) S. 64/Z.51 (Anspruch 1).

D3: DE 197 29 013 A (SCHERING AG) 4. Februar 1999 (1999-02-04)

[A] Oligomere, perfluoroalkylhaltige Verbindungen der allgemeinen Formel I A-RF (u.a.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08500 . . .

mit DOTA, DTPA) zur Verwendung als Kontrastmittel in der H-NMR-Diagnostik und -
Spektroskopie, Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik sowie Radiotherapie.
Zusätzlich s. A 14-18 : **blood-pool agent, Lymphographie**

D4: WO 99 16474 A (SCHERING AG) 8. April 1999 (1999-04-08)

**[A] Metallkomplexe, z.B. mit Mangan oder Gadolinium als paramagnetisches Metall
und DOTA-Liganden, als bildgebende Diagnostika zur Lokalisation eines Infarktes
oder einer Nekrose.**

Neuheit(i), erfinderische Tätigkeit(ii), Industrielle Anwendbarkeit(iii) - Art. 33 (1)-(4)PCT
i.

Ungeachtet des Kommentars unter Punkt III. scheinen die Verbindungen, für die eine Recherche durchgeführt wurde, neu gegenüber dem Stand der Technik, durch das zusätzlich eingeführte Element G sowie Rp.

ii.

Die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung ist die Bereitstellung verbesserter
-Kontrastmittelverbindungen, insbesondere für die Tumor-Diagnostik sowie Nekrose- und Infarkt-
Imaging.

Die Lösung der Aufgabe wird scheinbar durch die Einführung zusätzlicher Elemente in die aus dem Stand der Technik bekannten perfluorierten Komplexe erreicht. Jedoch zeigt die Anmelderin nicht, durch welche Strukturelemente die Verbesserung erfolgt. D1 z.B., der nächste Stand der Technik, definiert ebenfalls verschiedenen Möglichkeiten für L (z.B. S.4/Z. 31), die mehr oder weniger den beanspruchten Variationsmöglichkeiten (G und Rp beinhaltend!) entsprechen und ebenfalls in der H- NMR-Diagnostik etc. (s.o.) , insbesondere in der Lymphographie (S.3/Z.21ff) eingesetzt werden. Bislang hat die Anmelderin nicht gezeigt, worauf sich die verbesserte Eigenschaft stützt. Daher ist die Behörde der Auffassung, dass der Gegenstand der Ansprüche zum jetzigen Zeitpunkt nicht den Erfordernissen des Art. 35(2) PCT entspricht. Diese Meinung erstreckt sich ebenso auf das Herstellungsverfahren nicht erfinderischer Verbindung (vgl. Anspruch 21).

**TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES**

PCT

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

(Artículo 36 y Norma 70 PCT)

Referencia del solicitante o abogado: 51762AWOM1XX00-P

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP01/08500

Fecha de solicitud internacional: 23/07/2001

Fecha de prioridad: 10/08/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación Nacional e IPK: A61K49/08

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2. Este REPORTE comprende en total 6 hojas incluyendo esta hoja de cubierta

— Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas del PCT).

Estos Anexos comprenden en total __ hojas.

3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:
 - I ☒ Base del reporte
 - II ☐ Prioridad
 - III ☐ Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
 - IV ☐ Falta de unidad de la invención
 - V ☒ Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la

aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones
para apoyar dicha verificación

- VI _ Determinados documentos citados
- VII _ Determinadas deficiencias de la solicitud internacional
- VIII _ Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud: 16/02/2002

Fecha de elaboración de este reporte: 07.01.2003

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen in-
ternacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich

Funcionario autorizado: Baumgärtner, H

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

No. de referencia internacional PCT/EP01/08500

I. Base del reporte

1. Respecto a los componentes de la solicitud internacional (hojas de reemplazo que fueron presentadas a la oficina receptora por exigencia de esta conforme al Artículo 14, se consideran en el marco de este reporte como "entregadas originalmente" y no se adjunta a él porque no contienen ninguna modificación (Normas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-74 versión original

Reivindicaciones de patente, No.:

1-21 versión original

2. Respecto al idioma: Todos los componentes arriba mencionados fueron entregados a la autoridad en el idioma en el que fue entregada la solicitud internacional o estuvieron a disposición de ella en ese idioma, en tanto bajo este punto no se indique otra cosa distinta.

Los componentes estuvieron a disposición de la autoridad o fueron entregados en ese idioma; se trata de

- _ el idioma de la traducción que fue entregada para fines de la búsqueda internacional (según Norma 23.1(b)).
- _ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según Norma 48.3(b)).
- _ el idioma de la traducción presentada para fines del examen internacional provisional (según Norma 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a la secuencia nucleótida y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen interna-

cional provisional se llevó a cabo sobre la base del protocolo de secuencia que:

- está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.
- fue entregado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- fue entregado posteriormente a la autoridad en forma escrita.
- fue entregado posteriormente a la autoridad en forma legible por computador.
- Se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia escrito entregado posteriormente no va más allá del contenido revelado en la solicitud internacional.
- Se presentó la declaración de que las informaciones registradas en forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito.

4. En virtud a las modificaciones se han suprimido los siguientes documentos:

- Descripción, páginas:
- Reivindicaciones, No.:
- Dibujos, Hoja:

5. - Este reporte se ha elaborado sin considerar (algunas de) las modificaciones ya que, por las razones señaladas y según la opinión de la autoridad, van más allá del contenido revelado en la versión entregada originalmente (Norma 70.2(c)).

(Hay que señalarlo en las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones; dichas hojas deben ser adjuntadas a este reporte).

6. Otras eventuales observaciones: -

III. No se elaboró dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas respecto a si la invención reivindicada se ha de considerar como nueva, como basada en actividad inventiva (no evidentemente) y como industrialmente aplicable:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ reivindicaciones No. 1-11, 21.

Fundamentación:

☐ Toda la solicitud internacional o las reivindicaciones arriba mencionadas se refieren al objeto especificado a continuación, para el cual no es necesario efectuar un examen provisional internacional (datos precisos):

☒ La descripción, las reivindicaciones o los dibujos (coloque Ud. al respecto a continuación datos precisos) o las arriba mencionadas reivindicaciones No. 1-11, 21 son tan poco claros que no se pudo elaborar un dictamen apropiado (datos precisos):

ver Hoja Anexa

☐ Las reivindicaciones correspondientes a los Números arriba indicados están tan insuficientemente apoyadas por la descripción que no se pudo elaborar un dictamen apropiado.

☒ No se elaboró un reporte de búsqueda internacional para las reivindicaciones No. 1-11, 21.

2. No se puede realizar un apropiado examen provisional internacional porque el protocolo de las secuencias nucleótidas y/o aminoácidas no corresponde a la norma prescrita en el Anexo C de los reglamentos administrativos:

☐ La forma escrita no se entregó o no corresponde a la norma.

☐ La forma legible por computador no se entregó o no corresponde a la norma.

V. Verificación fundamentada de conformidad con la Norma 66.2(a)(ii) respecto a novedad, actividad inventiva y

**aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para
apoyar esta verificación**

1. Verificación

Novedad	Sí:	Reivindicaciones	12-20
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	12-20
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	12-20
	No:	Reivindicaciones	

2. Documentos y explicaciones

ver Hoja Anexa

Hoja Anexa**Respecto al Punto I****Fundamentación del reporte**

La opinión se basa en los documentos entregados originalmente.

Respecto al Punto III**No elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial**

Las reivindicaciones 1-11 y 21 no cumplen con los requisitos del Artículo 6 PCT, en particular respecto a que las reivindicaciones deben tener forma sucinta. Las innumerables posibilidades de variación del compuesto reivindicado hacen imposible delimitar en todo su alcance con respecto al estado de la técnica el objeto reivindicado.

Como ya se mencionó en el reporte de búsqueda, la autoridad encargada del examen provisional internacional (IPEA) únicamente emitirá un juicio respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial para la parte de las reivindicaciones presentes para las cuales ha sido elaborado un reporte de búsqueda internacional (R.66.1(e) PCT - comparar con PCT/ISA210 Box I).

Respecto al Punto V

Verificación fundamentada de conformidad con la Norma 66.2(a)(ii) respecto a novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para apoyar esta verificación

Se hace referencia a lo siguientes documentos:

D1: DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24 Julio 1997

[Y] Monómeros, complejos metálicos paramagnéticos substituidos por perfluoroalquilo y sales de complejos de la fórmula general RF-L-A (entre otros con DOTA, DTPA) para uso como medios de contraste en el diagnóstico y la espectroscopía H-NMR, el diagnóstico de rayos X, el radiodiag-

nóstico y sustancias radioterapéuticas Lista de otros Ls ver página 3/I 65 - página 5/I 44 (L's página 7/Z 65) Ver por ejemplo fórmulas 27/página 10 y 47/página 15

D2• DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28 Agosto 1997

[Y] Monómeros, complejos metálicos substituidos por perfluoroalquilo y sales de complejos de la fórmula general I RF-L-A (entre otros con DOTA, DTPA) en la terapia de tumores y la radiología interventiva Definición de L, página 4/Z.23 - página 5/Z 13 Radical piperazin-sulfonilo (comparable a Z de la solicitud), ver fórmula (XI) página 64/Z.51 (reivindicación 1)

D3 DE 197 29 013 A (SCHERING AG) 4 Febrero 1999

[A] Oligómeros, compuestos contenedores de perfluoroalquilo de la fórmula general I A-RF (entre otros con DOTA, DTPA) para uso como medios de contraste en el diagnóstico y la espectroscopia H-NMR, el radiodiagnóstico y la radioterapia

Adicionalmente ver A14-18 blood-pool agent, Lymphographie

D4 WO 99 16474 A (SCHERING AG) 8 Abril 1999

[A] Complejos metálicos, por ejemplo con manganeso o con gadolinio como metal paramagnético y ligantes DOTA como diagnóstico dador de imagen para la localización de un infarto o de una necrosis

Novedad (i), actividad inventiva (ii), aplicabilidad industrial (iii) - Artículo 33(1)-(4) PCT

1

No obstante el comentario hecho bajo el punto III, los compuestos para los que se efectuó una búsqueda parecen ser nuevos con respecto al estado de la técnica debido a los elementos G y Rp adicionalmente introducidos

11.

La tarea de la presente solicitud es la preparación de compuestos mejorados para uso como medios de contraste, en parti-

cular para el diagnóstico de tumores y para la producción de imágenes (imaging) de necrosis e infartos

La solución de esta tarea se logra aparentemente mediante la introducción de elementos adicionales en los complejos perfluorados conocidos a partir actual del estado de la técnica. Sin embargo la solicitante no muestra mediante qué elementos estructurales tiene lugar el mejoramiento. Por ejemplo D1, el más próximo estado de la técnica, define igualmente diferentes posibilidades para L (por ejemplo página 4/Z 31) que más o menos corresponden a las posibilidades de variación reivindicadas (incluyendo G y Rp) e igualmente se usan en el diagnóstico H-NMR etc (ver arriba), en particular en la Linfografía (página 3/Z.21 y siguientes). Hasta ahora la solicitante no ha mostrado sobre qué se sustenta la propiedad mejorada. Por lo tanto la autoridad opina que en el actual momento el objeto de las reivindicaciones no cumple con los requisitos del Artículo 35(2) PCT. Esta opinión se extiende también al procedimiento de elaboración del compuesto no-inventivo (comparar con reivindicación 21).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 01/08500

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K49/08 A61K49/10 C07D257/02 C07D295/22 A61K31/555
 C07D405/14 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24 July 1997 (1997-07-24) page 3, line 65 -page 24, line 43, claim 1 page 24, line 44 page 25, line 3-6 examples 1C,1E,28 page 3, line 65 -page 5, line 44	12-20
Y	DE 196 08 278 A (SCHERING AG) 28 August 1997 (1997-08-28) page 4, line 23 -page 23, line 44, claim 1 Formula (XI) page 64, line 51 page 4, line 24 -page 5, line 13 page 23, line 45 page 23, line 65 -page 24, line 6 examples 1C,28	12-20
	— — — — — — / —	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E* earlier document but published on or after the international filing date

L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A* document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 May 2002

Date of mailing of the international search report

27/05/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Baumgärtner, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/08500

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 29 013 A (SCHERING AG) 4 February 1999 (1999-02-04) page 3, line 20 -page 5, line 23, claims 1-10 page 5, line 25 -page 7, line 22, claims 14-18 examples 1F,18D,	12-20
A	WO 99 16474 A (SCHERING AG) 8 April 1999 (1999-04-08) page 1, paragraph 1 page 6, line 18 page 7, paragraph 3 claim 11	12-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP01/08500

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box L2

Claims Nos 1-11, 21

Present claims 1-11 and 21 relate to a disproportionately large number of possible compounds. So many options are provided that they appear to be drafted in far too broad terms of PCT Article 6, whereby it is impossible to conduct a meaningful search. The search was therefore directed at parts of the patent claims which could be considered as clear (and/or concise), i.e. Claims Nos. 12-20 in conjunction with the examples cited in the description.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66 1(e)PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 01/08500

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19603033	A	24-07-1997	DE 19603033 A1	24-07-1997
			AT 215386 T	15-04-2002
			AU 716788 B2	09-03-2000
			AU 1597797 A	11-08-1997
			BG 62914 B1	30-11-2000
			BG 102632 A	30-06-1999
			BR 9707053 A	20-07-1999
			CA 2243316 A1	24-07-1997
			CN 1209754 A	03-03-1999
			CZ 9802263 A3	11-11-1998
			DE 59706863 D1	08-05-2002
			EE 9800204 A	15-12-1998
			WO 9726017 A2	24-07-1997
			EP 0874645 A2	04-11-1998
			HU 9901295 A2	28-07-1999
			JP 2000506511 T	30-05-2000
			NO 983287 A	21-09-1998
			NZ 330579 A	28-01-2000
			PL 327931 A1	04-01-1999
			SK 99098 A3	02-12-1998
			ZA 9700419 A	30-07-1997
DE 19608278	A	28-08-1997	DE 19608278 A1	28-08-1997
			AT 200894 T	15-05-2001
			AU 1769297 A	10-09-1997
			CA 2247253 A1	28-08-1997
			DE 59703468 D1	07-06-2001
			DK 882010 T3	20-08-2001
			WO 9730969 A1	28-08-1997
			EP 0882010 A1	09-12-1998
			ES 2158493 T3	01-09-2001
			JP 2000504736 T	18-04-2000
			NO 983875 A	22-10-1998
			PT 882010 T	30-10-2001
			US 6180113 B1	30-01-2001
			ZA 9701537 A	30-10-1997
DE 19729013	A	04-02-1999	DE 19729013 A1	04-02-1999
			AU 8623698 A	25-01-1999
			WO 9901161 A1	14-01-1999
			EP 0993306 A1	19-04-2000
			JP 2002507977 T	12-03-2002
			ZA 9805895 A	16-04-1999
WO 9916474	A	08-04-1999	DE 19744004 C1	22-07-1999
			AU 9262898 A	23-04-1999
			CA 2304461 A1	08-04-1999
			WO 9916474 A1	08-04-1999
			EP 1017424 A1	12-07-2000
			JP 2001518454 T	16-10-2001
			NO 20001520 A	25-05-2000

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

52

MR

Date of mailing (day/month/year)
11 December 2001 (11 12 01)Applicant's or agent's file reference
51762AWOM1XX 00-PInternational application No.
PCT/EP01/08500International publication date (day/month/year)
Not yet published

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
23 July 2001 (23 07 01)Priority date (day/month/year)
11 August 2000 (11 08 00)

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

- 1 The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR" in the right hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17 1(a) or (b).
- 2 This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17 1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- 4 The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17 1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17 1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity upon entry into the national phase to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
11 Augu 2000 (11 08 00)	100 40 858 3	DE	29 Nove 2001 (29 11 01)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Beate GIFFO-SCHMITT

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 26.2(a))

SG 15 JKT GWT
HR 38

To

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Mullerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

21 September 2001 (21 09 01)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference

51762AWOM1XX00-?

International application No.

PCT/EP01/08500 ✓

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (all designated States) ✓

International filing date

23 July 2001 (23 07 01) ✓

Priority date(s) claimed

11 August 2000 (11 08 00)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau

24 August 2001 (24.08 01)

List of designated Offices

AP GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EA AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR

OA BF,BJ,CF,CG,CI,CM GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,

EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,

MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,

UZ,VN,YU,ZA,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to.

☒ time limits for entry into the national phase

☒ confirmation of precautionary designations

☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

J Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41 22) 338.53.38

Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con
su correspondiente dirección, código postal y domicilio.

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
MARESKI, Peter,	Koloniestrasse 36,	13359 Berlin, Alemania
NIEDBALLA, Ulrich	Gosslerstrasse 28,	14195 Berlin, Alemania
RADÜCHEL, Bernd	Gollanczstrasse 132,	13465 Berlin, Alemania
WEINMANN, Hanns-Joachim	Westhofener Weg 23,	14129 Berlin, Alemania
MISSELWITZ, Bernd	Metzer Strasse 4,	16548 Ghenicke, Alemania

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable

[Firma manuscrita]

Fecha

493 194

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 03 - 10024

Fecha 10 de septiembre de 2003

Se certifica que

Desde fecha 15 de enero de 1974, del folio 2899 al folio 2902 del libro de Protocolo N° 14, obra el poder N° 605 conferido por SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliado(a) en Berlín y BergKamen -Alemania al doctor GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Representante en Bogotá D C Los mismos
Facultad para desistir y sustituir si

Revisado _____



2020
Bogotá, D C ,

Doctor
Gustavo Hoffmann Restrepo
Apoderado
Schering Aktiengesellschaft

Oficio N° 67736

ASUNTO:	Radicación N°	03-10024
	Solicitud internacional	PCT/EP01/08500
	Fecha inicio fase nacional	11/03/2003
	Trámite	01,1
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica N° 10 de 2001

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 de Septiembre 2003