SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SIC

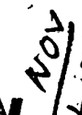


DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

PCT

EXPEDIENTE No: 03-10488

TULO: "Complejos que contienen perfluoralquilo con so-
ales carbohidrato, método para su obtención y uso
los mismos"

SIFICACION INTERNACIONAL: C07D 405/14 // A61K 31/556
A61P 43/00

7. OLICITANTE: Schering Aktiengesellschaft

DOMICILIO: Berlin, Alemania

74. APODERADO: Gustavo Hollmann Restrepo

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 10 de Febrero de 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 010488 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 29
Radicacion : 03010488 00000000
Fecha (AMD): 2003-02-10 15:47:10
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE :

☐ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capitulo I. ☒ Capitulo 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 C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ 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 C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ 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/EP01/08499 Fecha Julio 23 de 2001

Publicación Internacional No. WO 02/14309 A1 Fecha Febrero 21 de 2002

⑥ Titulo (54) "COMPLEJOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO CON RADICALES CARBOHIDRATO, METODO PARA SU OBTENCION Y USO DE LOS MISMOS".

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 405/14

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) Pais de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Alemania	Agosto 11, 2000	100 40 381.6

⑨ Comprobante de pago No. 5,425 Fecha Enero 27 / 2003

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

(10) ANEXOS

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso. Protocolizado bajo el No. 605.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud intenacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones,dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones,dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [X] 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.
- [X] Otros Reporte búsqueda internacional.

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA:

C.C. 2.878.023 de Tá. T.P. 5903

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

Continuación enumeración del nombre de los Inventores, con su correspondiente dirección, código postal y domicilio.

Nombre	Dirección	Domicilio
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 Glienicke, Alemania

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03010488 00000000 Folios: 29
Fecha (AMD): 2003-02-10 15:47:10
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 5,425
FECHA : ENERO 27 DE 2003

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8241836	27/01/2003	800,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: 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

P-CO-74.374
= P-71236

(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 02/14309 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 405/14, 257/02, A61P 43/00, A61K 31/555

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08499

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juli 2001 (23.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 40 381.6 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**; Koloniestrasse 36, 13359 Berlin (DE). **NIEDBALLA, Ulrich**; Gosslerstrasse 28 a, 14195 Berlin (DE). **RADÜCHEL, Bernd**; Gollanczstrasse 132, 13465 Berlin (DE). **WEINMANN, Hanns-Joachim**; Westhofener Weg 23, 14129 Berlin (DE). **MISSELWITZ, Bernd**; Metzer Strasse 4, 16548 Glienicke (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(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.

(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:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

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: PERFLUOROALKYL-CONTAINING COMPLEXES COMPRISING SUGAR RESIDUES, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: PERFLUORALKYLHALTIGE KOMPLEXE MIT ZUCKERRESTEN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to perfluoroalkyl-containing complexes comprising sugar residues of the general formula (I), wherein R represents a mono- or oligosaccharide residue bound in the 1-OH or 1-SH position, R_f represents a perfluorated carbon chain, K is a metal complex and Y and Z are linker groups. The inventive complexes are suitable for use in intravenous lymphography, in tumor diagnosis and for infarct and necrosis imaging.

(57) Zusammenfassung: Perfluoralkylhaltige Komplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel (I), in der R einen über die 1-OH oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt, R_f eine perfluorierte Kohlenstoffkette bedeutet, K ein Metallkomplex ist und Y und Z Linkergruppen darstellen, sind für die intravenöse Lymphographie, für die Tumor-Diagnostik und für das Infarkt- und Nekrose-Imaging geeignet.

WO 02/14309 A1

Perfluoralkylhaltige Komplexe mit Zuckerresten, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit Zuckerresten 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.

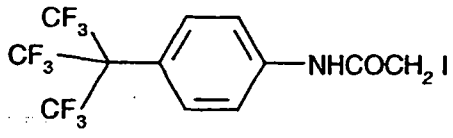
Diese Eigenschaften führten dazu, daß Fluor einen breiten Raum in der diagnostischen Patentliteratur mit der magnetischen Kernresonanz als Grundlage einnimmt: Fluor-19-imaging, Funktionsdiagnose, Spektroskopie.

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

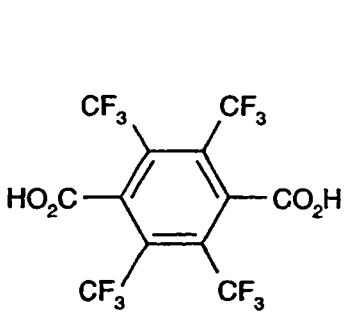
$CF_3SO_2NH_2$

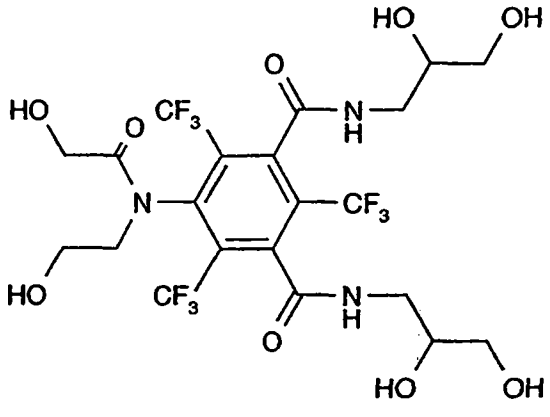
$CF_3SO_2NH\text{-}CH_2\text{-}(CHOH)_4\text{-}CH_2OH$

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 Phenylderivate als Kontrastmittel beansprucht werden:

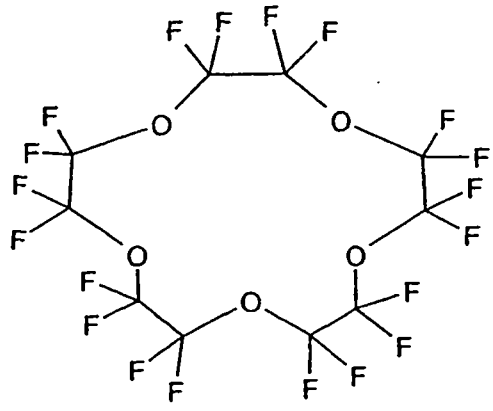




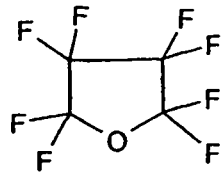
Für das Fluor-19-imaging werden auch erheblich einfacher gebaute Verbindungen beansprucht. So wird im Patent US 4,586,511 (Children's Hospital Medical Center) das Perfluoroctylbromid

$CF_3(CF_2)_7$-Br

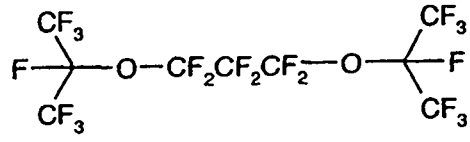
genannt,
im Europäischen Patent EP 307863 (Air Products) der Perfluor-15-krone-5-ether



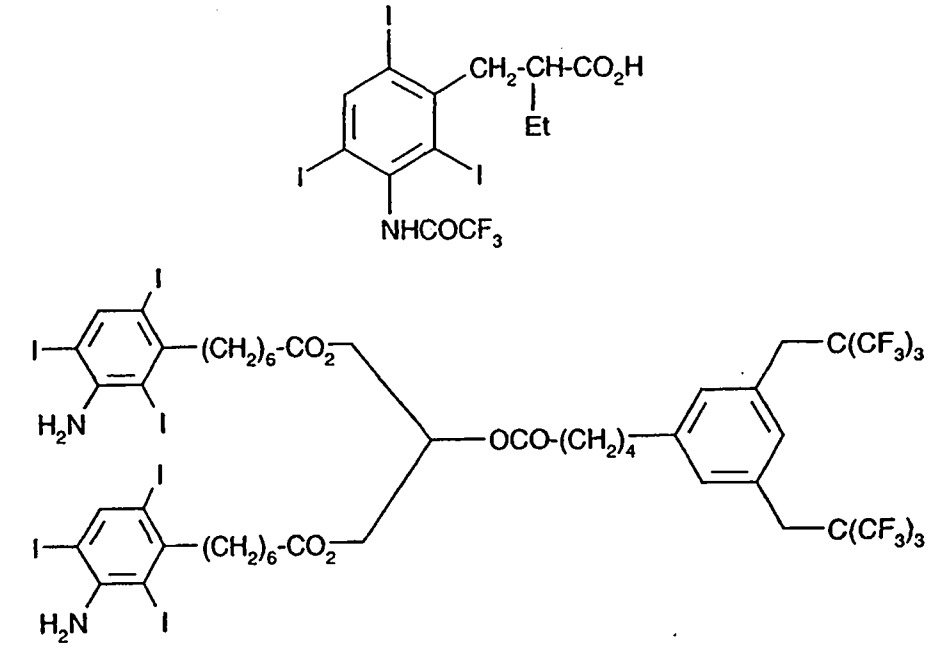
und im amerikanischen Patent US 4,588,279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) Perfluorkohlenstoffverbindungen wie Perfluorcyclononan oder -octan, perfluorierte Ether wie das Tetrahydrofuran



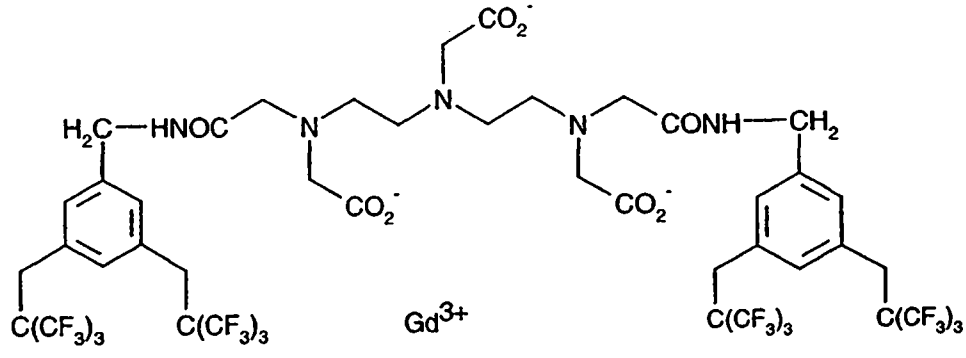
oder Diether wie der Perfluor-propylenglycol-diether



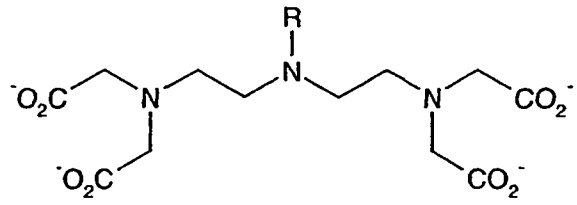
Ebenfalls für das Fluor-19-imaging dienen die in der Anmeldung WO 94/22368 (Molecular Biosystems) genannten Verbindungen z.B.

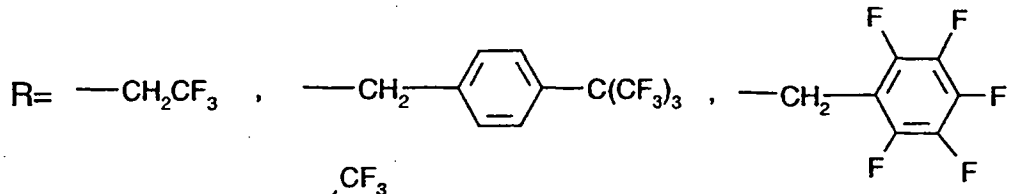


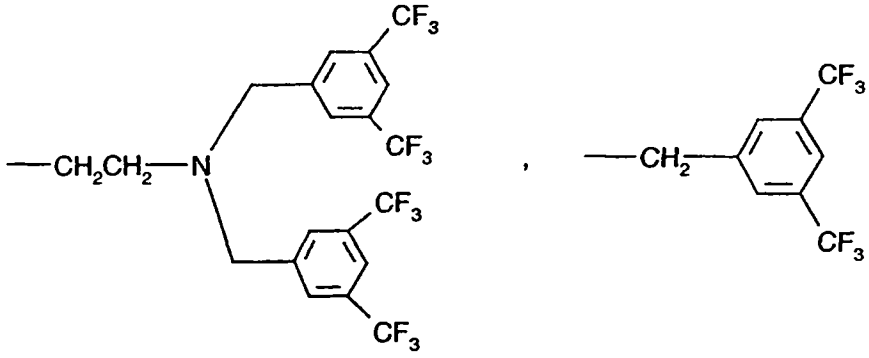
Auch die Kombination Fluor-paramagnetisches Metallion wird für das Fluor-19-imaging beansprucht, und zwar für offenkettige Komplexe in WO 94/22368 (Molecular Biosystems) mit z.B.:



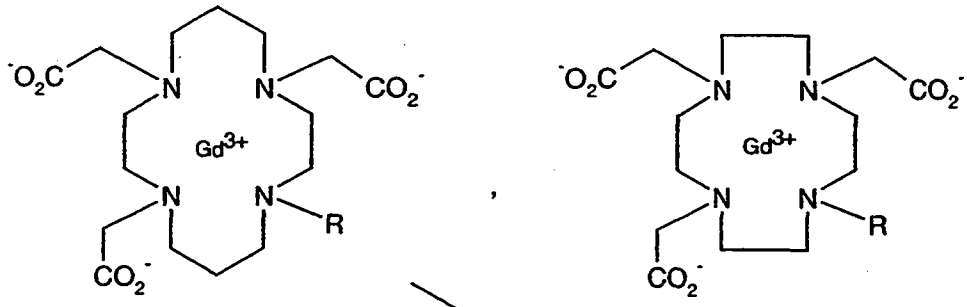
und in EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) mit z.B.:

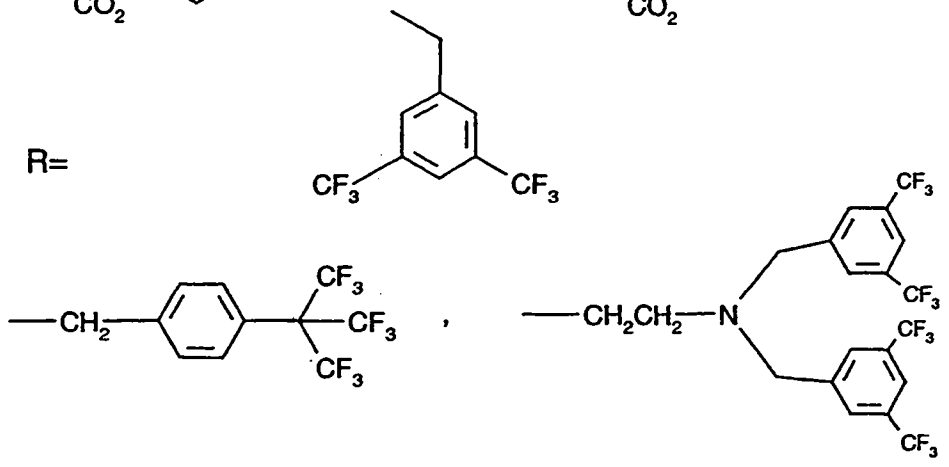






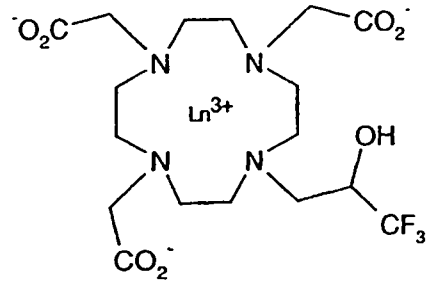
aber auch für cyclische Verbindungen, wie sie in EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha)





genannt werden.

Die Kombination Fluoratom-Seltenes 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 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:

	T^1-relaxivity in Wasser [L/mmol·s ,39°C, 0.47 T]	**T^1-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 Lymphknotenmetastasen 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 Nanokristallsuspensionen) 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 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 duch 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 Winkelman 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 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 ^{111}In-5,10,15,20-Tetrakis-(4-N-methyl-pyridinium)-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.

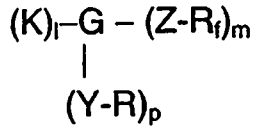
In Circulation Vol. 90, No. 4, Teil 2, Seite 1468, Abstract No. 2512 (1994) berichten Ni et al., daß sie mit einem Mangan-Tetraphenyl-Porphyrin (Mn-TPP) und einem Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP) Infarktbereiche darstellen können. In der internationalen Patentanmeldung WO 95/31219 wurden beide Substanzen 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 werden.

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-TPPS eine Wirkung erst bei einer Dosis von 0.2 mmol/kg einsetzt, die LD_{50} 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 Nekroseimaging 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 Zuckerresten der allgemeinen Formel I



(I)

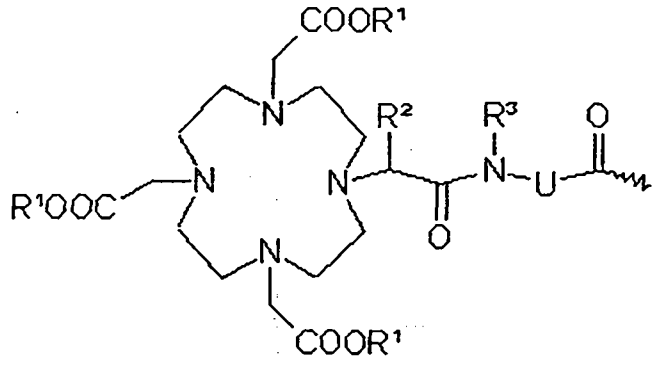
in der

R einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt,

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

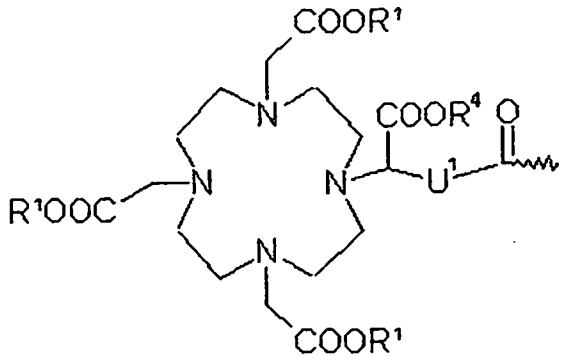
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

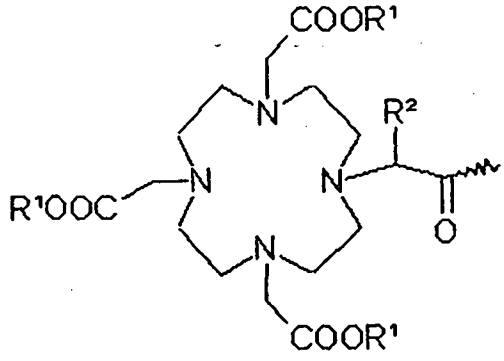
der allgemeinen Formel III



(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-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

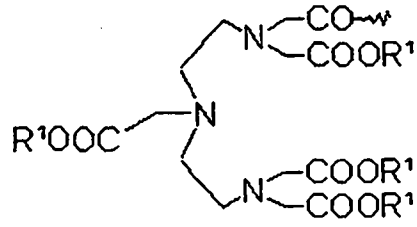
oder der allgemeinen Formel IV



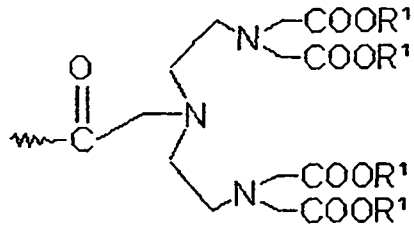
(IV)

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 R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

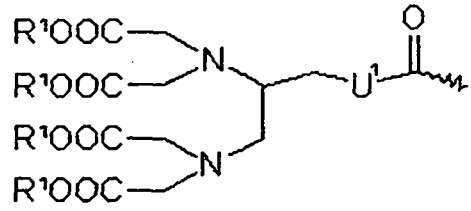
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII

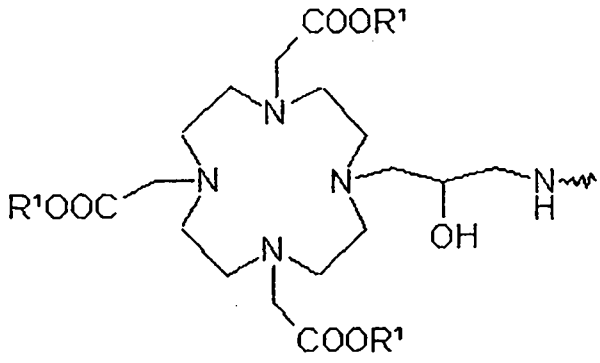


(VII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat und

U^1 $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIII



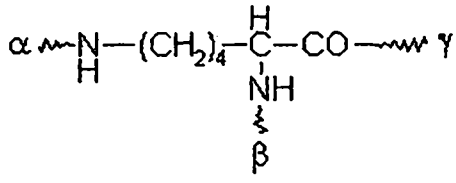
(VIII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

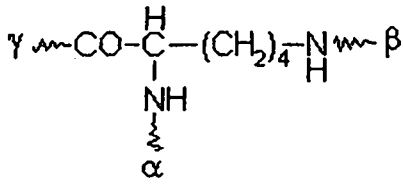
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G für den Fall, daß K die Metallkomplexe II bis VII bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis j) darstellt

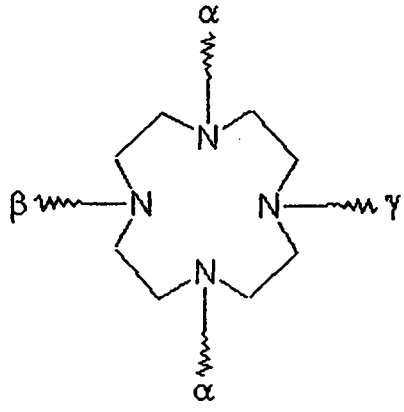
(a)



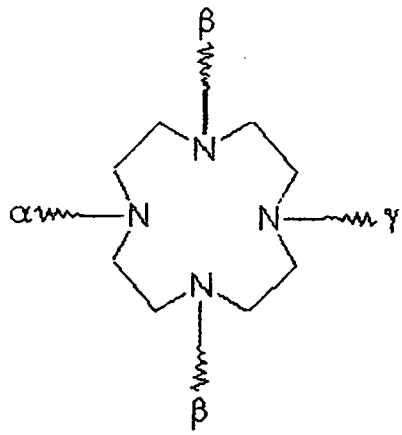
(b)



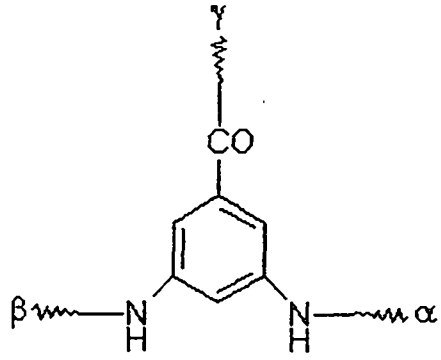
(c)



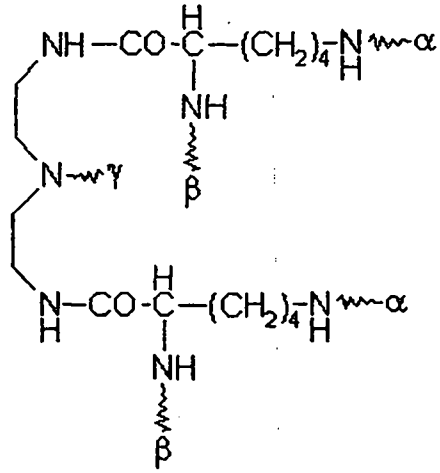
(d)



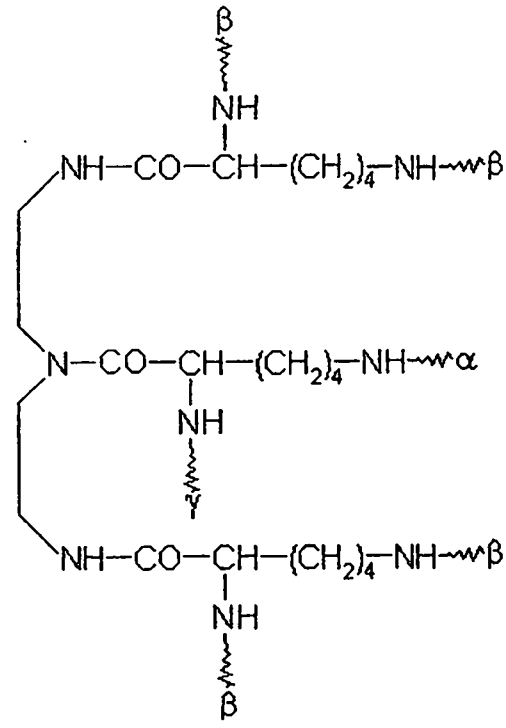
(e)



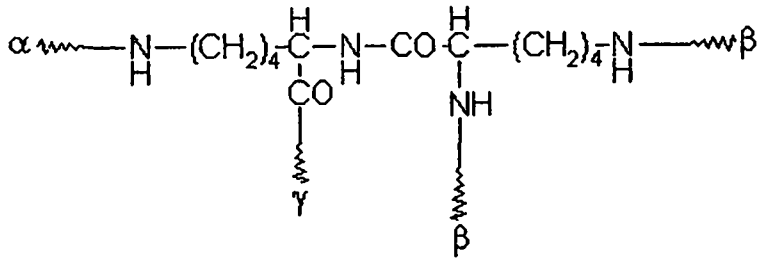
(f)



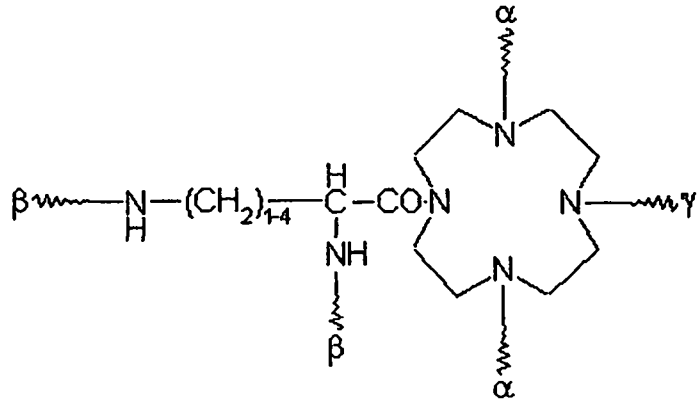
(g)



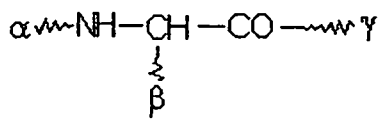
(h)



(i)



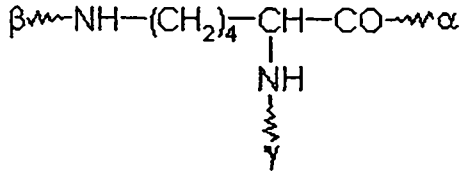
(j)



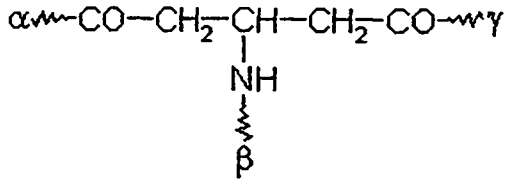
und

G für den Fall, daß K den Metallkomplex VIII bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus k) oder l) darstellt,

(k)



(l)



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

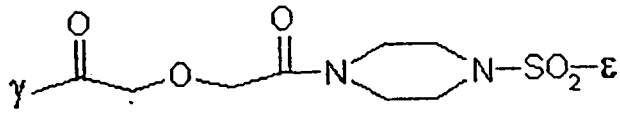
Y $-CH_2-$, $\delta-(CH_2)_nCO-\beta$ (wobei n=1-5 ist), $\delta-CH_2-CHOH-CO-\beta$ oder $\delta-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-\beta$ bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G ist

Z für



γ-$COCH_2$-$N(C_2H_5)$-SO_2-ε,

γ-$COCH_2$-O-$(CH_2)_2$-SO_2-ε,



oder

γ - $NHCH_2CH_2$-O-CH_2CH_2 - ε

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

und

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

und

p die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

gelöst.

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 Radioisotope 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 Röntgenstraheln 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 Formel II.

Der Rest U im Metallkomplex K bedeutet vorzugsweise $-CH_2-$ oder $C_6H_4-O-CH_2-\omega$, wobei ω für die Bindungsstelle an -CO- steht.

Die Alkylgruppen R^2 und R^3 im Makrocyclus der allgemeinen Formel II können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 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 Rest R in der allgemeinen Formel I bedeutet einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest oder Thiozuckerrest, wobei es sich hierbei erfindungsgemäß auch um Desoxyzucker handeln kann, die anstelle einer oder mehrerer OH-Gruppen ein H-atom enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R einen Monosaccharidrest mit 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Glucose, Mannose, Galactose, Ribose, Arabinose oder Xylose oder deren Desoxyzucker wie beispielsweise 6-Desoxygalactose (Fucose) oder 6-Desoxymannose (Rhamnose) oder deren Thiozucker, wobei Glucose, Mannose und Galactose besonders bevorzugt sind.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin solche bevorzugt, in denen R_f $-C_nF_{2n+1}$

bedeutet. n steht vorzugsweise für die Zahlen 4-15. Ganz besonders bevorzugt sind die Reste $-C_4F_9$, $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{12}F_{25}$ und $-C_{14}F_{29}$ sowie die Reste der in den Beispielen genannten Verbindungen.

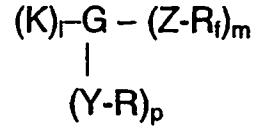
Der mindestens dreifach funktionalisierte Rest G in der allgemeinen Formel I, der das „Gerüst" darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Lysinrest (a) oder (b).

Y und Z bedeuten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Linker, wobei unabhängig voneinander für Z der Rest



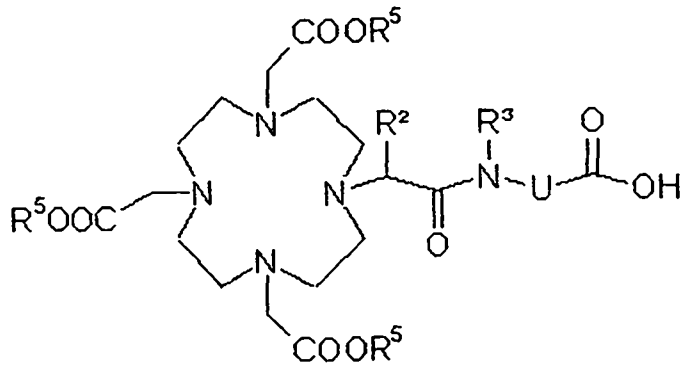
und für Y der Rest δ-CH_2CO-β bevorzugt sind.

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I



(I)

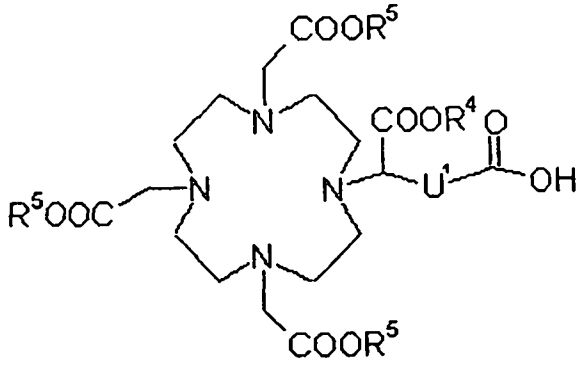
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln II bis VII und G in der Bedeutung der Formeln a) bis j), wobei Y, Z, R, R_f, m, p und l die oben genannte Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R^2, R^3 und U die genannte Bedeutung haben

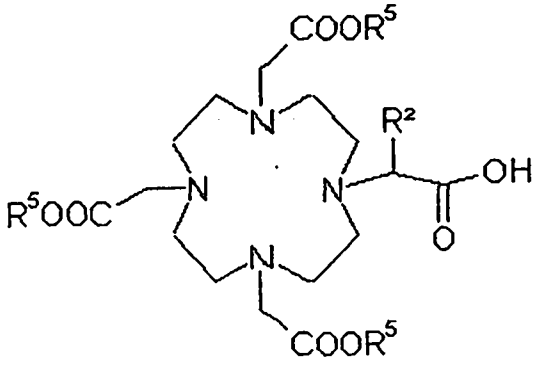
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

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

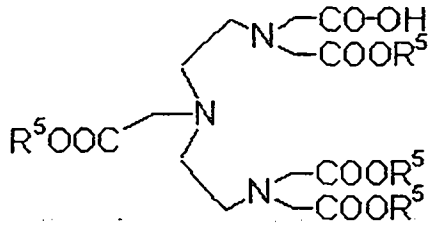
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



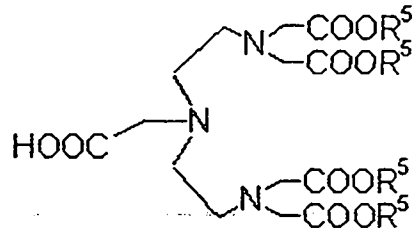
(IVa)

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

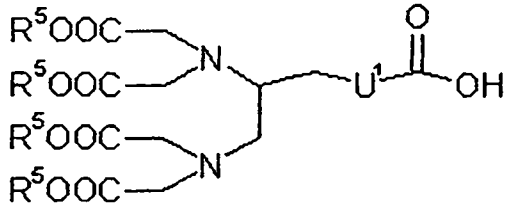
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

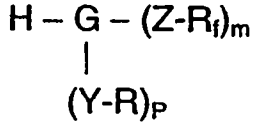
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

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

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel IX



(IX)

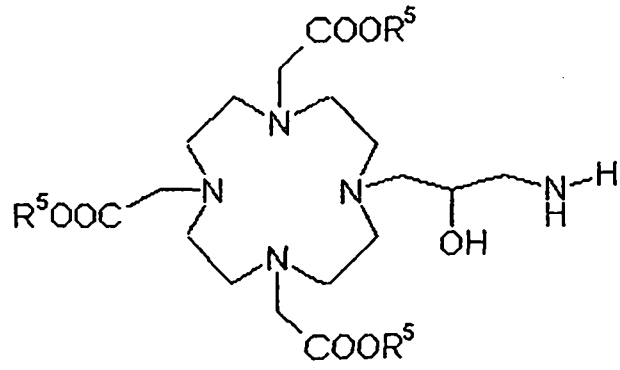
in der G die Bedeutung der Formeln a) bis j) hat und R, R_f, Y, Z, m und p die angegebene Bedeutung haben, in einer

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.

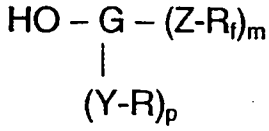
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel VIII und G in der Bedeutung der Formeln k) oder l) werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel VIIIa



(VIIIa)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel X



(X)

worin G die Bedeutung der Formeln k) oder l) hat und R, R_f, Y, Z, m und p die angegebenen Bedeutungen 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.

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 3 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 N^3-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N^6-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure, 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, die im Patent US 4,622,420 beschrieben ist.

Die Herstellung der Amine der allgemeinen Formel IX und der Carbonsäuren der allgemeinen Formel X ist in den Beispielen der vorliegenden Anmeldung detalliert beschrieben und kann analog den in den Beispielen beschriebenen Verfahren vorgenommen werden. Das Amin der allgemeinen Formel VIIIa ist eine bekannte Ausgangsverbindung.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren können analog Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 Nr. 24, S. 3634ff. Hergestellt werden. So erfolgt z.B. die Herstellung der 1-O-Essigsäure von Perbenzyl-Glucose über 2 Stufen, via Trichloracetimidat und Umsetzung mit Hydroxyessigsäure-ethylester, BF_3-Katalyse in THF und anschließender Verseifung mit NaOH in MeOH/THF.

In einem vorteilhafteren Verfahren können die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren auch hergestellt werden, indem die perbenzylierten 1-OH-Zucker in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst und mit einem Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XI

Nu-L-COO-Sg (XI),

worin Nu ein Nucleofug bedeutet, L $-(CH_2)-_n$, (wobei n=1-5 ist), $-CH_2-CHOH-$, $-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-$ ist, und Sg eine Schutzgruppe darstellt,

in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransfer-Katalysators umgesetzt werden. Als Nucleofug können im Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XI beispielsweise die Reste -Cl, -Br, -J, -OTs, -OMs, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_4F_9$ oder $-OSO_2C_8F_{17}$ enthalten sein.
Bei der Schutzgruppe handelt es sich um eine übliche Säureschutzgruppe. Diese Schutzgruppen sind dem Fachmann gut vertraut (Protective Groups in Organic Syntheses, second Edition, T.W.Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., New York 1991).

Die erfindungsgemäße Umsetzung kann bei Temperaturen von 0-50°C, vorzugsweise von 0°C bis Raumtemperatur erfolgen. Die Reaktionszeiten betragen von 10 Minuten bis 24 Stunden, vorzugsweise von 20 Minuten bis 12 Stunden.

Die Base wird entweder in fester Form, vorzugsweise fein gepulvert, oder als 10-70%ige, vorzugsweise 30-50%ige, wäßrige Lösung zugesetzt. Als bevorzugte Basen dienen NaOH und KOH.

Als organische, nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel können im erfindungsgemäßen Alkylierungsverfahren beispielsweise Toluol, Benzol, CF_3-Benzol, Hexan, Cyclohexan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, MTB oder deren Gemische eingesetzt werden.

Als Phasentransfer-Katalysatoren dienen im erfindungsgemäßen Verfahren die für diesen Zweck bekannten quartären Ammonium- oder Phosphoniumsalze oder auch Kronenether wie z. B. [15]-

Krone-5 oder [18]-Krone-6. Vorzugsweise kommen quartäre Ammoniumsalze mit vier gleichen oder verschiedenen Kohlenwasserstoffgruppen am Kation, ausgewählt aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl in Frage. Die Kohlenwasserstoffgruppen am Kation müssen groß genug sein, um eine gute Löslichkeit des Alkylierungsreagenzes im organischen Lösungsmittel zu gewährleisten. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird $N(Butyl)_4^+-Cl^-$, $N(Butyl)_4^+-HSO_4^-$, aber auch $N(Methyl)_4^+-Cl^-$ eingesetzt.

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 Zuckerresten 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 Vasalraumses (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 Intravasalraum 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-Relaxivity 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 µmol 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 Realaxationszeiten 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 oder schwachen Komplexen (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure 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 0,1µMol - 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.

Die erfindungsgemäßen Kontrastmittel können nach intravenöser Applikation auch zur quantitativen Bestimmung von Änderungen der Kapillar-Integrität, hervorgerufen durch Hyperoxie (einschließlich "akuter kapillarer Löcher" und Wiederherstellung der normalen endothelialen Integrität nach hyperoxischer Schädigung) verwendet werden.
Histologische Untersuchungen bestätigen eine regionale mikrovaskulare Hyperpermeabilität.
Man kann daher die erfindungsgemäßen Kontrastmittel auch zur Darstellung abnormer Kapillar-Permeabilität verwenden.
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 Halbwertzeiten 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.

Beispiel 1

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

100,0 g (356,7mmol) 6-N-Benzyloxycarbonyl-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 ausgerührt . Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C .

Ausbeute: 243,5 g (97 % 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) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-[1-0-α-D -carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), 72,1 g (120,4 mol) 1-O-α-D-Carboxymethyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose und 13,86 g (120,4 mol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 500 ml Dimethylformamid , gibt man bei 0°C 41,27g (200,0 mmol) N,N – Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel . (Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .

Ausbeute: 136,1 g (87 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,32	H 4,89	N 4,31	F 24,86	S 2,47
gef.:	C 57,38	H 5,07	N 4,22	F 24,78	S 2,39

e) 2-N-[1-0-α-D-Carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-1-[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

130,0 g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .

Ausbeute : 91,7 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	S 3,50	F 35,24
gef.:	C 33,91	H 3,72	N 6,04	S 3,40	F 35,31

f) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid,Gd-Komplex

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 75,9 g (91,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 8,19	S 2,15	F 21.03	Gd 10,14

Beispiel 2

a) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl -3-aza-4-oxo-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , 6,28g (54,55mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,Gd-Komplex , werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst . Bei 10 °C gibt man 16,88g (81,8 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rürt 10 Minuten . Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser /Ethanol / Acetonitril.

Ausbeute: 76,0 g (92,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs .

Wassergehalt: 6,88 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,90	H 3,93	N 8,32	S 2,12	F 21,33	Gd 10,38
gef.:	C 34,81	H 4,02	N 8,27	S 2,09	F 21,22	Gd 10,19

Beispiel 3

a) 2-[4-3-Oxapropionsäureethylester]-phenylessigsäuremethylester

Zu 200,0 g (1204,0 mmol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester , 212,0 g (2000,0 mmol) Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1400,0 mmol) 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 / Essigsäureethyester = 15:1).

Ausbeute: 288,5 g (95,0 % der Theorie) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

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

b) 2-[4-3-Oxapropionsäureethylester)]-phenyl-2-bromessigsäuremethylester

Zu 285,0 g (1130,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a) , gelöst in 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff, gibt man 201,0 g (1130,0 mmol) N-Bromsuccinimid und 100,0 mg Dibenzoylperoxid und kocht acht 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 : 1).

Ausbeute: 359,2 g (96,0 % der Theorie) 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

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

Zu 603,0 g (3500,0 mmol) 1,4,7,10- Tetraazacyclododecan, in 6000 ml Chloroform gibt man 350,0 g (1057,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b) und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit jeweils 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 (Beispiel 3d) eingesetzt .

Ausbeute : 448,0 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

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

445,0 g (1053,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3c) und 496,0 g (5270,0 mmol) Chloressigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst . Man stellt mit 30 %iger wässriger Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 und rührt 8 Stunden bei 70°C. Anschließend stellt man den pH-Wert der Reaktionslösung durch Versetzen mit 30 %iger wässriger Natronlauge auf 13 ein 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 ausgerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an RP-18 C (Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute : 403,0 g (69,0 % 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

e) 2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl- 2-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure, Gd-Komplex

Zu 400 g (721,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3d) 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.

Ausbeute: 511 g (quantitativ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 11,0 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

f) 6-N-[2-[4-(3-Oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan –10-yl]-essigsäure)]-2-N-(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natiumsalz

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mmol) Lithiumchlorid und 38,66 g (54,55 mmol). der Titelverbindung aus Beispiel 3e) werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst . Bei 10 °C gibt man 16,88 g (81,8 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 (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser/Ethanol/Acetonitril). Man löst das erhaltene Produkt in wenig Wasser und stellt mit wässriger Natronlauge den pH-Wert der Lösung auf 7,4 ein. Anschließend wird die Produktlösung gefriertrocknet.

Ausbeute: 79,1 g (89% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,3 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,86	H 3,77	N 6,88	S 1,97	F 19,82	Gd 9,65
gef.:	C 36,75	H 3,84	N 6,80	S 2,03	F 19,75	Gd 9,57

Beispiel 4

a) 6-N-[1,4,7-Tris(t butyloxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-carbonylmethyl]-2-N-(1-0-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

15,0 g (26,19 mmol) 1,4,7-Tris(t-butyloxycarbonylmethyl)-10-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach: WO91/05762) , 24,0 g (26,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) und 3,01 g (26,19 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 8,25 g (40,0 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Der ausgefallene Harnstoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1).

Ausbeute: 35,45 g (92,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 44,08	H 5,69	N 7,62	F 21,95	S 2,18
gef.:	C 44,01	H 5,81	N 7,53	F 21.87	S 2,03

b) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10- carbonylmethyl-] -2-N -[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

30,0 g (20,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a) werden in 50 ml Chloroform gelöst und 300 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 300 ml Wasser gelöst. Man gibt 3,69 g (10,19 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 5 Stunden bei 80 °C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an Kieselgel gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 11,0 g (37,0 % der Theorie) eines farblosen und amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 11,3 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,62	H 3,87	N 7,69	F 22,16	S 2,20	Gd 10,97
gef.:	C 34,57	H 3,95	N 7,60	F 22,05	S 2,13	Gd 10,90

Beispiel 5

a) 6-N-[3,6,9-Tris (carboxymethyl) –3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-oyl]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4- perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu 24,0 g (26.19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e), gelöst in 100 ml Dimethylformaid / 30ml Pyridin, gibt man 12,10 g (30,0 mmol) 3-N-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-6-N-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diazaoctandisäure und rührt 5 Stunden bei 50 °C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der resultierenden Lösung durch Zugabe von 20% iger wässriger Natronlauge auf 13 gestellt. Man rührt 8 Stunden bei 22 °C und einem pH-Wert von 13. Die Lösung wird durch Zugabe von konz.Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,2 gebracht und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute : 17,26 g (51,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 9,3 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,19	H 4,21	N 7,59	F 25,00	S 2,48
gef.:	C 37,10	H 4,30	N 7,48	F 25,07	S 2,42

b) 6-N-[3,6,9-Tris (carboxylatomethyl) –3,6,9-triazaundecandisäure-1-carboxy-11-oyl]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4- perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz

Zu 10,0 g (7,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a) in 100 ml Wasser gibt man 1,40 g (3,87 mmol) Gadoliniumoxid und rührt 2 Stunden bei 70 °C. Die Lösung wird filtriert. Das Filtrat mit 2N Natronlauge auf einen pH-Wert von 7,4 gestellt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,36 g (quantitativ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt : 10,5 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 32,72	H 3,43	N 6,68	S 2,18	Gd 10,71	Na 1,57	F 22,00
gef.:	C 32,65	H 3,51	N 6,71	S 2,08	Gd 10,61	Na 1,68	F 21,87

Beispiel 6

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

50,0 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), 6,93 g (60,20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5,09 g (120,0 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 (100,0 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 (87,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 10,1 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,48	H 3,84	N 8,74	S 2,22	F 22,39	Gd 10,90
gef.:	C 37,39	H 4,02	N 8,70	S 2,16	F 22,29	Gd 10,75

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

70,0 g (48,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d) werden in 500 ml Wasser / 100 ml Ethanol gelöst , mit 5,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Anschließend saugt man vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 75 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 63,5 g (quantitativ).

Wassergehalt: 9,8 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

c) 6-N-(1-O-α-D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

50,0 g (38,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b) , 4,40 g (38,22 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3,39 g (80,0 mmol) Lithiumchlorid und 22,88 g (38,22 mmol) 1-O-α-D-Carboxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose werden unter leichter Erwärmung (30 bis 40 °C) in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 10,32 g (50,0 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: 64,25 g (89,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,9 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 46,42	H 4,54	N 6,67	S 1,70	F 17,10	Gd 8,33
gef.:	C 46,36	H 4,71	N 6,60	S 1,61	F 17,19	Gd 8,21

d) 6-N-(1-O-α-D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,8,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

60,0 g (31,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6c) werden in 500 ml Ethanol gelöst und mit 6,0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt. Es wird solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Anschließend saugt man vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 150 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 48,55 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 3,9 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,37	H 4,02	N 8,25	S 2,10	F 21,13	Gd 10,29
gef.:	C 35,28	H 4,13	N 8,17	S 2,03	F 21,05	Gd 10,20

Beispiel 7

a) 1,7-Bis-(benzyloxycarbonyl)- 4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl]-amino] -acetyl]-1,4,7,10 tetraazacyclododecan)

Zu 50,0 g (113,5 mmol) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan und 66,42 g (113,5 mmol) 2-(N-Ethyl-N- perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure (hergestellt nach DE 196 03 033) in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 49,46 g (200,0 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel :Dichlormethan /Methanol =20:1).

Ausbeute: 65,2 g (57 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,91	H 3,80	N 6,95	F 32,05	S 3,18
gef.:	C 42,85	H 3,90	N 6,87	F 31,98	S 3,15

b) 1,7-Bis-(benzyloxy)-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]- acetyl-10-[1-O-α-D – carbonylmethyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl -mannopyranose] – 1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 60,0 g (59,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a) und 35,64 g (59,53 mmol) 1-O-α-D- Carboxymethyl –2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose, hergestellt nach..DE 19728954., in 300ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 24,73 g (100 mmol EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin –1- carbonsäureethylester) hinzu und rührt über Nacht bei

Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan /Methanol = 20:1) .

Ausbeute: 76,6 g (81,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54,44	H 4,70	N 4,41	F 20,33	S 2,02
gef.:	C 54,37	H 4,81	N 4,35	F 20,27	S 1,96

c) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-7-(1-O-α-D- carbonylmethyl-mannopyranose)-1,4,7,10- tetraazacyclododecan

70 g (44,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b werden in 800 ml Ethanol gelöst und 8 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: 42,3 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,04	H 3,99	N 7,30	F 33,65	S 3,34
gef.:	C 35,15	H 4,13	N 7,13	F 33,48	S 3,26

d) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10 – tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-10-(1-O-α-D – carbonylmethyl-mannopyranose)- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan

20 g (20,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c, 5,09g (120 mmol) Lithiumchlorid und 37,78 g (60 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) - 10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan ,Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 29,67 g (120 mmol) EEDQ hinzu 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 : 13,2 g (29,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,8% .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,31	H 4,34	N 9,62	S 1,47	F 14,79	Gd 14,41
gef.:	C 36,24	H 4,27	N 9,58	S 1,51	F 14,85	Gd 14,25

Beispiel 8

a) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)-4-[2-(N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-10-[pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-Gd-Komplex. 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl] -1,4,7,10-tetraazacyclododecan

50,0 g (49,61 mmol)der Titelverbindung aus Beispiel 7a) , 5,71 g (49,61 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 4,24 g (100 mmol) Lithiumchlorid und 31,24 g (49,61 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraaza-cylododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 15,47 g (75 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 : 65,1 g (81,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 7,9 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,79	H 4,11	N 8,65	S 1,98	F 19,94	Gd 9,72
gef.:	C 40,71	H 4,20	N 8,58	S 2,03	F 19,87	Gd 9,68

b) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]- acetyl – 7{-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl-[tris (carboxylatomethyl –1,4,7,10 – tetraazacyclododecan – 10-yl] -Gd-Komplex }-1,4,7,10 tetraazacyclododecan

60,0 g (37,05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a) werden in 600 ml Ethanol gelöst und 6,0 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: 50,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 3,9 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,67	H 4,03	N 10,37	S 2,37	F 23,90	Gd 11,64
gef.:	C 34,58	H 4,15	N 10,28	S 2,30	F 23,84	Gd 11,57

c) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino] -acetyl-4,10 – bis [1-O-α-D – carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose] –7-{pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-

methyl-5-yl-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10-tetraazacyclododecan – 10-yl] -Gd-Komplex} –1,4,7,10- tetraazacyclododecan

40,0 g (29,60 m mol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b) , 2,54 g (60,0 mmol) Lithiumchlorid und 44,9 g (75,0 mmol) 1-O-α-D –Carboxymethyl –2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose werden unter leichter Erwärmung in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 24,73 g (100,0 mmol) EEDQ hinzu 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: 31,98 g (43,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 3,5 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 53,06	H 5,05	N 5,57	S 1,28	F 12,85	Gd 6,26
gef.:	C 52,95	H 5,19	N 5,48 S	1,23	F 12,77	Gd 6,14

d) 1-[2-(N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-4,10 – bis [1-O-α-D – carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose] –7-{pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10-tetraazacyclododecan – 10-yl]- Gd-Komplex} –1,4,7,10- tetraazacyclododecan

30,0 g (11,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8c) werden in 300 ml Ethanol / 30 ml Wasser gelöst und 4,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur, filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 21,39 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 3,4 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,87	H 4,39	N 7,82	S 1,79	F 18,03	Gd 8,78
gef.:	C 36,80	H 4,50	N 7,85	S 1,68	F 17,91	Gd 8,70

Beispiel 9

a) 6-N-[3,6-Bis(carboxymethyl) –octan-1,8-dicarbonsäure- 1-carboxy-8-oyl]-2-N- (1-O-α-D-carboxymethyl – mannopyranose)-lysin – [1-(4-perfluoroctylsulfonyl) –piperazin] – amid

Zu 27,5 g (30,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , gelöst in 300 ml Dimethylformamid / 100ml Pyridin,gibt man 25,62 g (100,0 mmol) Ethylendiamin-N, N, N‘,

N' - tetraessigsäuredianhydrid und rührt 5 Stunden bei 50°C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst , durch Zugabe von 20% iger wässriger Natronlauge auf einen pH Wert von 10 gestellt und anschließend wird die basische Produktlösung durch Zugabe von. konz. Salzsäure auf einen pH Wert von 3 gebracht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute : 18,22 g (51,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt : 7,9 % .
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,31	H 3,98	N 7,06	F 27,12	S 2,69
gef.:	C 36,23	H 4,07	N 6,98	F 27,05	S 2,62

b) 6-N-[3,6-Bis (carboxylatomethyl)-octan-1,8-dicarbonsäure – 1- carboxylato-8-oyl- Mn-Komplex, Natriumsalz] – 2-N-(1-O-α-D- carboxymethyl – mannopyranose) –L-lysin – [1-(4-perfluoroctylsulfonyl) –piperazin] – amid
10 g (8,397 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a) werden in 200 ml Wasser gelöst. Man gibt 965 mg (8,397 mmol) Mangan (II) carbonat zu und rührt 3 Stunden auf 60°C. Die Lösung wird mit 5% iger wässriger Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4 gestellt, filtriert und anschließend gefriergetrocknet.
Ausbeute : 10,52 g (99,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt : 7,8 % .
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,16	H 3,50	N 6,64	S 2,53	F 25,52	Mn 4,34	Na 1,82
gef.:	C 34,06	H 3,61	N 6,58	S 2,47	F 25,47	Mn 4,30	Na 1,97

Beispiel 10

a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-α,β-D-mannopyranose

Auf analoge Weise, wie in der Literatur beschrieben [M.L.Wolfrom und A.Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol.II, 53 , pp. 211-215, (1963)] liefert die Umsetzung von 150 g (832.5 mmol) α,β-D-Mannopyranose mit einem Gemisch aus 1500 ml absolutem Pyridin und 1500 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung 315 g (96,7 %) der oben genannten Titelverbindung als Rohprodukt in Form eines viskosen und farblosen Öls. Durch ^{1}H-NMR-

spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das α zu β-Verhältnis beider Anomeren mit 4:1 bestimmt werden. Auf eine Trennung der α,β-Anomeren der oben genannten Titelverbindung kann zur Durchführung der nachfolgenden Reaktionsschritte verzichtet werden.

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,21	H 5,68
gef.:	C 49,12	H 5,78

b) 1-O-α-D-(5-Ethoxycarbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose

Auf analoge Weise, wie in der Literatur für die Synthese von Aryl Glycopyranosiden beschrieben [J. Conchie und G.A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol.II , 90, pp. 345-347, (1963)] führt die Umsetzung von 156,2 g (400 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a) als α, β-Anomerengemisch mit 67 ml (400 mmol) 6-Hydroxy-hexansäure-ethylester und 60,8 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in insgesamt 600 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent: Hexan/ Essigsäureethylester 2:1) zur Bildung von 100,05 g (51 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte gezeigt werden, daß es sich bei der oben genannten Titelverbindung ausschließlich um das reine α-Anomere handelt.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,94	H 6,77
gef.:	C 52,80	H 6,78

c) 1-O-α-D-(5-Carboxy)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose

Eine gerührte Suspension von 141,0 g (289 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b) in 200 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 238,5 g (4,26mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt . Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 200 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 372 ml (3,128 mol) Benzylbromid über einen Zeitraum von zwei Stunden tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 °C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,5 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Ether-

phase und dem anschließenden Trocknen der selbigen über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.
Ausbeute: 172,2, g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls.
Elementaranalyse:

ber.:	C 75,68	H 7,16
gef.:	C 75,79	H 7,04

d) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[1-0-α-D –(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid
100,0 g (134,0 mmol) der unter Beispiel 10c) hergestellten Carbonsäure und 32,4 g (281,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 500 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 58,0 g (281,4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 111,3 g (134,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) , gelöst in 300 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 20:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgt unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuirlicher Zunahme des Ethanolanteils).
Ausbeute: 132,5 g (67,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.
Elementaranalyse:

ber.:	C 54.02	H 4.88	N 3.82	F 22.01	S 2.19
gef.:	C 53.87	H 4.85	N 4.02	F 22.55	S 2.06

e) 2-N-[1-0-α-D –(5-Carbonyl)pentyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 800 ml Ethanol werden 120,0 g (81,77 mmol) der unter 10d) hergestellten Verbindung gelöst, mit 4,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist (ca. 8 Stunden). Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 200 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 78,5 g (98,7 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.04	H 4.25	N 5.76	F 33.20	S 3.30
gef.:	C 36.96	H 4.85	N 5.41	F 34.13	S 3.22

f) 2-N-[1-O-α-D-(5-Carbonyl)pentyl-mannopyranose]-6-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-10-(-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl- pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

99,8 g (158,4 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 10e) 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 6,7 g wasserfreies Lithiumchlorid (158,4 mmol) werden bei 40 C° in 800 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst . Bei dieser Temperatur wird im Anschluss mit insgesamt 18,2 g (158,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 70,0 g (71,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e), gelöst in 250 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 32,7 g (158,4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 93,0 g (81,6 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 9,53 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.15	H 4.39	N 7.96	F 20.38	S 2.02	Gd 9.92

gef.:	C 36.92	H 4.50	N 7.68	F 19.77	S 1.91	Gd 10.08

Beispiel 11

a) 2-N-[1-O-α-D-(5-Carbonyl)pentyl-mannopyranose]-6-N-{2-[4-(3-oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure}-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex, Natiumsalz

Eine gerührte Suspension von 5,0 g (9.06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Reaktionslösung des N-Hydroxysuccinimidesters der Titelverbindung aus Beispiel 3e) wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 4,0 g (4,12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in 900 ml Aceton eingetropft, wobei die Titelverbindung als farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und anschließend mit 1 molarer Natronlauge der pH-Wert dieser Lösung auf genau 7,2 eingestellt. Die so erhaltene wässrige Produktlösung wird über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON ® ;cut off : 3000 Da) zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,33g (92,4 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) als farbloses Lyophilisat mit einem Wassergehalt von 7,38 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.48	H 4.13	N 6.65	F 19.16	S 1.90	Gd 9.33	Na 1.36
gef.:	C 39.52	H 4.12	N 6.67	F 19.70	S 1.89	Gd 9.30	Na 1.41

Beispiel 12

a) 3,5-Bis-benzyloxycarbonylamino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid

In einem Lösungsmittelgemisch aus 125 ml trockenem Tetrahydrofuran und 125 ml trockenem Dioxan werden 20g (47,5 mmol) 3,5-Bis-benzyloxycarbonylamino-benzoesäure (Synthese gemäß nachfolgender Literaturstelle: Skulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; et al.; J.Med.Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164) sowie 4,78 g (47,5 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 6,56g (48 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Innentemperatur unterhalb von -10°C zu halten ist. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man eine Lösung von 58,6 g (47,5 mmol) 1-Amino-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecan und 4,78 g (47,5 mmol) Triethylamin in 100ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 36,2 g (82,5% d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl..

Elementaranalyse:

ber.:	C 46,82	H 3,27	N 4,55	F 34,97
gef.:	C 47,21	H 3,31	N 4,61	F 34,48

b) 3,5-Di-amino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)]-amid

In 300 ml Ethanol werden 30,0 g (32,4 mmol) des unter 12a) hergestellten Amids gelöst und mit 1,2 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm), bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 300 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses , gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 20,12 g (94,8 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,66	H 2,77	N 6,41	F 49,28
gef.:	C 36,07	H 2,87	N 6,23	F 49,43

c) 3-N-[-(1-O-α-D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-5-amino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid

10,95 g (18,30 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 2,09 g (18,3 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 3,78 g (18,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 3 h eine Lösung aus 24,0 g (36,6 mmol, 2 Molequivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der unter Beispiel 12b) beschriebenen Diaminoverbindung, gelöst in 350 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethyl-ester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 13:1). Man erhält 16,8 g (74,3 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls. Durch Erhöhung der Polarität der Eluentzusammensetzung auf n-Hexan/Isopropanol 5:1 werden in den nachfolgenden Chromatographiefraktionen insgesamt 10,15 g an nicht umgesetzter Diaminoverbindung 12b) wiedergewonnen, welche erneut nach oben genannter Reaktionsvorschrift umgesetzt werden können.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54,42	H 4,40	N 3,40	F 26,13
gef.:	C 54,32	H 4,49	N 3,48	F 25,94

d) 3-N-[-(1-O-α-D-Carbonylmethyl-mannopyranose)]-5-amino-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid

In analoger Weise wie für die Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 12b) beschrieben, liefert die Hydrogenolyse von 12,0 g (9,70 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12c), unter Verwendung von 0,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) in einem Ethanol/Wasser (9:1) -Gemisch nach Aufarbeitung 8,08 g (96,7 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines gelblich gefärbten und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,64	H 3,28	N 4,88	F 37,49
gef.:	C 37,32	H 3,17	N 4,97	F 37,55

e) 3-N-(1-O-α-D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-5-N-{2-[4-(3-oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure}-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid,Gd-Komplex, Natiumsalz

13,6 g (19,2 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 12d)) des unter Beispiel 3e) beschriebenen Gd-Komplexes und 0,81 g wasserfreies Lithiumchlorid (19,2 mmol) werden bei 40 C° in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 2,2 g (19,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 7,5g (8,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12d), gelöst in 50 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,96 g (19,2 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 11,51 g (84,5 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,77 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,05	H 3,94	N 6,29	F 20,71	Gd 10,08	Na 1,47
gef.:	C 39.98	H 4.00	N 6,31	F 20,73	Gd 10.11	Na 1,42

Beispiel 13

a) 3,5-Bis-(benzyloxycarbonylamino)-1-{N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]}-benzamid

In einem Lösungsmittelgemisch aus 60 ml trockenem Tetrahydrofuran und 70 ml trockenem Dioxan werden 10g (23,75 mmol) 3,5-Bis-benzyloxycarbonylamino-benzoesäure (Synthese gemäß nachfolgender Literaturstelle: Skulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; et al.; J.Med.Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164) sowie 2,39 g (23,75 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 3,28g (24 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Innentemperatur -10°C nicht überschreitet. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man eine Lösung von 23,0 g (23,75 mmol) Perfluoroctylsulfonylpiperazin und 2,39 g (23,75 mmol) Triethylamin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 200 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (15:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 18,35 g (79,6 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Öl..

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,31	H 2,80	N 5,77	F 33,27	S 3,30
gef.:	C 43,21	H 2,75	N 5,61	F 33,38	S 3,22

b) 3,5-Di-amino-1-{N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]}-benzamid

In 100 ml Ethanol werden 9,70 g (10,0 mmol) des unter 13a) hergestellten Amids gelöst und mit 0,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm), bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 150 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses , gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 6,9 g (98,2 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,49	H 2,15	N 7,98	F 45,98	S 4,56
gef.:	C 32,56	H 2,17	N 8,09	F 45,63	S 4,61

c) 5-Amino- 3-N-(1-0-α-D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-benzoesäure-N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid

5,48 g (9,15 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 1,04 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,89 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem erneuten Abkühlen auf 0°C tropft man innerhalb von 3 h eine Lösung aus 12,85 g (18,30 mmol, 2 molequivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der unter Beispiel 13b) beschriebenen Diaminoverbindung, gelöst in 250 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 13:1). Man erhält 8,14 g (69,4 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls. Durch Erhöhung der Polarität der Eluentzusammensetzung während der Chromatographie auf 6:1 (n-Hexan/Isopropanol) werden in den nachfolgenden Chromatographiefraktionen noch insgesamt 4,36 g an nicht umgesetzter Diaminoverbindung 13b) wiedergewonnen, welche erneut nach oben genannter Reaktionsvorschrift umgesetzt werden können.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,49	H 4,01	N 4,37	F 25,17	S 2,50
gef.:	C 51,60	H 4,19	N 4,28	F 25,14	S 2,44

d) 5-Amino- 3-N-(1-0-α-D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-benzoesäure-N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid

In analoger Weise wie für die Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 13b) beschrieben, liefert die Hydrogenolyse von 6,4 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13c), unter Verwendung von 0,3 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) in einem Ethanol/Wasser (8:1) - Gemisch nach Aufarbeitung 4,43 g (96,2 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines gelblich gefärbten und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,15	H 2,95	N 6,07	F 35,01	S 3,48
gef.:	C 35,32	H 3,02	N 5,89	F 35,05	S 3,58

e) 3-N-(1-0-α-D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-5-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-benzoesäure-N-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid, Gd-Komplex

5,54 g (8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 13d)) 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 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,7 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13d), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 5,36 g (87,4 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,77 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,01	H 3,61	N 8,22	F 21,05	Gd 10,25	S 2,09
gef.:	C 35,87	H 3,70	N 8,22	F 20,91	Gd 10.18	S 2,16

Beispiel 14

a) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-Bis-(2-N-trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin)-diamid

100 g (107,9 mmol) der unter Beispiel 1a) hergestellten Carbonsäure und 26,1 g (226,59 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 500 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 46,7 g (226,59 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,57 g (53,95 mmol) Diethylentriamin , gelöst in 60 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 15:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Ethanolanteils). Ausbeute: 26,0 g (58,8 % d.Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,74	H 5,78	N 11,96	F 13,90
gef.:	C 52,66	H 5,89	N 11,88	F 14,02

b) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-Bis-(2-N-trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin)-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl

In eine Lösung aus 20 g (24,4 mmol) des unter 14a) hergestellten Diamids, gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,18 g (27,0 mmol) 2-[N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure (Darstellung gemäß: DE 196 03 033), gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran , hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 15:1). Man erhält 24,74 g (72,4 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,01	H 3,96	F 31,19	N 8,00 S 2,29
gef.:	C 41,92	H 4,07	F 31,22	N 7,87 S 2,34

c) 1,7-Bis-(6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin)-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan

In 100 ml Ethanol werden 22,0 g (15,7 mmol) der unter Beispiel 14b) hergestellten Titelverbindung gelöst und man leitet bei 0°C in diese Lösung für 40 Minuten Ammoniakgas ein. Anschließend wird weitere 4 Stunden bei 0°C gerührt sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur und engt bei 40°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (20:10:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 12.92 g (98,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 44,22	H 4,64	N 9,38	S 2,68	F 27,03
gef.:	C 44,31	H 4,72	N 9,30	S 2,74	F 26,99

d) 1,7-Bis-[6-N- benzyloxycarbonyl-2-N-(1-O-α-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-L-lysin]-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan

5,47 g (9,15 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 80 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 1,05 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,9 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 3 h eine Lösung aus 7,65g (9,15 mmol) der unter Beispiel 14c) beschriebenen Aminoverbindung, gelöst in 50 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Anschließend rührt man noch eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 50 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 20:1). Man erhält 17,01 g (78,9 % d. Th., bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 59,13	H 5,43	N 4,76	F 13,71	S 1,36
gef.:	C 59,22	H 5,39	N 4,85	F 13,70	S 1,40

e) 1,7-Bis-[2-N-(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)-L-lysin]-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan

In 150 ml Ethanol werden 15,0 g (6,36 mmol) des unter 14d) hergestellten Amids gelöst und mit 0,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm), bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses , gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 8,54 g (97,2% d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 39,13	H 5,04	N 8,11	F 23,38	S 2,32
gef.:	C 39,07	H 4,98	N 8,18	F 23,40	S 2,30

f) 1,7-Bis-[2-N-(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin]-diamid-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7-triazaheptan , Digadolinium-Komplex

Eine gerührte Suspension von 5,7 g (9.06 mmol) 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 in 75 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Reaktionslösung des N-Hydroxysuccinimidesters des Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 2,84 g (2,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur

nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in 500 ml Aceton eingetropft, wobei die Titelverbindung als farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON ® ; cut off : 3000 Da) zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,80g (89,6 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) als farbloses Lyophilisat mit einem Wassergehalt von 8,98 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.28	H 4.84	N 9,68	F 12,40	S 1.23	Gd 12,07
gef.:	C 38,20	H 4.91	N 9,77	F 12,45	S 1.19	Gd 12,10

Beispiel 15

a) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)- 4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung von 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-Bis-[benzyloxycarbonyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan , gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,56 g (24,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15e) , gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 12:1). Man erhält 17,22 g (64,3 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) des Monoamids sowie 3,8 g (8,8 % d. Th.) des Diamids als Nebenprodukt. Die Titelverbindung wird in Form eines farblosen Öls isoliert.

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,41	H 3,92	F 29,18	N 7,59	S 2,60
gef.:	C 43,52	H 4,07 F	29,24	N 7,67	S 2,55

b) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)- 4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10,0 g (13,4 mmol) der unter Beispiel 10c) hergestellten Carbonsäure und 3,24 g (28,1 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 5,8 g (28,1 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt.Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 14,83 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15 a) , gelöst in 100 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 20:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils).

Ausbeute: 18,3 g (78,2 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55,11	H 5,03	N 4.82	F 18,52	S 1,84
gef.:	C 54.87	H 4.85	N 4.92	F 18.55	S 1,86

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 150 ml Ethanol werden 17,0 g (9,75 mmol) der unter 14b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 75 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10,76 g (99,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,78	H 4,61	N 7,54	F 28,97	S 2,88
gef.:	C 38,86	H 4.65	N 7.41	F 29,02	S 2,92

d) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10– tetraazacyclododecan-Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-4-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl]-amino]–

acetyl-2-oxa-acetyl]-10-[1-O-α-D– 6-carbonylpentyl-mannopyranose] -1,4,7,10 tetraazacyclododecan

24,86 g (39,46 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente 15c) 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 1,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (39,46 mmol) werden bei 40 C° in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 4,53g (39,46 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 10,0 g (8,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c), gelöst in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 8,14 g (39,46 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 16,37 g (79,3 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.
H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,65 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,01	H 4.61	N 9,58	F 13,81	S 1,37	Gd 13,45
gef.:	C 37.92	H 4.55	N 9.58	F 13.77	S 1.31	Gd 13.48

e) 3-Oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-mono-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

25 g (44,0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit insgesamt 5,1 g (44,0 mmol) Diglycolsäureanhydrid versetzt und die so erhaltene Reaktionslösung für 12 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan /2-Propanol (16:1) als Eluent gereinigt

Ausbeute: 27,94 g (92,8 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80
gef.:	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2.28	F 23,02

Beispiel 16

b) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-[10-[1-O-β-D – 6-carbonylpentyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl –glucopyranose] –1,4,7,10-tetraazacyclododecan)

In 750 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 68,5 g (91,79 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] gelöst und anschließend 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf –15°C bis –20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 12,64 g (92,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, ` ass eine Innentemperatur von –10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei –15°C tropft man anschließend eine Lösung von 101,6 g (91,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a) und 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin , als Lösung in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei –15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 450 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 400 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (10:20:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 130,6 g (81,6 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55,11	H 5,03	N 4,82	F 18,52	S 1,84
gef.:	C 55,20	H 5,09	N 4,91	F 18,48	S 1,80

b)1-{3-Oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 1000 ml Ethanol werden 110,0 g (63,08 mmol) der unter 16a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 5,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 92,61 g (99,5 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,10	H 5,12	N 5,70	F 21,89	S 2,17
gef.:	C 52,20	H 5,09	N 5,71	F 21,87	S 2,20

b) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex

55,4 g [88,0 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente aus Beispiel 13d)] 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 3,7 g wasserfreies Lithiumchlorid (88,0 mmol) werden bei 40 C° in 500 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 10,1 g (88,0 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 29,5 g (20,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b), gelöst in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 18,2 g (88,0 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 35,96 g (76,9 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,98 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,01	H 4,61	N 8,22	F 13,81	Gd 13,45	S 1,37
gef.:	C 37,87	H 4,70	N 8,22	F 13,90	Gd 13.48	S 1,36

Beispiel 17

b) 5-(Ethoxycarbonyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosid

Auf analoge Weise, wie in der Literatur für die Synthese von Arylglycopyranosiden beschrieben [J. Conchie und G.A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol.II , 90, pp. 345-347, (1963)] führt die Umsetzung von 156,2 g (400 mmol) D-Mannosepentaacetat als α, β-(α, β-Verhältnis = 4:1) –Anomerengemisch [zur Synthese von 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-α,β-D-mannopyranose vgl.: M.L.Wolfrom und A.Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol.II, 53 , pp. 211-215, (1963)] mit 67 ml (400 mmol) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 60,8 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in insgesamt 600 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent: Hexan/ Essigsäureethylester 2:1) zur Bildung von 100,05 g (51 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte gezeigt werden, ` ass es sich bei der oben genannten Titelverbindung ausschließlich um das reine α-Anomere handelt.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,94	H 6,77
gef.:	C 52,80	H 6,78

b) 5-(Carboxy)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid

Eine gerührte Suspension von 141,0 g (289 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a) in 200 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 238,5 g (4,26mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt . Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 200 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 372 ml (3,128 mol) Benzylbromid ,über einen Zeitraum von zwei Stunden ,tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 110 °C gefolgt von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zum Zwecke der Aufarbeitung in insgesamt 2,5 Liter Eiswasser langsam eingegossen und die Wasserphase im

Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der Etherphase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.
Ausbeute: 172,2, g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls
Elementaranalyse:

ber.:	C 75,68	H 7,16	
gef.:	C 75,79	H 7,04	

b) 5-[(Carboxy)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid-]N-hydroxysuccinimidester

60,0 g (91,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17b) werden in 750 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 10,4 g (91,5 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 18,9 g (91,5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es wird vom ausgefallenem Harnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.
Ausbeute: 61,23 g (89,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls .
Elementaranalyse:

ber.:	C 70,29	H 6,57	N 1,86
gef.:	C 70,39	H 5,64	N 1,91

b) 2,6-Bis-{ 6-N_ε-2-N_α-[-[1-0-α-D–6-carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose}-L-lysin}-methylester

In eine auf 0°C gekühlte Lösung aus 4,26 g (18,30 mmol; 0,5 Molequivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) L-Lysinmethylester-dihydrochlorid (kommerziell erhältlich bei der

Firma Bachem) und 4,05 g (40,26 mmol) Triethylamin in 100 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung von 27,51 g (36,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17c) in 150 ml Dimethylformamid hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 39,56 g (75,4 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 72,88	H 7,31	N 1,95
gef.:	C 72,90	H 7,29	N 2,02

b) 2,6-Bis-[6-N_ε-2-N_α-[1-0-α-D –6-carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]]-L-lysin

In 150 ml Ethanol werden 30,0 g (20,92 mmol) der unter Beispiel 17d) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung.Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und man engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 13:1). Man erhält 25,56 g (88,5 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 72,88	H 7,31	N 1,95
gef.:	C 72,78	H 7,33	N 1,96

b) 2,6-Bis-[6-N_ε-2-N_α-[1-0-α-D –6-Carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]-L-lysin]-N-hydroxysuccinimidester

14,0 g (9,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17e) werden in 100 ml Dimethyl-formamid gelöst und mit insgesamt 1,04 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man

kühlt auf 0°C ab und gibt 1,89 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es wird vom ausgefallenem Harnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 12,94 g (92,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 71,40	H 7,05	N 2,74
gef.:	C 71,39	H 7,14	N 2,81

g) 2,6-N,N'-Bis[1-0-α-D –(6-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-1,7-(1,4,7-triazaheptan)-diamid

In eine auf 0°C gekühlte Lösung von 0,47 g (4,57 mmol) Diethylentriamin in 25 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung aus 14,0 g (9,15 mmol; 2 Molequivalente bezogen auf das eingesetzte Amin) der Titelverbindung aus Beispiel 17f) in 100 ml Dimethylformamid langsam hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 200 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 50 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 9,53 g (71,4 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 72,79	H 7,42	N 3,36
gef.:	C 72,90	H 7,39	N 3,32

h) 2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-6-N-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-methylester

20,8 g (35,6 mmol) der 2-[N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure sowie 3,60 g (35,6 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und es werden 4,09 g

(35,6 mol) N-Hydroxysuccinimid hinzugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 7,34 g (35,6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 11,77g (35,6 mmol) 6-N-Benzyloxycarbonyl-L-lysin-methylester-hydrochlorid und 4,0 g (40,0 mmol) Triethylamin in 100 ml Dimethylformamid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 0°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat 2 mal mit je 100 ml 5 %iger aqu. Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigsäureethylester 20:1). Man erhält 27,43 g (88,0 % d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,41	H 3,45	N 4,80	F 36,89	S 3,66
gef.:	C 38,45	H 3,38	N 4,88	F 37,02	S 3,71

b) 2-Nα- {[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl]-amino–acetyl}–6-Nε-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin

In 150 ml Ethanol werden 25,0 g (28,55 mmol) der unter Beispiel 17h) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Verseifung quantitativ. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung.Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und man engt im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 10:1). Man erhält 22,73g (92,4 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,64	H 3,28	N 4,88	F 37,49	S 3,72
gef.:	C 37,65	H 3,38	N 4,88	F 37,52	S 3,73

j) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]–acetyl-6-N-benzyloxycarbonyl}-L-lysin-amid-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzylmannopyranose]-L-lysin-diamid}

In 250 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 15,33 g (17,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17i) sowie 1,80 g (17,8 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf –15°C bis –20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92 g (35,6 mmol) Chlorameisensäureisobutylester , gelöst in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran , langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, ` ass eine Innentemperatur von –10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei –15°C tropft man anschließend eine Lösung von 52,0 g (17,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17g) und 1,80g (17,8 mmol) Triethylamin, in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei –15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 500 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/ n-Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 54,6 g (81,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl .

Elementaranalyse:

ber.:	C 65,09	H 6,45	N 3,72	F 8,58	S 0,85
gef.:	C 65,13	H 4,41	N 3,69	F 8,52	S 0,90

k) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]–acetyl}-L-lysin-amid-1,7-bis{2,6-N,N`-bis[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysin-diamid}

In 500 ml Ethanol werden 50,0 g (13,28 mmol) der unter 17j) hergestellten Verbindung gelöst, mit 4,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 400 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 26,85 g (93,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 45,85	H 6,35	N 6,44	F 14,86	S 1,47
gef.:	C 45.76	H 6.35	N 6.41	F 14,92	S 1,39

l) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]–acetyl-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan}-L-lysin-amid-1,7-bis{2,6-N,N`-bis[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysin-diamid},Gadolinium-Komplex

5,54 g (8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 17k)) 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 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 1,84 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17k), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 8,77g (78,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,43 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 43,98	H 5,97	N 7,54	F 11,59	Gd 5,64	S 1,15
gef.:	C 43,97	H 6,02	N 7,62	F 11,61	Gd 10.18	S 1,15

Beispiel 18

a) 2-Nα-6-Nε-Bis-[1-O-α-D – Carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose] –L-lysin]-methylester

10,95 g (18,30 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 2,09 g (18,3 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 3,78 g (18,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man

kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von einer Stunde eine Lösung aus 2,13 g (9,15 mmol; 0,5 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Carbonsäure) L-Lysinmethylester-dihydrochlorid (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) und 2,02 g (20,13 mmol) Triethylamin in 70 ml Dimethylformamid hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5 %iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 10,05 g (82,3 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 71,94	H 6,79	N 2,10
gef.:	C 71,90	H 6,79	N 2,09

b) 2-Nα-6-Nε-Bis-[1-O-α-D – Carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose]-L-lysin

Auf analogem Wege, wie im Beispiel 17e) für die Synthese der dort relevanten Titelverbindung beschrieben, führt die Methylesterverseifung von 15 g (11,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a) zur Bildung von 13,89 g (93,6 % d. Th.) an oben genannter Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 71,80	H 6,71	N 2,12
gef.:	C 71,84	H 6,69	N 2,15

c) 2-Nα-6-Nε-Bis-[1-O-α-D – carbonylmethyl- 2,3,4,6-tetra – O – benzyl – mannopyranose]-L-lysin-N-hydroxysuccinimidester

12,09 g (9,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b) werden in 100 ml Dimethyl-formamid gelöst und mit insgesamt 1,04 g (9,15 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt.. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 1,89 g (9,15 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu . Es wird eine Stunde bei 0°C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand mit 100 ml Essigsäureethylester versetzt und auf 0°C abgekühlt. Es wird vom ausgefallenem Harnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der so erhaltene,

harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/ n-Hexan (1:20) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 12,24 g (94,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 70,27	H 6,47	N 2,96
gef.:	C 70,31	H 6,44	N 3,01

d) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-{[2,6-N,N`-bis(1-O-α-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)]-L-lysyl-}-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

19,0 g (13,4 mmol) des unter Beispiel 18c) hergestellten Carbonsäure-N-Hydroxysuccinimidesters werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 11,13 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) , gelöst in 50,0 ml Dimethylformamid , tropfenweise versetzt . Man rührt die resultierende Reaktionslösung noch 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne im Vakuum ab. Der so erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 28:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgt hier unter Verwendung eines Solvensgradienten mit einem ‚im Chromatographieverlauf kontinuierlich zunehmenden , Anteil an der eingesetzten polaren Eluentkomponente (hier: Ethanol)].

Ausbeute: 25,28 g (88,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 59,10	H 5,34	N 3.94	F 15,13	S 1,50
gef.:	C 59,18	H 5.35	N 4.02	F 15.15	S 1.56

e) 2-N-{[2,6-N,N`-bis(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 200 ml Ethanol werden 20,0 g (9,37 mmol) der unter 18d) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal

mit je ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11,62 g (97,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,50	H 4.65	N 6,57	F 25,25	S 2,51
gef.:	C 38.46	H 4.65	N 6.51	F 25.23	S 2,52

f) 6-N-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan)-2-N –{[2,6-N,N`-bis(1-O-α-D – carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl}-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

9,98 g (15,84 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 18e) 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 0,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (15,84 mmol) werden bei 40 C° in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 9,19 g (7,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18e), gelöst in 50 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und und dabei gleichzeitig von möglichen , noch vorhandenen niedermolekularen Bestandteilen , gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 11,85 g (87,2 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,54 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,12	H 4,64	N 8,15	F 20.38	S 1,70	Gd 8,32
gef.:	C 38,16	H 4.59	N 8,18	F 20,37	S 1.68	Gd 8,28

Beispiel 19

a)1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung von 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-Bis-[benzyloxycarbonyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan ,gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 12,74 g (24,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19g) , gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 16:1). Man erhält 15,89 g (69,0 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) des Monoamids sowie 3,8 g (8,8 % d. Th.) des Diamids als Nebenprodukt. Die Titelverbindung wird in Form eines farblosen Öls isoliert.

Elementaranalyse:

ber.:	C 45,77	H 3,95	F 34,19	N 5,93
gef.:	C 45,72	H 4,01	F 34,22	N 5,88

b) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-10-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

7,09 g (13,4 mmol) vom 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-α-D-mannopyranosyl)-propionsäure-N-hydroxysuccinimidester (Darstellung gemäß: J. Haensler et al., Bioconjugate Chem. 4, 85, (1993); Chipowsky, S., and Lee,Y.C (1973) , Synthesis of 1-thio-aldosides; Carbohydrate Research 31, 339-346) werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit einer auf 0°C vorgekühlten Lösung von 12,65 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19 a) , gelöst in 100 ml Dimethylformamid, tropfenweise versetzt. Man rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung zieht man das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne ab und chromatographiert den so erhaltenen Rückstand anschließend an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 20:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils).

Ausbeute: 16,23 g (88,9 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 46.70	H 4,36	N 4,11	F 23,69	S 2,35
gef.:	C 46,66	H 4.35	N 4.12	F 23,65	S 2,30

c) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-7-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 150 ml Ethanol werden 15,0 g (11,0 mmol) der unter 19b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (zweimal mit jeweils 75 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 11,56 g (96,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,59	H 4,33	N 5,12	F 29,50	S 2,93
gef.:	C 40,63	H 4.35	N 5,11	F 29,52	S 2,92

d) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-7-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

10,0 g (9,13 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19c) werden 100 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die Dünnschicht-chromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform / Methanol 4:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H^+-Form)-Kationenaustauscher-harz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / n-Hexan/Essigsäureethylester 15:20:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils) gereinigt.Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der

Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2} = 0,9$ Hz eindeutig auf das Vorliegen der α-Konfiguration am anomeren Zentrum der D-Mannopyranose geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem und β-konfiguriertem Anomeren der Titelverbindung liegt somit unterhalb der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α-konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 8,28 g (98,0 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse :

ber.:	C 37,59	H 4,24	N 6,05	F 34,85	S 3,46
gef.:	C 37,57	H 4,28	N 6,02	F 34,85	S 3,44

e) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoyl)-7-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex

2,48 g [(3,94 mmol); 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente 19d)] 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 und 980 mg (0,895 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19d), gelöst in 10 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 814 mg (3,946 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 1,32 g (69,1 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,65 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,43	H 4,45	N 9,12	F 15,02	S 1,49	Gd 14,63
gef.:	C 37,42	H 4,50	N 9,18	F 15,07	S 1,51	Gd 14,58

f) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-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 gerührt 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

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

20,0 g (34,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19f) 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 abgesaugt 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

Beispiel 20

a)6-Benzyloxycarbonyl-2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

Zu 8,0 g (24,4 mmol) ε-Carbonyloxybenzyl-L-lysinmethylester Hydrochlorid (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem), gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran ,15 ml Chloroform und 2,62 g (26,0 mmol) Triethylamin , werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,18 g (27,0 mmol) 2-[N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure (Darstellung gemäß: DE 196 03 033) , gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran , tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt anschließend im Vakuum ein und chromatographiert das verbleibende Öl an Kieselgel (Laufmittel: n-Hexan / Isopropanol 15:1). Man erhält 17,0 g (79,6 % d. Th., bezogen auf eingesetztes prim.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,41	H 3,45	F 36,89	N 4,80	S 3,66
gef.:	C 38,42	H 3,47	F 36,92	N 4,87	S 3,64

b) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

In 200 ml Ethanol werden 15,0 g (20,23 mmol) der unter Beispiel 20a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 800 mg Pearlman-Katalysator (Pd 20 % auf Aktivkohle) versetzt und bis zur Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 14,68 g (97,9 % d.Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,40	H 3,26	F 43,56	N 5,67	S 4,32
gef.:	C 32,42	H 3,27	F 43,60	N 5,67	S 4,34

c) 6-(1-O-α-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

In 500 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 21,31 g (35,6 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] sowie 3,60 g (35,6 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92 g (35,6 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 26,39 g (35,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b) und 3,60g (35,6 mmol) Triethylamin, in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 38,12 g (81,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,92	H 3,92	N 2,53	F 29,18	S 2,90
gef.:	C 49,99	H 4,11	N 2,69	F 29,22	S 3,01

d) 6-(1-O-α-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

In 250 ml Methanol werden 27,65 g (20,92 mmol) der unter Beispiel 20c) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4,0 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie ist die Methylesterverseifung bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den

verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung.Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Chloroform/Isopropanol 15:10:1). Man erhält 24,31g (88,9 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,46	H 4,70	N 3,21	F 24,71	S 2,45
gef.:	C 51,49	H 4,71	N 3,19	F 24,72	S 2,41

e) 6-(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

20,0 g (15,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20d) werden in einer Mischung ,bestehend aus 250 ml 2-Propanol und 25 ml Wasser, gelöst und mit 1,0 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt. Man hydriert für 12 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von einer Atmosphäre. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol gelöst und das Reaktionsprodukt durch Versetzen mit insgesamt 800 ml Diethylether zur Fällung gebracht. Nach dem Absaugen des so erhaltenen Feststoffs wird dieser im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 14,32 g (99,0 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,56	H 3,84	N 4,44	S 3,39	F 34,15
gef.:	C 35,58	H 3,81	N 4,45	S 3,40	F 34,17

f) 6-(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose) 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-N-{2-hydroxy-prop-3-yl-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]}-amid, Gd-Komplex

7,48 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20e) werden bei 40 °C in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und es wird 1,00 g (8,70 mol) N-Hydroxysuccinimid hinzugegeben. Man kühlt auf 20°C ab und gibt 1,795 g (8,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Es wird eine Stunde bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend tropft man bei dieser Temperatur innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 4,53 g (7,91 mmol) des

Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051] in 20 ml Dimethylsulfoxid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 40°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 9,71 g (81,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,97 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,16	H 4,16	N 7,45	F 21,48	Gd 10,46	S 2,13
gef.:	C 35,17	H 4,20	N 7,42	F 21,49	Gd 10.48	S 2,09

Beispiel 21

a) 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]- 2N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-methylester

5,23 g (8,0 mmol) des in Beispiel 10c) beschriebenen 5-(Carboxy)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosids,1,3 g (8,0 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 2,6 g (8,0 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborat (TBTU; Peboc Limited, UK) werden in 75 ml DMF gelöst und 15 Minuten gerührt. Diese Lösung wird anschließend mit 5,16 ml (30 mmol) N-Ethyldiisopropylamin und mit 5,93 g (8,0 mmol) des unter Beispiel 20b) beschriebenen Amins versetzt und 1,5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung zieht man das Lösungsmittel im Vakuum bis zur Trockne ab und chromatographiert den so erhaltenen Rückstand anschließend an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Essigsäureethylester 30:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Essigsäureethylesteranteils).

Ausbeute: 9,70 g (88,0 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,29	H 4,97	N 3,05	F 23,43	S 2,33
gef.:	C 52,33	H 4.95	N 3,12	F 23,50	S 2,30

b) 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]- 2N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

In 150 ml Methanol werden 9,0 g (12,40 mmol) der unter Beispiel 21a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 2,48 g (62,0 mmol) Natriumhydroxid in 15 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 3 Stunden bei 50°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie ist die Methylesterverseifung nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester auf und extrahiert die organische Phase zweimal mit je 100 ml verdünnter, wässriger Citronensäurelösung.Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird filtriert und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Chloroform/Isopropanol 25:10:1). Man erhält 15,88 g (93,9 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,95	H 4,88	N 3,08	F 23,67	S 2,35
gef.:	C 51,99	H 4,91	N 3,09	F 23,70	S 2,33

c) 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]- 2N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin

13,0 g (9,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21b) werden in einer Mischung bestehend aus 150 ml 2-Propanol und 25 ml Wasser gelöst und es werden 1,0 g des Palladiumkatalysators (10 % Pd auf Aktivkohle) hinzugegeben. Man hydriert für 12 Stunden bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck und Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan / Chloroform / Isopropanol 15:10:1). Man erhält 9,09 g (95,1 % d. Th.,) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,10	H 4,22	N 4,19	F 32,18	S 3,10
gef.:	C 37,09	H 4,21	N 4,19	F 32,20	S 3,13

d) 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]- 2N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-N-{2-hydroxy-prop-3-yl-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]}-amid, Gd-Komplex

7,93 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c) werden bei 40 °C in 75 ml Dimethylsulfoxid gelöst und es wird mit 1,00 g (8,70 mol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und gibt insgesamt 1,795 g (8,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Es wird eine Stunde bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Zu dieser Lösung des Aktivesters der Titelverbindung aus Beispiel 21c) tropft man anschließend bei 40°C innerhalb von 10 Minuten eine Lösung , bestehend aus 4,53 g (7,91 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051], in 20 ml Dimethylsulfoxid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 40°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Suspension wird anschließend mit der ausreichenden Menge eines Gemisches aus Aceton / 2-Propanol (2:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen, getrocknet, in Wasser aufgenommen, vom 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: 9,71 g (78,8 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,65 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,97	H 4,52	N 7,19	F 20,71	Gd 10,08	S 2,06
gef.:	C 37,02	H 4,50	N 7,22	F 20,69	Gd 10.08	S 2,09

Beispiel 22

a) 6-N-{4-[2,3-Bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-2-N-(1-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

5,25 g (7,72 mmol) des Tetra-t.bu-esters der 1-(4-Carboxymethoxybenzyl)-EDTA (Lit.: Patent, US 4622420) und 781 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 Methylchlorid 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 7,07 g (7,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e) 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: 9,60 g (79,0 % d. Th.) eines farblosen und sehr zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 46,39	H 5,55	N 5,32	F 20,45	S 2,03
gef.:	C 46,42	H 5,51	N 5,29	F 20,49	S 2,09

b) 6-N-{4-[2,3-Bis-(N,N-bis(caboxymethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-2-N-(1-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150 ml Methanol werden 9,0 g (5,70 mmol) der unter Beispiel 22a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4,0 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 6 Stunden bei 60°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie ist die Verseifung des tetra-t.-butylesters nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 50 ml Dimethylsulfoxid in der Wärme auf und anschließend wird mit der ausreichenden Menge eines Gemisches aus Aceton / Essigsäureethylester (1:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der so erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäureethylester gut nachgewaschen, getrocknet, in Wasser aufgenommen, der pH-Wert der Produktlösung mittels 1 molarer Salzsäure auf 3,5 eingestellt, von möglicherweise vorliegenden unlöslichen Bestandteilen 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: 6,76 g (87,6 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,30 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 39,89	H 4,09	N 6,20	F 23,84	S 2,37
gef.:	C 39,92	H 4,15	N 6,22	F 23,92	S 2,29

c) 6-N-{4-[2,3-Bis-(N,N-bis(caboxylatomethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-2-N-(1-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Mn-Komplex, Dinatriumsalz

3,0 g (2,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22b) werden in 150 ml eines Wasser/Ethanol (3:1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C 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 das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand in einem Gemisch aus 200 ml destilliertem Wasser /n-Butanol (1:1) gelöst. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem vollständigen Abziehen des n-Butanols im Vakuum wird die verbleibende wässrige Phase über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 3,19 g (99,0 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,08 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,23	H 3,54	F 22,25	Mn 3,78	N 5,79	Na 3,17	S 2,21
gef.:	C 37,30	H 3,49	F 22,29	Mn 3,81	N 5,76	Na 3,19	S 2,18

Beispiel 23

a) 3-Benzyloxycarbonylamino-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

Eine gerührte Lösung von 25,0 g (94,96 mmol) 3 -N-(Benzyloxcarbonyl)-glutarsäure-anhydrid [Synthese gemäß : Hatanaka, Minoru; Yamamoto, Yu-ichi; Nitta, Hajime; Ishimaru, Toshiyasu; TELEAY; Tetrahedron Lett.; EN; 22; 39; 1981; 3883-3886;] in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rührem mit einer Lösung von 53,97 g (95,0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin in 150 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und die so erhaltene Reaktionslösung für 12 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf

Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan /2-Propanol (20:1) als Eluent gereinigt.
Ausbeute: 75,80 g (96,0% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.
Elementaranalyse:

ber.:	C 36,11	H 2,67	N 5,05	S 3,86	F 38,84
gef.:	C 36,12	H 2,61	N 5,08	S 3,88	F 38,82

b) 3-Amino-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid
In 300 ml Ethanol werden 31,50 g (37,88 mmol) der unter 23b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 2,5g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme von Wasserstoff bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als weißlich-gelbes, viskoses Öl erhalten.
Ausbeute: 25,22 g (95,5 % d. Th.)
Elementaranalyse:

ber.:	C 29,28	H 2,31	N 6,03	S 4,06	F 46,31
gef.:	C 29,32	H 2,29	N 6,08	S 4,08	F 46,28

c) 3-N-(1-α-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid
21,52 g (18,96 mmol) 1-Carboxymethyloxy-2,3,4,-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden bei Raumtemperatur in 100 ml absolutem Dimethylformamid gelöst und bei 0 °C mit 2,56 g (22,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gefolgt von 4,55 g (22,2 mmol) Dicyclohexylcarbodimid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 60 Minuten bei 0 °C und 3 Stunden bei 22 °C filtriert man vom unlöslichen Dicyclohexylharnstoff ab und tropft die so erhaltene klare Aktivesterlösung der oben genannten Titelverbindung bei 0 °C langsam zu einer gerührten Lösung von 13,22 g (18,96 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23b) , gelöst in 100 ml Dimethylformamid. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der der verbleibende Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen, es wird vom Harnstoff abfiltriert und das organische Filtrat zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit

100 ml 10%iger wässriger Citronensäurelösung und einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n-Hexan (1:15) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 21,39 g (88,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl .

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,81	H 4,10	N 3,29	F 25,27	S 2,51
gef.:	C 49,89	H 4,11	N 3,32	F 25,22	S 2,51

d) 3-N-(1-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

19,55 g (15,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23c) werden in einer Mischung ,bestehend aus 250 ml 2-Propanol und 25 ml Wasser, gelöst und mit 1,5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) versetzt. Man hydriert für 12 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von einer Atmosphäre. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol gelöst und das Reaktionsprodukt durch Versetzen mit insgesamt 800 ml Diethylether zur Fällung gebracht. Nach dem Absaugen des so erhaltenen Feststoffs wird dieser im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 17,49 g (97,5 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes.

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,73	H 3,08	N 4,58	S 3,49	F 35,20
gef.:	C 32,68	H 3,15	N 4,55	S 3,50	F 35,17

e) 3-N-(1-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid-5-N-{2-hydroxy-prop-3-yl-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]}-amid, Gd-Komplex

14,43 g (15,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23d) und 0,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (15,84 mmol) werden bei 40 C° in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und einer Lösung von 9,08 g (15,84 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-

tetraazacyclododecanin [zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051], in 50 ml Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und und dabei gleichzeitig von möglichen , noch vorhandenen niedermolekularen Bestandteilen , gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 18,71g (80,2 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,87 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,24	H 3,83	N 7,61	F 21,92	S 2,18	Gd 10,67
gef.:	C 34,26	H 3.79	N 7,58	F 21,87	S 2,18	Gd 10,68

Beispiel 24

1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)]-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 15a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 33,04g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18c) , gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben.Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren . Man engt anschließend im Vakuum zur Trockne ein und das verbleibende Öl wird wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 45,87 g (78,0 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 59,30	H 5,39	F 13,40	N 4,65	S 1,33
gef.:	C 59,32	H 5,37	F 13,37	N 4,70	S 1,34

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N`-bis(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 250 ml Ethanol werden 24,1 g (10,0 mmol) der unter Beispiel 24a) hergestellten Titelverbindung gelöst und mit 1,4 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als gelblich gefärbtes und äusserst viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 12,80 g (90,1 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 39,72	H 4,89	F 22,73	N 7,88	S 2,26
gef.:	C 39,72	H 4,87	F 22,77	N 7,90	S 2,24

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N`-bis(1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,Digadolinium-Komplex

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 24b)] 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 wasserfreies Lithiumchlorid (0,37 g , 8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 5,68 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24b), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 8,52g (80,6 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 6.09 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,61	H 4,76	N 9,53	F 12,21	Gd 11.89	S 1,12
gef.:	C 38,57	H 4,82	N 9,52	F 12,21	Gd 11,93	S 1,15

Beispiel 25

a) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-{2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)}-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 15a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 35,80 g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17e) , gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben.Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren . Man engt anschließend im Vakuum zur Trockne ein und das verbleibende Öl wird wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 20:1). Man erhält 49,48 g (80,4 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 60,47	H 5,79	F 12,80	N 4,44	S 1,27
gef.:	C 60,52	H 5,77	F 12,77	N 4,50	S 1,30

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose)]-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 250ml Ethanol werden 25,2 g (10,0 mmol) der unter Beispiel 25a) hergestellten Titelverbindung gelöst und mit 1,8 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt. Man hydriert bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Produkt wird als gelblich gefärbtes und äusserst viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 14,11 g (92,5 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,60	H 7,20	F 21,17	N 7,34	S 2,10
gef.:	C 49,62	H 7,17	F 21,20	N 7,30	S 2,14

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose)]-L-lysyl-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,Digadolinium-Komplex

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 25b)] 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 wasserfreies Lithiumchlorid (0,37 g , 8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 6,10 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25b), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 9,26 g (84,0 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,89 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,52	H 5,16	N 9,15	F 11,72	Gd 11.41	S 1,16
gef.:	C 40,57	H 5,20	N 9,12	F 11,69	Gd 11,43	S 1,18

Beispiel 26

a)6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-benzyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

19,02 g (50,0 mmol) α-N-(Benzyloxycarbonyl)-ε-N'-(tert.butyloxycarbonyl)-L-lysin (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) werden in 150ml absolutem Tetrahydrofuran

gelöst. Man gibt 8,31 g (50,0 mmol) Carbonyldiimidazol und 5,o3g (50,0 mmol) Triethylamin, gelöst in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran,bei 0°C tropfenweise hinzu und lässt 10 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend tropft man eine Lösung von 48,42 g (50,0 mmol) Perfluoroctylsulfonylpiperazin und 5,03 g (50,0 mmol) Triethylamin in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C hinzu. Nach Rühren über Nacht zieht man das Tetrahydrofuran im Vakuum ab und das verbleibenden Öl wird wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan / Isopropanol 15:1). Man erhält 49,48 g (80,4 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,01	H 3,79	N 6,02	F 34,70	S 3,45
gef.:	C 40,07	H 3,82	N 6,02	F 34,67	S 3,48

b) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

30,0g (32,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26a) werden in 300ml Isopropanol gelöst und mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (20%Palladiumhydroxid auf Kohle) versetzt.Man hydriert für 10 Stunden bei Raumtemperatur, wobei nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie die Hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe nach der oben genannten Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt ist. Man filtriert vom Katalysator ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der verbliebene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert.

(Laufmittel:n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 25,13g (98,0%d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,68	H 3,67	F 40,55	N 7,03	S 4,03
gef.:	C 34,72	H 3,70	F 40,60	N 7,01	S 3,98

c) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 300ml trockenem Tetrahydrofuran werden 15,53 g (35,60 mmol) der 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-α-D-mannopyranosyl)-propionsäure (Darstellung gemäß: J. Haensler etal., Bioconjugate Chem. 4,85 , (1993); Chipowsky,S.,and Lee,Y.C (1973),Synthesis of 1-thio-

aldosides; Carbohydrate Research 31,339-346 , sowie 3,60 g (35,60 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 4,92g (35,60 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 75 ml trockenem Tetrahydrofuran langsam hinzu, wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird.Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 28,35 g (35,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22b) und 3,60 g (35,60 mmol) Triethylamin,in 200ml trockenem Tetrahydrofuran bei 20°C langsam hinzu. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde bei -15°C sowie zwei Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockene eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n-Hexan (1:25) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 34,21 g (79,1% d.Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39,54	H 4,23	N 4,61	F 26,58	S 5,28
gef.:	C 39,49	H 4,21	N 4,59	F 26,52	S 5,31

d) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

29,93 g (24,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26c) werden in 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/ Methanol = 9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite® IR 120 (H^+-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert,vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene amorphe

Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2-Propanol/Essigsäureethylester / n-Hexan (1:1:15) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 23,42 g (90,8 % d.Th.) eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse :

ber.:	C 36,72	H 4,14	N 5,35	F 30,85	S 6,13
gef.:	C 36,69	H 4,11	N 5,35	F 30,82	S 6,11

e) 2-N-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20,93 g (20,0 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 26d) werden in einem Gemisch aus 50 ml Trifluoressigsäure und 100 ml Dichlormethan bei 0°C unter kräftigem Rühren gelöst und für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend dampft man im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 150 ml Wasser auf. Der pH-Wert dieser wässrigen Produktlösung wird durch die tropfenweise Zugabe von 2 molarer wässriger Natronlauge auf 9,5 eingestellt. Die wässrige Produktlösung wird über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000 Da) entsalzt und dabei gleichzeitig von möglichen, noch vorhandenen , niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 17,79 g (94,2 % d.Th.) des freien Amins als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,09 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,26	H 3,73	N 5,92	F 34,12	S 6,77
gef.:	C 34,26	H 3,79	N 5,88	F 34,07	S 6,80

f) 2-N-[1-S-α-D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gadolinium-Komplex

5,54 g [(8,8 mmol, 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 26e)] 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 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40°C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,78 g (4,0 mmol)

der Titelverbindung aus Beispiel 26e), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 5,17 g (83,0 % d.Th.) als farbloses Lyophilisat.
H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,43 % .
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,45	H 4,07	N 8,09	F 20,72	Gd 10,09	S 4,11
gef.:	C 35,50	H 4,01	N 8,12	F 20,68	Gd 10,13	S 4,14

Beispiel 27

a)` 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-(1-O-β-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzylglucopyranose)- L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid
8,02 g (13,4 mmol) der in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 46a) beschriebenen Titelverbindung [1-Carboxymethyloxy-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-β-D-glucopyranosid] und 3,24 g (28,14 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 5,80 g (28,14 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt. Es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu der so hergestellten Aktivesterlösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 11,13 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), gelöst in 50 ml Dimethylformamid, tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol, 20:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Ethanolgehalts).
Ausbeute: 12,67 g (67,0 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,77	H 4,50	N 3,97	F 22,89	S 2,27
gef..	C 52,75	H 4,61	N 3,98	F 22,94	S 2,26

b) 2-N-(1-O-β-D-carbonylmethyl-glucopyranose)- L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 100 ml Ethanol werden 11,52 g (8,17 mmol) der unter 27a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 0,5 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. 40ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 7,36 g (98,4 % d.Th.) .

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	F 35,24	S 3,50
gef.:	C 34,11	H 3,59	N 6,08	F 35,23	S 3,52

c) 2-N-(1-O-β-D-carbonylmethyl-glucopyranose)-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]- L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

9,98 g [(15,84 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 27b)] 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 0,67 g (15,84 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40°C in 80 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 7,25 g (7,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27b), gelöst in 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid,versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3

Ultrafiltrationsmembran (cut off :3000Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,11 g (83,0 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (nach Karl-Fischer) : 4,02 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,37	H 4,02	N 8,25	F 21,13	S 2,10	Gd 10,29
gef.:	C 35,42	H 4,07	N 8,18	F 21,09	S 2,06	Gd 10,34

Beispiel 28

a) 2-N-Trifluoracetyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 100 ml Ethanol werden 10,0 g (11,46 mmol) der unter 1b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 1,0 g Pearlman- Katalysator (Pd 20% / C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff hydriert.Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 8,85 g (97,5 %d.Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,31	H 2,54	N 7,07	F 47,95	S 4,05
gef.:	C 30,36	H 2,50	N 7,11	F 47,99	S 4,00

b) 2-N-Trifluoracetyl-6-N-[1-O-α-D-(5-carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In eine auf 0°C gekühlte Lösung aus 29,0 g (36,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28a) und 4,05 g (40,26 mmol) Triethylamin in 100 ml Dimethylformamid tropft man eine Lösung von 27,51 g (36,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17c) in 150ml Dimethylformamid hinzu. Nach beendeter Zugabe rührt man noch eine Stunde bei 0°C nach und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert von unlöslichen Bestandteilen ab und wäscht das Filtrat zweimal mit je 100 ml 5%iger wässriger Soda-Lösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/ Isopropanol 25:1). Man erhält 42,05 g (80,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 50,42	H 4,51	N 7,96	F 26,59	S 2,24
gef.:	C 50,38	H 4,50	N 7,91	F 26,62	S 2,20

c) 6-N-[1-O-α-D-(5-Carbonyl)-pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150ml Ethanol werden 20,0 g (14,0 mmol) der unter Beispiel 28b) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 2,8 g (70,0 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 0,5 Stunden bei 50°C. Nach dem Dünnschichtchromatogramm ist die Schutzgruppenabspaltung zu diesem Zeitpunkt bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockene ein und entfernt Spuren von Wasser durch mehrmaliges Kodestillieren mit Ethanol. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/ Isopropanol 20:1). Man erhält 16,66 g (89,3% d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,25	H 4,91	N 4,20	F 24,22	S 2,41
gef.:	C 52,30	H 4,90	N 4,18	F 24,22	S 2,38

d) 6-N-[1-O-α-D-(5-Carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150 ml eines 10:1 Gemisches aus Ethanol und Wasser werden 15,0 g (11,25 mmol) der unter 28c) hergestellten Verbindung gelöst und mit 1,0 g Pearlman- Katalysator (Pd 20% / C) versetzt . Anschließend wird bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff bei Raumtemperatur und unter einer Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert . Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol/Wasser (10:1) nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als zähes und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10,77 g (98,4 %d.Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,04	H 4,25	N 5,76	F 33,20	S 3,30
gef.:	C 37,06	H 4,20	N 5,81	F 33,19	S 3,30

e) 6-N-[1-O-α-D-(5-Carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 28d)] 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 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40° C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,89 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28d), gelöst in 60ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Utrafiltrationsmembran (cut off : 3000Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,81 g (75,9 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 8,98 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,15	H 4,39	N 7,96	F 20,38	Gd 9,92	S 2,02
gef.:	C 37,27	H 4,40	N 8,02	F 20,31	Gd 10.00	S 1,98

Beispiel 29

a) 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(1-O-β-D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-galactopyranose)-10-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 15a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 35,80 g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17e), gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, hinzugegeben.Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren . Man engt

anschließend im Vakuum zur Trockene ein und das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 20:1). Man erhält 32,11 g (78,0 % d. Th. , bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54,09	H 4,72	F 19,14	N 4,98	S 1,90
gef.:	C 54,12	H 4,77	F 19,17	N 5,03	S 1,90

b) 1-(1-O-β-D-carbonylmethyl-galactopyranose)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 250 ml Ethanol werden 30,0 g (17,77 mmol) der unter Beispiel 29a) hergestellten Titelverbindung gelöst und mit 3,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, / C) versetzt. Man hydriert bis zur quantitativen Aufnahme an Wasserstoff, saugt dann vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol gut nach und engt im Vakuum zur Trockene ein. Das Produkt wird als gelblich gefärbtes und äusserst viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 17,89 g (95,1 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,30	H 4,09	F 30,50	N 7,94	S 3,03
gef.:	C 36,26	H 4,12	F 30,46	N 7,90	S 3,04

c) 1-(1-O-β-D-carbonylmethyl-galactopyranose)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, di-Gadolinium-Komplex

5,54 g [8,8 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 29b)] 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 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 2,11 g (2,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 29b), gelöst in 25 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung

versetzt, der Niederschlag abgesaugt, 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: 3,29 g (72,2 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,99 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,84	H 4,37	N 9,82	F 14,15	Gd 19,63	S 1,40
gef.:	C 36,87	H 4,40	N 9,82	F 14,09	Gd 19,59	S 1,38

Beispiel 30

a) 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin-methylester

In 500 ml trockenem Acetonitril werden 21,42 g (39,61 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α-D-mannopyranose (Darstellung gemäß: F. Kong et al., J. Carbohydr. Chem. ; 16; 6 ; 1997 ; 877-890) gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 5°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren langsam eine Lösung von 13,23 g (59,52 mmol) Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in 30 ml Acetonitril , gefolgt von einer Lösung aus 20,06 g (79,21 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-serinmethylester (kommerziell erhältlichbei der Firma Bachem) in 50 ml Acetonitril , hinzu , wobei die Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von 10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n- Hexan (1:5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 23,60 g (76,8 % d.Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 71,21	H 6,37	N 1,81
gef.:	C 71,19	H 6,41	N 1,79

b) 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin
In einem Gemisch bestehen aus 20 ml Methanol, 20 ml Wasser und 50 ml Tetrahydrofuran werden 10,0 g (12,90 mmol) der unter Beispiel 30a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann 0,47 g (19,35 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in in 25 ml destilliertem Wasser, bei Raumtemperatur hinzu und rührt anschließend für 6 Stunden bei 60°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie (Eluent: Methylenchlorid / Methanol 10:1) ist die Verseifung des Methylesters aus Beispiel 30a) nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt . Zum Zwecke der Aufarbeitung engt man die Produktlösung im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbleibenden Rückstand in 250 ml Essigsäureethylester in der Wärme auf (ca. 60°C). Anschließend wird die so erhaltene Essigsäureethylesterphase zweimal mit jeweils 50 ml einer 15 %igen wässrigen Salzsäure gewaschen , sowie einmal mit 100 ml destilliertem Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/ Essigsäureethylester 5:1). Man erhält 8,40 g (85,7 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.
Elementaranalyse:

ber.:	C 70,94	H 6,22	N 1,84
gef.:	C 70,97	H 6,30	N 1,78

c) 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)piperazin]-amid
Zu 13,86 g (24,40 mmol) 1- Perfluoroctylsulfonylpiperazin (hergestellt nach DE 19603033) , gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform , werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 20,57 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 30b) dargestellten Carbonsäure, gelöst in 50 ml Tetrahydrofuran , tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,60 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Zum Zwecke der Aufarbeitung engt man die Reaktionslösung im Vakuum ein und chromatographiert das zurückbleibende , äußerst viskose Öl an Kieselgel unter Verwendung eines n-Hexan / Isopropanol (15:1) – Gemisches als Eluentsystem. Man erhält 17,0 g (79,6 % d. Th., bezogen auf eingesetztes prim.- Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosenund viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 51,53	H 4,23	N 3,15	F 25,65	S 2,41
gef.:	C 51,48	H 4,27	N 3,10	F 25,71	S 2,35

d) 3-(1-O-α-D-Mannopyranose)-L-serin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)piperazin]-amid

In 200 ml Ethanol werden 15,0 g (11,41 mmol) der gemäß Beispiel 30c) dargestellten Verbindung gelöst und mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt . Anschließend wird die Reaktionslösung solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist (ca. 8 Stunden). . Zum Zwecke der Aufarbeitung saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach(zweimal mit je ca. 100 ml) und engt das produktenthaltende ethanolische Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 8,79 g (94,0 % d. Th.).

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,78	H 3,20	N 5,13	F 39,41	S 3,91
gef.:	C 30,87	H 3,14	N 5,19	F 39,50	S 3,88

e) 3-(1-O-α-D-Mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-serin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

Eine gerührte Suspension von 5,7 g [9,06 mmol ; entsprechend 1,5 Molequivalenten bezüglich der eingesetzten Titelverbindung (primäres Amin) aus Beispiel 30d)] 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 in 75 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 70 °C gehalten. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 10°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Lösung des N-Hydroxysuccinimidesters des Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 4,94 g (6,03 mmol) der Titelver-

bindung aus Beispiel 30d) , in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid , versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in ein Lösungsmittelgemisch , bestehend aus 250 ml Aceton und 250 ml 2-Propanol , langsam eingetropft, wobei sich die Titelverbindung nach 12 Stunden bei 10 °C vollständig als leicht gelblich gefärbtes Öl abgesetzt hat. Man dekantiert vorsichtig vom überstehenden Eluentgemisch ab und nimmt das ölige Produkt in 200 ml destilliertem Wasser auf, wobei dieses vollständig in Lösung geht, so daß eine leicht gelblich gefärbte wässrige Lösung der oben genannten Titelverbindung erhalten wird. Im Anschluß wird die wässrige Produktlösung zuerst über einen Membranfilter filtriert und danach , zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen , über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON ® ; cut off : 3000 Da) dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 8,63 g (80,2 % d. Th., bezogen auf die eingesetzte Titelverbindung aus Beispiel 30d) als farbloses Lyophilisat mit einem Wassergehalt von 7,65 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,57	H 3,80	N 7,83	F 22,57	Gd 10,99	S 2,24
gef.:	C 33,57	H 3,76	N 7,82	F 22,63	Gd 11,06	S 2,18

Beispiel 31

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[O-β-D-galactopyranosyl (1→4)-gluconosyl]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer gerührten Lösung von 4,98 g (6,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 13,3 g (37,2 mmol) O-β-D-Galactopyranosyl-(1 → 4)-D-glucono-1,5-lacton [Lactobionolacton ; Darstellung gemäß : (a) Williams, T.J.; Plessas, N.R., Goldstein, I.J. Carbohydr. Res. 1978, 67, Cl. (b) Kobayashi, K.; Sumitomo, H.; Ina, Y. Polym. J. 1985, 17, 567, (c) Hiromi Kitano,Katsuko Sohda, and Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 1995, 6 131-134] in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid tropfenweise addiert. Die so erhaltene Reaktionslösung wird anschließend für 14 Stunden bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird bei Raumtemperatur mit 500 ml absolutem 2-Propanol versetzt und der entstehende farblose Niederschlag mittels einer G4-Fritte abgesaugt und gut mit insgesamt 250 ml absolutem 2-Propanol nachgewaschen. Der so erhaltene Feststoff wird nun in 300 ml destilliertem Wasser gelöst und über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON ® ; cut off : 3000 Da) insgesamt dreimal ultrafiltriert.

Durch den dreimaligen Ultrafiltrationsvorgang werden sowohl die Überschüsse an Lactobionolacton als auch ,möglicherweise noch vorhandene, niedermolekulare Bestandteile vom gewünschten Produkt abgetrennt. Der in der Ultrafiltrationsmembran verbleibende Rückstand wird im Anschluß vollständig in 300 ml destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,51 g (92,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat

Wassergehalt: 10,03 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,98	H 4,05	N 4,79	F 27,58	S 2,74
gef.:	C 39,04	H 4,09	N 4,82	F 27,61	S 2,71

b) 2-N-[O-β-D-galactopyranosyl (1→4)-gluconosyl]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 100 ml Ethanol werden 5,0 g (4,27 mmol) der unter 31a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 0,5g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme von Wasserstoff bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als farbloses und , viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 4,36 g (98,5 % d. Th.).

Elementaranalyse :

ber.:	C 34,76	H 3,99	N 5,40	F 31,51	S 3,09
gef.:	C 34,78	H 4,04	N 5,34	F 31,51	S 3,15

c) 2-N-[O-β-D-galactopyranosyl (1→4)-gluconosyl]-6-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 31b)] 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 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40° C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,85 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31b), gelöst in 60ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton/2-Propanol (1:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt und der Niederschlag abgesaugt . Der so erhaltene Niederschlag wird im Anschluß in 300 ml Wasser aufgenommen und es wird vom unlöslichen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert . Das Filtrat wird über eine AMICON® YM-3 Utrafiltrationsmembran (cut off : 3000Da) dreimal ultrafiltriert. Durch den durchgeführten dreimaligen Ultrafiltrationsvorgang werden sowohl die Überschüsse an Gd-Komplex als auch ,möglicherweise noch vorhandene, niedermolekulare Bestandteile vom gewünschten Produkt abgetrennt. Der in der Ultrafiltrationsmembran verbleibende Rückstand wird im Anschluß vollständig in 500 ml destilliertem Wasser gelöst und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,64 g (70,4 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 10,08 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,70	H 4,22	N 7,65	F 19,59	Gd 9,54	S 1,95
gef.:	C 35,77	H 4,17	N 7,71	F 19,61	Gd 9,60	S 1,99

Beispiel 32

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-(2,3,4,5-pentahydroxy-hexanoyl)L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 50° C eine Lösung aus 21,45 g (120,4 mol) 5-Gluconolacton in 50 ml Tetrahydrofuran. Man rührt 3 Stunden bei 60° C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel .

(Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .

Ausbeute: 98,37 g (82 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,10	H 3,70	F 32,02	N 5,55	S 3,18
gef.:	C 38,22	H 3,7 9	F 32,02	N 5,42	S 3,29

b) 2-N-(2,3,4,5-pentahydroxy-hexanoyl)-L-lysin-1-[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

100,9 g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32a) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .

Ausbeute : 87,46 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F 36,93
gef.:	C 32,91	H 3,72	N 6,34	S 3,50	F 3678

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid,Gd-Komplex

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 75,9 g (91,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 8,19	S 2,15	F 21.03	Gd 10,14

Beispiel 33

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-(2,3,4,5-pentahydroxy-hexanoyl)L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), und 12,18 g (120,4 mmol) Triethylamin in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 50° C eine Lösung aus 21,45 g (120,4 mol) 5-Gluconolacton in 50 ml Tetrahydrofuran. Man rührt 3 Stunden bei 60° C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Dann gibt man 400 ml 5 % ige aqu.
Salzsäure dazu, rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur, versetzt mit Natriumchlorid, trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Magnesiumsulfat, dampft sie im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel .
(Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .
Ausbeute: 100,97 g (82 % der Theorie) eines zähen Öls.
Elementaranalyse:

ber.:	C 37,58	H 3,45	F 31,58	N 5,48	S 3,14
gef.:	C 37,72	H 3,5 9	F 31,72	N 5,42	S 3,29

b) 2-N-(2,3,4,5-pentahydroxy-hexanoyl)-L-lysin-1-[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid
100,9 g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32a) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .
Ausbeute : 87,46 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.
Elementaranalyse:

ber.:	C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F 36,93
gef.:	C 32,91	H 3,72	N 6,34	S 3,50	F 3678

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid,Gd-Komplex
50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 75,9 g (91,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12			Gd 10,28
gef.:	C 35,28	H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21.03			Gd 10,14

Unter den Bedingungen des Beispiels 1f wurde Mannose gegen Glucose bzw. Galactose ersetzt.

Beispiel 34

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-[1-0-α-D -carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl glucopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), 72,1 g (120,4 mol) 1-O-α-D-Carboxymethyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-glucopyranose und 13,86 g (120,4 mol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 500 ml Dimethylformamid , gibt man bei 0°C 41,27g (200,0 mmol) N,N – Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel . (Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .

Ausbeute: 136,1 g (87 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,32	H 4,89	N 4,31	F 24,86	S 2,47
gef.:	C 57,48	H 5,04	N 4,20	F 24,69	S 2,38

b) 2-N-[1-0-α-D-Carbonylmethylglucopyranose]-L-lysin-1-[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

130,0 g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 34a) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man

hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .

Ausbeute : 91,7 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	S 3,50	F 35,24
gef.:	C 33,92	H 3,71	N 6,02	S 3,42	F 35,33

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-glucopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid,Gd-Komplex

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 34b) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 75,9 g (91,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,26	H 4,18	N 8,14	S 2,158	F 21.01	Gd 10,13

Beispiel 35

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-[1-0-α-D -carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-galactopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 50,0 g (60,2 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), 36,05 g (60,2 mmol) 1-O-α-D-Carboxymethyl – 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-galactopyranose und 6,93 g (60,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 500 ml Dimethylformamid , gibt man bei 0°C 20,64

g (100,0 mmol) N,N – Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel . (Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .

Ausbeute: 68,1 g (87 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,32	H 4,89	N 4,31	F 24,86	S 2,47
gef.:	C 57,47	H 5,05	N 4,19	F 24,72	S 2,29

b) 2-N-[1-0-α-D-Carbonylmethyl-galactopyranose]-L-lysin-1-[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

65,0 g 50,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35a) werden in 1000 ml Ethanol gelöst und es werden5,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .

Ausbeute : 45,85 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	S 3,50	F 35,24
gef.:	C 33,93	H 3,74	N 6,01	S 3,39	F 35,05

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-galactopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid,Gd-Komplex

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35b) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 37,95 g (91,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,22	H 4,17 N 8,18 S 2,19 F 20.91	Gd 10,12

Beispiel 36

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

100 g (421,5 mmol) L-Glutaminsäure-mono-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 kristallienen 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-Trifluoacetyl-L-glutaminsäure-mono-benzylester-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid

Zu einer Lösung aus 24,9 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36a , 2x g (24,08 mmol) N-Methylglucamin 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-Dicyclohexylcabodiimid 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 chomatographiert am Kieselgel (Laufmittel: = Dichlormethan / Ethanol = 20:1).
Ausbeute: 109,40 g (89% 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-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-N –(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid

77,33g (15,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36b 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-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amidpiperazin]-amid

Zu 10,96g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36c 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: 28,67 g (92 % 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-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid-- [1- (4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin] – amid

In eine Lösung aus 28,36 g (30,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36d 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 : 24,19 g (95 % 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-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pntahydroxyhexyl)-amid-5- [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)–piperazin]–amid, Gd-Komplex

20,43 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36e 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,NDicyclohexylcarbodiimid 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 Chomatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).Ausbeute: 28,45 g (79 % 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 37

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-[1-0-α-D -carbonylmethyl-(2,3,4 –tri O benzyl-glucuron-säure-benzylester]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), 73,77 g (120,4 mol) 1-O-α-D-Carboxymethyl – 2,3,4-tri-O-benzyl-glucuronsäure-benzylester und 13,86 g (120,4 mol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 500 ml Dimethylformamid , gibt man bei 0°C 41,27g (200,0 mmol) N,N – Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel . (Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .

Ausbeute: 147,58 g (86 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 52,25	H 4,31	N 3,93	F 22,66	S 2,45
gef.:	C 52,38	H 4,17	N 4,12	F 22,78	S 2,39

b) 2-N-[1-0-α-D-Carbonylmethyl-glucuronsäure]-L-lysin-1-[(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

142,52 g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37a) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .

Ausbeute : 93,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,56	H 3,36	N 6,02	S 3,45	F 34,71
gef.:	C 33,31	H 3,42	N 6,04	S 3,40	F 35,51

c) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O-α-D-carbonylmethyl-glucuronsäure]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex , Natriumsalz

50,76 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37b) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 75,14,9 g (88,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 34,53	H 3,80	N 8,05	Na 1,47	S 2,05	F 20,63	Gd 10,05
gef.:	C 34,38	H 3,95	N 8,19	Na 1,63	S 2,15	F 20.83	Gd 10,14

Beispiel 38

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl)- 2--[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl]-amino] -acetyl-L-lysin

31,82,0 g (113,5 mmol) 6-N-Benzyloxycarbonyl)-L-lysin und 66,42 g (113,5 mmol) 2-(N-Ethyl-N- perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure (hergestellt nach DE 196 03 033) in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°C 49,46 g (200,0 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel :Dichlormethan /Methanol =20:1).

Ausbeute: 55,79 g (58 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.85	H 3,09	N 4,96	F 38,11	S 3,78
gef.:	C 36,85	H 3,19	N 4,87	F 38,28	S 3,95

b) 6-N-Benzyloxycarbonyl – 2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl--L-lysin- N-methyl-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid

Zu einer Lösung aus 51,02 g (60,2 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 38a), 11,75 g (60,2 mol) N-methyl-glucamin und 6,93 g (60,2 mol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 250 ml Dimethylformamid , gibt man bei 0°C 20,64g (100,0 mmol) N,N –Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel .

(Laufmittel : Dichlormethan/Ethanol = 20 :1) .

Ausbeute: 53,05 g (86 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,68	H 4,03	N 5,47	F 31,52	S 3,13
gef.:	C 38,49	H 4,17	N 5,32	F 31,70	S 3,29

c) 2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-N-methyl-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid

102,48g (100,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38b) werden in 2000 ml Ethanol gelöst und es werden 10,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein .

Ausbeute : 89,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,72	H 3,96	N 6,29	S 3,60	F 36,26
gef.:	C 33,91	H 3,82	N 6,14	S 3,47	F 36,31

d) 6-N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-L-lysin-N-methyl-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-amid, Gd-Komplex

48,58 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38c) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) 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 (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

Ausbeute: 73,27 g (89,4 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,18	H 4,23	N 4,23	S 2,13	F 21,50	Gd 10,47
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 4,19	S 2,18	F 21.33	Gd 10,61

Beispiel 39

Organverteilung (einschließlich Tumor- und Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des erfindungsgemäßen Kontrastmittels aus Beispiel 1 in Prostatakarzinom-tragenden Ratten

Nach intravenöser Applikation von 225 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW der Titelverbindung aus Beispiel 1 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 ± SD, n=3).

	Titelverbindung aus Beispiel 1								
	Gd-Konzentration [µmol/l]			% Dosis pro Gesamtgewebe		
	10min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	10min p.i.	1h p.i.	24h p.i.
Leber	387 ± 26	364 ± 8	746 ± 34	5,46 ± 0,16	5,81 ± 0,16	11,65 ± 0,97
Milz	548 ± 22	487 ± 25	645 ± 27	0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,02	0,57 ± 0,03
Pankreas	229 ± 27	199 ± 30	130 ± 13	0,26 ± 0,05	0,21 ± 0,05	0,17 ± 0,02
Niere	208 ± 537 1	883 ± 94	1178 ± 139	5,02 ± 1,29	2,15 ± 0,23	2,97 ± 0,21
Lunge	837 ± 32	658 ± 29	370 ± 34	1,69 ± 0,06	1,38 ± 0,08	0,73 ± 0,04
Herz	438 ± 29	289 ± 24	131 ± 9	0,46 ± 0,01	0,31 ± 0,03	0,14 ± 0,02
Gehirn	47 ± 13	26 ± 5	14 ± 2	0,15 ± 0,03	0,08 ± 0,02	0,04 ± 0,00
Muskel**	99 ± 5	78 ± 1	36 ± 1	0,11 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,04 ± 0,00
Tumor	**185 ± 36**	**184 ± 13**	**199 ± 19**	**0,28 ± 0,10**	**0,21 ± 0,02**	**0,31 ± 0,01**
Femur	184 ± 4	127 ± 9	87 ± 6	0,65 ± 0,01	0,46 ± 0,03	0,31 ± 0,03
mes. LK	**359 ± 72**	**697 ± 42**	**854 ± 135**	**0,11 ± 0,04**	**0,24 ± 0,02**	**0,32 ± 0,04**
periph. LK	**229 ± 15**	**436 ± 44**	**373 ± 24**	**0,10 ± 0,01**	**0,20 ± 0,03**	**0,18 ± 0,01**
Magen (entleert)	231 ± 10	219 ± 46	138 ± 9	0,57 ± 0,04	0,54 ± 0,12	0,37 ± 0,06
Darm (entleert)	342 ± 16	409 ± 67	243 ± 22	2,91 ± 0,18	3,41 ± 1,02	2,14 ± 0,14
Blut *	166 ± 110 5	825 ± 67	214 ± 9	42,95 ± 2,59	21,47 ± 1,78	1,78 ± 0,03
Restkörper ****	-- - --	-- - --	225 ± 31	-- - --	-- - --	30,83 ± 4,05
Harn 0-24 h	-- - --	-- - --	94 ± 20	-- - --	-- - --	20,20 ± 4,41
Faeces 0-24 h	-- - --	-- - --	3128 ± 204	-- - --	-- - --	21,85 ± 1,46

* 58ml Blut/kg KGW

** nur Gewebealiquot v. rechten Unterschenkelmuskel

***Summe Organe 10 und 60 min p.i. ohne Restkörper

**** Restkörper beinhaltet auch Restblut

Beispiel 40:

Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des erfindungsgemäßen Kontrastmittels aus Beispiel 1 in VX2-Tumortragenden Kaninchen

Die Abbildungen in Fig. 1 zeigen MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW der Titelverbindung aus Beispiel 1 in Kaninchen mit i.m. implantiertem VX2-Tumor. Die T_1-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: MPRange; TR 11.1 ms, TE 4.3 ms, α 15°) verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Zu späten Zeitpunkten (24 h) nach Kontrastmittelapplikation konnte dagegen überraschenderweise eine Signalumkehr beobachtet werden. Der Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe war reduziert, wohingegen die Metastase jetzt einen deutlichen Signalanstieg aufwies.
Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden. Zu späteren Zeitpunkten (24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus.

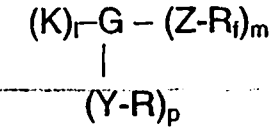
Beispiel 41:

Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des erfindungsgemäßen Kontrastmittels aus Beispiel 1 in Ratten

Die Abbildungen in Firg. 2 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW der Titelverbindung aus Beipiel 1 in Ratten mit akut induziertem Herzinfarkt. Die T_1-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR: 400 ms, TE: 6 ms; NA: 4; Matrix: 128*128; Schichtdicke: 2.5 mm) verdeutlichen den starken Signalanstieg im Infarktareal. Die erfolgreiche Induktion eines akuten Myokardinfarkts wurde mittels NBT-Färbung bestätigt.

Patentansprüche

1. Perfluoralkylhaltige Komplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I



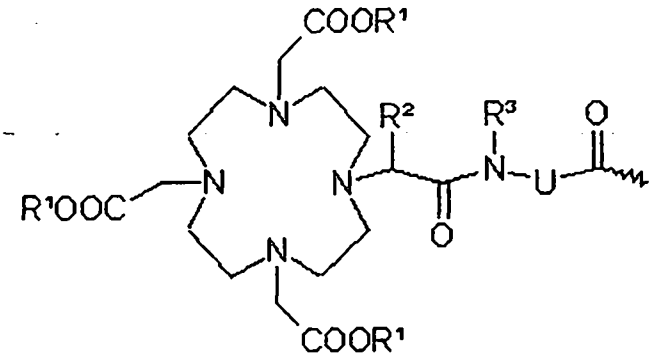
(I)

in der

R einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt,

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

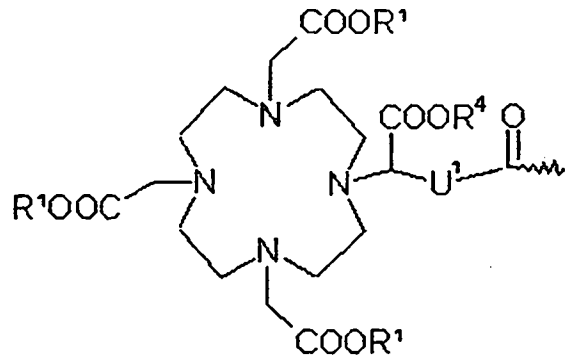
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

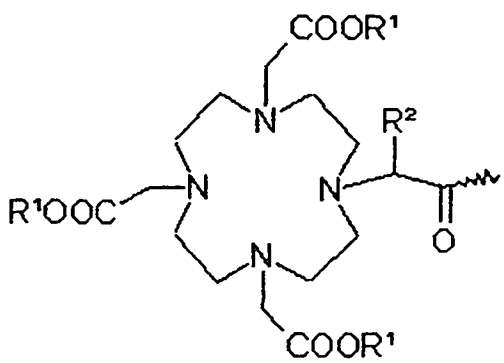
der allgemeinen Formel III



(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-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

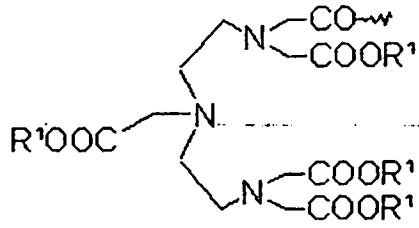
oder der allgemeinen Formel IV



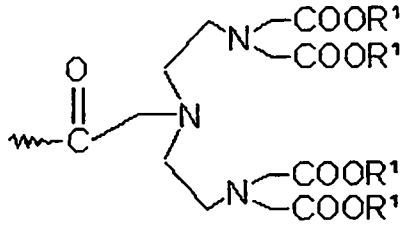
(IV)

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

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



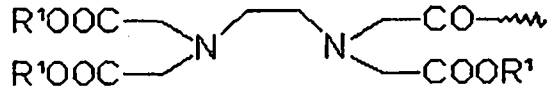
(V A)



(V B)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

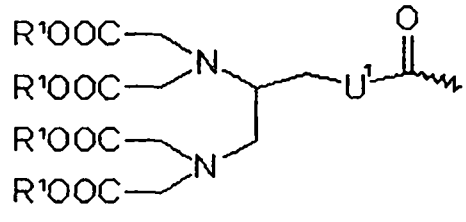
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII

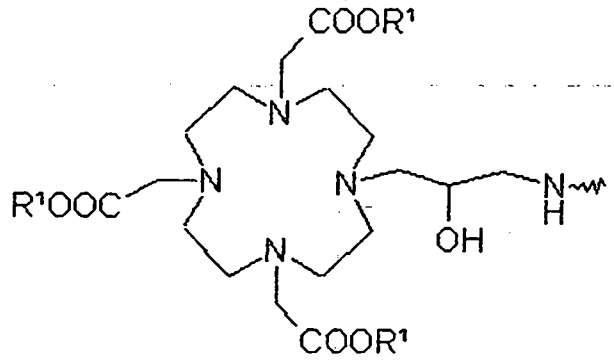


(VII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat und

U^1 $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIII



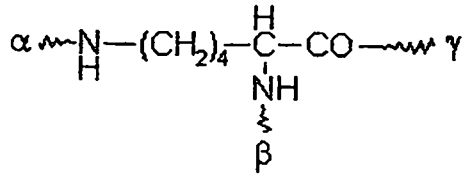
(VIII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

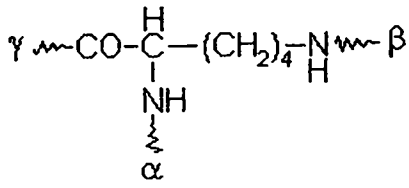
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

G für den Fall, daß K die Metallkomplexe II bis VII bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis j) darstellt

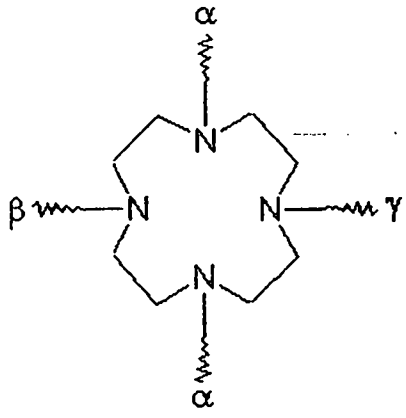
(a)



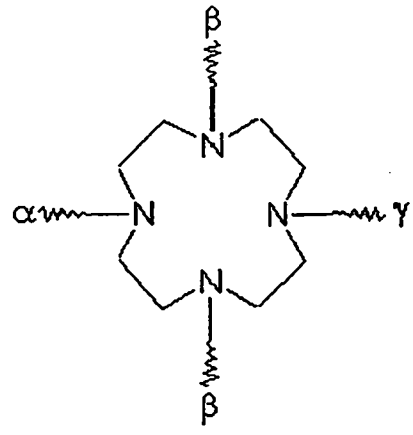
(b)



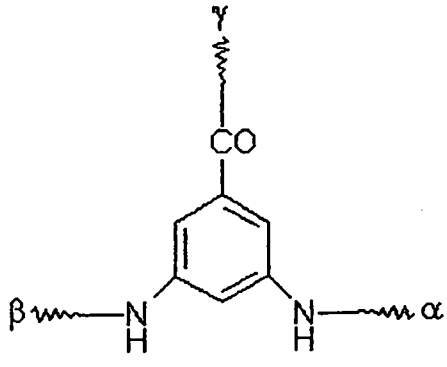
(c)



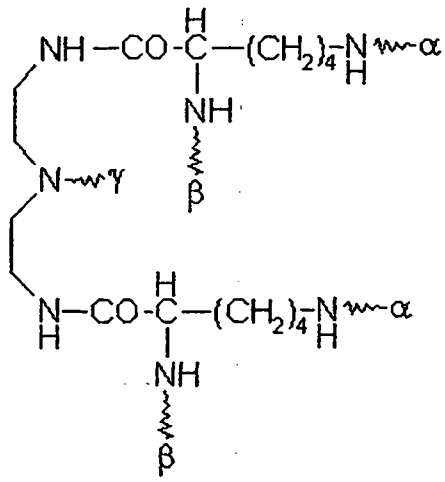
(d)



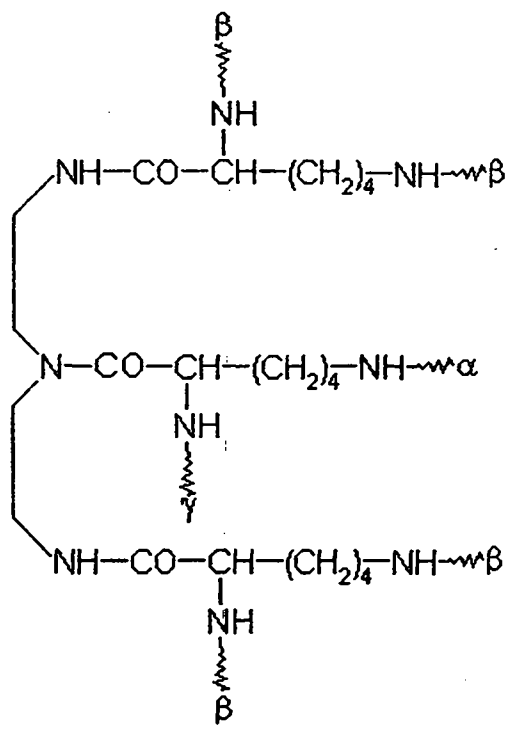
(e)



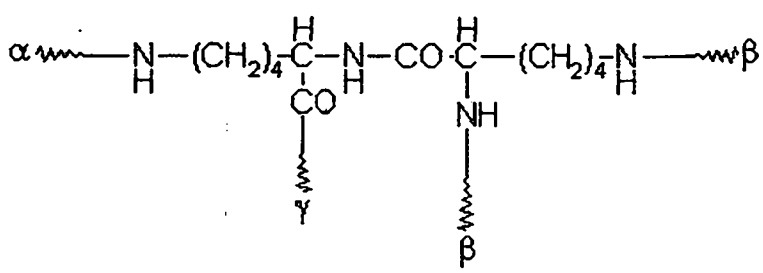
(f)



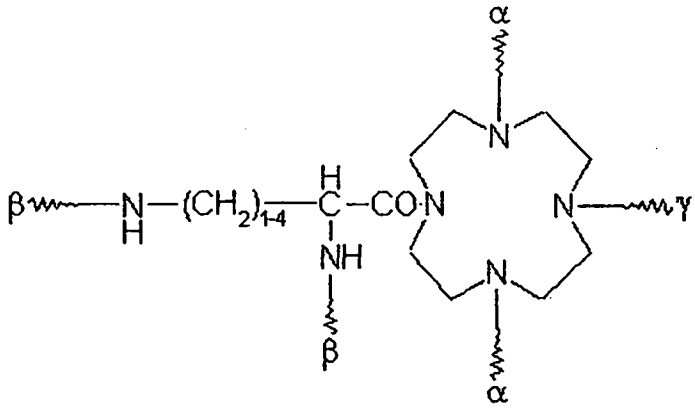
(g)



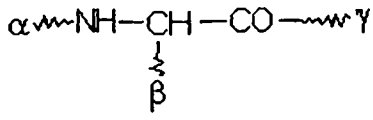
(h)



(i)



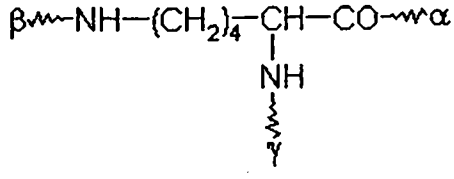
(j)



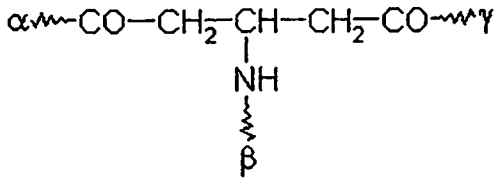
und

G für den Fall, daß K den Metallkomplex VIII bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus k) oder l) darstellt,

(k)



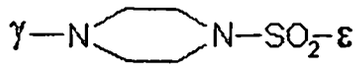
(l)



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

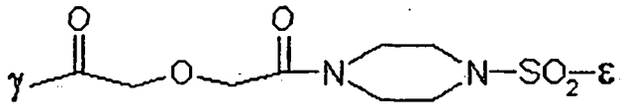
Y $-CH_2-$, $\delta-(CH_2)_nCO-\beta$ (wobei n=1-5 ist), $\delta-CH_2-CHOH-CO-\beta$ oder $\delta-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-\beta$ bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G ist

Z für



$\gamma-COCH_2-N(C_2H_5)-SO_2-\varepsilon$,

$\gamma-COCH_2-O-(CH_2)_2-SO_2-\varepsilon$,



oder

γ - $NHCH_2CH_2-O-CH_2CH_2$ - ε

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

und

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

p die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet.

2. Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
das Metallionenäquivalent R^1 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 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
R einen Monosaccharidrest mit 5 bis 6 C-Atomen oder dessen Desoxy-Verbindung darstellt, vorzugsweise Glucose, Mannose oder Galactose.

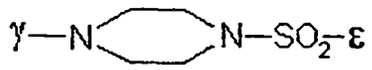
5. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß
K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht.

6. Metallkomplexe nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet, daß
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten.

7. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
dadurch gekennzeichnet, daß
E in der Formel $-C_nF_{2n}E$ ein Fluoratom bedeutet.

8. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, daß
G in der allgemeinen Formel I den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.

9. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
Z in der allgemeinen Formel I



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

10. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß
Y in der allgemeinen Formel I δ-CH_2CO-β bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G darstellt.

11. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß
U im Metallkomplex K $-CH_2-$ oder $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an -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 i.v. Lymphographie.

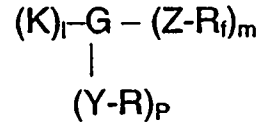
18. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Darstellung des Vasalraumes.

19. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für das Tumorimaging.

20. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Darstellung abnormer Kapillar-Permeabilität.

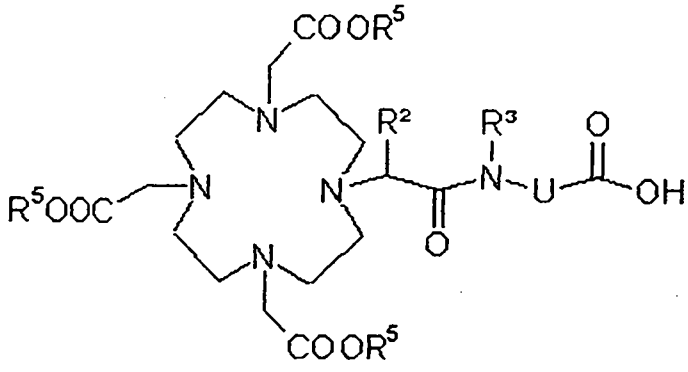
21. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

22. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I



(I)

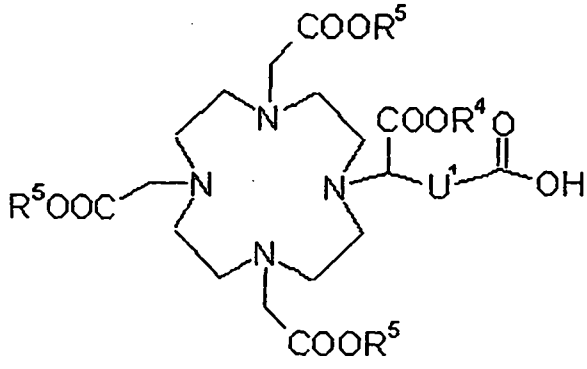
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln II bis VII gemäß Anspruch 1, G in der Bedeutung a) bis j) gemäß Anspruch 1, und Y, Z, R, R_F, m, p und l in der Bedeutung gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R^2, R^3 und U die genannte Bedeutung haben

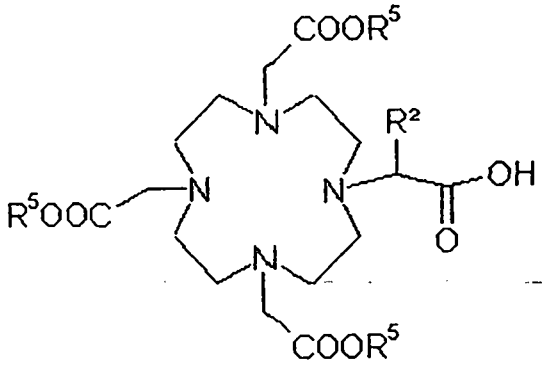
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

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

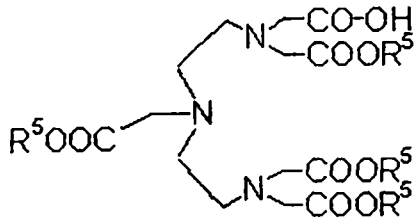
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



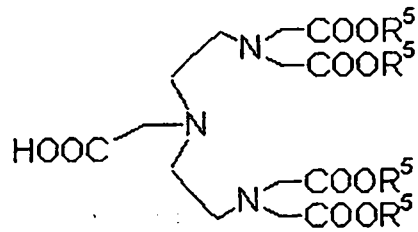
(IVa)

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

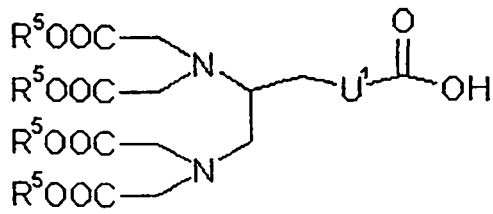
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

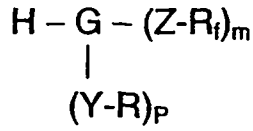
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

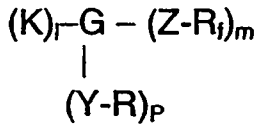
worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,
in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel IX



(IX)

in der G, R, R_f, Y, Z, m und p die oben im Anspruch 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.

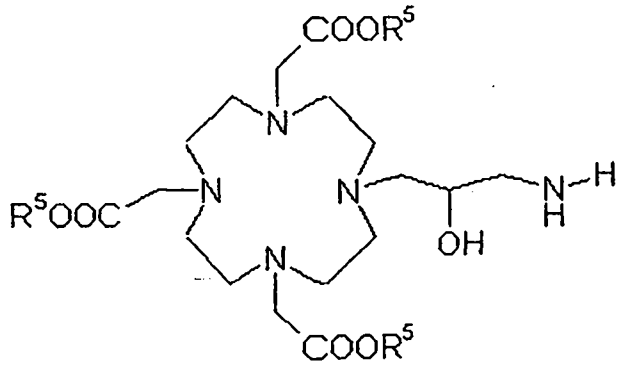
23. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I



(I)

mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel VIII gemäß Anspruch 1, G in der Bedeutung k) oder l) gemäß Anspruch 1 und Y, Z, R, R_f, m, p, l in der Bedeutung gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß

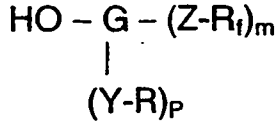
man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel VIIIa



(VIIIa)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel X



(X)

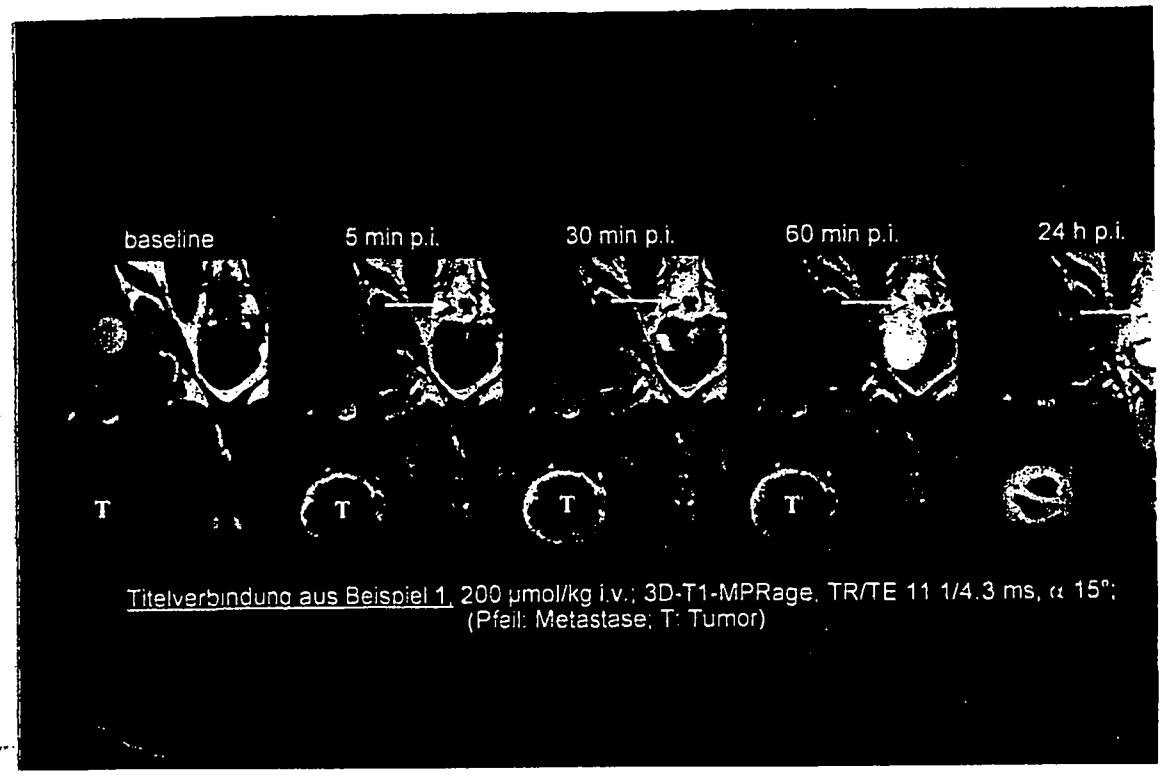
worin G, R, R_f, Y, Z, m und p die oben im Anspruch angegebenen Bedeutungen haben,

in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umsetzt

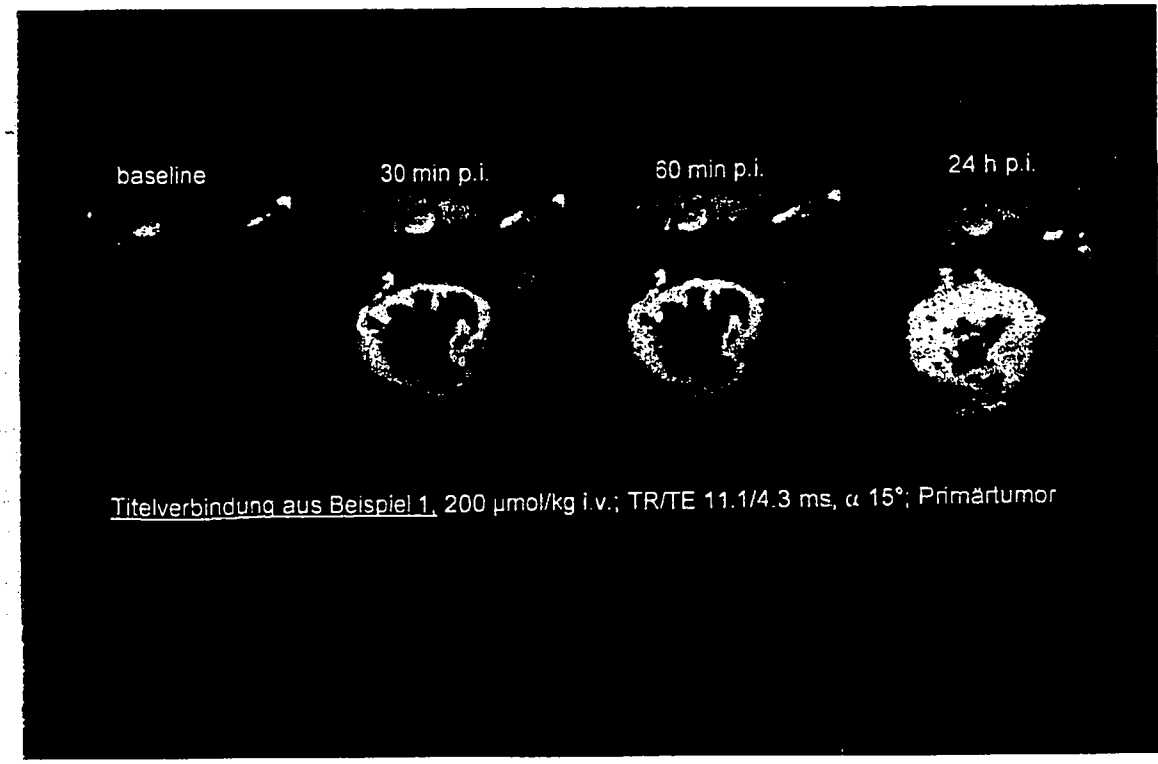
oder

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.

Fig. 1

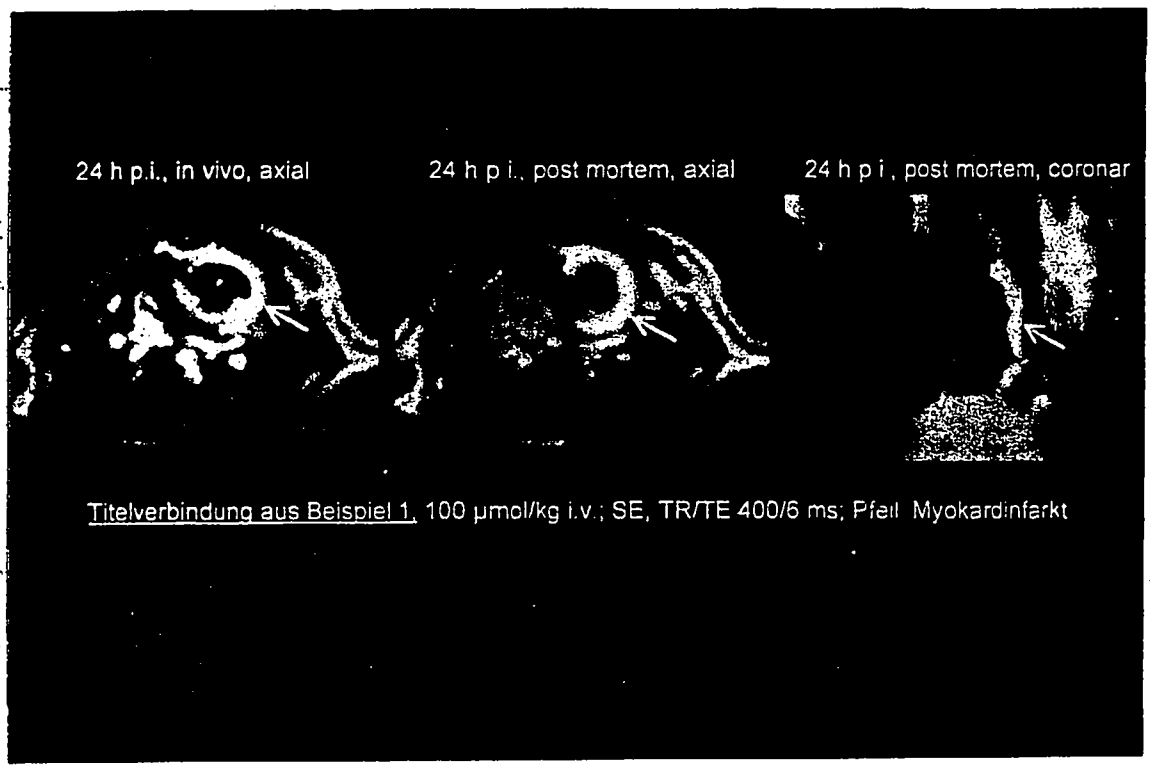


Titelverbindung aus Beispiel 1, 200 µmol/kg i.v.; 3D-T1-MPRage, TR/TE 11 1/4.3 ms, α 15°; (Pfeil: Metastase; T: Tumor)



Titelverbindung aus Beispiel 1, 200 µmol/kg i.v.; TR/TE 11.1/4.3 ms, α 15°; Primärtumor

Fig. 2



Titelverbindung aus Beispiel 1, 100 µmol/kg i.v.; SE, TR/TE 400/6 ms; Pfeil Myokardinfarkt

(12) SEGÚN EL CONVENIO SOBRE COOPERACIÓN 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 02/14309 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes

C07D 405/14, 257/02, A61P 43/00, A61K 31/555

(21) N° de expediente internaciona: PCT/EP01/08499

(22) Fecha de depósito 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 40 381.6 11 de agosto de 2000 (11.08 2000) DE

(71) Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlín (DE).

(72) Inventor

PLATZEK, Johannes; Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE).

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

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

RADÜCHEL, Bernd;Gollanczstrasse 132, 13465 Berlin (DE).

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

(DE). **MISSELWITZ, Bernd;** Metzer 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, Cl, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento del plazo vigente para la modificación de las reivindicaciones; la publicación será reiterada en caso de que lleguen modificaciones

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 RA-

DICALES CARBOHIDRATO, MÉTODO PARA SU OBTENCIÓN Y USO DE LOS MISMOS

(57) Resumen: Complejos que contienen perfluoralquilo con radicales carbohidrato de la fórmula general I donde R e un mono u oligosacárido ligado en la posición 1-OH o 1-SH, R_f es una cadena de carbono perfluorada, K es un complejo metálico e Y y Z son grupos de enlace, son 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 CARBOHIDRATO, 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 carbohidrato 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 nuclear, 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 usa-

do como sonda o medio de contraste delante de un fondo libre de señales de interferencia.

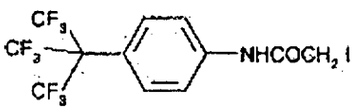
Estas propiedades hacen que el flúor ocupe un gran espacio en la literatura de patentes de medios de diagnóstico basados en la resonancia magnética: generación de imágenes por flúor-19, diagnóstico de función, espectroscopía.

En la Patente estadounidense 4.639.364 (Mallinckrodt) se proponen trifluormetansulfonamidas como medio de contraste para generación de imágenes por flúor-19:

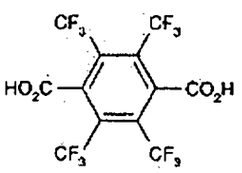
$CF_3SO_2NH_2$

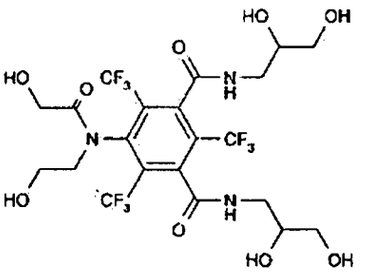
$CF_3SO_2NH-CH_2-(CHOH)_4-CH_2OH$

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

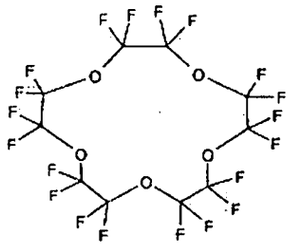


La generación de imágenes por flúor-19 es objeto de la solicitud WO 93/07907 (Mallinckrodt), donde igualmente se reivindican derivados fenilo como medios de contraste:

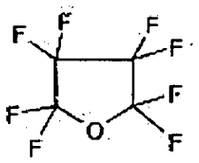




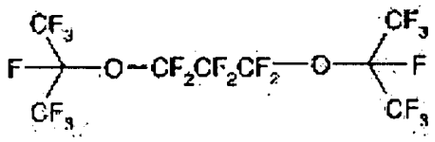
Para la generación de imágenes por flúor-19 también se proponen compuestos considerablemente más sencillos. Así por ejemplo en la patente estadounidense US 4.586.511 (Children´s Hospital Medical Center) se menciona el bromuro de perfluorooctilo, $CF_3(CF_2)_7$-Br. En la Patente Europea EP 307863 (Air Products), el perfluor-15-corona-5-éter



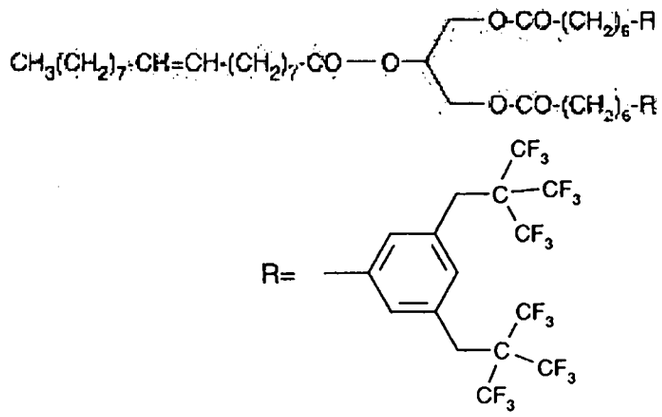
y en la patente americana US 4.588.279 (University of Cincinnati, Children´s Hospital Research Foundation) se proponen compuestos perfluorocarbónicos, como perfluorociclononano o éteres octanperfluorados, como el tetrahidrofurano



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), por ejemplo

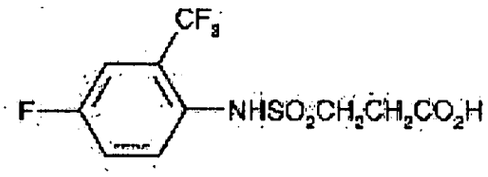


que en su carácter de radical que contiene flúor, poseen el grupo perfluor-1H,1H-neopentilo.

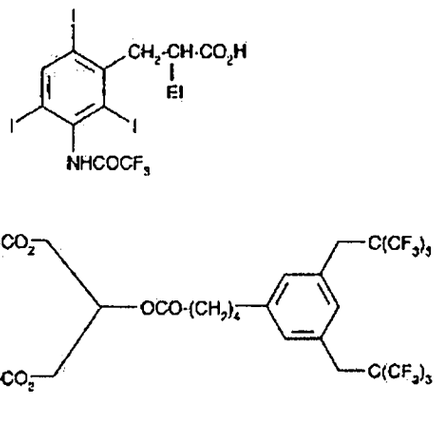
La patente americana US 5.362.478 (VIVORX) presenta otro tipo de estructura con mayor aprovechamiento diagnóstico, donde se reivindica la combinación fluoruro de carbono/envoltura polimérica para fines diagnósticos por imágenes. Se menciona el perfluornonano y la albúmina de suero humano. Esta combinación 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.

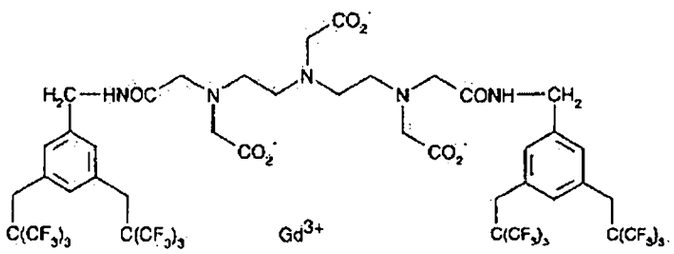
En la patente alemana DE 4008179 (Schering) se reivindican bencenosulfonamidas que contienen flúor como sondas de pH:



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):

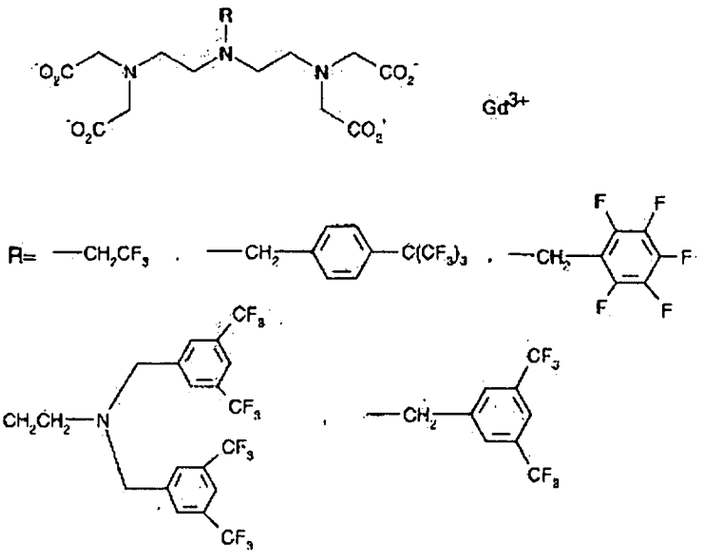


En la WO 94/22368 también se reivindica para la obtención de imágenes por flúor-19 la combinación flúor-ión metálico paramagnético, en forma de complejos de cadena abierta (Molecular Biosystems) con por ejemplo:

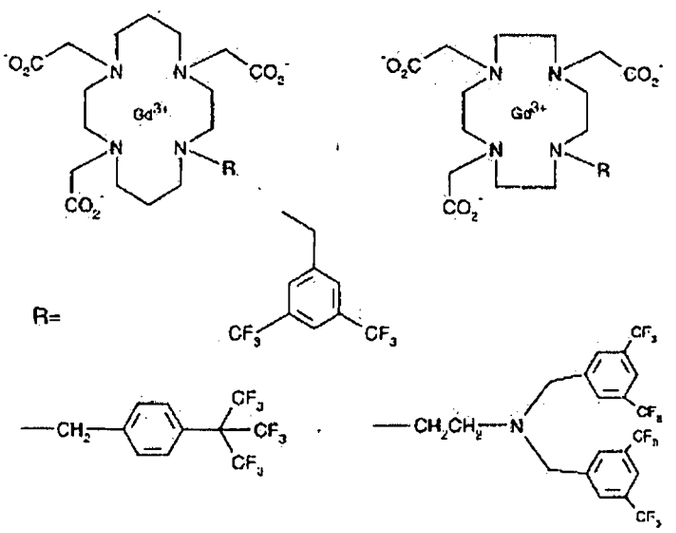


y en la EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) con, por ejem-

plo:

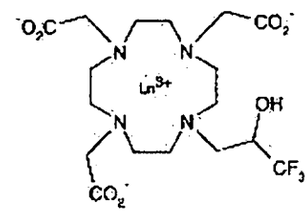


pero también se mencionan para compuestos cíclicos, como en la EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha)



Esta combinación de átomo de flúor-metal de tierras raras también se reivindica para las mediciones espectroscópi-

cas RMN de temperatura en la DE 4317588 (Schering):



Ln: tierra rara: La, Pr, Dy, Eu

Mientras que en los compuestos que contienen los elementos 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 interreacción, 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®, Do-

tarem®).

Sin embargo, en la imagen-^{1}H-RM (^{1}H-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" [l/ mmol·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,0,47T]	**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 generalmente 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 in-

tersticial. 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", por ejemplo emulsiones y suspensiones de nanocristales) o polímeros gruesos (véase, WO 90/14846).

Las preparaciones descriptas 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 por ejemplo, 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 delimitada 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)-manganoporfi-

rina (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 4to día y esto sólo después que los autores aumentaron la dosis de 0,12 mmol/kg a 0,2 mmol/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 ^{111}In-5,10,15,20- tetrakis-(4-N-metilpiridinio) (TMPyP) no se concentraba en la parte necrótica, sino en las capas marginales vivas. Deducir de esto que existe una interacción porfirina-tejido es posible, pero no obligatorio.

En Circulation Vol. 90, N° 4, Parte 2, página 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

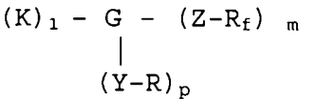
autores Marchal y Ni describen (véase Ejemplo 3), que con el compuesto Gd-MP el contenido metálico del riñón infartado era similar al del órgano no infartado, pero que en cambio, en el tejido infartado del miocardio se observaba (Ejemplo 1) un contenido nueve veces mayor. Resultó sorpresivo que en la 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 por ejemplo para Mn-TPPS sólo se observa un efecto con dosis de 0,2 mmol/kg, pero la LD_{50} 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 carbohidrato de la fórmula general I



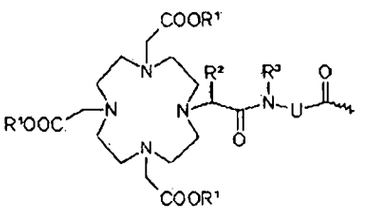
(I)

donde

R representa un radical mono u oligosacárido ligado en la posición 1-OH- o 1-SH,

R_f es una cadena de C perfluorada, lineal o ramificada de la fórmula $-C_n,F_{2n}E$, 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,



(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,

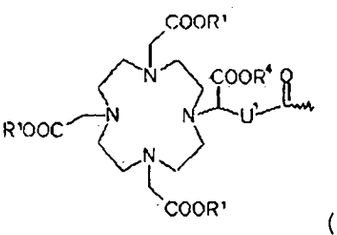
con la condición que por lo menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos

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

U es C_6H_4-0-CH_2-ω, $(CH_2)_{1-5}$-ω, un grupo fenileno, CH_2-NHCO-CH_2-$CH(CH_2COOH)$-C_6H_4-ω, C_6H_4-$(OCH_2CH_2)_{0-1}$-$N(CH_2COOH)$-CH_2-ω o un grupo alquileno-C_1-C_{12} o un grupo C_7-C_{12} - C_6H_4-0 interrumpido opcionalmente por uno o varios átomos de oxígeno,1 a 3 grupos NHCO, 1 a 3 grupos CONH y/o sustituido con 1 a 3 grupos $(CH_2)_{0-5}COOH$, donde ω representa el punto de enlace con CO,

o

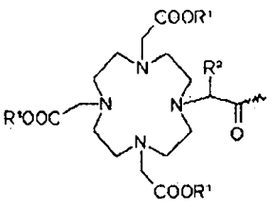
de la fórmula general III



(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 C_6H_4-0-CH_2-ω, donde ω es el punto de enlace con CO-

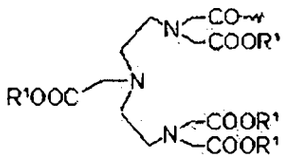
o de la fórmula general IV



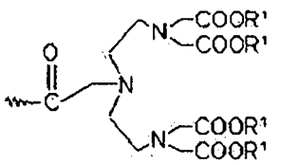
(IV)

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

o de la fórmula general V A o V B



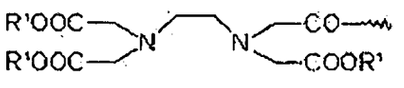
(V A)



(VB)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

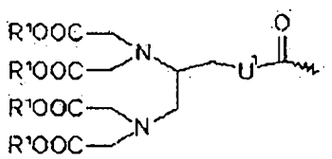
o de la fórmula general VI



(VI)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VII

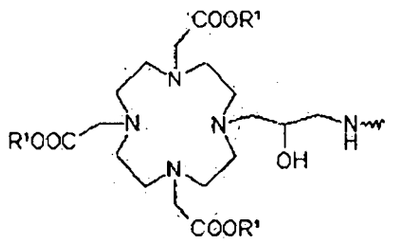


(VII)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y

U^1 representa C_6H_4-0-CH_2-ω, donde ω significa el punto de enlace con CO

o de la fórmula general VIII



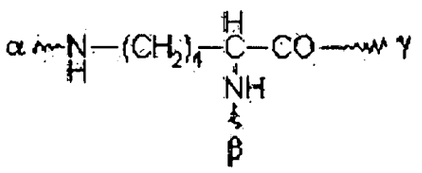
(VIII)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

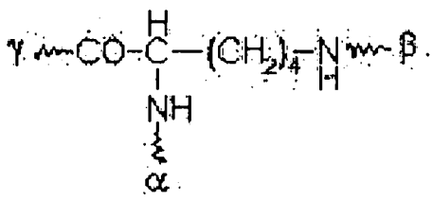
y pudiendo estar presentes en el radical K opcionalmente grupos ácido libres, opcionalmente como sales de bases orgánicas y/o inorgánicas o de aminoácidos o amidas de aminoácidos,

G significa, en el caso que K signifique los complejos metálicos II a VII, un radical por lo menos triplemente funcionalizado, seleccionado de los siguientes radicales a) a j)

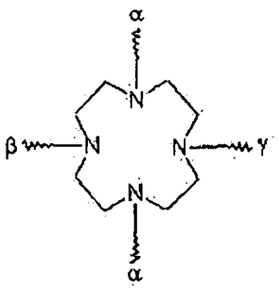
(a)



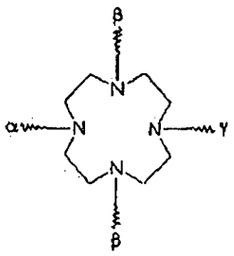
(b)



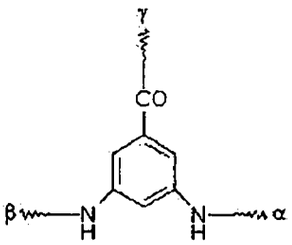
(c)



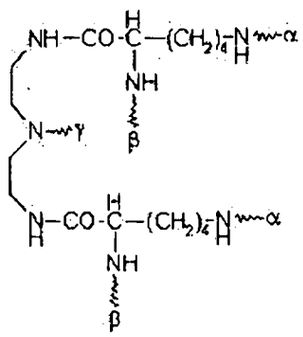
(d)



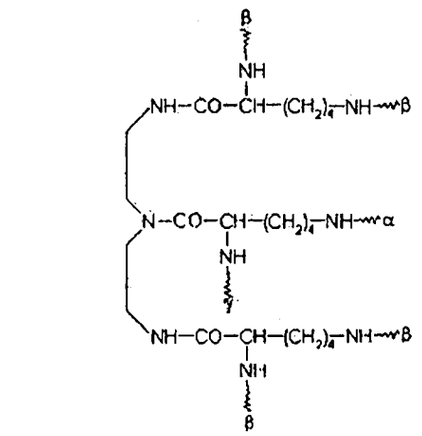
(e)



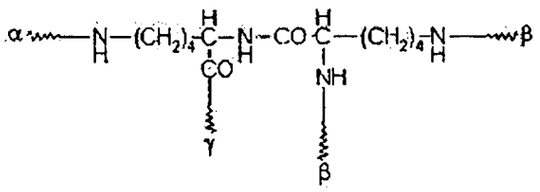
(f)



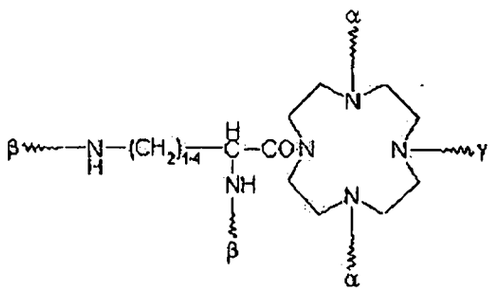
(g)



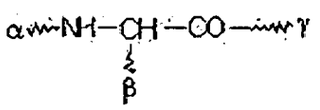
(h)



(i)



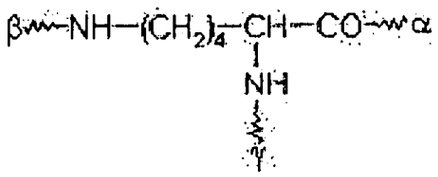
(j)



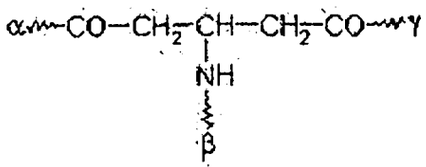
Y

G significa, en el caso que K signifique el complejo metálico VIII, un radical por lo menos triplemente funcionalizado seleccionado de entre k) o l),

(k)



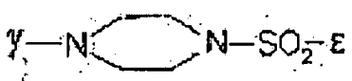
(l)



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

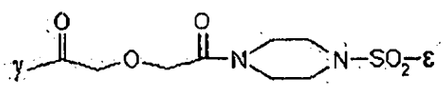
Y representa CH_2, δ-$(CH_2)_n$β (donde n=1-5), δ-CH_2-CHOH-CO-β o δ-CH(CHOH-CH_2OH) -CHOH-CHOH-CO-β, donde δ es el punto de enlace con el radical carbohidrato R y β es el punto de enlace con el radical G

Z es



γ-$COCH_2$-N(C_2H_5)-SO_2-ε,

γ-$COCH_2$-O-$(CH_2)_2$-SO_2-ε,



o

γ-$NHCH_2CH_2$-O-CH_2CH_2 - ε

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

y

l, m significan independientemente entre sí, los números enteros 1 o 2 y

p significa los números enteros 1 a 4.

Si el compuesto de la invención está destinado a ser usado en el diagnóstico NMR, 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 por ejemplo 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, por ejemplo 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 RX, 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 opcionalmente total o parcialmente por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas o aminoácidos o amidas de aminoácidos.

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

El radical U del complejo metálico K significa preferentemente CH_2 o C_6H_4-0-CH_2-ω, 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.

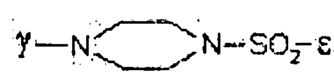
El radical R de la fórmula general I significa un radical mono u oligosacárido o un radical tiocarbohidrato fijado en la posición 1-OH -o 1-SH, que puede ser, según la invención, también un desoxicarbohidrato que contienen un átomo H en lugar de uno o varios grupos OH. En una forma de realización preferida de la invención R significa un radical monosacárido con 5 o 6 átomos de C, preferentemente glucosa, manosa, galactosa, ribosa, arabinosa o xilosa o sus desoxicarbohidrato como por ejemplo 6-desoxigalactosa

carbohidrato como por ejemplo 6-desoxigalactosa (fucosa) o 6-desoximanosa (ramnosa) o sus tiocarbohidratos, siendo la glucosa, manosa y galactosa particularmente preferidas.

De 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}. n significa preferentemente los números 4-15. Muy particularmente 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.

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

Y y Z significan los enlaces indicados en la fórmula general I, donde independientemente entre sí, se prefiere para Z, el radical



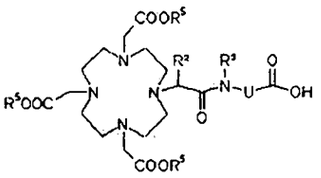
y para Y se prefiere el radical δ-CH_2CO-β.

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

$$\begin{array}{c} (K)_l - G - (Z\text{-}R_f)_m \\ | \\ (Y\text{-}R)_p \end{array} \qquad (I)$$

donde K tiene el significado de un complejo metálico de las fórmulas generales II a VII y G tiene el significado de las fórmulas a) a j),donde Y, Z, R, R_f, m, p y l tienen el sig-

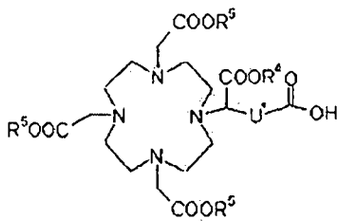
nificado mencionado más arriba, se obtienen transformando de manera de por si conocida un ácido carboxílico de la fórmula general IIa



(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

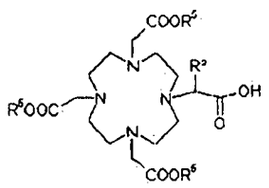
o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIa



(IIIa)

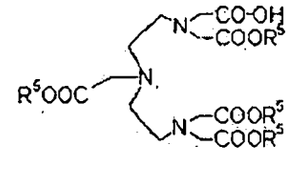
donde R^4, R^5 y U^1 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IVa

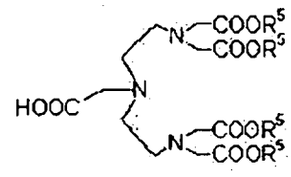


(IVa)

donde R^5 y R^2 tienen el significado mencionado o un ácido carboxílico de la fórmula general Va o Vb



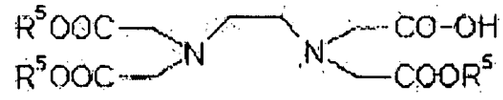
(Va)



(Vb)

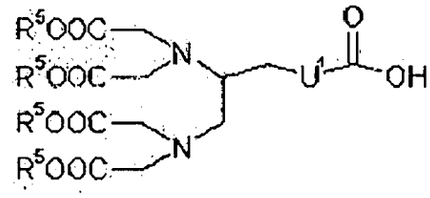
donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIa



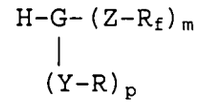
(VIa)

donde R^5 tiene el significado mencionado o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIa



(VIIa)

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



(IX)

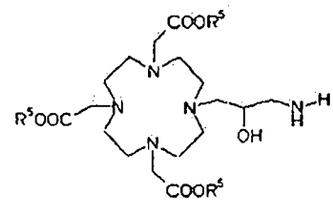
donde G tiene el significado de las fórmulas a) a j) y R, R_f, Y, Z, m y p tienen el significado indicado, en una reacción de acoplamiento y opcionalmente subsiguiente separación

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, después de separación en un paso siguiente 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 acídicos de hidrógeno que puedan estar presentes por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas, de aminoácidos o amidas de aminoácidos.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I donde K tiene el significado de un complejo metálico de la fórmula general VIII y G tiene el significado de las fórmulas k) o 1) se obtienen transformando de manera de por sí conocida, una amina de la fórmula general VIIIa



(VIIIa)

donde R^5 es un equivalente de ión de metal de los números de orden 21-29,31-33,37-39,42-44,49 o 57-83 o un grupo protector carboxilo, con un ácido carboxílico, opcionalmente activado, de la fórmula general X

$$HO - G - (Z-R_f)_m$$

$$|$$
$$(Y\text{-}R)_p$$
$$(X)$$

donde G tiene el significado de las formulas k) o 1) y R, R_f, Y, Z, m y p tienen los significados indicados, 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, después de separación de estos grupos protectores en un paso siguiente, de manera de por sí conocida, se transforma 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 sustituye átomos acídicos de hidrógeno que puedan estar presentes por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas, 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 3 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 ácido N^3-(2,6-dioxomorfolinetil) N^6-(etoxicarbonilmetil) 3,6-diazaoctandicarboxílico que se describe en la EP 263 059.

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)-etilendiamin-tetraacético, que se describe en la patente estadounidense US 4,622,420.

La obtención de las aminas de la fórmula general IX y de los ácidos carboxílicos de la fórmula general X se describen detalladamente en los ejemplos de la presente solicitud y pueden realizarse en forma análoga a lo descripto en los ejemplos. La amina de la fórmula general VIIIa es un conocido compuesto de partida.

Los ácidos sacáricos perbencilados que pueden usarse como sustancias de partida pueden ser obtenidos en forma

análoga a lo descripto por Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 N° 24, pag. 3634 ff. Así, por ejemplo, la preparación del ácido 1-O-acético de perbencil-glucosa se realza en 2 etapas, por vía del tricloracetimidato y transformación con etiléster de ácido hidroxiacético, catálisis con BF_3 en THF y subsiguiente saponificación con NaOH en MeOH/THF.

En un método más ventajoso, los ácidos sacáricos perbencilados usados como sustancias de partida también pueden ser obtenidos disolviendo los 1-OH-carbohidratos perbencilados en un solvente orgánico no miscible con agua y transformando con un reactivo de alquilación de la fórmula general XI

$$Nu\text{–}L\text{–}COO\text{–}Sg \qquad (XI)$$

donde Nu significa un nucleófugo, L-(CH_2)-n, (donde n=1-5), es CH_2-CHOH, CH -(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH, y Sg es un grupo protector, en presencia de una base y opcionalmente un catalizador con transferencia de fase. Como nucleófugo pueden estar contenidos en el reactivo de alquilación de la fórmula general XI por ejemplo los radicales Cl, Br, J, OTs, OMs, $OS0_2CF_3$, $OSO_2C_4F_9$ o $OS0_2CBF_{17}$.

El grupo protector es un grupo protector de ácido habitual.Estos grupos protectores son bien conocidos por el técnico(Protective Groups in Organic Syntheses,2.Ed.,T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc.,New York 1991).

La transformación según la invención puede realizarse a

temperaturas de 0-50° C, preferentemente de 0° C a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción son de 10 minutos hasta 24 horas, preferentemente de 20 minutos a 12 horas.

La base se agrega en forma sólida, preferentemente en forma de polvo fino, como solución acuosa al 10-70 %, preferentemente al 30-50 %. Las bases preferidas son NaOH y KOH.

En el método de alquilación de la invención el solvente orgánico no miscible con agua puede ser, por ejemplo, tolueno, benceno, CF_3-benceno, hexano, ciclohexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, MTB o sus mezclas.

Los catalizadores de transferencia de fase que se usan en el método de la invención pueden ser las sales cuaternarias de amonio o fosfonio o también éteres corona como por ejemplo [15]-corona-5 o [18]-corona-6. Preferentemente se usan las sales cuaternarias de amonio con cuatro grupos hidrocarburo iguales o diferentes en el catión, seleccionados de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo. Los grupos hidrocarburo en el catión deben ser suficientemente grandes para garantizar una buena solubilidad del reactivo de alquilación en el solvente orgánico. Según la invención son particularmente preferidos $N(butil)_4^+$-Cl^-, $N(butil)_4^+$-HSO_4^-, aunque también $N(metil)_4^+$-Cl^-.

Se ha demostrado que los complejos metálicos de la invención son particularmente apropiados para el diagnóstico

NMR y de RX, 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 carbohidrato de la invención para la obtención de medios de contraste para ser aplicados en el diagnóstico NMR y de RX, 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 (blood-pool-agents).

También son objeto de la invención, los productos de uso farmacéutico que contienen por lo menos un compuesto fisiológicamente aceptable de la invención, 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 de ganglios sucesivas (lo cual es especialmente importante para la linfografía i.v.) Por ello son especialmente apropiados para ser usados en la linfografía MRT.

Los compuestos de la invención también son extraordinariamente apropiados para la detección y localización de en-

fermedades vasculares, ya que al ser aplicados en el espacio intravascular exclusivamente se distribuyen en este. 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 por ejemplo, un infarto cardíaco de una isquemia.

Con respecto a los compuestos macromoleculares usados hasta ahora como blood-pool-agents, 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 NMR. Como además son retenidos más tiempo en los vasos,pueden ser aplicados aún en dosis relativamente pequeñas(de por ejemplo $\leq$ 50µmol Gd/l del peso 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 por ejemplo en tumores; permiten apreciar la perfusión de los tejidos, ofrecen la posibilidad de determinar el volumen de sangre en los tejidos, abreviar se-

lectivamente los tiempos de relajación o densidades de la sangre y de representar en forma de imagen la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Tales informaciones fisiológicas no pueden ser obtenidas utilizando medios de contraste extracelulares como por ejemplo Gd-DTPA (Magnevist®). En los modernos métodos de diagnóstico por imágenes, estos puntos de vista dan origen a las áreas de aplicación como 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 (por ejemplo en el miocardio), angiografía en enfermedades vasculares y detección y diagnóstico de inflamaciones estériles o infecciosas.

La preparación del producto de uso farmacéutico de la invención se realiza de manera de por sí conocida, suspendiendo o disolviendo los compuestos complejos de la invención, opcionalmente agregando aditivos galénicos habituales, en un medio acuoso y esterilizando opcionalmente la suspensión o solución a continuación. Los aditivos apropiados son por ejemplo, buffer fisiológicamente inofensivos (como por ejemplo trometamina), aditivos de formadores de complejos o complejos débiles (como por ejemplo ácido dietilentriaminopentacético o los complejos-Ca correspondientes a los complejos metálicos de la invención o, si fuera necesario,

electrolitos como por ejemplo cloruro de sodio o, en caso necesario, antioxidantes como por ejemplo 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 galénicos habituales[por ejemplo metilcelulosa, lactosa, manita] y/o tensioactivo/s [por ejemplo lecitina, Tween®, Myrj®] y/o sustancia/s aromática/s para corregir el sabor [por ejemplo 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 complexados, de efecto tóxico.

Esto puede garantizarse por ejemplo con ayuda de indicadores cromáticos tales como anaranjado de xilenol por medio de titrados 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, estas pueden ser administradas junto con un vehículo

apropiado, como por ejemplo suero o solución fisiológica y junto con otra proteína, como por ejemplo albúmina de suero humano (HSA).

Los medios de contraste de la invención se aplican habitualmente por vía parenteral, preferentemente i.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 μMol - 2 Mol/l del complejo y se aplican, por regla general, en cantidades de 0,0001 - 5 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 aplicación oral o parenteral sean extraordinariamente apropiadas para mejorar la resolución de la imagen obtenida con el tomógrafo de resonancia magnética, por aumento de la intensidad de las señales. Además, presentan el elevado efecto necesario para poder aplicar cantidades lo más pequeñas posibles de sustancias extrañas en el cuerpo del paciente 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 período en que los nuevos medios de contraste son eliminados totalmente del cuerpo.

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

Además, los compuestos complejos de la invención pueden usarse ventajosamente como reactivos de susceptibilidad y como reactivos-shift para la espectroscopía NMR 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 por ejemplo "Radiotracers 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 posi-

trones tales como por ejemplo ^{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.

Después de ser aplicados por vía intravenosa, los medios de contraste de la invención también pueden ser utilizados para determinar cuantitativamente las modificaciones de la integridad capilar provocados por hiperoxia (incluyendo "rupturas capilares agudas" y recomposición de la integridad endotelial normal después de daños hiperóxicos).

Los análisis histológicos confirman una hiperpermeabilidad microvascular regional.

Por lo tanto, los medios de contraste de la invención también pueden ser utilizados para representar permeabilidad capilar anormal.

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 por ejemplo hierro o gadolinio) con radiaciones ionizantes (por ejemplo 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 (por ejemplo en tumores) se aumenta significativamente. Si se utilizan tales 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 radiosensbilizadora en la terapia de radiación de tumores malignos (por ejemplo, se aprovechan los efectos Mössbauer o en la terapia de captura de neutrones). Los iones β-emisores apropiados son por ejemplo ^{46}Sc, ^{47}Sc, ^{48}Sc, ^{72}Ga, ^{73}Ga y ^{90}Y. Los iones α-emisores apropiados que presentan semiperíodos de vida breves son por ejemplo ^{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 por ejemplo, ^{57}Fe o ^{151}Eu.

Cuando los medios de contraste de la invención se aplican in-vivo, pueden ser administrados junto con un vehículo apropiado, como por ejemplo suero o solución salina y junto con otra proteína como por ejemplo 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 RX. 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 RX en forma análoga al

ejemplo de meglumina-diatrizoato en cantidades de 0,1 - 5 mMol/kg, preferentemente de 0,25 - 1 mMol/kg.

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

Ejemplo 1

a) 2-N-Trifluoracetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisina

Se disuelven 100,0 g (356,7 mmol) 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina en una mezcla de 1000 ml de éster etílico de ácido trifluoracético y 500 ml de etanol y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta su secado y se cristaliza el sedimento de éter diisopropílico.

Se obtuvieron 128,9 g (96 % de la teoría) 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

Encontrado: C 51,25 H 5,18 N 7,58 F 15,03

b) 2-N-Trifluoracetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]amida

Se adiciona a 125,0 g (332,0 mmol) del compuesto del

título del ejemplo la) y a 188,7 g (332,0 mmol) 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina(obtenido según DE 19603033) en 750 ml tetrahidrofurano, a una temperatura de 0° C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-díhidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y es cromotografiado sobre silicagel (eluyente:diclorometano/metanol = 20:1).

Se obtuvieron 286,0 g (93 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Punto de fusión: 92 ° C.

Análisis elemental:

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

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

c) 6-N-Benciloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se introduce gas de amoníaco a una solución de 280,0 g (302,2mol) del compuesto del título del ejemplo 1b) en 2000 ml de etanol a una temperatura de 0° C durante una hora. Se agita seguidamente durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta su secado y el sedimento es extraído del agua agitándolo. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío a 50 ° C. Se obtuvieron 243,5 g (97 % de la teoría) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

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

Encontrado: C 37,55 H 3,33 N 6,68 F 38,78 S 3,81

d) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)piperazin]amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 1c), 72,1 g (120,4 mol) 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa y 13,86 g (120,4 mol) N-hidroxisuccinimida, disueltos en 500 ml dimetilformamida, se adiciona a una temperatura de 0° C 41,27 g (200,0 mmol) N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C y seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea precipitada, se evapora el filtrado al vacío hasta su secado y se cromotografía sobre silicagel. (eluyente: diclorometano/etanol = 20 :1).

Se obtuvieron 136,1 g (87 % de la teoría) de aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

Encontrado: C 57,38 H 5,07 N 4,22 F 24,78 S 2,39

e) 2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-1-[(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 130,0 g (100,0 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo Id) en 2000 ml etanol y se adiciona 10,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena

durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta su secado.

Se obtuvieron 91,7 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calculado:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	S 3,50	F 35,24
Encontrado:	C 33,91	H 3,72	N 6,04	S 3,40	F 35,31

f) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4--perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo le), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) complejo Gd de 1,4,7-Tris (metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, mientras se los calienta levemente en 400 ml dimetilsulfóxido. A 10° C se adicionan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía (eluyente RP-18: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Se obtuvieron 75,9 g (91,0 % de la teoría) de una sus-

tancia sólida incolora.

Contenido de agua: 8,6 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Encontrado: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Ejemplo 2

a) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-il)]-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 1e), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) complejo de Gd de 1,4,7-Tris-(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, mientras se los calienta levemente en 400 ml dimetilsulfóxido. A 10° C se adicionan 16,88 g (81,8 mmol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía (eluyente RP-18: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo.

Se obtuvieron 76,0 g (92,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 6,88 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 34,90 H 3,93 N 8,32 S 2,12 F 21,33 Gd 10,38

Encontrado: C 34,81 H 4,02 N 8,27 S 2,09 F 21,22 Gd 10,19

Ejemplo 3

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

Se adicionan a 200,0 g (1204,0 mmol) éster metílico del ácido 4-hidroxifenilacético, 212,0 g (2000,0 mmol) carbonato de sodio en 2000 ml acetona, 233,8 g (1400,0 mmol) éster etílico del ácido 2-bromoacético y se hierve durante 5 horas a reflujo. Se filtra la sustancia sólida y se condensa al vacío hasta su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel (eluyente: n-hexano/éster etílico del ácido acético= 15:1).

Se obtuvieron 288,5 g (95,0 % de la teoría) de aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 61,90 H 6,39

Encontrado: C 61,75 H 6,51

b) éster metílico del ácido 2-[4-(éster etílico 3-Oxapropiónico)]-fenil-2-bromacético

Se adiciona a 285,0 g (1130,0 mmol) del compuesto del

título, obtenido del ejemplo 3a), disuelto en 2000 ml tetracloruro de carbono, 201,0 g (1130,0 mmol) N-bromosuccinimida y 100,0 mg peróxido de dibenzoilo y se lo hierve durante ocho horas a reflujo. Se enfría en baño de agua congelada, se filtra el precipitado de succinimida y se evapora el filtrado al vacío hasta su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano/acetona = 15:1).

Se obtuvieron 359,2 g (96,0 % de la teoría) de un aceite viscoso e incoloro.

Análisis elemental:

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

Encontrado: C 47,19 H 4,71 Br 24,05

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

Se adicionan a 603,0 g (3500,0 mmol) 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, en 6000 ml cloroformo,350,0 g (1057,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 3b) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se extraen 3 veces con 3000 ml de agua, cada vez, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta su secado. El sedimento es empleado sin otro lavado en la siguiente reacción(ejemplo 3d).

Se obtuvieron 448,0 g (cuantitativamente) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 59,70 H 8,11 N 13,26

Encontrado: C 59,58 H 8,20 N 13,18

d) ácido 2-[4-(3-Oxapropiónico)]-fenil-2-[1,4,7-tris (carboxmetil)-1,4,7,10--tetraazaciclododecan-10-il]acético

Se disuelven en 4000 ml agua 445,0 g (1053,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 3c) y 496,0 g (5270,0 mmol) ácido cloracético. Se ajusta a un valor pH de 10 con lejía de sosa acuosa al 30 % y se agita durante 8 horas a 70° C. A continuación, se ajusta en 13 el valor pH de la solución reactiva mezclando con lejía de sosa al 30 % y se hierve durante 30 minutos a reflujo. La solución es enfriada en un baño de agua congelada y adicionando ácido clorhídrico concentrado, se ajusta a un valor pH de 1. Se evapora al vacío hasta su secado. El sedimento es incorporado en 4000 ml metanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se filtra de la sal común precipitada, se evapora el filtrado hasta su secado y se lava el sedimento en RP-18C (eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Se obtuvieron 403,0 g (69,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 10,2 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 51,98 H 6,18 N 10,10

Encontrado: C 51,80 H 6,31 N 10,01

e) Complejo de Gd del ácido 2-[4-(3-Oxapropiónico)]-fenil-2-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaci-clododecan-10-il]acético

En 2000 ml agua, se adicionan a a 400 g (721,3 mmol) del compuesto del título del ejemplo 3d) 130,73 g (360,65 mmol) óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80° C. Se filtra la solución, y el filtrado es liofilizado.

Se obtuvieron 511 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida amorfa.

Contenido de agua: 11,0 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

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

f) Sal sódica del Complejo de Gd de 6-N-[2-[4-(3-Oxapropionil)-fenil]-2-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)-1,4, 7, 10-tetraazaciclododecan-10-il]acético)]-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven calentándolos levemente en 400 ml dimetilsulfóxido 50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejemplo le), 6,28 g (54,55 mmol) N--hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mmol) cloruro de litio y 38,66 g (54,55 mmol)del compuesto del título del ejemplo 3e). A 10 ° C se adicionan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se

vierte la solución en 3.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía (eluyente RP-18: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo). Se disuelve el producto obtenido en un poco de agua y se ajusta el valor pH de la solución a 7,4, con lejía de sosa acuosa. Seguidamente, la solución del producto es liofilizada.

Se obtuvieron 79,1 g (89 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 10,3 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 36,86 H 3,77 N 6,88 S 1,97 F 19,82 Gd 9,65

Encontrado: C 36,75 H 3,84 N 6,80 S 2,03 F 19,75 Gd 9,57

Ejemplo 4

a) 6-N-[1,4,7-Tris(t-butiloxicarbonilmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-carbonilmetil]-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

15,0 g (26,19 mmol) 1,4,7-tris(t-butiloxi-carbonilmetil)-10-carboximetil-1,4,7,10--tetraazaciclododecano (obtenido según: W091/05762), 24,0 g (26,19 mmol) del compuesto del título del ejemplo le) y 3,01 g (26,19 mmol) N-hidroxisuccinimida son disueltos en 150 ml dimetilformamida y a una temperatura de 0° C se adicionan 8,25 g (40,0 mmol)

N,N—diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. La urea precipitada es filtrada y el filtrado es evaporado al vacío hasta su secado.

El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: diclorometano/metanol = 20:1).

Se obtuvieron 35,45 g (92,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calculado: C 44,08 H 5,69 N 7,62 F 21,95 S 2,18

Encontrado: C 44,01 H 5,81 N 7,53 F 21,87 S 2,03

b) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-carbonilmetil]-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven en 50 ml cloroformo 30,0 g (20,39 mmol) del compuesto del título del ejemplo 4a) y se adicionan 300 ml ácido trifluoracético. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 300 ml agua. Se adicionan 3,69 g (10,19 mmol) óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80 ° C. La solución es evaporada al vacío hasta su secado y lavada sobre silicagel (RP-18; eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo). Se obtuvieron 11,0 g (37,0 % de la teoría) de una sustancia sólida amorfa e incolora.

Contenido de agua: 11,3 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):
Calculado: C 34,62 H 3,87 N 7,69 F 22,16 S 2,20 Gd 10,97
Encontrado: C 34,57 H 3,95 N 7,60 F 22,05 S 2,13 Gd 10,90

Ejemplo 5

a) 6-N-[3,6,9-Tris(carboximetil)-3,6,9-triazaundecandicarboxílico-1-carboxi-11-oil]-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se adicionan a 24,0 g (26,19 mmol) del compuesto del título del ejemplo le), disueltos en 100 ml dimetilformamida / 30 ml piridina, 12,10 g (30,0 mmol) diácido de 3-N-(2,6-dioxomorfolinoetil)-6-N-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctanoico y se agita durante 5 horas a 50° C. Se evapora al vacío hasta su secado. El sedimento es disuelto en 200 ml de agua y el valor pH de la solución resultante es ajustado a 13, adicionando lejía de sosa acuosa al 20 %. Se agita durante 8 horas a 22 ° C y con un valor pH de 13. La solución es ajustada a un valor pH de 7,2 adicionando ácido clorhídrico concentrado y a continuación, es evaporado al vacío hasta su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel RP-18 (eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Se obtuvieron 17,26 g (51,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 9,3 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 37,19 H 4,21 N 7,59 F 25,00 S 2,48

Encontrado: C 37,10 H 4,30 N 7,48 F 25,07 S 2,42

b) Sal sódica del complejo de Gd de 6-N-[3,6,9-Tris(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecandicarboxílico-1-carboxi-11-oíl]-2-N(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 100 ml agua, se adicionan a 10,0 g (7,74 mmol) del compuesto del título del ejemplo 5a) 1,40 g (3,87 mmol) óxido de gadolinio y se agita durante 2 horas a 70 ° C. Se filtra la solución. El filtrado es ajustado a un valor pH de 7,4 con 2N lejía de sosa y liofilizado.

Se obtuvieron 11,36 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida amorfa.

Contenido de agua: 10,5 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 32,72 H 3,43 N 6,68 S 2,18 Gd 10,71 Na 1,57 F 22,00

Encontrado: C 32,65 H 3,51 N 6,71 S 2,08 Gd 10,61 Na 1,68 F 21,87

Ejemplo 6

a) Complejo de Gd de 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 50,0 g (60,20 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1c), 6,93 g (60,20 mmol) N-hidroxisuccini-

mida, 5,09 g (120,0 mmol) cloruro de litio y 37,91 g (60,20 mmol) complejo de Gd de 1,4,7-Tris[metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-me-til-5-ilo),y se calienta levemente en 400 ml de dimetil-sulfóxido. A 10° C se adicionan 20,63 g (100,0mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía(silicagel RP-18; eluyente:gradiente de agua/etanol/ acetonitrilo).

Se obtuvieron 75,53 g (87,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 10,1 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

Encontrado: C 37,39 H 4,02 N 8,70 S 2,16 F 22,29 Gd 10,75

b) 2-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-Complejo de Gd de 10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilo)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 70,0 g (48,53 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1d) en 500 ml agua / 100 ml etanol, se mezcla con 5,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C) y mientras tanto se lo hidrogena a temperatura ambiente con atmós-

fera de hidrógeno (1 atm), hasta que no haya recepción de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (dos lavados con 75 ml, cada uno) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y sumamente viscoso. Se obtuvieron 63,5 g (cuantitativamente).

Contenido de agua: 9,8 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

Encontrado: C 37,39 H 4,03 N 8,65 S 2,20 F 22,31 Gd 10,78

c) 6-N-(1-O-α-D-Carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-Complejo de Gd de 10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilo)]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

Se disuelven en 400 ml dimetilsulfóxido 50,0 g (38,22 mmol) del compuesto del título del ejemplo 6b), 4,40 g (38,22 mmol) N-hidroxisuccinimida, 3,39 g (80,0 mmol) cloruro de litio y 22,88 g (38,22 mmol) 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa mientras se los calienta levemente (de 30 a 40° C). A 10° C se adicionan 10,32 g (50,0 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se

la lava por cromatografía (silicagel RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Se obtuvieron 64,25 g (89,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 10,9 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 46,42 H 4,54 N 6,67 S 1,70 F 17,10 Gd 8,33

Encontrado: C 46,36 H 4,71 N 6,60 S 1,61 F 17,19 Gd 8,21

d) 6-N-(1-O-α-D-Carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,8,10-tetraazaciclododecan-Complejo de Gd de -10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilo)]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 60,0 g (31,77 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 6c) en 500 ml etanol y se mezcla con 6,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena mientras tanto a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm), hasta que no haya más recepción de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (dos lavados con 150 ml, cada uno) y se concentra al vacío hasta su secado.

Se obtuvieron 48,55 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 3,9 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):
Calculado: C 35,37 H 4,02 N 8,25 S 2,10 F 21,13 Gd 10,29
Encontrado: C 35,28 H 4,13 N 8,17 S 2,03 F 21,05 Gd 10,20

Ejemplo 7

a) 1,7-Bis-(benciloxicarbonil)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil]amino]-acetil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano)

A 50,0 g (113,5 mmol) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano y a 66,42 g (113,5 mmol) ácido 2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (obtenido según DE 196 03 033) en 300 ml tetrahidrofurano se adicionan a 0° C 49,46 g (200,0 mmol) EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y es cromatografiado sobre silicagel (eluyente: diclorometano/metanol = 20:1).

Se obtuvieron 65,2 g (57 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:
Calculado: C 42,91 H 3,80 N 6,95 F 32,05 S 3,18
Encontrado: C 42,85 H 3,90 N 6,87 F 31,98 S 3,15

b) 1,7-Bis-(benciloxi)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-10-(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

A 60,0 g (59,53 mmol) del compuesto del título del ejemplo 7a) y a 35,64 g 59,53 mmol) 1-0-α-D-carboximetil-2,3, 4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa,obtenido según DE 19728954, en 300 ml de tetrahidrofurano, se adicionan a 0° C 24,73 g (100 mmol EEDQ éster etílico del ácido(2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y es cromotografiado sobre silica-gel(eluyente:diclorometano/metanol= 20:1).

Se obtuvieron 76,6 g (81,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calculado: C 54,44 H 4,70 N 4,41 F 20,33 S 2,02

Encontrado: C 54,37 H 4,81 N 4,35 F 20,27 S 1,96

c) 1-[2-(N-Etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-7-(1-O-α-D-carbonilmetilmanopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 70 g (44,07 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 7b) en 800 ml etanol y se adicionan a 8 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta su secado.

Se obtuvieron 42,3 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calculado: C 35,04 H 3,99 N 7,30 F 33,65 S 3,34

Encontrado: C 35,15 H 4,13 N 7,13 F 33,48 S 3,26

d) 1,7-Bis-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-Complejo de Gd de -10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-10-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 20 g (20,84 mmol) del compuesto del título del ejemplo 7c), 5,09 g (120 mmol) cloruro de litio y 37,78 g (60 mmol) complejo de Gd de 1,4,7-Tris[metilcarboxilato)-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, y se calienta levemente en 400 ml dimetilsulfóxido. A 10° C se adicionan 29,67 g (120 mol) EEDQ y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía (silicagel RP-18; eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Se obtuvieron 13,2 g (29,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 11,8 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 36,31 H 4,34 N 9,62 S 1,47 F 14,79 Gd 14,41

Encontrado: C 36,24 H 4,27 N 9,58 S 1,51 F 14,85 Gd 14,25

Ejemplo 8

a) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-4-[2-(N-Etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-10[pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato) Complejo de Gd de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 50,0 g (49,61 mmol) del compuesto del título del ejemplo 7a), 5,71 g (49,61 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,24 g (100 mmol) cloruro de litio y 31,24 g (49,61 mmol) complejo de Gd de 1,4,7-Tris[metilcarboxilato)-10(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano), y se calienta levemente en 350 ml dimetilsulfóxido. A 10° C se adicionan 15,47 g (75 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía (silicagel RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Se obtuvieron 65,1 g (81,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 7,9 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 40,79 H 4,11 N 8,65 S 1,98 F 19,94 Gd 9,72

Encontrado: C 40,71 H 4,20 N 8,58 S 2,03 F 19,87 Gd 9,68

b) 1-[2-(N-Etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-

acetil-7

{Complejo de Gd de pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-[Tris(metilcarboxilato-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-ilo}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 60,0 g (37,05 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 8a) en 600 ml etanol y se adicionan a 6,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta su secado.

Se obtuvieron 50,06 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 3,9 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 34,67 H 4,03 N 10,37 S 2,37 F 23,90 Gd 11,64

Encontrado: C 34,58 H 4,15 N 10,28 S 2,30 F 23,84 Gd 11,57

c) 1-[2-(N-Etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-4,10-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-7-{Complejo de Gd de pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-ilo]}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven en 300 ml dimetilsulfóxido 40,0 g (29,60 mmol) del compuesto del título del ejemplo 8b), 2,54 g (60,0 mmol) cloruro de litio y 44,9 g (75,0 mmol) 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa mientras se los calienta levemente. A 10° C se adicionan 24,73 g (100,0 mol)

EEDQ y se agita seguidamente durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3.000 ml acetona y se agita durante 10 minutos. Se filtra la sustancia sólida precipitada y seguidamente se la lava por cromatografía (silicagel RP-18, eluyente:gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Se obtuvieron 31,98 g (43,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 3,5 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 53,06 H 5,05 N 5,57 S 1,28 F 12,85 Gd 6,26

Encontrado: C 52,95 H 5,19 N 5,48 S 1,23 F 12,77 Gd 6,14

d) 1-[2-(N-Etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-4,10-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-7-{Complejo de Gd de pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 30,0 g (11,94 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 8c) en 300 ml etanol/ 30 ml agua y se adicionan a 4,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente, se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta su secado.

Se obtuvieron 21,39 g (cuantitativamente) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 3,4 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 36,87 H 4,39 N 7,82 S 1,79 F 18,03 Gd 8,78

Encontrado: C 36,80 H 4,50 N 7,85 S 1,68 F 17,91 Gd 8,70

Ejemplo 9

a) 6-N-[3,6-Bis(carboximetil)-octan-1,8-dicarboxilato-1-carboxi-8-oíl]-2-N-(1-O-α-D-carboximetil-manopiranosa)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

A 27,5 g (30,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo le), disueltos en 300 ml dimetilformamida / 100 ml piridina, se adicionan 25,62 g (100,0 mmol) dianhídrido del ácido de etilendiamin-N,N,N´,N´- tetraacético y se agita durante 5 horas a 50° C. Se evapora al vacío hasta su secado. El sedimento es disuelto en 300 ml de agua, y adicionando lejía de sosa acuosa al 20 % se ajusta a un valor pH de 10,y a continuación se lleva la solución básica del producto a un valor pH de 3 adicionando ácido clorhídrico concentrado, y se evapora al vacío hasta su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel RP-18(eluyente:gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Se obtuvieron 18,22 g (51,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 7,9 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 36,31 H 3,98 N 7,06 F 27,12 S 2,69

Encontrado: C 36,23 H 4,07 N 6,98 F 27,05 S 2,62

b) 6-N-[Sal sódica del complejo de Mn de 3,6-Bis (metilcarboxilato)-octan-1,8-dicarboxilato-1-carboxilato-8-oíl-]-2-N-(1-O-α-D-carboximetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven en 200 ml agua 10 g (8,397 mmol) del compuesto del título del ejemplo 9a). Se adicionan 965 mg (8,397 mmol) carbonato de (II)manganeso y se agita durante 3 horas a 60° C. La solución es ajustada en un valor pH de 7,4 con lejía de sosa acuosa al 5 %, se la filtra y seguidamente es liofilizada. Se obtuvieron 10,52 g (99,0 % de la teoría) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 7,8 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 34,16 H 3,50 N 6,64 S 2,53 F 25,52 Mn 4,34 Na 1,82

Encontrado: C 34,06 H 3,61 N 6,58 S 2,47 F 25,47 Mn 4,30 Na 1,97

Ejemplo 10

a) 1,2,3,4,6-Penta-O-acetil-α,β-D-manopiranosa

Análogamente, tal como se describe en la bibliografía [M.L. Wolfrom y A. Thompson en Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 53 , pp. 211-215, (1963)] la transformación de 150 g (832.5 mmol) α,ß-D-manopiranosa con una mezcla de 1500 ml piridina absoluta y

1500 ml de anhídrido acético, luego de preparar 315 g (96,7 %) del compuesto del título precedente, como producto bruto en forma de un aceite viscoso e incoloro. Sometiendo a una espectroscopía ^{1}H-NMR al compuesto del título, obtenido de este modo, se pudo determinar la proporción de α y ß de ambos anómeros en 4:1. Se puede desistir de separar los anómeros α,ß del compuesto del título precedente para realizar los siguientes pasos reactivos.

Análisis elemental:

Calculado: C 49,21 H 5,68

Encontrado: C 49,12 H 5,78

b) 1-O-α-D-(5-Etoxicarbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-acetilmanopiranosa

Análogamente, como se describe en la bibliografía sobre la síntesis de arilglicopiranósidos [J. Conchie y G. A. Lewy en Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 90, pp. 345-347, (1963)], transformando 156,2 g (400 mmol) del compuesto del título del ejemplo 10a) como mezcla de anómeros α,ß con 67 ml (400 mmol) éster etílico del ácido 6-Hidroxi-hexánico y 60,8 ml (520 mmol) bicloruro de estaño-IV en un total de 600 ml 1,2-dicloretano, luego de un lavado por cromatografía de columna (Eluyente: Hexano/ éster etílico del ácido acético 2:1) se forman 100,05 g (51 % de la teoría) del compuesto del título precedente, en for-

ma de un aceite incoloro y viscoso. Por la espectroscopía ^{1}H-NMR del compuesto del título, obtenido de este modo, se pudo demostrar que en el caso del compuesto del título precedente, se trata exclusivamente del anómero α puro.

Análisis elemental:

Calculado: C 52,94 H 6,77

Encontrado: C 52,80 H 6,78

c) 1-O-α-D-(5-Carboxi)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa

Una suspensión que fue agitada, de 141,0 g (289 mmol) del compuesto del título del ejemplo 10b) en 200 ml dioxano se mezcla mientras se agita fuertemente por porciones, con un total de 238,5 g (4,26 mol) de un fino polvo de hidróxido potásico. Para aumentar la capacidad de agitación, la mezcla reactiva se mezcla con otros 200 ml dioxano y seguidamente, la suspensión que se obtuvo de este modo es calentada hasta su ebullición y a esta temperatura se mezcla por goteo con un total de 372 ml (3,128 mol) bromuro de bencilo por un lapso de dos horas. Luego de un período de reacción de 4 horas a 110 ° C, seguido de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla reactiva es vertida lentamente para su preparación en un total de 2,5 litros de agua congelada y se extrae completamente la fase acuosa a continuación con éter dietílico. Luego de lavar la fase etílica y luego de su subsiguiente secado sobre sulfato sódico se lo aspira de la sal y se ex-

trae el éter dietílico al vacío. El excedente de bromuro de bencilo es destilado de la mezcla reactiva, a continuación, al vacío con bomba de aceite, en forma cuantitativa a una temperatura del baño de aceite de 180 ° C. El sedimento resinoso-oleoso que se obtuvo es lavado sobre silicagel usando como eluyente éster etílico del ácido acético / hexano (1:10). Se obtuvieron 172,2, g (91,0 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 75,68 H 7,16

Encontrado: C 75,79 H 7,04

d) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Se disuelven 100,0 g (134,0 mmol) ácido carboxílico obtenido en el ejemplo 10c) y 32,4 g (281,4 mmol) N-Hidroxi-succinimida en 500 ml dimetilformamida y a 0° C se mezcla con un total de 58,0 g (281,4 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida por porciones y se sigue agitando durante 3 horas a esta temperatura. A esta solución de éster activo, obtenida de este modo, se adiciona por goteo una solución enfriada a 0° C de 111,3 g (134,0 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 1c), disueltos en 300 ml dimetilformamida, y se agita durante 2 horas a 0° C y 12 h a temperatura am-

biente. Para la preparación se filtra de la urea de diciclohexilo precipitada y se extrae seguidamente el solvente hasta su secado. Luego, el sedimento que se obtiene es cromatografiado sobre silicagel (eluyente: diclorometano / etanol 20:1; la cromatografía se realiza usando un gradiente de solvente que aumenta continuamente el porcentaje de etanol).

Se obtuvieron 132,5 g (67,4 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 54,02 H 4,88 N 3,82 F 22,01 S 2,19

Encontrado: C 53,87 H 4,85 N 4,02 F 22,55 S 2,06

e) 2-N-[1-O-α-D-(5-Carbonil)pentil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 800 ml etanol se disuelven 120,0 g (81,77 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 10d), se mezcla con 4,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) y mientras tanto se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que no se registre la recepción de hidrógeno(aprox. 8 horas). Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (aprox. 200 ml) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y sumamente viscoso.

Se obtuvieron 78,5 g (98,7 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 37,04 H 4,25 N 5,76 F 33,20 S 3,30

Encontrado: C 36,96 H 4,85 N 5,41 F 34,13 S 3,22

f) Complejo de Gd de 2-N-[1-O-α-D-(5-Carbonil)pentil-manopiranosa]-6-N-[1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Mientras se agita, se disuelven a 40C° en 800 ml dimetilsulfóxido absoluto 99,8 g (158,4 mmol; 2.2 equivalentes moleculares, referidos al componente amino empleado, obtenido del ejemplo 10e) del complejo Gd del ácido 10-(4-carboxil-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, descrito en el ejemplo 31 h) de la solicitud de inscripción de patente DE 197 28 954 C1, y 6,7 g cloruro de litio anhídrido (158,4 mmol). Luego, a esta temperatura se mezcla con un total de 18,2 g (158,4 mmol) N-hidroxisuccinimida y 70,0 g (71,96 mmol) del compuesto del título del ejemplo 10e), disueltos en 250 ml dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 32,7 g (158,4 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca,

se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desalinizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado es liofilizado. Se obtuvieron 93,0 g (81,6 % de la teoría) como liofilizado incoloro. Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 9,53 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 S 2,02 Gd 9,92

Encontrado: C 36,92 H 4,50 N 7,68 F 19,77 S 1,91 Gd 10,08

Ejemplo 11

a) Sal sódica del complejo de Gd de 2-N-[1-O-α-D-(5-Carbonil)pentil-manopiranosa]-6-N-{2-[4-(3-oxapropionil)fenil]-2-[1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]acético}-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

Se mezcla una suspensión que se agitó de 5,0 g (9.06 mmol) del compuesto del título del ejemplo 3e) en 15 ml de dimetilsulfóxido absoluto a 70° C con 0,68 g (15,9 mmol) cloruro de litio. Luego de agitar durante 30 minutos a 70° C se mezcla por porciones la mezcla reactiva, que ahora es clara, con un total de 1,83 g (15,9 mmol) N-hidroxisuccinimida, y se mantiene la mezcla reactiva a esta temperatura durante 1 hora más. Luego de enfriarse a 0° C, se mezcla con 4,52 g (23,85 mmol) diciclohexilcarbodiimida y

se agita la solución reactiva durante otra hora a 0° C, y luego se agita durante 12 horas a 22° C. La solución reactiva obtenida de este modo del éster de N-hidroxisuccinimida del compuesto del título obtenido en el ejemplo 3e) se mezcla por goteo a 22° C con una solución de 4,0 g (4,12 mmol) del compuesto del título del ejemplo 10e) en 15 ml dimetilsulfóxido absoluto y luego se agita durante otras 12 horas más a temperatura ambiente. Para obtener la preparación, la solución reactiva se adiciona por goteo a 22° C en 900 ml de acetona, y el compuesto del título precipita en forma de un precipitado incoloro. Se aspira el precipitado, se disuelve en 200 ml agua destilada, y luego, se regula con lejía de sosa de 1 molar el valor pH de esta solución en exactamente 7,2. La solución del producto, que se ha obtenido en forma acuosa, es ultrafiltrada tres veces pasándola por una membrana de ultrafiltrado YM3 (AMICON®; cut off:3000 Da) para desalinizar y para separar los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado que se ha obtenido es liofilizado.

Se obtuvieron 6,33 g (92,4 % de la teoría, referido al componente amino empleado) como liofilizado incoloro con un contenido acuoso de 7,38 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado:

C 38,48 H 4,13 N 6,65 F 19,16 S 1,90 Gd 9,33 Na 1,36

Encontrado:

C 39,52 H 4,12 N 6,67 F 19,70 S 1,89 Gd 9,30 Na 1,41

Ejemplo 12

a) 3,5-Bis-benciloxicarbonilamino-benzoico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida

En una mezcla de solventes de 125 ml tetrahidrofurano seco y 125 ml dioxano seco se disuelven 20 g (47,5 mmol) ácido 3,5-bis-benciloxicarbonilamino-benzoico(síntesis según la siguiente bibliografía: Skulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; et al.; J. Med. Chem.; 40; 7; 1997;1149-1164) y 4,78 g (47,5 mmol) trietilamina. Luego de enfriarse a -15° C, se adiciona por goteo lento, mientras se va agitando, una solución de 6,56 g (48 mmol) isobutiléster del ácido cloro-fórmico en 30 ml de tetrahidrofurano seco, para lo cual se deberá mantener una temperatura interior por debajo de los -10° C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C, se adiciona por goteo una solución de 58,6 g (47,5 mmol) 1-Amino-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecano y 4,78 g (47,5 mmol) trietilamina en 100 ml de tetrahidrofura-no seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y dos horas a temperatura ambiente, la solución re-activa es concentrada al vacío hasta su secado. El sedimento remanente es incorporado en 300 ml éster etílico del ácido acético y es lavado dos veces con 200 ml de una solución de

carbonato ácido de sodio saturado y una vez con 300 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico se extrae la sal y el éster etílico del ácido acético es extraído al vacío. El sedimento oleoso remanente es lavado sobre silicagel usando como eluyente diclorometano/hexano/2-propanol (10: 5:1).

Se obtuvieron 36,2 g (82,5 % de la teoría) del compuesto del título como aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 46,82	H 3,27	N 4,55	F 34,97
Encontrado:	C 47,21	H 3,31	N 4,61	F 34,48

b) 3,5-Di-amino-benzoico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)]-amida

En 300 ml etanol se disuelven 30,0 g (32,4 mmol) de la amida obtenida con el ejemplo 12 a) y se mezcla con 1,2 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena mientras tanto a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm), hasta que no haya más recepción de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (aprox. 300 ml) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillento, sumamente viscoso.

Se obtuvieron 20,12 g (94,8 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado:	C 36,66	H 2,77	N 6,41	F 49,28

Encontrado: C 36,07 H 2,87 N 6,23 F 49,43

c) 3-N-[-(1-O-α-D-Carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-5-amino-benzoico-N-(3-oxa-1H,1H,2H, 2H,4H,4H, 5H,5H-perfluorotridecil)-amida

10,95 g (18,30 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D--manopiranósido [procedimiento explicado en la patente DE 197 28 954 C 1] se disuelven en 150 ml dimetilformamida y se mezclan con un total de 2,09 g (18,3 mmol) N--hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 3,78 g (18,3 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se adiciona por goteo lento durante 3 h una solución de 24,0 g (36,6 mmol, 2 equivalentes molares referidos al ácido carboxílico usado) del compuesto diamino que se describe en el ejemplo 12b), diluidos en 350 ml dimetilformamida. Seguidamente, se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 300 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con una solución de 100 ml de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano/isopropanol 13:1). Se obtienen 16,8 g (74,3 % de la teoría, referido al ácido carboxí-

lico usado) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Aumentando la polaridad de la composición del eluyente en n-hexano/isopropanol 5:1, se obtienen en las siguientes fracciones cromatográficas un total de 10,15 g de un compuesto diamino no transformado 12b) que puede ser transformado nuevamente según el método de la reacción precedente.

Análisis elemental:

Calculado:	C 54,42	H 4,40	N 3,40	F 26,13
Encontrado:	C 54,32	H 4,49	N 3,48	F 25,94

d) 3-N-[-(1-O-α-D-Carbonilmetil-manopiranosa)]-5-amino-benzoico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil) amida

Análogamente a la síntesis descripta para el compuesto del título del ejemplo 12b), la hidrogenólisis de 12,0 g (9,70 mmol) del compuesto del título del ejemplo 12c), usando 0,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) en una mezcla de etanol/agua (9:1), luego de preparar 8,08 g (96,7 % de la teoría) del compuesto del título precedente, en forma de un aceite amarillento y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado:	C 37,64	H 3,28	N 4,88	F 37,49
Encontrado:	C 37,32	H 3,17	N 4,97	F 37,55

e) Sal sódica del complejo de Gd de 3-N-(1-O-α-D-Carbonilmetil-manopiranosa)-5-N-{2-[4-(3-oxapropionil)-fe-

nil]-2-[1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]acético}-benzoico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida

13,6 g (19,2 mmol; 2,2 equivalentes molares, referidos al componente amino usado en el ejemplo 12d)) del complejo Gd descripto en el ejemplo 3e) y 0,81 g cloruro de litio anhidro(19,2 mmol) son disueltos a 40° C en 100 ml de dimetilsulfóxido absoluto, mientras se agita, y a esta temperatura, se mezclan con un total de 2,2 g (19,2 mmol) N-hidroxisuccini-mida y 7,5 g (8,7 mmol) del compuesto del título del ejemplo 12d), disueltos en 50 ml dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 3,96 g (19,2 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca, se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desalinizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado es liofilizado.

Se obtuvieron 11,51 g (84,5 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 6,77 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 40,05 H 3,94 N 6,29 F 20,71 Gd 10,08 Na 1,47

Encontrado: C 39,98 H 4,00 N 6,31 F 20,73 Gd 10,11 Na 1,42

Ejemplo 13

a) 3,5-Bis-(benciloxicarbonilamino)-1-{N-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]}benzamida

En una mezcla de solventes de 60 ml tetrahidrofurano seco y 70 ml dioxano seco se disuelven 10 g (23,75 mmol) ácido 3,5-bis-benciloxicarbonilamino-benzoico (síntesis según la siguiente bibliografaía: Skulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; et al.; J. Med. Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164) y 2,39 g (23,75 mmol) trietilamina. Luego de enfriarse a -15° C, se adiciona por goteo lento, mientras se va agitando, una solución 3,28 g (24 mmol) isobutiléster del ácido clorofórmico en 20 ml de tetrahidrofurano seco, para lo cual se deberá mantener una temperatura interior por debajo de los -10° C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C, se adiciona por goteo una solución de 23,0 g (23,75 mmol) perfluorooctilsulfonilpiperazina y 2,39 g (23,75 mmol) trietilamina en 50 ml tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y dos horas a temperatura ambiente, la solución reactiva es concentrada al vacío hasta su secado. El sedimento remanente es incorporado

en 200 ml éster etílico del ácido acético y es lavado dos veces con 100 ml de una solución de carbonato ácido de sodio saturado y una vez con 300 ml agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico se aspira la sal y el éster etílico del ácido acético es extraído al vacío. El sedimento oleoso remanente es lavado sobre silicagel usando como eluyente diclorometano/hexano/2-propanol (15:5:1).

Se obtuvieron 18,35 g (79,6 % de la teoría) del compuesto del título como aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 43,31 H 2,80 N 5,77 F 33,27 S 3,30

Encontrado: C 43,21 H 2,75 N 5,61 F 33,38 S 3,22

b) 3,5-Diamino-1-{N-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]}benzamida

En 100 ml etanol se disuelven 9,70 g (10,0 mmol) de la amida obtenida con el ejemplo 13 a) y se mezcla con 0,4 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena mientras tanto a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm), hasta que no haya más recepción de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (aprox. 150 ml) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillento, sumamente viscoso.

Se obtuvieron 6,9 g (98,2 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 32,49 H 2,15 N 7,98 F 45,98 S 4,56

Encontrado: C 32,56 H 2,17 N 8,09 F 45,63 S 4,61

c) N-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida del ácido 5-Amino-3-N-(1-O-α-D-Carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)benzoico

5,48 g (9,15 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [procedimiento explicado en la patente DE 197 28 954 C 1] se disuelven en 100 ml dimetilformamida y se mezclan con un total de 1,04 g (9,15 mmol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 1,89 g (9,15 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego de enfriar a 0° C, se adiciona por goteo lento durante 3 h una solución de 12,85 g (18,30 mmol, 2 equivalentes molares referidos al ácido carboxílico usado) del compuesto diamino que se describe en el ejemplo 13b),disueltos en 250 ml dimetilformamida. Seguidamente, se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es incorporado en 100 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con una solución de 100 ml de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel.(eluyente: n-hexano/isopropanol 13:1).

Se obtienen 8,14 g (69,4 % de la teoría, referido al ácido carboxílico usado) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Aumentando la polaridad de la composición del eluyente en 6:1 (n-hexano/isopropanol), se obtienen en las siguientes fracciones cromatográficas un total de 4,36 g de un compuesto diamino no transformado 13b) que puede ser transformado nuevamente según el método de la reacción precedente.

Análisis elemental:

Calculado: C 51,49 H 4,01 N 4,37 F 25,17 S 2,50

Encontrado: C 51,60 H 4,19 N 4,28 F 25,14 S 2,44

d) N-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida del ácido 5-Amino-3-N-(1-O-α-D-Carbonilmetil-manopiranosa)-benzoico

Análogamente a la síntesis descripta para el compuesto del título del ejemplo 13b), la hidrogenólisis de 6,4 g (5,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 13c), usando 0,3 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) en una mezcla de etanol/agua (8:1), luego de preparar 4,43 g (96,2 % de la teoría) del compuesto del título precedente, en forma de un aceite amarillento y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 35,15 H 2,95 N 6,07 F 35,01 S 3,48

Encontrado: C 35,32 H 3,02 N 5,89 F 35,05 S 3,58

e) Complejo de Gd de N-[1-(4-perfluorooctilsulfo-

nil)piperazin]amida del ácido 3-N-(1-O-α-D-Carbonilmetil-manopiranosa)-5-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-benzoico

Mientras se agita, se disuelven a 40 C° en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto 5,54 g (8,8 mmol; 2.2 equivalentes moleculares, referidos al componente amino empleado, obtenido del ejemplo 13d) del complejo 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 31 h) de la solicitud de inscripción de patente DE 197 28 954 C1, y 0,37 g cloruro de litio anhidro (8,8 mmol) y a esta temperatura son mezclados con un total de 1,01 g (8.8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 3,7 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 13d), disueltos en 40 ml dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca, se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desalinizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad.

Luego, el concentrado es liofilizado.

Se obtuvieron 5,36 g (87,4 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 6,77 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 36,01 H 3,61 N 8,22..F 21,05..Gd 10,25..S 2,09

Encontrado:.C 35,87..H 3,70..N 8,22..F 20,91..Gd 10,18..S 2,16

Ejemplo 14

a) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-Bis-(2-N-trifluoracetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisin)-diamida

Se disuelven 100 g (107,9 mmol) ácido carboxílico obtenido en el ejemplo 1a) y 26,1 g (226,59 mmol) N-Hidroxisuccinimida en 500 ml de dimetilformamida y a 0° C se mezcla con un total de 46,7 g (226,59 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida por porciones y se sigue agitando durante 3 horas a esta temperatura. A esta solución de éster activo, obtenida de este modo, se adiciona por goteo una solución enfriada a 0° C de 5,57 g (53,95 mmol) dietilentriamina, disueltos en 60 ml dimetilformamida, y se agita durante 2 horas a 0° C y 12 h a temperatura ambiente. Para la preparación se filtra de la urea de diciclohexilo precipitada y se extrae seguidamente el solvente hasta su secado. Luego, el sedimento que se obtiene es cromatografiado sobre silicagel (eluyente:diclorometano /etanol 15:1;la cromatografía se realiza usando un gradiente de solvente que aumen-

ta continuamente el porcentaje de etanol).

Se obtuvieron 26,0 g (58,8 % d. t.) referido al componente amino usado) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro y muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado:	C 52,74	H 5,78	N 11,96	F 13,90
Encontrado:	C 52,66	H 5,89	N 11,88	F 14,02

b) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-Bis-(2-N-trifluoracetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisin)-diamid-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil

En una solución de 20 g (24,4 mmol) de la diamida obtenida en el ejemplo 14a), disueltos en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y 15 ml cloroformo, se adicionan a 0° C y en atmósfera de nitrógeno 16,18 g (27,0 mmol) ácido 2-[N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (método según: DE 196 03 033), disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano. Luego, a 0° C, se adicionan en porciones un total 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se continua agitando durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentra al vacío. El aceite remanente es cromatografiado sobre silicagel (eluyente:n-hexano/isopropanol 15:1). Se obtienen 24,74 g (72,4 % de la teoría, referido a la sec.-amino usada)del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 42,01 H 3,96 F 31,19 N 8,00 S 2,29

Encontrado: C 41,92 H 4,07 F 31,22 N 7,87 S 2,34

c) 1,7-Bis-(6-N-benciloxicarbonil-L-lisin)-diamida-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil)-amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

En 100 ml etanol se disuelven 22,0 g (15,7 mmol) del compuesto del título obtenido en el ejemplo 14b), y a 0° C se introduce en esta solución amoníaco durante 40 minutos. Luego, se continúa agitando durante 4 horas a 0° C y 3 horas a temperatura ambiente, y se concentra a 40° C de temperatura del baño, al vacío para su secado. El sedimento oleoso remanente es lavado sobre silicagel usando como eluyente diclorometano/hexano/2-propanol (20:10:1).

Se obtuvieron 12.92 g (98,4 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 44,22 H 4,64 N 9,38 S 2,68 F 27,03

Encontrado: C 44,31 H 4,72 N 9,30 S 2,74 F 26,99

d) 1,7-Bis-[6-N-benciloxicarbonil-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa)-L-lisin]-diamida-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil],4,7-triazaheptano

5,47 g (9,15 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-ben-cil-α-D-manopiranósido [procedimiento explicado en la

patente DE 197 28 954 C 1] se disuelven en 80 ml dimetilformamida y se mezclan con un total de 1,05 g (9,15 mmol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 1,9 g (9,15 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se adiciona por goteo lento durante 3 h una solución de 7,65 g (9,15 mmol) del compuesto amino que se describe en el ejemplo 14c), diluidos en 50 ml dimetilformamida. Seguidamente, se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 100 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con una solución de 50 ml de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel (eluyente: n-hexano / isopropanol 20:1). Se obtienen 17,01 g (78,9 % de la teoría, referido al ácido carboxílico usado) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 59,13 H 5,43 N 4,76 F 13,71 S 1,36

Encontrado: C 59,22 H 5,39 N 4,85 F 13,70 S 1,40

e) 1,7-Bis-[2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin]-diamida-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-

amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

En 150 ml etanol se disuelven 15,0 g (6,36 mmol) de la amida obtenida con el ejemplo 14 d) y se mezcla con 0,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena mientras tanto a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm), hasta que no haya más recepción de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (aprox. 100 ml) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite amarillento, sumamente viscoso.

Se obtuvieron 8,54 g (97,2 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 39,13 H 5,04 N 8,11 F 23,38 S 2,32

Encontrado: C 39,07 H 4,98 N 8,18 F 23,40 S 2,30

f) Complejo de Gd de 1,7-Bis-[2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-L-lisin]-diamida-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

Una suspensión, que fue agitada, de 5,7 g (9.06 mmol) del complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-aza-butil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético en 75 ml dimetilsulfóxido absoluto que se describe en el ejemplo 31 h) de la solicitud de inscripción de la patente DE 197 28 954 C1, es mezclada a 70° C con 0,68 g (15,9 mmol) cloruro

de litio. Luego de agitar durante 30 minutos a 70° C se mezcla por porciones la mezcla reactiva, que ahora es clara, con un total de 1,83 g (15,9 mmol) N-hidroxisuccinimida, y se mantiene la mezcla reactiva a esta temperatura durante 1 hora más. Luego de enfriarse a 0° C, se mezcla con 4,52 g (23,85 mmol) diciclohexilcarbodiimida y se agita la solución reactiva durante otra hora a 0° C, y luego se agita durante 12 horas a 22° C. La solución reactiva que se obtuvo, del éster de N-hidroxisuccinimida del complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-do-decan-1,4,7-triacético es mezclado por goteo a 22° C con una solución de 2,84 g (2,06 mmol) del compuesto del título del ejemplo 14e) en 15 ml dimetilsulfóxido absoluto y se continúa agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Para obtener la preparación, la solución reactiva se adiciona por goteo a 22° C en 500 ml acetona, y el compuesto del título precipita en forma de un precipitado incoloro. El precipitado es aspirado, disuelto en 200 ml de agua destilada y es ultrafiltrada tres veces pasándola por una membrana de ultrafiltrado YM3 (AMICON®; cut off: 3000 Da) para desalinizar y para separar los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado que se ha obtenido es liofilizado.

Se obtuvieron 4,80 g (89,6 % de la teoría, referido al componente amino empleado) como liofilizado incoloro con un

contenido acuoso de 8,98 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 38,28 H 4,84 N 9,68 F 12,40 S 1,23 Gd 12,07

Encontrado: C 38,20 H 4,91 N 9,77 F 12,45 S 1,19 Gd 12,10

Ejemplo 15

a) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-bis-[benciloxicarbonil]-1,4,7,10--tetraazaciclododecano, disuelta en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y 15 ml cloroformo, se adicionan a 0° C y en atmósfera de nitrógeno 16,56 g (24,4 mmol) del compuesto del título del ejemplo 15e), disueltos en 150 ml tetrahidrofurano. Luego, a 0° C, se adicionan en porciones un total 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se continua agitando durante la noche a temperatura ambiente, y luego se concentra al vacío. El aceite remanente es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano / isopropanol 12:1). Se obtienen 17,22 g (64,3 % de la teoría, referido a la sec. Amina usada) de la monoamida y 3,8 g (8,8 % de la teoría) de la diamida como subproducto. El compuesto del título es aislado en forma de aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 43,41 H 3,92 F 29,18 N 7,59 S 2,60

Encontrado: C 43,52 H 4,07 F 29,24 N 7,67 S 2,55

b) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida}-10-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 10,0 g (13,4 mmol) ácido carboxílico obtenido en el ejemplo 10c) y 3,24 g (28,1 mmol) N-Hidroxisuccinimida en 100 ml dimetilformamida y a 0° C se mezcla con un total de 5,8 g (28,1 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida por porciones y se sigue agitando durante 3 horas a esta temperatura. A esta solución de éster activo, obtenida de este modo, se adiciona por goteo una solución enfriada a 0° C de 14,83 g (13,4 mmol) del compuesto del título obtenido del ejemplo 15a), disueltos en 100 ml dimetilformamida, y se agita durante 2 horas a 0° C y 12 h a temperatura ambiente. Para la preparación se filtra de la urea de diciclohexilo precipitada y se extrae seguidamente el solvente hasta su secado. Luego, el sedimento que se obtiene es cromatografiado sobre silicagel (eluyente: diclorometano / éster etílico del ácido acético 20:1; la cromatografía se realiza usando un gradiente de solvente que aumenta continuamente el porcentaje de éster etílico del ácido acético).

Se obtuvieron 18,3 g (78,2 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 55,11 H 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

Encontrado: C 54,87 H 4,85 N 4,92 F 18,55 S 1,86

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amido}-7-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 150 ml etanol se disuelven 17,0 g (9,75 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 14b), se mezcla con 1,0 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) y mientras tanto se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que no se registre la recepción de hidrógeno. Se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (dos lavados con 75 ml, cada uno) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y sumamente viscoso.

Se obtuvieron 10,76 g (99,0 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 38,78 H 4,61 N 7,54 F 28,97 S 2,88

Encontrado: C 38,86 H 4,65 N 7,41 F 29,02 S 2,92

d) 1,7-Bis-{1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-Complejo de Gd de -10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil]-amino}-acetil-2-oxa-acetil]-10-[1-O-α-D-carbonilpentil-manopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Mientras se agita, se disuelven a 40 C° en 200 ml dime-

tilsulfóxido absoluto 24,86 g (39,46 mmol; 4,4 equivalentes moleculares, referidos al componente amino empleado, obtenido del ejemplo 15c) del complejo 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 31 h) de la solicitud de inscripción de patente DE 197 28 954 C1, y 1,67 g cloruro de litio anhidro (39,46 mmol), y a esta temperatura se los mezcla con un total de 4,53 g (39,46 mmol) N-hidroxi-succinimida y 10,0 g (8,97 mmol) del compuesto del título del ejemplo 14c), disueltos en 100 ml dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 8,14 g (39,46 mmol) N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca, se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desalinizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado es liofilizado.

Se obtuvieron 16,37 g (79,3 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 7,65 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 38,01 H 4,61 N 9,58 F 13,81 S 1,37 Gd 13,45

Encontrado: C 37,92 H 4,55 N 9,58 F 13,77 S 1,31 Gd 13,48

e) 3-Oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-mono-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

25 g (44,0 mmol) 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina son disueltos en 150 ml de tetrahidrofurano y a temperatura ambiente son mezclados con un total de 5,1 g (44,0 mmol) anhídrido diglicólico, y se hierve la solución reactiva obtenida de este modo durante 12 h en reflujo. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva es concentrada hasta su secado y el sedimento oleoso remanente es lavado sobre silicagel usando como eluyente diclorometano/2-propanol (16:1).

Se obtuvieron 27,94 g (92,8 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 58,52 H 4,27 N 1,98 S 2,26 F 22,80

Encontrado: C 58,42 H 4,41 N 1,80 S 2,28 F 23,02

Ejemplo 16

a) 1,7-Bis (benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)pipe-razin]amida}-{10-[1-O-β-D-6-carbonilpentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-glucopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

68,5 g (91,79 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [procedimiento explicado en la patente DE 197 28 954 C 1] se disuelven en 750 ml tetrahidrofurano seco y se adicionan, luego, a 9,25 g (91,79 mmol) trietilamina. Luego de enfriarse a una temperatura de -15° C a -20° C, la solución reactiva se adiciona por goteo lento a esta temperatura, mientras se va agitando, una solución de 12,64 g (92,5 mmol)isobutiléster del ácido clorofórmico en 150 ml de tetrahidrofurano seco, para lo cual la velocidad de goteo no deberá superar la temperatura interior de -10° C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C, se adiciona por goteo lento una solución de 101,6 g (91,79 mmol) del compuesto del título del ejemplo 15 a) y 9,25 g (91,79 mmol) trietilamina, como solución en 500 ml tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y dos horas a temperatura ambiente, la solución reactiva es concentrada al vacío hasta su secado. El sedimento remanente es incorporado en 450 ml éster etílico del ácido acético y es lavado dos veces con 300 ml de una solución de carbonato ácido de sodio saturado y una vez con 400 ml agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico se extrae la sal y el éster etílico del ácido acético es extraído al vacío. El sedimento oleoso remanente es lavado sobre silicagel usando como eluyente diclorometano/hexano/2-propanol (10:20:1).

Se obtuvieron 130,6 g (81,6 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 55,11 H 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

Encontrado: C 55,20 H 5,09 N 4,91 F 18,48 S 1,80

b) 1-{3-Oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)piperazin]amida}-7-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 1000 ml etanol se disuelven 110,0 g (63,08 mmol) del compuesto obtenido con el ejemplo 16 a) y se mezcla con 5,0 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava con etanol, y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y viscoso. Se obtuvieron 92,61 g (99,5 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 52,10 H 5,12 N 5,70 F 21,89 S 2,17

Encontrado: C 52,20 H 5,09 N 5,71 F 21,87 S 2,20

b) Complejo DiGd de 1,7-Bis-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida-10-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Mientras se agita, se disuelven a 40° C en 500 ml dimetilsulfóxido absoluto 55,4 g (88,0 mmol; 4,4 equivalentes moleculares, referidos al componente diamino empleado, obtenido del ejemplo 13d) del complejo 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 31 h) de la solicitud de inscripción de patente DE 197 28 954 10,1 g, y 0,37 g cloruro de litio anhidro (88,0 mmol), y a esta temperatura se mezcla con un total de 10,1 g (88,0 mmol) N-hidroxisuccinimida y 29,5 g (20,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 16b), disueltos en 200 ml dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 18,2 g (88,0 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca, se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desalinizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado es liofilizado.

Se obtuvieron 35,96 g (76,9 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 5,98 %

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 38,01 H 4,61 N 8,22 F 13,81 Gd 13,45 S 1,37

Encontrado: C 37,87 H 4,70 N 8,22 F 13,90 Gd 13,48 S 1,36

Ejemplo 17

a) 5-(Etoxicarbonil)pentil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranósido

Análogamente, como se describe en la bibliografía sobre la síntesis de arilglicopiranósidos [J. Conchie y G. A. Lewy en Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 90, pp.345-347,(1963)], transformando 156,2 g (400 mmol) D-manosepentaacetato como mezcla de anómeros α,ß (proporción α,ß = 4:1) [para la síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-α,ß-D-manopiranosa compárese: M.L.Wolfrom y A.Thompson en Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L. Whistler, M.L. Wolfrom and J.N.BeMiller, Eds.),Academic Press, New York, Vol.II, 53 , pp. 211-215, (1963)] con 67 ml (400 mmol) éster etílico del ácido 6-Hidroxi-hexánico y 60,8 ml (520 mmol) bicloruro de estaño-IV en un total de 600 ml 1,2-dicloretano,luego de un lavado por cromatografía de columna (Eluyente: Hexano/ éster etílico del ácido acético 2:1) se forman 100,05 g (51 % de la teoría) del compuesto del título precedente, en forma de un aceite incoloro y viscoso. Por la espectroscopía ^{1}H-NMR del compuesto del título, obtenido de

este modo, se pudo demostrar que en el caso del compuesto del título precedente, se trata exclusivamente del anómero α puro.

Análisis elemental:

Calculado: C 52,94 H 6,77

Encontrado: C 52,80 H 6,78

b) 5-(Carboxi)pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido

Una suspensión que fue agitada, de 141,0 g (289 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17a) en 200 ml dioxano se mezcla a temperatura ambiente mientras se agita fuertemente por porciones, 238,5 g (4,26 mol) de un fino polvo de hidróxido potásico. Para aumentar la capacidad de agitación, la mezcla reactiva se mezcla con otros 200 ml dioxano y seguidamente, la suspensión que se obtuvo de este modo es calentada hasta su ebullición y a esta temperatura se mezcla por goteo con un total de 372 ml (3,128 mol) bromuro de bencilo por un lapso de dos horas. Luego de un período de reacción de 4 horas a 110 ° C, y luego de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla reactiva es vertida lentamente para su preparación en un total de 2,5 litros de agua congelada y se extrae completamente la fase acuosa a continuación con éter dietílico. Luego de lavar la fase etílica y luego de su subsiguiente secado sobre sulfato sódico se aspira la sal y se extrae el éter dietílico al vacío. El excedente de bromuro

de bencilo es destilado de la mezcla reactiva, a continuación, al vacío con bomba de aceite, en forma cuantitativa a una temperatura del baño de aceite de 180° C. El sedimento resinoso-oleoso que se obtuvo es lavado sobre silicagel usando como eluyente éster etílico del ácido acético/hexano (1:10).

Se obtuvieron 172,2, g (91,0 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 75,68 H 7,16

Encontrado: C 75,79 H 7,04

c) Éster de N-hidroxisuccinimida5-[(Carboxi)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido]

En 750 ml dimetil-formamida se disuelven 60,0 g (91,5 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17b) y se mezclan con un total de 10,4 g (91,5 mmol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 18,9 g (91,5 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. Se extrae el solvente al vacío y se mezcla el sedimento remanente con 100 ml de éster etílico del ácido acético y se lo enfría a 0° C. Se lo filtra de la urea precipitada y el filtrado que se obtiene es concentrado al vacío hasta su secado. El sedimento resinoso-oleoso que se obtuvo es lavado sobre silicagel

usando como eluyente éster etílico del ácido acético/hexano (1:20).

Se obtuvieron 61,23 g (89,0 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 70,29 H 6,57 N 1,86

Encontrado: C 70,39 H 5,64 N 1,91

d) éster metílico de 2,6-Bis-{6-N_ε-2-N_α,-[-[1-O-α-D-6-Carbonil-pentil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)-manopiranosa}-L-lisina}

En una solución enfriada a 0° C, de 4,26 g (18,30 mmol; 0,5 equivalentes moleculares, referidos al ácido carboxílico usado) dihidrocloruro de éster L-lisinmetílico (que se adquiere en la empresa Bachem) y de 4,05 g (40,26 mmol) trietilamina en 100 ml dimetilformamida se adiciona por goteo una solución de 27,51 g (36,6 mmol) del compuesto del título que se describe en el ejemplo 17 c), en 350 ml dimetilformamida. Al terminar de adicionar, se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 300 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con una solución de 100 ml de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eva-

pora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano / isopropanol = 25 : 1). Se obtienen 39,56 g (75,4 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 72,88 H 7,31 N 1,95

Encontrado: C 72,90 H 7,29 N 2,02

e) 2,6-Bis-[6-N_ε-2-N_α-[1-O-α-D-6-Carbonil-pentil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)-manopiranosa]-L-lisina

Se disuelven en 150 ml etanol 30,0 g (20,92 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 17 d). Se adiciona, luego, la solución de 4 g (100,0 mmol) hidróxido sódico en 10 ml de agua destilada y se agita durante 3 horas a 50° C. Después del cromatograma de capa delgada, la saponificación es cuantitativa. Se concentra al vacío hasta su secado y se incorpora el sedimento remanente en 300 ml éster etílico del ácido acético y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml de solución de ácido cítrico, cada vez, diluidas y acuosas. Luego del secado sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano / isopropanol 13:1). Se obtienen 25,56 g (88,5 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 72,88 H 7,31 N 1,95

Encontrado: C 72,78 H 7,33 N 1,96

f) éster de N-hidroxisuccinimida de 2,6-Bis-{6-N_ϵ-2-N_α-[1-O-α-D-6-carbonil-pentil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)-manopiranosa]-L-lisina}

En 100 ml de dimetil-formamida se disuelven 14,0 g (9,15 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17e) y se mezclan con un total de 1,04 g (9,15 mmol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 1,89 g (9,15 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se extrae el solvente al vacío y se mezcla el sedimento remanente con 100 ml de éster etílico del ácido acético y se lo enfría a 0° C. Se lo filtra de la urea precipitada y el filtrado que se obtiene es concentrado al vacío hasta su secado. El sedimento resinoso-oleoso que se obtuvo es lavado sobre silicagel usando como eluyente éster etílico del ácido acético/hexano (1:20).

Se obtuvieron 12,94 g (92,4 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 71,40 H 7,05 N 2,74

Encontrado: C 71,39 H 7,14 N 2,81

g) 2,6-N,N'-Bis[1-O-α-D-(6-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisin-1,7-(1,4,7-triazaheptan)-

diamida

En una solución enfriada a 0° C, de 0,47 g (4,57 mmol) dietilentriamina en 25 ml dimetilformamida se adiciona por goteo lento una solución de 14,0 g (9,15 mmol, 2 equivalentes moleculares, referidos a la amisa usada) del compuesto del título que se describe en el ejemplo 17 f), en 100 ml dimetilformamida. Al terminar de adicionar, se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 200 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con una solución de 50 ml de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano / isopropanol = 25 : 1). Se obtienen 9,53 g (71,4 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 72,79 H 7,42 N 3,36

Encontrado: C 72,90 H 7,39 N 3,32

h) éster metílico de 2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil)-amino]-acetil-6-N-(benciloxicarbonil)-L-lisina

Se disuelven 20,8 g (35,6 mmol) del ácido 2-[N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético y 3,60 g (35,6 mmol) tri-etilamina en 200 ml dimetilformamida y se adicionan 4,09

g (35,6 mol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 7,34 g (35,6 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y durante 10 minutos se adiciona por goteo una solución de 11,77 g (35,6 mmol) hidrocloruro del éster metílico de 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina y 4,0 g (40,0 mmol) trietilamina en 100 ml dimetilformamida. Se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 100 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con 100 ml de solución de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano/éster etílico del ácido acético = 20:1). Se obtienen 27,43 g (88,0 % de la teoría) de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 38,41 H 3,45 N 4,80 F 36,89 S 3,66

Encontrado: C 38,45 H 3,38 N 4,88 F 37,02 S 3,71

i) 2-N-α-{[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil]amino-acetil}-6-Nε-(benciloxicarbonil)-L-lisina

Se disuelven en 150 ml etanol 25,0 g (28,55 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 17 h). Se adiciona, luego, la solución de 4 g (100,0 mmol) hidróxido sódico en 10 ml de

agua destilada y se agita durante 3 horas a 50° C. Después del cromatograma de capa delgada, la saponificación es cuantitativa. Se concentra al vacío hasta su secado y se incorpora el sedimento remanente en 300 ml éster etílico del ácido acético y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml de solución de ácido cítrico, cada vez, diluidas y acuosas. Luego del secado sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano / isopropanol 10:1). Se obtienen 22,73 g (92,4 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 37,64 H 3,28 N 4,88 F 37,49 S 3,72

Encontrado: C 37,65 H 3,38 N 4,88 F 37,52 S 3,73

j) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-6-N-benciloxicarbonil}-L-lisin-amida-1,7-bis(2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3, 4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa]-L-lisin-diamida

Se disuelven en 250 ml tetrahidrofurano seco 15,33 g (17,8 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17i) y 1,80 g (17,8 mmol) trietilamina. Luego de enfriarse a una temperatura de -15° C a -20° C la solución reactiva, se adiciona por goteo lento a esta temperatura, mientras se va agitando, una solución de 4,92 g (35,6 mmol)isobutiléster del ácido clorofórmico, disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano seco,

para lo cual la velocidad de goteo no deberá superar la temperatura interior de -10° C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C, se adiciona por goteo lento una solución de 52,0 g (17,8 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17g) y 1,80 g (17,8 mmol) trietilamina en 300 ml tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y dos horas a temperatura ambiente, la solución reactiva es concentrada al vacío hasta su secado. El sedimento remanente es incorporado en 500 ml éster etílico del ácido acético y es lavado dos veces con 200 ml de una solución de carbonato ácido de sodio saturado y una vez con 200 ml agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, se lo extrae de la sal y el éster etílico del ácido acético es extraído al vacío. El sedimento oleoso remanente es lavado sobre silicagel usando como eluyente éster etílico del ácido acético / hexano (1:20).

Se obtuvieron 54,6 g (81,6 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 65,09 H 6,45 N 3,72 F 8,58 S 0,85

Encontrado: C 65,13 H 4,41 N 3,69 F 8,52 S 0,90

k) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-etil-N-perfluoro-octilsulfonil)-amino]-acetil}-L-lisinamida-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-

L-lisin-diamida}

En 500 ml etanol se disuelven 50,0 g (13,28 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 17j), se mezcla con 4,0 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) y mientras tanto se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que no se registre la recepción de hidrógeno. Seguidamente, se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (aprox. 400 ml) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y muy viscoso.

Se obtuvieron 26,85 g (93,0 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 45,85 H 6,35 N 6,44 F 14,86 S 1,47

Encontrado: C 45,76 H 6,35 N 6,41 F 14,92 S 1,39

l) Complejo de Gd de 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)amino]acetil-6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan}-L-lisinamida-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentilmanopiranosa]-L-lisin-diamida}

Mientras se agita, se disuelven a 40C° en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto 5,54 g (8,8 mmol; 2.2 equivalentes moleculares, referidos al componente amino empleado, obtenido del ejemplo 17k) del complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,40,7,10-tetraazaciclododecan-

1,4,7-triacético, descrito en el ejemplo 31 h) de la solicitud de inscripción de patente DE 197 28 954 C1, y 0,37 g cloruro de litio anhidro (8,8 mmol) y a esta temperatura, se mezclan con un total de 1,01 g (8,8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 1,84 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17k),disueltos en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca, se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desalinizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado es liofilizado.

Se obtuvieron 8,77 g (78,7 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 4,43 % .

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 43,98 H 5,97 N 7,54 F 11,59 Gd 5,64 S 1,15

Encontr.: C 43,97 H 6,02 N 7,62 F 11,61 Gd 10,18 S 1,15

Ejemplo 18

a) éster metílico de 2-Nα-6-Nε-Bis-(1-O-a-D-Carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-L-lisina

10,95 g (18,30 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D--manopiranósido [procedimiento explicado en la patente DE 197 28 954 C 1] se disuelven en 150 ml dimetilformamida y se mezclan con un total de 2,09 g (18,3 mmol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 3,78 g (18,3 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se adiciona por goteo en el lapso de una hora 2,13 g (9,15 mmol; 0,5 equivalentes moleculares, referidos al ácido carboxílico usado) dihidrocloruro del éster metílico de L-lisina (que se adquiere en la empresa Bachem) y de 2,02 g (20,13 mmol) trietilamina en 70 ml dimetilformamida. Al terminar de adicionar, se agita durante una hora más a 0° C, y luego durante la noche, a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta su secado y el sedimento es disuelto en 300 ml éster etílico del ácido acético. Se filtra de la urea precipitada y se lava el filtrado dos veces con una solución de 100 ml de sosa acuosa al 5 %, cada vez. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío para su secado. El sedimento es cromatografiado sobre silicagel. (eluyente: n-hexano / isopropanol = 25 : 1). Se obtienen 10,05 g (82,3 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 71,94 H 6,79 N 2,10

Encontrado: C 71,90 H 6,79 N 2,09

b) 2-Nα-6-Nε-Bis-(1-O-α-D-Carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-L-lisina

Análogamente como se describe en el ejemplo 17e) para la síntesis del compuesto del título relevante en ese punto, la saponificación del éster metílico de 15 g (11,23 mmol) del compuesto del título del ejemplo 18 a) produce 13,89 g (93,6 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 71,80 H 6,71 N 2,12

Encontrado: C 71,84 H 6,69 N 2,15

c) éster de N-hidroxisuccinimida de 2-Nα-6-Nε-Bis-[1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa)-L-lisina

En 100 ml dimetil-formamida se disuelven 12,09 g (9,15 mmol) del compuesto del título del ejemplo 18b) y se mezclan con un total de 1,04 g (9,15 mmol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se adicionan 1,89 g (9,15 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C, y luego, durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, se extrae el solvente al vacío y se mezcla el sedimento remanente con 100 ml de éster etílico del ácido acético y se

lo enfría a 0° C. Se lo filtra de la urea precipitada y el filtrado que se obtiene es concentrado al vacío hasta su secado. El sedimento resinoso-oleoso que se obtuvo es lavado sobre silicagel usando como eluyente éster etílico del ácido acético/hexano (1:20).

Se obtuvieron 12,24 g (94,4 % de la teoría) del compuesto del título precedente en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 70,27 H 6,47 N 2,96

Encontrado: C 70,31 H 6,44 N 3,01

d) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-{[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)]-L-lisil}-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 75 ml de dimetilformamida se disuelven 19,0 g (13,4 mmol) del éster de N-hidroxisuccinimidéster carboxílico, obtenido en el ejemplo 18c) y se mezclan por goteo a 0° C con una solución enfriada a 0° C de 11,13 g (13,4 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1c), disueltos en 50,0 ml dimetilformamida. Se agita la solución reactiva obtenida durante 2 horas más a 0° C y 12 h a temperatura ambiente. Para la preparación se filtra de la urea de diciclohexilo precipitada y se extrae seguidamente el solvente hasta su secado. Luego, el sedimento que se obtiene es cromatografiado sobre silicagel [eluyente: diclorometano/etanol 28:1;la cromato-

grafía se realiza usando un gradiente de solvente que aumenta continuamente durante el transcurso de la cromatografía el porcentaje del componente polar del eluyente que se emplee, en este caso: etanol)].

Se obtuvieron 25,28 g (88,4 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro y sumamente viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 59,10 H 5,34 N 3,94 F 15,13 S 1,50

Encontrado: C 59,18 H 5,35 N 4,02 F 15,15 S 1,56

e) 2-N-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin)amida

En 200 ml etanol se disuelven 20,0 g (9,37 mmol) del compuesto obtenido en el ejemplo 18d), se mezcla con 1,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %, C) y mientras tanto se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que no se registre la recepción de hidrógeno. Se aspira del catalizador, se lava profundamente con etanol, (dos lavados con 100 ml, cada uno) y se concentra al vacío hasta su secado. Se obtiene el compuesto del título en forma de aceite incoloro y muy viscoso.

Se obtuvieron 11,62 g (97,0 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 38,50 H 4,65 N 6,57 F 25,25 S 2,51

Encontrado: C 38,46 H 4,65 N 6,51 F 25,23 S 2,52

f) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-2-N-{[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil}-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

Mientras se agita, se disuelven a 40 C° en 100 ml dimetilsulfóxido absoluto 9,98 g (15,84 mmol; 2.2 equivalentes moleculares, referidos al componente amino empleado, obtenido del ejemplo 18e) del complejo Gd del ácido 10-(4-carboxil-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, descrito en el ejemplo 31 h) de la solicitud de inscripción de patente DE 197 28 954 C1, y 0,67 g cloruro de litio anhidro (15,84 mmol) y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,82 g (15,84 mmol) N-hidroxisuccinimida y 9,19 g /7,19 mmol) del compuesto del título del ejemplo 18 e), disueltos en 50 ml dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, la solución reactiva se mezcla con 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Luego, la suspensión obtenida se mezcla con suficiente acetona hasta lograr la precipitación completa del compuesto del título precedente, se aspira el precipitado, se lo seca, se lo incorpora en agua, se lo filtra de la urea de diciclohixilo insoluble y el filtrado es desali-

nizado pasándolo por una membrana de ultrafiltrado AMICON®YM-3 (cutt off: 3000 Da) y lavado para quitarle los componentes de baja molecularidad. Luego, el concentrado es liofilizado.

Se obtuvieron 11,85 g (87,2 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de H_2O (Karl-Fischer): 5,54 %

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calculado: C 38,12 H 4,64 N 8,15 F 20,38 S 1,70 Gd 8,32

Encontrado: C 38,16 H 4,59 N 8,18 F 20,37 S 1,68 Gd 8,28

Ejemplo 19

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoil)-1,4,7,10- tetraazaciclododecano

En una solución de 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-bis-[benciloxicarbonil]-1,4,7,10--tetraazaciclododecano, disuelto en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y cloroformo, se agregan a 0° C y en atmósfera de nitrógeno, 12,74 g (24,4 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19g), disueltos en 150 ml tetrahidrofurano.

A continuación se agregan a 0° C y en porciones, un total de 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihi-droquinolina] y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra al vacío. El aceite remanente se somete a cromatografía en gel de sílice (Elu-

yente: n-hexano/isopropanol 16:1). Se obtienen 15,89 g (69,0 % de la teoría, referido a la sec-amina utilizada), de monoamida, así como 3,8 g (8,8 % de la teoría) de la diamida, como subproducto. El compuesto del título se aísla en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 45,77 H 3,95 F 34,19 N 5,93

Encontrado: C 45,72 H 4,01 F 34,22 N 5,88

b) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoil)-10-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano 7,09 g (13,4 mmol) de ester N-hidroxisuccinimídico del ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-α-D-manopiranosil) propiónico (obtenido según: J. Haensler et al., Bioconjugate Chem. 4, 85,(1993); Chipowsky, S.,y Lee, Y. C. (1973), Synthesis of 1-thio-aldosides; Carbohydrates Research 31, 339-346) se disuelven en 100 ml dimetilformamida y se mezcla por gotas a 0° con una solución preenfriada a 0° C de 12,65 g (13,4 mmol) del compuesto del título del ejemplo 19a), disuelto en 100 ml dimetilformamida. Se agita 2 horas a 0° C y 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración se aspira el solvente al vacío hasta secar y el residuo así obtenido se somete luego a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: diclorometano / acetato de etilo 20:1 ; la cromatografía se realiza utilizando un gradiente de solvente con aumento con-

tinuo de la proporción de acetato de etilo).

Se obtienen: 16,23 g (88,9 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite muy viscoso e incoloro.

Análisis elemental:

calculado:	C 46.70	H 4,36	N 4,11	F 23,69	S 2,35
encontrado:	C 46,66	H 4.35	N 4.12	F 23,65	S 2,30

c) 1-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoil)-7-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 150 ml etanol se disuelven 15,0 g (11,0 mmol) del compuesto obtenido en 19b), se mezcla con 1,0 g 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 para separar del catalizador, se lava nuevamente a fondo con etanol (dos veces con 75 ml por vez) y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite muy viscoso e incoloro.

Se obtienen: 11,56 g (96,0 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado:	C 40,59	H 4,33	N 5,12	F 29,50	S 2,93
Encontrado:	C 40,63	H 4.35	N 5,11	F 29,52	S 2,92

d) 1-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoil)-7-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etilmanopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

10,0 g (9,13 mmol) del compuesto del título del ejemplo 19c) se suspenden en 100 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5 ° C con una cantidad catalítica de metanolato sódico. Después de un tiempo de reacción de 3h a temperatura ambiente, el control cromatográfico de capa delgada (eluyente: cloroformo/metanol 4:1) del desarrollo de la reacción ya indica una transformación cuantitativa. A los fines de la elaboración, se neutraliza la solución de reacción, ahora transparente, agregándole resina intercambiadora de cationes Amberlite IR 120 (Forma H^+), se aspira para separar del intercambiador, se vuelve a lavar con metanol y el filtrado metanólico así obtenido se pipetea al vacío hasta secar. El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice (Eluyente:diclorometano/n-hexano/acetato de etilo 15:20:1 y la cromatografía se realiza utilizando un gradiente de solvente con aumento continuado de la proporción de acetato de etlo). Después de análisis espectroscópico-^{1}H-NMR del compuesto del título y por medio de la magnitud de la constante de acoplamiento de $J_{1,2}$= 0,9 Hz pudo deducirse inequívocamente la presencia de la configuración α del centro anómero de la manopiranosa D. La presente configuración α es la única configuración presente en el centro anomérico, es decir que la cantidad de anómero de configuración β que pueda haberse formado en el compuesto del título se encuentra así por debajo del límite de detec-

ción espectroscópico-^{1}H-NMR. De allí que los compuesto del título mencionados más arriba sólo se obtuvieron en forma del anómero de configuración α pura.

Se obtienen: 8,28 g (98,0 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro muy viscoso.

Análisis elemental

Calculado: C 37,59 H 4,24 N 6,05 F 34,85 S 3,46

Encontrado: C 37,57 H 4,28 N 6,02 F 34,85 S 3,44

e) Complejo digadolinio de 1-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecanoil)-7-[1-S-a-D-(2-carbonil)-etilmanopiranosa]-4,10-bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilpentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 2,48 g [(3,94 mmol); 4,4 equivalentes molares, referidos al componente diamino 19d) empleado] del Complejo Gd descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1, Ejemplo 31h), del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 167 mg de cloruro de litio libre de agua (3,94 mmol) se disuelven a 40C° en 40 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se mezcla con un total de 453 mg (3,94 mmol) N-hidroxisuccinimida y 980 mg (0,895 mmol) del compuesto del título del ejemplo 19d), disuelto en 10 ml dimetilsulfóxido absoluto. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 814 mg (3,946 mmol) N,N'-diciclohexil-carbodiimida y se agita 12 horas a temperatura

ambiente. A la suspensión obtenida se incorpora a continuación, suficiente acetona para que precipite completamente el compuesto del título arriba mencionado, el precipitado se aspira, se seca, se toma en agua, se separa por fltrado de la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y se eliminan componentes de baja molecularidad sobre una membrana de ultrafiltrado AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 1,32 g (69,1 % de la teoría) en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 7,65 %

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 37,43 H 4,45 N 9,12 F 15,02 S 1,49 Gd 14,63

Encontrado: C 37,42 H 4,50 N 9,18 F 15,07 S 1,51 Gd 14,58

f) Ester t-butílico de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecánico.

25,0 g (53,8 mmol) 1H,1H,2H,2H-perfluor-1-decanol [disponible en el comercio de la empresa Lancaster] se disuelven en 250 ml tolueno absoluto y se mezclan a temperatura ambiente con una cantidad catalítica (aprox. 0,75g) sulfato bicarbonatado de tetra-n-butil-amonio. A continuación se agrega a 0° C un total de 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 eq. referidos al componente alcohol empleado) de polvo de hidróxido de potasio fino, seguido de 15,73 g (80,7 mmol; 1,5 equi. referidos al componente de alcohol empleado) de éster ter-

butílico bromacético y se sigue agitando otras 2 horas a 0° C. La solución de reacción así obtenida se agita durante 12 h a temperatura ambiente y a los fines de la elaboración se mezcla con un total de 500 ml acetato de etilo y 250 ml agua.

La fase orgánica se separa y se lava dos veces con agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se aspira para separar la sal y se pipetea el solvente al vacío. El residuo oleoso remanente se purifica con gel de sílice empleando acetato de etilo/hexano (1:10) como eluyente.

Se obtienen: 26,3 g (84,6 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de aceite incoloro muy viscoso

Análisis elemental:

Calculado:	C 33,23	H 2,61	F 55,85
Encontrado:	C 33,29	H 2,61	F 55,90

g) Ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecancarboxílico 20,0 g (34,58 mmol) del compuesto del título del ejemplo 19f) se suspenden en 200 ml de una mezcla de metanol y 0,5 hidróxido de sodio molar 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 la mezcla de reacción, ahora transparente, se neutraliza para la elaboración mezclándola con resina intercambia-

dora de cationes Amberlite IR 120 (forma H^+), se aspira para separar el intercambiador y el filtrado metanólico acuoso así obtenido se aspira al vacío hasta secar. El residuo oleoso amorfo obtenido se purifica con gel de sílice utilizando acetato de etilo/n-hexano (1:3) como eluyente.

Se obtienen: 16,0 g (88,6 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de aceite incoloro muy viscoso

Análisis elemental:

Calculado:	C 27,60	H 1,35	F 61,85
Encontrado:	C 27,58	H 1,36	F 61,90

Ejemplo 20

a) Éster metílico de 6-benciloxicarbonil-2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisin-a.

A 8,0 g (24,4 mmol) hidrocloruro de éster metílico de ε-carboniloxibencil-L-lisina (disponible en el comercio de la empresa Bachem), disueltos en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano, 15 ml de cloroformo y 2,62 g (26,0 mmol) trietilamina, se agregan por gotas a 0° C y en atmósfera de notrógeno 16,18 g (27,0 mmol) ácido 2-[N-etil-N-perfluoroctilsulfonil)-aminoacético (obtenido según DE 196 03 033), disuelto en 50 ml tetrahidrofurano. A continuación se agregan por porciones, a 0° C, un total de 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxi-carbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continua-

ción se concentra al vacío y el aceite remanente se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente:n-hexano/isopropanol 15:1). Se obtienen 17,0 g (79,6 % de la teoría, referido a la amina primara empleada) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 38,41 H 3,45 F 36,89 N 4,80 S 3,66

Encontrado: C 38,42 H 3,47 F 36,92 N 4,87 S 3,64

b) Éster metílico de 2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)- amino]-acetil-L-lisina.

En 200 ml etanol se disuelvenn 15,0 g (20,23 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 20a), se mezcla con 800 mg catalizador Pearlman (Pd 20 % sobre carbón activado) y se hidrogena hasta que ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Se aspira para separar el catalizador, se lava nuevamente a fondo con etanol y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite incoloro.

Se obtienen: 14,68 g (97,9 % de la teoría)

Análisis elemental:

Calculado: C 32,40 H 3,26 F 43,56 N 5,67 S 4,32

Encontrado: C 32,42 H 3,27 F 43,60 N 5,67 S 4,34

c) Éster metílico de 6-(1-O-α -D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)2-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil)- amino]-acetil-L-lisina.

En 500 ml tetrahidrofurano seco se disuelven 21,31 g (35,6 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D- manopiranosida [obtenida como en la Patente DE 197 28954 C1] así como 3,60 g (35,6 mmol) trietilamina. Después que se ha enfriado la solución de reacción a -15° C a -20° C se agrega lentamente por gotas a esta temperatura, mientras se agita, una solución de 4,92 g (35,6 mmol) éster isobutílico cloracético en 75 ml tetrahidrofurano seco, debiendo seleccionarse la velocidad de goteo de manera tal que no se sobrepase una temperatura interna de -10° C. Después de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C, se agrega lentamente por gotas, una solución de 26,39 g (35,6 mmol) del compuesto del título del ejemplo 20b) y 3,60 g (35,6 mmol) trietilamina en 100 ml tetrahidrofurano seco a -20° C. Después de reaccionar durante una hora a -15° C y dos horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra al vacío hasta secar. El residuo remanente se toma en 250 ml acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturado por vez y una vez con 200 ml agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se aspira para separar la sal y se pipetea el acetato de etilo al vacío.

El residuo oleoso remanente se purifica con gel de sílice empleando acetato de etilo/n-hexano (1:10) como eluyente.

Se obtienen: 38,12 g (81,0 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de aceite inco-

loro, muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 49,92 H 3,92 N 2,53 F 29,18 S 2,90

Encontrado: C 49,99 H 4,11 N 2,69 F 29,22 S 3,01

d) 6-(1-O-a-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa) 2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisina.

En 250 ml metanol se disuelven 27,65 g (20,92 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 20c). Luego se agrega la solución de 4,0 g (100,0 mmol) hidróxido sódico en 10 ml agua destilada y se agita 3 horas a 50° C. Después de controlar el desarrollo de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada se comprueba que ya se ha producido la saponificación cuantitativa del éster metílico. Se concentra al vacío hasta secar y se toma el residuo remanente en 300ml acetato de etilo y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml de solución de ácido cítrico diluida por vez. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra al vacío hasta secar. El residuo obtenido se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/cloroformo/isopropanol 15:10:1). Se obtienen 24,31 g (88,9 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 51,46 H 4,70 N 3,21 F 24,71 S 2,45

Encontrado: C 51,49 H 4,71 N 3,19 F 24,72 S 2,41

e) 6-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa) 2-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil) amino]-acetil-L-lisina.

20,0 g (15,30 mmol) del compuesto del título del ejemplo 20d) se disuelven en una mezcla de 250 ml 2-propanol y 25 ml agua y se mezcla con 1,0 g catalizador de paladio (10 % Pd sobre carbón activado). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente a una presión de hidrógeno de una atmósfera. Se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado se concentra al vacío hasta secar. El residuo se disuelve en 200 ml metanol y el producto de reacción se hace precipitar agregándole un total de 800 ml éter dietílico. Después de aspirar el sólido así obtenido, se lo seca al vacío a 50° C.

Se obtienen: 14,32 g (99,0 % de la teoría) de un sólido amorfo.

Análisis elemental:

Calculado: C 35,56 H 3,84 N 4,44 S 3,39 F 34,15

Encontrado: C 35,58 H 3,81 N 4,45 S 3,40 F 34,17

f) Complejo de Gd de 6-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa) 2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil) amino]-acetil-L-lisin-N-{2-hidroxi-prop-3-il-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]}amida

7,48 g (7,91 mmol) del compuesto del título del ejemplo 20e) se disuelven a 40° C en 50 ml de dimetilsulfóxido y se

agrega 1,00 g (8,70 mol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 20° C y se agrega 1,795 g (8,7 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita una hora a 20° C y a continuación, 4 horas a 40° C. Luego se agrega por gotas a esta temperatura en el curso de 10 minutos, una solución de 4,53 g (7,91 mmol) de complejo gadolinio de 10-(2-hidroxi-3-aminopropil)-4,7,10-tris(carboximetil)-1, 4,7,10-tetraaza-ciclo-dodecanoina [para la obtención véase WO 97/02051] en 20 ml dimetilsulfóxido. Se agita una hora a 40° C, luego durante la noche a temperatura ambiente. Luego se incorpora a la suspensión así obtenida, suficiente acetona para que precipite completamente el compuesto del título arriba mencionado, se aspira el precipitado, se seca, se toma en agua, se separa por filtrado de la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y se purifica de componentes de baja molecularidad sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da) Luego, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 9,71 g (81,7 % de la teoría) en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 3,97 %

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,16 H 4,16 N 7,45 F 21,48 Gd 10,46 S 2,13

Encontrado: C 35,17 H 4,20 N 7,42 F 21,49 Gd 10.48 S 2,09

Ejemplo 21

a) Éster metílico de 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,

3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-2N-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil)-amino]-acetil-L-lisina.

5,23 g (8,0 mmol) de la 5-(carboxi)pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-a-D-manopiranosida descripta en el Ejemplo 10c),1,3 g (8,0 mmol) 1-hidroxibenzotriazol y 2,6 g (8,0 mmol) tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU; Peboc Limited, UK) se disuelven en 75 ml DMF y se agitan 15 minutos. Esta solución se mezcla a continuación, con 5,16ml (30 mmol) N-etildiisopropilamina y con 5,93 g (80 mmol) de la amina descripta en el Ejemplo 20b) y se agita 1,5 días a temperatura ambiente. Para la elaboración se pipetea el solvente al vacío hasta secar y a continuación se realiza cromatografía en gel de sílice del residuo así obtenido (Eluyente: diclorometano/acetato de etilo 30:1; la cromatografía se realiza utilizando un gradiente de solvente con aumento continuo de la proporción de acetato de etilo). Se obtienen: 9,70 g (88,0 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado:	C 52,29	H 4,97	N 3,05	F 23,43	S 2,33
Encontrado:	C 52,33	H 4.95	N 3,12	F 23,50	S 2,30

b) 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-2N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisina

En 150 ml de metanol se disuelven 9,0 g (12,40 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 21a). Luego se agrega la solución de 2,48 g (62,0 mmol) hidróxido sódico en 15 ml de agua destilada y se agita 3 horas a 50° C. Después de controlar el desarrollo de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada se ha producido la saponificación cuantitativa del éster metílico en el tiempo previsto. Se concentra al vacío hasta secar y se toma el residuo remanente en 300 ml acetato de etilo y la fase orgánica se extrae dos veces con 100 ml de solución de ácido cítrico diluida por vez. Después de secar sobre sulfato de sodio se filtra al vacío hasta secar. El residuo obtenido se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente:n-hexano/cloroformo/isopropanol 25:10:1). Se obtienen 15,88 g (93,9 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro, muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado:	C 51,95	H 4,88	N 3,08	F 23,67	S 2,35
Encontrado:	C 51,99	H 4,91	N 3,09	F 23,70	S 2,33

c) 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-2N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]- acetil-L-lisina.

13,0 g (9,52 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 21b) se disuelven en una mezcla de 150 ml 2-propanol y 25 ml agua y se agrega 1,0 g del catalizador de paladios(10 % Pd sobre carbón activado). Se hidrogena durante 12 horas a 1

atmósfera de presión de hidrógeno y temperatura ambiente. Se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado se concentra al vacío hasta secar. El residuo obtenido se someta a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/cloroformo / isopropanol 15:10:1). Se obtienen 9,09 g (95,1 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 37,10	H 4,22	N 4,19	F 32,18	S 3,10
Encontrado: C 37,09	H 4,21	N 4,19	F 32,20	S 3,13

d) Complejo de Gd de 6-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-2N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]acetil-L-lisin-N-{2-hidroxi-prop-3-il-[1,4,7-tris(metil-carboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]}amida

7,93 g (7,91 mmol) del compuesto del título del ejemplo 21c) se disuelven a 40° C en 75 ml dimetilsulfóxido y se mezclan con 1,00 g (8,70 mol) N-hidroxisuccinimida. Se enfría a temperatura ambiente y se agrega un total de 1,795 g (8,7 mmol) diciclohexilcarbodiimida. Se agita una hora 20° C y a continuación 4 horas a 40° C. A esta solución del éster activo del compuesto del título del ejemplo 21c) se agrega por gotas a 40° C en el curso de 10 minutos, una solución de 4,53 g (7,91 mmol)del compuesto gadolinio de 10-(2-hidroxi-3-aminopropil)-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecanoina [para su obtención véase: WO

97/02051], en 20 ml dimetilsulfóxido. Se agita una hora a 40° C, luego durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se incorpora a la suspensión así obtenida la cantidad suficiente de una mezcla de acetona / 2-propanol (2:1) para que el compuesto del título arriba mencionado precipite completamente, el precipitado se aspira, se vuelve a lavar con acetato de etilo, se seca, se toma en agua, se filtra para retirar la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y purifica para eliminar componentes de baja molecularidad sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx 3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 9,71 g (78,8 % de la teoría) en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 6,65 %

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 36,97 H 4,52 N 7,19 F 20,71 Gd 10,08 S 2,06

Encontrado: C 37,02 H 4,50 N 7,22 F 20,69 Gd 10.08 S 2,09

Ejemplo 22

a) 6-N-(4-{2,3-Bis-[N,N-bis(t-butiloxicarbonilmetil) amino]-propil}-fenil)-3-oxapropionil-2-N-(1-a-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

5,25 g (7,72 mmol) del tetra-ter-bu-ester de 1-(4-

carboximetoxibencilo)-EDTA (Lit.: Patente USA 4622420) y 781 mg (7,72 mmol) trietilamina se disuelven en 50 ml cloruro de metileno. A -15° C se agrega por gotas una solución de 1,16 g (8,5 mmol) éster isobutílico del ácido clorofórmico en 10 ml cloruro de metilo en 5 minutos y se sigue agitando otros 20 minutos a -15° C. A continuación se enfría la solución a -25° C y se agrega por gotas una solución de 7,07 g (7,72 mmol) del compuesto del título del ejemplo 10e) y 2,12 g (21,0 mmol) trietilamina en 70 ml tetrahidrofurano en el curso de 30 minutos y se agita otros 30 minutos a -15° C y durante la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se pipetea el solvente al vacío y el residuo oleoso remanente se toma en 250 ml cloroformo. Se extrae la fase de cloformo dos veces con 100 ml de una solución acuosa de cloruro de amonio 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: 9,60 g (79,0 % de la teoría) de un aceite incoloro muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado:	C 46,39	H 5,55	N 5,32	F 20,45	S 2,03
Encontrado:	C 46,42	H 5,51	N 5,29	F 20,49	S 2,09

b) 6-N-(4-{2,3-Bis-[N,N-bis(caboximetil)-amino]-propil}-fenil)-3-oxa-propionil-2-N(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-

L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

En 150 ml metanol se disuelven 9,0 g (5,70 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 22a). Luego se agrega la solución de 4,0 g (100,0 mmol) hidróxido sódico en 25 ml de agua destilada y se agita 6 horas a 60° C. Después de controlar el desarrollo de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada la saponificación cuantitativa del tetra-t-butiléster se produce en el tiempo de reacción mencionado más arriba. Se concentra al vacío hasta secar y se toma el residuo remanente en 50 ml dimetilsulfóxido con calor y a continuación se incorpora la cantidad suficiente de una mezcla de acetona / acetato de etilo (1:1) para que el compuesto del título arriba mencionado precipite completamente, el precipitado así obtenido se aspira, se vuelve a lavar bien con acetato de etilo, se seca, se toma en agua, el valor pH de la solución de producto se ajusta a 3,5 con ácido clorhídrico 1M, se filtra para eliminar los posibles componentes insolubles y el filtrado se desaliniza y purifica para eliminar componentes de baja molecularidad sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 6,76 g (87,6 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 3,30 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 39,89 H 4,09 N 6,20 F 23,84 S 2,37

Encontrado: C 39,92 H 4,15 N 6,22 F 23,92 S 2,29

c) Sal disódica del complejo de Mn 6-N-14-{2,3-Bis-[N,N-bis(metilcaboxilato)amino]propil}fenil)-3-oxapropionil-2-N-(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

3,0 g (2,22 mmol) del compuesto del título del ejemplo 22b) se disuelven en 150 ml de una mezcla de agua/etanol (3:1) a temperatura de ebullición y se mezcla por porciones a 80° C con 0,25 g (2,22 mmol) carbonato de manganeso-II. A continuación la solución de reacción así obtenida se hierve 5 horas a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se pipetea toda la mezcla de solventes al vacío y el residuo remanente se disuelve en una mezcla de 200 ml agua destilada/n-butanol (1:1). Agitando vigorosamente se incorpora hidróxido de sodio 1N para ajustar un valor pH de 7,2. Después de retirar completamente el n-butanol al vacío, la fase acuosa restante se desaliniza y purifica para eliminar componentes de baja molecularidad sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 3,19 g (99,0 % de la teoría) en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 5,08 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C37,23 H3,54 F22,25 Mn3,78 N5,79 Na3,17 S 2,21

Encontrado: C37,30 H3,49 F22,29 Mn 3,81 N5,76 Na3,19 S 2,18

Ejemplo 23

a) 3-Benciloxicarbonilamino-glutárico-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)piperazin]monoamida

Una solución agitada de 25,0 g (94,96 mmol) anhídrido de ácido 3-N-(benciloxcarbonil)-glutámico [Síntesis según: Hatanaka, Minoru; Yamamoto, Yu-ichi; Nitta, Hajime; Ishimaru, Toshiyasu; TELEAY; Tetrahedron Lett.; EN; 22; 39; 1981; 3883-3886;] en 150 ml tetrahidrofurano absoluto se mezcla por gotas mientras se agita, con una solución de 53,97 g (95,0 mmol) 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina en 150 ml tetrahi-drofurano y la solución de reacción así obtenida se hierve 12 h a reflujo. Después de enfriarse a temperatura ambiente se concentra hasta secar y el residuo oleoso remanente se purifica con gel de sílice utilizando diclorometano/2-propanol (20:1) como eluyente.

Se obtienen: 75,80 g (96,0 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 36,11 H 2,67 N 5,05 S 3,86 F 38,84

Encontrado: C 36,12 H 2,61 N 5,08 S 3,88 F 38,82

b) ácido 3-Amino-glutárico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]monoamida En 300 ml etanol se disuelven 31,50

g (37,88 mmol) del compuesto obtenido en 23b), se agregan 2,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %/C) y se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno a 1 atmósfera de presión de hidrógeno. Se aspira para separar del catalizador, se lava nuevamente con etanol y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene como aceite blanco- amarillento viscoso. Se obtienen: 25,22 g (95,5 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 29,28 H 2,31 N 6,03 S 4,06 F 46,31

Encontrado: C 29,32 H 2,29 N 6,08 S 4,08F 46,28

c) 3-N-(1-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-glutárico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]monoamida

21,52 g (18,96 mmol) 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-a-D-manopiranosida [obtenida como en la Patente DE 197 28 954 C1] se disuelven a temperatura ambiente en 100 ml dimetilformamida absoluta y se incorporan a 0° C, 2,56 g (22,2 mmol) N-hidroxisuccinimida, seguido de 4,55 g (22,2 mmol) diciclohexilcarbodimida. Después de un tiempo de reacción de 60 minutos a 0° C y 3 horas a 22° C se retira por filtrado la diciclohexilurea insoluble y la solución transparente del éster activo del mencionado compuesto del título así obtenida se agrega por gotas lentamente, a 0° C, a una solución agitada de 13,22 g (18,96 mmol) del compuesto del

Ejemplo 23b), disuelto en 100 ml dimetilformamida. Después de un tiempo de reacción de 12 horas a temperatura ambiente se pipetea el solvente al vacío y el residuo remanente se toma en 300 ml acetato de etilo, se retira la urea por filtrado y el filtrado orgánico se lava dos veces con 100 ml solución de bicarbonato de sodio saturada por vez, una vez con 100 ml solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y una vez con 200 ml agua.

Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se aspira para separar de la sal y se pipetea el acetato de etilo al vacío. El residuo oleoso restante se purifica con gel de sílice utilizando acetato de etilo / n-hexano (1:15) como eluyente.

Se obtienen: 21,39 g (88,3 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de aceite incoloro muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 49,81	H 4,10	N 3,29	F 25,27	S 2,51
Encontrado: C 49,89	H 4,11	N 3,32	F 25,22	S 2,51

d) 3-N-(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-glutárico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]monoamida

19,55 g (15,30 mmol) del compuesto del título del ejemplo 23c) se disuelven en una mezcla de 250 ml 2-propanol y 25 ml agua y se incorpora 1,5 g catalizador de paladio (10 % Pd sobre carbón activado). Se hidrogena durante 12 horas a

temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de una atmósfera. Se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado se concentra al vacío hasta secar. El residuo se disuelve en 200 ml metanol y el producto de reacción precipita incorporándole un total de 800 ml dietiléter. Después de aspirar el sólido así obtenido se seca dicho sólido al vacío a 40° C.

Se obtienen: 17,49 g (97,5 % de la teoría) de un sólido amorfo.

Análisis elemental:

Calculado:	C 32,73	H 3,08	N 4,58	S 3,49	F 35,20
Encontrado:	C 32,68	H 3,15	N 4,55	S 3,50	F 35,17

e) Complejo de Gd de 3-N-(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-glutárico-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin] amida-5-N-{2-hidroxi-prop-3-il-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]}amida

14,43 g (15,84 mmol) del compuesto del título del ejemplo 23d) y 0,67 g cloruro de litio libre de agua (15,84 mmol) se disuelven a 40C° en 100 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita, y a esta temperatura se incorpora un total de 1,82 g (15,84 mmol) N-hidroxisuccinimida y una solución de 9,08 g (15,84 mmol) del complejo gadolinio de 10-(2-hidroxi-3-aminopropil)-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecanoina [para su obtención véase : WO 97/02051], en 50 ml dimetilsulfóxido. Después de enfriarse a

temperatura ambiente se incorpora a la solución de reacción 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se incorpora a la suspensión obtenida, suficiente acetona para que el compuesto del título arriba mencionado precipite completamente, el precipitado se aspira, se seca, se toma en agua , se filtra para separar la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y se purifica para eliminar partículas de baja molecularidad que aún puedan estar presentes sobre una membrana ultrafiltrante AMICON© YM-3 (máx. 3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 18,71 g (80,2 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 4,87 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 34,24 H 3,83 N 7,61 F 21,92 S 2,18 Gd 10,67

Encontrado: C 34,26 H 3.79 N 7,58 F 21,87 S 2,18 Gd 10,68

Ejemplo 24

a) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida}-10-[2,6-N,N'-bis(1-O-a-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)]-L-lisil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 27,0 g (24,4 mmol) de la sec-amina

obtenida en el Ejemplo 15a), en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y 15 ml cloroformo, se agregan a 0° C y en atmósfera de nitrógeno 33,04 g (25,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 18c), disuelto en 250 ml tetrahidrofurano. A continuación se agregan a 0° C un total de 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2- dihidroquinolina] en porciones y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra al vacío hasta secar y el aceite remanente se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/isopropanol 25:1). Se obtienen 45,87 g del compuesto del título (78,0 % de la teoría, referido a la sec-amina utilizada) en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 59,30	H 5,39	F 13,40	N 4,65	S 1,33
Encontrado:	C 59,32	H 5,37	F 13,37	N 4,70	S 1,34

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perlluoroctilsulfonil)piperazin]amida}7-[2,6-N,N'-bis(1-O-oc-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se disuelven 24,1 g (10,0 mmol)del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 24a) en 250 ml etanol y se incorpora 1,4 g catalizador Pearlman (Pd 20 %/C). Se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno, luego se aspira para retirar el catalizador, se lava nuevamente a fondo con eta-

nol y se concentra al vacío hasta secar. El producto se obtiene como aceite de coloración amarillenta muy viscoso.

Se obtienen: 12,80 g (90,1 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado:	C 39,72	H 4,89	F 22,73	N 7,88	S 2,26
Encontrado:	C 39,72	H 4,87	F 22,77	N 7,90	S 2,24

c) Complejo de Gd de 1-[3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida-[7-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil-4,10-bis[1,4,7tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 equivalentes molares, referido al componente amino del Ejemplo 24b)] del complejo gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético, descripto en el Ejemplo 31h) de la solicitud de patente DE 197 28 954 y cloruro de litio libre de agua (0,37 g, 8,8 mmol) se disuelven a 40C° en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se mezcla con un total de 1,01 g (8.8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 5,68 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 24b),disuelto en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Después de enfriarse a temperatura ambiente la solución de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se incorpora a la sus-

pensión obtenida, suficiente acetona para que el compuesto del título arriba mencionado precipite completamente, el precipitado se aspira, se seca, se toma en agua, se filtra para separar la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y purifica para eliminar las partículas de baja molecularidad sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). El material retenido se seca por congelación. Se obtienen: 8,52 g (80,6 % de la teoría; referido al componente diamino utilizado) en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 6.09 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 38,61 H 4,76 N 9,53 F 12,21 Gd 11.89 S 1,12

Encont.: C 38,57 H 4,82 N 9,52 F 12,21 Gd 11,93 S 1,15

Ejemplo 25

a) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin] amida}-10-{2,6-N,N'-bis[1-O-a-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]}-L-lisil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 27,0 g (24,4 mmol) de la sec-amina obtenida en el Ejemplo 15a) en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y 15 ml cloroformo, se agrega a 0° C y en atmósfera de nitrógeno 35,80 g (25,0 mmol) del compuesto del título

del ejemplo 17e), disuelto en 250 ml tetrahidrofurano. A continuación se agregan a 0° C, un total de 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1- etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] en porciones y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y el aceite remanente se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/ isopropanol 20:1). Se obtienen 49,48 g (80,4 % de la teoría, referido a la sec-amina empleada) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 60,47	H 5,79	F 12,80	N 4,44	S 1,27
Encontrado:	C 60,52	H 5,77	F 12,77	N 4,50	S 1,30

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida}-7-[2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa)]-L-lisil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 250m1 etanol se disuelven 25,2 g (10,0 mmol) del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 25a) y se incorporan 1,8 g catalizador Pearlman (Pd 20 %/C). Se hidrogena hasta que absorbe la cantidad correspondiente de hidrógeno, luego se aspira para separar el catalizador, se vuelve a lavar bien con etanol y se concentra al vacío hasta secar. El producto se obtiene como aceite de coloración amarillenta y muy viscoso.

Se obtienen: 14,11 g (92,5 % de la teoría)

Análisis elemental:

Calculado:	C 49,60	H 7,20	F 21,17	N 7,34	S 2,10
Encontrado:	C 49,62	H 7,17	F 21,20	N 7,30	S 2,14

c) Complejo de di-Gd de 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-L-lisil-4,10-bis[1,4,7tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 equivalentes molares, referido al componente amina empleado del Ejemplo 25b)] del Complejo Gd. del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en el Ejemplo 31h) de la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 y cloruro de litio libre de agua (0,37g, 8,8 mmol) se disuelven a 40C° en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se incorpora un total de 1,01 g (8.8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 6,10 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 25b), disuelto en 40 ml dimetilsulfóxido absoluto. Después que se enfría a temperatura ambiente la solución de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se incorpora suficiente acetona a la suspensión obtenida, para que precipite completamente el compuesto del título arriba mencionado, el precipitado se aspira, se seca, se toma en agua, se filtra para se-

parar la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y se purifica para eliminar partículas de baja molecularidad que pudieran estar presentes sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). El material retenido se seca por congelación. Se obtienen: 9,26 g (84,0 % de la teoría; referido al componente diamina empleado) en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 5,89 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 40,52 H 5,16 N 9,15 F 11,72 Gd 11,41 S 1,16

Encontrado: C 40,57 H 5,20 N 9,12 F 11,69 Gd 11,43 S 1,18

Ejemplo 26

a) 6-N-t-Butiloxicarbonil-2-N-benciloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

19,02 g (50,0 mmol) α-N-(benciloxicarbonil)-ε-N'-(terbutiloxicarbonil)-L-lisina (disponible en el comercio de la empresa Bachem) se disuelven en 150 ml tetrahidrofurano absoluto Se agregan por gotas 8,31 g (50,0 mmol) carbonildiimidazol y 5,03 g (50,0 mmol) trietilamina, disueltos en 75 ml tetrahidrofurano seco, a 0° C y se sigue agitando a esta temperatura 10 minutos. A continuación se agrega por gotas una solución de 48,42 g (50,0 mmol) perfluorooctilsulfonilpiperazina y 5,03 g (50,0 mmol) trietilamina en 250 ml tetrahidrofurano seco a 0° C. Después de agitar durante la noche se pipetea el tetrahidrofurano al vacío y el aceite res-

tante se someta a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano / isopropanol 15:1). Se obtienen 49,48 g (80,4 % de la teoría, referido a la sec-amina empleada) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado:	C 40,01	H 3,79	N 6,02	F 34,70	S 3,45
Encontrado:	C 40,07	H 3,82	N 6,02	F 34,67	S 3,48

b) 6-N-t-Butiloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)piperazin]amida

30,0 g (32,2 mmol) del compuesto del título del ejemplo 26a) se disuelven en 300 ml isopropanol y se incorpora 1,5 g catalizador Pearlman (20 % hidróxido de paladio sobre carbón). Se hidrogena 10 horas a temperatura ambiente y después de controlar el desarrollo de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada se observa que después de transcurrido el mencionado tiempo de reacción se produce la separación hidrogenolítica cuantitativa del grupo protector benciloxicarbonilo. Se separa por filtrado del catalizador y se concentra el filtrado hasta secar. El residuo remanente se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/ isopropanol 25:1). Se obtienen 25,13 g (98,0 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 34,68	H 3,67	F 40,55	N 7,03	S 4,03
Encontrado:	C 34,72	H 3,70	F 40,60	N 7,01	S 3,98

c) 6-N-t-Butiloxicarbonil-2-N-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida

En 300 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 15,53 g (35,60 mmol) del ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-α-D-manopiranosil)-propiónico(obtenido según: J. Haensler etal., Bioconjugate Chem. 4,85, (1993); Chipowsky, S., and Lee, Y. C (1973), Synthesis of 1-thioaldosides; Carbohydrate Research 31,339-346, así como 3,60 g (35,60 mmol) trietilamina. Después de enfriar la solución de reacción a -15° C a -20° C se agrega por gotas lentamente a esta temperatura mientras se agita, una solución de 4,92 g (35,60 mmol) éster butílico del ácido cloroacético en 75 ml tetrahidrofurano seco, debiendo seleccionarse la velocidad de goteo de manera de no sobrepasar una temperatura interior de -10° C. Después de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C se agrega por gotas lentamente una solución de 28,35 g (35,60 mmol) del compuesto del título del ejemplo 22b) y 3,60 g (35,60 mmol) trietilamina en 200ml tetrahidrofurano seco a 20° C. Después de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y dos horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra al vacío hasta secar. El residuo remanente se toma en 250 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml de solución de bicarbonato sódico saturado por vez y una vez con 200 ml de agua. Después de secarse la fase orgánica

sobre sulfato de sodio se aspira para separar la sal y se pipetea el acetato de etilo al vacío. El residuo oleoso restante se purifica con gel de sílice utilizando acetato de etilo/n-hexano (1:25) como eluyente.

Se obtienen: 34,21 g (79,1 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado en forma de aceite incoloro, muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado:	C 39,54	H 4,23	N 4,61	F 26,58	S 5,28
Encontrado:	C 39,49	H 4,21	N 4,59	F 26,52	S 5,31

d) 6-N-t-Butiloxicarbonil-2-N-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

29,93 g (24,64 mmol) del compuesto del título del ejemplo 26c) se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y a 5° C se incorpora una cantidad catalítica de metanolato sódico. Después de un tiempo de reacción de 3h a temperatura ambiente, el control por cromatografía de capa delgada (eluyente: cloroformo/metanol = 9:1) del desarrollo de la reacción indica ya una conversión cuantitativa. A los fines de la elaboración la solución de reacción, ahora transparente, se neutraliza adicionándole resina intercambiadora de cationes (forma H^+) Amberlite® IR 120, se aspira para separar del intercambiador y el filtrado metanólico así obtenido se pipetea al vacío hasta secar. El residuo amorfo obtenido se pu-

rifica por cromatografía en gel se sílice utilizando 2-propanol/acetato de etilo / n-hexano (1:1:15) como eluyente.

Se obtienen: 23,42 g (90,8 % de la teoría) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental

Calculado: C 36,72 H 4,14 N 5,35 F 30,85 S 6,13

Encontrado: C 36,69 H 4,11 N 5,35 F 30,82 S 6,11

e) 2-N-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

20,93 g (20,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 26d) se disuelven en una mezcla de 50 ml ácido trifluoracético y 100 ml diclorometano a 0° C mientras se agita vigorosamente y se sigue agitando 10 minutos a esta temperatura. A continuación se concentra al vacío hasta secar y se toma el residuo en 150 ml agua. El pH de esta solución de producto acuosa se ajusta a 9,5 agregando por gotas hidróxido de sodio 2M acuosa. La solución acuosa de producto se desaliniza y se eliminan las partículas de baja molecularidad que puedan haber quedado sobre una membrana de ultrafiltrado AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 17,79 g (94,2 % de la teoría) de la amina libre en forma de liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 3,09 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 34,26 H 3,73 N 5,92 F 34,12 S 6,77

Encontrado: C 34,26 H 3,79 N 5,88 F 34,07 S 6,80

f) Complejo de Gd de 2-N-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-manopiranosa]-6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

5,54 g [(8,8 mmol, 2,2 equivalentes molares, referido al componente amino del Ejemplo 26e)] del Complejo Gd. del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 Cl, Ejemplo 31h y 0,37 g cloruro de litio libre de agua (8,8 mmol) se disuelven a 40° C en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se mezcla con un total de 1,01 g (8,8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 3,78 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 26e), disuelto en 40 ml dimetilsulfóxido absoluto. Después de enfriarse a temperatura ambiente la solución de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexil-carbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se incorpora a la suspensión obtenida suficiente acetona para que precipite completamente el compuesto del título arriba mencionado, el precipitado se aspira, se seca, se toma en agua, se separa por filtrado de la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y se eliminan componentes de baja molecularidad sobre una mem-

brana de ultrafiltrado AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). El material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 5,17 g (83,0 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 4,43 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,45 H 4,07 N 8,09 F 20,72 Gd 10,09 S 4,11

Encontrado: C 35,50 H 4,01 N 8,12 F 20,68 Gd 10,13 S 4,14

Ejemplo 27

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-(1-O-ß-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencilglucopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)piperazin]amida

8,02 g (13,4 mmol) del compuesto descripto en el Ejemplo 46a) de la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 [1-carboximetiloxi-2,3,4,6-tetra-O-bencil-ß-D-glucopiranosida] y 3,24 g (28,14 mmol) N-hidroxisuccinimida se disuelven en 100 ml dimetilformamida y a 0° C se incorpora un total de 5,80 g (28,14 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida en porciones. Se sigue agitando 3 horas a esta temperatura. A la solución activa así obtenida se agrega por gotas una solución enfriada a 0° C de 11,13 g (13,4 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1c), disuelto en 50 ml dimetilformamida y se agita 2 horas a 0° C y 12 horas a temperatura ambiente.

Para la elaboración se separa por filtrado la diciclohexilurea resultante y se pipetea el solvente hasta secar. A continuación, el residuo así obtenido se someta a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: diclorometano/etanol, 20:1; la cromatografía se realiza utilizando un gradiente de solvente con aumento continuado del contenido de etanol). Se obtienen: 12,67 g (67,0 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro muy viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 52,77 H 4,50 N 3,97 F 22,89 S 2,27

Encontrado: C 52,75 H 4,61 N 3,98 F 22,94 S 2,26

b) 2-N-(1-O-ß-D-carbonilmetil-glucopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 100 ml etanol se disuelven 11,52 g (8,17 mmol) del compuesto obtenido en 27a), se incorpora 0,5 g 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 del catalizador, se vuelve a lavar a fondo con etanol (tres veces con aprox. 40ml por vez) y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite muy viscoso e incoloro.

Se obtienen: 7,36 g (98,4 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 34,07 H 3,63 N 6,11 F 35,24 S 3,50

Encontrado: C 34,11 H 3,59 N 6,08 F 35,23 S 3,52

c) Complejo de Gd de 2-N-(1-O-ß-D-carbonilmetil-glucopi-ranosa)-6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

9,98 g [(15,84 mmol; 2,2 equivalentes molares, referido al componente amino empleado en el Ejemplo 27b)] del Complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético que se describe en el Ejemplo 31h) de la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 y 0,67 g (15,84 mmol) cloruro de litio libre de agua se disuelven a 40° C en 80 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se incorpora con un total de 1,82 g (15,84 mmol) N-hidroxisuccinimida y 7,25 g (7,19 mmol) del compuesto del título del ejemplo 27b), disuelto en 30 ml dimetilsulfóxido absoluto. Después de enfriarse a temperatura ambiente la solución de reacción se mezcla con 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se incorpora a la suspensión obtenida suficiente acetona para que el compueste del título arriba mencionado precipite completamente, el precipitado se aspira, se toma en agua, se filtra para separar la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y se eliminan componentes de baja molecularidad que puedan haber quedado sobre una membrana de ultrafiltrado AMICON® YM-3 (máx. 3000 Da). A continuación, el material re-

tenido se seca por congelación. Se obtienen: 9,11 g (83,0 %de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (nach Karl-Fischer) : 4,02 %.Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,37 H 4,02 N 8,25 F 21,13 S 2,10 Gd 10,29

Encontrado: C 35,42 H 4,07 N 8,18 F 21,09 S 2,06 Gd 10,34

Ejemplo 28

a) 2-N-Trifluoracetil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 100 ml etanol se disuelven 10,0 g (11,46 mmol) del compuesto obtenido en 1b), se le incorporan 1,0 g catalizador Pearlman (Pd 20 % / C) y se hidrogena hasta que se absorbe la cantidad correspondiente de hidrógeno. Se aspira para separar del catalizador, se vuelve a lavar con etanol y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene como aceite viscoso e incoloro.

Se obtienen: 8,85 g (97,5 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 30,31 H 2,54 N 7,07 F 47,95 S 4,05

Encontrado: C 30,36 H 2,50 N 7,11 F 47,99 S 4,00

b) 2-N-Trifluoracetil-6-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)piperazin]amida

A una solución enfriada a 0° C de 29,0 g (36,6 mmol) del compuesto del título del ejemplo 28a) y 4,05 g (40,26

mmol) trietilamina en 100 ml de dimetilformamida se agrega por gotas una solución de 27,51 g (36,6 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17c) en 150 ml de dimetilformamida. Después de finalizada la adición se sigue agitando una hora más a 0° C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y el residuo se toma en 300 ml de acetato de etilo. Se retiran las partículas insolubles por filtrado y se lava el filtrado dos veces con 100 ml de solución de sosa acuosa al 5 % por vez. La fase orgánica 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/isopropanol 25:1). Se obtienen 42,05 g (80,4 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 50,42 H 4,51 N 7,96 F 26,59 S 2,24

Encontrado: C 50,38 H 4,50 N 7,91 F 26,62 S 2,20

c) 6-N-[1-O-α-D-(5-Carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

En 150ml etanol se disuelven 20,0 g (14,0 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 28b). Luego se agrega la solución de 2,8 g (70,0 mmol) hidróxido sódico en 25 ml agua destilada y se agita 0,5 horas a 50° C. El cromatograma de capa delgada ya indica que se ha producido la separación del

grupo protector. Se concentra al vacío hasta secar y se eliminan rastros de agua por codestilación reiterada con etanol. El residuo se someta a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/isopropanol 20:1). Se obtienen 16,66 g (89,3 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 52,25 H 4,91 N 4,20 F 24,22 S 2,41

Encontrado: C 52,30 H 4,90 N 4,18 F 24,22 S 2,38

d) 6-N-[1-O-α-D-(5-Carbonil)-pentil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 150 ml de una mezcla 10:1 de etanol y agua se disuelven 15,0 g (11,25 mmol) del compuesto obtenido en 28c) y se incorpora 1,0 g catalizador Pearlman (Pd 20 % / C). A continuación se hidrogena hasta la absorción correspondiente de hidrógeno, a temperatura ambiente y en atmósfera de presión de hidrógeno. Se aspira para separar del catalizador, se vuelve a lavar con etanol/agua (10:1) y se concentra al vacío hasta secar.

El compuesto del título se obtiene en forma de aceite viscoso e incoloro.

Se obtienen: 10,77 g (98,4 %de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 37,04 H 4,25 N 5,76 F 33,20 S 3,30

Encontrado: C 37,06 H 4,20 N 5,81 F 33,19 S 3,30

e) Complejo de Gd de 6-N-[1-O-α-D-(5-Carbonil)-pentil-manopiranosa]-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 equivalentes molares, referido al componente amino empleado en el Ejemplo 28d)] del Complejo Gd. del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7, 10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en el Ejemplo 31H) de la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 y 0,37 g (8,8 mmol) cloruro de litio libre de agua se disuelven a 40° C en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se incorpora un total de 1,01 g (8,8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 3,89 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 28d), disuelto en 60ml dimetilsulfóxido absoluto. Después de enfriarse a temperatura ambiente la solución de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A la suspensión obtenida se incorpora luego, suficiente cantidad de acetona para que el compuesto del título mencionado precipita completamente, el precipitado se aspira, se toma en agua, se filtra para separar la diciclohexilurea insoluble y el filtrado se desaliniza y purifica para separar partículas de baja molecularidad sobre una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (max : 3000 Da). Luego, el material retenido se seca por congelación.

Se obtienen: 4,81 g (75,9 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 8,98 %

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 Gd 9,92 S 2,02

Encontrado: C 37,27 H 4,40 N 8,02 F 20,31 Gd 10.0 S 1,98

Ejemplo 29

a) 1,7-Bis(benciloxicarbonil)-4-(1-O-ß-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencilgalactopiranosa)-10-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 27,0 g [(24,4 mmol) de la sec-amina obtenida en el Ejemplo 15a)] en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y 15 ml cloroformo, se agregan a 0° C y en atmósfera de nitrógeno, 35,80 g (25,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 17e), disueltos en 250 ml tetrahidrofurano. A continuación se incorporan a 0° C, un total de 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] en porciones y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra al vacío hasta secar y el aceite restante se someta a cromatografía en gel de sílice (Eluyente: n-hexano/isopropanol 20:1). Se obtienen 32,11 g (78,0 % de la teoría referido a la sec-amin) del compuesto del título en forma de un aceite incolo-

ro.

Análisis elemental:

Calculado: C 54,09 H 4,72 F 19,14 N 4,98 S 1,90

Encontrado: C 54,12 H 4,77 F 19,17 N 5,03 S 1,90

b) 1-(1-O-ß-D-carbonilmetil-galactopiranosa)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

30,0 g (17,77 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 29a) se disuelven en 250 ml etanol y se incorporan 3,0 g catalizador Pearlman (Pd 20 %/C). Se hidrogena hasta que no absorbe más hidrógeno, luego se aspira del catalizador, se lava a fondo con etanol y se concentra al vacío hasta secar. El producto se obtiene como aceite de coloración amarillenta y muy viscoso.

Se obtienen: 17,89 g (95,1 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 36,30 H 4,09 F 30,50 N 7,94 S 3,03

Encontrado: C 36,26 H 4,12 F 30,46 N 7,90 S 3,04

c) Complejo de di-Gd de 1-(1-O-ß-D-carbonilmetil-galactopiranosa)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxilato-1-oíl-5[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida}-4,10-bis[1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1, 4,7,10-tetraazaciclododecano]-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano

5,54 g [8,8 mmol; 4,4 equivalentes molares, referido al

componente amino empleado en el Ejemplo 29b)] del Complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético que se describe en el Ejemplo 31h) de la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 y 0,37 g (8,8 mmol) cloruro de litio libre de agua se disuelven a 40C° en 60 ml dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se incorpora un total de 1,01 g (8.8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 2,11 g (2,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 29b), disuelto en 25 ml dimetilsulfóxido absoluto. Después de enfriarse a temperatura ambiente la solución de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación, se incorpora a la suspensión obtenida suficiente acetona para que el compuesto del título mencionado más arriba precipite completamente, el precipitado se aspira, se seca, se toma en agua, se filtra para retirar la diciclohexilurea insoluble y a esa temperatura se desaliniza y se purifica para retirar posibles partículas de baja molecularidad (máx.:3000 Da). A continuación, el material retenido se seca por congelación. Se obtienen: 3,29 g (72,2 % de la teoría; referido al componente amino empleado) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 5,99 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 36,84 H 4,37 N 9,82 F 14,15 Gd 19,63 S 1,40

Encontrado: C 36,87 H 4,40 N 9,82 F 14,09 Gd 19,59 S 1,38

Ejemplo 30

a) Éster metílico de 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-Tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-N-benciloxicarbonil-L-serina

Se disuelven 21,42 g (39,61 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranosa (obtenida según: F. Kong et al., J. Carbohidr. Chem.; 16; 6; 1997; 877-890) en 500 ml acetonitrilo seco Después de enfriarse, se agrega a la solución de reacción por gotas lentamente, a 5° C, mientras se agita, una solución de 13,23 g (59,52 mmol) trimetilsililéster del ácido tri-fluormetansulfónico en 30 ml de acetonitrilo, seguido de una solución de 20,06 g (79,21 mmol) N-benciloxicarbonil-L-serinmetilester(que se obtiene en el comercio de la empresa Bachem) en 50 ml acetonitrilo, debiendo seleccionarse la velocidad de goteo de manera que no se sobrepase una temperatura interior de 10° C. Después de un tiempo de reacción de 15 horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra hasta secar. El residuo remanente se toma en 250 ml acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml solución de bicarbonato de sodio saturada por vez y una vez con 200 ml agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se aspira para separar de la sal y se pipetea el acetato de etilo al vacío. El residuo oleoso restante se purifica con gel de sílice utilizando acetato de etilo/n- hexano (1:5) como eluyente. Se obtienen:

23,60 g (76,8 % de la teoría) del compuesto del título arriba mencionado como aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 71,21 H 6,37 N 1,81

Encontrado: C 71,19 H 6,41 N 1,79

b) 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-Tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-N-benciloxicarbonil-L-serina

En una mezcla de 20 ml metanol, 20 ml agua y 50 ml tetrahidrofurano se disuelven 10,0 g (12,90 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 30a). Luego se incorporan 0,47 g (19,35 mmol) óxido de litio, disuelto en 25 ml agua destilada, a temperatura ambiente y luego se agita durante 6 horas a 60° C. Después de controlar el desarrollo de la reacción, la cromatografía de capa delgada (eluyente: cloruro de metileno / metanol 10:1) indica que la saponificación cuantitativa del éster metílico del Ejemplo 30a) se ha producido en el tiempo de reacción mencionado más arriba. A los fines de la elaboración se concentra la solución del producto al vacío hasta secar y se toma el residuo restante en 250 ml acetato de etilo con calor (aprox. 60° C). A continuación se lava dos veces la fase de acetato de etilo así obtenida con 50 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico al 15 % por vez y una vez con 100 ml agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra al vacío hasta secar. El residuo se somete a cromatografía en

gel de sílice (Eluyente: n-hexano/ acetato de etilo 5:1). Se obtienen 8,40 g (85,7 % de la teoría) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 70,94	H 6,22	N 1,84
Encontrado:	C 70,97	H 6,30	N 1,78

c) 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-Tetra-O-bencil-manopiranosa-2-N-benciloxicarbonil-L-serin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

A 13,86 g (24,40 mmol) 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina (obtenido según DE 19603033), disuelta en una mezcla de 150 ml tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan por gotas a 0° C y en atmósfera de nitrógeno, 20,57 g (27,0 mmol) del ácido orgánico obtenido en el Ejemplo 30b), disuelto en 50 ml tetrahidrofurano. A continuación se agrega en porcio-nes,a 0° C, un total de 18,0 g (36,60 mmol) EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A los fines de la elaboración la solución de reacción se concentra al vacío y el aceite extremadamente viscoso que queda se somete a cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de n-hexano/isopropanol (15:1) como sistema eluyente. Se obtienen 17,0 g (79,6 % de la teoría, referido a la amina prim. empleada) del compuesto del título, en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 51,53 H 4,23 N 3,15 F 25,65 S 2,41

Encontrado: C 51,48 H 4,27 N 3,10 F 25,71 S 2,35

d) 3-(1-O-α-D-Manopiranosa)-L-serin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 200 ml etanol se disuelven 15,0 g (11,41 mmol) del compuesto obtenido según el Ejemplo 30c) y se incorpora 1,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %/C). A continuación se hidrogena la solución de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (1 atm), hasta que no se observa absorción de hidrógeno (aprox. 8 horas). A los fines de la elaboración se aspira del catalizador, se vuelve a lavar a fondo con etanol (dos veces con aprox. 100 ml por vez) y se concentra el filtrado etanólico que contiene el producto al vacío hasta secar. El compuesto del título se obtiene en forma de aceite muy viscoso e incoloro.

Se obtienen: 8,79 g (94,0 % de la teoría).

Análisis elemental:

Calculado: C 30,78 H 3,20 N 5,13 F 39,41 S 3,91

Encontrado: C 30,87 H 3,14 N 5,19 F 39,50 S 3,88

e) Complejo de Gd de [1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida de 3-(1-O-α-D-manopiranosa)-2-N-[1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano]-L-serina

Una suspensión agitada de 5,7 g [9,06 mmol; corresp. a

1,5 equivalentes molares, con referencia al compuesto del título empleado (amina primaria) del Ejemplo 30d)] del Complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7, 10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en el Ejemplo 31h) de la solicitud de patente DE 197 28 954 Cl en 75 ml dimetilsulfóxido absoluto se mezcla a 70° C con 0,68 g (15,9 mmol) cloruro de litio. Después de 30 minutos de agitación a 70° C, la solución de reacción, ahora transparente, se mezcla en porciones con un total de 1,83 g (15,9 mmol) N-hidroxisuccinimida y la mezcla de reacción se mantiene 1 hora más a 70° C. Después que la solución de reacción se ha enfriado a 10° C, se incorporan 4,52 g (23,85 mmol) diciclohexilcarbodiimida y la solución de reacción se agita otra hora a 0° C, seguido de 12 horas a 22° C. La solución del N-hidroxisuccinimidésteres del Complejo Gd del ácido 10(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclodo-decan-1,4,7-triacético así obtenido se mezcla ahora oír gotas, a 22° C, con una solución de 4,94 g (6,03 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 30d) en 15 ml dimetilsulfóxido absoluto, y se sigue agitando otras 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, la solución de reacción se incorpora por gotas, lentamente, a 22° C a una mezcla de solventes de 250 ml acetona y 250 ml 2-propanol, con lo cual el compuesto del título se deposita completamente en forma de aceite ligeramente amarillento a

las 12 horas a 10° C. Se decanta cuidadosamente de la mezcla de eluyentes sobrenadante y se toma el producto oleoso en 200 ml agua destilada, disolviéndose este completamente, de manera que se obtiene una solución acuosa ligeramente amarillenta del compuesto del título arriba mencionado. A continuación, la solución acuosa del producto se filtra primeramente en una membrana filtrante y luego, para desalinizar y separar los componentes de baja molecularidad, se filtra tres veces en una membrana ultrafiltrante YM3 (AMICON® ; máx. : 3000 Da). A continuación se seca por congelación el retenido así obtenido. Se obtienen: 8,63 g (80,2 % de la teoría, referido al compuesto del título del ejemplo 30d) empleado, en forma de liofilizado incoloro, con un contenido de agua de 7,65 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 33,57 H 3,80 N 7,83 F 22,57 Gd 10,99 S 2,24

Encontrado: C 33,57 H 3,76 N 7,82 F 22,63 Gd 11,06 S 2,18

Ejemplo 31

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[O-ß-D-galactopiranosil(1->4)-gluconosil]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

A una solución agitada de 4,98 g (6,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1c) en 40 ml dimetilsulfóxido

absoluto se agrega por gotas a temperatura ambiente, una solución de 13,3 g (37,2 mmol) O-ß-D-galactopiranosil-(1--->4)-D-glucono-1,5-lactona [Lactobionolactona; obtenida segun: (a) Williams, T. J.; Plessas, N. R., Goldstein, I. J. Carbohidr. Res. 1978, 67, Cl.(b) Kobayashi, K.; Sumitomo, H.; Ina, Y. Polym. J. 1985, 17, 567,(c)Hiromi Kitano, Katsuko Sohda, y Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 1995, 6 131-134] en 40 ml dimetilsulfóxido absoluto. A continuación, la solución de reacción así obtenida se agita 14 horas a 40° C. Para la elaboración, se incorporan 500 ml 2-propanol absoluto y el precipitado incoloro que se forma se aspira con una frita G4 y se lava nuevamente bien con un total de 250 ml 2-propanol absoluto. El sólido así obtenido se disuelve ahora en 300 ml agua destilada y se filtra en una membrana ultrafiltrante YM3 (AMICON®: máx. : 3000 Da) tres veces. Gracias a la triple operación de ultrafiltrado se separan tanto los excesos de lactobionolactona como también las partículas de baja molecularidad que aún puedan estar presentes del producto deseado. A continuación, el residuo que queda en la membrana de ultrafiltrado se disuelve completamente en 300 ml agua destilada y se seca por congelación.

Se obtienen: 6,51 g (92,7 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido de agua: 10,03 %

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 38,98 H 4,05 N 4,79 F 27,58 S 2,74

Encontrado: C 39,04 H 4,09 N 4,82 F 27,61 S 2,71

b) 2-N-[O-ß-D-galactopiranosil (1->4)-gluconosil]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En 100 ml etanol se disuelven 5,0 g (4,27 mmol) del compuesto obtenido en 31a), se incorpora 0,5 g catalizador Pearlman (Pd 20 %/C) y se hidrogena a 1 atmósfera de presión de hidrógeno hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno. Se aspira del catalizador, se vuelve a lavar con etanol y se concentra al vacío hasta secar. El compuesto del título obtiene como aceite incoloro y viscoso.

Se obtienen: 4,36 g (98,5 % de la teoría).

Análisis elemental

Calculado: C 34,76 H 3,99 N 5,40 F 31,51 S 3,09

Encontrado: C 34,78 H 4,04 N 5,34 F 31,51 S 3,15

c) Complejo de Gd de 2-N-[O-ß-D-galactopiranosil (1->4)-gluconosil]-6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 equivalentes molares, referido al componente amino empleado en el Ejemplo 31b)] del Complejo Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en el Ejemplo 31h) de la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 y 0,37 g (8,8 mmol) cloruro de litio libre de agua se di-

suelven a 40° C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto mientras se agita y a esta temperatura se le agrega un total de 1,01 g (8,8 mmol) N-hidroxisuccinimida y 3,85 g (4,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 31b),disuelto en 60ml dimetil-sulfóxido absoluto. Después que se enfría a temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se agrega a la suspensión obtenida, suficiente acetona/2-propanol (1:1) hasta que el compuesto del título arriba mencionado precipita completamente y el precipitado se aspira. A continuación, el precipitado así obtenido se toma en 300 ml de agua y se separa de la diciclohexilurea insoluble por filtrado. El filtrado se filtra tres veces en una membrana ultrafiltrante AMICON® YM-3 (máx. :3000 Da). Gracias a la triple operación de ultrafiltrado se separan tanto los excesos de Complejo Gd, como también las partículas de baja molecularidad que aún puedan estar presentes en el producto deseado. A continuación, el residuo que queda en la membrana de ultrafiltrado se disuelve completamente en 300 ml agua destilada y se seca por congelación.

Se obtienen: 4,64 g (70,4 % de la teoría) como liofilizado incoloro.

Contenido H_2O (Karl-Fischer): 10,08 %.

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,70 H 4,22 N 7,65 F 19,59 Gd 9,54 S 1,95
Encontrado: C 35,77 H 4,17 N 7,71 F 19,61 Gd 9,60 S 1,99

Ejemplo 32

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-(2,3,4,5-pentahidroxi-hexanoil)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto del título del ejemplo 1c) en 500 ml tetrahidrofurano seco se agrega por gotas a 50° C eine solución de 21,45 g (120,4 mol) 5-gluconolactona en 50 ml tetrahidrofurano. Se agita 3 horas a 60° C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta secar y se somete el residuo a cromatografía en gel de sílice.

(Eluyente : diclorometano/etanol = 20 :1) .

Se obtienen: 98,37 g (82 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 38,10 H 3,70 F 32,02 N 5,55 S 3,18
Encontrado: C 38,22 H 3,79 F 32,02 N 5,42 S 3,29

b) 2-N-(2,3,4,5-pentahidroxi-hexanoil)-L-lisin-1-[(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

100,9 g (100,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 32a) se disuelven en 2000 ml etanol y se agregan 10,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra para separar del cataliza-

dor y se concentra el filtrado al vacío hasta secar.

Se obtienen : 87,46 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 32,96 H 3,57 N 6,41 S 3,67 F 36,93

Encontrado: C 32,91 H 3,72 N 6,34 S 3,50 F 36,78

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejemplo le), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) Complejo Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, se disuelven en 400 ml dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se retira por filtrado, luego se purifica por cromatografía (RP-18 Eluyente: Gradiente de agua/etanol/acetonitrilo). Se obtienen: 75,9 g (91,0 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Contenido de agua : 8,6 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Encontrado: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21.03 Gd 10,14

Ejemplo 33

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-(2,3,4,5-pentahidroxi-hexanoil)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1c), y 12,18 g (120,4 mmol) trietilamina en 500 ml tetrahidrofurano seco se agrega por gotas a 50° C una solución de 21,45 g (120,4 mol) 5-gluconolactona en 50 ml tetrahidrofurano. Se agita 3 horas a 60° C y luego durante la noche a temperatura ambiente. Luego se agregan 400 ml ácido clorhídrico acuoso al 5 %, se agita 5 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con cloruro sódico, se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de magnesio, se concentra al vacío hasta secarla y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente:diclorometano/etanol =20 :1).

Se obtienen: 100,97 g (82 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 37,58 H 3,45 F 31,58 N 5,48 S 3,14

Encontrado: C 37,72 H 3,5 9 F 31,72 N 5,42 S 3,29

b) 2-N-(2,3,4,5-pentahidroxi-hexanoil)-L-lisin-1-[(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

100,9 g (100,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 32a) se disuelven en 2000 ml etanol y se agregan 10,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se concentra al vacío hasta secar.

Se obtienen : 87,46 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F36,93
Encontrado: C 32,91	H 3,72	N 6,34	S 3,50	F 3678

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-2-N-(1-O-a-D-carbonil-metil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejemplo 1e), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) Complejo Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, se disuelven en 400 ml de dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se separa por

filtrado y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 Eluyente: Gradiente agua/ etanol /acetonitrilo). Se obtienen: 75,9 g (91,0 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Contenido de agua : 8,6 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Encontrado: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21.03 Gd 10,14

En las condiciones del Ejemplo 1f se sustituyó manosa por glucosa o galactosa.

Ejemplo 34

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencilglucopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto del título del ejemplo 1c), 72,1 g (120,4 mol) 1-O-α- D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-glucopiranosa y 13,86 g (120,4 mol) N-hidroxisuccinimid, disueltos en 500 ml dimetilformamida, se agregan a 0° C, 41,27 g (200,0 mmol) N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita 3 horas a 0° C y a continuación, durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separar de la urea resultante, se concentra el filtrado al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice. (Eluyente : diclorometano/etanol = 20 :1).

Se obtienen: 136,1 g (87 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

Encontrado: C 57,48 H 5,04 N 4,20 F 24,69 S 2,38

b) 2-N-[1-O-α-D-Carbonilmetilglucopiranosa]-L-lisin-1-[(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

130,0 g (100,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 34a) se disuelven en 2000 ml etanol y se agregan 10,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra para separar del catalizador y se concentra el filtrado al vacío hasta secar. Se obtienen: 91,7 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

Encontrado: C 33,92 H 3,71 N 6,02 S 3,42 F 35,33

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-(1-O-a-D-carbonil-metil-glucopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfo-nil)piperazin]amida

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejemplo 34b), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) Complejo Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-

5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven en 400 ml dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodi-imida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se retira por filtrado y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 Eluyente: Gradiente de agua / etanol / acetonitrilo). Se obtienen: 75,9 g (91,0 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Contenido de agua : 8,6 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Encontrado: C 35,26 H 4,18 N 8,14 S 2,158 F 21.01 Gd 10,13

Ejemplo 35

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-galactopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

A una solución de 50,0 g (60,2 mol) del compuesto del título del ejemplo 1c), 36,05 g (60,2 mmol) 1-O-α-D-carboximetil- 2,3,4,6-tetra-O-bencil-galactopiranosa y 6,93 g (60,2 mmol) N-hidroxisuccininiida, disueltos en 500 ml dimetilformamida, se agregan a 0° C, 20,64 g (100,0 mmol) N,N- diciclohexilcarbodiimida. Se agita 3 horas a 0° C y a continuación, durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separar de la urea resultante, se concentra el filtrado

al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente : diclorometano/etanol = 20 :1) .

Se obtienen: 68,1 g (87 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

Encontrado: C 57,47 H 5,05 N 4,19 F 24,72 S 2,29

b) 2-N-[1-O-α-D-Carbonilmetil-galactopiranosa]-L-lisin-1-[(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

65,0 g 50,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 35a) se disuelven en 1000 ml etanol y se agregan 5,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se concentra el filtrado al vacío hasta secar.

Se obtienen : 45,85 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

Encontrado: C 33,93 H 3,74 N 6,01 S 3,39 F 35,05

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-a-D-carbonil-metil-galactopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejem-

plo 35b), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) Complejo Gd de 1, 4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, se disuelven en 400 ml dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se retira por filtrado y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 Eluyente: Gradiente de agua / etanol / acetonitrilo). Se obtienen: 37,95 g (91,0 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Contenido de agua : 8,6 %

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Encontrado: C 35,22 H 4,17 N 8,18 S 2,19 F 20.91 Gd 10,12

Ejemplo 36

a) Éster monobencílico del ácido N-Trifluoracetil-L-glutámico

100 g (421,5 mmol) éster monobenzílico L-glutámico se disuelven en una mezcla de 1000 ml éster etil-trifluoracético / 500 ml etanol y se agita 24 horas a temperatura ambiente. Se concentra hasta secar y se cristaliza el residuo con éter diisopropílico. Se obtienen: 140,47 g (96 % de la teoría) de un polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 50,46	H 4,23	F 17,10	N 4,20
Encontrado:	C 51,35	H 4,18	F 17,03	N 4,28

b) Éster mono-bencílico de 2-N-Trifluoacetil-L-glutámico-5-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-amida

A una solución de 24,9 g (24,08 mmol) del compuesto del título del ejemplo 36a, 2x g (24,08 mmol) N-metilglucamina y 2,77 g (24,08 mmol) N-hidroxisuccinimida, disueltos en 150 ml dimetilformamida y se agregan a 0° C, 8,25 g (40 mmol) N,N-diciclohexilcabodiimida. Se agita 3 horas a 0° C, luego durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea resultante, se concentra el filtrado al vacío hasta secar y se realiza cromatografía en gel de sílice (Eluyente: diclorometano/etanol=20:1). Se obtienen: 109,40 g (89 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calculado:	C 51,43	H 5,51	F 13,56	N 6,66
Encontrado:	C 51,22	H 5,41	F 13,40	N 6,75

c) N-Trifluoracetil-L-glutámico-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-amida

77,33 g (15,15 mmol) del compuesto del título del ejemplo 36b se disuelven en 500 ml etanol y se agregan 3 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra para separar del catalizador y se concentra el filtrado al vacío hasta secar. Se obtienen: 43,0 g

(cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado:	C 40,01	H 5,19	F 17,26	N 8,48
Encontrado:	C 39,84	H 5,13	F 17,09	N 8,68

d) Trifluoracetil-L-glutámico-5-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-amido-[1(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amidopiperazin]amida

A 10,96 g (33,2 mmol) del compuesto del título del ejemplo 36c y 18,87 g (33,2 mmol) 1-perfluorooctilsulfonil-piperazina (obtenida según DE 19603033) en 80 ml tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ éster etílico (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: 28,67 g (92 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

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

e) L-Glutámico-5-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amido-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

En una solución de 28,36 g (30,22 mmol) del compuesto del título del ejemplo 36d en 200 ml etanol se hace pasar a 0° C durante una hora, gas amoníaco. A continuación se agita 4 horas a 0° C. Se concentra hasta secar y el residuo se

agita con agua. Se separa el residuo por filtrado y se seca al vacío (50° C). Se obtienen : 24,19 g (95 % de la teoría) de un sólido amorfo.

Análisis elemental:

Calculado:	C 41,12	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
Encontrado:	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-tetraazaciclododecano-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-5-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pntahidroxihexil)amida-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil) piperazin]amida

20,43 g (24,25 mmol) del compuesto del título del ejemplo 36e, 2,79 g (24,25 mmol) N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50 mmol) cloruro de litio y 15,27 g (24,25 mmol) Complejo Gd de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico] se disuelven en 200 ml dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 8,25 g (40 mmol) N,N-diciclohexil-carbodiimida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se retira por filtrado y luego se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, Eluyente: Gradiente de agua/etanol/acetonitrilo). Se obtienen: 28,45 g (79 % de la teoría) 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

Encontrado: C 34,34 H 3,98 F 23,29 N 9,19 S 2,15 Gd 11,07

Ejemplo 37

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(2,3,4-tri-O-bencil-glucurónico-éster bencílico]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto del título del ejemplo 1c), 73,77 g (120,4 mol) éster benzílico del ácido 1-O-a-D-carboximetil-2,3,4-tri-O-bencil-glucurónico y 13,86 g (120,4 mol) N-hidroxisuccinimida, disueltos en 500 ml dimetilformamida, se agregan a 0° C, 41,27 g (200,0 mmol) N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita 3 horas a 0° C y durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separar la urea resultante, se concentra el filtrado al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice. (Eluyente : diclorometano/etanol = 20 :1).

Se obtienen: 147,58 g (86 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 52,25 H 4,31 N 3,93 F 22,66 S 2,45

Encontrado: C 52,38 H 4,17 N 4,12 F 22,78 S 2,39

b) 2-N-[1-O-α-D-Carbonilmetil-glucurónico]-L-lisin-1-[(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

142,52 g (100,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 37a) se disuelven en 2000 ml etanol y se agregan 10,0 g catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra para separar del catalizador y se concentra el filtrado al vacío hasta secar.

Se obtienen : 93,06 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 33,56 H 3,36 N 6,02 S 3,45 F 34,71

Encontrado: C 33,31 H 3,42 N 6,04 S 3,40 F 35,51

c) Sal sódica del complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-a-D-carbonilmetil-glucurónico]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]amida

50,76 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejemplo 37b), 6,28 g (54,55 mmol) N--hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) Complejo Gd. de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven en 400 ml dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se separa por filtrado y a continuación se

purifica por cromatografía (RP-18 Eluyente: Gradient de agua / etanol / acetonitrilo). Se obtienen: 75,14,9 g (88,0 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Contenido de agua : 8,6 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado:

C 34,53 H 3,80 N 8,05 Na 1,47 S 2,05 F 20,63 Gd 10,05

Encontrado:

C 34,38 H 3,95 N 8,19 Na 1,63 S 2,15 F 20.83 Gd 10,14

Ejemplo 38

a) 6-N-Benciloxicarbonil)-2-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil]amino]-acetil-L-lisina

31,82,0 g (113,5 mmol) 6-N-benciloxicarbonil)-L-lisina y 66,42 g (113,5 mmol) ácido 2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (obtenido según DE 196 03 033) en 300 ml tetrahidrofurano, se agregan a 0° C, 49,46 g (200,0 mmol) EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-car-boxílico) 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: 55,79 g (58 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

Calculado: C 36.85 H 3,09 N 4,96 F 38,11 S 3,78

Encontrado: C 36,85 H 3,19 N 4,87 F 38,28 S 3,95

b) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisin-N-metil-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida

A una solución de 51,02 g (60,2 mol) del compuesto del título del ejemplo 38a), 11,75 g (60,2 mol) N-metil-glucamina y 6,93 g (60,2 mol) N-hidroxisuccinimida, disueltos en 250 ml dimetilformamida, se agregan a 0° C 20,64 g (100,0 mmol) N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita 3 horas a 0° C y durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra para separar la urea resultante, se concentra el filtrado al vacío hasta secar y se somete a cromatografía en gel de sílice (Eluyente : diclorometano/etanol = 20 :1).

Se obtienen: 53,05 g (86 % de la teoría) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calculado: C 38,68 H 4,03 N 5,47 F 31,52 S 3,13

Encontrado: C 38,49 H 4,17 N 5,32 F 31,70 S 3,29

c) 2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisin-N-metil-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)amida

102,48 g (100,0 mmol) del compuesto del título del ejemplo 38b) se disuelven en 2000 ml etanol y se agregan 10,0 g catalizador de paladio (10 % Pd/C). Se hidrogena 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra para separar del catalizador y se concentra al vacío hasta secar.

Se obtienen:89,06 g (cuantitativo) de un sólido incolo-

ro.

Análisis elemental:

Calculado: C 33,72 H 3,96 N 6,29 S 3,60 F 36,26

Encontrado: C 33,91 H 3,82 N 6,14 S 3,47 F 36,31

d) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-Tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisin-N-metil-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-amida

48,58 g (54,55 mmol) del compuesto del título del ejemplo 38c), 6,28 g (54,55 mmol) N-hidroxisuccinimida,4,62 g (109,0 mol) cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) Complejo Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, se disuelven en 400 ml de dimetilsulfóxido calentando ligeramente. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml acetona y se agita 10 minutos. El sólido resultante se retira por filtrado y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 Eluyente: Gradiente de agua/eta-nol/acetonitrilo). Se obtienen: 73,27 g (89,4 % de la teoría) de un sólido incoloro.

Contenido de agua : 8,6 % .

Análisis elemental (calculado para sustancia libre de agua):

Calculado: C 35,18 H 4,23 N 4,23 S 2,13 F 21,50 Gd 10,47

Encontrado: C 35,28 H 4,15 N 4,19 S 2,18 F 21.33 Gd 10,61

Ejemplo 39

Distribución en los órganos (incluyendo acumulación en tumores y ganglios linfáticos) después de administración intravenosa del medio de contraste del ejemplo 1, en ratas con carcinoma de próstata.

Después de aplicación intravenosa de 225µmol de gadolinio absoluto/kg de peso corporal del compuesto del título del ejemplo 1 a ratas(procreación consanguínea, con carcinoma de próstata implantado i.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 (promediados como ganglios linfáticos mesenteriales y periféricos) (MW ± SD, n=3) a los 10 minutos, 1 y 24 horas después de la aplicación.

Compuesto del título del ejemplo 1

	Concentración-Gd [µmol/l]									% Dosis por total de tejidos								
	10min p.i.			1h p.i.			24h p.i.			10min p.i.			1h p.i.			24h p.i.		
Hígado	389	±	26	364	±	8	746	±	34	5,46	±	0,16	5,81	±	0,16	11,65	±	0,97
Bazo	548	±	22	487	±	25	645	±	27	0,39	±	0,03	0,39	±	0,02	0,57	±	0,03
Páncreas	229	±	27	199	±	30	130	±	13	0,26	±	0,05	0,21	±	0,05	0,17	±	0,02
Riñones	2081	±	537	883	±	94	1178	±	139	5,02	±	1,29	2,15	±	0,23	2,97	±	0,21
Pulmones	837	±	32	6581	±	29	370	±	34	1,69	±	0,06	1,38	±	0,08	0,73	±	0,04
Corazón	438	±	29	289	±	24	131	±	9	0,46	±	0,01	0,31	±	0,03	0,14	±	0,02

Cerebro	47	±	13	26	±	5	14	±	2	0,15	±	0,03	0,08	±	0,02	0,04	±	0,00
Músculos**	99	±	5	78	±	1	36	±	1	0,11	±	0,03	0,09	±	0,03	0,04	±	0,00
Tumor	185	±	36	184	±	13	199	±	19	0,28	±	0,10	0,21	±	0,02	0,31	±	0,01
Fémur	184	±	4	127	±	9	87	±	6	0,65	±	0,01	0,46	±	0,03	0,31	±	0,03
Ganglios mesenter.	359	±	72	697	±	42	854	±	135	0,11	±	0,04	0,24	±	0,02	0,32	±	0,04
Gang.Perif	229	±	15	436	±	44	373	±	23	0,10	±	0,01	0,20	±	0,03	0,18	±	0,01
Estómago (vacío)	231	±	10	219	±	46	138	±	9	0,57	±	0,04	0,54	±	0,12	0,37	±	0,06
Intestino (vacío)	342	±	16	409	±	67	243	±	22	2,91	±	0,18	3,41	±	1,02	2,14	±	0,14
Sangre *	1665	±	110	825	±	67	214	±	9	42,95	±	2,59	21,47	±	1,78	1,78	±	0,03
Resto cuerpo****	--	±	--	--	±	--	225	±	31		±			±		30,83	±	4,05
Orina 0/24h	--	-			-		94	±	20		-			-		20,20	±	4,41
Heces 0-24h	--	-	--	--	-	--	3128	±	204	--	-	--	--	-	--	21,85	±	1,46

* 58 ml sangre/kg peso corp.

** sólo proporción de tejidos del músculo inf. muslo derecho

*** Suma órganos a los 10 y 60 min p.i. sin resto del cuerpo

**** El resto del cuerpo también contiene sangre residual

Ejemplo 40:

Imagen de ganglio (MRT) después de administración intravenosa del medio de contraste de la invención, Ejemplo 1, en conejos con tumor-VX2.

Los gráficos en la Fig. 1 muestran una imagen-MR de precontraste de ganglios iliacos y de hasta 24 h después de aplicación intravenosa de 200 µmol Gd/kg peso corporal del compuesto del título del ejemplo 1 en conejos con tumor-VX2 implantado i.m. Las imágenes por eco de gradiente con ponde-

ración T_1 (1,5 T; Secuencia: rango MP; TR 11,1 ms, TE 4,3 ms, α 15°) demuestran el fuerte aumento de señal en el tejido del ganglio sano. Las zonas del ganglio que no presentan aumento de señal fueron diagnosticadas como metástasis y confirmadas histológicamente como tales (coloración de los cortes ganglionares). Más tarde, (24 h) se observó sorpresivamente una inversión de la señal. El aumento de señal en el tejido ganglionar sano era escaso, mientras que la metástasis presentaba ahora un claro aumento de la señal.

Sorpresivamente se observó inmediatamente después de la aplicación un claro enhancement del tumor primario (especialmente de la periferia). Más tarde (24 h p.i.) este enhancement se extendió en dirección al centro del tumor.

Ejemplo 41

Imagen de infarto (MRT) después de administración intravenosa del medio de contraste del Ejemplo 1 de la invención en ratas.

Las fotografías en la Fig. 2 muestran una imagen-MR del corazón (in vivo y post mortem) 24 h después de aplicación intravenosa de 100 µmol Gd/kg peso corporal del compuesto del título del Ejemplo 1 en ratas con infarto agudo (inducido) del corazón. La imagen de eco de espin con ponderación T_1 (1,5 T; TR: 400 ms, TE: 6 ms; NA: 4; Matriz: 128*128; Espesor de capa: 2.5 mm) pone de manifiesto el

fuerte aumento de la señal en el área del infarto. La inducción exitosa de un infarto del miocardio agudo se confirmó por medio de coloración NBT.

REIVINDICACIONES

1. Complejos que contienen perfluoralquilo con radicales carbohidrato de la fórmula general I

$$\begin{array}{c}(K)_l\text{-}G - (Z\text{-}R_f)_m \\ | \\ (Y\text{-}R)_p\end{array}$$

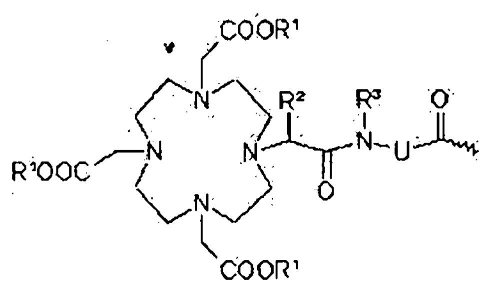
(I)

CARACTERIZADOS PORQUE

R representa un radical mono u oligosacárido ligado en la posición 1-OH- o 1-SH,

R_f es una cadena de C perfluorada, lineal o ramificada de la fórmula $C_n,F_{2n}E$, 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,



(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,

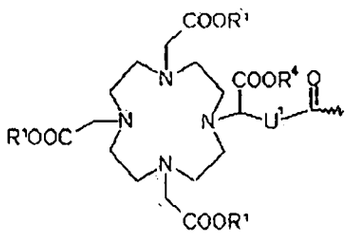
con la condición que por lo menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos

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-ω, $(CH_2)_{1-5}$-ω, un grupo fenileno, CH_2-NHCO-CH_2-$CH(CH_2COOH)$-C_6H_4-ω, C_6H_4-$(OCH_2CH_2)_{0-1}$-$N(CH_2COOH)$-CH_2-ω o un grupo alquileno-C_1-C_{12} o un grupo C_7-C_{12} -C_6H_4-O interrumpido opcionalmente por uno o varios átomos de oxígeno, 1 a 3 grupos NHCO, 1 a 3 grupos CONH y/o sustituido con 1 a 3 grupos $(CH_2)_{0-5}COOH$, donde ω representa el punto de enlace con CO,

o

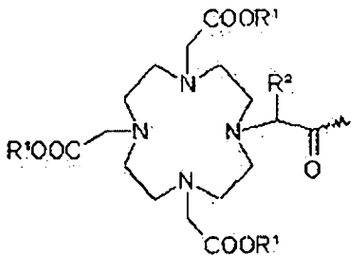
de la fórmula general III



(III)

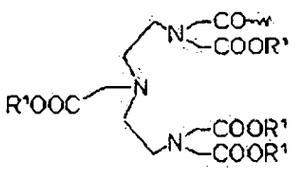
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, R^4 es hidrógeno o representa un equivalente del ión metálico mencionado en R^1 y U^1 es C_6H_4-O-CH_2-ω, donde ω es el punto de enlace con CO-

o de la fórmula general IV

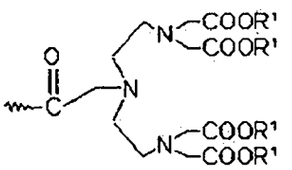


(IV)

donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado más arriba o de la fórmula general V A o V B

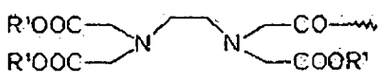


(V A)



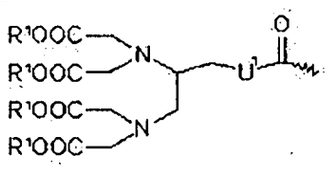
(V B)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, o de la fórmula general VI



(VI)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, o de la fórmula general VII



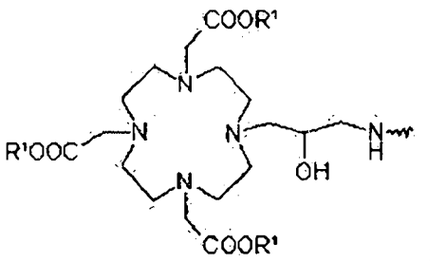
(VII)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y

U^1 representa C_6H_4-O-CH_2-ω, donde ω significa el punto de

enlace con CO

o de la fórmula general VIII



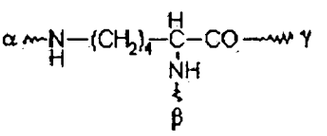
(VIII)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

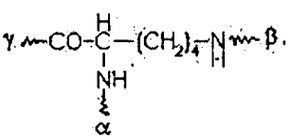
y pudiendo estar presentes en el radical K opcionalmente grupos ácido libres, opcionalmente como sales de bases orgánicas y/o inorgánicas o de aminoácidos o amidas de aminoácidos,

G significa, en el caso que K signifique los complejos metálicos II a VII, un radical por lo menos triplemente funcionalizado, seleccionado de los siguientes radicales a) a j)

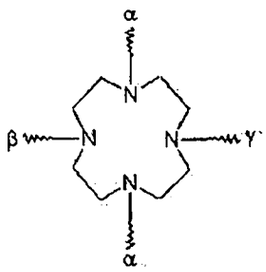
(a)



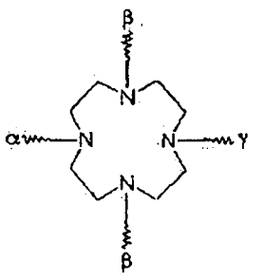
(b)



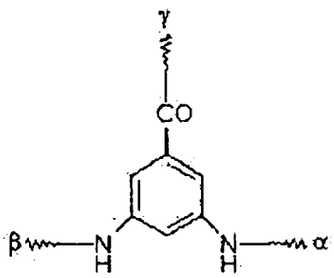
(c)



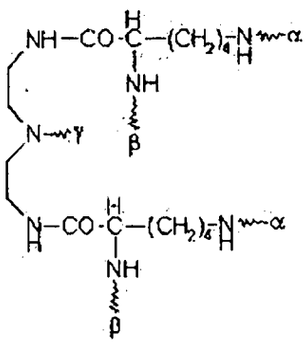
(d)



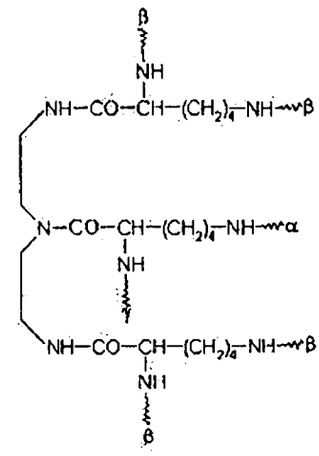
(e)



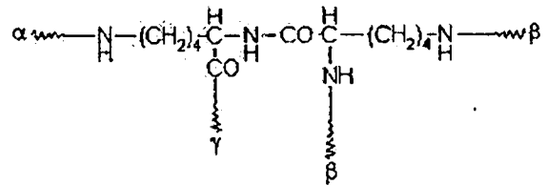
(f)



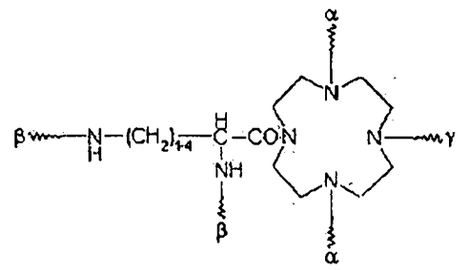
(g)



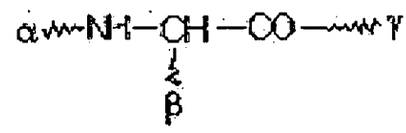
(h)



(i)



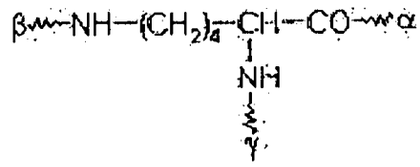
(j)



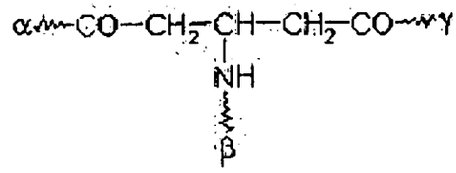
y

G significa, en el caso que K signifique el complejo metálico VIII, un radical por lo menos triplemente funcionalizado, seleccionado de entre k) o l),

(k)



(l)



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

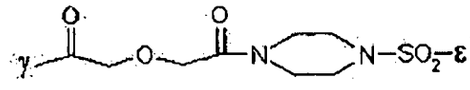
Y representa CH_2, δ-$(CH_2)_n$β (donde n=1-5), δ-CH_2-CHOH-CO-β o δ-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-β, donde δ es el punto de enlace con el radical carbohidrato R y β es el punto de enlace con el radical G

Z es



γ-$COCH_2$-N(C_2H_5)-SO_2-ε,

γ-$COCH_2$-O-$(CH_2)_2$-SO_2-ε,



o

γ-$NHCH_2CH_2$-O-CH_2CH_2-ε

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

y

1, m significan independientemente entre sí, los números enteros 1 o 2 y

p significa los números enteros 1 a 4.

2. Complejo metálico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE, el equivalente de iones metálicos R^1 es un elemento de los números de orden 21-29, 39, 42, 44 o 57-83.

3. Complejo metálico de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE, el equivalente de iones metálicos R^1 es un elemento de los números de orden 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 y 77.

4. Complejo metálico de una de las reivindicaciones 1 a 3,CARACTERIZADO PORQUE, R es un radical monosacárido con 5 a 6 átomos de C o su compuesto desoxi, preferentemente glucosa, manosa o galactosa.

5. Complejo metálico de una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO PORQUE, K es un complejo metálico de la fórmula general II.

6. Complejo metálico de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R^2 y R^3 significan, independientemente entre si, hidrógeno o alquilo-C_1-C_4-.

7. Complejo metálico de una de las reivindica-

ciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE,

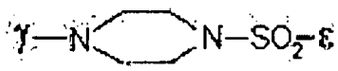
E significa un átomo de flúor en la fórmula $C_nF_{2n}E$.

8. Complejo metálico de una de las reivindicaciones 1 a 7, CARACTERIZADO PORQUE,

G representa el radical lisina (a) o (b) en la fórmula general I.

9. Complejo metálico de una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE,

Z significa



en la formula general I

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

10. Complejo metálico de una de las reivindicaciones 1 a 9,CARACTERIZADO PORQUE,

Y significa en la fórmula general I, δ-CH_2C0-ß,donde δ es el punto de enlace con el radical carbohidrato R y ß es el punto de enlace con el radical G.

11. Complejo metálico de una de las reivindicaciones 1 a 8, CARACTERIZADO PORQUE,

U representa en el complejo metálico K, CH_2 o C_6H_4-O-CH_2-ω, donde ω representa el punto de enlace con CO.

12. Uso de los complejos metálicos de la reivindica-

ción 2, CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para utilizar en estudios de diagnóstico por RMN y rayos X.

13. Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para utilizar en estudios de diagnóstico por imágenes del infarto y necrosis.

14. Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 3 CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para utilizar en estudios de radiodiagnóstico y radioterapia.

15. Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE es 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 CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para utilizar en la linfografía indirecta.

17. Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para utilizar en la linfografía i.v.

18. Uso de los complejos metálicos de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para representar el espacio vascular.

19. Uso de los complejos metálicos de la reivindi-

cación 2 CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste para realizar estudios por imágenes de tumores.

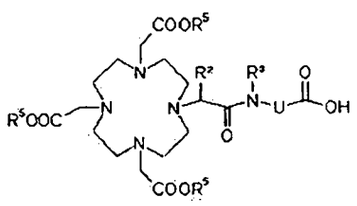
20. Uso de complejos metálicos de la reivindicación 2 CARACTERIZADO PORQUE es para preparar medios de contraste destinados a la representación de permeabilidad capilar anormal.

21. Sustancias de uso farmacéutico que contienen por lo menos un compuesto fisiológicamente aceptable de las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente con aditivos habituales de uso galénico.

22. Método para obtener complejos que contienen perfluoralquilo con radicales carbohidrato de la fórmula general I

$$(K)_1\text{-}G - \begin{matrix}(Z\text{-}R_f)_m \\ | \\ (Y\text{-}R)_p\end{matrix} \qquad (I)$$

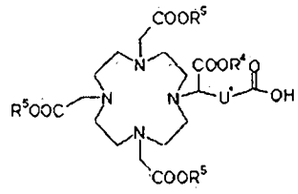
K tiene el significado de un complejo metálico de las fórmulas generales II a VII de la reivindicación 1, G tiene el significado dado en a) a j) de la reivindicación 1 y Y, Z, R, R_f, m, p y 1 tienen el significado mencionado en la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE se transforma de manera de por si conocida un ácido carboxílico de la fórmula general IIa



(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

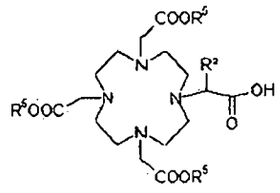
o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIa



(IIIa)

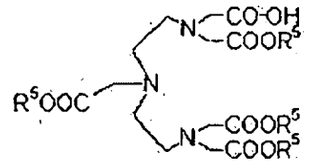
donde R^4, R^5 y U^1 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IVa

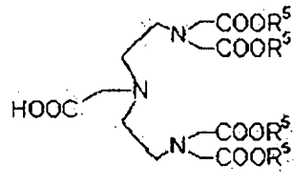


(IVa)

donde R^5 y R^2 tienen el significado mencionado o un ácido carboxílico de la fórmula general Va o Vb



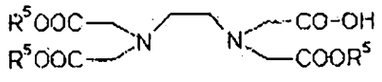
(Va)



(Vb)

donde R^5 tiene el significado mencionado

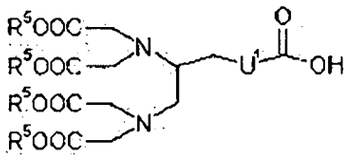
o un ácido carboxílico de la fórmula general VIa



(VIa)

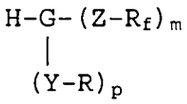
donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIa



(VIIa)

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



(IX)

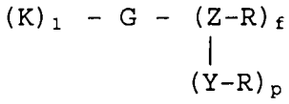
donde G, R, R_f, Y, Z, m y p tienen el significado indicado más arriba en esta reivindicación, en una reacción de acoplamiento y opcionalmente subsiguiente separación de grupos protectores que puedan estar presentes para obtener un complejo metálico de la fórmula general I

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 o 57-83, y a continuación, si así se desea, se sustituyen los átomos acídicos de hidrógeno que puedan estar presentes por

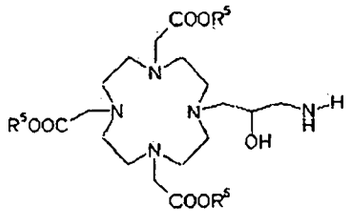
cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas, de aminoácidos o amidas de aminoácidos.

23. Método para obtener complejos que contienen perfluoralquilo con radicales carbohidrato de la fórmula general I



(I)

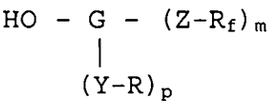
donde K tiene el significado de un complejo metálico de la fórmula general VIII de la reivindicación 1, G tiene el significado de las fórmulas k) o 1) de la reivindicación 1 y Y, Z, R, R_f, m, p, l tienen el significado de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se transforma de manera de por sí conocida, una amina de la fórmula general VIIIa



(VIIIa)

donde R^5 es un equivalente de ión de metal de los números de orden 21-29,31-33,37-39,42-44,49 o 57-83 o un grupo protector carboxilo,

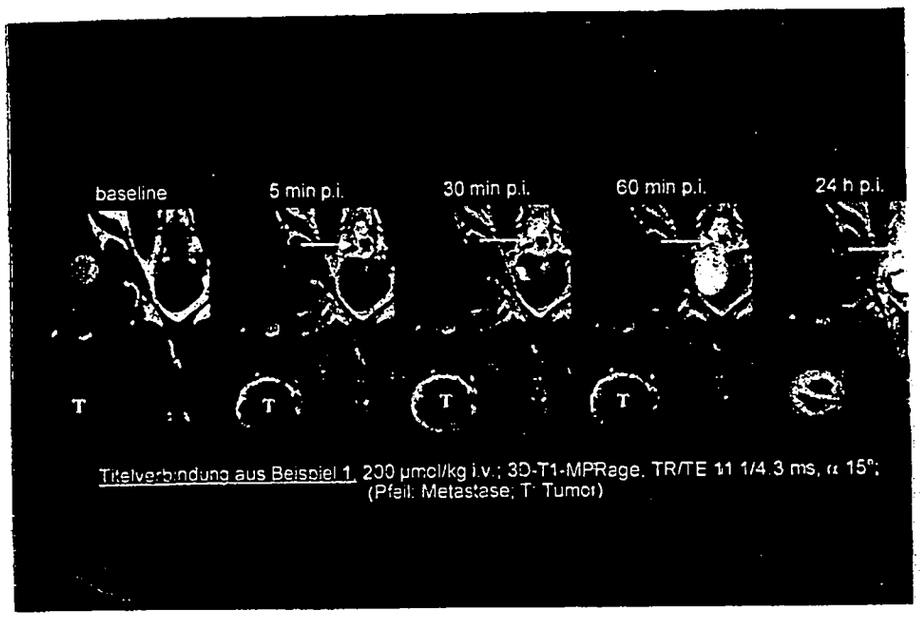
con un ácido carboxílico, opcionalmente activado de la fórmula general X



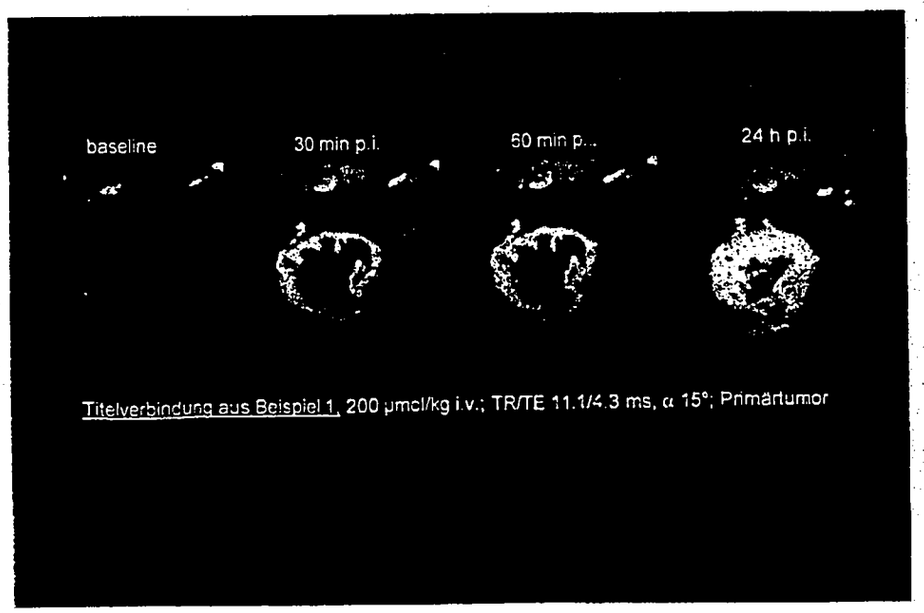
(X)

donde G, R, R_f, Y, Z, m y p tienen los significados indicados más arriba,

Fig. 1

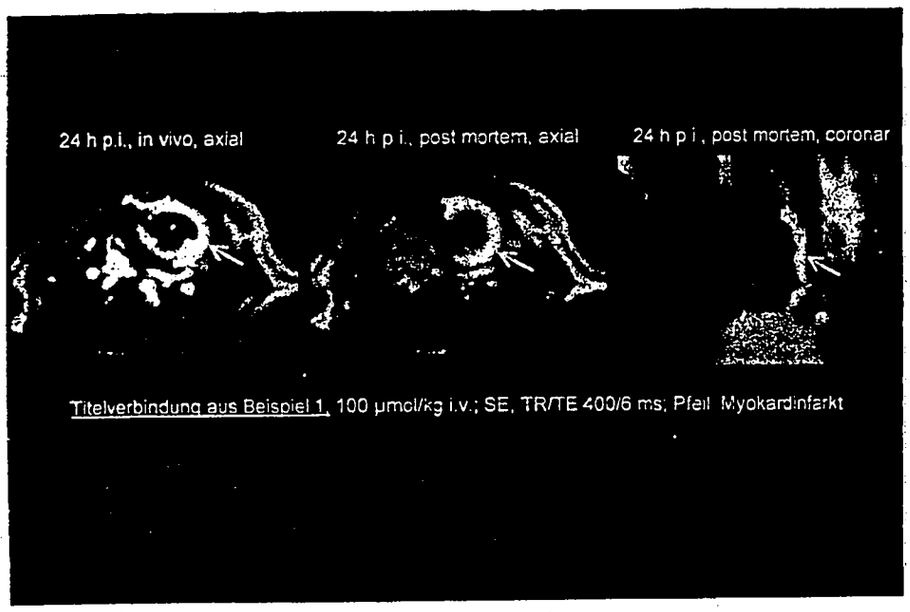


Titelverbindung aus Beispiel 1, 200 µmol/kg i.v.; 3D-T1-MPRage, TR/TE 11 1/4.3 ms, α 15°; (Pfeil: Metastase; T: Tumor)



Titelverbindung aus Beispiel 1, 200 µmol/kg i.v.; TR/TE 11.1/4.3 ms, α 15°; Primärtumor

Fig. 2



Titelverbindung aus Beispiel 1, 100 µmol/kg i.v.; SE, TR/TE 400/6 ms; Pfeil: Myokardinfarkt

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, después de separación de estos grupos protectores, en un paso siguiente, de manera de por sí conocida, se transforma 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 sustituye átomos acídicos de hidrógeno que puedan estar presentes por cationes de bases inorgánicas y/o orgánicas, aminoácidos o amidas de aminoácidos.

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

RESUMEN

Complejos que contienen perfluoralquilo con radicales carbohidrato de la fórmula general I

$$(K)_1\text{-}G - \begin{matrix}(Z\text{-}R_f)_m \\ | \\ (Y\text{-}R)_p\end{matrix} \qquad (I)$$

donde R es un mono u oligosacárido ligado en la posición 1-OH o 1-SH, R_f es una cadena de carbono perfluorada, K es un complejo metálico e Y y Z son grupos de enlace, son apropiados para la linfografía intravenosa, el diagnóstico de tumores y para estudios de diagnóstico por imágenes del infarto y la necrosis.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51761AWOM1XX	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP01/08499	International filing date (*day/month/year*) 23 July 2001 (23.07.01)	Priority date (*day/month/year*) 11 August 2000 (11.08.00)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 405/14, 257/02, A61P 43/00, A61K 31/555		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
16 February 2002 (16.02.02)	14 March 2002 (14.03.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/08499

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. it appears to be novel and to involve an inventive step.

P.CO.74.374

PCT/EP01/08499

289

PATENT COOPERATION TREATY

MR

PCT

SZ SA

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

Date of mailing (day/month/year) 03 December 2001 (03.12.01)	
Applicant's or agent's file reference 51761AWOM1XX00 - P	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP01/08499	International filing date (day/month/year) 23 July 2001 (23.07.01)
International publication date (day/month/year) Not yet published	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 40 381.6	DE	26 Nove 2001 (26.11.01)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

PETRESKA Gorica

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

MR/Sz 81

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
24 October 2001 (24.10.01)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
51761AWOM1XX 00-P	PCT/EP01/08499

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	:	08 October 2001 (08.10.01)
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:

- [X] time limits for entry into the national phase
- [X] confirmation of precautionary designations
- [X] 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

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:
Elisabeth KÖNIG

Telephone No. (41-22) 338.83.38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

I Application No
PCT/EP 01/08499

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
			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
			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
			PL	327931 A1	04-01-1999
			SK	99098 A3	02-12-1998
WO 9901161	A	14-01-1999	DE	19729013 A1	04-02-1999
			AU	8623698 A	25-01-1999
			WO	9901161 A1	14-01-1999
			EP	0993306 A1	19-04-2000
			ZA	9805895 A	16-04-1999
US 5707604	A	13-01-1998	US	5672334 A	30-09-1997
			US	5336762 A	09-08-1994
			US	4925678 A	15-05-1990
			AT	204482 T	15-09-2001
			AU	696166 B2	03-09-1998
			AU	1262995 A	13-06-1995
			AU	688838 B2	19-03-1998
			AU	1332495 A	13-06-1995
			CA	2177468 A1	01-06-1995
			CA	2177470 A1	01-06-1995
			DE	69428052 D1	27-09-2001
			EP	0731713 A1	18-09-1996
			EP	0726781 A1	21-08-1996
			JP	9509400 T	22-09-1997
			JP	9509650 T	30-09-1997
			NZ	277415 A	22-09-1997
			NZ	277928 A	26-01-1998
			WO	9514492 A2	01-06-1995
			WO	9514491 A2	01-06-1995
			AT	90554 T	15-07-1993
			AU	607494 B2	07-03-1991
			AU	1627588 A	02-11-1988
			CA	1324080 A1	09-11-1993
			DE	3881881 D1	22-07-1993
			DE	3881881 T2	16-12-1993
			EP	0352295 A1	31-01-1990
			JP	2886171 B2	26-04-1999
			JP	4504404 T	06-08-1992
			WO	8807365 A2	06-10-1988
			US	5108759 A	28-04-1992
EP 0707857	A	24-04-1996	AU	688119 B2	05-03-1998
			AU	3436295 A	02-05-1996
			CA	2160819 A1	22-04-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte il Application No
PCT/EP 01/08499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0707857 A		EP 0707857 A1	24-04-1996
		FI 954967 A	22-04-1996
		IL 115670 A	30-11-1999
		JP 3170192 B2	28-05-2001
		JP 8208525 A	13-08-1996
		NO 954183 A	22-04-1996
		NO 982233 A	22-04-1996
		NZ 280272 A	26-11-1996
		US 5863518 A	26-01-1999
		ZA 9508789 A	29-05-1996
US 5804163 A	08-09-1998	US 5330743 A	19-07-1994
		US 5466439 A	14-11-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In I Application No
PCT/EP 01/08499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D405/14 C07D257/02 A61P43/00 A61K31/555

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 C07D A61K

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.
A	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24 July 1997 (1997-07-24) abstract; claim 1	1-23
A	WO 99 01161 A (SCHERING AG) 14 January 1999 (1999-01-14) the whole document	1-23
A	US 5 707 604 A (RANNEY DAVID F) 13 January 1998 (1998-01-13) the whole document	1-23
A	EP 0 707 857 A (NIHON MEDIPHYSICS CO LTD) 24 April 1996 (1996-04-24) the whole document	1-23

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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 referring 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.

°&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 January 2002	18/01/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fritz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In al Application No
PCT/EP 01/08499

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 804 163 A (GIBBY WENDELL A ET AL) 8 September 1998 (1998-09-08) the whole document	1-23

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03010488 00000000
Fecha (AMD): 2003-02-10 15:47:10 Folios: 292
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

293

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN **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: ANDREA ROSSE

Fecha: