Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

I3 010932 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion I3010932 00000000 Folios. 092
Fecha (AMD) 2003-02-11 15:13:15
Tramite : 311 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia 2003 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Capítulo I [X] Capítulo II

② SOLICITANTE (71)	Nombre SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Dirección Müllerstrasse 178 13353 Berlin, Alemania Nacionalidad o Domicilio Berlin, Alemania Lugar de Constitución Alemania Teléfono Fax E-mail	IDENTIFICACIÓN CC [ ] NIT [ ] CE [ ] Otro [ ] Cual_____ Numero _____
③ PRESENTANTE APODERADO	Nombre GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO Dirección Cra. 11A No. 94-76-Of. 308 Teléfono 6161948 Fax 6163976 E-mail	IDENTIFICACIÓN CC [X] NIT [ ] CE [ ] Otro [X] 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/EP01/08498 Fecha Julio 23 de 2001

Publicación Internacional No WO 02/13874 A2 Fecha Febrero 21 de 2002

⑥ Título (54) "USO DE COMPLEJOS METALICOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO COMO MEDIOS DE CONTRASTE PARA REPRESENTAR PLACAS, TUMORES Y NECROSIS EN IMAGENES POR RESONANCIA MAGNETICA".

⑦ Clasificación Internacional (51) A 61K 49/00

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	Alemania	Agosto 11,2000	100 40 380.8

⑨ Comprobante de pago No 7.521 Fecha Febrero 11, 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.
- [ ] 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 internacional. (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: [illegible]

FIRMA: [illegible]

C.C. [illegible] T.P. [illegible]

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 : 03010932 00000000
Fecha (AMD): 2003-02-11 15:13:15 Folios: 892
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 7,521
FECHA : FEBRERO 5 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
PRIETO GUTIERREZ Y CARRIZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9931778	05/02/2003	1,732,000.00
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	9931779	05/02/2003	4 ,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

Solicitud patente PCT

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

(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 02/13874 A2

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 49/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08498

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 40 380.8 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; Kolomiestrasse 36, 13359 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich; Gossler-strasse 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:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

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

(54) Title: USE OF METAL COMPLEXES CONTAINING PERFLUOROALKYL AS CONTRAST AGENTS IN MR-IMAGING FOR THE REPRESENTATION OF PLAQUES, TUMOURS AND NECROSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PERFLUORALKYLHALTIGEN METALLKOMPLEXEN ALS KONTRASTMITTEL IM MR-IMAGING ZUR DARSTELLUNG VON PLAQUES, TUMOREN UND NEKROSEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of metal complexes containing perfluoroalkyl, comprising a critical micelle formation concentration < 10^{-3} mol/l, a hydrodynamic micelle dynameter of (2 Rh) > 1 nm and a proton relaxivity in plasma (R^1) > 10 l/mmol.s, as contrast agents in MR imaging for the representation of plaque, lymph node, infarcted and necrotic tissue and for independent representation of necrotic tissue and tumoural tissue.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration < 10^{-3} mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser (2 Rh) > 1 nm und eine Protonen-Relaxivity im Plasma (R^1) > 10 l/mmol.s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging sowohl zur Darstellung von Plaques, Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von nekrotischem Gewebe und Tumorgewebe.

WO 02/13874 A2

Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration < 10^{-3} mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser (2 Rh) > 1 nm und eine Protonen-Relaxivity im Plasma (R^1) > 10 l /mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging sowohl zur Darstellung von Plaques, Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von nekrotischem Gewebe und Tumorgewebe. Es hat sich gezeigt, dass perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit den genannten Eigenschaften für die unabhängige Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen mit Hilfe des MR-Imaging hervorragend geeignet sind und gleichzeitig auch den diagnostisch wichtigen Bereich des Infarkt- und Nekroseimaging abdecken können.

Arteriosklerose ist die wichtigste und häufigste krankhafte Veränderung der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lichtungseinengung. Sie stellt die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen dar. Die Gefäßwandveränderungen führen durch Lipid-Einlagerung, Bindegewebsvermehrung und Verkalkung mit unregelmäßiger Verteilung zur Wandinstabilität, Gefäßverengung und zur Ablagerung von Gerinnseln. Ursache der Erkrankung sind zahlreiche exogene und endogene Noxen bzw. Krankheiten, z.B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperfibrinogenämie, Diabetes mellitus, Toxine, Nicotin, Antigen-Antikörper-Komplexe, Entzündungen, Hypoxie, psychischer Streß, Alter und familiäre

Belastung. Diese führen zur Störung der Integrität der Gefäßinnenwand, zur Störung der Wachstumskontrolle von glatten Muskelzellen der Gefäßwand und zur Beeinträchtigung des Abbaus gealterter Zellbestandteile. Eine Behandlung der Arteriosklerose selbst ist nicht möglich, das Ziel ärztlicher Bemühungen ist die Vorbeugung durch Verminderung der Risikofaktoren, z.B. mittels Lipidsenker.

Die Diagnose der Arteriosklerose in der klinischen Praxis erfolgt zur Zeit hauptsächlich durch Angiographie als Gold Standard. Die Limitierung bei allen Verfahren, die auf die Messung der Reduktion des Gefäßlumen beruhen, ist jedoch das Frühstadium der Erkrankung, das durch eine Verdickung der Gefäßwand bei normalem Gefäßlumen gekennzeichnet ist (Glagov S, Zarins CK. Quantitating atherosclerosis. In: Bond MG, Insull W, Glagov S, Chandler AB, Cornhill JF (eds.). Clinical Diagnosis of Atherosclerosis. Quantitative Methods of Evaluation. New York: Springer-Verlag, 1983, 11-35). Eine weitere Methode zur diagnostischen Beurteilung von Gefäßwand und –lumen ist der intravaskuläre oder perkutane Ultraschall.

Die Magnetische Kernspinresonanztomographie (MRT) ist ein modernes, nicht-invasives radiologisches Verfahren, das mit einer sehr guten räumlichen und zeitlichen Auflösung die Darstellung von physiologischen und pathophysiologischen Strukturen ermöglicht. Die Verwendung spezifischer Kontrastmittel mit selektiver Anreicherung in bestimmten Geweben und Organen kann dabei den diagnostischen Wert bedeutend erhöhen. Kontrastmittelzubereitungen mit selektiver Anreicherung in arteriosklerotischen Plaques könnten Lokalisation und Grad der Erkrankung zu einem frühen Zeitpunkt erfassen und damit eine zielgerichtete Therapie und Prophylaxe ermöglichen, und deshalb setzte schon früh die Suche nach geeigneten Kontrastmitteln ein.

So werden in dem US Patent 4,577,636 Hematoporphyrinderivate als Kontrastmittel für die Detektion atherosklerotischer Plaques beansprucht. Als Methoden werden die Szintigraphie, das Röntgen , die Fluoreszenz und für paramagnetische Metalloporphyrine auch die NMR-Spektrometrie genannt. Als para-magnetische Ionen werden Gd, Cr, Co, Ni, Ag und Eu aufgeführt.

Nachteil bei diesen Verbindungen ist, daß sich die Porphyrine in der Haut ablagern und Verfärbungen verursachen, die bis zu mehreren Wochen andauern können. Darüber hinaus führen sie zu einer Photosensibilisierung. Weiterhin besteht die Gefahr, daß bei einer langen Verweilzeit *in vivo* das Metalloporphyrin das Metall verliert.

In der Anmeldung WO 95/ 09856 werden Metalloporphyrine (Deuteroporphyrine) für Diagnose und Therapie von Plaques beansprucht. Als diagnostische Methode wird das MRI genannt. Auch für diese Porphyrine gilt, daß sie Verfärbungen der Haut hervorrufen .

In der Anmeldung WO 95/09013 werden Konjugate aus spezifisch bindenden Polypeptiden und Metallkomplexen beansprucht. Diese Verbindungen sollen auch an Plaques binden und so deren Diagnose und Therapie ermöglichen. Als diagnostische Methoden werden Szintigraphie, Computertomographie und MRI genannt. Während die Szintigraphie experimentell belegt ist, fehlen Angaben für das MRI.

In dem US Patent 5,807,536 werden markierte Phycocyanine als Kontrastmittel für das Imaging von Plaques beansprucht. Als diagnostische Methoden werden hier Röntgen, Computertomographie, Szintigraphie, SPECT und MRI genannt. Experimentell belegt wird die Szintigraphie.

Aus der Literatur sind zahlreiche Kontrastmittel für das Infarkt- und Nekroseimaging bekannt. Schon früh erfolgten 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 worden.

Porphyrine neigen dazu, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung führt. Die Sensibilisierung kann Tage, ja sogar Wochen andauern. Dies ist ein unerwünschter Nebeneffekt bei der Verwendung von Porphyrinen als Diagnostika. Außerdem ist der therapeutische Index für die Porphyrine nur sehr klein, da z.B. für Mn-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 worden.

In DE 19744003 werden oligomere Verbindungen, die aus einem Kern bestehen, an den 1 - 3 Metallkomplexe gebunden sind, beansprucht.

In der Anmeldung 19744004 werden lipophile Metallkomplexe für das Nekrose- und Infarktimaging beansprucht. Zu diesen Verbindungen gehören Metallkomplexe von Polyaminopolycarbonsäuren, Polyaminopolyphosphonsäuren, Porphyrine, Texaphyrine, Sapphyrine, Peptide.

In der EPIX-Anmeldung WO 99/17809 wird die Verwendung von DTPA-Derivaten für das Nekroseimaging beansprucht. Die prominenteste Verbindung ist der Gadoliniumkomplex eines Phosphodiesters der Hydroxymethyl-DTPA (MS-325).

Auch perfluoralkylhaltige Metallkomplexe sind als Kontrastmittel für das MR-Imaging bekannt. So offenbaren WO 97/26017 (Schering) und WO 99/01161 (Schering) die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen als Lymphographika. WO 99/01161 beschreibt daneben auch die Eignung dieser Verbindungen zur Darstellung des Vasalraumes (blood-pool-agents).

Auch für die Einzeldarstellung von Tumoren und Nekrosen mittels MR-Imaging sind Kontrastmittel beschrieben worden.

In EP 417870 A1 werden Verbindungen für die Tumordiagnose und -therapie offenbart. Es wird ausgeführt, daß auch Infarkte und Ischämien dargestellt werden können. Eine experimentelle Bestätigung für diese Aussage ist der Anmeldung jedoch nicht entnehmbar. Bei den beanspruchten Verbindungen handelt es sich um Chelate von Komplexen der Typen N2S2 und N3S mit Radioisotopen. Als diagnostische Methode dient die Szintigraphie.

In DE 19646762 wird die Szintigraphie ebenfalls als diagnostische Methode eingesetzt. In der Schrift werden Metallchelate als Radiosensitizer zur Therapie hypoxischer Tumore und zur Diagnostik hypoxischer Zustände und Nekrosen beansprucht. Im beschreibenden Teil werden als diagnostische Verfahren die NMR-Diagnostik, die Röntgendiagnostik und die Radiodiagnostik genannt.

In der deutschen Anmeldung DE 19824653 werden Porphyrine als nekroseaffine Substanzen für die Therapie von Tumoren beansprucht. In der Anmeldung wird ausgeführt, daß sich die Verbindungen in den nekrotischen und hypoxischen Arealen von Tumoren anreichern. Die Verbindungen können für diagnostische Zwecke in Form ihrer Metallderivate mit paramagnetischen Ionen bzw. Radioisotopen eingesetzt werden.

Beiden Anmeldungen – DE 19646762 und DE 19824653 – ist gemeinsam, daß die Darstellung von Nekrosen und Tumor nicht unabhängig voneinander erfolgt, sondern daß die Nekrose Teil des Tumors ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Kontrastmittel für das MR-Imaging zur Verfügung zu stellen, die sowohl zur Darstellung von Plaques, Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von Nekrosen und Tumoren geeignet sind.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass perfluoralkylhaltige Metallkomplexe, die eine kritische Mizellbildungskonzentration $< 10^{-3}$ mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser (2 Rh) > 1 nm und eine Protonen-Relaxivity im Plasma (R^1) > 10 l/mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques sehr gut geeignet sind. Daneben können diese Verbindungen außerdem sowohl zur Darstellung von Lymphknoten, infarziertem und nekrotischem Gewebe als auch zur unabhängigen Darstellung von nekrotischem Gewebe und Tumorgewebe eingesetzt werden.

Als für die erfindungsgemäße Verwendung geeignete perfluoralkylhaltige Metallkomplexe werden amphiphile Verbindungen verstanden, die als unpolaren Teil eine Perfluoralkylseitenkette im Molekül aufweisen, die ggf. über einen lipophilen Linker mit dem Gesamtmolekül verbunden ist. Der polare Teil

der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch ein oder mehrere Metallkomplexe und gegebenenfalls vorhandene weitere polare Gruppen gebildet.

In wässrigen Systemen zeigen diese amphiphilen Moleküle die für klassische Tenside (wie z.B. Natriumdodecylsulfat, SDS) charakteristischen Eigenschaften. So setzen sie die Oberflächenspannung des Wassers herab. Durch Tensiometrie lässt sich die sogenannte CMC (Kritische Mizellbildungskonzentration in mol/l) bestimmen. Hierzu wird die Oberflächenspannung in Abhängigkeit zu der Konzentration des zu vermessenden Stoffes bestimmt. Die CMC lässt sich aus dem Verlauf der erhaltenen Funktion Oberflächenspannung (c) ausrechnen. Die kritische Mizellbildungskonzentration der erfindungsgemäßen Verbindungen muß $< 10^{-3}$ mol/l sein, vorzugsweise $< 10^{-4}$ mol/l.

Die erfindungsgemäßen amphiphilen Verbindungen sind in Lösung assoziiert und liegen als Aggregate vor. Die Größe (2 Rh) derartiger Aggregate (z.B. Mizellen, Stäbchen, Oblaten etc.) lässt sich mit Hilfe der Photon-Correction-Spectroscopy (PCS) bestimmen.

Als zweites Kriterium dient daher der hydrodynamische Mizelldurchmesser 2 Rh, der > 1 nm sein muß. Besonders sind erfindungsgemäß solche perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe geeignet, deren 2 Rh ≥ 3 nm beträgt, ganz besonders bevorzugt > 4 nm.

Sowohl die Bestimmung der CMC als auch die Photonenkorrelationsspektroskopie werden in H.-D. Dörfler, „Grenzflächen- und Kolloidchemie", Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VSH 1994 beschrieben.

Als drittes Kriterium dient die Protonen-Relaxivity in Plasma (R^1) bei 40°C und einer Feldstärke von 0,47 Tesla. Die Relaxivity, die in [l/mmol·s] angegeben wird, ist das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit T^1 der Protonen. Für den erfindungsgemäßen Zweck muß die Relaxivity möglichst

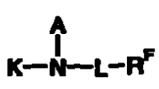
hoch sein und > 10 l/mmol·s betragen, vorzugsweise > 13 l/mmol·s, besonders bevorzugt > 15 l/mmol·s.

Die Relaxivity R^1 [l/mmol·s] der erfindungsgemäßen MR-Kontrastmittel wurde mit dem Gerät Minispec P 20 der Fa. Bruker bestimmt. Die Messungen wurden bei 40 °C und einer Feldstärke von 0,47 Tesla durchgeführt. Von jeder T1-Sequenz : 180°-T1-90°, Inversion Recovery, wurden 8 Meßpunkte aufgenommen. Als Medium diente Rinderplasma der Fa. Kraeber. Die Kontrastmittelkonzentrationen [mmol/l] lagen in den Ansätzen zwischen 0,30 und 1,16.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als bevorzugte Verbindungen die Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß der Ansprüche 8 bis 11 eingesetzt. Dabei handelt es sich um bekannte Verbindungen, die in WO 97/26017 beschrieben sind. Auch deren Herstellung kann dieser WO-Schrift entnommen werden. Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass diese Verbindungen auch als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Plaques sehr gut geeignet sind. Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen werden die Metallkomplexe I-IV, VI und XI-XIII (vgl. auch Tabelle 1) eingesetzt.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als bevorzugte Verbindungen solche der allgemeinen Formel Ia gemäß der Ansprüche 12 bis 21 eingesetzt. Diese Verbindungen sind bekannt und in WO 99/01161 beschrieben. Ihre Verwendung als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Plaques wurde bisher noch nicht beschrieben. Von diesen Verbindungen kommt ganz besonders bevorzugt der Metallkomplex XIV (vgl. Tabelle 1) zur Anwendung.

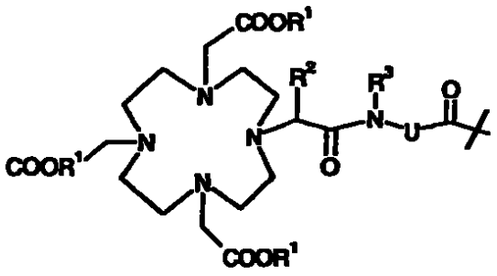
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die makrocyclischen Perfluoralkylverbindungen der allgemeinen Formel Ib



(Ib)

worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIb



(IIb)

bedeutet,

wobei

R^1 für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70,

R^2 und R^3 für ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_7-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, $-CH_2OH$ oder $-CH_2-OCH_3$, und

U^2 für den Rest L^1, wobei L^1 und U^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können, steht,

A^1 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 -OR^9-Gruppen, mit R^9 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C_1-C_7-Alkylrestes, oder $-L^1-R^F$ bedeutet,

L^1 eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30}-Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NH-CO-Gruppen, 1-5 -CO-NH- Gruppen, durch eine gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome, 1-2 $-N(B^1)-SO_2-$ Gruppen, und/oder 1-2 $-SO_2-N(B^1)-$ Gruppen mit B^1 in der Bedeutung von A^1, eine NHCO-Gruppe, eine CONH-Gruppe, eine $N(B^1)-SO_2-$ Gruppe, oder eine $-SO_2-N(B^1)-$ Gruppe und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest R^F,
bedeutet und

R^F einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel $C_nF_{2n}E$,

wobei n für die Zahlen 4-30 steht und

E für ein endständiges Fluoratom, Chloratom, Bromatom, Iodatom oder ein Wasserstoffatom steht,

bedeutet,

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

eingesetzt werden.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt sind, so muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 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.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)-, und Ytterbium(III)-ionen, insbesondere Dysprosium(III)-ionen.

Die Alkylgruppen R^2, R^3, R^9 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.

Bevorzugt werden für R^2, R^3 und R^9 Wassersoff und C_1-C_4-Alkylgruppen, besonders bevorzugt Wasserstoff und die Methylgruppe.

Die Benzylgruppe und die Phenylgruppe R^2, A^1 und B^1 können im Phenylring substituiert sein. Als Substituent kommt die COOH-Gruppe in Frage.

Enthält die Verbindung der Formel Ib gleichzeitig die Reste L^1 und U^2, so können L^1 und U^2 voneinander verschieden sein.

Die C_1-C_{30}-Alkylengruppen U^2 können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielhaft seien Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, n-Pentylen, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen, 1,2-Dimethylpropylen, genannt.
Für U^2 in der Bedeutung Alkylen werden C_1-C_{10} Alkylengruppen bevorzugt, besonders bevorzugt sind C_1-C_4 Alkylengruppen.

Die C_1-C_{30}-Alkylgruppen A^1 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, n-Hexyl, genannt.

Die C_1-C_{30}-Alkylgruppen A^1 können durch 1–15 Sauerstoffatome unterbrochen, und/oder mit 1-10 Hydroxy-, 1-5 Alkoxy- oder 1-2 COOH-Gruppen substituiert sein wie z.B.
C_2H_4-O-CH_3 , C_3H_6-O-CH_3,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-OH, C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-OCH_3 mit t = 0 bis 13
C_2H_4OH, C_3H_6OH, C_4H_8OH, $C_5H_{10}OH$, $C_6H_{12}OH$, $C_7H_{14}OH$, sowie ihre verzweigten Isomeren,
$CH(OH)CH_2OH$,
$CH(OH)CH(OH)CH_2OH$, $CH_2[CH(OH)]_{u'}CH_2OH$, mit u' = 1-10
$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,
$C_2H_4CH(OH)CH_2OH$,
$(CH_2)_sCOOH$ mit s = 1 bis 15,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-CH_2COOH mit t = 0 bis 13,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-$C_nF_{2n}E$ mit t = 0 bis 13, n = 4 bis 20 und E = ein Fluor-, Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Iodatom.

Bevorzugte Bedeutungen für A^1 sind Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl,
C_2H_4-O-CH_3, C_3H_6-O-CH_3,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-OH, C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-OCH_3 mit x = 0 bis 5,
C_2H_4OH, C_3H_6OH,
$CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$, mit y = 1-6
$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,
$(CH_2)_wCOOH$ mit w = 1 bis 10,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-CH_2COOH mit x = 0 bis 5,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-$C_nF_{2n}E$ mit x = 0 bis 5, n =4 bis 15 und E = ein Fluoratom.

Enthält die Verbindung der allgmeinen Formel Ib zwei Reste L^1-R^F, so können diese Reste verschieden voneinander sein.

Für die Reste L^1 seien beispielhaft genannt, wobei α für die Bindung an das Stickstoffatom und β für die Bindung an den Rest R^F steht:
α-$(CH_2)_s$-β mit s = 1 – 15
α-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β mit y = 1 – 6
α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β mit y = 1 – 6
α-CH_2-NH-CO-β
α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-β
α-CH_2-NHCO-$(CH_2)_{10}$-S-CH_2CH_2-β
α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-$(CH_2$-CH_2-O)$_y$-$(CH_2)_3NHCO$-CH_2-O-CH_2CH_2-β mit y = 1-6

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β

α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-β wobei die Phenylengruppe 1,4 oder 1,3 verknüpft ist

α-CH_2-O-CH_2-$C(CH_2$-OCH_2CH_2-$C_6F_{13})_2$-CH_2-OCH_2-CH_2-β

α-CH_2-$NHCOCH_2CH_2CON$-$CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}$β

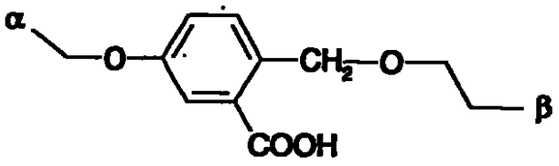
α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)$-SO_2-β

α-CH_2-O-CH_2-$CH(OC_{10}H_{21})$-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-$(CH_2NHCO)_4$-CH_2O-CH_2CH_2-β

α-$(CH_2NHCO)_3$-CH_2O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-$OCH_2C(CH_2OH)_2$-CH_2-O-CH_2CH_2-β



α-$CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5)$-SO_2-β

α-NHCO-CH_2-CH_2-β

α-NHCO-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-NH-CO-β

α-NH-CO-CH_2-$N(CH_2COOH)$-SO_2-β

α-NH-CO-CH_2-$N(C_2H_5)$-SO_2-β

α-NH-CO-CH_2-$N(C_{10}H_{21})$-SO_2-β

α-NH-CO-CH_2-$N(C_6H_{13})$-SO_2-β

α-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-$N(C_2H_5)$-SO_2-β

α-NH-CO-CH_2-$N(-CH_2$-$C_6H_5)$-SO_2-β

α-NH-CO-CH_2-$N(-CH_2$-CH_2-OH)SO_2-β

α-NH-CO-CH_2-β

α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β

α-N(C_2H_5)-SO_2-β

α-N(C_6H_5)-SO_2-β

α-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-β

α-N(C_6H_{13})-SO_2-β

α-N(C_2H_4OH)-SO_2-β

α-N(CH_2COOH)-SO_2-β

α-N($CH_2C_6H_5$)-SO_2-β

α-N-[$CH(CH_2OH)_2$]-SO_2-β

α-N-[$CH(CH_2OH)CH(OH)(CH_2OH)$]-SO_2-β

Bevorzugt werden:

α-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β mit y = 1 – 6

α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β mit y = 1 – 6

α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-β Bsp. 10

α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-(CH_2-CH_2-O)$_y$-$(CH_2)_3NHCO$-CH_2-O-CH_2CH_2-β mit y = 1-6

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β

α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-O-CH_2-$CH(OC_{10}H_{21})$-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β

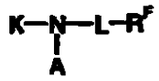
Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind die Reste L^1 der in den Beispielen der vorliegenden Erfindungsbeschreibung genannten Verbindungen.

Für U^2 gelten die oben aufgeführten Reste für L^1 und die bevorzugt und besonders bevorzugt gekennzeichneten Reste, sowie die für die Bedeutung Alkylen oben aufgeführten und gegebenenfalls bevorzugten und besonders bevorzugten Reste, mit der Maßgabe, daß kein α-ständiges Stickstoffatom und keine endständige (β-ständige) SO_2- oder CO-Gruppe vorhanden sein darf.

Bevorzugte Reste B^1 sind Wasserstoff, geradkettige oder verzweigte C_1-C_{10}-Alkylreste, die gegebenenfalls durch 1-5 Sauerstoffatome unterbrochen, und/oder gegebenenfalls substituiert sind mit 1-5 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5-OR^9-Gruppen, mit R^9 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C_1-C_3-Alkylrestes.

Bevorzugte Reste R^F sind geradkettige oder verzweigte perfluorierte Alkylreste der Formel $C_nF_{2n}E$, wobei n für die Zahlen 4 bis 15 und E für ein endständiges Fluoratom steht.

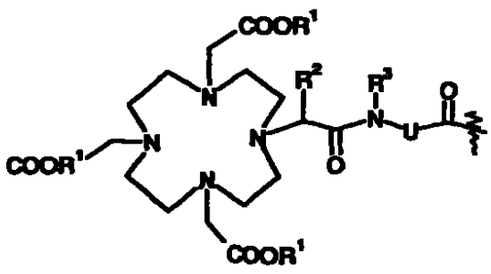
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



(Ib)

mit

K in der Bedeutung eines Komplexbildners oder eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel IIb

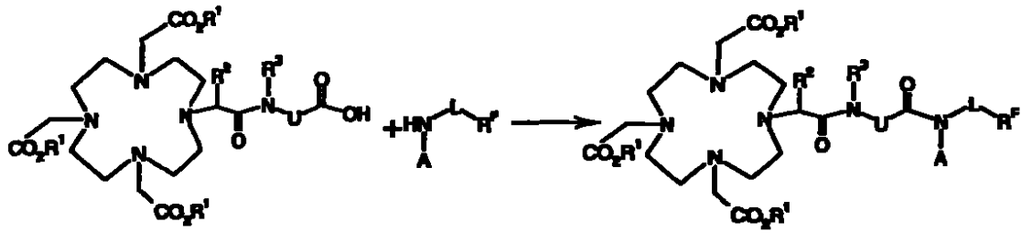


(IIb)

kann nach folgenden Verfahren erfolgen:

Verfahren A.

Die Carbonsäure der Formel IIIb enthält bereits das Metallionenäquivalent R^1.



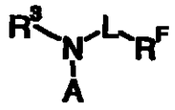
(IIIb) (IVb) (Ib)

Die gegebenenfalls in situ aktivierte Carbonsäure IIIb mit R^1 in der Bedeutung eines Metallionenäquivalents wird mit einem Amin IVb in einer Kupplungsreaktion zu einem Amid Ib umgesetzt.
Dieses Verfahren zur Herstellung von Metallkomplexcarbonsäureamiden ist aus DE 196 52 386 bekannt.

Das in die Kupplungsreaktion eingesetzte Gemisch aus Metallkomplexcarbonsäure IIIb, die gegebenenfalls vorhandene Carboxy- und/oder Hydroxygruppen in geschützter Form enthält, und mindestens einem lösungsvermittelndem Stoff in einer Menge bis zu 5, vorzugsweise 0,5-2 Moläquivalenten bezogen auf die Metallkomplexcarbonsäure kann sowohl in einer vorgeschalteten Reaktionsstufe hergestellt und (z.B. durch Eindampfen, Gefriertrocknung oder Sprühtrocknung einer wäßrigen oder mit Wasser mischbaren Lösung der Bestandteile oder durch Fällung mit einem organischen Lösungsmittel aus einer derartigen Lösung) isoliert werden und anschließend in DMSO mit wasserabspaltendem Reagenz und gegegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff umgesetzt werden als auch in situ gegebenenfalls durch Zusatz von lösungsvermittelndem/n Stoff(en) zur DMSO-Suspensi n von Metallkomplexcarbonsäure, wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff gebildet werden.

Die nach einem dieser Verfahren hergestellte Reaktionslösung wird zur Vorbehandlung (Säureaktivierung) 1 bis 24, vorzugsweise 3 bis 12 Stunden bei Temperaturen von 0 bis 50° C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gehalten.

Anschließend wird ein Amin der allgemeinen Formel IVb



(IVb)

worin die Reste R^3, L^1, R^F und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen haben, ohne Lösungsmittel oder gelöst, zum Beispiel in Dimethylsulfoxid, Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder deren Gemischen, Formamid, Dimethylformamid, Wasser oder Mischungen der aufgeführten Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylsulfoxid, in Wasser oder in mit Wasser gemischten Lösungsmitteln, zugesetzt. Zur Amidkupplung wird die so erhaltene Reaktionslösung bei Temperaturen von 0 bis 70° C, vorzugsweise 30 bis 60° C, 1 bis 48, vorzugsweise 8 bis 24 Stunden gehalten.

In einigen Fällen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, das Amin in Form seiner Salze, z.B. als Hydrobromid oder Hydrochlorid in die Reaktion einzusetzen. Zur Freisetzung des Amins wird eine Base wie z.B. Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin, Pyridin, Tripropylamin, Tributylamin, Lithiumhydroxid, Lithiumcarbonat, Natriumhydroxid oder Natriumcarbonat zugesetzt.

Die gegebenenfalls noch vorhandenen Schutzgruppen werden anschließend abgespalten.

Die Isolierung des Reaktionsprodukts erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden, vorzugsweise durch Ausfällung mit organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Aceton, 2-Butanon, Diethylether, Essigester, Methyl-t.-butylether, Isopropanol oder deren Mischungen. Die weitere Reinigung kann beispielsweise durch Chromatographie, Kristallisation oder Ultrafiltration erfolgen.

Als lösungsvermittelnde Stoffe sind Alkali-, Erdalkali-, Trialkylammonium-, Tetraalkylammoniumsalze, Harnstoffe, N-Hydroxyimide, Hydroxyaryltriazole, substituierte Phenole und Salze von heterocyclischen Aminen geeignet. Beispielhaft genannt seien: Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Natriumbromid, Natriumjodid, Lithiummethansulfonat, Natriummethansulfonat, Lithium-p-toluolsulfonat, Natrium-p-toluolsulfonat, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Natriumchlorid, Magnesiumbromid, Magnesiumchlorid, Magnesiumjodid, Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat, Tetramethylammonium-p-toluolsulfonat, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Triethylammonium-p-toluolsulfonat, 2-Morpholinoethylsulfonsäure, 4-Nitrophenol, 3,5-Dinitrophenol, 2,4-Dichlorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, Harnstoff, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Formamid sowie cyclische Harnstoffe, wobei die fünf erstgenannten bevorzugt sind.

Als wasserabspaltende Reagenzien dienen alle dem Fachmann bekannten Mittel. Beispielhaft genannt seien Carbodiimide und Onium-Reagenzien wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydroxychlorid (EDC), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), vorzugsweise DCCI.
In der Literatur sind zum Beispiel folgende geeignete Verfahren beschrieben:

- Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (und J.Chem. Research (S) 1996, 302).
- Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- E. Wünsch et al., B. 100: 173 (1967).
- Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1986), H. Kunz et al., Int. J.

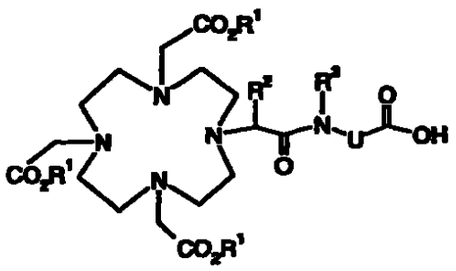
Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).

- Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Als gegebenenfalls zu verwendende Kupplungs-Hilfsstoffe sind alle dem Fachmann bekannten geeignet (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). Beispielhaft genannt seien 4-Nitrophenol, N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, 1-Hydroxy-7-aza-benzotriazol, 3,5-Dinitrophenol und Pentafluorphenol. Bevorzugt sind 4-Nitrophenol und N-Hydroxysuccinimid, besonders bevorzugt ist dabei das erstgenannte Reagenz.

Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50° C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.[Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991], im Falle von Benzylethern mit Wasserstoff/Palladium/Kohle.

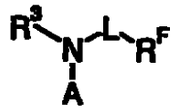
Die Herstellung des Ausgangsmaterials, der Verbindungen der Formel IIIb,



(IIIb),

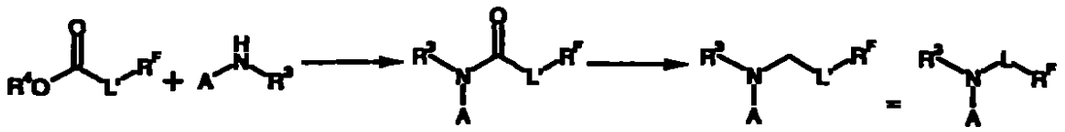
ist aus DE 196 52 386 bekannt.

Die Amine der allgmeinen Formel IVb



(IVb)

sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder können nach folgendem Verfahren erhalten werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel Vb durch Umsetzung mit einem Amin der allgemeinen Formel VIb und anschließender Reduktion der Verbindungen der allgemeinen Formel VIIb:



(Vb) (VIb) (VIIb) (IVb)

in denen

R^F, A^1, L^1 und R^3 die oben genannte Bedeutung haben, und L' die Bedeutung der Gruppe L^1 hat, bei der die α-CH_2-Gruppe noch fehlt, und

R^9 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht.

Nach den bereits oben für die Aktivierung der Carbonsäure IIIb offenbarten in der Literatur beschriebenen Verfahren wird die Säure Vb vor der Umsetzung mit dem Amin VIb aktiviert. Für R^9 in der Bedeutung einer Methylgruppe wird eine Aminolyse durchführt.

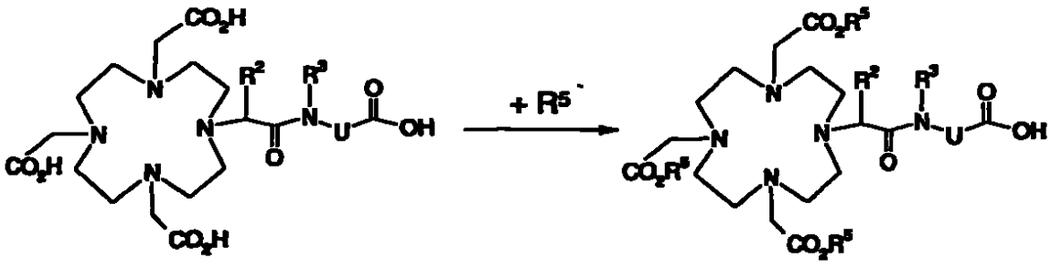
Die Verbindungen der allgemeinen Formel Vb sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder werden, wie in DE 196 03 033 offenbart, hergestellt.

Die Verbindungen der Formel VIb sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder können wie in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, S. 680; J.E. Rickman and T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96:2268, 1974, 96:2268; F. Chavez and A.D. Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54:2990 beschrieben, hergestellt werden:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IVb werden in an sich bekannter Weise [Helv. Chim. Acta, 77: 23 (1994)] durch Reduktion der Verbindungen der allgmeinen Formel VII zum Beispiel mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid und Abspaltung der Schutzgruppen gewonnen.

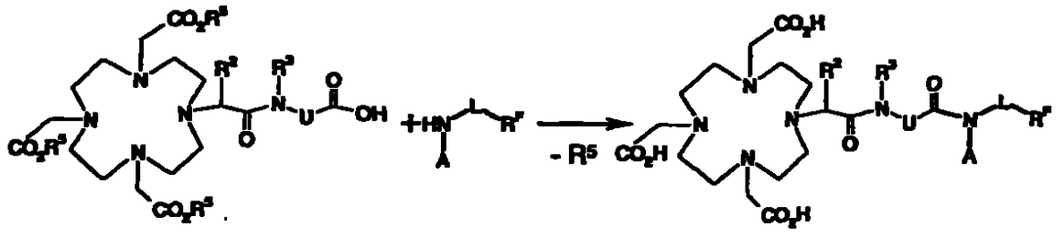
Verfahren B.

Als Ausgangsmaterial dient die Carbonsäure der Formel IIIx mit R^1 in der Bedeutung von Wasserstoff – sie enthält noch kein Metallionenäquivalent R^1. Die Carboxylgruppen werden nach den dem Fachmann bekannten Verfahren geschützt und eine Verbindung der Formel IIIy erhalten, wobei R^5 für eine beliebige Schutzgruppe und $R^{5'}$ für deren Vorstufe steht.



(IIIx) (IIIy)

Als Carboxylschutzgruppe kommen z.B. geradkettige oder verzweigte C_1-C_6-Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis(p-Nitrophenyl)-methylgruppe sowie Trialkylsilylgruppen in Frage. Bevorzugt ist die t-Butylgruppe.



(IIIy) (IVb) (Ix)

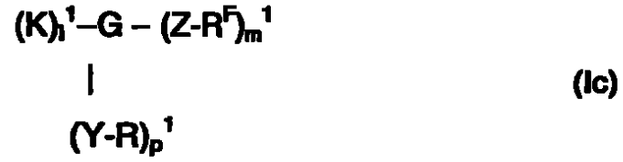
Die Umsetzung der geschützten Carbonsäure IIIy mit dem Amin der Formel IVb und die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt wie unter Verfahren A beschrieben und in einem Folgeschritt wird die erhaltene Carbonsäure Ix noch mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der gewünschten Ordnungszahl umgesetzt wie es z.B. in DE 195 25 924 offenbart ist.

Enthält der aus Verfahren A oder B erhaltene Metallkomplex noch freie COOH-Gruppen, so können diese Gruppen auch als Salze physiologisch verträglicher anorganischer oder organischer Basen vorliegen.
Die Neutralisation eventuell noch vorhandener freier Carboxygruppen erfolgt dann mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

Erfindungsgemäß werden ganz besonders bevorzugt die Metallkomplexe V, VII, VIII, IX und X (vgl. Tabelle 1) eingesetzt.

Diese Verbindungen der allgemeinen Formel Ib sind als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Plaques sehr gut geeignet.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic



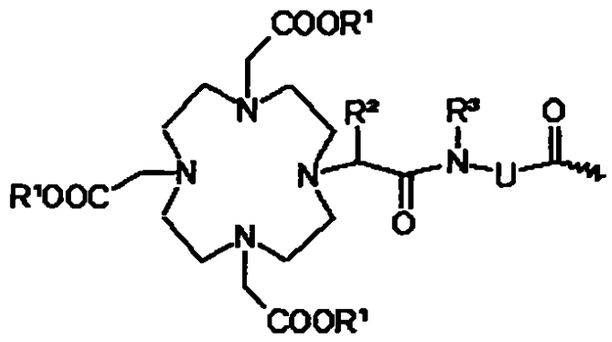
(Ic)

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 IIc steht,



(IIc)

in der

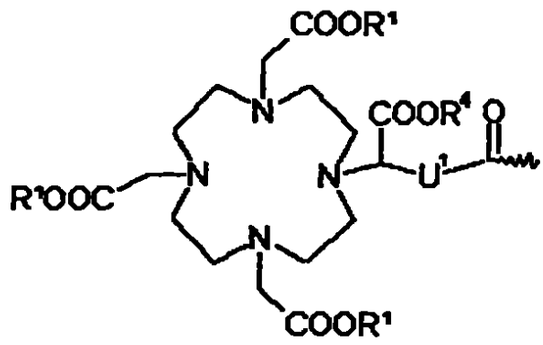
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

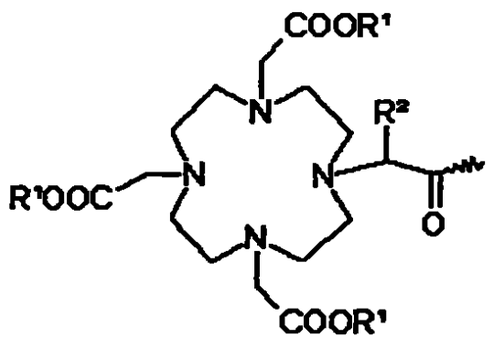
der allgemeinen Formel IIIc



(IIIc)

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

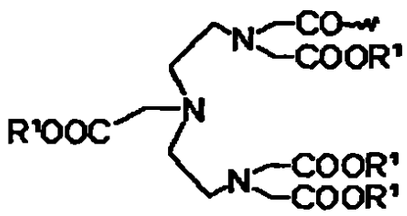
oder der allgemeinen Formel IVc



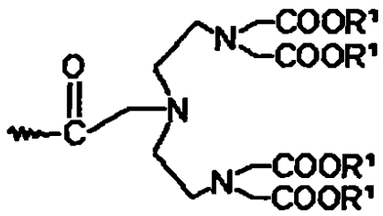
(IVc)

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

oder der allgemeinen Formel VcA oder VcB



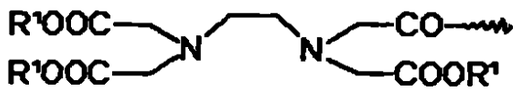
(VcA)



(VcB)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

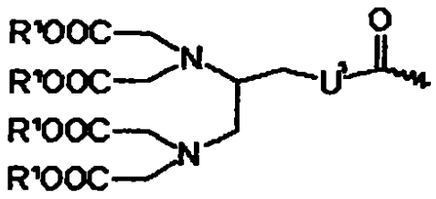
oder der allgemeinen Formel VIc



(VIc)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIIc

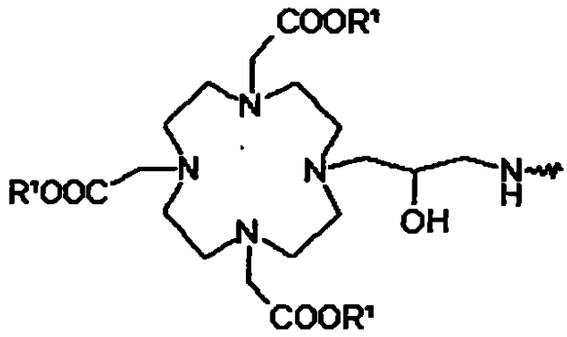


(VIIc)

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 VIIIc



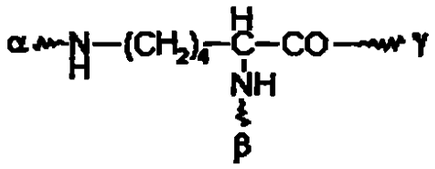
(VIIIc)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

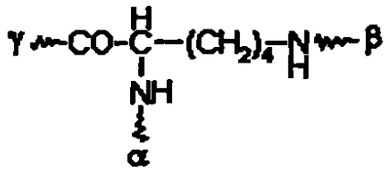
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

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

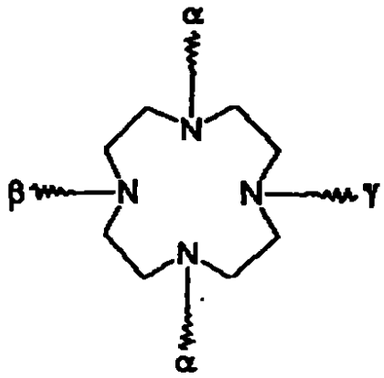
(a)



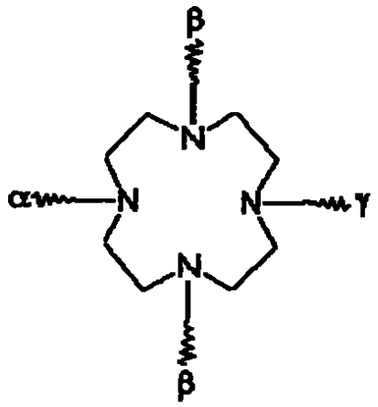
(b)



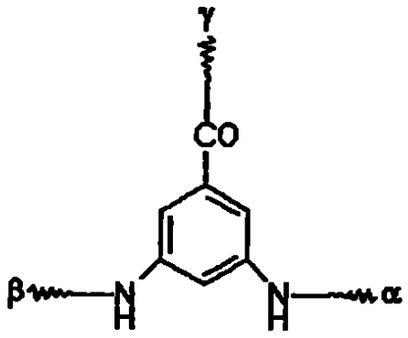
(c)



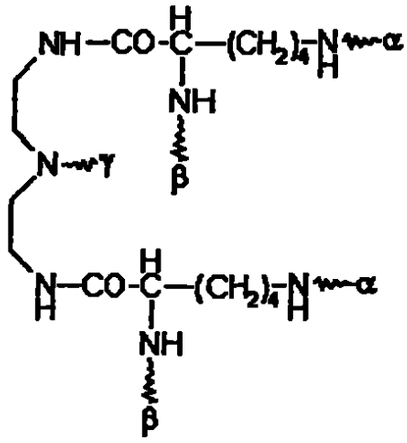
(d)



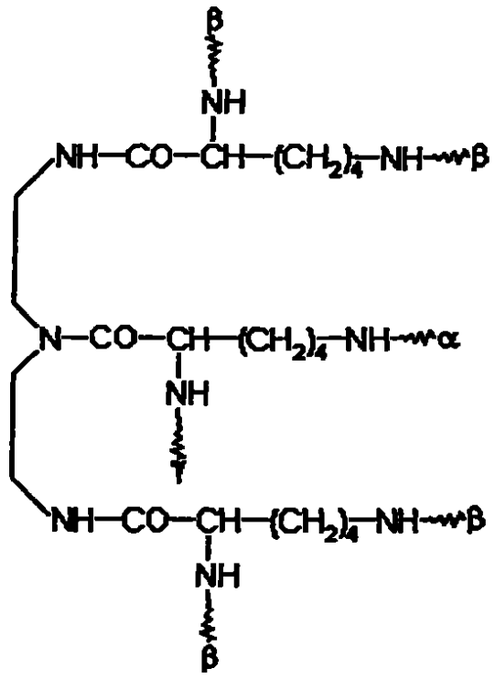
(e)



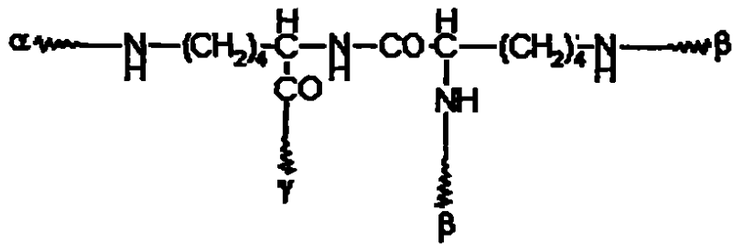
(f)



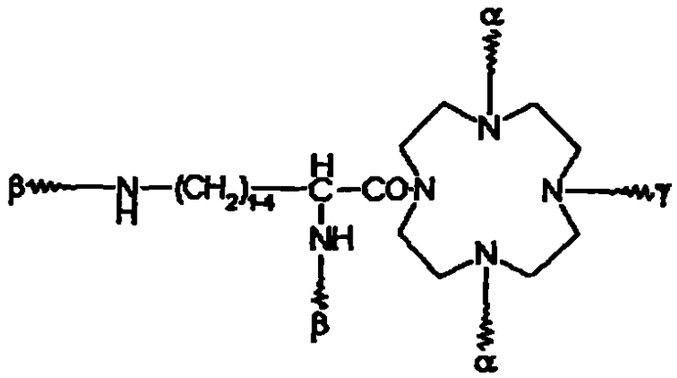
(g)



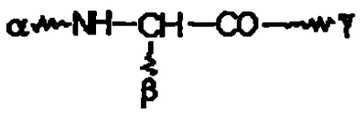
(h)



(i)



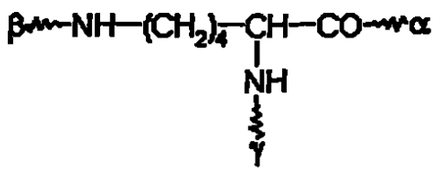
(j)



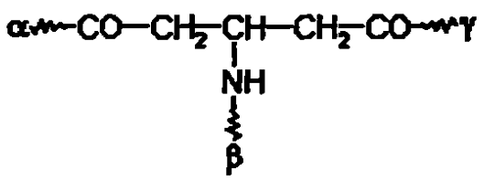
und

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

(k)



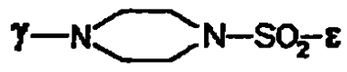
(l)



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

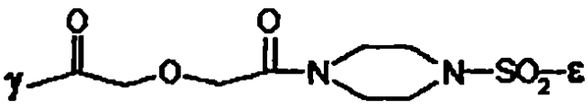
Y $-CH_2-$, $\delta-(CH_2)_{1-5}CO-\beta$, $\delta-CH_2-CHOH-CO-\beta$ oder $\delta-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-\beta$ bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G ist

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

p^1 die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

eingesetzt werden.

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt sind, so muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 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.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)- und Ytterbium(III)-Ionen, insbesondere Dysprosium(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 Ic sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formel IIc.

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 IIc 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 IIc kann auch im Ring substituiert sein.

Der Rest R in der allgemeinen Formel Ic 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 Ic 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 Ic, 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 Ic angegebenen Linker, wobei unabhängig voneinander für Z der Rest

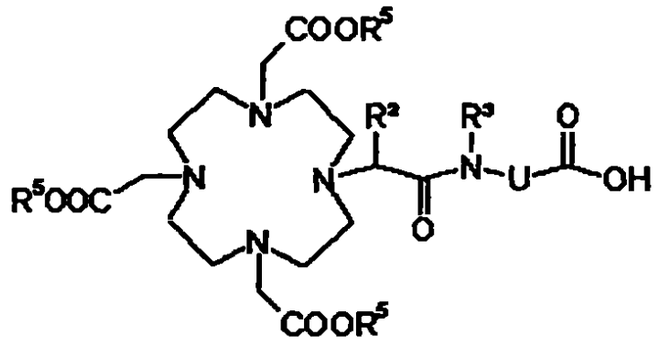


und für Y der Rest $\delta-CH_2CO-\beta$ bevorzugt sind.

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic

$$(K)_{l}^{1}\text{–}G - (Z\text{-}R^{F})_{m}^{1}$$
$$|$$
$$(Y\text{-}R)_{p}^{1} \qquad \text{(Ic)}$$

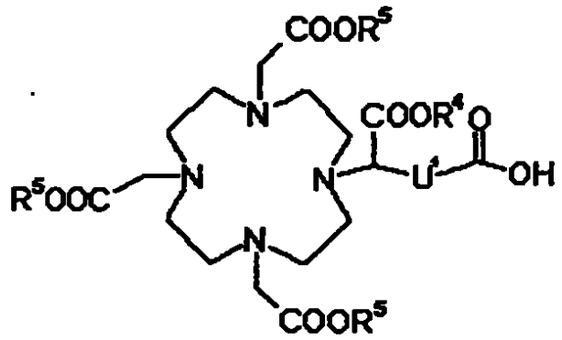
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln IIc bis VIIc und G in der Bedeutung der Formeln a) bis j), wobei Y, Z, R, R^F, m^1, p^1 und l^1 die oben genannte Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIi



(IIi)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46, oder 58-70 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R^2, R^3 und U die genannte Bedeutung haben

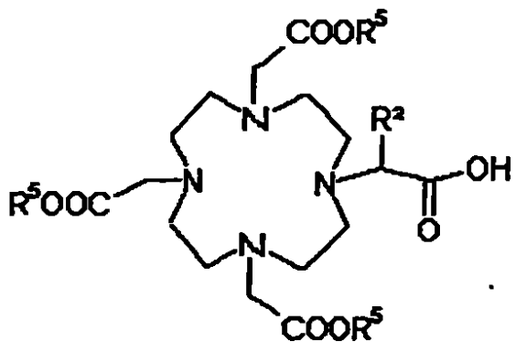
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIi



(IIIi)

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

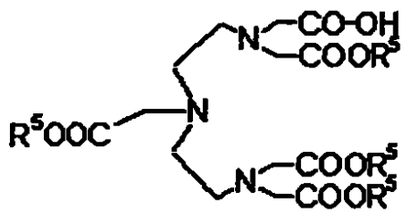
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVi



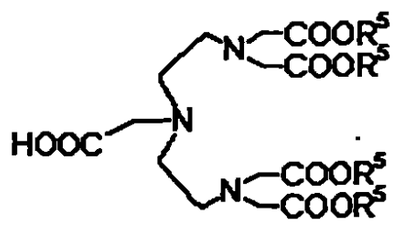
(IVi)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Vi oder Vii



(Vi)



(Vii)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

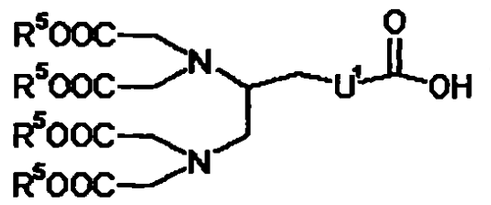
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Vii



(Vii)

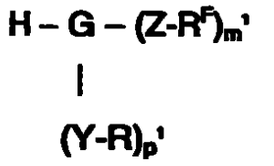
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Viii



(VIIi)

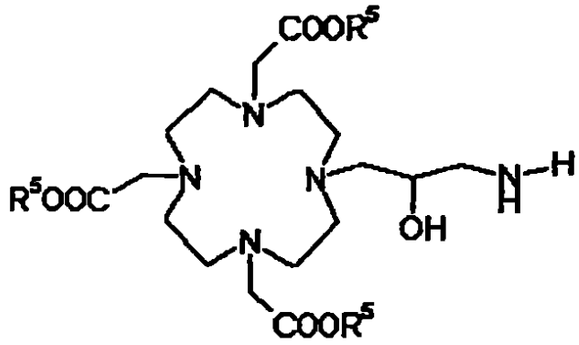
worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,
in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel IXc



(IXc)

in der G die Bedeutung der Formeln a) bis j) hat und R, R^F, Y, Z, m^1 und p^1 die angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel Ic 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 23-29, 42-46 oder 58-70 umsetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

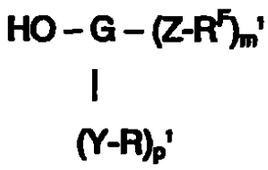
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel Ic mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel VIIIc und G in der Bedeutung der Formeln k) oder l) werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise ein Amin der allgemeinen Formel VIIIi



(VIII)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel Xc



(Xc)

worin G die Bedeutung der Formeln k) oder l) hat und R, R^F, Y, Z, m^1 und p^1 die angegebenen Bedeutungen haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel Ic 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 23-29, 42-46 oder 58-70 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 III bis VIII sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt. So ist di Herstellung der Carbonsäuren

der allgemeinen Formel IIi aus DE 196 52 386 bekannt. Die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IVi ist DE 197 28 954 entnehmbar.

Vorstufe für Verbindungen der allgemeinen Formel VcA ist die N^3-(2,6-Dioxo-morpholinoethyl)-N^6-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diaza-octandisäure, die in EP 263 059 beschrieben ist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VcB 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 VIc 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 VIIc leiten sich von der 1-(4-Carboxymethoxybenzyl)-ethylendiamin-tetraessigsäure ab, die im Patent US 4,622,420 beschrieben ist.

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 Hydroxyessigsäureethylester, 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 XIc

Nu-L-COO-Sg (XIc),

worin Nu ein Nucleofug bedeutet, L $-(CH_2)_{(1-5)}$, $-CH_2-CHOH-$, $-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-$ 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 XIc 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.

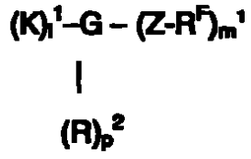
Als organische, nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel können im erfindungsgemäßen Alkylierungsverfahren beispielsweise Toluol, Benzol, CF_3-Benzol, Hexan, Cyclohexan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, MTB oder deren Gemische eingesetzt werden.

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.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ic wird erfindungsgemäß der Metallkomplex XV der Tab. 1 (Beispiel 1) eingesetzt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung finden die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id Anwendung

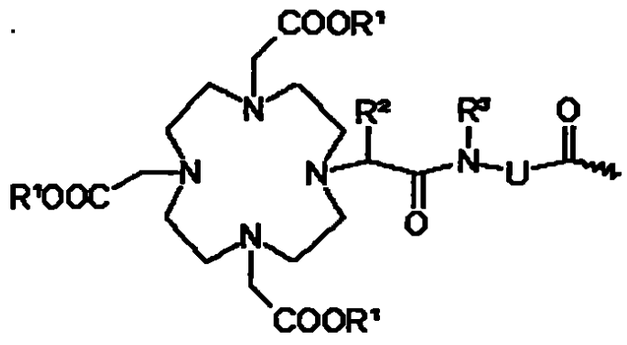


(Id)

in der

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

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId steht,



(IId)

in der

R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,

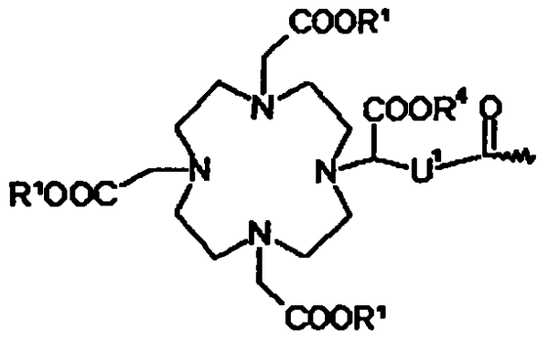
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen,

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

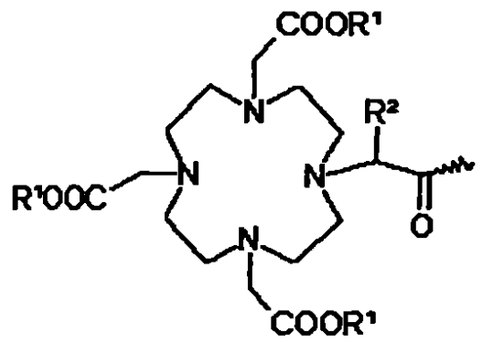
der allgemeinen Formel IIId



(IIId)

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

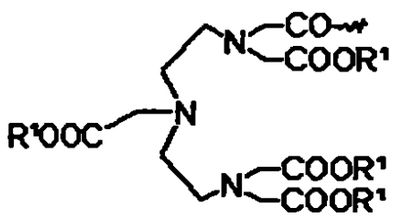
oder der allgemeinen Formel IVd



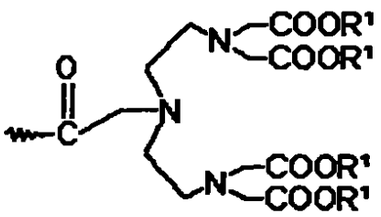
(IVd)

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

oder der allgemeinen Formel VdA oder VdB



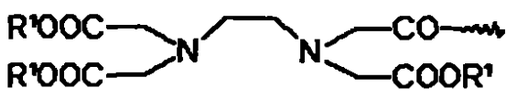
(VdA)



(VdB)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

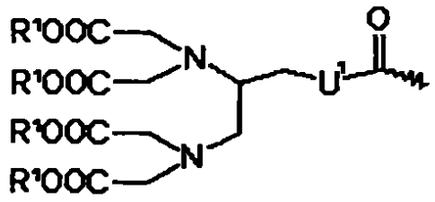
oder der allgemeinen Formel VId



(VId)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIId



(VIId)

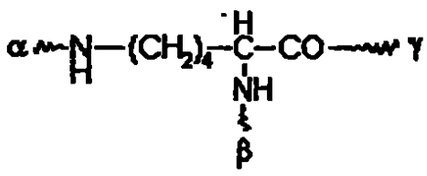
in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat und

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

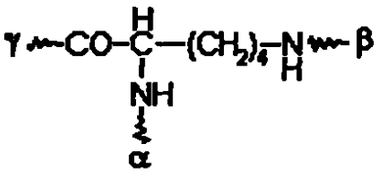
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

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

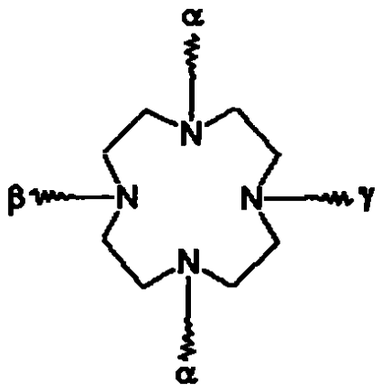
(a)



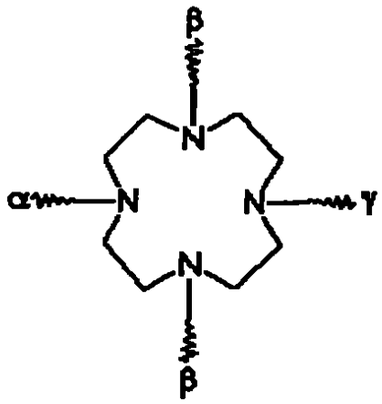
(b)



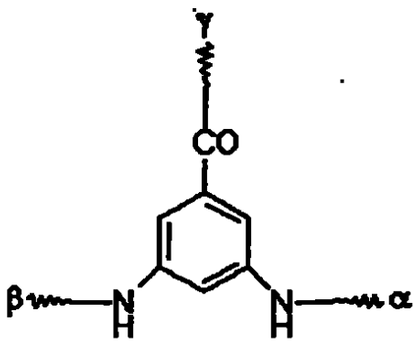
(c)



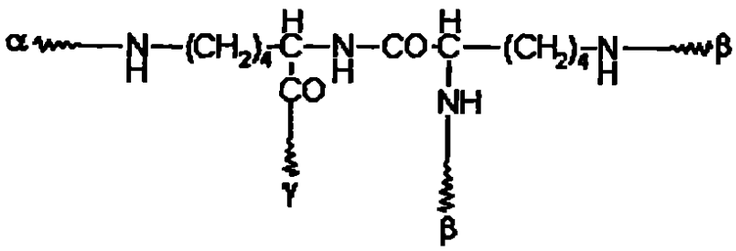
(d)



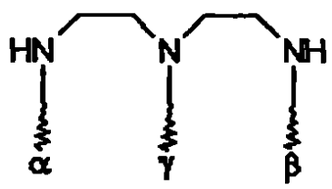
(e)

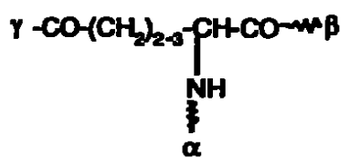
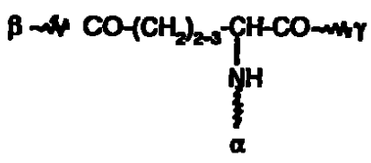


(f)



(g)



(h)  ; (i) 

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

Z für



γ-C(O)$CH_2O(CH_2)_2$-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

R einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemeinen Formeln IId bis VIId darstellt, wobei R^1 hier ein

Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,
und die Reste R^2, R^3, R^4, U und U^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen
oder
den Folsäurerest
oder
eine über –CO- , SO_2- oder eine direkte Bindung an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,
gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 –NHCO-Gruppen, 1-5 –CONH-Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 –NH-Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH_2-Gruppen, 1-2 –COOH-Gruppen, oder 1-2 –SO_3H-Gruppen substituiert sein können
oder
gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5 –COOH-Gruppen, 1-2 SO_3H-Gruppen, 1-5 NH_2-Gruppen, 1-5 C_1-C_4-Alkoxygruppen,
und

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

Da die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt sind, muß das Metallion der signalgebenden Gruppe paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 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.

Bevorzugt sind Mangan(II)-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)-, Gadolinium(III)- und Ytterbium(III)-ionen, insbesondere Dysprosium(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 Id sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdB oder VIId.

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 IId 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 IId kann auch im Ring substituiert sein.

Der polare Rest R in der allgemeinen Formel Id bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform den Komplex K, wobei dieser vorzugsweise neben einem Gd^{3+}- oder Mn^{2+}-Komplex auch ein Ca^{2+}-Komplex sein kann. Besonders bevorzugt sind als polare Reste R die Komplexe K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdA oder VIId. Ganz besonders bevorzugt weisen diese als R^1 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 25, 39 oder 64 auf.

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

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

$-C(O)CH_2OCH(CH_2OCH_2COOH)_2$

$-C(O)-C_6H_3-(m-OCH_2COOH)_2$

$-CO-CH_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$

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

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

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel Id 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 $-C_{14}F_{29}$.

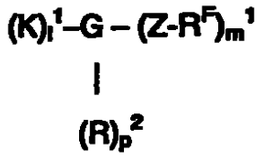
Der mindestens dreifach funktionalisierte Rest G in der allgemeinen Formel Id, der das „Gerüst" darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Lysinrest (a) oder (b).

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



bevorzugt ist.

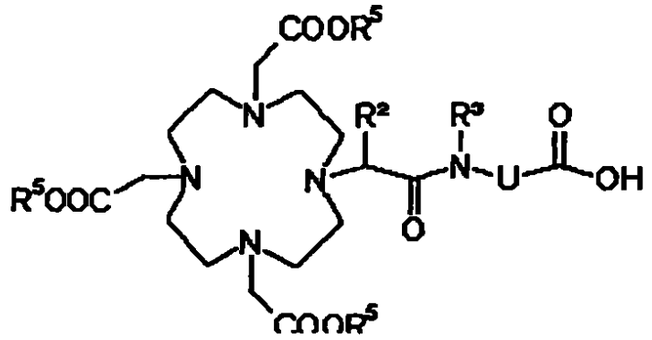
Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id



(Id)

in der K, G, R, Z, R^F, l^1, m^1 und p^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

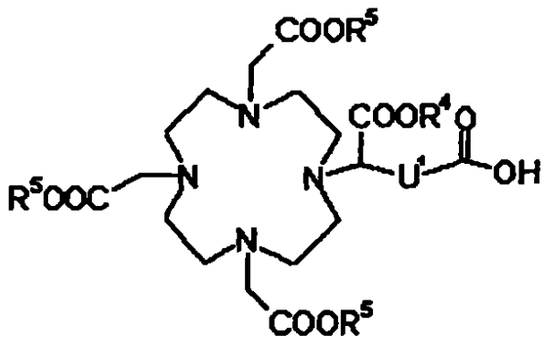
werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIk



(IIk)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R^2, R^3 und U die genannte Bedeutung haben

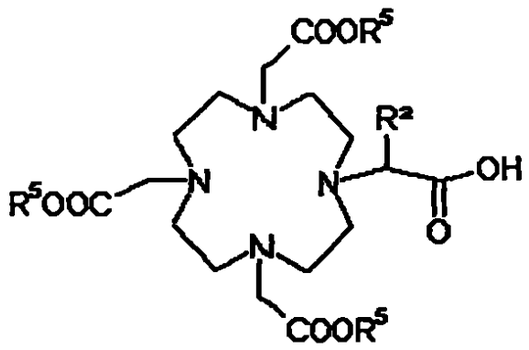
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIk



(IIIk)

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

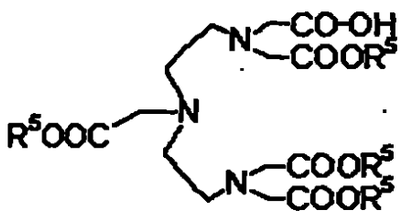
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVk



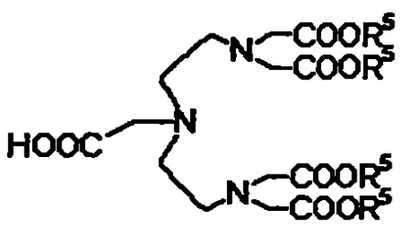
(IVk)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Vk oder Vm



(Vk)



(Vm)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

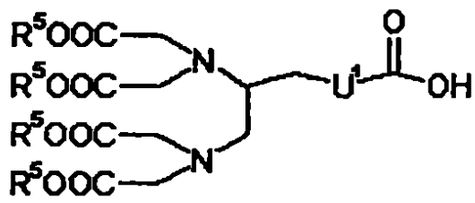
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIk



(VIk)

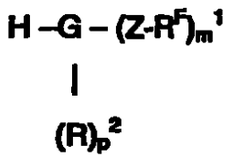
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIk



(VIIk)

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



(VIIId)

in der G, R, Z, R^F, m^1 und p^2 die angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel Id 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 23-29, 42-46 oder 58-70 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 IIk bis VIIk sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt. So ist die Herstellung der Carbonsäuren

der allgemeinen Formel IIk aus DE 196 52 386 bekannt. Die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IVk ist DE 197 28 954 entnehmbar.

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

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

Als ganz besonders bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel Id wird erfindungsgemäß der Metallkomplex XVI der Tab. 1 eingesetzt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung können galenische Formulierungen eingesetzt werden, die paramagnetische und diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen enthalten. Vorzugsweise liegen die paramagnetischen und diamagnetischen Substanzen in einem wässrigen Lösungsmittel gelöst vor.

Als paramagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen können in den Formulierungen erfindungsgemäß alle vorstehend genannten Metallkomplexe der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und/oder Id eingesetzt werden.

Die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen sind solche der allgemeinen Formel XX:

$$R^F - L^2 - B^2 \qquad (XX)$$

worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt, L^2 für einen Linker und B^2 für eine hydrophile Gruppe steht. Der Linker L^2 ist eine direkte Bindung, eine $-SO_2$-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen, welche mit ein oder mehreren –OH, $-COO^-$, $-SO_3$-Gruppen substituiert sein kann und/oder gegebenenfalls ein oder mehrere –O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, $-CONR^9$-, $-NR^9CO$-, $-SO_2$-, $-PO_4^-$-, -NH-, $-NR^9$-Gruppen, einen Arylring oder ein Piperazin enthält, wobei R^9 für einen C_1- bis C_{20}-Alkylrest steht, welcher wiederum ein oder mehrere O-Atome enthalten kann und/oder mit $-COO^-$ oder SO_3-Gruppen substituiert sein kann.

Die hydrophile Gruppe B^2 ist ein Mono- oder Disaccharid, eine oder mehrere benachbarte $-COO^-$ oder $-SO_3^-$-Gruppen, eine Dicarbonsäure, eine Isophthalsäure, eine Picolinsäure, eine Benzolsulfonsäure, eine Tetrahydropyrandicarbonsäure, eine 2,6-Pyridindicarbonsäure, ein quartäres Ammoniumion, eine Aminopolycarbonsäure, eine Aminodipolyethylenglycolsulfonsäure, eine Aminopolyethylenglycolgruppe, eine $SO_2-(CH_2)_2-OH$-Gruppe, eine Polyhydroxyalkylkette mit mindestens zwei Hydroxylgruppen oder eine oder mehrere Polyethylenglycolketten mit mindestens zwei Glycoleinheiten, wobei die Polyethylenglycolketten durch eine –OH oder $-OCH_3$-Gruppe terminiert sind. Derartige Substanzen sind teilweise bereits bekannt, teilweise wurden solche Substanzen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Formulierungen neu synthetisiert. Bekannte perfluoralkylhaltige Substanzen und deren Herstellung werden in den folgenden Publikationen beschrieben:

J. G. Riess, Journal of Drug Targeting, 1994, Vol. 2, pp. 455-468;

J. B. Nivet et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp. 953-960;

M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1994, Vol. 106, No. 10, pp. 1146-1148;

M. Lanier et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 14, pp. 2491-2492;

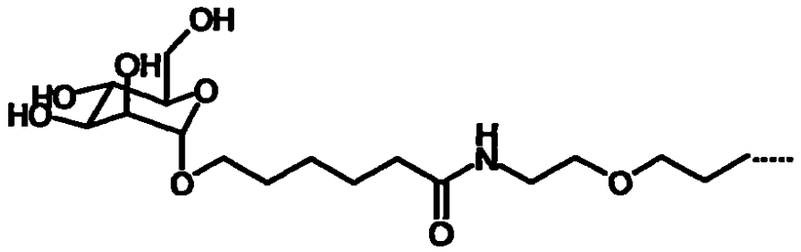
F. Guillod et al., Carbohydrate Research, 1994, Vol. 261, pp. 37-55;

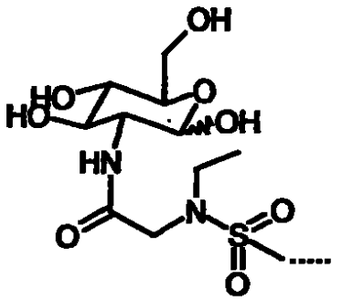
S. Achilefu et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1995, Vol. 70, pp. 19-26;
L. Clary et al., Tetrahedron, 1995, Vol. 51, No. 47, pp. 13073-13088;
F. Szoni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1989, Vol. 42, pp. 59-68;
H. Wu et al., Supramolecular Chemistry, 1994, Vol. 3, pp. 175-180;
F. Guileri et al., Angew. Chem. 1994, Vol. 106, No. 14, pp. 1583-1585;
M.-P. Krafft et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp.545-550;
J. Greiner et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1992, Vol. 56, pp. 285-293;
A. Milius et al., Carbohydrate Research, 1992, Vol. 229, pp. 323-336;
J. Riess et al., Colloids and Surfaces A, 1994, Vol. 84, pp. 33-48;
G. Merhl et al., J. Med. Chem., 1996, Vol. 39, pp. 4483-4488;
V. Cirkva et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 83, pp. 151-158;
A. Ould Amanetoullah et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 84, pp. 149-153;
J. Chen et al., Inorg. Chem., 1996, Vol. 35, pp. 1590-161;
L. Clary et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 4, pp. 539-542;
MM. Chaabouni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1990, Vol. 46, pp. 307-315;
A. Milius et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp.337-344;
M.-P. Krafft et al., New J. Chem., 1990, Vol. 14, pp. 869-875;
J.-B. Nivet et al., New J. Chem., 1994, Vol. 18, pp. 861-869;
C. Santaella et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp.685-692;
C. Santaella et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 399-404;
A.Milius et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 771-773;
F. Szönyi et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1991, Vol. 55, pp. 85-92;
C. Santaella et al., Angew. Chem., 1991, Vol. 103, No. 5, pp. 584-586;
M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1993, Vol. 105, No. 5, pp. 783-785;
EP 0 548 096 B1.

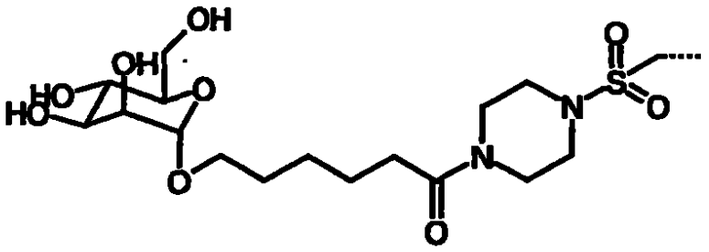
Die Herstellung der neuen perfluoralkylhaltigen Substanzen erfolgt analog der obengenannten literaturbekannten Verbindungen und ist in den Beispielen beschrieben. Es handelt sich dabei um Substanzen der allgemeinen Formel XXI

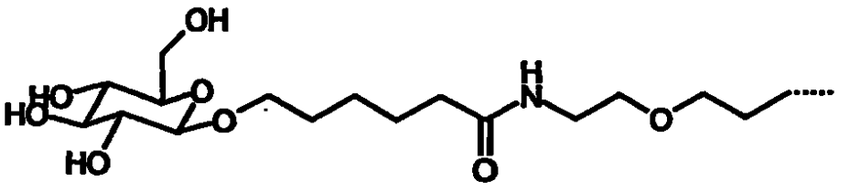
$$R^F - X^1 \qquad \text{(XXI)}$$

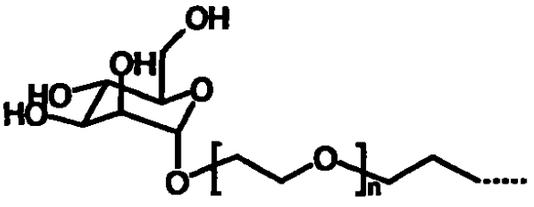
worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und X^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):

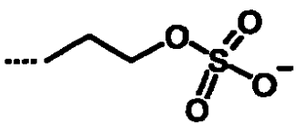


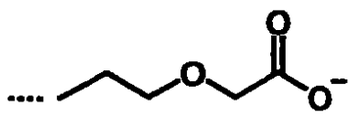


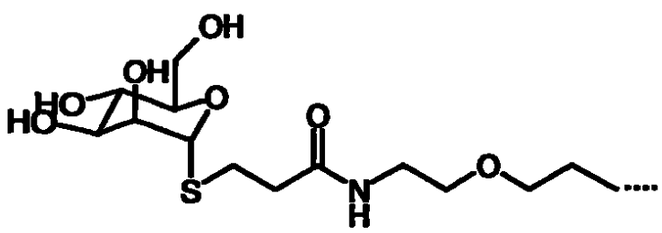


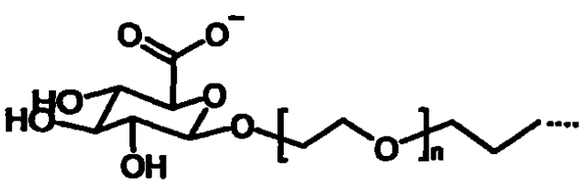


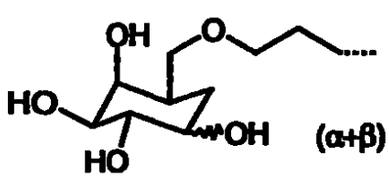


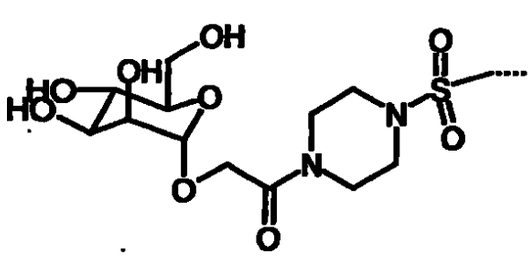


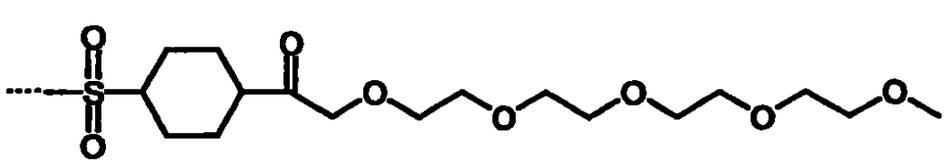


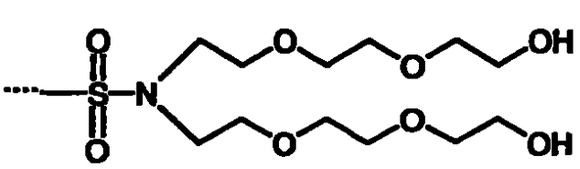


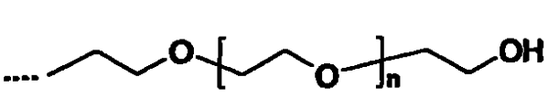


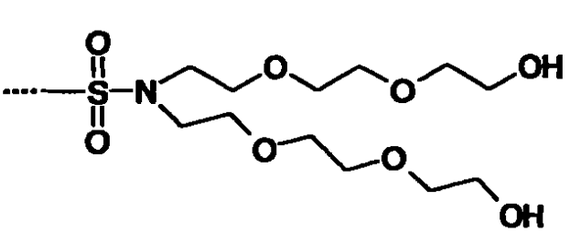

(α+β)

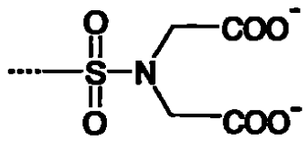


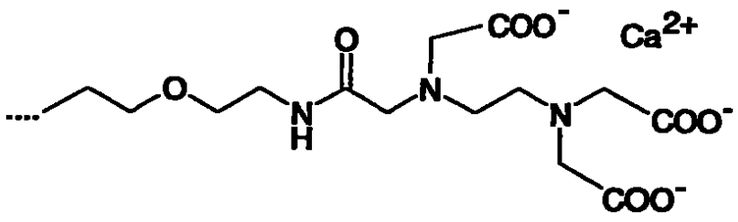


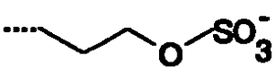


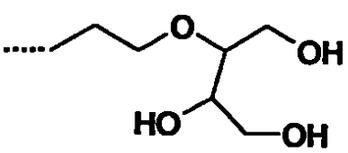


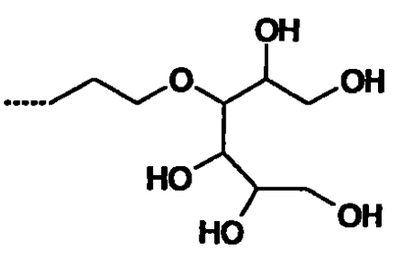


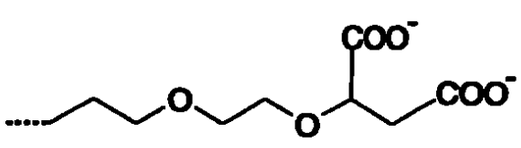


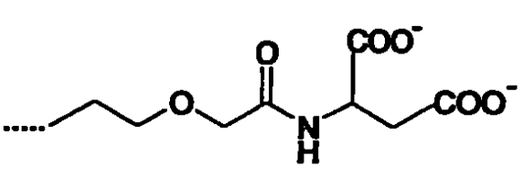


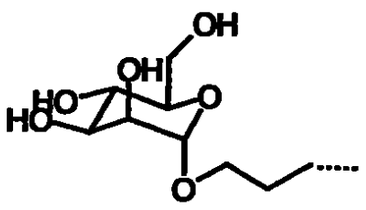


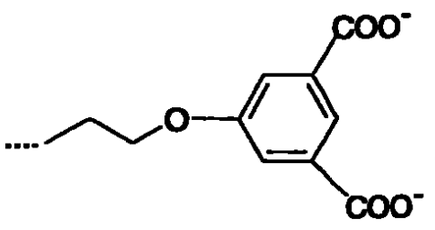












Bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen sind solche mit einem Monosaccharid als hydrophiler Gruppe B^2.

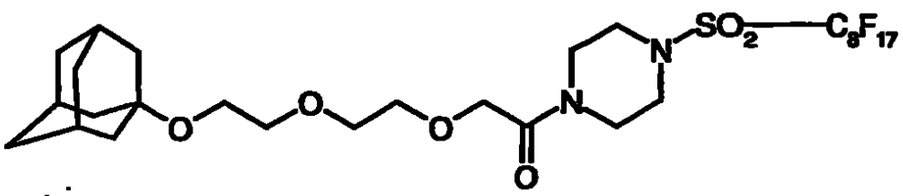
Besonders bevorzugte diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen enthalten einen Perfluoralkylrest R_f mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, einen Linker L^2, welcher eine $-SO_2$-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen darstellt, die wiederum ein oder mehrere -O-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, $-SO_2$-Gruppen oder ein Piperazin enthält, worin R die oben angegebene Bedeutung hat, und ein Monosaccharid als hydrophile Gruppe B^2.

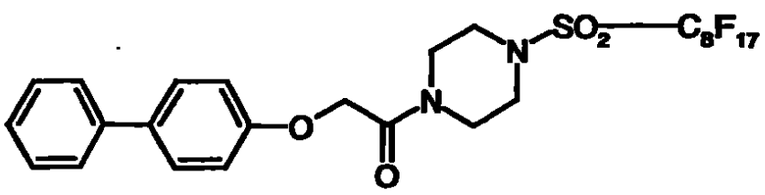
Weitere geeignete diamagnetische perfluoralkylhaltige Verbindungen sind Konjugate aus Cyclodextrin und perfluoralkylhaltigen Verbindungen. Diese Konjugate bestehen aus α-, β- oder γ-Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XXII

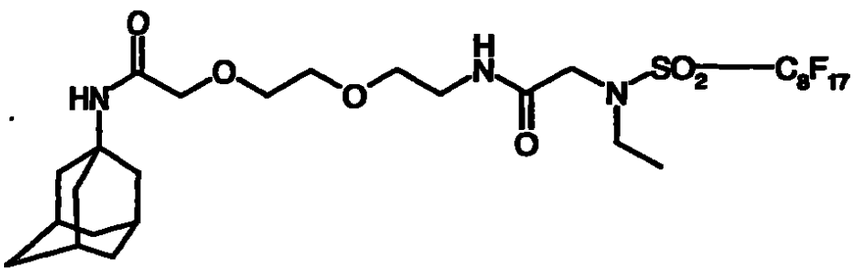
$$A^1\text{-}L^3\text{-}R^F \qquad \text{(XXII)}$$

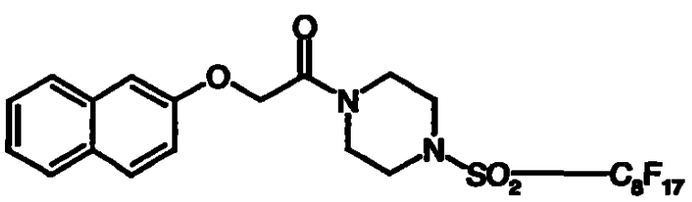
worin A^1 für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L^3 für einen Linker und R^F für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht. Der Linker L^3 ist eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, welche durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, ein oder mehrere CO-, SO_2-, CONH-, NHCO-, CONR-, NRCO-, NH-, NR-Gruppen oder ein Piperazin unterbrochen sein kann, wobei R ein C_1-C_5-Alkylrest ist.

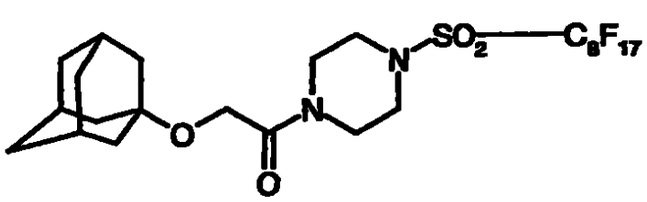
Bevorzugte Verbindungen sind die folgenden Verbindungen:

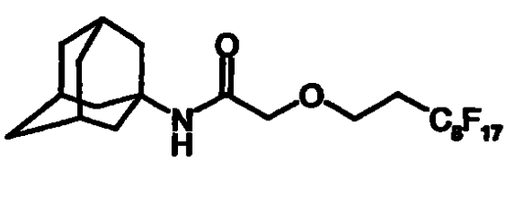


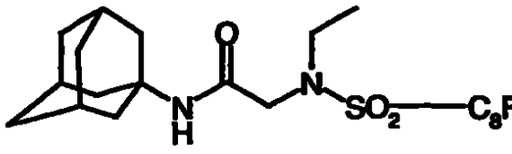


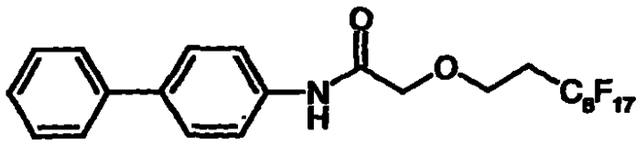


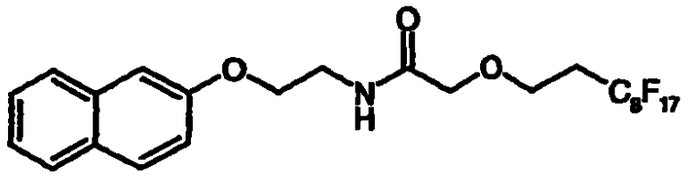












Die galenischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung enthalten die paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen in einem Mischungsverhältnis zwischen 5:95 und 95:5. Bevorzugt sind Mischungsverhältnisse zwischen 40:60 und 60:40 der beiden Substanzen. Beide Substanzen werden in millimolaren Konzentrationen verwendet. Es werden Konzentrationen zwischen 0.5 und 1000 mmol/l Lösungsmittel erreicht. Das Lösungsmittel ist bevorzugt Wasser. Die Metallkonzentration der Formulierungen liegt bevorzugt in einem Bereich von 50 – 250 mmol/l.

Bevorzugt sind Mischungen aus paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen, bei denen die Perfluoralkylketten eine Länge von 6 bis 12 Kohlenstoffatomen haben. Besonders bevorzugt sind Mischungen, bei denen sowohl die paramagnetischen als auch die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen eine Perfluoralkylkette mit 8 Kohlenstoffatomen aufweisen.

Die Herstellung der galenischen Formulierungen erfolgt dadurch, daß die paramagnetischen perfluoralkylhaltigen Verbindungen (Komponente A) und die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen (Komponente B) in Molenbrüchen zwischen 0.05 und 0.95 an Komponente A oder B eingewogen und in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Ein besonders gut geeignetes Lösungsmittel ist Wasser. Dieser Lösung werden dann übliche galenische Zusätze wie z.B. Pufferlösungen und das Ca-Salz des Komplexbildners im Überschuß zugegeben. Bei 10 bis 100°C werden die Lösungen stark gerührt. Alternativ können die Lösungen bei 10 bis 100°C in

einem Ultraschallbad behandelt werden. Eine weitere Alternative besteht darin, daß man die Lösungen mit Mikrowellen behandelt.
Bei Stoffen, die sich als Einzelkomponenten nicht in Wasser lösen, erweist es sich als vorteilhaft, einen Lösungsvermittler wie Alkohol (z.B. Methanol oder Ethanol) oder ein anderes mit Wasser mischbares Lösungsmittel zuzusetzen und dieses dann langsam abzudestillieren. Die Destillation kann unter Vakuum erfolgen. Der Rückstand wird anschließend in Wasser gelöst und die Lösung filtriert. Es ist auch möglich, jede Komponente für sich in jeweils einem Lösungsmittel getrennt zu lösen, dann zusammenzufügen und wie oben weiterzuverfahren. Als vorteilhaft hat es sich erwiesen, eine relativ stark konzentrierte Lösung (> 100 mmol) des Metallkomplexes (Komponente A) vorzulegen und dann Komponente B pur zuzugeben und wie oben erwähnt die Lösung zu Rühren oder mit Ultraschall bzw. Mikrowellen zu behandeln.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass als ganz besonders bevorzugte Verbindungen die in Tabelle 1 aufgeführten Gadoliniumkomplexe I-XVI die erfindungsgemäßen Kriterien erfüllen. Die physikalischen Parameter dieser Metallkomplexe I-XVI sind in Tab. 2 aufgeführt.

Sowohl die erfindungsgemäßen paramagnetischen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id als auch die erfindungsgemäßen Formulierungen aus paramagnetischen und diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen eignen sich in hervorragender Weise als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques, Tumoren und Nekrosen.

Tabelle 1: Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt verwendete Metallkomplexe

Komplex	Literaturstelle, Name
I	WO 97/26017, Beispiel 33f Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-(4-perfluorooctyl-sulfonyl-piperazin-1-yl)-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
II	WO 97/26017, Beispiel 2c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11, 12,12, 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-heptadecafluorheptacecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
III	WO 97/26017, Beispiel 34b Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5,9-dioxo-9-(4-perfluoroctyl)-piperazin-1-yl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7, 10-tetraazacyclododecan
IV	WO 97/26017, Beispiel 1c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluoroctyl-sulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
V	Beispiel 2c, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
VI	WO 97/26017, Beispiel 3c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluortetradecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10- tetraazacyclododecan
VII	Beispiel 5e, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)säure-[N-(3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
VIII	Beispiel 3c vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
IX	Beispiel 6b, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,16-tetraoxa-13-aza-14-oxo-C_{19}-C_{26}-hepta-decafluor)hexacosyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

X	Beispiel 1c, vorliegende Anmeldung 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl]-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
XI	WO 97/26017, Beispiel 32c Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12, 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafluor-nonadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan
XII	WO 97/26017, Beispiel 38d Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluoroctyl-sulfonyl)-tridecyl]-1-4-7-tris(carboxymethyl) 1,4,7,10-tetraazacyclododecan
XIII	WO 97/26017, Beispiel 35d Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluoroctyl-sulfonyl)-8-phenyl-octyl]-1-4-7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan
XIV	WO 99/01161, Beispiel 1g 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-(carboxylatomethyl)-10-[N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl]- 1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan, Gd-Komplex
XV	Beispiel 21f, vorliegende Anmeldung 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-manno-pyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex
XVI	Beispiel 54b, vorliegende Anmeldung 2,6-N,N'-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl-piperazin]-amid, Gd-Komplex

Tabelle 2:

Physikochemische Parameter der erfindungsgemäß verwendeten Komplexe gemäß Tabelle 1

Komplex Nr.	CMC (mol/l)	2 Rh (nm)	R^1 Plasma (l/mmol.s)
I	$1{,}86 \cdot 10^{-5}$	4,6	35,7
II	$2{,}30 \cdot 10^{-5}$	14	33
III	$7{,}06 \cdot 10^{-5}$	3,2	24,9
IV	$1{,}0 \cdot 10^{-5}$	31,5	29,7
V	$3{,}9 \cdot 10^{-5}$	4,4	19,6
VI	$1{,}44 \cdot 10^{-5}$	3,2	27,5
VII	$5{,}20 \cdot 10^{-5}$	3,0	30,3
VIII	$2{,}92 \cdot 10^{-5}$	25	21,2
IX	$2{,}65 \cdot 10^{-5}$	6,0	13,3
X	$7{,}90 \cdot 10^{-5}$	5,4	25,7
XI	$2{,}88 \cdot 10^{-5}$	35,5	24,8
XII	$1{,}07 \cdot 10^{-5}$	7,4	30,5
XIII	$3{,}25 \cdot 10^{-5}$	4,3	34,0
XIV	$8{,}90 \cdot 10^{-4}$	2,2	19,5
XV	$2{,}50 \cdot 10^{-5}$	4,4	15,9
XVI	$3{,}90 \cdot 10^{-5}$	4,9	21,3

CMC: kritische Mizellbildungskonzentration

2 Rh: hydrodynamischer Mizelldurchmesser

R^1: Relaxivity

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(2-methoxy)-ethylamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 4,51 g (60 mmol) 2-Methoxyethylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 30,28 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,10	H 2,44	N 2,42	F 55,76
gef.:	C 30,87	H 2,58	N 2,35	F 55,51

b) N-(2-Methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecylamin

30 g (51,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei

40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 20:1). Ausbeute: 26,93 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31,87	H 2,85	N 2,48	F 57,14
gef.:	C 31,69	H 3,10	N 2,27	F 56,88

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex X)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 15,14 g (81 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,70	H 3,77	N 7,14	F 27,44	Gd 13,36
gef.:	C 34,51	H 3,94	N 7,02	F 27,25	Gd 13,18

Beispiel 2

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecansäure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 5,47 g (60 mmol) 2,3- Dihydroxypropylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol= 15:1) chromatographiert.
Ausbeute: 29,70 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
gef.:	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (48,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1).
Ausbeute: 24,07 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
gef.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
(Metallkomplex V)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,21 g(15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,09 g (85 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 13,19
gef.:	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

Beispiel 3

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,25 g (60 mmol) 5-Hydroxy-3-oxa-pentylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.
Ausbeute: 32,20 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,54	H 2,65	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 31,61	H 2,84	N 2,14	F 52,85

b) N-(5-Hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (49,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand

an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 26,09 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,28	H 3,05	N 2,35	F 54,25
gef.:	C 32,12	H 3,21	N 2,18	F 54,09

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex (Metallkomplex VIII)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,45 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,10 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
gef.:	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

Beispiel 4

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 3,66 g (60 mmol) 2-Aminoethanol und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 28,90 g (89 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 29,75	H 2,14	N 2,48	F 57,14
gef.:	C 29,61	H 2,29	N 2,37	F 57,01

b) N-(2-Hydroxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

28 g (49,54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).
Ausbeute: 25,12 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,50	H 2,56	N 2,54	F 58,59
gef.:	C 30,32	H 2,71	N 2,48	F 58,43

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2-hydroxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,75 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Ausbeute: 16,81 g (91 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers Wassergehalt: 7,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,08	H 3,64	N 7,23	F 27,77	Gd 13,52
gef.:	C 33,91	H 3,82	N 7,14	F 27,58	Gd 13,41

Beispiel 5

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäureamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird bei 0°C Ammoniakgas für ca. 2 Stunden in die Lösung geleitet. Man rührt 4 Stunden bei 0°C nach, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im

Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 27,85 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 27,66	H 1,55	N 2,69	F 61,97
gef.:	C 27,49	H 1,72	N 2,54	F 61,81

b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecylamin, Hydrochlorid

27 g (51,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol/Diethylether um.
Ausbeute: 26,75 g (95 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 26,51	H 2,04	N 2,58	F 59,41	Cl 6,52
gef.:	C 26,37	H 2,21	N 2,46	F 59,25	Cl. 6,38

c) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 26,5 g (48,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 14,8 g (146,2 mmol) Triethylamin, gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft, gibt man bei 0°C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäurechlorid und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man gibt 300 ml 5 % ige aqu. Salzsäure zu und rührt 30 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der

Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton: 20:1).
Ausbeute: 32,03 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,57	H 4,00	N 1,85	F 42,75
gef.:	C 36,46	H 4,12	N 1,76	F 42,53

d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

31 g (41,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 25 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).
Ausbeute: 27,68 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
gef.:	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

e) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadolinium-komplex (Metallkomplex VII)

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,77 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5d zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 18,05 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
gef.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

Beispiel 6

a) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(12-amino-3,6,9-trioxa-dodecyl)-amid]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 14,66 g (60 mmol) 1,12-Diamino-3,6,9-trioxa-dodecan und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/50 ml n-Butanol und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und

an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 12,66 g (69 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 3,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,16	H 4,54	N 8,49	F 27,96	Gd 13,61
gef.:	C 30,02	H 4,68	N 8,35	F 27,81	Gd 13,45

b) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,16-tetraoxa-13-aza-14-oxo-C_{18}-C_{25}-hepta-decafluor)-hexacosyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
(Metallkomplex IX)

11,3 g (21,64 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure, 0,85 g (20 mmol) Lithiumchlorid und 4,95 g (43 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 25 °C in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 6,19 g (30 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 12,5 g (10,82 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a und 3,29 g (32,47 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1300 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 13,01 g (90 % d. Th.)
Wassergehalt: 6,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,86	H 4,30	N 7,34	F 24,17	Gd 11,77
gef.:	C 36,68	H 4,41	N 7,25	F 24,03	Gd 11,55

Beispiel 7

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,63 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,86 g (78 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
gef.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Beispiel 8

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy)-hexylamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 10,87 g (60 mmol) Glucamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 150 ml Dichlormethan/150 Dioxan getropft . Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 8 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 400 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die orga-

nische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 5:1) chromatographiert.
Ausbeute: 30,71 g (78 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,55	H 2,94	N 2,04	F 47,13
gef.:	C 31,44	H 3,09	N 1,97	F 47,01

b) N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (43,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 48 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 500 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 500 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 15 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 5 mal mit je 400 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 3:1).
Ausbeute: 19,69 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,20	H 3,30	N 2,09	F 48,11
gef.:	C 32,05	H 3,43	N 1,97	F 47,93

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-2,3,5,6-penthydroxy)-hexyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 15,88 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,10 g (79 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,64	H 3,93	N 6,55	F 25,17	Gd 12,26
gef.:	C 34,49	H 4,13	N 6,48	F 25,03	Gd 12,11

Beispiel 9

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-yl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 9,67 g (60 mmol) 5-Amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepan-6-ol und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft . Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml Wasser zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.
Ausbeute: 27,62 g (85 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,30	H 3,03	N 2,11	F 48,54
gef.:	C 34,15	H 3,19	N 2,04	F 48,37

b) N-(1-Hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

27 g (40,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 26 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 20 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 6 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 5 mal mit je 250 ml Chloroform. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 6:1). Ausbeute: 20,09 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,44	H 2,97	N 2,29	F 52,83
gef.:	C 31,26	H 3,11	N 2,18	F 52,67

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,71 g (15,88 mmol) der Titelverbin-

dung aus Beispiel 9b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 13,40 g (69 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 9,1 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,37	H 3,79	N 6,87	F 24,41	Gd 12,86
gef.:	C 34,18	H 3,95	N 6,71	F 24,25	Gd 12,70

Beispiel 10

a) Perfluoroctylsulfonsäure-N-[(2-benzyloxycarbonylamino)-ethyl]-amid

40 g (173,4 mmol) 1-Benzyloxycarbonylamino-2-aminoethan, Hydrochlorid, 87,1 g (173,4 mmol) Perfluoroctylsulfofluorid und 35,42 g (350 mmol) Triethylamin werden 10 Stunden auf 80°C erwärmt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und gibt direkt auf eine Kieselgelsäule zur chromatographischen Aufreinigung (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1).
Ausbeute: 42,22 g (36 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,97	H 1,94	N 4,14	F 47,75	S 4,74
gef.:	C 31,83	H 2,11	N 4,03	F 47,63	S 4,63

b) Perfluoroctylsulfonsäure-N-[(2-amino)-ethyl]-amid

30 g (44,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a werden in 300 ml Methanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man

hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 24.05 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 22,15	H 1,30	N 5,17	F 59,57
gef.:	C 22,04	H 1,41	N 5,05	F 59,62

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(2-perfluoroctylsulfonylamino)-ethyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,61 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 15,76 g (86 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,5 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 30,19	H 3,06	N 8,50	F 27,99	Gd 13,63	S 2,78
gef.:	C 30,03	H 3,18	N 8,41	F 27,81	Gd 13,50	S 2,61

Beispiel 11

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-benzyloxy-carboxylamino-ethyl]-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 13,84 g (60 mmol) 1-Benzyloxycarbonylamin-2-amino-ethan, Hydrochlorid und 12,14 g (120 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 33,30 g (83 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,84	H 2,74	N 4,01	F 46,25
gef.:	C 37,67	H 2,89	N 3,88	F 46,11

b) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-[(2-amino)-ethyl]-amid

30 g (42,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a werden in 500 ml Methanol gelöst und 5 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 24,24 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 29,80	H 2,32	N 4,96	F 57,24
gef.:	C 29,67	H 2,41	N 4,88	F 57,15

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[3-aza-6-oxa-4-oxo-(C_8-C_{16}-heptadecafluor)-hexadecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,96 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b und 2,02 g (20 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 15,31 g (82 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,71	H 3,51	N 8,34	F 27,46	Gd 13,37
gef.:	C 33,61	H 3,63	N 8,17	F 27,31	Gd 13,20

Beispiel 12

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure-N-[(2-hydroxy)-ethyl]-amid

Zu 24,25 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 3,66 g (60 mmol) Ethanolamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische

Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 24,86 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,98	H 2,60	N 3,01	F 53,09
gef.:	C 30,71	H 2,81	N 2,87	F 52,82

b) N-(2-Hydroxyethyl)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecyl)-amin

24 g (51,59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 12 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 20,95 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,94	H 3,13	N 3,10	F 54,73
gef.:	C 31,71	H 3,31	N 3,01	F 54,58

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(2-hydroxy)-ethyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H—3oxa)-perfluorundecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 8,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 14,01 g (83 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers
Elementaranalyse:

ber.:	C 35,03	H 3,98	N 7,91	F 23,24	Gd 14,79
gef.:	C 34,85	H 4,19	N 7,75	F 23,05	Gd 14,58

Beispiel 13

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecyl)-amid

Zu 24,25 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 12,44 g (60 mmol) 3,6,9,12-Tetraoxa-tridecylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.
Ausbeute: 31,61 g (90 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,33	H 4,29	N 2,29	F 40,40
gef.:	C 37,15	H 4,41	N 2,12	F 40,18

b) N-(3,6,9,12-Tetraoxatridecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorundecyl)-amin

31 g (50,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 32 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 28,17 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,20	H 4,72	N 2,34	F 41,34
gef.:	C 38,05	H 4,83	N 2,40	F 41,50

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(3,6,9,12-tetraoxa)-tridecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluorundecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,49 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer

Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,13 g (84 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,75	H 4,67	N 6,95	F 20,43	Gd 13,01
gef.:	C 37,91	H 4,81	N 6,83	F 20,60	Gd 13,15

Beispiel 14

a) 2-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amino-essigsäure-t.butylester

Zu 32,0 g (58,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 24,89 g (180 mmol) Kaliumcarbonat in 300 ml Acetonitril tropft man bei 50 °C 6,523 g (40 mmol) Bromessigsäure-t.butylester zu und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Man gibt 300 ml Dichlormethan zu, filtriert von den ausgefallenen Salzen ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 28,11 g (57 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,80	H 3,24	N 2,25	F 51,98
gef.:	C 34,98	H 3,31	N 2,20	F 52,16

b) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(t.butyloxycarbonylmethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,87 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,64 g (85 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,04	H 3,92	N 6,82	F 26,19	Gd 12,72
gef.:	C 35,92	H 3,83	N 6,91	F 26,29	Gd 12,84

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(carboxymethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan- Gadoliniumkomplex

10 g (8,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Ausbeute: 10,48 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,06	H 3,28	N 7,01	F 26,94	Gd 13,12	Na 1,92
gef.:	C 33,19	H 3,40	N 7,20	F 27,14	Gd 13,25	Na 2,00

Beispiel 15

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2-hydroxyethyl)-amid

Zu 32 g (56,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a gibt man 2,96 g (74 mmol) Natriumhydrid (aus 60 % Natriumhydrid in Parafinöl) in 300 ml Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Man tropft 7,67 g (74 mmol) Bromessigsäure-t.butylester, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, zu und rührt 5 Stunden bei 50 °C. Man gibt 50 ml Methanol zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan(/2-Propanol= 20:1). Ausbeute: 23,46 g (61 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,36	H 3,26	N 2,06	F 47,54
gef.:	C 35,52	H 3,40	N 2,17	F 47,40

b) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-N-[4-t.butyloxycarbonyl-3-oxa)-butyl]-amin

35,0 g (51,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 31,88 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,10	H 3,64	N 2,11	F 48,54
gef.:	C 35,90	H 3,75	N 2,20	F 48,71

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-[(4-t.butyloxycarbonyl-3-oxa)-butyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 10,57 g (15,88 mmol) der

Titelverbindung aus Beispiel 15b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,63 g (82 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,68	H 4,10	N 6,58	F 25,29	Gd 12,31
gef.:	C 36,81	H 4,20	N 6,41	F 25,40	Gd 12,19

d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(4-carboxy-3-oxa)-butyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

12 g (9,40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15c werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.
Ausbeute: 11,41 g (92 % d. Th.)
Wassergehalt: 5,8 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,82	H 3,49	N 6,76	F 25,98	Gd 12,65	Na 1,85
gef.:	C 33,95	H 3,60	N 6,88	F 26,15	Gd 12,49	Na 1,93

Beispiel 16

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 32,62 g (60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.
Ausbeute: 52,87 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,50	H 1,49	N 1,38	F 63,87
gef.:	C 28,65	H 1,61	N 1,50	F 64,01

b) N-Bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amin

52 g (51,42 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a werden in 500 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/70 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 400 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 47,18 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,90	H 1,72	N 1,40	F 64,77
gef.:	C 30,03	H 1,81	N 1,55	F 65,00

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbo-amoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 15,84 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 20,95 g (82 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,10	H 2,82	N 5,22	F 40,14	Gd 9,77
gef.:	C 29,87	H 2,91	N 5,09	F 40,28	Gd 9,98

Beispiel 17

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

Zu 32 g (52,52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a gibt man 2,80 g (70 mmol) Natriumhydrid (aus 60 % Natriumhydrid in Parafinöl) in 300 ml Tetra-

hydrofuran und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Man tropft 9,68 g (70 mmol) Bromessigsäure-t.butylester gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 5 Stunden bei 50 °C. Man gibt 50 ml Methanol zu und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1). Ausbeute: 19,31 g (59 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,76	H 2,91	N 2,25	F 51,82
gef.:	C 32,98	H 2,99	N 2,36	F 51,98

b) N-(3,6-Dioxa-heptyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

32 g (51,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1). Ausbeute: 28,47 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,51	H 3,31	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 33,63	H 3,41	N 2,21	F 52,87

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(3,6-dioxa)-heptyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarbo-amoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,68 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,09 g (83 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,41	H 3,96	N 6,88	F 26,45	Gd 12,88
gef.:	C 35,57	H 4,11	N 6,72	F 26,58	Gd 12,97

Beispiel 18

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(hexyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,07 g (60 mmol) nHexylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 30,95 g (89 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,72	H 3,33	N 2,31	F 53,35
gef.:	C 35,60	H 3,45	N 2,43	F 53,63

b) N-(Hexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

31 g (51,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1). Ausbeute: 28,16 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,56	H 3,75	N 2,37	F 54,62
gef.:	C 36,40	H 3,82	N 2,27	F 54,81

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(hexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 10,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an

Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 16,29 g (84 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,94	H 4,19	N 6,99	F 26,85	Gd 13,07
gef.:	C 37,18	H 4,31	N 7,18	F 26,67	Gd 13,19

Beispiel 19

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-[(10-t.butyloxycarbonyl)-decyl]-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 15,45 g (60 mmol) 11-Amino-undecansäure-t.butylester und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan, getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 42,04 g (92 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,58	H 4,76	N 1,84	F 42,41
gef.:	C 42,74	H 4,90	N 1,73	F 42,61

b) N-(10-t.Butyloxycarbonyl-decyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

39 g (51,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/70 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 350 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1). Ausbeute: 34,84 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 43,38	H 5,12	N 1,87	F 43,20
gef.:	C 43,22	H 5,23	N 1,96	F 43,33

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(10-t.butyloxycarbonyl)-decyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl]-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,87 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 17,92 g (83 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,65	H 4,89	N 6,18	F 23,76	Gd 11,57
gef.:	C 40,81	H 4,99	N 6,32	F 23,94	Gd 11,73

d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(10-carboxy)-decyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex, Natriumsalz

12 g (8,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19c werden in 50 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser). Nach dem Eindampfen der produkthaltigen Fraktionen wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,2 gestellt. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.
Ausbeute: 12,48 g (92 % d. Th.)
Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,07	H 4,34	N 6,34	F 24,37	Gd 11,87	Na 1,73
gef.:	C 37,89	H 4,44	N 6,22	F 24,51	Gd 12,01	Na 1,80

Beispiel 20

a) 15-Benzyl-3,6,9,12,15-Pentaoxa-hexadecylsäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 19,67 g (57,45 mmol) 15-Benzyl-3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecylsäure in 250 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 32,62 g (60 mmol) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecylamin, Hydrochlorid und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu.

Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.
Ausbeute: 44,91 g (94 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 41,89	H 4,12	N 1,68	F 38,84
gef.:	C 42,02	H 4,25	N 1,63	F 39,07

b) N-15-Benzyl-3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3oxa)-perfluortridecyl)-amin

43 g (51,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a)werden in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 350 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 400 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).
Ausbeute: 39,32 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,60	H 4,12	N 1,68	F 38,84
gef.:	C 42,45	H 4,23	N 1,57	F 38,99

c) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(15-benzyl-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,

5H-3-oxa)- tridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 12,98 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b) zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).
Ausbeute: 18,84 g (83 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,34	H 4,51	N 5,88	F 22,60	Gd 11,00
gef.:	C 40,50	H 4,62	N 5,76	F 22,73	Gd 11,16

d) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-(14-hydroxy -3,6,9,12-tetraoxa)-tetradecyl-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)- perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

12 g (8,40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c werden in 150 ml Methanol gelöst und 1,0 g Palladiumkatalysator (10 % Pd/C) zugegeben, man hydriert über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert zum Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein.
Ausbeute: 10,13 g (95 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,80	H 4,61	N 1,10	F 25,45	Gd 12,39
gef.:	C 38,87	H 4,73	N 1,20	F 25,58	Gd 12,50

Beispiel 21

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 kristallienen 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 21a) 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 21b) 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 21c), 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 21d) 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 (Metallkomplex XV)

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) , 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 22

a) 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 21e) , 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 23

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 23a) , 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 23b) 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 23d) 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 23c) 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 23d) 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 21e) , 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 23e) 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 3,8	N 6,80	S 2,03	F 19,75	Gd 9,57

Beispiel 24

a) 6-N-[1,4,7-Tris(t butyloxycarbonylmethyl)-10-carboxymethyl-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 , 24,0 g (26,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) und 3,01 g (26,19 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 150 ml Dimethylformaid 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 24a) 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 25

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 21e), 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 25a) 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 26

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 21c), 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 21d) 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 26b) , 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-10-(pentanoyl-3-aza-4oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

60,0 g (31,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26c) 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 27

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 27a) 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 27b 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 27c), 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 28

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 27a) , 5,71 g (49,61 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 4,24 g (100 mmol) Lithiumchlorid und 31,24 g (49,61 mmol) und 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(pentanoyl-3-aza-oxo-5-methyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, 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)-10 –[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetra-azacyclododecan, Gd-Komplex]]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

60,0 g (37,05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28a) 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 28b) , 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 28c) 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 29

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-(4perfluoroctylsulfonyl) –piperazin] – amid

Zu 27,5 g (30,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21e) , 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-] – 2-N-(1-O-α-D- carboxymethyl – mannopyranose) –L-lysin – [1-(4-perfluoroctylsulfonyl) –piperazin] – amid , Mn-Komplex, Natriumsalz

10 g (8,397 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 29a) 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 30

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 21a) als α, β-Anomerengemisch 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/ Essigsäure-ethylester 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 30b) 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 derselbigen 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 30c) 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 21c) , 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]-ami

In 800 ml Ethanol werden 120,0 g (81,77 mmol) der unter 30d) 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 30e) 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 30e), 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 31

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, Natriumsalz

Eine gerührte Suspension von 5,0 g (9.06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23e) 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 10Ae) 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 Lyophillsat 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 32

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-Bisbenzyloxycarbonylamino-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) Chlorameisensäure-isobutylester 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-oxo-perfluor-tridecan 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 32a) 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 32b) 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 Essigsäureethylester 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 32b) 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 32b) beschrieben, liefert die Hydrogenolyse von 12,0 g (9,70 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 32c), 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 3,28N 4,88		F 37,49
gef.:	C 37,32	H 3,17N 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 32d)) des unter Beispiel 23Ae) 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 32d), 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 6,3 1	F 20,73	Gd 10.11	Na 1,42

Beispiel 33

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 33a) 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 Molquivalente bezogen auf eingesetzte Carbonsäure) der unter Beispiel 33b) 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 33b) 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 33b) beschrieben, liefert die Hydrogenolyse von 6,4 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 33c), 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 33d)) 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 13Ad), 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 34

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 21a) 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 34a) 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 34b) 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 34e) 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 34d) 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 34e) 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 35

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 35e) , 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 30c) 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 35a) , 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-a-D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 150 ml Ethanol werden 17,0 g (9,75 mmol) der unter 34b) 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	F8,97	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 35c) 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 34c), 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.:	C58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

Beispiel 36

a) 1,7-Bis (benzyloxycarbonyl)- 4-[3-(oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-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, daß 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 35a) 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 36a) 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

c) 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 33d)] 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 36b), 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 37

a) 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, 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

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 37a) 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 Realdionsgemisch 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

c) 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 37b) 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

d) 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 37c) 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

e) 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 37d) 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 1,98

f) 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 37e) 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. 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 37f) 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 7,42N 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

i) 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 37h) 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 37i) 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, daß 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 37g) 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 37j) 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 37k)) 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 37k), 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 38

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 Magnesium-sulfat 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 37e) für die Synthese der dort relevanten Titelverbindung beschrieben, führt die Methylesterverseifung von 15 g (11,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38a) 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 38b) 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. 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 38c) 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 21c)) , 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 38d) 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 38e) 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 38e), 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 niedermolekülaren 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 39

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 39g) , 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 39a) , 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 39b) 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 39c) 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 Dünnschichtchromatographische 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)-Kationenaustauscherharz 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 Anomerlezentrum 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

Amid-Konjugat des 1,4,7,10-tetraazacyclododecans mit[1,7-Bis-[Gadoliniumkomplex von 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure] ; 3-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-thio-α-D-mannopyranosyl)-propionsäure

2,48 g [(3,94 mmol); 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente 39d)] 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 19Ad), 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 39f) 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 40

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 ` ässt 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 40a) 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, ` äss 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 40b) 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 Essigsäure-ethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter Natrium-hydrogencarbonatlösung 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 40c) 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

tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]]-amid, Gd-Komplex

7,48 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 40e) 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	N7,42	F 21,49	Gd 10.48	S 2,09

Beispiel 41

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 30c) beschriebenen 5-(Carboxy)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosids,1,3 g (8,0 mmol) 1-Hydroxy-benzotriazol und 2,6 g (8,0 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-

uronium 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 40b) 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 41a) 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 41b) 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 41c) 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 41c) 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 42

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 "Tyr-EDTA-Carbonsäure" 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 30e) 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 42a) 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(carboxylatomethyl)-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 42b) 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	F22,25	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 43

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 Rühren 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 43b) 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 43b) , 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 rganische 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 43c) 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 43d) 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 44

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-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 35a) 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 ` ässt 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 44a) 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 44b)] 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 44b), 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 45

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 35a) 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 37e) , 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 45a) 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 45b)] 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 45b), 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 46

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 5,03g (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 46a) 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 42b) und 3,60 g (35,60 mmol) Triethylamin,in 200 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 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 46c) 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 46d) 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 46e)] 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 46e), 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	F20,72	Gd 10,09	S 4,11
gef.: C 35,50	H 4,01	N 8,12	F 20,6	Gd 10,13	S 4,14

Beispiel 47

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 21c), 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 47a) 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 47b)] 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 47b), 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 48

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

In 100 ml Ethanol werden 10,0 g (11,46 mmol) der unter 21b) 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 48a) 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 37c) 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 48b) 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 48c) 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 48d)] 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 48d), 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 Ultrafiltrationsmembran (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 49

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 35a) 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 37e) , 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 49a) 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 49b)] 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 49b), 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 50

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 50a) 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 50b) 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 50c) 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 50d)] 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 Titelverbindung 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 51

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 21c) 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, C1. (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 51a) 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 51b)] 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 31Ab), 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 Ultrafiltrationsmembran (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 52

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

Zu 125 g (332 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52a) und 188,7g (332 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 800 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol =20:1) Ausbeute: 286 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

In eine Lösung aus 280 g (302,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52b) in 2000 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C).
Ausbeute : 243,5 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) und 7,10 g (70 mmol) Triethylamin, gelöst in 350 ml Dichlormethan, tropft man bei 0° C eine Lösung aus 19,93 g (70 mmol) 3,6,9,12,15 Pentaoxahexadecansäurechlorid [dargestellt nach Liebigs Ann. Chem. (1980), (6), 852-62] in 50 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Aceton = 15:1

Ausbeute: 53,7 g (93% der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

20 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52e), 2,79 g (24,25 mmol) N- Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]-pentansäure]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex
werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chomatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).Ausbeute: 28,21 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 53

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

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52e) , 14,88 g (24,08 mmol) 3,9- bis (t butyloxycarbonylmethyl – 3,6,9 – triazaundecan – 1,11 – dicarbonsäure – bis (t butylester) und 2,77 g (24,08 mmol) N – Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chomatographiert am Kieselgel (Laufmittel: = Dichlormethan / Ethanol = 20:1).

Ausbeute: 31,61 g (91% der Theorie) eines zähen öls.

Elementaranalyse :

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

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

30 g (20,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 53a) werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf und stellt mit 10% iger aqu. NaOH auf einen pH Wert von 2,5. Anschließend gibt man 3,77 g (10,4 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt 3 Stunden bei 60° C. Man läßt auf Raumtemperatur kommen und stellt mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel RP-18 aufgereinigt. (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).
Ausbeute: 19,18 g (67% der Theorie (eines farblosen, amorphen Feststoffs.
Wassergehalt 9,8 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 54

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

20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 4 g Palladium- Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 16,77 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse :

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

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

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

Wassergehalt : 11,3 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 55

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

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

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

Elementaranalyse :

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

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

Zu 285 g (1,13 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 55a), gelöst, in 2000 ml Tetrachlorkohlenstoff, gibt man 201 g (1,13 mol) N-Bromsuccinimid und 100 mg Dibenzylperoxid und kocht 8 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das ausgefallene Succinimid ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel:-n-Hexan / Aceton = 15:1).

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

Elementaranalyse :

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

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

Zu 603 g (3,5 mol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan in 6000 ml Chloroform gibt man 350 g (1,057 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 55b) und rührt über

Nacht bei Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit 3000 ml Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion (3d) eingesetzt.

Ausbeute: 448 g (quantitativ) eines zähen Öls.

Elementaranalyse :

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

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

445 g (. 1,053 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 55c) und 496 g (5,27 mol) Chloressigsäure werden in in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30% iger aqu.Natronlauge auf einen pH Wert von 10. Man erhitzt auf 70° C und hält den pH-Wert durch Zugabe von 30% iger aqu.Natronlauge auf pH 10. Man rührt 8 Stunden bei 70° C. Man stellt anschließend auf einen pH Wert von 13 und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz.Salzsäure auf einen pH Wert von 1 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt. Man filtriert vom ausgefallenem Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an Kieselgel
RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 403 g (69 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 10,2 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber.	C 51,98	H 6,18	N 10,10

gef.	C 51,80	H 6,31	N 10,01

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

Zu 400 g (721,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 55d) 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	Gd 22,19	N 7,98
gef.	C 40,51	H 4,52	Gd 22,05	N 8,03

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

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

Ausbeute: 21,02 g (69% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,2 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz

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

Beispiel 56

a) 2,6-N,N´ – Bis [6-carbonylmethyl-3,9-bis (t butyloxycarbonylmethyl) 3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis (t butylester)]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 10 g (14,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 54a), 18,53 g (30 mmol) 3,9-Bis(t butyloxycarbonylmethyl) –6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecan - 1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester) und 3,45 g (30 mol) N-Hydroxysuccinimid gelöst in 150ml Dimethylformamid gibt man bei 0° C 10,32 g (50 mmol) N,N Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol = 20:1)
Ausbeute: 19,60 g (72 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse

ber.	C	49,41	H	6,75	F	17,03	N	7,39	S	1,69

gef.	C 49,35	H 6,82	F16,92	N 7,32	S 1,62

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

15 g (7,91mol) der Titelverbindung aus Beispiel 56a) werden in 50 ml Chloroform gelöst und 200 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Man rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 150 ml Wasser gelöst. Man gibt 2,87g (7,91 mmol) Gadoliniumoxid zu und rührt
5 Stunden bei 80° C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 2N Natronlauge auf pH 7,4. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und an RP-18 gereinigt (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) Ausbeute: 8,11 g (57% der Theorie) eines farblosen amorphen Feststoffs. Wassergehalt: 9,6%

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 57

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[6-carboxylmethyl-3,9-bis(t butyloxycarbonylmethyl)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarbonsäure-bis(t butylester)]-lysin-[1(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c), 14,88 g (24,08 mmol) 3,9-Bis(t butyloxycarbonylmethyl) –6-carboxymethyl-3,6,9-

triazaun-decan-1,11-dicarbonsäure-bis (t butylester) und 2,88 g (25mol) N-Hydroxysuccinimid gelöst in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0° C 8,25 g 40 mol)N,N-Dicyclo- hexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenem Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: Dichlor-Methan / Ethanol = 20:1). Ausbeute: 27,21 g (79 % der Theorie) eines zähen Öls

Elementaranalyse :

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

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

25 g (17,48 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 57a) werden in 350 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium -Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 22,66 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse :

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

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

20 g (15,43 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 57b), 1,78 g (15,43 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1,48 g (35 mmol) Lithiumchlorid und 9,72 g (15,43 mmol)1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4oxo-5methyl-5yl)-pentansäure-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex
werden unter leichter Erwärmung in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 5,16 g (25 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur . Man gießt die Lösung in 2500 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wir abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute: 22,94 g (78 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 7,9 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

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

20 g (10,49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 57c) werden in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man rührt 60 Minuten bei Raumtemperatur. Es wird im

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

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

Wassergehalt: 10,2 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 58

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

100 g (376,2 mmol) 1,2-Di-O-benzyl-glycerin [hergestellt nach Chem. Phys. Lipids (1987) , 43(2), 113-277] und 5g Tetrabutylammoniumhdrogensulfat werden in einer Mischung aus 400 ml Toluol und 200 ml 50 % iger aqu.Natronlauge gelöst. Bei 0° C tropft man über 30 Minuten 78g (400 mmol) 2-Bromessigsäure-t butylester zu und rührt anschließend 3 Stunden bei 0° C. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel: N-Hexan / Aceton=20:1).

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

Elementaranalyse:

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

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

130 g (336,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 58a) werden in 200 ml Dichlormethan gelöst und bei 0° C 100 ml Trifluoressigsäure zugesetzt. Man rührt 4 Stunden bei Raumtemperatur und dampft anschließend zur Trockene ein. Der Rückstand wird aus Pentan / Diethylether kristallisiert.
Ausbeute: 102,2 g (92 % der Theorie) eines wachsartigen Feststoff

Elementaranalyse:

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

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

50 g (60,20 m mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) 6,93 g (60,20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5,09 g (120 mmol) Lithiumchlorid und 37,91 g (60,20 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl), Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 20,63 g (100 mmol) N,N- Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 75,53 g (87 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs. Wassergehalt: 10,1 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

d) 2-N-[1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclod0decan-10-(pentanoyl- 3aza-4-oxo-5methyl-5yl]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-komplex

70 g (48,53 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 58c) werden in 500 ml Wasser/100ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum z.. Trockene ein
Ausbeute: 63,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt : 9,8 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

ber.	C 37,48	H 3,84	F 22,39	Gd 10,90	N 8,74	S 2.22	
gef	C 37,39	H 4,03	F 22,31	Gd 10,78	N 8,65	S 2.20	

e) 6-N-[5,6-Bis (benzyloxy)-3-oxahexanoyl]-2-N-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-1,4,710-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3aza-4-oxo-5-methyl-5yl)] -lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

10 g (7,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 58d), 3,30 g (10 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b, 0,85 g (20 mmol) Lithiumchlorid und 1,15 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden unter leichter Erwärmung in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 3,10 g (15mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 8 Stunden bei Raumtemperatur. Die

Reaktionslösung wird in 2000 ml Aceton gegossen und der ausgefallene Niederschlag isoliert. Die Titelverbindung wird an Kieselgel RP-18 aufgereinigt (Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute: 11,14 g (90 % der Theorie) eines farblosen, amorphen Feststoffs.
Wassergehalt: 4,3 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

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

10g (6,17 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 58e) werden in 200 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 8,89 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 3,1 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 59

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

Zu einer Lösung aus 20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c), 9,91 g (30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b und 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 100 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 9,28 g (45 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlor-methan / Ethanol = 20:1) Ausbeute:24,50 g (89 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

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

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

20 g (17,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52d) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 5 g Palladium -Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 17,65 g (quantitativ) eines farblosen Feststoff.

Elementaranalyse:

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

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

15 g (14,87 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 59b) 1,73 g (15 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1,27 g (30 mmol.) Lithiumchlorid und 9,48 g (15 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-pentansäure – 1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-komplex werden unter leichter Erwärmung in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 5,16 g (25 mol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur.Man gießt die Lösung in 1500 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallenen Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute: 19,28 g (80 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 10,3 %
Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 60

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[2,6-N,N´-bis(benzyloxycarbonyl)-lysyl]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) und 2,53 g (25 mmol) Triethylamin werden in 200 ml Tetrahydrofuran (THF) gelöst und 14,46 g (27 mmol) Di-N,N'-Z-Lysinparanitrophenolester zugegeben.Man rührt 5 Stunden bei 50° C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel. Laufmittel:Dichlormethan / Methanol = 20:1). Ausbeute: 28,07 g (95% der Theorie) eines farblosen Feststoff.

Elementaranalyse:

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

b) 2-N-(Lysyl)-lysin – [1-(4-perfluoroctylsulfonyl)- piperazin]-amid, Trihydrobromid

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

Elementaranalyse:

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

c) 6-N-[1,4,7-Tris(Carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)]-2-N-]2,6-N,N'- bis[1,4,7-tris carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl- 3-aza-4-oxo-

5-methyl-5yl)]-lysyl]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid , Trigadolinium-Komplex

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

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

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 61

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

Zu 18,13 g (68,1mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure und 30 g (68,1 mmol) 1,7 Di-Z-Cyclen hergestellt nach Z.Kovacs und A. D. Sherry, J.Chem. Soc .chem. Commun. (1995),2,185, in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0°

C 24,73 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur.Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol = 20:1) Ausbeute: 19,13 g (42 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

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

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

Zu 18 g (26,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 61a) und 14,05 g (26,91 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure, hergestellt nach DE 19603033, in 300 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 12,36 g (50 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol = 20:1) Ausbeute: 21,51 g (67% der Theorie) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse :

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

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

20 g (16,77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52d) werden in 200 ml Ethanol gelöst und 2,5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute:15,5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse :

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

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

15 g (16,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 61c), 4,60 g (40 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3,39 g (80 mmol) Lithiumchlorid und 25,19 g (40 mmol) 1,4,7-Tris
(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl) pentansäure, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 24,73 g (100 mmol) EEDQ zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten.
Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt Kieselgel RP-18) Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 19.86 g (57 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs
Wassergehalt: 11,3 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 62

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

Zu 20 g (35,2 mmol) und 8,1 g (80 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan tropft man bei 0° C eine Lösung aus 8,76 g (38 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 55 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu.Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert
(Laufmittel: Dichlormethan / Aceton =15:1)
Ausbeute: 24,96 g (93% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

b) 3,5 Diaminobenzoesäure-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (26,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 62a) werden in 400 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben.Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das

Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 18,43 g (quantitativ) eines Cremefarbenen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

10 g (14,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 62b), 3,45 g (30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,54 g (60 mol) Lithiumchlorid und 18,89 g (30 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)-pentansäure, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 10,32 g (50 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 19,74 g (72 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,8 %

Elementaranalyse: (berechnet auf wasserfreie Substanz)

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

Beispiel 63

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

25,0 g (53,8 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluoro-1-decanol [kommerziell erhältlich bei der Firma Lancaster] werden in 250 ml absolutem Toluol gelöst und bei Raumtemperatur mit einer katalytischen Menge (ca. 0,75 g) Tetra-n-butyl-ammoniumhydrogensulfat versetzt. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 equ. bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) fein gepulvertes Kaliumhydroxidpulver hinzu, gefolgt von 15,73 g (80,7 mmol; 1,5 equ. bezogen auf die eingesetzte Alkoholkomponente) Bromessigsäure-tert.-butylester und lässt noch 2 Stunden bei 0°C nachrühren. Die so erhaltene Reaktionslösung wird für 12 h bei Raumtemperatur nachgerührt und zum Zwecke der Aufarbeitung wird mit insgesamt 500 ml Essigsäureethylester und 250 ml Wasser versetzt. Die org. Phase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 26,3 g (84,6% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl .

Elementaranalyse:

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

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

20,0 g (34,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 63a) 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

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

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

über ine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

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

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 3.89 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

In eine Lösung von 3,23 g (2,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 63c), in einem Gemisch aus 30 ml Dimethylsulfoxid und 3 ml Tetrahydrofuran, werden bei 50°C und unter Stickstoffatmosphäre 1,27 g (2,44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 63b) , gelöst in einem Gemisch aus 15 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Dimethylsulfoxid , tropfenweise hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0 °C insgesamt 1,80 g (3,66 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren . Die erhaltene Reaktionslösung wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) ultrafiltriert, was sowohl zur vollständigen Entsalzung , als auch zur Reinigung der Titelverbindung von niedermolekularen Bestandteilen dient. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

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

H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,87 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 64

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 kristallienen Pulvers.
Schmelzpunkt: 98,5 °C .
Elementaranalyse :

ber.:	C 51,07	H 5,09N 7,44	F 15,14	
gef.:	C 51,25	H 5,18N 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 52a) 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 52b) 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 (97,0 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,60	H 3,28	N 6,75	F 38,89	S 3,86
gef.:	C 37,55	H 3,33	N 6,68	F 38,78	S 3,81

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

In 1000 ml Ethanol werden 200,0 g (240,8 mmol) der unter 64c) hergestellten Verbindung gelöst, mit 5,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20% , C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab,wäscht gründlich mit Ethanol nach (dreimal mit jeweils ca. 100 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und gelblich gefärbtes Öl erhalten.

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

Elementaranalyse:

ber.	C 31,04	H 3,04	N 8,05	F 46,38	S 4,60
gef.	C 31,11	H 3,09	N 8,08	F 46,33	S 4,62

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

5,25 g (7,72 mmol) der 4-[2,3-Bis-(N,N-bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionsäure und 781,0 mg (7,72 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Bei -15°C tropft man eine Lösung aus 1,16 g (8,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml 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 2,68 g (3,86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 64d) und 2,12 g (21,0 mmol) Triethylamin, in 70 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten hinzu und rührt im Anschluß noch 30 Minuten bei -15° C und anschließend noch über Nacht bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen. Man extrahiert die Chloroformphase zweimal mit je 100 ml einer 10 %igen wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylenchlorid/Ethanol= 20:1).
Ausbeute: 5,37 g (68,8 % d. Th.) eines farblosen und sehr zähen Öls.
Elementaranalyse:

ber.:	C 52,27	H 6,43	N 5,54	F 15,97	S 1,59
gef.:	C 52,22	H 6,51	N 5,49	F 15,99	S 1,63

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

5,0 g (2,47 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 64e) werden in 60 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Anschließend wird bei 0°C mit insgesamt 75 ml Trifluoressigsäure tropfenweise versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt und erneut im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der so erhaltene Rückstand wird in 200 ml

destilliertem Wasser gelöst und die wässrige Produktlösung der oben genannten Titelverbindung zweimal mit jeweils 60 ml Diethylether extrahiert. Die resultierende wässrige Produktlösung wird durch Versetzen mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 300 ml aufgefüllt

,von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) ultrafiltriert, was sowohl zur vollständigen Entsalzung , als auch zur Reinigung der Titelverbindung von niedermolekularen Bestandteilen dient. Das Retentat wird wird durch Versetzen mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 200 ml aufgefüllt und mit 15 % iger Natronlauge wird der pH-Wert dieser Lösung anschließend auf 10,0 eingestellt. Die basische , wässrige Produktlösung wird im Anschluss gefriergetrocknet.

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

Wassergehalt: 5,37 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

g) 6N-2N-Bis-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(carboxymethyl)-amino)-propyl]-phenyl}-3-oxa-propionyl-L-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Di-Mangankomplex, Tetra-Natriumsalz

1,94 g (1,11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 64f) werden in 100 ml destilliertem Wasser gelöst und die resultierende Lösung wird durch Versetzen mit 1 molarer wässriger Salzsäure auf einen pH-Wert von 4,0 gebracht. Bei 80 °C wird nun portionweise mit 0,25 g (2,22 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH-Wert der wässrigen Produktlösung unter kräftigem Rühren durch Versetzen mit 1 N Natronlauge auf 7,2 eingestellt und über eine AMICON® YM-3

Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 1,80 g (92,0 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses Lyophilisat. H_2O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,28 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,07	H 3,25	F 18,28	Mn 6,22	N 6,34	Na 5,20	S1,81
gef.:	C 38,01	H 3,29	F 18,29	Mn 6,21	N 6,36	Na 5,28	S 1,78

Beispiel 65

a) 6-N-(Benzyloxycarbonyl)-2-N – [(N-pteroyl) – L-glutaminyl]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid

20 g (45,31 mmol) Folsäure werden in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 10° C 9,49 g (46 mmol) N,N –Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben .Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Zu dieser Mischung gibt man 29,1 g (35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 52c) und 20 ml Pyridin und rührt 3 Stunden bei 50° C. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und eine Mischung aus 1500 ml Diethylether/ 1500 ml Aceton zugeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und an
(RP-18) gereinigt (Laufmittel =Gradient aus Wasser / Ethanol / Tetrahydrofuran).
Ausbeute : 21,59 g (38 % der Theorie), gelber Feststoff.
Wassergehalt : 2,1 %

Elementaranalyse :(berechnet auf wasserfreie Substanz).

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

b) 2-N-[(N–Pteroyl)–L–glutaminyl]–lysin-[1–(4- perfluoroctylsulfonyl)

piperazin]–amid

Zur 20 g (15,95 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 65a) gibt man 200 ml Bromwasserstoffsäure in Eisessig (48 %) und rührt 2 Stunden bei 40 ° C. Man kühlt auf 0° C ab , tropft 2000 ml Diethylether zu und filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Nach Trocknen im Vakuum (60 ° C) erhält man 18,96 g (99 % der Theorie) eines gelb gefärbten, kristallinen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

0,92 g (8 mmol)N–Hydroxysuccinimid, 0,68 g (16 mol) Lithiumchlorid und 5,04 g (8 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl–10–(3–aza–4-oxo–5-methyl-5-yl)-1,4,7-10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 80 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 2,06 g (10 mol) N , N – Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zu dieser Reaktionslösung gibt man 5 g (4,16 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 65b) und 10 ml Pyridin, Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 Minuten.Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chomatographie gereinigt (Kieselgel R P –18, Laufmittel : Gradient aus Wasser /Ethanol /Acetonitril. Man löst in etwas Wasser, stellt den pH Wert mit Natronlauge auf 7,4 und gefriergetrocknet.

Ausbeute : 3,87 g (53 % der Theorie) eines gelben Feststoffs Wassergehalt: 5,8 %,

Elementaranalyse : (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 66

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecansäure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 5,47 g (60 mmol) 2,3- Dihydroxypropylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 29,70 g (87 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
gef.:	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (48,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 66a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 300 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man

dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 15:1).

Ausbeute: 24,07 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
gef.:	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,21 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 66b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,09 g (85 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 13,19
gef.:	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

Beispiel 67

1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid und 3,66 g (31,76 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 3,51 g (17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 5 Stunden bei 15 °C. Zur Abtrennung des Harnstoffes wird die Lösung filtriert. Zum Filtrat gibt man 8,63 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68b und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 1500 ml Diethylether/100 ml Aceton und rührt 30 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/ Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 13,86 g (78 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 9,3 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
gef.:	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Beispiel 68

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäureamid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Dichlormethan gelöst. Dann wird bei 0°C Ammoniakgas für ca. 2 Stunden in die Lösung geleitet. Man rührt 4 Stunden bei 0°C nach, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 27,85 g (93 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 27,66	H 1,55	N 2,69	F 61,97
gef.:	C 27,49	H 1,72	N 2,54	F 61,81

b) 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecylamin, Hydrochlorid

27 g (51,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 400 ml Ethanol/100 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 60°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Ethanol/Diethylether um.

Ausbeute: 26,75 g (95 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 26,51	H 2,04	N 2,58	F 59,41	Cl 6,52
gef.:	C 26,37	H 2,21	N 2,46	F 59,25	Cl. 6,38

c) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

Zu 26,5 g (48,74 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68b und 14,8 g (146,2 mmol) Triethylamin, gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft, gibt man bei 0°C 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäurechlorid und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man gibt 300 ml 5 % ige aqu. Salzsäure zu und rührt 30 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton: 20:1).

Ausbeute: 32,03 g (87 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 36,57	H 4,00	N 1,85	F 42,75
gef.:	C 36,46	H 4,12	N 1,76	F 42,53

d) N-(3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid

31 g (41,03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68c werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 25 ml 10 M Boran-dimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 8 Stunden bei 40°C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2 Propanol= 15:1).

Ausbeute: 27,68 g (91 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
gef.:	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

e) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadexyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 11,77 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 68d zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dann 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 18,05 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 6,2 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
gef.:	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

Beispiel 69

a) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-amid

Zu 30 g (57,45 mmol) 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecansäure in 300 ml Dichlormethan gibt man 8,90 g (70 mmol) Oxalylchlorid und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C zu einer Lösung aus 6,25 g (60 mmol) 5-Hydroxy-3-oxa-pentylamin und 6,07 g (60 mmol) Triethylamin, gelöst in 200 ml Dichlormethan getropft. Man rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man gibt 300 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt 15 Minuten gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 15:1) chromatographiert.

Ausbeute: 32,20 g (92 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,54	H 2,65	N 2,30	F 53,01
gef.:	C 31,61	H 2,84	N 2,14	F 52,85

b) N-(5-Hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amin

30 g (49,24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 69a werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 31 ml 10 M Borandimethylsulfid (in Tetrahydrofuran) zugegeben. Man kocht 16 Stunden unter Rückfluß. Es wird auf 0°C abgekühlt und 200 ml Methanol zugetropft, anschließend wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 10 %iger aqu. Salzsäure aufgenommen und 10 Stunden bei 50°C gerührt. Man

dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger aqu. Natronlauge auf und extrahiert 3 Mal mit je 300 ml Dichlormethan. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/2-Propanol= 20:1).

Ausbeute: 26,09 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,28	H 3,05	N 2,35	F 54,25
gef.:	C 32,12	H 3,21	N 2,18	F 54,09

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

10 g (15,88 mmol) vom Gadoliniumkomplex der 10-[1-(carboxymethylcarboamoyl)-ethyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,35 g (31,76 mmol) Lithiumchlorid werden bei 60 °C in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Man kühlt auf 15 °C ab und gibt 9,45 g (15,88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 69b zu. Man rührt 10 Minuten und gibt dan 7,42 g (30 mmol) 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin zu. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in eine Mischung aus 200 ml Aceton /1300 ml Diethylether und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert den ausgefallenen Niederschlag ab, löst ihn in einer Mischung aus wenig Ethanol/Wasser und chromatographiert an Kieselgel RP-18 (Laufmittel: Gradient aus Tetrahydrofuran/Acetonitril/Wasser).

Ausbeute: 16,10 g (84 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Pulvers

Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
gef.:	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

Beispiel 70

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 u. 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) 6-[1-O-α-(2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-mannopyranosyl)-hexansäureethylester]

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 70a als α , β -Anomerengemisch 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, 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) 6-[1-O-α -(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-hexansäure

Eine gerührte Suspension von 141,0 g (289 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70b 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 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-[1-O-α -(2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannopyranosyl)-hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

In 1200 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 100g (134 mmol) der in Beispiel 70c beschriebenen Säure sowie 13.5 g (134 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -15°C tropft man unter Rühren eine Lösung von 18.45 g (135 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 200 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 165.5 g (134 mmol) 1-Amino-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan und 13.5 g (134 mmol) Triethylamin in 250 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 300 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 500 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: 143,8 g (86,9 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15
gef.:	C 57,30	H 5,44	N 1,01	F 26,25

e) 6-[1-O-α -D-mannopyranosyl)-hexansäure N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

40,0 g (32,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70d werden in 750 ml 2-Propanol gelöst und mit 2,0 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit insgesamt 1000 ml Diethylether nach dem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 21,52 g (88,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver mit dem Zersetzungsschmelzpunkt von 88,5 ° C.

Elementaranalyse :

ber.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
gef.:	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 6-[1-O-α -D-mannopyranosyl)-hexansäure N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid

Zu 35 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man 3,17 g (4,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70e und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 98 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 71

a) 1-O-α -D-[(1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose

In 800 ml eines Gemisches aus Tetrahydrofuran/Acetonitril (Mischungsverhältnis 7:3) werden 74,59 g (100 mmol) der in Beispiel 71c beschriebenen Säure sowie 10,11 g (100 mmol) Triethylamin gelöst. Anschließend wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 500 ml einer Tetrahydrofuran lösung von 58.0 g (102.0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin; 10,11g (100 mmol) Triethylamin und 16.84 g (110 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol versetzt. Die so erhaltene Reaktionslösung wird bei -5 ° C mit einer Lösung von 22,7 g (110 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, versetzt und anschließend bei -5 ° C noch für zwei weitere Stunden gerührt. Nach dem Auftauen der Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur weitere 12 Stunden gerührt, vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Der verbleibende Rückstand wird in 600 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweinmal mit je 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/Aceton/2-Propanol (16:2:1) als Eluent gereinigt

Ausbeute: 113,01 g (79,8 % d. Th.) 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

b) 1-O-α -D-[(1-Perfluoroctylsulfonyl-piperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-mannopyranose

50 g (35,30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 71a werden in einer Mischung bestehend aus 500 ml 2-Propanol und 50 ml Wasser gelöst und 2 g Palladiumkatalysator (10 % Pd auf Aktivkohle) hinzugegeben. Man hydriert für 12 Stunden bei Raumtemperatur. 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: 29,51 g (99 % d. Th.) eines amorphen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 34,13	H 3,46	N 3,32	S 3,80	F 38,23
gef.:	C 34,28	H 3,81	N 3,25	S 3,80	F 38.01

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 1-O-α -D-[(1-Perfluoroctylsulfonyl-piperazin-4-carbonyl)-pentyl-5]-mannopyranose

Zu 47 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (250 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung) gibt man 9,92 g (11,75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 71b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 250 mmol Gd/L).

Beispiel 72

a) 2-Acetamido-2-deoxy-1,3,4,6-(tetra-O-benzyl)-α ,β -D-glucopyranose

Zu einer gerührten Suspension von 20.16 g (700 mmol; 80 % ig in Mineralöl) Natriumhydrid in 150 ml Dimethylsulfoxid gibt man bei Raumtemperatur insgesamt 24,0 g (108,5 mmol) 2-Acetamido-2-deoxy-α ,β -D-glucopyranose, gelöst in 500 ml absolutem Dimethylsulfoxid , tropfenweise hinzu. Anschließend läßt man noch 120 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und tropft dann 159,5 g (1,26 mol) Benzylchlorid hinzu. Die so erhaltene Reaktionslösung wird im Anschluß für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 1,5 Liter Eiswasser eingegossen und anschließend erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereingten Diethyletherphasen werden im Anschluß zweimal mit je 600 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 800 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1: 5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 48,68 g (73,6 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 70,92	H 6,45	N 6,89
gef.:	C 71,43	H 6,44	N 7,02

b) 1-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-benzyl-2-amino-2-deoxy-α ,β -D-glucopyranose

30.0 g (49,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 72a werden in einer Mischung aus 750 ml Methanol und 215 ml Wasser suspendiert und bei Raumtemperatur mit insgesamt 440 ml (49,2 mmol) einer 0,112 molaren wässrigen Perchlorsäurelösung tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung noch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die so erhaltene, nun homogene, Reaktionslösung wird im Anschluß im Vakuum bis zur Trockne eingeengt. Durch Versetzen des verbleibenden öligen Rückstandes mit einer Mischung aus gleichen Teilen Hexan und Dichlormethan wird dieser zur Kristallisation gebracht. Das kristalline Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 27,08g (86 % d. Th.) an oben genannter Titelverbindung in Form ihres Perchlorates, welches als farblose, kristalline Verbindung vorliegt.

Schmelzpunkt : 180,5 - 181,5 ° C

Elementaranalyse:

ber.:	C 63,68	H 5,98	N 2,19	Cl 5.54
gef.:	C 63,43	H 6,04	N 2,02	Cl 5.71

c) 1,3,4,6-Tetra-O-benzyl-2-desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-1-α ,β -D-glucopyranose

In 350 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 20,8 g (35,6 mmol) der 2-[N-Ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure 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 22,78 g (35,6 mmol) des Perchlorats (Titelverbindung aus Beispiel 72b 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/Hexan (1:5) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 33,3 g (84,6% 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) 2-Desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-1-α ,β -D-glucopyranose

20,0 g (18,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 72c werden in 250 ml 2-Propanol gelöst und mit 1,5 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält man durch Versetzen mit 750 ml einer Mischung aus gleichen Teilen Diethylether und Essigsäureethylester nach dem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 12,65g (93,8 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver. Die oben genannte Titelverbindung liegt als α /β -Anomerengemisch vor, wobei das Verhältnis bezüglich der beiden möglichen Anomeren durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zu ca. 1:1,2 bestimmt wurde. Demnach handelt es sich bei der Titelverbindung um ein fast annähernd gleichverteiltes α /β -Anomerengemisch .

Schmelzpunkt: 132,5 - 133 ° C.

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,97	H 2,57	N 3,75	F 43,27	S 4,30
gef.:	C 29,09	H 2,56	N 3,84	F 43,36	S 4,42

e) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex XIV und 2-Desoxy-2-[acetyl-(2-amino-N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-1-α ,β -D-glucopyranose

Zu 51 ml einer Lösung des Metallkomplexes XIV (300 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man eine Lösung aus 4,90 g (6,57 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3d, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 153 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 73

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

Auf analoge Weise, wie zur Synthese der Titelverbindung 70a beschrieben, liefert die Umsetzung von 100 g (555,0 mmol) α -D-Glucopyranose mit einem Gemisch aus 1000 ml absolutem Pyridin und 1000 ml Essigsäureanhydrid nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus 95 %igem wässrigem Ethanol 190,6 g (88,0 %) der oben genannten Titelverbindung als farblose und kristalline Verbindung. Durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung der so erhaltenen Titelverbindung konnte das α zu β -Verhältnis von beiden möglichen Anomeren mit □ 98:2 bestimmt werden. Demnach handelt es sich bei der Titelverbindung um das ausschließlich α -konfigurierte Anomere.

Schmelzpunkt : 110,5 ° C

Elementaranalyse:

ber.:	C 49,21	H 5,68
gef.:	C 49,24	H 5,68

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

Auf analoge Weise, wie bei der Synthese der Titelverbindung aus Beispiel 70b beschrieben, liefert die Umsetzung von 130,0 g (332,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a) mit 55.8 ml (332,8 mmol) 6-Hydroxy-hexansäureethylester und 50,6 ml (520 mmol) Zinn-IV-chlorid in 500 ml 1,2-Dichlorethan nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Eluent : Hexan/Essigsäureethylester 2:1) 101,85 g (62,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und viskoses Öl. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ =8,8 Hz eindeutig auf das Vorliegen der β -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die einzig vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum darstellt. Somit konnte

die oben genannte Titelverbindung nur in Form des β -konfigurierten Anomeren dargestellt werden.

Elementaranalyse:

ber.: C 52,94 H 6,77

gef.: C 52,77 H 6,70

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

Eine gerührte Suspension von 100,0 g (204,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 73b in 150 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur und unter gleichzeitigem, kräftigen Rühren portionsweise mit insgesamt 169,14 g (3,02 mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxydpulver versetzt . Zur Erhöhung der Rührfähigkeit wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 150 ml Dioxan versetzt und die so erhaltene Suspension im Anschluß zur Siedehitze erhitzt und bei dieser Temperatur mit insgesamt 264 ml (2,218 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 2,0 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 organischen Phase 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 , verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 128,8 g (84,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68 H 7,16

gef.: C 75,66 H 7,23

d) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-1-O-β-D-[6-hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-glucopyranose

In 825 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 68,5 g (91,79 mmol) der in Beispiel 73c beschriebenen Säure sowie 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin gelöst. 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, daß eine Innentemperatur von -10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei -15°C tropft man anschließend eine Lösung von 46.40 g (91,79 mmol) 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoethyoxy)-decan und 9,25 g (91,79 mmol) Triethylamin , als Lösung in 200 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 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 (10:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 104,7 g (92,4% d. Th.) der o. g. Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15
gef.:	C 57,27	H 5,09	N 1,11	F 26,08

e) 1-O-β -D-[6-Hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl) -amid]-glucopyranose

40,0 g (32,38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 73d werden in 750 ml 2-Propanol gelöst und mit 2,0 g Palladium-Katalysator (10 % Pd/C) versetzt. Die Reaktionslösung wird für 12 Stunden bei 22°C und 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der verbleibende Rückstand wird in 300 ml Dimethylsulfoxid aufgenommen und aus der so erhaltenen Produktlösung erhält

man durch Versetzen mit insgesamt 1000ml Diethylether und nachfolgendem Absaugen des ausgefallenen Feststoffes 22,05 g (90,2 % d. Th.) der Titelverbindung als farbloses und kristallines Pulver mit einem Zersetzungsschmelzpunkt von 122-124 ° C.

Elementaranalyse :

ber.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
gef.:	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 12 aus WO 99/01161 (1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) und 1-O-β -D-[6-Hexansäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-glucopyranose

Zu 37 ml einer Lösung des 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,Gd-Komplex} -10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans (300 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man 20,29 g (25,9 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 73e und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 74

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl)-α-D-mannopyranos

Die Umsetzung von 50 g (128,09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a, welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α , β -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 75,84 g (128,1 mmol) 1-Hydroxy-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan in

150 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 19,47 g (166,53 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b) und 4b) beschrieben,führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester, 2:1) zur Bildung von 74,2 g (63.4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung , konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 1.3 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so ` ass demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:

ber.:	C 44,65	H 2,53	F 35,32
gef.:	C 44,77	H 2,61	F 35,09

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)-α -D-mannopyranose

25 g (27,33 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 74a werden 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 kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 1.0 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, , d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 16,2 g (94,6 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt: 172-174 ° C unter Zersetzung.

Elementaranalyse :

ber.:	C 30,69	H 2,41	F 51,57
gef.:	C 30,57	H 2,48	F 51,65

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorodecyl)-α -D-mannopyranose

Zu 50 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (150 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man eine Lösung aus 2,01 g (3,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 74b, gelöst in 200 ml Ethanol zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 75 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 75

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α -D-mannopyranose

Die Umsetzung von 35 g (89,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a, welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α , β -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 50,60 g (89,7 mmol) 1-Hydroxy-1H,1H,2H,2H-perfluorododecan in 100 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 13,63 g (16,61 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b), 4b) und 5b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester= 2:1) zur Bildung von 62.49 g (68.7 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach ^{1}H-NMR-

spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung , konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 1.4 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α - Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen α - konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42,62	H 2,28	F 39,32
gef.:	C 42,55	H 2,38	F 39,40

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)-α - D-mannopyranose

25 g (24,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 75a werden 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 kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus 2-Propanol /Ethanol (1:1) 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 geschlossen werden. Die vorliegende α - Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 16,96 g (90,8% d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt : 187-188 ° C unter Zersetzung.

Elementaranalyse :

ber.:	C 29,77	H 2,08	F 54,93

gef.: C 29,70 H 2,28 F 54,83

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex VI und 1-O-(1H,1H,2H,2H-Perfluorododecyl)-α -D-mannopyranose

Zu 52 ml einer Lösung des Metallkomplexes VI (180 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung, gibt man 1,70 g (2,34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 75b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 180 mmol Gd/L)

Beispiel 76

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl)-1-O-α-D-[3,6,9-trioxa-(C_{12}-C_{18}-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

Die Umsetzung von 20 g (51,23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 70a, welche als 4:1 Gemisch bezüglich der α , β -Anomeren eingesetzt wird, mit einer Lösung von 30,54 g (51,23 mmol) 1-Hydroxy- tris-(1H,1H,2H,2H-O)-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan in 100 ml 1,2-Dichlorethan sowie insgesamt 5,98 g (51,23 mmol) Zinn-IV-chlorid, in Analogie wie für die Synthesen der Titelverbindungen aus den Beispielen 1b), 4b) und 5b) beschrieben, führt nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Eluent : Hexan/Essigsäureethylester= 1:1) zur Bildung von 34,22 g (72,1 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen und farblosen Öls. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung , konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 1.1 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden, welche zudem die ausschließlich vorliegende Konfiguration am Anomeriezentrum ist, so daß demnach die oben genannte Titelverbindung nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt werden konnte.

Elementaranalyse:

ber.: C 38,89 H 3,81 F 34,86

gef.: C 39,02 H 3,77 F 34,90

b) 1-O-α -D-[3,6,9-Trioxa-(C_{12}-C_{19}-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

20 g (21,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 76a werden 350 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= 6:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zur 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 kristalline Rückstand wird durch zweimaliges Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/2-Propanol/Ethanol (1:0.5:1) gereinigt. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 1.0 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 15,20 g (92,9 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt: 141° C .

Elementaranalyse :

ber.: C 34.84 H 3.59 F 42.58

gef.: C 34.72 H 3.66 F 42.67

c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 68 und 1-O-α -D-[3,6,9-Trioxa-(C_{12}-C_{19}-heptadecafluor)-nonadecyl]-mannopyranose

Zu 38 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispieles 68 (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 3,71 g (4,89 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 76b und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 114 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 77

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-α-D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H, 4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

In 500 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 25,0 g (57,28 mmol); [Darstellung gemäß:

Ponpipom, Mitree M.; Bugianesi, Robert L.; Robbins, James C.; Doebber, T. W.; Shen, T. Y.; J.Med.Chem.; 24; 12; 1981; 1388-1395] 3-(Tetra-O-acetyl-α -D-mannopyranosylmercapto)- propionsäure sowie 5,77g (57,28 mmol) Triethylamin gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf -15°C bis -20°C tropft man bei dieser Temperatur unter Rühren eine Lösung von 7,82 g (57,28 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 100 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 im Anschluß eine Lösung von 29,05 g (57,28 mmol) 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoethyoxy)-decan und 5,77g (57,28 mmol) Triethylamin, als Lösung in 200 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 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 (8:5:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 44,90 g (84,7% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,63	H 3,48	N 1,51	S 3,46	F 34,89
gef.:	C 37,77	H 3,37	N 1,61	S 3,57	F 35,21

b) 1-α-D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl) -amid]-mannopyranose

30 g (32,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 77a werden 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. Zur 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 kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Methanol (0.5:1) gereinigt. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung , konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 1.1 Hz eindeutig auf das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende α -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen α -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Ausbeute: 23,76 g (96,8 % d. Th.) eines farblosen und kristallinen Feststoffes

Schmelzpunkt: 113 - 114.5 ° C

Elementaranalyse :

ber.:	C 33,30	H 3,19	N 1,85	S 4,23	F 42,64
gef.:	C 33,21	H 3,26	N 1,96	S 4,08	F 42,77

c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung aus Beispiel 66 und 1-α -D-[3-thiopropionsäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecyl)-amid]-mannopyranose

Zu 47 ml einer Lösung der Titelverbindung aus Beispiel 66 (330 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man eine Lösung aus 27,41 g (36,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 77b, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 155 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 78

a) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-β -D-[3,6,9-trioxa-(C_{12}-C_{16}-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

20,2 g (50,85 mmol) Methyl (1-bromo-2,3,4-tri-O-acety-α -D-glucopyranosid)uronat [Darstellung gemäß: Pelzer; Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem.; 314; 1949; 234, 237 sowie Goebel; Babers; J.Biol.Chem.; 111; 1935; 347, 350 und Bollenback et al.; J.Amer.Chem.Soc.; 77; 1955; 3310, 3313.] und 60,64 g (101,7 mmol) 3,6,9-Trioxa-(C_{12}-C_{16}-heptadecafluor)-nonadecan-1-ol werden in 250 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und bei Raumtemperatur mit 13,0 g frisch gefälltem Silberoxid versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden bei Raumtemperatur wird von den unlöslichen Silbersalzen abfiltriert, die Salze gut mit Dichlormethan nachgewaschen und das so erhaltene Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird durch Säulenchromatographie

gereinigt (Eluent: Hexan/Essigsäureethylester= 3:1).

Ausbeute: 22,99 g (53,3 % d. Th.) der oben genannter Titelverbindung als farbloses, hoch viskoses Öl

Elementaranalyse:

ber.: C 41,05 H 3,92 F 38,06

gef.: C 41,20 H 3,76 F 38,22

b) 1-O-β-D-[3,6,9-trioxa-(C_{12}-C_{19}-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

10,0 g (11,78 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 78a werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol und 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter rühren bei Raumtemperatur suspendiert . Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur 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 kristalline Rückstand wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch aus Essigsäureethylester/Methanol (0,25:1) gereinigt. Nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte anhand der Größe der Kopplungskonstanten von $J_{1,2}$ = 9,2 Hz eindeutig auf das Vorliegen der β -Konfiguration am anomeren Zentrum geschlossen werden. Die vorliegende β -Konfiguration ist die am Anomeriezentrum ausschließlich vorliegende Konfiguration, d.h. die Menge an möglicherweise gebildetem β -konfigurierten Anomeren der Titelverbindung liegt unterhalb der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des reinen β -konfigurierten Anomeren dargestellt.

Schmelzpunkt: 78,5 ° C

Elementaranalyse:

ber.: C 34,21 H 3,26 F 41,81

gef.: C 34,38 H 3,26 F 41,90

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 1-O-β -D-[3,6,9-trioxa-(C_{12}-C_{19}-heptadecafluor)-nonadecyl]-glucopyranosyluronsäure

Zu 38 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) , gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 19,18 g (24,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 78b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 53,2 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im

Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 79

a) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-O^1,O^2,O^3,O^4-diisopropyliden-α-D-galactopyranose

Zu einer gerührten Suspension von 2,01 g (70,0 mmol; 80 % ig in Mineralöl) Natriumhydrid in 25 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur insgesamt 12,15 g (46,66 mmol) O^1, O^2 ,O^3,O^4 -diisopropyliden-α -Galactopyranose [Darstellung gemäß: Levene; Meyer; J.Biol.Chem.; 64; 1925; 473 sowie McCreath; Smith; J.Chem.Soc.; 1939; 387, 389 und Freudenberg; Hixon; Chem.Ber.; 56; 1923; 2119, 2122] gelöst in 200 ml absolutem Dimethylformamid, tropfenweise hinzu. Anschließend läßt man noch 120 Minuten bei Raumtemperatur nachrühren und tropft im Anschluß dann insgesamt 30,09 g (48,0 mmol) 1-Brom-1H,1H,2H,2H-perfluorododecan, gelöst in 150 ml absolutem Dimethylformamid langsam hinzu. Die so erhaltene Reaktionslösung wird im Anschluß für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung langsam in 1 Liter Eiswasser eingegossen und anschließend erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereingten organischen Phasen werden im Anschluß zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie zweimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 29,8 g (79,3 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines viskosen, farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,75	H 2,87	F 49,47
gef.:	C 35,64	H 2,98	F 49,54

b) 6-(2-Oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-α -D-galactopyranose

20 g (24,8 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 79a werden mit 300 ml einer 1 %igen wässrigen Schwefelsäurelösung versetzt und für 3 Stunden bei 80 ° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird durch Versetzen mit wässriger Bariumhydroxydlösung neutralisiert und im Anschluß vom ausgefallenen Bariumsulfat abfiltriert und die so erhaltene klare wässrige Produktlösung gefriergetrocknet. Durch ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung der Titelverbindung, konnte eindeutig das Vorliegen beider möglicher Konfigurationen am anomeren Zentrum gezeigt werden, wobei das vorliegende α /β -Konfigurationsverhältnis nach ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung mit 1:1,4 (α :β) am Anomeriezentrum bestimmt wurde. Die oben genannte Titelverbindung wurde demnach nur in Form des 1:1,4 (α :β)-Anomerengemisches isoliert, d.h. auf eine Anomerentrennung wurde verzichtet.

Ausbeute: 15,28 g (98,4 % d. Th.) der o. g. Titelverbindung als farbloses Lyophilisat

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35,75	H 2,87	F 49,47
gef.:	C 35,64	H 2,98	F 49,54

c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 67 und 6-(2-Oxa-1H,1H, 3H,3H,4H,4H-perfluordecyl)-α -D-galactopyranose

Zu 43 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispieles 67 (250 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man eine Lösung aus 1,68 g (2,69 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 79b, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 107,5 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 80

a) 1-0-α-D-[(1-perfluoroctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl-)-methyl]-mannopyranose

30 g (52,8 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin (Herstellung beschrieben in DE 196 03 033) und 31,73 g (53 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α -D-carboxymethyl-mannopyranose (Herstellung beschrieben in DE 197 28 954) werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°Cgibt man 24,73 g (100 mmol) EEDQ (=1,2-Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 3 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Hexan/ Essigester= 10:1). Die produkthaltigen Fraktionen werden zur Trockne eingedampft, der Rückstand in einer Mischung aus 200 ml Methanol/150 ml Dichlormethan gelöst und 8 Stunden über Palladium/Kohle (10 % Pd/C 2 g) hydriert. Man filtriert vom Hydrierungskatalysator ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Aceton/ Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 30,39 g (73 % d. Th.) eines wachsartigen farblosen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,47	H 2,68	F 40,96	N 3,55	S 4,07
gef.:	C 30,61	H 2,75	F 41,10	N 3,46	S 4,12

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 1-0-α-D-[(1-perfluoroctylsulfonylpiperazin-4-carbonyl-)-methyl]-mannopyranose

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 4,71 g (5,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 80a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 55 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 81

a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

20 g (38,3 mmol) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure (Herstellung beschrieben in DE 196 03 033) werden in 300 ml Ethanol gelöst und 7,7 ml 5 N aqu. Natronlauge zugegeben. Man dampft zur Trockne ein und trocknet den Rückstand im Vakuum-Trockenschrank (8 Stunden 60°C).

Ausbeute: 20,85 g (quantitativ) eines farblosen , kristallinen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.:	C 26,49	H 1,11	F 59,35	Na 4,22
gef.:	C 26,60	H 1,19	F 59,47	Na 4,30

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 2,09 g (3,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 81a und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man 1,00 g (1,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 81a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2

N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

d) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 0,54 g (1,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 81a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 82

a) 1-Perfluoroctylsulfonyl-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-piperazin

20 g (35,2 mmol) Perfluoroctylsulfonylpiperazin (siehe Beispiel 80a) werden in 300 ml Dichlormethan gelöst und 5,06 g (50 mmol) Triethylamin zugegeben. Man kühlt auf 0°C und tropft innerhalb von 20 Minuten 14,24 g (50 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexansäurechlorid zu und rührt 3 Stunden bei 0°C. Man setzt 400 ml 5 %ige aqu. Salzsäure zu und rührt gut durch. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel= Dichlormethan/ Methanol: 15:1).

Ausbeute: 26,44 (92 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,83	H 3,58	N 3,43	F 39,55	S 3,93
gef.:	C 33,96	H 3,66	N 3,50	F 39,67	S 3,82

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und 1-Perfluoroctylsulfonyl-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoyl)-piperazin

Zu 47 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) , gibt man 4,61 g (5,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 82a und führt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 66 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 83

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-p-toluolsulfonsäureester

20 g (43,1 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Pyridin gelöst und bei 0°C portionsweise 9,53 g (50 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird in 1000 ml Eiswasser gegossen und 10 Minuten gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und anschließend aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 22,04 g (97 % d. Th.) eines farblosen kristallinen Feststoffes

Elementaranalyse:

ber.:	C 22,78	H 0,76	F 61,26	S 6,08
gef.:	C 22,89	H 0,70	F 61,39	S 6,15

b) C_{18}-C_{25}-Heptadeca-fluor-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

20 g (37,94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 83a, 35,74 g (150 mmol) Pentaethylenglycol und 1 g 18-Krone-6 werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und 10,1 g (180 mmol) feingepulvertes Kaliumhydroxid zugegeben. Man rührt 10

Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Feststoff ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/ Methanol= 15:1).

Ausbeute: 5,45 g (21 % d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,10	H 3,68	F 47,19
gef.:	C 35,22	H 3,77	F 47,10

c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 69 und C_{18}-C_{25}-Heptadeca-fluor-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

Zu 53 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispieles 69 (310 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung), gibt man 44,98 g (65,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 83b und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 310 mmol Gd/L).

Beispiel 84

a) N,N-Bis(8-hydroxy-3,6,-dioxa-octyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid

15 g (29,23 mmol) Perfluoroctylsulfonsäureamid und 22,16 g (87,7 ml) 9-(Tetrahydropyran-2-yl)-3,6,9-trioxa-nonylchlorid werden in 200 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 41,46 g (300 mmol) Kaliumcarbonat und 1 g (6 mmol) Kaliumjodid zu und kocht 10 Stunden unter Rückfluß. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 400 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10 % aqu. Salzsäure zugegeben. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt und die Lösung im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol= 10:1).

Ausbeute: 11,38 g (51 % d. Th.) eines farblosen, viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,46	H 3,43	N 1,83	F 42,30	S 4,20
gef.:	C 31,59	H 3,50	N 1,90	F 42,46	S 4,08

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und N,N-Bis(8-hydroxy-3,6,-dioxa-octyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid

Zu 37 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 7,91 g (10,36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 84a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 104 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 85

a) N,N-Bis(t-butyloxycarbonylmethyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid

20 g (38,97 mmol) Perfluoroctylsulfonsäureamid und 20,73 g (150 mol) Kaliumcarbonat werden in 200 ml Aceton suspendiert und 17,56 g (90 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zugegeben. Man kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Essigester= 10:1).

Ausbeute: 23,53 g (83 % d. Th.) eines farblosen, wachsartigen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,02	H 3,05	F 44,40	N 1,93	S 4,41
gef.:	C 33,19	H 3,11	F 44,30	N 1,99	S 4,32

b) N,N-Bis(carboxymethyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid, Dinatriumsalz

23g (31,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 85a werden in 300 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Aceton um. Die Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 17,7 g (91 % d. Th.) eines farblosen, kristallinen Pulvers

17 g (27,63 mmol) der so erhaltenen Di-Säure werden in 100 ml Wasser/300 ml Ethanol gelöst und 9,2 ml 3 N aqu. Natronlauge zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei Raumtemperatur und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird im Vakuum (60°C / 8 Stunden) getrocknet.

Ausbeute: 18,2 g farbloses, kristallines Pulver

Elementaranalyse:

ber.:	C 21,87	H 0,61	N 2,12	F 49,00	S 4,86	Na 6,98
gef.:	C 22,00	H 0,70	N 2,20	F 49,17	S 4,93	Na 7,10

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und N,N-Bis(carboxymethyl)-perfluoroctylsulfonsäureamid, Dinatriumsalz

Zu 41 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (250 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 2,89 g (4,39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 85b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 52 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 86

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl-schwefelsäuremonoester, Natriumsalz

10 g (17,73 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecanol werden in 300 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 2,82 g (17,73 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol gelöst und

mit 17,8 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C / 2 h).

Ausbeute: 11,81 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

ber.:	C 21,64	H 0,61	F 59,89	Na 3,45	S 4,81
gef.:	C 21,70	H 0,72	F 60,00	Na 3,57	S 4,92

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex VI und 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl-schwefelsäuremonoester, Natriumsalz

Zu 38 ml einer Lösung des Metallkomplexes VI (290 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung), gibt man 4,90 g (7,35 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 86a und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 μm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellt Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 290 mmol Gd/L).

Beispiel 87

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure, Natriumsalz

10 g (16,07 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure werden in 300 ml Ethanol gelöst und mit 16,1 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C/2h).

Ausbeute: 10,35 g (quantitativ) eines farblosen amorphen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.:	C 26,10	H 0,94	F 61,94	Na 3,57
gef.:	C 26,22	H 1,00	F 62,05	Na 3,66

b) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 66 und 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluorpentadecansäure, Natriumsalz

Zu 45 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispieles 66 (270 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) , gibt man eine Lösung aus 3,36 g (5,21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 87a, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 122 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 88

a) Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid

Zu 30 g (117,1 mmol) EDTA-Bisanhydrid suspendiert in 200 ml Dimethylformamid und 50 ml Pyridin gibt man bei 50°C portionsweise 10,14 g (20 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-3-oxa-perfluortridecylamin zu und rührt 6 Stunden bei 50°C. Man gibt 10 ml Wasser zu, rührt 10 Minuten bei 50°C und dampft den Rückstand zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und mit Eisessig auf pH 4 gebracht. Der unlösliche Niederschlag wird abfiltriert und an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient).

Ausbeute: 9,58 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Wassergehalt: 8 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,64	H 3,59	N 5,35	F 41,12
gef.:	C 33,51	H 3,69	N 5,44	F 41,24

b) Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid, Calciumsalz, Natriumsalz

9,0 g (11,46 mmol) der Titelsubstanz aus Beispiel 88a werden in 300 ml Wasser suspendiert und 11,4 ml 1-N-aqu. Natronlauge zugegeben. Anschließend gibt man 1,15 g (11,46 mmol) Calciumcarbonat zu und rührt 5 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,7 g (100 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 7,5 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 31,25	H 2,98	N 4,97	F 38,20	Na 2,72	Ca 4,74
gef.:	C 31,40	H 3,09	N 5,10	F 38,07	Na 2,81	Ca 4,82

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und Ethylendiamin-N,N-tetraessigsäure-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-monoamid, Calciumsalz, Natriumsalz

Zu 43 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 2,54 g (3,01 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 88b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 121 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 89

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(2,2-dimethyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-6-yl)-ether

30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugesetzt.

Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60°C. Die Lösung wird in einen Metallautoklaven gegeben, dann 9,31 g (64,64 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3,6-trioxabicyclo[5.1.0]octan zugegeben und anschließend 10 Stunden auf 150°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf eiswasser gegossen und 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand and Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 10:1)

Ausbeute: 16,12 g (41 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 33,57	H 2,82	F 53,10
gef.:	C 33,69	H 2,90	F 53,35

b) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-ether

15 g (24,66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 89a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%ige aqu. Salzsäure zugegeben. Man erhitzt 5 Stunden unter Rückfluß. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, dann zur Trockne eingeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/ Gradient).

Ausbeute: 12,75 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 4,5 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 29,59	H 2,31	F 56,84
gef.:	C 29,48	H 2,37	F 56,99

c) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 12 aus WO 99/01161 (1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) und 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-(1-hydroxymethyl-2,3-dihydroxypropyl)-ether

Zu 37 ml einer Lösung des 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 9,46 g (16,65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 89b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 90

a) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-hydroxyethyl]-ether

30 g (64,64 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecanol werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugesetzt. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, dann 4 Stunden bei 60°C. Die Lösung wird in einen Metallautoklaven gegeben, dann 15,78 g (64,64 mmol) 1,2-Bis-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-oxiran zugegeben und anschließend 10 Stunden auf 150°C erwärmt. Die Reaktionslösung wird auf eiswasser gegossen und 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zur Trockne eingedampft und der Rückstand and Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 10:1)

Ausbeute: 14,2 g (31 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,30	H 3,56	F 45,59
gef.:	C 37,48	H 3,66	F 45,71

b) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(1,2-dihydroxy-ethyl)-2-hydroxyethyl]-ether

14 g (19,76 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 90a werden in 300 ml Ethanol gelöst und 30 ml 10%ige aqu. Salzsäure zugegeben. Man erhitzt 5

Stunden unter Rückfluß. Es wird mit Natronlauge auf pH 7 gestellt, dann zur Trockne eingeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/ Gradient).

Ausbeute: 10,55 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt: 3,2 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 30,59	H 2,73	F 51,41
gef.:	C 30,73	H 2,81	F 51,58

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl-[1,2-bis(1,2-dihydroxy-ethyl)-2-hydroxyethyl]-ether

Zu 41 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 11,98 g (19,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 90b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 64 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 200 mmol Gd/L).

Beispiel 91

a) Perfluoroctylsulfonsäure-N,N-bis[(8-schwefelsäure-monoester, Natriumsalz)-3,6-dioxaoctyl]-amid

13,54 g (17,73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 84a werden in 300 ml Chloroform gelöst und bei 0°C 2,82 g (17,73 mmol) Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex zugegeben. Man rührt eine Stunde bei 0°C und dampft anschließend im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 300 ml Ethanol gelöst und mit 17,8 ml 1N aqu. Natronlauge versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet (60°C / 2 h).

Ausbeute: 17,15 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

ber.:	C 24,83	H 2,50	F 33,83	N 1,45	S 9,94	Na 4,75
gef.:	C 24,96	H 2,62	F 33,97	N 1,53	S 10,05	Na 4,86

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex I und Perfluoroctylsulfonsäure-N,N-bis[(8-schwefelsäure-monoester, Natriumsalz)-3,6-dioxaoctyl]-amid

Zu 43 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (380 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 142,29 g (147,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 91a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 164 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 92

a) 2-(2H,2H,3H,3H,5,5H,6H,6H-1,4,-Dioxaperfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäurediethylester

30 g (59,03 mmol) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecanol werden in 300 ml Tetrahydrofuran und bei 0°C 1,68 g (70 mmol) Natriumhydrid zugegeben. Mna rührt eine Stunde bei 0°C, anschließend 5 Stunden bei 40°C. In diese 40°C heiße Lösung tropft man innerhalb von 10 Minuten 20,25 g (80 mmol) 2-Brom-Bernsteinsäurediethylester zu und rührt anschließend 12 Stunden bei dieser Temperatur. Man gibt 500 ml Eiswasser zu und extrahiert 2 mal mit 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Ethanol=20:1):

Ausbeute: 12,05 g (30 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 35,31	H 3,11	F 47,47	
gef.:	C 35,19	H 3,20	F 47,59	

b) 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluortetradec-1-yl)-bersteinsäure, Dinatriumsalz

Zu 11,5 g (16,90 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 92a, gelöst in 300 ml Methanol, gibt man 50 ml 3-N-aqu. Natronlauge und refluxiert 8 Stunden. Man dampft zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 300 ml Wasser auf. Man extrahiert die wässrige Phase 2 mal mit 300 ml Diethylether. Man säuert die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf pH 1 an und extrahiert 2 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst und mit 5 %iger aqu. Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Anschließend wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 10,50 g (93 % d. Th.) eines farblosen, amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 5,7 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,76	H 1,66	F 48,33	Na 6,88
gef.:	C 28,88	H 1,71	F 48,25	Na 6,95

c) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex II und 2-(2H,2H,3H,3H, 5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluortetradec-1-yl)-bernsteinsäure, Dinatriumsalz

Zu 57 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (300 mmol/L) , gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 1,14 g (1,71 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 92b und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 154 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 93

a) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(succin-2-yl)-amid

Zu 20 g (38,30 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure und 9,21 g (80 mmol) N-Hydroxysuccinimid- gelöst in 150 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C 16,51 g (80 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt 3 Stunden bei dieser Temperatur. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,10 g (38,30 mmol) L-Asparaginsäure gelöst in 300 ml 5 %iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung zu und rührt 2 Stunden bei 0°C. Man gießt auf 500 ml Eiswasser, filtriert vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1. Man extrahiert 3 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten, organischen Phasen werden zur Trockne eingeengt und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient). Die so erhaltene Disäure wird in 400 ml Wasser gelöst und mit 1N aqu. Natronlauge auf pH 7,4 gestellt. Man filtriert und das Filtrat wird gefriergetrocknet.

Wassergehalt: 6,3 %

Ausbeute: 21,13 g (81 % d.Th.) eines farblosen amorphen Pulvers

Elementaranalyse:

ber.:	C 28,21	H 1,48	N 2,06	F 47,41	Na 6,75
gef.:	C 28,30	H 1,53	N 2,11	F 47,53	Na 6,83

b) Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex XIV und 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure-N-(succin-2-yl)-amid

Zu 37 ml einer Lösung des Metallkomplexes XIV (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 422 mg (0,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 93a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 111 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 μm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 94

Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 67 und Perfluoroctansulfonsäure, Natriumsalz

Zu 43 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispieles 67 (250 mmol/L), gelöst in 0,45 %iger Natriumchloridlösung (pH 7,4 / 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man eine Lösung aus 1,34 g (2,69 mmol) Perfluoroctansulfonsäure, Natriumsalz, gelöst in 200 ml Ethanol, zu und rührt 2 Stunden bei 50°C. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit dest. Wasser auf insgesamt 108 ml aufgefüllt. Man rührt 10 Minuten bei 40°C und filtriert über ein 0,2 µm Filter. Das Filtrat wird in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 95

Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 68 und Perfluordecansulfonsäure, Natriumsalz

Zu 49 ml einer Lösung der Titelverbindung des Beispieles 68 (310 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Natriumchloridlösung) , gibt man 3,03 g (5,06 mmol) Perfluordecansulfonsäure, Natriumsalz und erwärmt für 10 Minuten in der Mikrowelle. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und das Filtrat in vials abgefüllt. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 310 mmol Gd/L).

Beispiel 96

a) (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-5-[(1,3-dicarboxy, Dinatriumsalz)-phenyl]-ether

Zu 20 g (80,62 mmol) Trinatriumsalz von 5-Hydroxy-isophtalsäure in 300 ml Dimethylformamid gibt man 42,5 g (80,62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a und rührt 10 Stunden bei 60°C. Man gießt auf 1500 ml Eiswasser und stellt mit konz. Salzsäure auf pH 1. Man extrahiert 3 mal mit 300 ml Chloroform. Die vereinigten, organischen Phasen werden eingedampft und der Rückstand an RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Acetonitril/Wasser/Gradient). Die so aufgereinigte Disäure wird in 400 ml Wasser gelöst und der pH mit 1N aqu. Natronlauge auf pH 7,4 gebracht. Man filtriert und das Filtrat wird gefriergetrocknet.

Ausbeute: 20,05 g (37 % d. Th.) eines farblosen amorphen Feststoffs

Wassergehalt: 5,0 %

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,16	H 1,05	F 48,05	Na 6,84
gef.:	C 32,30	H 1,15	F 48,20	Na 6,95

b) Herstellung einer Formulierung aus der Titelverbindung des Beispieles 12 aus WO 99/01161 (1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan) und (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-5-[(1,3-dicarboxy, Dinatriumsalz)-phenyl]-ether

Zu 51 ml einer Lösung des 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-carboxylatomethyl)-10-(N-1-methyl-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino]-acetyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (300 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 6,86 g (10,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 96a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 153 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so

hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 97

Herstellung einer Formulierung aus Metallkomplex XIV und 3-Oxa-2H,2H, 4H,4H, 5H,5H-perfluortridecansäure, Natriumsalz

Zu 4 ml einer Lösung des Metallkomplexes XIV (320 mmol/L), gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$), gibt man 434 mg (0,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 80a und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 12,8 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 98

a) (Adamant-1-yl)-3-oxa-propionsäure-t-butylester

Zu 15,22 g (100 mmol) 1-Adamantanol in 300 ml 50 % aqu. Kalilauge, 200 ml Toluol gibt man bei 0°C 29,26 g (150 mmol) Bromessigsäure-tert. Butylester zu und rührt 2 Stunden kräftig durch. Man gießt auf 1500 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit 300 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Diethyleether 20:1).

Ausbeute: 21,58 g (81 % d. Th.) eines viskosen, farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 72,14	H 9,84
gef.:	C 72,26	H 9,95

b) (Adamant-1-yl)-3-oxa-propionsäure

20 g (75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 98a werden bei 0°C in 200 ml Trifluoressigsäure gelöst und 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether um.

Ausbeute: 14,68 g (93 % d. Th.) farblose Blättchen

Elementaranalyse:

ber.:	C 68,55	H 8,63	
gef.:	C 68,41	H 8,74	

c) 1-(Perfluoroctylsulfonyl)-4-[(adamant-1-yl)-oxapropionyl]-piperazin

14 g (66,6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 98b und 37,50 g (66,6 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonyl-piperazin werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C 32,15 g (130 mmol) 1,2 Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carbonsäureethylester (=EEDQ) zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormmethan/Diethylether= 30:1).

Ausbeute: 43,05 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,90	H 3,31	N 3,68	S 4,22	F 42,47
gef.:	C 38,04	H 3,42	N 3,49	S 4,11	F 42,30

d) Zubereitung aus 0,5 Teilen Metallkomplex I und 0,5 Teilen Einschlußverbindung aus β -Cyclodextrin-Hydrat und 1-(Perfluoroctylsulfonyl)-4-[(adamant-1-yl)-oxapropionyl]-piperazin

Zu 32 ml iner Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man 6,81 g (8,96

mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 98c, 10,33 g (8,96) aus β -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 98 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 99

a) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-N-(1-adamantyl)-amid

Zu 15,12 g (100 mmol) 1-Amino-adamantan, 52,21 (100 mmol) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H, 5H,5H-Perfluortridecansäure und 11,51 g (100 mmol) N-Hydroxysuccinimid, glöst in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 30,95 g (150 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 30:1).

Ausbeute: 54,4 g (83 % d. Th.) eines wachsartigen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,32	H 3,38	N 2,14	F 49,28
gef.:	C 40,47	H 3,49	N 2,03	F 49,09

b) Zubereitung aus 0,6 Teilen Metallkomplex II und 0,4 Teilen Einschluß-verbindung aus β -Cyclodextrin-Hydrat und 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluortridecansäure-N-(1-adamantyl)-amid

Zu 41 ml einer Lösung des Metallkomplexes II (250 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man 4,48 g (6,83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 99a und 7,87 g (6,83 mmol) β -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 103 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die

Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experimente eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 100

a) 2-[N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino]-essigsäure-N-(adamantyl)-amid

Zu 15,12 g (100 mmol) 1-Aminoadamantan, 58,52 g (100 mmol) N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-aminoessigsäure und 11,51 g (100 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 300 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 30,95 g (150 mmol) N,N-Dicyclohyexylcarbodiimid. Man rührt 2 Stunden bei 0°C, anschließend 6 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Aceton= 30:1).

Ausbeute: 55,65 g (79 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,51	H 3,29	F 45,85	N 1,99	S 4,55
gef.:	C 37,64	H 3,41	F 45,99	N 2,12	S 4,43

b) Zubereitung aus 0,6 Teilen Metallkomplex I und 0,4 Teilen Einschlußverbindung aus β -Cyclodextrin-Hydrat und 2-[N-(Ethyl)-N-(perfluoroctylsulfonyl)-amino]-essigsäure-N-(1-adamantyl)-amid

Zu 32 ml einer Lösung des Metallkomplexes I (280 mmol/L) gelöst in 0,45 % aqu. Kochsalzlösung (pH 7,4; 0,25 mg/L $CaNa_3DTPA$) gibt man 4,20 g (5,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 100a und 6,88 g (5,97 mmol) aus β -Cyclodextrinmonohydrat und füllt mit 0,9 %iger aqu. Kochsalzlösung auf insgesamt 90 ml auf. Man erwärmt 2 Stunden bei 60°C im Ultraschallbad. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit aqu. 2 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt. Man filtriert durch ein 0,2 µm Filter und füllt das Filtrat in vials ab. Eine so hergestellte Lösung kann direkt für biologische Experiment eingesetzt werden. (Die Gd-Konzentration beträgt 100 mmol Gd/L).

Beispiel 101

a) 6-N- a)Benzyloxycarbonyl- 2-N- (3,6,9,12- tetraoxatridecanoyl) – lysin [1- (4- perfluoroctylsulfonyl) – piperazin] – amid

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 7,10 g (70 mmol) Triethylamin, gelöst in 350 ml Dichlormethan, tropft man bei 0° C eine Lösung aus 16,85 g (70 mmol) 3,6,9,12 Tetraoxatridecansäurechlorid in 50 ml Dichlormethan und rührt 3 Stunden bei 0° C. Man gibt 200 ml 5% ige aqu Salzsäure zu und rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Aceton = 15:1
Ausbeute: 30,94 g (92% der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.

Elementaranalyse:

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

b) 2-N-(3,6,9,12- tetraoxatridecanoyl) – lysin [1-(4- perfluoroctylsulfonyl) –piperazin]
53.96g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 101a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 43,0 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 36,01	H 4,14	F 35,86	N 6,22	S 3,56
gef.	C 36,20	H 4,23	F 35,99	N 6,38	S 3,71

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

21,84 (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 101b, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex

werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chomatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).Ausbeute: 28,21 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

ber.	C 36,53	H 4,33	F 21,36	N 8,34	S 2,12	Gd 10,40
gef.	C 36,64	H 4,48	F 21,39	N 8,29	S 2,15	Gd 10,57

Beispiel 102

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

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

Elementaranalyse:

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

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

49,68 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 102a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 42,69 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

19,85 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 102b, 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]-1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chomatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).
Ausbeute: 28,13 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 103

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

Zu 50 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 12,14 g (120 mmol) Triethylamin, gelöst in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 50° C eine Lösung aus 14,65 g (120 mmol) 1,3-Propansulton in 100 ml Tetrahydrofuran und rührt 3 Stunden bei 60° C. Man gibt 400 ml 5% ige aqu Salzsäure zu, rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur, versetzt mit Natriumchlorid., trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Magnesiumsulfat und dampft sie im Vakuum zur Trockene .ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Aceton = 15:1
Ausbeute: 52,24 g (81 % der Theorie) eines farblosen, zähen Öls.
Elementaranalyse:

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

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

53,74 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 103a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 49,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

38,76 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 103b 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) –10–[(3-aza-4-oxo-5- methyl-5-yl)]- pentansäure]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chomatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).Ausbeute: 31,63 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs. Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 104

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

100 g (421,5 mmol) L-Glutaminsäure-5-benzylester werden in einer Mischung aus 1000 ml Trifluoressigsäureethylester / 500 ml Ethanol gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether. Ausbeute: 140,47 g (96 % der Theorie) eines farblosen 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-5-benzylester-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid

Zu einer Lösung aus 24,9 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104a , 2,53 g (24,08 mmol) Diethanolamin und 2,77 g (24,08 mmol) N – Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N-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 chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: = Dichlormethan Ethanol = 20:1).
Ausbeute: 9,11 g (90% der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse :

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

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

21,92 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104b 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

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

Zu 10,96g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104a und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 80 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol =20:1)
Ausbeute: 30,93 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

e) L-Glutaminsäure-N- bis(2-hydroxyethyl)-amid-5- [1-(4- perfluoroctylsulfonyl)-piperazin] – amid04in 200 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C).
Ausbeute : 26,55 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

211,96 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104e, 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: 27,43 g (81 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 105

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

Zu einer Lösung aus 8,03g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104a , 3,98 g (24,08 mmol) Dimethyl-bis(1,1-dihydroymethyl)-amin 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 chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/ Ethanol = 20:1).
Ausbeute: 110,53 g (91% der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse :

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

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

25,05 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 105a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 6 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 20,36 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

Zu 12,96 g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 105b und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonyl – piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 800 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol =20:1)
Ausbeute: 28,42 g (91% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

In eine Lösung aus 28,41 g (30,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 105c 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 : 24,74 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.
Elementaranalyse:

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

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

20,48 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 105d 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) – 10 –[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und

anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser/Ethanol/Acetonitril).
Ausbeute: 29,05 g (83% der Theorie) eines farblosen Feststoffs.
Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 106

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

Zu 11,06 g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104a 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: 27,28 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

21,92 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 106a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 41,37 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 28,76	H 1,91	F 47,89	N 5,30	S 4.04
gef.	C 28,84	H 2,03	F 47,79	N 5,28	S 4,19

c) N-Trifluoacetyl-L-glutaminsäure-N-bis(2-hydroxyethyl)-amid-5-[1-(4-perfluoroctyl-sulfonyl)-piperazin]-amid

Zu einer Lösung aus 24,9 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 106a , 2,53 g (24,08 mmol) Diethanolamin und 2,77 g (24,08 mmol) N – Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbo-diimid 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: 9,11 g (90% der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse :

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

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

In eine Lösung aus 26,61 g (30,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 106c in 200 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C).
Ausbeute : 23,93 g (97 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

16,43 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 106d, 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: 28,10 g (83 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs. Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 107

a) N-Trifluoracetyl-glutaminsäure-5-benzylester-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid
Zu 11,06g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 104a 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: 27,28 g (93 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

21,92 g (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 107a werden in 500 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute: 41,37 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.	C 28,76	H 1,91	F 47,89	N 5,30	S 4.04
gef.	C 28,84	H 1,81	F 47,79	N 5,28	S 4.16

Beispiel 108

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 21c), 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 108a) 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 36,78

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 21e) , 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 109

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 21c), 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 108a) 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 21e) , 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 110

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 21c), 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 110a) 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 110b) , 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 111

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 21c), 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 111a) 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

fc 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 111b) , 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 112

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 112a , 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: 9,xx 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

21,9xxg (52,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 112b 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 112c 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 112d 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 112e 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 113

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 21c), 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 113a) 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 113b) , 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 114

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 114a), 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	F31,70	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 114b) 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 114) , 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 115: MRT-Darstellung von arteriosklerotischen Plaques nach intravenöser Gabe erfindungsgemäßer Metallkomplexe

In Kaninchen mit genetisch induzierter Arteriosklerose (Watanabe-Kaninchen) konnte 5-60 min sowie 24 h und 48 h nach intravenöser Applikation von 25 µmol Gd/kg KGW der erfindungsgemäßen Verbindungen in T_1-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (TR 11.1 ms, TE 4.3 ms, Flipwinkel α 15°) ein deutliches Enhancement in den arteriosklerotischen Plaques beobachte werden. Die gesunde Gefäßwand zeigte keine oder nur geringe Kontrastmittelaufnahme und verzeichnete daher auch keinen oder nur geringen Signalanstieg in den T1-gewichteten Aufnahmen. Aufgrund des Kontrastes zwischen signalreichem Plaque und signalarmer gesunder Gefäßwand war eine Diagnose der arteriosklerotischen Gefäßwand-veränderungen möglich.

Die Abbildungen in Fig. 1 zeigen MR-Aufnahmen der Aorta vor, sowie 24 h und 48 h nach intravenöser Applikation von 25 µmol Gd/kg KGW des Metallkomplexes XV in Watanabe-Kaninchen (genetisch induzierte Arteriosklerose). Die T_1-gewichteten Gradienten-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR: 11.1 ms, TE: 4.3 ms; NA: 2; Matrix: 213*256; Schichtdicke: 1.0 mm) verdeutlichen einen starken Signalanstieg im arteriosklerotischen Plaque. Die Lokalisation der Plaques, besonders im Aortenbogen sowie an den Gefäßabgängen, wurde mittels Sudan-3-Färbung bestätigt.

Beispiel 116: MRT-Darstellung von arteriosklerotischen Plaques nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes XV in Ratten, sowie Korrelation des post mortem Images mit Sudan III-Färbung

Die Abbildungen in Fig. 2 zeigen MR-Aufnahmen der Aorta vor, sowie 35, 60 min und 24 h nach intravenöser Applikation von 10 µmol Gd/kg KGW des Gad Metallkomplexes XV in Watanabe-Kaninchen (genetisch induzierte Arteriosklerose). Die T_1-gewichteten Gradienten-Echo-Aufnahmen (MPRage; 1.5 T; TR: 11.1 ms, TE: 4.3 ms; NA: 2; Matrix: 213*256; Schichtdicke: 1.0 mm) verdeutlichen einen starken Signalanstieg im arteriosklerotischen Plaque. Die Lokalisation der Plaques, besonders im Aortenbogen sowie an den Gefäßabgängen, wurde mittels Sudan-3-Färbung bestätigt. Anschließend wurde die MR-Bildgebung des in Agar eingebetteten Präparates erneut mit einer T_1-gewichteten Gradientenechosequenz (MPRage; 1.5 T; TR 11.1 ms, TE 4.3 ms, Flipwinkel α 15°; NA: 2; Matrix: 213*256) sowie einer Spin-Echo-Sequenz (1.5 T; TR: 400 ms, TE: 15 ms; NA: 16; Matrix: 256*256) untersucht (post mortem Image). Dabei zeigte sich eine hervorragende Korrelation der Aortenabschnitte mit starkem Signalanstieg und den angefärbten Plaques, die eine Aufnahme der erfindungsgemäßen Verbindungen in den arteriosklerotischen Plaques belegt.

Beispiel 117: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes XV in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 3 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW des Metallkomplexes XV in Ratten 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.

Metallkomplex XV, 100 µmol/kg i.v.; T1-SE, TR/TE 400/6 ms; Pfeil: Myokardinfarkt.

Beispiel 118: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes I in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 4 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW des Metallkomplexes I in Ratten 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.

Beispiel 119: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes XV in VX2-Tumor tragenden Kaninchen

Die Abbildungen in Fig. 5 zeigen MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW des

Metallkomplexes XV 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 120: Tumordarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Metallkomplexes I in VX2-Tumortragenden Kaninchen

Die Abbildungen der Fig. 6 zeigen MR-Aufnahmen eines iliakalen Lymphknoten sowie des Primärtumors (i.m. implantierter VX2-Tumor) präkontrast, 60 min sowie 20 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex I in Kaninchen. 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.

Zu einem frühen Zeitpunkt nach Applikation (60 min p.i.) kann ein deutliches Enhancement des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden. Im weiteren Zeitverlauf (20 h p.i.) weitet sich der Signalanstieg auch auf zentralere Regionen des Tumors aus.

Besonders bemerkenswert ist das Enhancement einer pathologischen Struktur (evt. Sekundärtumor oder Nekrose) auf der kontralateralen Seite, die erst in der späten Aufnahme sichtbar wird („late enhancement").

Metallkomplex X

Beispiel 121: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 7 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 6 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex X) in Ratten mit akut induziertem Herzinfarkt. Die T_1-gewichteten, EKG-getriggerten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR (effektiv): 400 ms, TE: 12 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.

Beispiel 122: Organverteilung (einschließlich Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex X) in Ratten wurde 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen sowie in den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW, n=2).

Organ	µmol Gd/L	% Dose
Liver	104	2.34
Femur	3	0.01
Kidneys	150	0.65
Brain	1	0.01
Carcass	192	34.01
Blood	1	0.01
Stomach	49	0.18
Intestine	65	1.22
Spleen	54	0.07
Pancreas	6	0.02
Heart	3	0.01
Lung	18	0.05
Muscle	1	0.00
Mesenterial lymph nodes	19	0.01
Peripheral lymph nodes	11	0.01
Total		38.58

Beispiel 123: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 8 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 60 min nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex X in Ratten. 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 bereits zu sehr frühen Zeitpunkten nach Injektion. So betrug das Enhancement 263 % zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 254 % zum Zeitpunkt 60 min p.i..

Beispiel 124: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in VX2-Tumor-tragenden Kaninchen

Die Abbildungen in Fig. 9 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 60 min nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex X 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. Das Enhancement im gesunden Lymphknotengewebe betrug 382 % zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 419 % zum Zeitpunkt 60 min p.i.. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Das Verhältnis der Signalintensitäten gesundes Lymphknotengewebe zu Metastase betrug 3.0 zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 3.4 zum Zeitpunkt 60 min p.i.

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement nicht nur der Lymphknoten, sondern auch des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden (15 min p.i.: 277 %). Zu späteren Zeitpunkten (bis 24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus (24 h p.i.: 217 %).

Metallkomplex V

Beispiel 125: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in der Fig. 10 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex V) in Ratten mit akut induziertem Herzinfarkt. Die T_1-gewichteten, EKG-getriggerten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR (effektiv): 400 ms, TE: 12 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.

Beispiel 126: Organverteilung (einschließlich Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex V) in Ratten wurde 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen sowie in den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW, n=2).

Organ	µmol Gd/L	% Dose
Liver	344	6.34
Femur	13	0.05
Kidneys	436	1.77
Brain	4	0.02
Carcass	268	37.93
Blood	15	0.18
Stomach	28	0.08
Intestine	113	1.56
Spleen	116	0.17
Pancreas	30	0.05
Heart	14	0.02
Lung	62	0.17
Muscle	9	0.02
Mesenterial lymph nodes	70	0.05
Peripheral lymph nodes	44	0.02
Total		48.43

Beispiel 127 : Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 11 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 60 min nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex V in Ratten. 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 bereits zu sehr frühen Zeitpunkten nach Injektion. So betrug das Enhancement 147 % zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 230 % zum Zeitpunkt 60 min p.i..

Beispiel 128: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in VX2-Tumor-tragenden Kaninchen

Die Abbildungen in Fig. 12 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 60 min nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex V 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. Das Enhancement im gesunden Lymphknotengewebe betrug 246 % zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 282 % zum Zeitpunkt 60 min p.i.. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Das Verhältnis der Signalintensitäten gesundes Lymphknotengewebe zu Metastase betrug 2.5 zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 1.7 zum Zeitpunkt 60 min p.i.

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement nicht nur der Lymphknoten, sondern auch des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden (15 min p.i.: 350 %). Zu späteren Zeitpunkten (bis 24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus (24 h p.i.: 106 %).

Metallkomplex XIV

Beispiel 129: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 13 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 3 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex XIV) in Ratten mit akut induziertem Herzinfarkt. Die T_1-gewichteten, EKG-getriggerten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR (effektiv): 400 ms, TE: 12 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 bestätig

Beispiel 130: Organverteilung (einschließlich Tumor- und Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Prostatakarzinom-tragenden Ratten

Nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex XIV) 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).

	Metallkomplex XIV					
	Gd-Konzentration [µmol/l]			% Dosis		
	10min p.i.	1h p.i.	24h p.i.	10min p.i.	1h p.i.	24h p.i.
Leber	192 ± 12	147 ± 7	64 ± 4	2.82 ± 0.11	2.04 ± 0.15	0.96 ± 0.05
Milz	200 ± 13	123 ± 10	69 ± 5	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.06 ± 0.00
Pankreas	191 ± 14	139 ± 26	25 ± 1	0.35 ± 0.02	0.21 ± 0.05	0.03 ± 0.01
Niere	761 ± 60	1181 ± 232	338 ± 49	1.76 ± 0.14	2.84 ± 0.61	0.81 ± 0.09
Lunge	603 ± 30	415 ± 39	44 ± 4	1.04 ± 0.02	0.80 ± 0.06	0.09 ± 0.01
Herz	320 ± 8	190 ± 15	19 ± 0	0.32 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.02 ± 0.00
Gehirn	38 ± 6	22 ± 2	4 ± 4	0.10 ± 0.03	0.06 ± 0.00	0.01 ± 0.01
Muskel****	93 ± 5	56 ± 3	8 ± 1	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Tumor	248 ± 25	286 ± 87	58 ± 4	0.25 ± 0.05	0.37 ± 0.14	0.04 ± 0.01
Femur	115 ± 3	81 ± 10	9 ± 1	0.39 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.03 ± 0.00
mes. LK	291 ± 29	179 ± 18	50 ± 6	0.08 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.02 ± 0.00
periph. LK	284 ± 19	254 ± 14	51 ± 5	0.13 ± 0.00	0.14 ± 0.02	0.02 ± 0.00
Magen (entleert)	244 ± 17	165 ± 21	19 ± 2	0.56 ± 0.07	0.40 ± 0.05	0.05 ± 0.00
Darm (entleert)	242 ± 15	201 ± 32	36 ± 5	1.55 ± 0.09	1.16 ± 0.22	0.26 ± 0.04
Blut **	957 ± 38	575 ± 56	22 ± 1	26.73 ± 0.84	16.13 ± 1.77	0.61 ± 0.03
Restkörper *	419 ± 27	392 ± 25	42 ± 0	70.71 ± 2.74	64.27 ± 5.50	6.81 ± 0.16
Harn 0-24 h	-	-	619 ± 19	-	-	79.86 ± 3.13
Faeces 0-24 h	-	-	781 ± 611	-	-	6.00 ± 4.91
		Summe der Organe***		80.06 ± 2.84	72.94 ± 5.83	9.21 ± 0.27
		Bilanz***				95.07 ± 2.41

* Blutproben sind im Restkörper enthalten

** Anteil Blut/kg KGW

*** Bilanz ohne Blutwerte, da diese im Restkörper enthalten

**** nur Gewebeauflagen

Beispiel 131: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Meerschweinchen

Die Abbildungen in Fig. 14 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen und inguinalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex XIV in Meerschweinchen mit stimulierten Lymphknoten (Freund Adjuvant). Die T_1-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (2.0 T; TR 10 ms, TE 5 ms, α 40°) verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe bereits zu sehr frühen Zeitpunkten nach Injektion. So betrug das Enhancement 127 % zum Zeitpunkt 60 min p.i..

Beispiel 132: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in VX2-t Tumor-tragenden Kaninchen

Die Abbildungen in Fig. 15 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 23 h nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex XIV 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. Das Enhancement im gesunden Lymphknotengewebe betrug 297 % zum Zeitpunkt 10 min p.i. und 269 % zum Zeitpunkt 60 min p.i.. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Das Verhältnis der Signalintensitäten gesundes Lymphknotengewebe zu Metastase betrug 5.1 zum Zeitpunkt 10 min p.i. und 1.9 zum Zeitpunkt 60 min p.i.

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement nicht nur der Lymphknoten, sondern auch des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden (15 min p.i.: 594 %). Zu späteren Zeitpunkten (bis 24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus (120 min p.i.: 162 %).

Metallkomplex III

Beispiel 133: Infarkt-Darstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 16 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 22 h nach intravenöser Applikation von 100 µmol Gd/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex III) in Ratten mit akut induziertem Herzinfarkt. Die T_1-gewichteten, EKG-getriggerten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR (effektiv): 400 ms, TE: 12 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..

Beispiel 134: Organverteilung (einschließlich Lymphknotenanreicherung) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW eines polaren Gd-chelates mit perfluorierter Seitenkette (Metallkomplex III) in Ratten wurde 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen sowie in den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW, n=2).

Organ	µmol Gd/L	% Dose
Liver	1222	26.28
Femur	76	0.32
Kidneys	489	1.97
Brain	10	0.05
Carcass	242	36.30
Blood	83	1.15
Stomach	165	0.57
Intestine	230	3.56
Spleen	464	0.89
Pancreas	203	0.48
Heart	82	0.13
Lung	338	0.96
Muscle	28	0.04
Mesenterial lymph nodes	455	0.33
Peripheral lymph nodes	279	0.18
Total		73.20

Beispiel 135: Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen in Fig. 17 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 60 min nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex III in Ratten. 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 bereits zu sehr frühen Zeitpunkten nach Injektion. So betrug das Enhancement 320 % zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 401 % zum Zeitpunkt 60 min p.i..

Beispiel 136 Lymphknotendarstellung (MRT) nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in VX2-Tumor-tragenden Kaninchen

Die Abbildungen in Fig. 18 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 60 min nach intravenöser Applikation von 200 µmol Gd/kg KGW von Metallkomplex III 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. Das Enhancement im gesunden Lymphknotengewebe betrug 195 % zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 233 % zum Zeitpunkt 60 min p.i.. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Das Verhältnis der Signalintensitäten gesundes Lymphknotengewebe zu Metastase betrug 1.9 zum Zeitpunkt 15 min p.i. und 1.8 zum Zeitpunkt 60 min p.i.

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement nicht nur der Lymphknoten, sondern auch des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden (15 min p.i.: 232 %).

Patentansprüche

1. Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration $<10^{-3}$ mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser (2 Rh) > 1 nm und eine Protonen-Relaxivity im Plasma (R^1) > 10 l/mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Plaques.

2. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Metallkomplexe auch als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Lymphknoten eingesetzt werden.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Metallkomplexe auch als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von infarziertem und nekrotischem Gewebe eingesetzt werden.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß
die Metallkomplexe auch als MRI-Kontrastmittel zur unabhängigen Darstellung von Nekrosen und Tumoren eingesetzt werden.

5. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
Metallkomplexe eingesetzt werden, deren Mizellbildungskonzentration $< 10^{-4}$ mol/l ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
Metallkomplexe eingesetzt werden, deren hydrodynamischer Mizelldurchmesser ≥ 3 nm ist, vorzugsweise > 4 nm.

7. Verwendung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
Metallkomplexe eingesetzt werden, die eine Protonen-Relaxivity im Plasma von > 13 l/mmol-s, vorzugsweise > 15 l/mmol-s, aufweisen.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel I

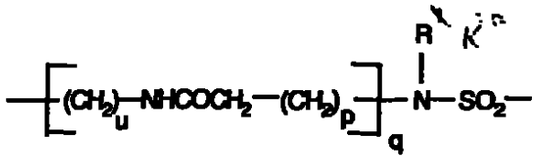
$$R^F\text{-}L\text{-}K \qquad I$$

worin

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,

L eine direkte Bindung, eine Methylengruppe, eine -NHCO-Gruppe, eine Gruppe



(Bitte in Formel R^1 in R^a abändern!)

wobei p die Zahlen 0 bis 10, q und u unabhängig voneinander die Zahlen 0 oder 1 und

R^a ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine $-CH_2$-OH-Gruppe, eine $-CH_2-CO_2H$-Gruppe oder eine C_2-C_{15}-Kette ist, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1 bis 3 Sauerstoffatome, 1 bis 2 >CO-Gruppen oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und/oder substituiert ist mit 1 bis 4

Hydroxylgruppen, 1 bis 2 C_1-C_4-Alkoxygruppen, 1 bis 2 Carboxygruppen, eine Gruppe -SO_3H- bedeuten,

oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_2-C_{30}- Kohlenstoffkette ist, die gegebenenfalls 1 bis 10 Sauerstoffatome, 1 bis 3 -NR^a-Gruppen, 1 bis 2 Schwefelatome, ein Piperazin, eine -$CONR^a$-Gruppe, eine -NR^aCO-Gruppe, eine -SO_2-Gruppe, eine -NR^a-CO_2-Gruppe, 1 bis 2 -CO-Gruppen, eine Gruppe

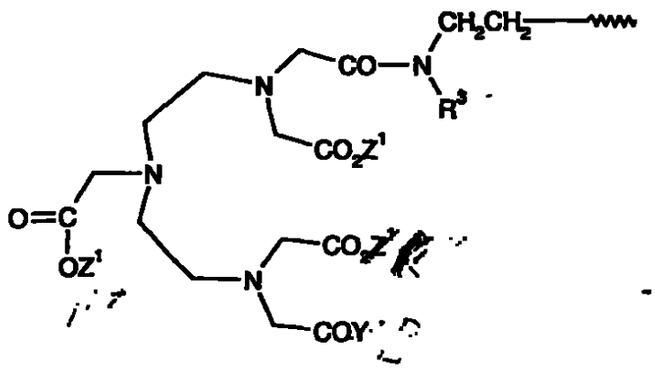
$$—CO—N—T—N(R^a)—SO_2—R^F$$

oder 1 bis 2 gegebenenfalls substituierte Aryle enthält und/oder durch diese Gruppen unterbrochen ist, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 3 -OR^a-Gruppen, 1 bis 2 Oxogruppen, 1 bis 2 -NH-COR^a-Gruppen, 1 bis 2 -$CONHR^a$-Gruppen, 1 bis 2 -$(CH_2)_p$-CO_2H-Gruppen, 1 bis 2 Gruppen -$(CH_2)_p$-$(O)_q$-CH_2CH_2-R^F,
wobei

R^a, R^F und p und q die oben angegebenen Bedeutungen haben und

T eine C_2-C_{10}-Kette bedeutet, die gegebenenfalls durch 1 bis 2 Sauerstoffatome oder 1 bis 2 -NHCO-Gruppen unterbrochen ist,

K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht, und zwar für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel II



(II)

in der R^c, R^1 und B unabhängig voneinander sind und

R^c die Bedeutung von R^a hat oder $-(CH_2)_m$-L-R^F bedeutet, wobei m 0, 1 oder 2 ist und L und R^F die o.g. Bedeutung haben,

R^1 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 22 - 29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,

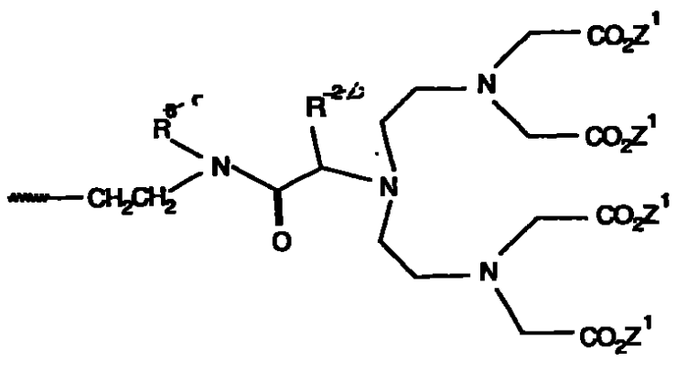
B $-OR^1$ oder



bedeutet, wobei R^1, L, R^F und R^c die o. g. Bedeutungen haben,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel III

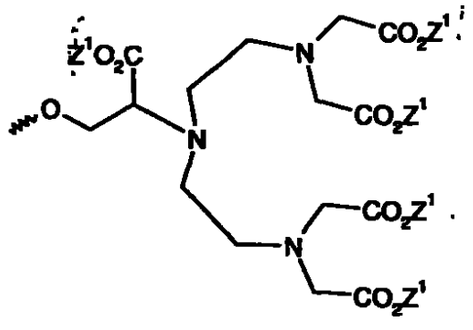


(III)

in der R^c und R^1 die oben genannten Bedeutungen aufweisen und R^b die Bedeutung von R^a hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IV

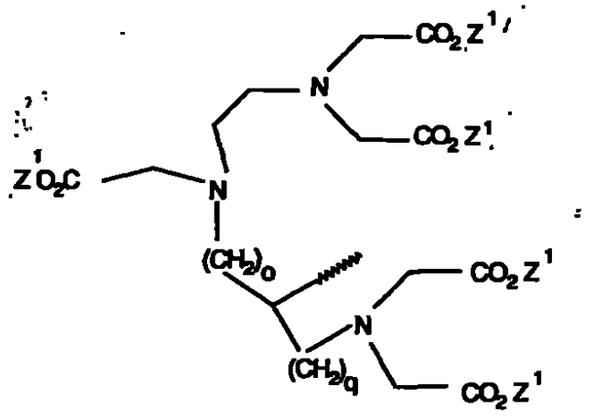


(IV)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel V

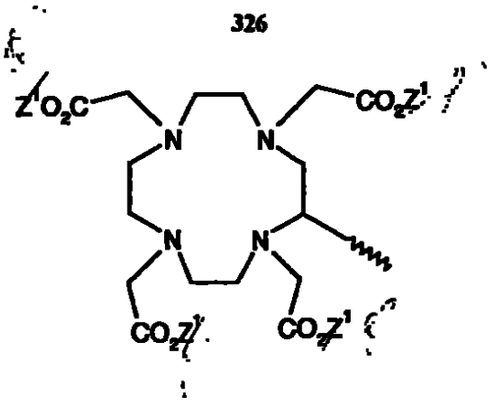


(V)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat und o und q für die Ziffern 0 oder 1 stehen und die Summe o + q = 1 ergibt,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VI

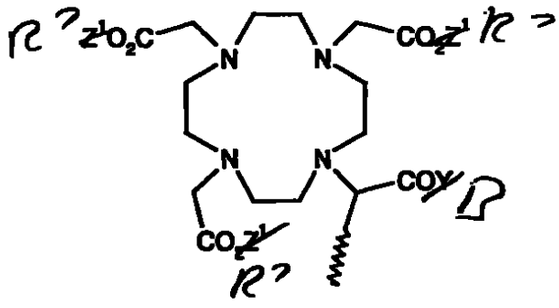


(VI)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VII

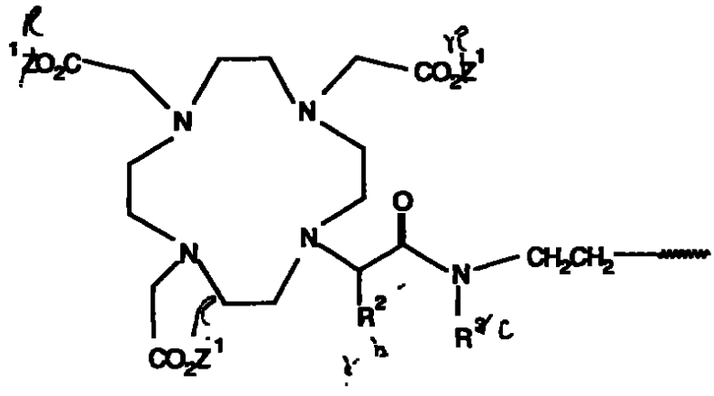


(VII)

in der R^1 und B die oben genannten Bedeutungen haben

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VIII

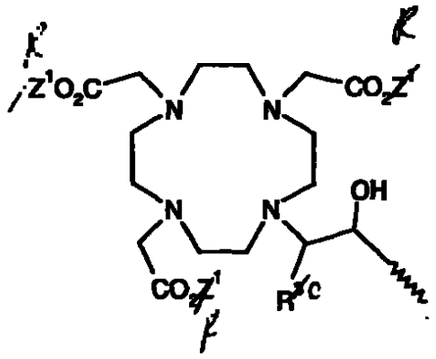


(VIII)

in der R^c und R^1 die oben genannten Bedeutungen haben und R^b die o.g. Bedeutung von R^a hat.

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IX

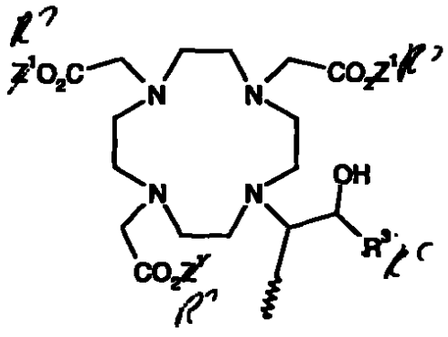


(IX)

in der R^c und R^1 die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel X

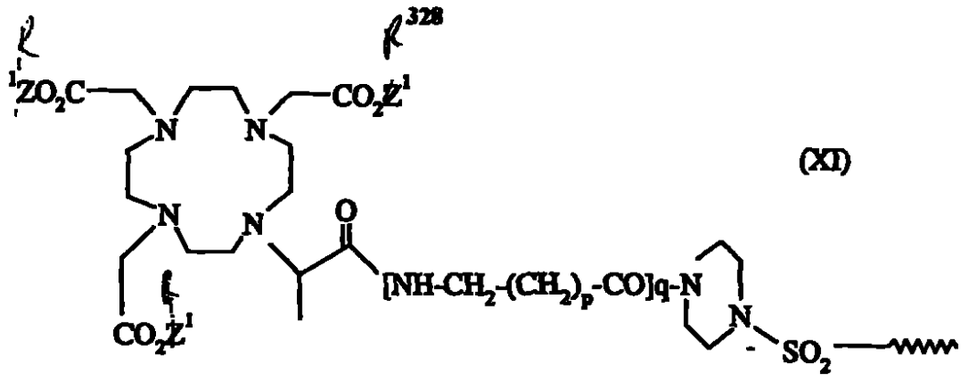


(X)

in der R^c und R^1 die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XI

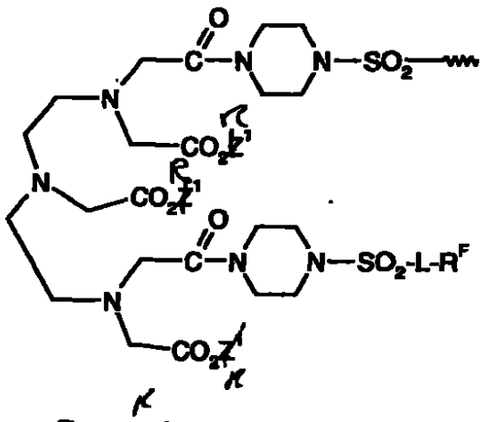


(XI)

in der R^1, p und q die oben genannte Bedeutung haben und R^b die Bedeutung von R^a hat.

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XII

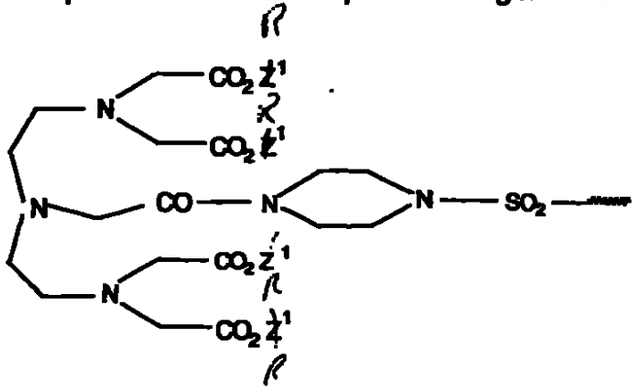


(XII)

in der L, R^F und Z^1 die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XIII



(XIII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

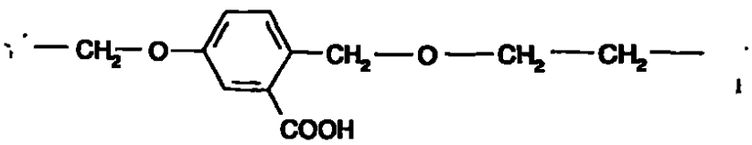
eingesetzt werden.

9. Verwendung nach Anspruch 8,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel I eingesetzt werden, in der L für

α-CH_2-β
α-CH_2CH_2-β
α-$(CH_2)_s$-β s = 3 - 15
α-CH_2-O-CH_2CH_2-β
α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_t$-β t = 2 - 6
α-CH_2-NH-CO-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-β
α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-β
α-CH_2-NHCO-$(CH_2)_{10}$-S-CH_2CH_2-β
α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β
α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β
α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-β
α-CH_2-O-CH_2-C(CH_2-OCH_2CH_2-C_6F_{13})$_2$-CH_2-OCH_2-CH_2-β

α-CH_2-NHCOCH_2CH_2CON-$CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}$
|
CH_2-$CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)$-SO_2-β

α-CH_2-O-CH_2-CH($OC_{10}H_{21}$)-CH_2-O-CH_2CH_2-β
α-$(CH_2NHCO)_4$-CH_2O-CH_2CH_2-β
α-$(CH_2NHCO)_3$-CH_2O-CH_2CH_2-β
α-CH_2-$OCH_2C(CH_2OH)_2$-CH_2-O-CH_2CH_2-β



(Bitte hier in diese Formel α und β einfügen, wir können nicht auf die F. zugreifen!
α-$CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5)$-SO_2-β
α-NHCO-CH_2-CH_2-β
α-NHCO-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-NH-CO-β
α-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-β
α-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-β
α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β
α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β
α-N(C_2H_5)-SO_2-β
α-N(C_6H_5)-SO_2-β
α-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-β
α-N(C_6H_{13})-SO_2-β
α-N(C_2H_4OH)-SO_2-β
α-N(CH_2COOH)-SO_2-β
α-N($CH_2C_6H_5$)-SO_2-β
α-N-[CH(CH_2OH)$_2$]-SO_2-β
α-N-[CH(CH_2OH)CH(CH_2OH)]-SO_2-β

steht und worin α die Bindungsstelle zum Komplexbildner oder Metallkomplex K und β die Bindungsstelle zum Fluorrest darstellt.

10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden, in der n in der Formel –$C_nF_{2n}E$ für die Zahlen 4-15 steht und/oder E in dieser Formel ein Fluoratom bedeutet.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, dass
die folgenden Verbindungen eingesetzt werden:

- Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-{4-perfluoro-octylsulfonyl-piperazin-1-yl}-pentyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,

- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11, 12,12, 13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-heptadecafluorheptacecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluoroctyl)-piperazin-1-yl}-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluoroctyl-sulfonyl)-nonyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H, 6H,6H-perfluor-tetradecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11, 12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafluor-nonadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluoroctylsulfonyl)-tridecyl]-1-4-7-tris(carboxymethyl) 1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluoroctylsulfonyl)-8-phenyl-octyl]-1-4-7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-7,
dadurch gekennzeichnet, dass
als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

$$A - R^F \qquad \text{(Ia)}$$

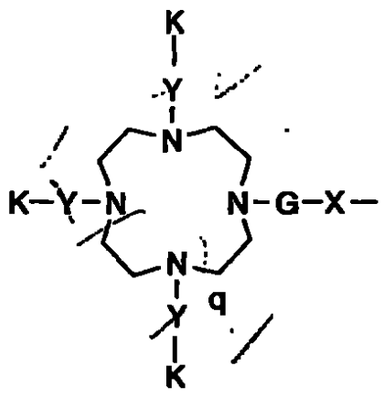
worin

- A ein Molekülteil ist, der 2 - 6 Metallkomplexe enthält, die direkt oder über einen Linker an ein Stickstoffatom einer ringförmigen Gerüstkette gebunden sind

und

- 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,

wobei das Molekülteil A die folgende Struktur aufweist:



wobei

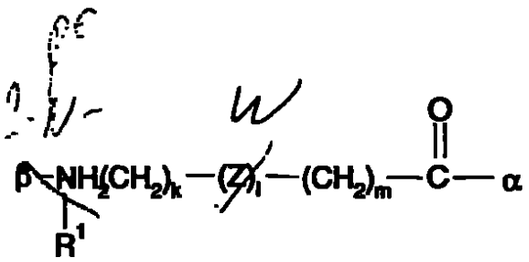
- q^1 eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 ist,

- K für einen Komplexbildner oder Metallkomplex oder deren Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide steht,

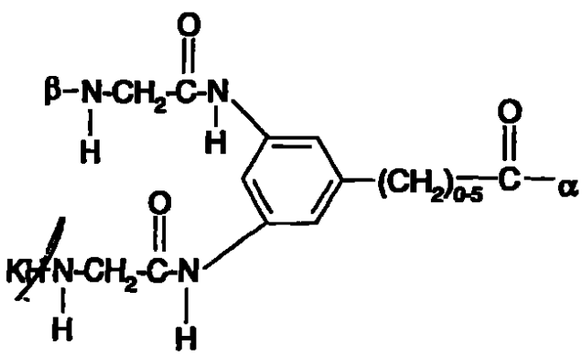
- X eine direkte Bindung zur Perfluoralkylgruppe, eine Phenylengruppe oder eine C_1-C_{10}-Alkylenkette ist, die gegebenenfalls 1 - 15 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefelatome, 1 - 10 Carbonyl-, 1 - 10 (NR^d)-, 1 - 2 NR^dSO_2-, 1 - 10 $CONR^d$-, 1 Piperidin-, 1 - 3 SO_2-, 1 - 2 Phenylengruppen enthält oder gegebenenfalls durch 1 - 3 Reste R^F substituiert ist, worin R^d für ein

Wasserstoffatom, eine Phenyl-, Benzyl- oder eine C_1-C_{15}-Alkylgruppe steht, die gegebenenfalls 1 - 2 NHCO-, 1 - 2 CO-Gruppen, 1 - 5 Sauerstoffatome enthält und gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1-5 Methoxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 3 R^F-Reste substituiert ist

- V eine direkte Bindung oder eine Kette der allgemeinen Formel IIa oder IIIa ist:



(IIa)



(IIIa)

worin

- R^e ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine C_1-C_7 Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist mit einer Carboxy-, einer Methoxy- oder einer Hydroxygruppe,

- W eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein

  Molekülteil der allgemeinen Formel IVa ist

  $$-CH(R^h)- \qquad \text{(IVa)}$$

worin R^h eine C_1-C_7-Carbonsäure, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine -$(CH_2)_{1-5}$-NH-K-Gruppe ist,

- α die Bindung an das Stickstoffatom der Gerüstkette, β die Bindung zum Komplexbildner oder Metallkomplex K darstellt,
- und in der die Variablen k und m für natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 und l für 0 oder 1 stehen,

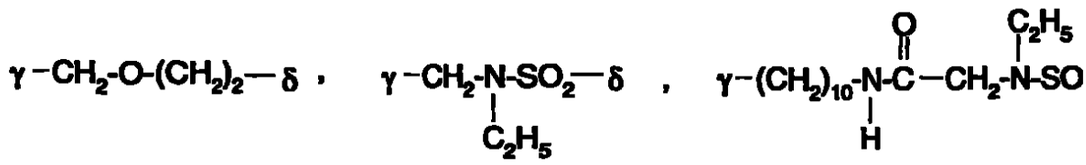
und wobei

- D eine CO- oder SO_2-Gruppe ist,

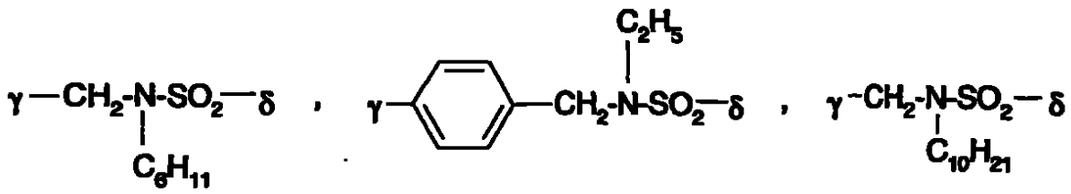
eingesetzt werden.

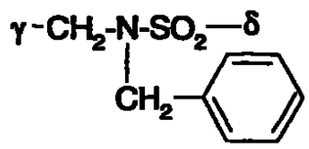
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der q die Zahl 1 ist.

14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der der Molekülteil X eine Alkylenkette ist, die 1 - 10 CH_2CH_2O- oder 1 - 5 $COCH_2NH$-Gruppen enthält, eine direkte Bindung oder eine der folgenden Strukturen



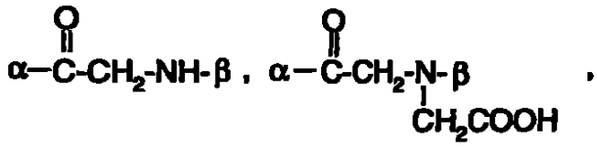


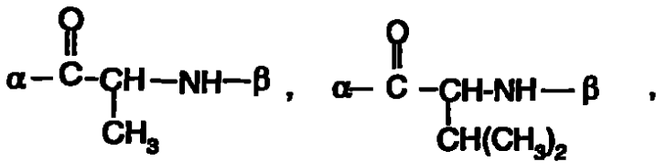


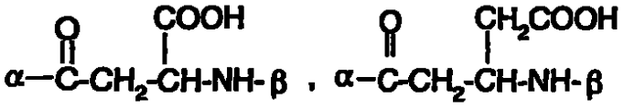


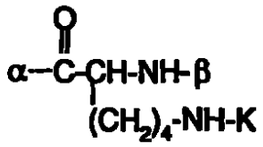
wobei
γ an D und δ an R^F bindet.

15. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der V
ein Molekülteil mit einer der folgenden Strukturen ist

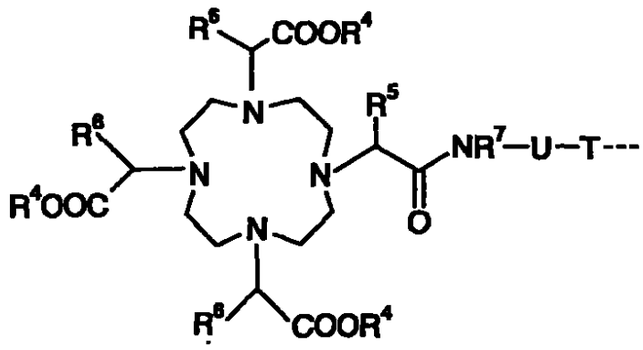




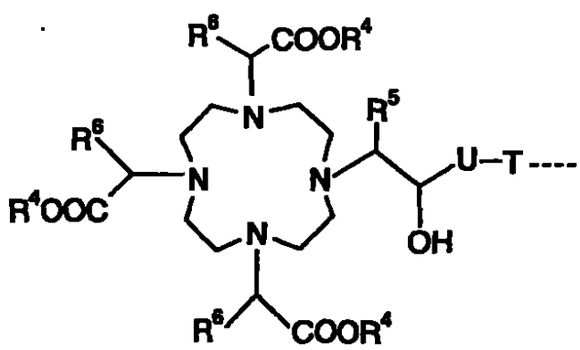




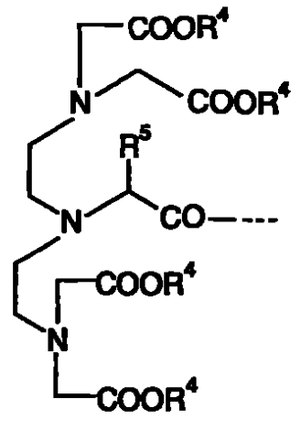
16. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der K einen Komplex der allgemeinen Formel Va, VIa, VIIa oder VIIIa darstellt



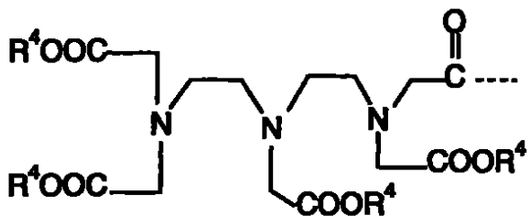
(Va)



(VIa)



(VIIa)



(VIIIa)

wobei

- R^1 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 ist,

- R^8 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1-C_{30}-Alkylkette ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch 1 -5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy- oder 1 Phenylgruppe(n) und/oder gegebenenfalls durch 1 - 10 Sauerstoffatome, 1 Phenylen- oder 1 Phenylenoxygruppe unterbrochen ist

- R^6 ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter C_1-C_7-Alkylrest, ein Phenyl- oder Benzylrest ist,

- R^7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe ist, die gegebenenfalls substituiert ist durch eine Hydroxy- oder Carboxygruppe,

- U^3 eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenylen-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-,
  1 Harnstoff-, 1 Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoffatome enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-,
  1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppen substituierte, geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1-C_{20}-Alkylengruppe ist, wobei die gegebenenfalls enthaltenen Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können

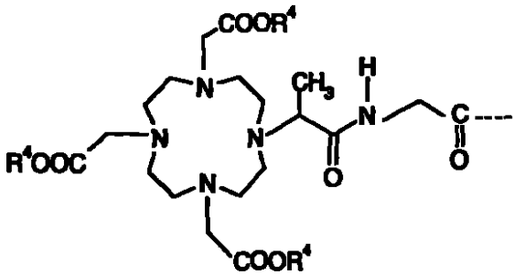
- T^1 für eine -CO-β, -NHCO-β oder -NHCS-β-Gruppe steht, wobei β die Bindungsstelle an V darstellt.

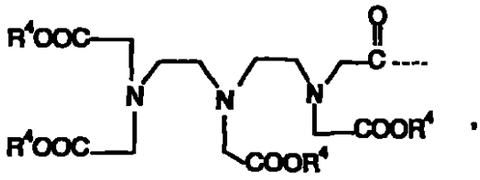
17. Verwendung nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet, dass
die für U^3 stehende C_1-C_{20}-Alkylenkette die Gruppen
$-CH_2NHCO-$, $-NHCOCH_2O-$, $-NHCOCH_2OC_6H_4-$, $-N(CH_2CO_2H)-$,
$-CH_2OCH_2-$,
$-NHCOCH_2C_6H_4-$, $-NHCSNHC_6H_4-$, $-CH_2OC_6H_4-$, $-CH_2CH_2O-$
enthält und/oder durch die Gruppen -COOH, $-CH_2COOH$
substituiert ist.

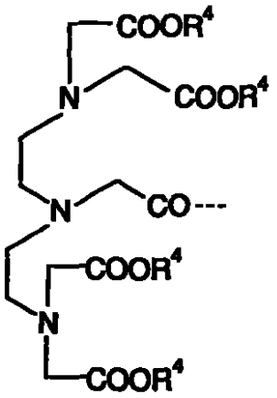
18. Verwendung nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet, dass
U^3 für eine
$-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C_6H_4-$, $-C_6H_{10}-$, $-CH_2C_6H_4-$,
$-CH_2NHCOCH_2CH(CH_2CO_2H)-C_6H_4-$,
$-CH_2NHCOCH_2OCH_2-$,
$-CH_2NHCOCH_2C_6H_4$-gruppe steht.

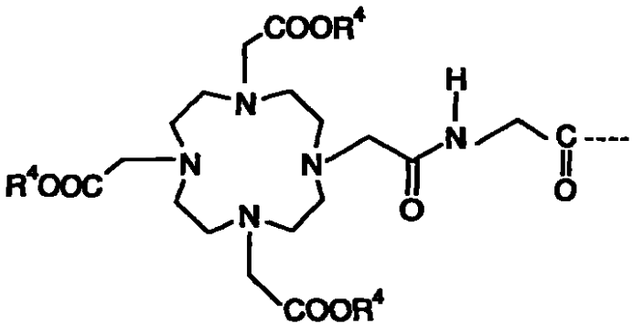
19. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass

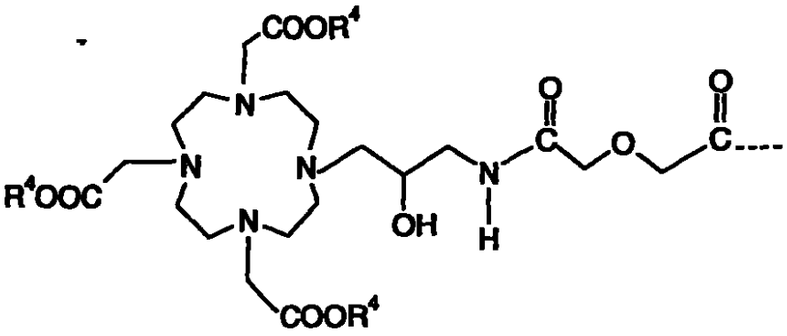
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der K eine der folgenden Strukturen aufweist:









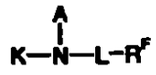


20. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 19,
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der die Perfluoralkylkette R^F $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{10}F_{21}$ oder $-C_{12}F_{25}$ ist.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 20,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Gadolinium-Komplex von 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-(carboxylatomethyl)-10-[N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl)]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Gd-Komplex}-10-[N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl]- 1,4,7,10-tetraazacyclododecan eingesetzt wird.

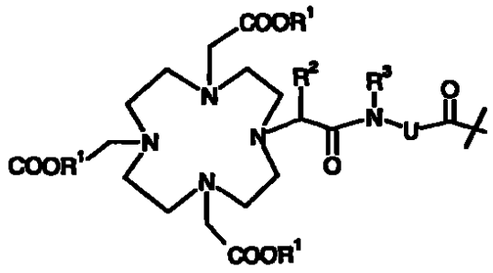
22. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



(Ib)

worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIb



(IIb)

wobei R^1 für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70,

R^2 und R^3

für ein Wasserstoffatom, eine C_1-C_7-Alkylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, $-CH_2OH$ oder $-CH_2-OCH_3$,

U^2 für den Rest L^1, wobei aber L^1 und U^2 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können,

steht,

bedeutet,

A^1 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30}-Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-15 Sauerstoffatome, und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 Hydroxygruppen, 1-2 COOH-Gruppen, einer Phenylgruppe, einer Benzylgruppe und/oder 1-5 –OR^9-Gruppen, mit R^9 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C_1-C_7-Alkylrestes, oder –L^1-R^F bedeutet,

L^1 eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_{30}-Alkylengruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 –NH-CO-Gruppen, 1-5 –CO-NH- Gruppen, durch eine gegebenenfalls durch eine COOH-Gruppe substituierte Phenylengruppe, 1-3 Schwefelatome, 1-2 –$N(B^1)$-SO_2- Gruppen, und/oder 1-2 –SO_2-$N(B^1)$- Gruppen mit B^1 in der Bedeutung von A^1, eine NHCO-Gruppe, eine CONH-Gruppe, eine $N(B^1)$-SO_2- Gruppe, oder eine –SO_2-$N(B^1)$- Gruppe und/oder gegebenenfalls substituiert ist mit dem Rest R^F,
bedeutet und

R^F einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel $C_nF_{2n}E$,

wobei n für die Zahlen 4-30 steht und

E für ein endständiges Fluoratom, Chloratom, Bromatom, Iodaton oder ein Wasserstoffatom steht,

bedeutet,

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

eingesetzt werden.

23. Verwendung nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der R^2, R^3 und R^9 unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe bedeuten.

24. Verwendung nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der A^1
Wasserstoff, einen C_1-C_{15}-Alkylrest,
die Reste C_2H_4-O-CH_3 , C_3H_6-O-CH_3,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-OH,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-OCH_3,
C_2H_4OH, C_3H_6OH, C_4H_8OH, $C_5H_{10}OH$, $C_6H_{12}OH$, $C_7H_{14}OH$,
$CH(OH)CH_2OH$,
$CH(OH)CH(OH)CH_2OH$, $CH_2[CH(OH)]_u{}^1CH_2OH$,
$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,
$C_2H_4CH(OH)CH_2OH$,
$(CH_2)_sCOOH$,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-CH_2COOH oder
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-$C_nF_{2n}E$ bedeutet,
wobei
s für die ganzen Zahlen 1 bis 15,
t für die ganzen Zahlen 0 bis 13,
u^1 für die ganzen Zahlen 1 bis 10,
n für die ganzen Zahlen 4 bis 20 steht, und
E für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom
sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

25. Verwendung nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der A^1
Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl,
C_2H_4-O-CH_3, C_3H_6-O-CH_3,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-OH, C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-OCH_3,
C_2H_4OH, C_3H_6OH,
$CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$,
$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,
$(CH_2)_wCOOH$,
C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-CH_2COOH,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-$C_nF_{2n}E$ bedeutet,

wobei

x für die ganzen Zahlen 0 bis 5,

y für die ganzen Zahlen 1 bis 6,

w für die ganzen Zahlen 1 bis 10,

n für die ganzen Zahlen 4 bis 15 und

E für ein Fluoratom steht, sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

26. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der L^1

α-$(CH_2)_s$-β

α-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β

α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β,

α-CH_2-NH-CO-β

α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-β

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-β

α-CH_2-NHCO-$(CH_2)_{10}$-S-CH_2CH_2-β

α-CH_2NHCOCH_2-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-CH_2NHCOCH_2-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-(CH_2-CH_2-O)$_r$-$(CH_2)_3$NHCO-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2NHCO$(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2CH_2NHCO$(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-β wobei die Phenylengruppe 1,4 oder 1,3 verknüpft ist

α-CH_2-O-CH_2-C(CH_2-OCH_2CH_2-C_6F_{13})$_2$-CH_2-OCH_2-CH_2-β

α-CH_2-NHCOCH_2CH_2CON-CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)$SO_2C_8F_{17}$β

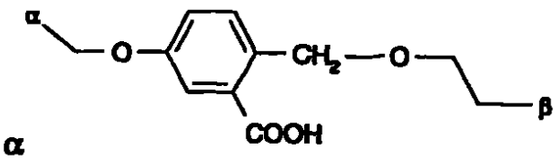
α-CH_2-CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)-SO_2-β

α-CH_2-O-CH_2-CH($OC_{10}H_{21}$)-CH_2-O-CH_2CH_2-β

α-$(CH_2NHCO)_4$-CH_2O-CH_2CH_2-β

α-$(CH_2NHCO)_3$-CH_2O-CH_2CH_2-β

α-CH_2-$OCH_2C(CH_2OH)_2$-CH_2-O-CH_2CH_2-β



α β

α-$CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5)$-SO_2-β
α-NHCO-CH_2-CH_2-β
α-NHCO-CH_2-O-CH_2CH_2-β
α-NH-CO-β
α-NH-CO-CH_2-$N(CH_2COOH)$-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-$N(C_2H_5)$-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-$N(C_{10}H_{21})$-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-$N(C_6H_{13})$-SO_2-β
α-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-$N(C_2H_5)$-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-β
α-NH-CO-CH_2-β
α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β
α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β
α-$N(C_2H_5)$-SO_2-β
α-$N(C_6H_5)$-SO_2-β
α-$N(C_{10}H_{21})$-SO_2-β
α-$N(C_6H_{13})$-SO_2-β
α-$N(C_2H_4OH)$-SO_2-β
α-$N(CH_2COOH)$-SO_2-β
α-$N(CH_2C_6H_5)$-SO_2-β
α-N-[$CH(CH_2OH)_2$]-SO_2-β
α-N-[$CH(CH_2OH)CH(OH)(CH_2OH)$]-SO_2-β bedeutet,

wobei

s für die ganzen Zahlen 1 bis 15 und

y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

27. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der L^1

α-CH_2-O-CH_2CH_2-β,
α-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β,
α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-β,
α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-β, Bsp. 10
α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β,
α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-β,
α-CH_2-(CH_2-CH_2-O)$_y$-$(CH_2)_3NHCO$-CH_2-O-CH_2CH_2-β,
α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β,
α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-β,
α-CH_2-O-CH_2-CH($OC_{10}H_{21}$)-CH_2-O-CH_2CH_2-β,
α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β oder
α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-β bedeutet,
wobei
y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

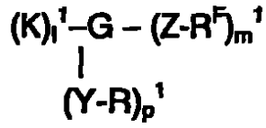
28. Verwendung nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der R^F einen geradkettigen oder verzweigten perfluorierten Alkylrest der Formel $C_nF_{2n}E$ bedeutet, wobei n für die Zahlen 4 bis 15 steht und E für ein endständiges Fluoratom steht.

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 28,
dadurch gekennzeichnet, dass
die folgenden Verbindungen eingesetzt werden:

- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluor-tridecyl)-amid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)säure-N-(3,6,9, 12,15-pentaoxa)-hexadecyl)-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-N-5-hydroxy-3-oxa-pentyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex

- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)-säure-[N-3,6,9,15-tetraoxa-12-aza-15-oxo-C_{17}-C_{28}-hepta-decafluor)hexacosyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex
- 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl]-säure-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluortridecyl]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gadoliniumkomplex.

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic



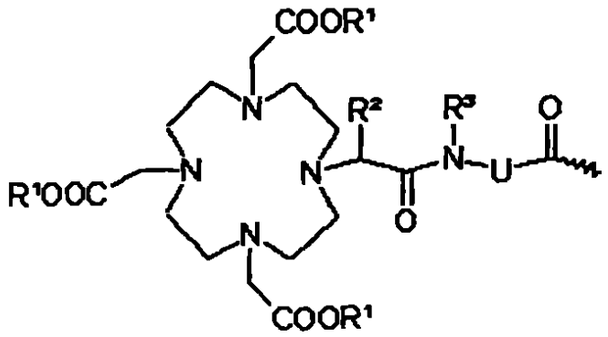
(Ic)

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 IIc steht,



(IIc)

in der

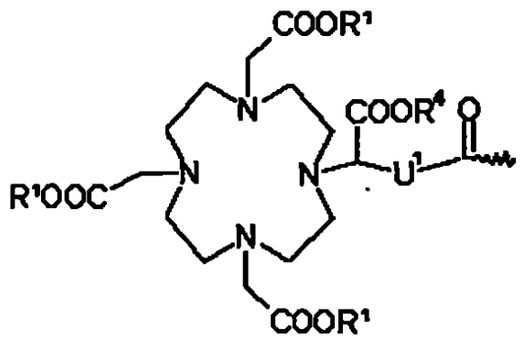
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,
mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

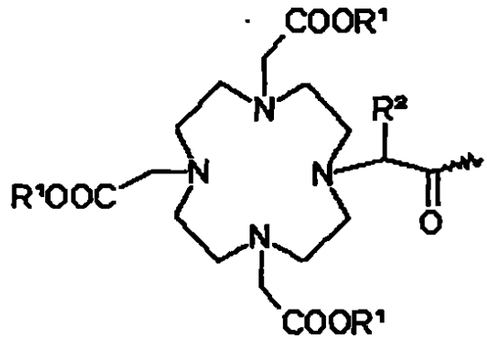
der allgemeinen Formel IIIc



(IIIc)

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

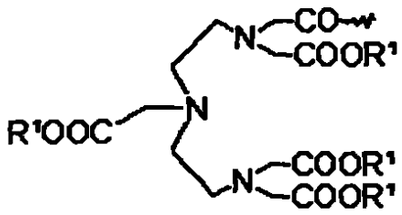
oder der allgemeinen Formel IVc



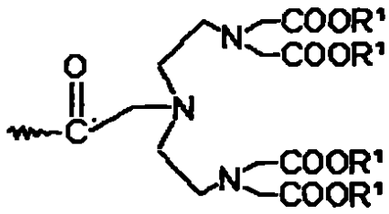
(IVc)

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

oder der allgemeinen Formel VcA oder VcB



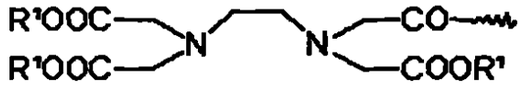
(VcA)



(VcB)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

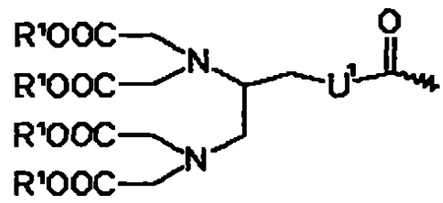
oder der allgemeinen Formel VIc



(VIc)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIIc

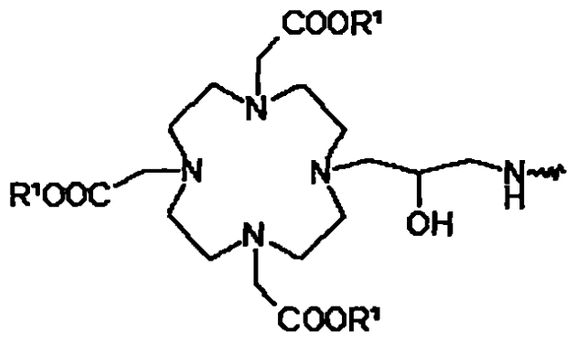


(VIIc)

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 VIIIc



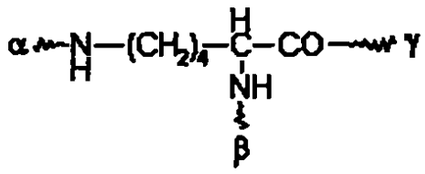
(VIIIc)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

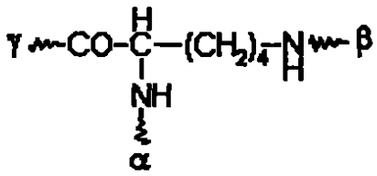
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

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

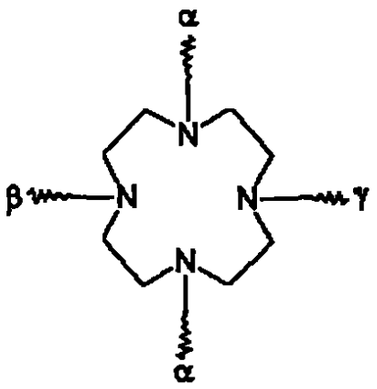
(a)



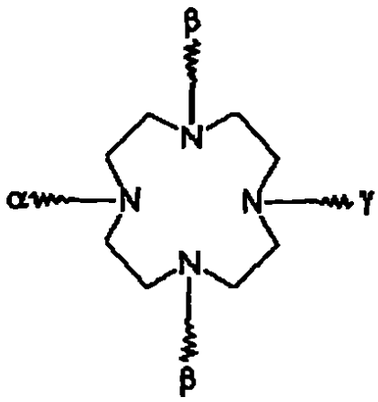
(b)



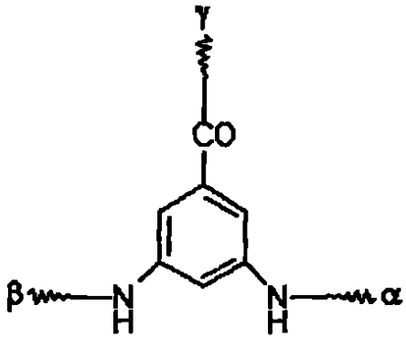
(c)



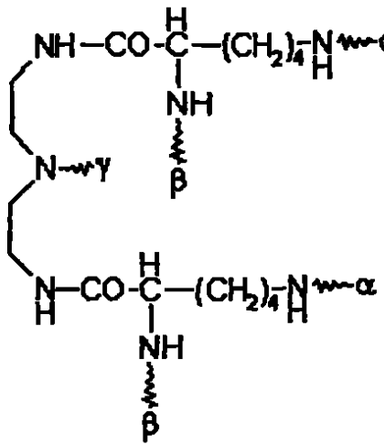
(d)



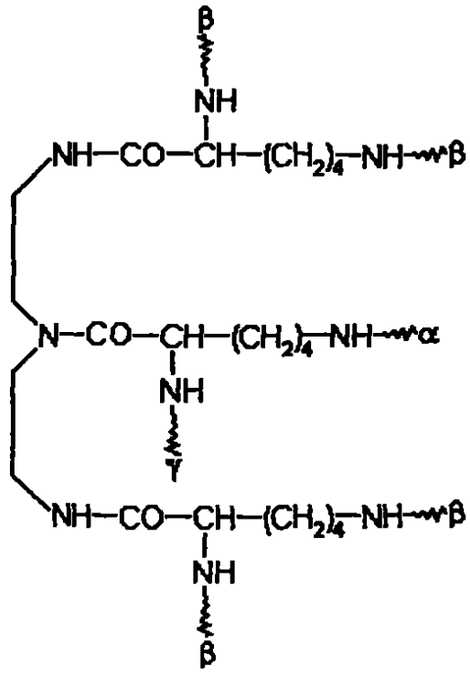
(e)



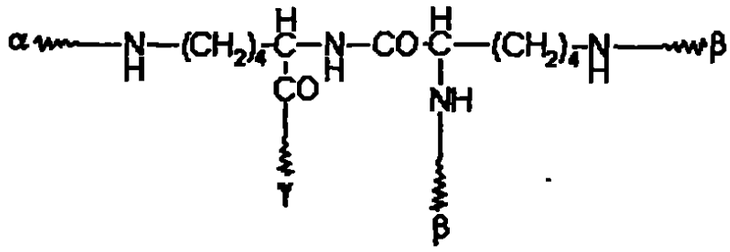
(f)



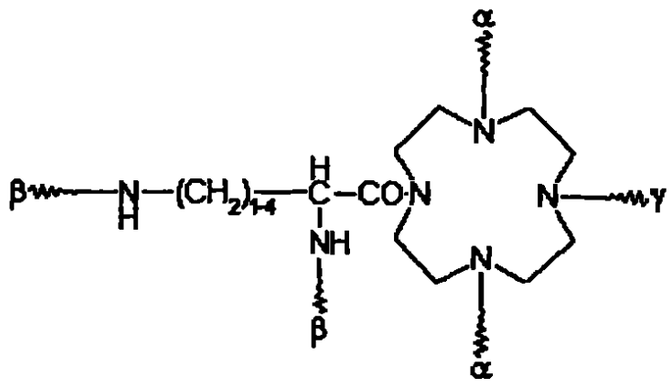
(g)



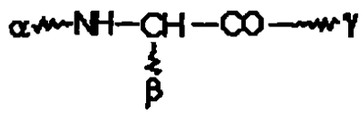
(h)



(i)



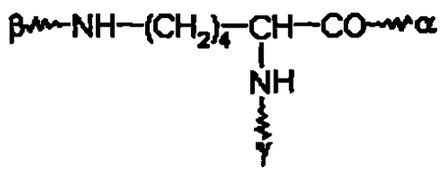
(j)



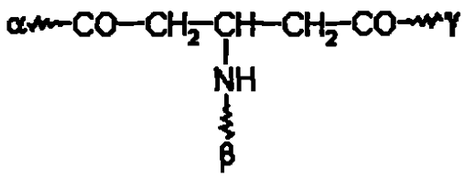
und

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

(k)



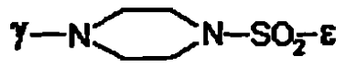
(I)



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

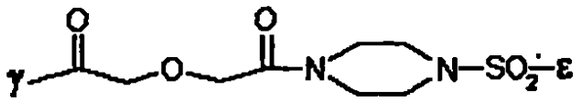
Y -CH_2-, δ-$(CH_2)_{(1-5)}$CO-β, δ-CH_2-CHOH-CO-β oder δ-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-β bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G ist

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

p die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

eingesetzt werden.

31. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der R einen Monosaccharidrest mit 5 bis 6 C-Atomen oder dessen Desoxy-Verbindung darstellt, vorzugsweise Glucose, Mannose oder Galactose.

32. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten und/oder E in der Formel $-C_nF_{2n}E$ ein Fluoratom bedeutet.

33. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der G den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.

34. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der Z



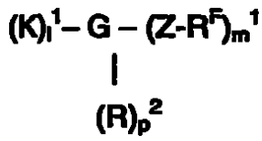
bedeutet, wobei γ die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und ε die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest R^F bedeutet und/oder Y δ-CH_2CO-β bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G darstellt.

35. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der U im Metallkomplex K $-CH_2-$ oder $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an –CO- steht.

36. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Gadolinium-Komplex von 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 eingesetzt wird.

37. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id

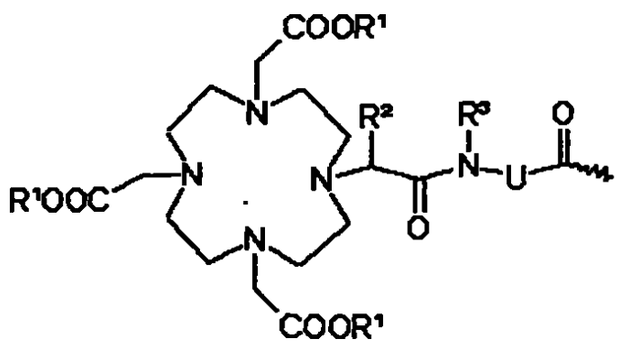


(Id)

in der

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

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId steht,



(IId)

in der

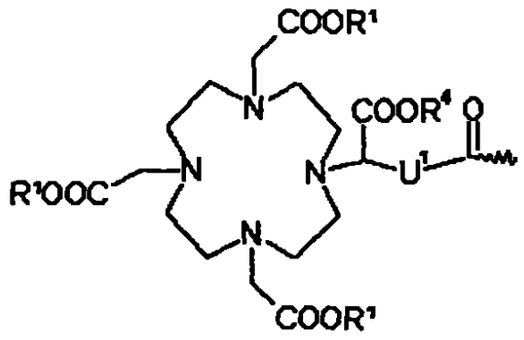
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet, mit der Maßgabe, daß mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

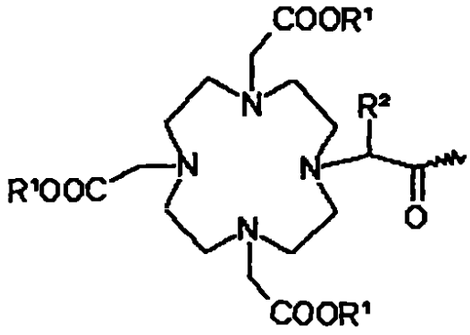
der allgemeinen Formel IIId



(IIId)

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

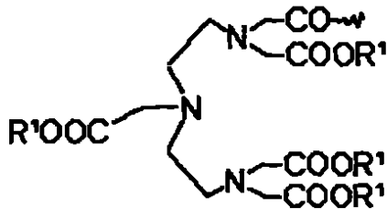
oder der allgemeinen Formel IVd



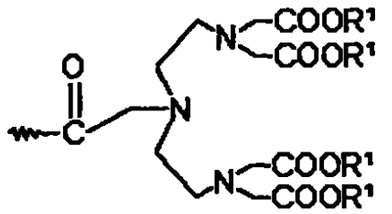
(IVd)

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

oder der allgemeinen Formel VdA oder VdB



(VdA)



(VdB)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

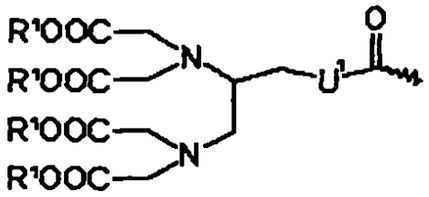
oder der allgemeinen Formel VId



(VId)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIId



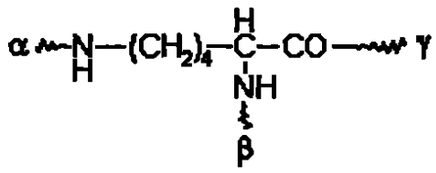
(VIId)

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

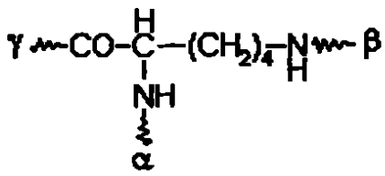
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

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

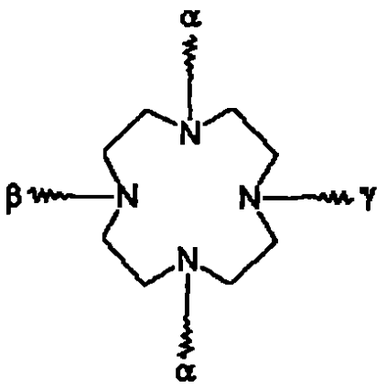
(a)



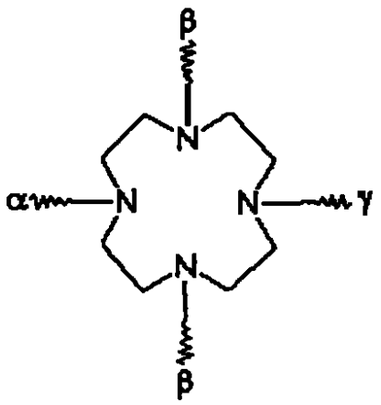
(b)



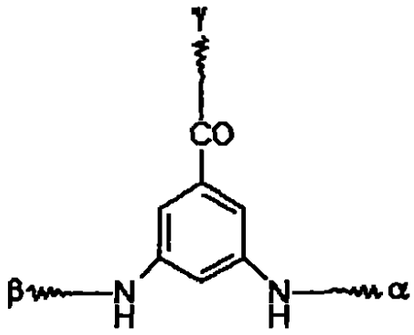
(c)



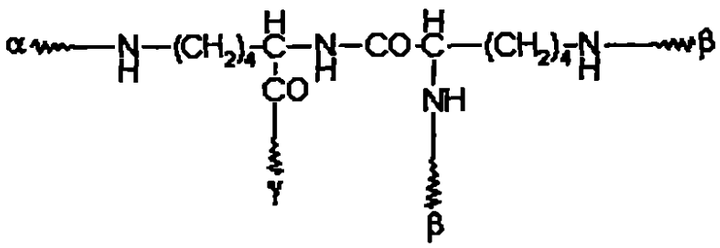
(d)



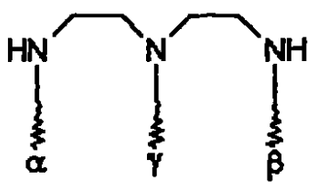
(e)

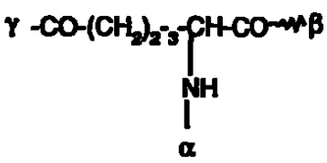
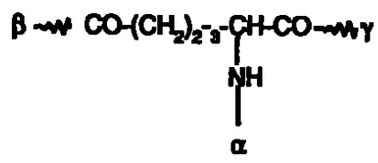


(f)



(g)



(h)  ; (i) 

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

Z für



γ-C(O)$CH_2O(CH_2)_2$-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

R einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemeinen Formeln IId bis VIId darstellt, wobei R^1 hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20, 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet,
und die Reste R^2, R^3, R^4, U und U^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen
oder
den Folsäurerest
oder
eine über –CO- , SO_2- oder eine direkte Bindung an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,
gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 –NHCO-Gruppen, 1-5 –CONH-Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 –NH-Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH_2-Gruppen, 1-2 –COOH-Gruppen, oder 1-2 –SO_3H-Gruppen substituiert sein können
oder

gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5 –COOH-Gruppen, 1-2 SO_3H-Gruppen, 1-5 NH_2-Gruppen, 1-5 C_1-C_4-Alkoxygruppen,
und

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

eingesetzt werden.

38. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId, IIId, VdB oder VIId steht.

39. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der polare Rest R die Bedeutung des Komplexes K hat, vorzugsweise der Komplexe K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdA oder VIId.

40. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der polare Rest R folgende Bedeutungen hat:

-C(O)$CH_2CH_2SO_3H$
-C(O)$CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$
-C(O)$CH_2OCH_2CH_2OH$
-C(O)$CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$
-C(O)CH_2NH-C(O)CH_2COOH
-C(O)$CH_2CH(OH)CH_2OH$
-C(O)CH_2OCH_2COOH
-$SO_2CH_2CH_2COOH$
-C(O)-C_6H_3-(m-COOH)$_2$

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

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

41. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der polare Rest R der Folsäurerest ist.

42. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der G den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.

43. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der U im Metallkomplex K die Gruppe –CH_2- oder –C_6H_4-O-CH_2-ω darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an –CO- steht.

44. Verwendung nach einem der Ansprüche 37-43,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Gadolinium-Komplex von 2,6-N,N'-Bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-lysin-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl-piperazin]-amid eingesetzt wird.

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 1-7,
dadurch gekennzeichnet, dass
als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe galenische Formulierungen eingesetzt werden, die paramagnetische perfluoralkylhaltige Metallkomplexe der allgemeinen Formeln I, Ia, Ib, Ic und/oder Id und diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen beinhalten, vorzugsweise gelöst in einem wässrigen Lösungsmittel.

46. Verwendung nach Anspruch 45,
dadurch gekennzeichnet, dass
als diamagnetische perfluoralkyhaltige Substanzen solche der allgemeinen Formel XX verwendet werden:

$$R^F\text{-}L^2\text{-}B^2 \qquad (XX)$$

worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt, L^2 für einen Linker und B^2 für eine hydrophile Gruppe steht.

47. Verwendung nach Anspruch 46,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Linker L^2 eine direkte Bindung, eine $-SO_2$-Gruppe oder eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen ist, welche mit einer oder mehreren

–OH, -COO^-, -SO_3-Gruppen substituiert sein kann und/oder gegebenenfalls eine oder mehrere –O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -$CONR^9$-, -NR^9CO-, -SO_2-, -PO_4^--, -NH-, -NR^9-Gruppen, einen Arylring oder ein Piperazin enthält, wobei R^9 für einen C_1- bis C_{20}-Alkylrest steht, welcher wiederum ein oder mehrere O-Atome enthalten kann und/oder mit –COO^- oder SO_3-Gruppen substituiert sein kann.

48. Verwendung nach Anspruch 46,
dadurch gekennzeichnet, dass
die hydrophile Gruppe B^2 ein Mono- oder Disaccharid, eine oder mehrere benachbarte –COO^- oder –SO_3^--Gruppen, eine Dicarbonsäure, eine Isophthalsäure, eine Picolinsäure, eine Benzolsulfonsäure, eine Tetrahydropyrandicarbonsäure, eine 2,6-Pyridindicarbonsäure, ein quartäres Ammoniumion, eine Aminopolycarbonsäure, eine Aminodipolyethylenglycolsulfonsäure, eine Aminopolyethylenglycolgruppe, eine SO_2-$(CH_2)_2$-OH-Gruppe, eine Polyhydroxyalkylkette mit mindestens zwei Hydroxylgruppen oder eine oder mehrere Polyethylenglycolketten mit mindestens zwei Glycoleinheiten ist, wobei die Polyethylenglycolketten durch eine –OH oder –OCH_3-Gruppe terminiert sind.

49. Verwendung nach Anspruch 45,
dadurch gekennzeichnet, dass
als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen Konjugate aus α-, β-, oder γ-Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XXII eingesetzt werden:

$$A^2 - L^3 - R^F \qquad \text{(XXII)}$$

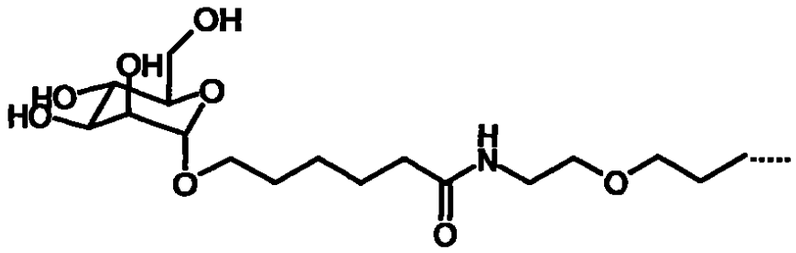
worin A^2 für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L^3 für einen Linker und R^F für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht; und wobei der Linker L^3 eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist, welche durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, ein oder mehrere CO-, SO_2-, CONH-, NHCO-, $CONR^{10}$-, $NR^{10}CO$-, NH-,

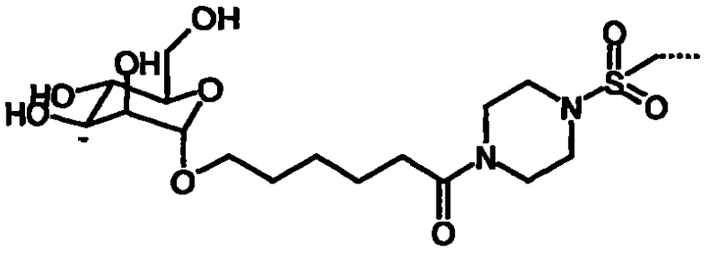
NR^{10}-Gruppen oder ein Piperazin unterbrochen sein kann, wobei R^{10} ein C_1-C_5-Alkylrest ist.

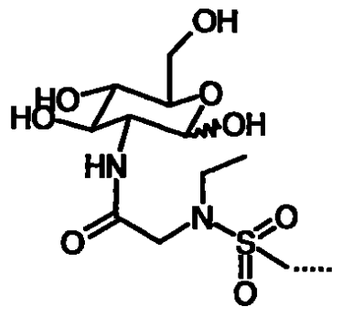
50. Verwendung nach Anspruch 45,
dadurch gekennzeichnet, dass
als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen solche der allgemeinen Formel XXI eingesetzt werden:

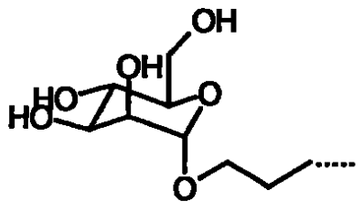
$$R^F - X^1 \qquad \text{(XXI)}$$

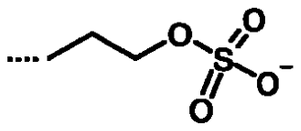
worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und X^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):

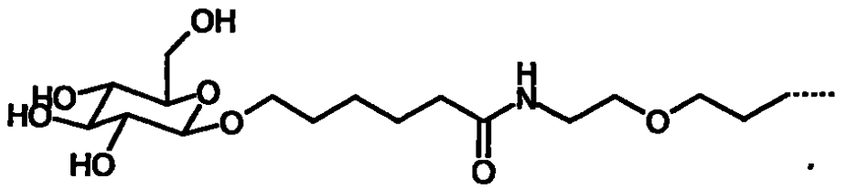


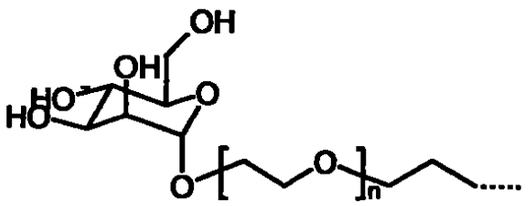


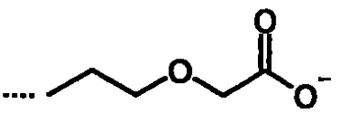


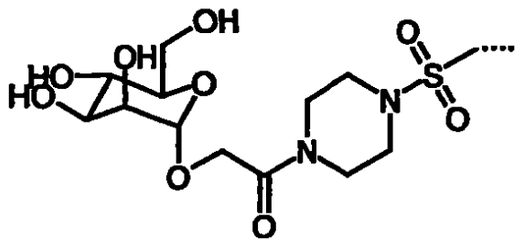


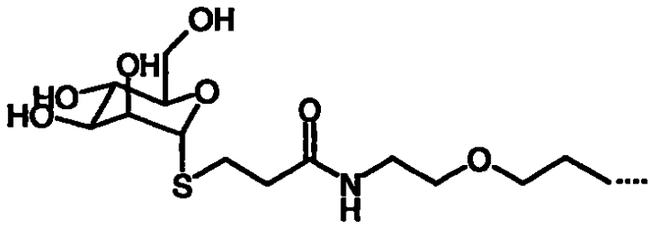


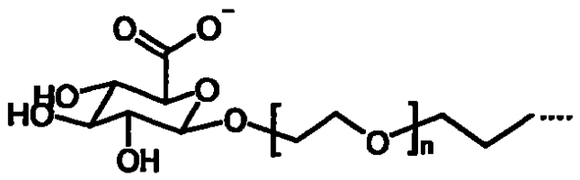


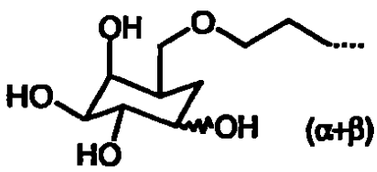




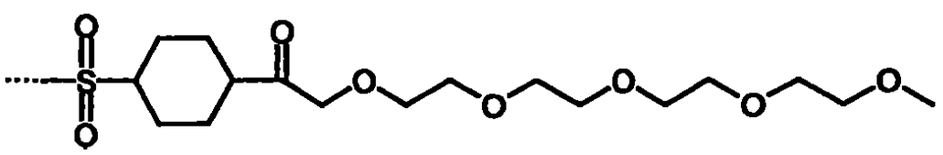


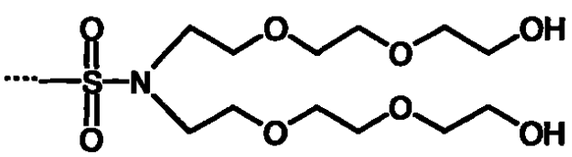




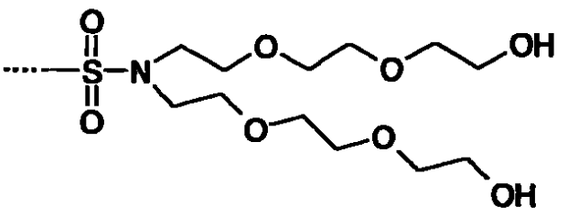


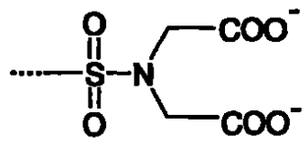
(α+β)

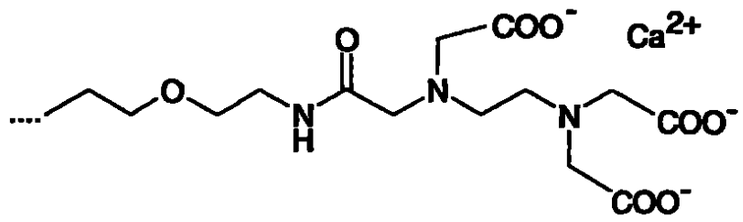


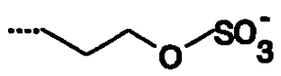


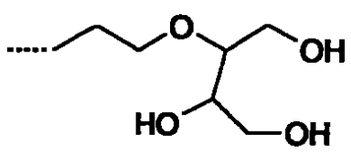


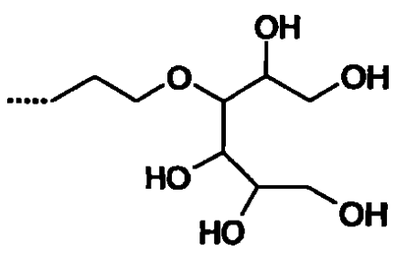


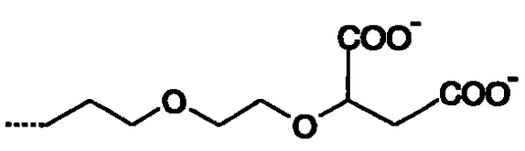


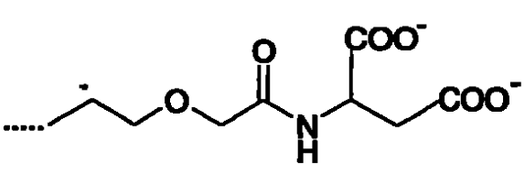












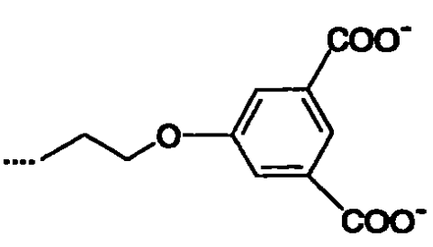
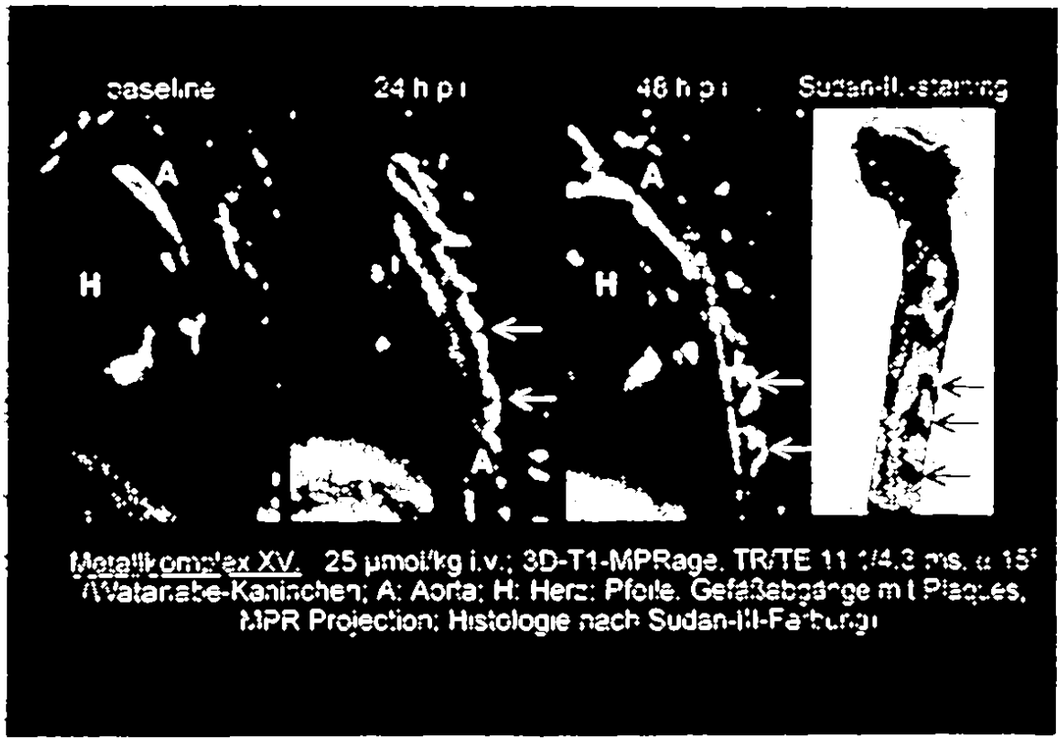


Fig. 1



Metallkomplex XV, 25 µmol/kg i.v.; 3D-T1-MPRage, TR/TE 11.1/4.3 ms, α 15°
(Watanabe-Kaninchen; A: Aorta; H: Herz; Pfeile: Gefäßabgänge mit Plaques,
MPR Projection; Histologie nach Sudan-III-Färbung)

Fig. 2


Baseline
35 min p.i.
60 min p.i.
24 h p.i.
A
H

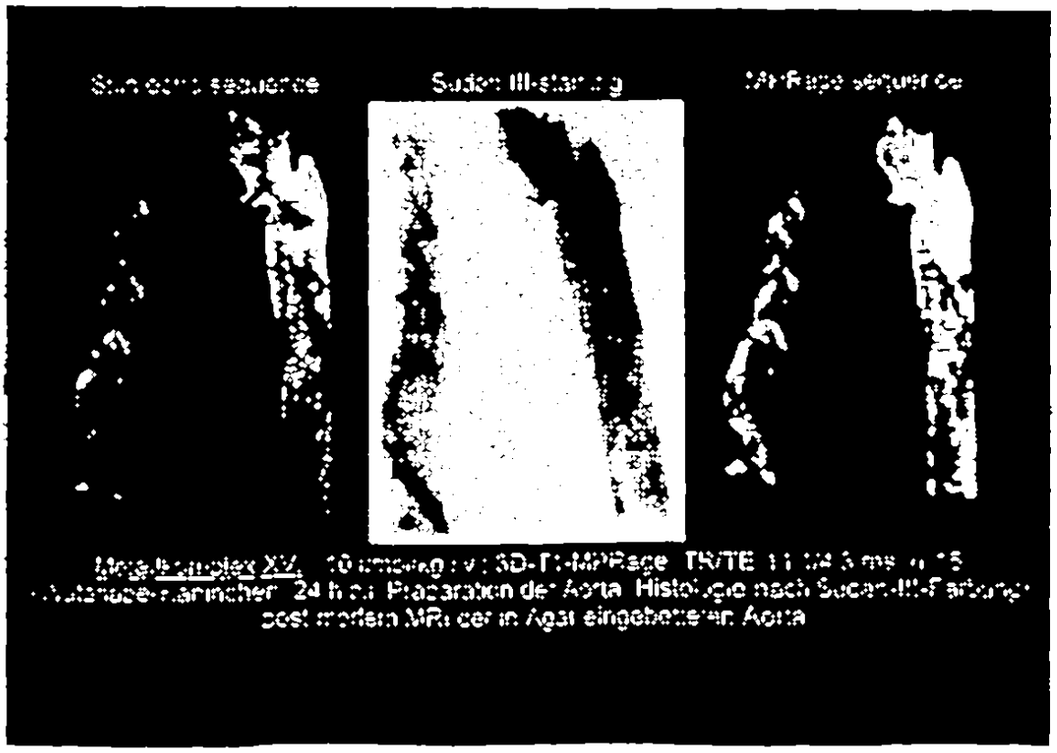

Sudan III-staining
MPRage sequence

Fig. 3

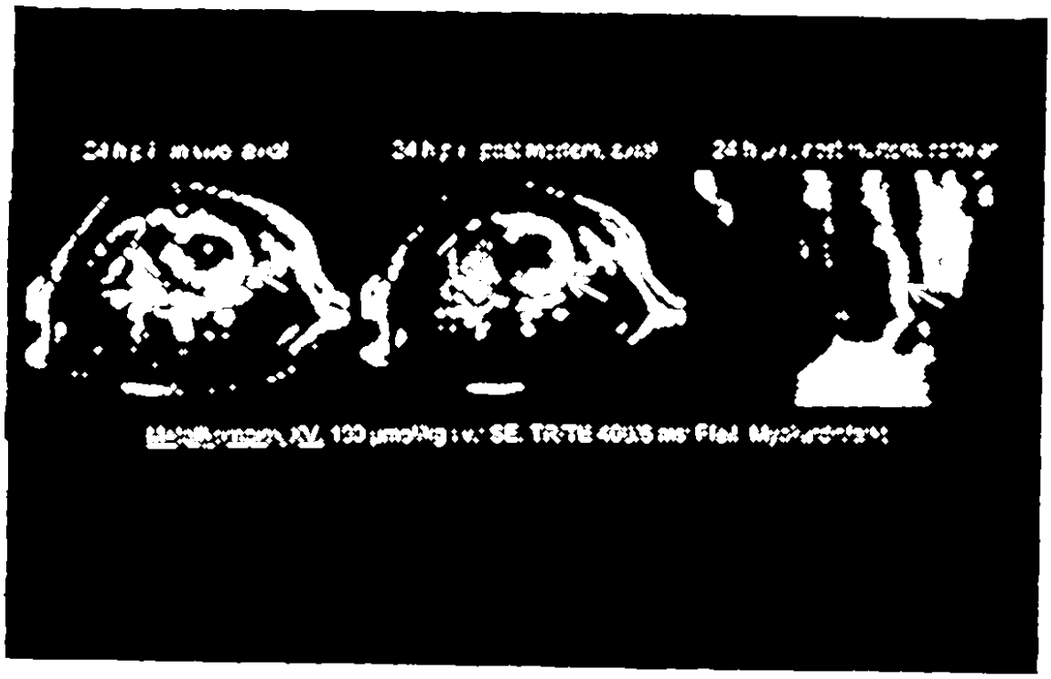

24 h p.i. mock cell
24 h p.i. post-mortem cell
24 h p.i. post-mortem cell
Melanoma, XV, 100 µm/dg i.v.: SE, TR-TE 40/15 ms; Flat

Fig 4

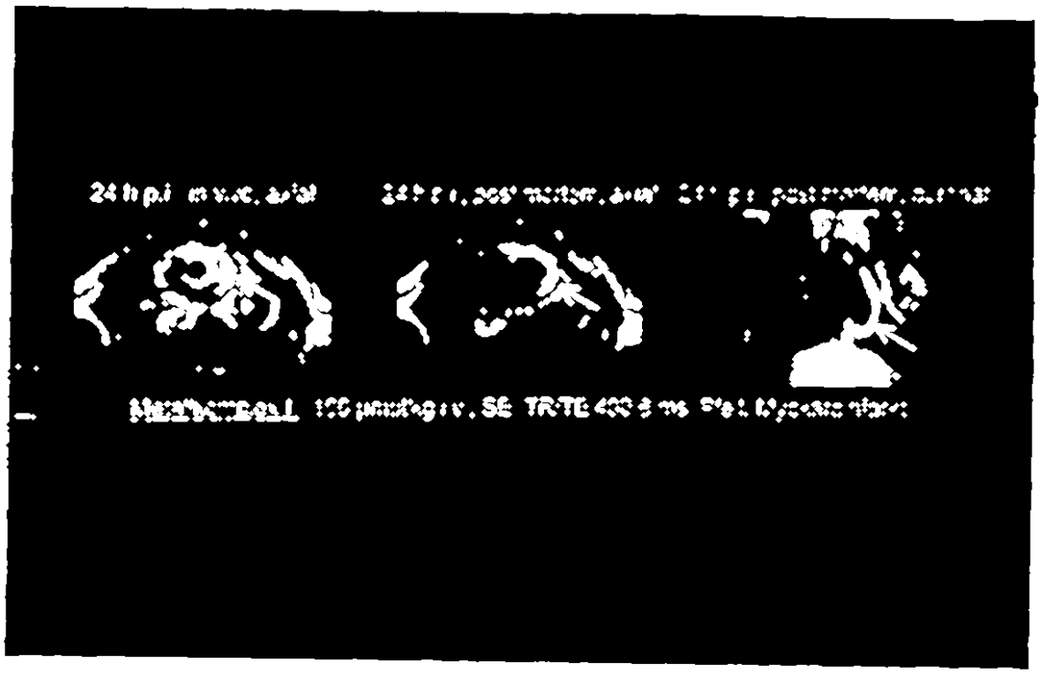
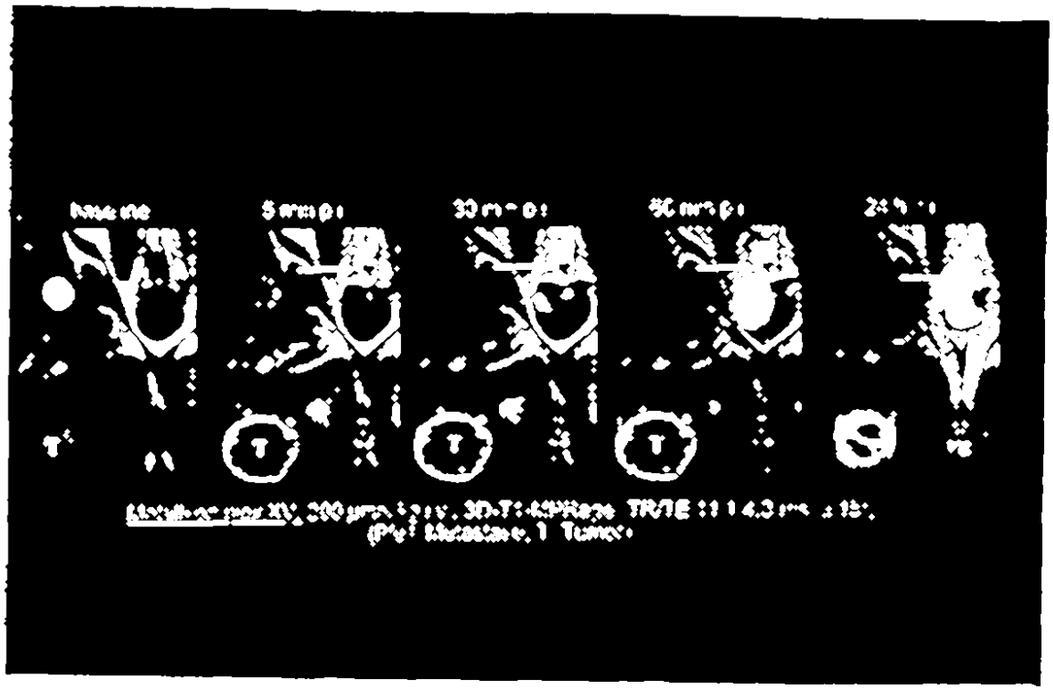


Fig. 5


baseline
5 min p.i.
30 min p.i.
60 min p.i.
24 h p.i.

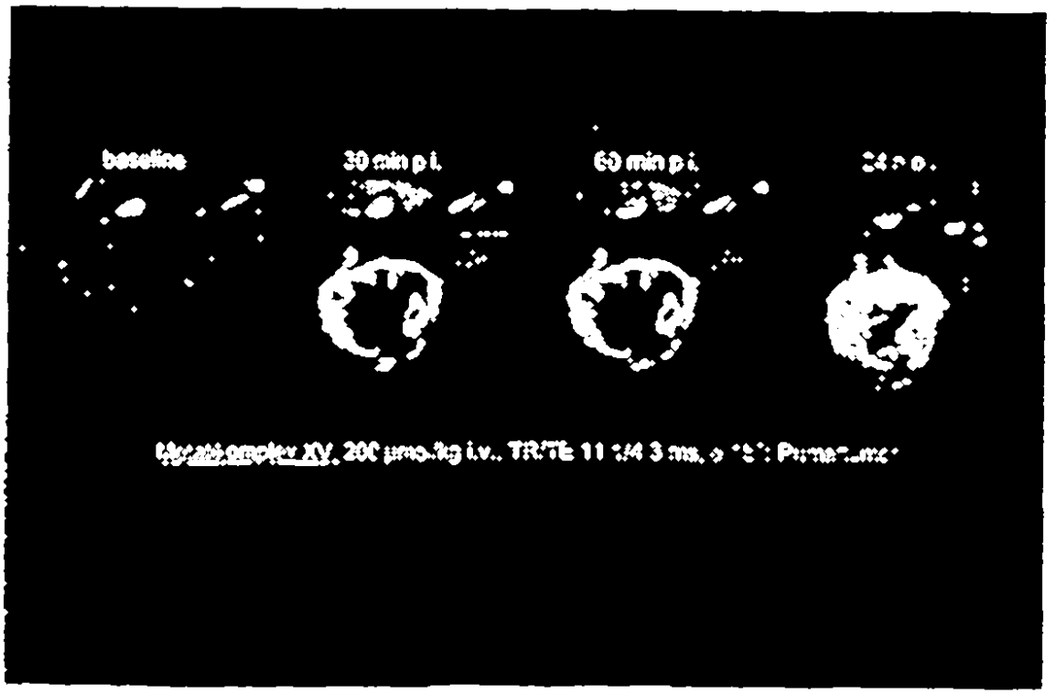

baseline
30 min p.i.
60 min p.i.
24 h p.i.

Fig. 6

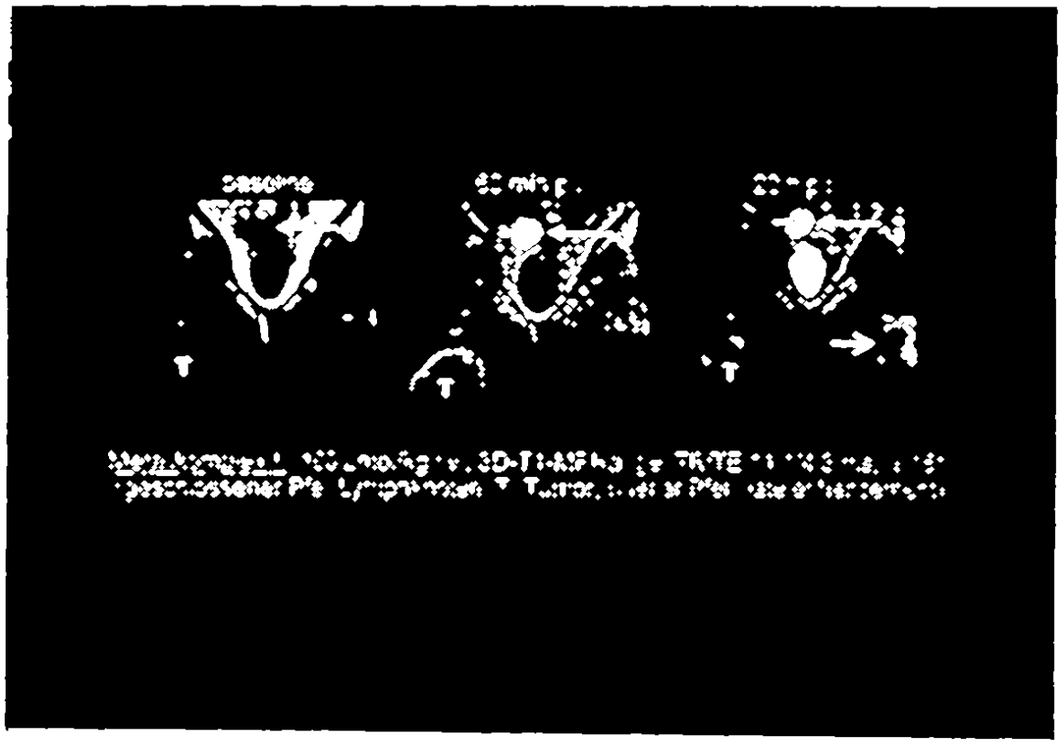


Fig. 7

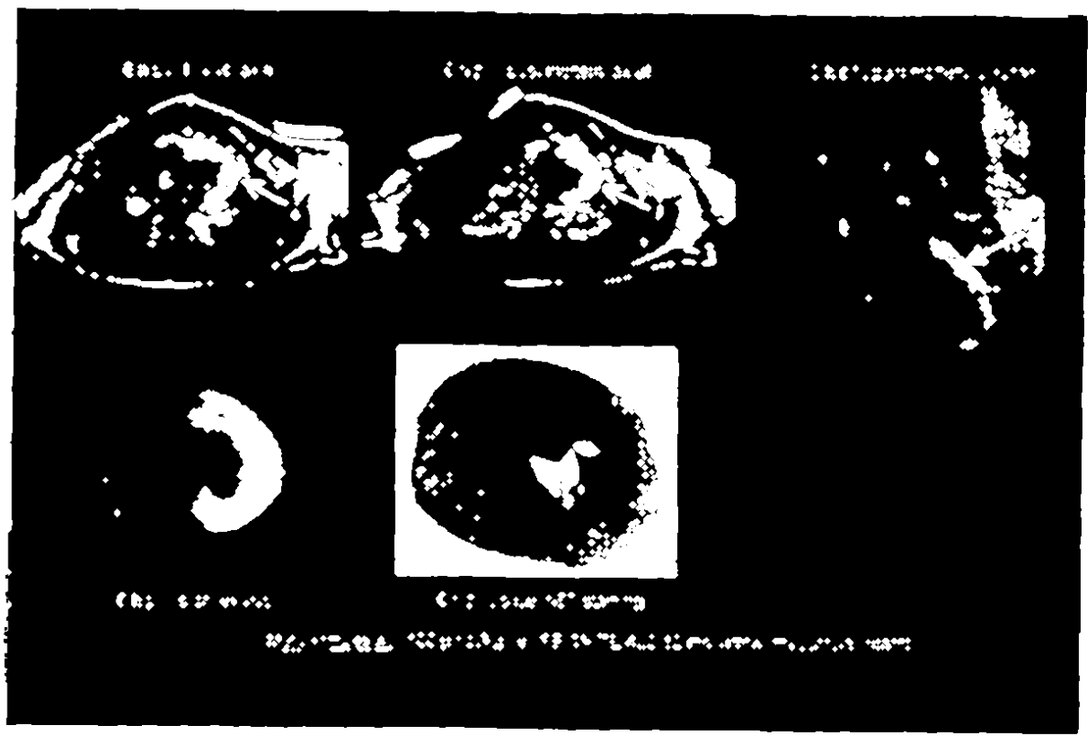


Fig. 8

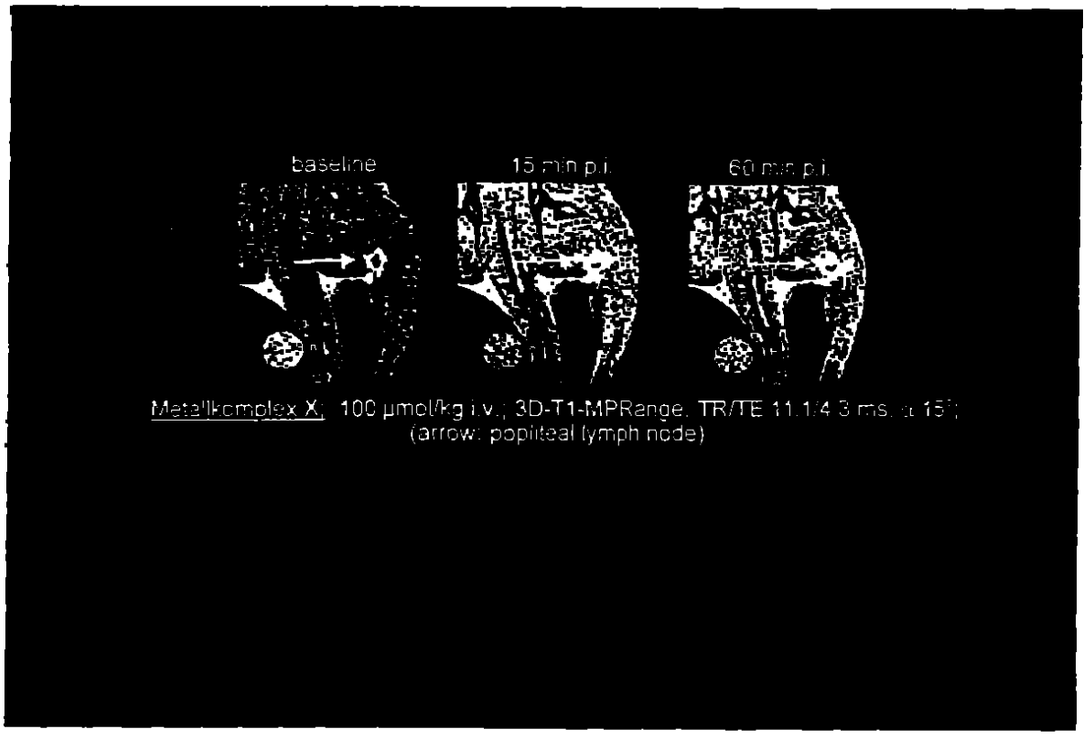

baseline
15 min p.i.
60 min p.i.
Metallkomplex X; 100 µmol/kg i.v.; 3D-T1-MPRange, TR/TE 11.1/4.3 ms, α 15°;
(arrow: popliteal lymph node)

Fig. 9

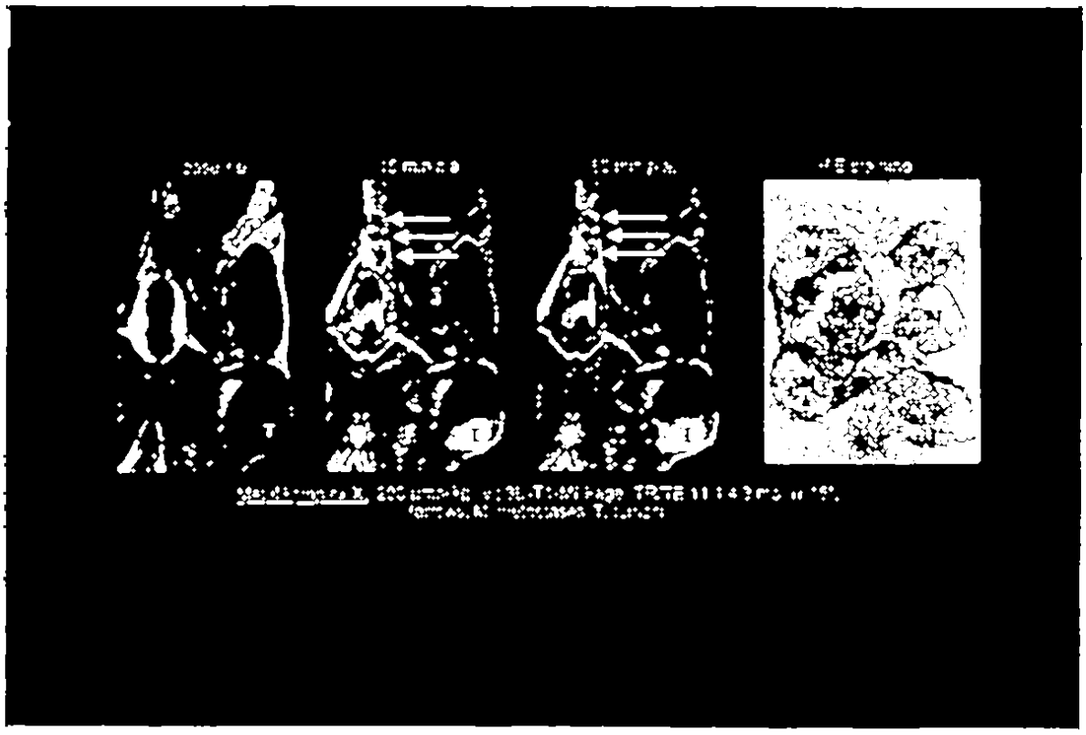


Fig. 10

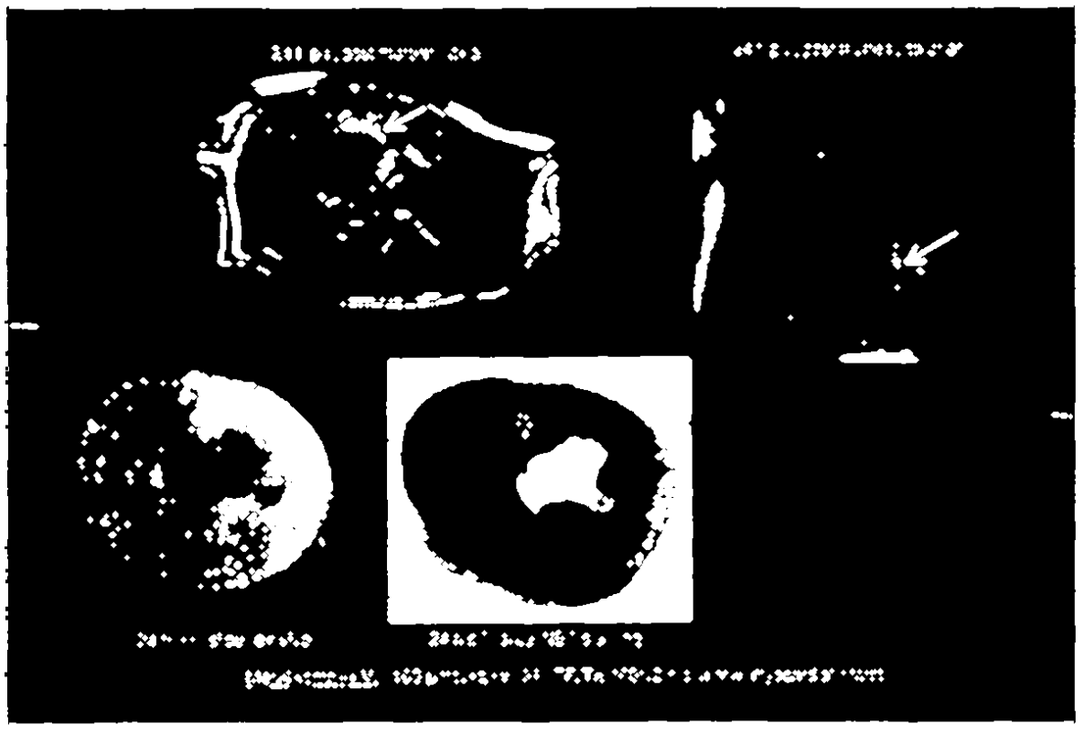
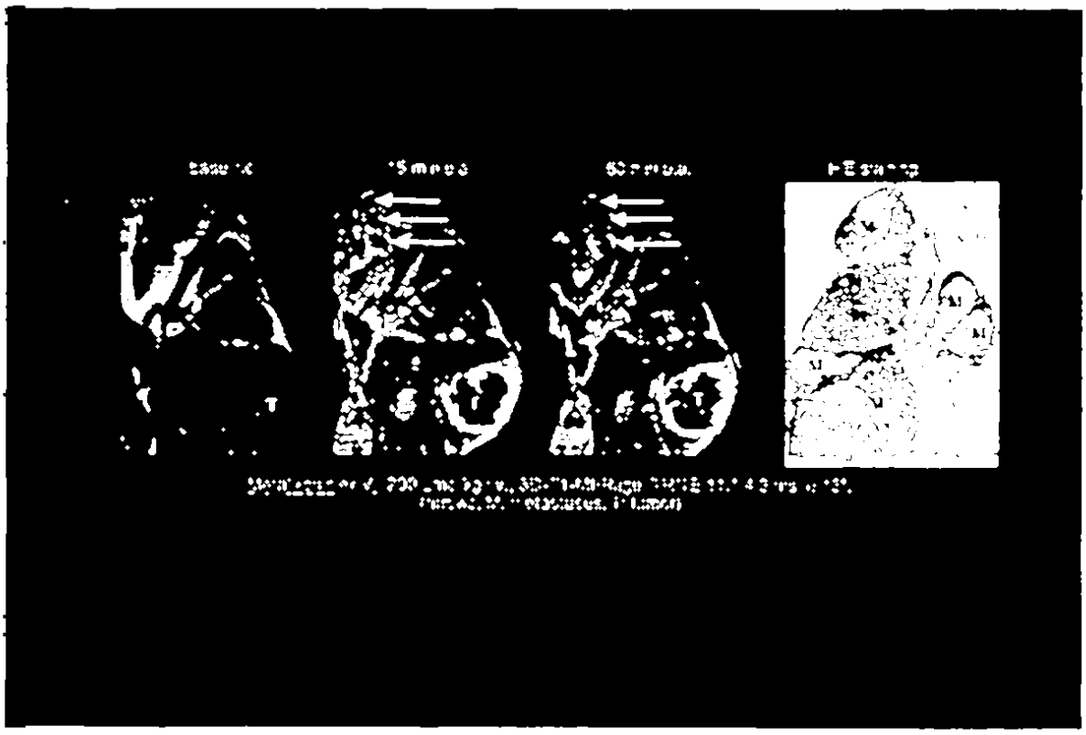


Fig. 11



Fig. 12



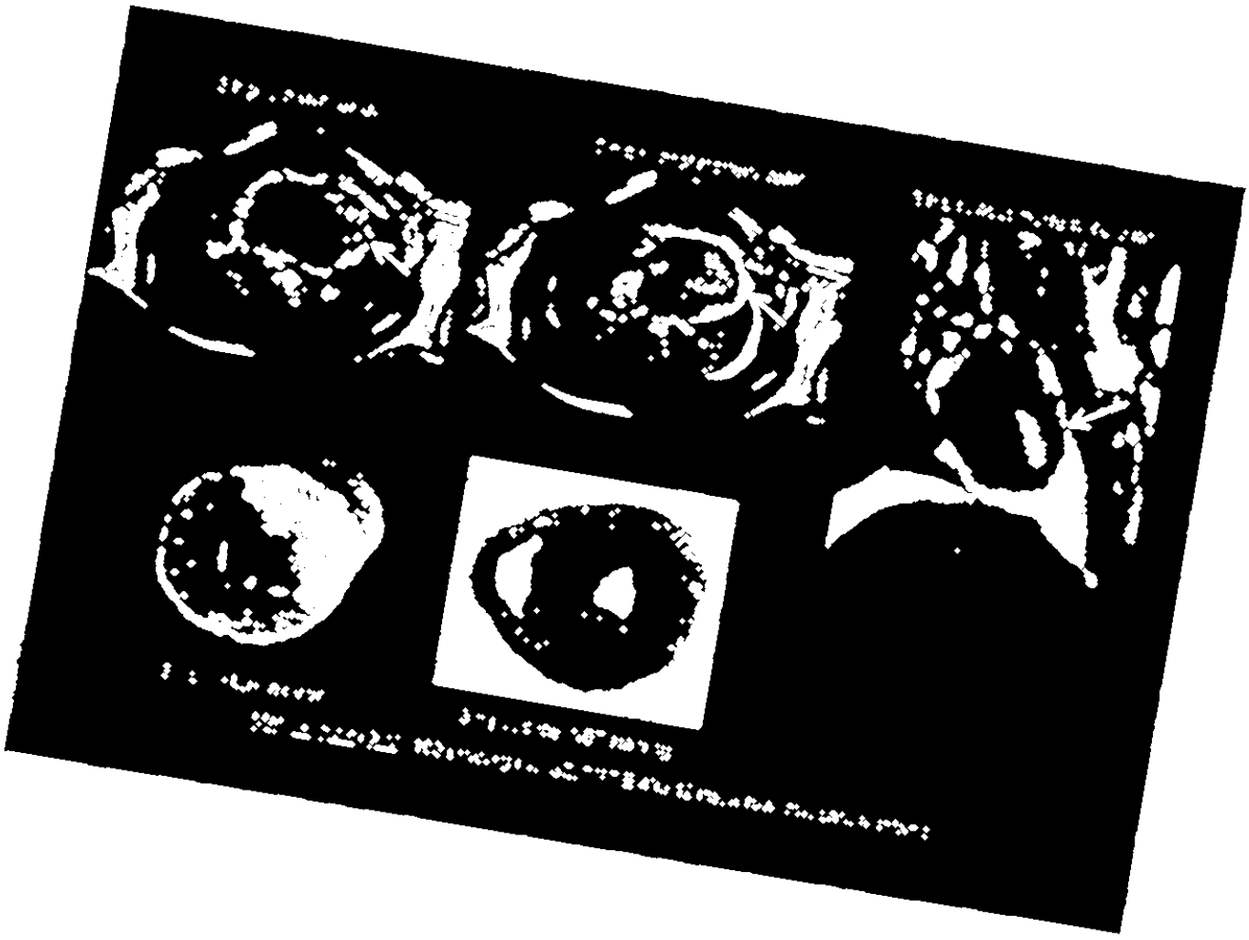


Fig. 14



Fig. 15

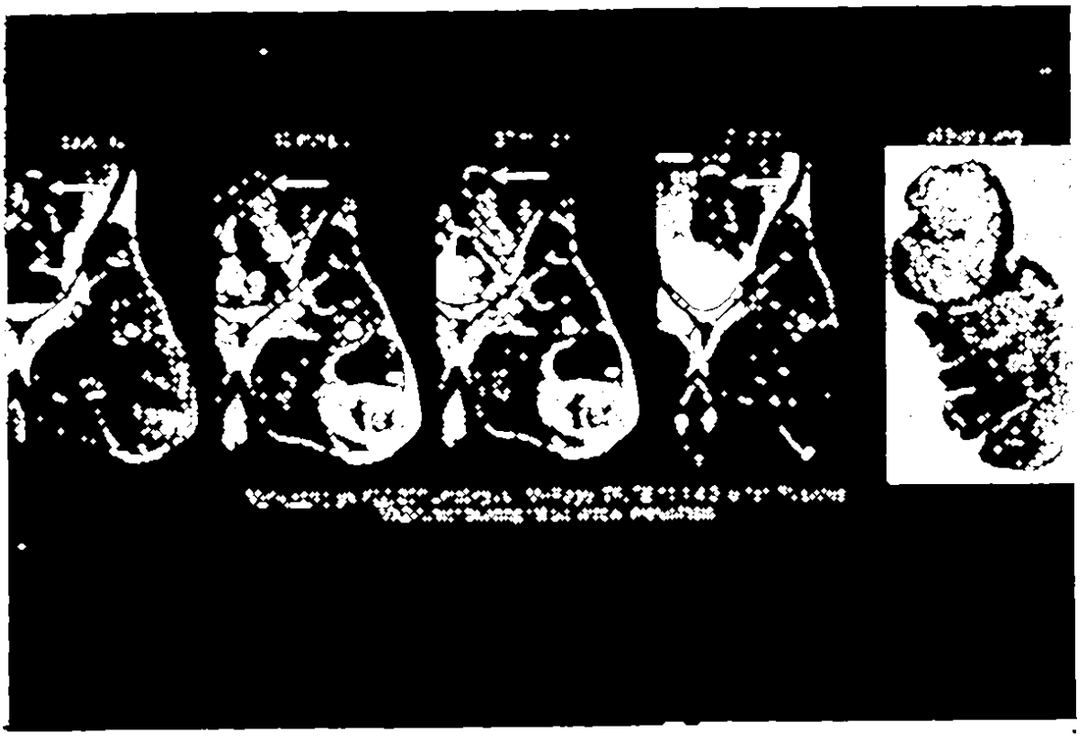


Fig. 16

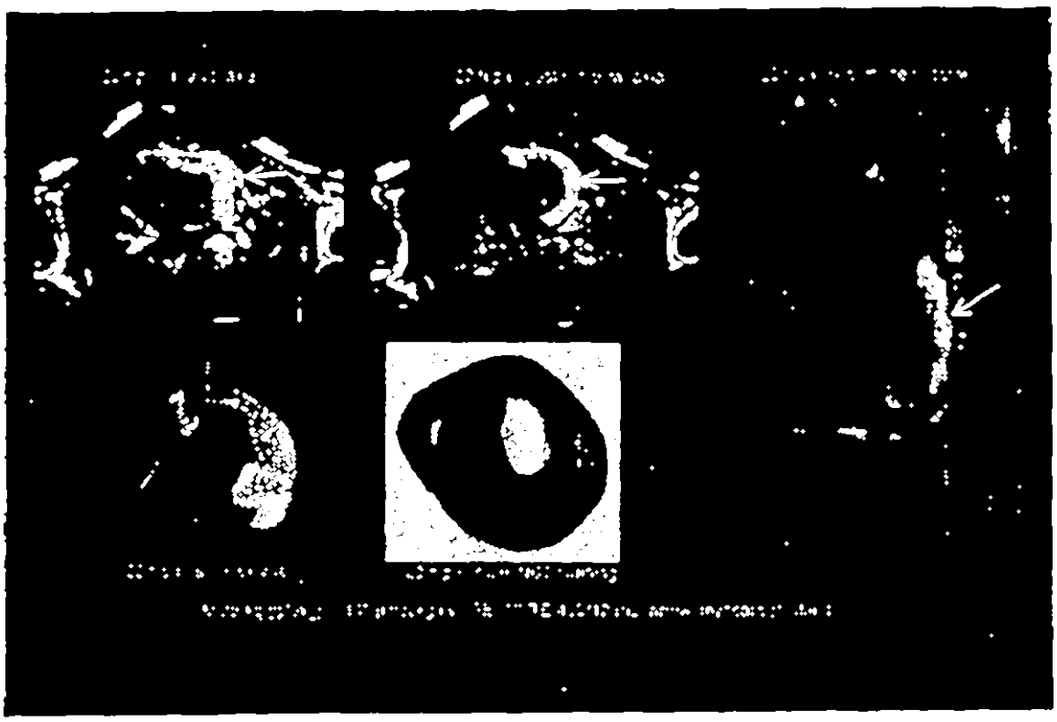


Fig. 17

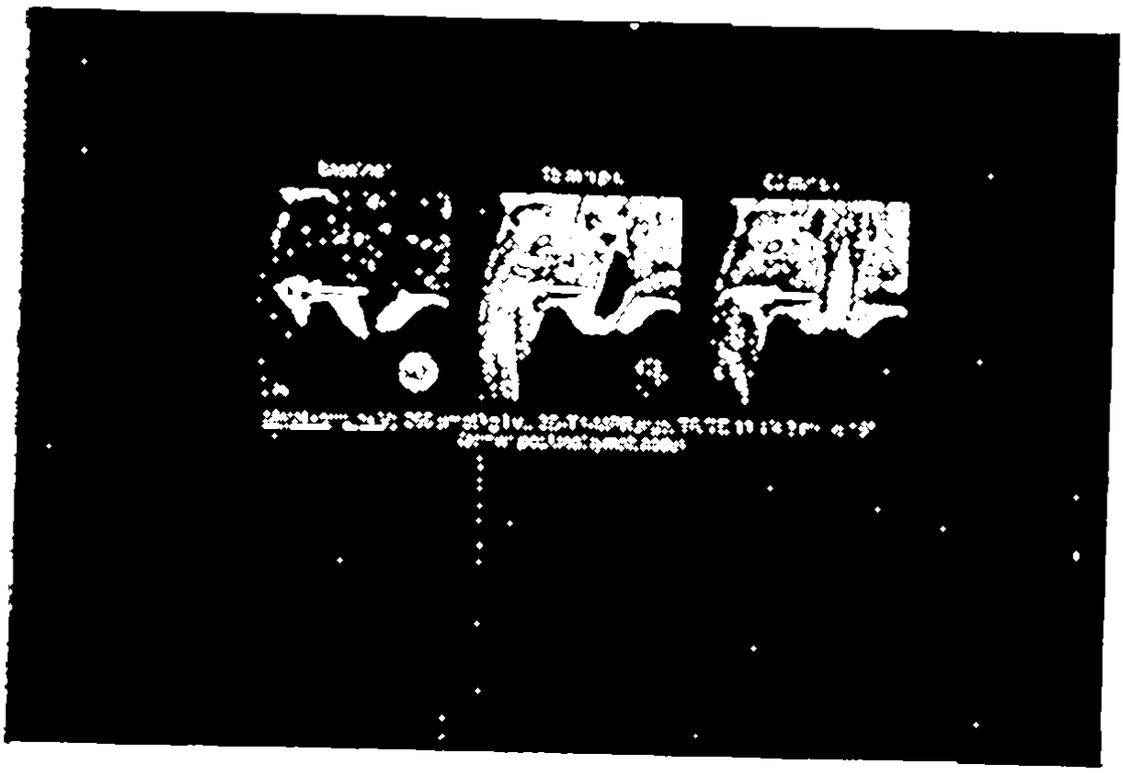
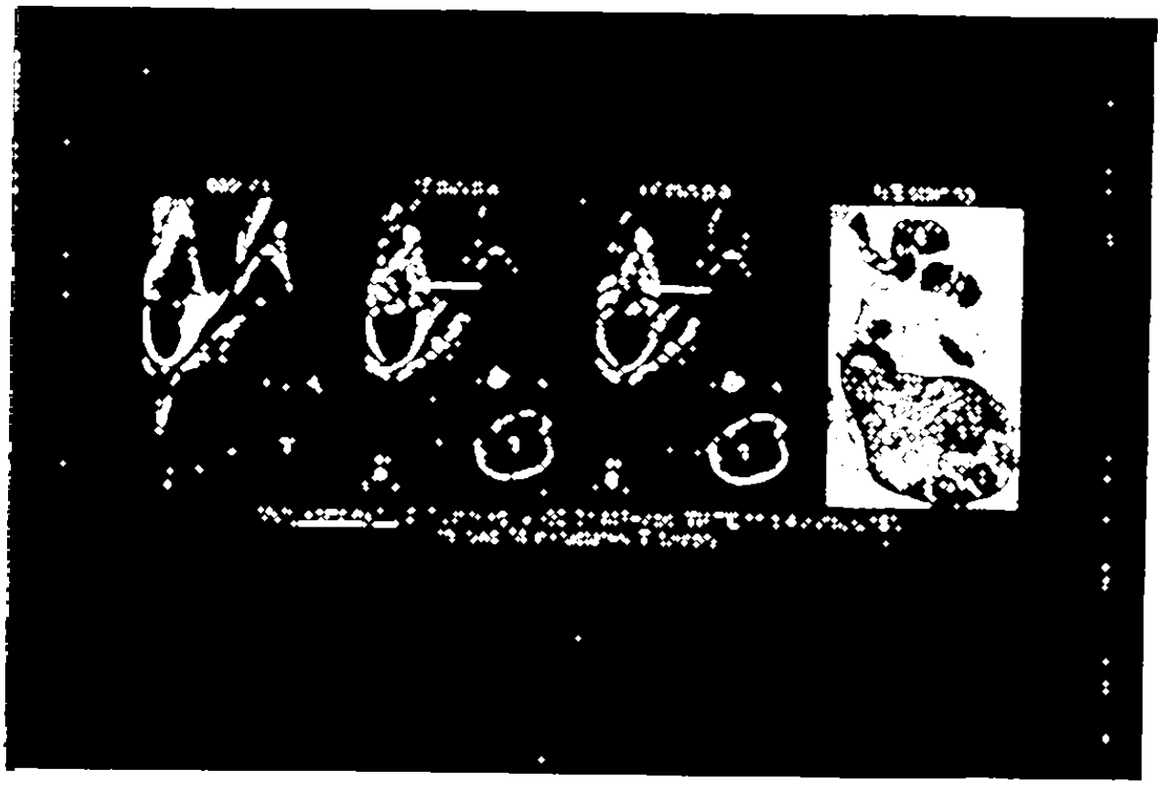


Fig. 18



(12) SEGÚN EL CONVENI 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 02/13874 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes

A61K 49/00

(21) N° de expediente internacional: PCT/EP01/08498

(22) Fecha de depósito internacional:

23 de julio de 2001 (23.07.2001)

(25) Idioma de la presentación: Alemán

(26) Idioma de la publicación: Alemán

(30) Datos de la prioridad:

100 40 380.8 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). **MISSSELWITZ, Bernd**; mETZER sTRASSE 4, 16548 gLIENICKE (de).

392

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

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

Publicado:

- Sin informe de búsqueda internacional y a ser publicada nuevamente después de recibido el informe.

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

WO 02/12247 A1

(54) Título: USO DE COMPLEJOS METÁLICOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO COMO MEDIOS DE CONTRASTE PARA REPRESENTAR PLACAS, TUMORES Y NECROSIS EN IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA.

(57) Resumen: El invento se refiere al uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo, que presentan una concentración crítica de micelas < 10^{-3} mol/l, un diámetro hidrodinámico de micela (2 Rh) > 1 nm y una relajación de protones en plasma (R^1) > 10 l/mmol.s, como medio de contraste en imágenes de resonancia magnética, tanto para la

393

representación de placas, ganglios linfáticos, tejido infartado y necrótico, como también para la representación independiente de tejido necrótico y tejido tumoral.

394

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO Folios: 632
Radicación : 03016302
Fecha (AAS): 2003-02-11 15:13:15
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SEGUNDA PARTE

SOLICITUD DE PATENTE PCT

FASE NACIONAL

Solicitud de patente Internacional

No. PCT/EP01/08498 de 23 de Julio de 2001

Publicación Internacional No. WO 02/13874

De Febrero 21 de 2002

Prioridad No. 100 40 380.8

De: Agosto 11 de 2000

Titular: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Bogotá D. ., 11 de Febrero de 2003

SUBSECRETARÍA DE ECONOMÍA
Radicación : 03018932 00000000 Folios: 052 1
Fecha (SRE): 2003-02-11 15:13:15
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE RACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2520 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PCT/EP01/08498

394
395

USO DE COMPLEJOS METÁLICOS QUE CONTIENEN PERFLUORALQUILO COMO MEDIOS DE CONTRASTE PARA REPRESENTAR PLACAS, TUMORES Y NECROSIS EN IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere al uso de complejos metálicos que contienen perfluoralquilo que presentan una concentración de micelas crítica de < 10^{-3} mol/l, un diámetro hidrodinámico de micela (2 Rh) > 1 nm y una relajación de protones en el plasma de (R^1) > 10 l /mmol,como medio de contraste en la representación por imágenes de resonancia magnética, tanto para representar placas,ganglios linfáticos, tejido infartado y necrótico,como para la representación independiente de tejido necrótico y tejido tumoral.Se ha comprobado que los complejos metálicos perfluorados que tienen las propiedades mencionadas son muy aptos para la representación independiente de placas,tumores y necrosis con ayuda de la resonacia magnética y que al mismo tiempo también pueden usarse en la importante área del diagnóstico de infartos y necrosis.

La arterioesclerosis es la más importante y frecuente modificación patológica de las arterias que produce endurecimiento, engrosamiento, pérdida de elasticidad y estrechamiento del lúmen de las arterias. Constituye la causa de muerte más importante en los países industrializados de occidente. Las modificaciones de los vasos consistentes en de-

pósitos de lípidos, la proliferación de tejido conjuntivo y calcificaciones producen modificaciones en los vasos con una distribución no uniforme de la inestabilidad de las paredes, estrechamiento de los vasos y depósito de coágulos. Las causas de la enfermedad son una multiplicidad de noxas o enfermedades exógenas y endógenas, como p.ej. hipertonía, hiperlipidemia, hiperfibrinogenemia, diabetes, toxinas, nicotina, complejos de antígenos-anticuerpos, inflamaciones, hipoxia, tensión psíquica, edad y herencia. Estas causas provocan trastornos en la integridad de la pared interna de los vasos, trastornos del control del crecimiento de las células musculares lisas de las paredes de los vasos y perjudican la eliminación de componentes celulares envejecidos. No es posible un tratamiento de la arterioesclerosis propiamente dicha y el objetivo de los esfuerzos médicos se centra en la prevención por reducción de los factores de riesgo, p.ej. por medio de reductores de los niveles de lípidos.

En la práctica clínica actual, la regla de oro para el diagnóstico de la arterioesclerosis es principalmente la angiografía. Sin embargo, la limitación de todos los métodos que se basan en la medición de la reducción del lúmen de los vasos es el estadio inicial de la enfermedad, que se caracteriza por un engrosamiento de las paredes del vaso con lúmen normal (Glagov S, Zarins CK. Quantitating atherosclerosis. In: Bond MG, Insull W, Glagov S, Chandler AB, Cornhill

JF (eds.). Clinical Diagnosis of Atherosclerosis. Quantitative Methods of Evaluation. New York: Springer-Verlag, 1983, 11-35). Otro método para evaluar la pared de los vasos y su lúmen es el ultrasonido intravascular o percutáneo.

La tomografía por resonancia magnética (MRT) es un moderno procedimiento radiológico no-invasivo que permite la representación de estructuras fisiológicas y patofisiológicas con una resolución espacial y temporal muy buena. El uso de medios de contraste específicos que se acumulan selectivamente en determinados tejidos y órganos puede aumentar considerablemente su valor diagnóstico.

Las preparaciones de medios de contraste que se acumulan selectivamente en las placas arterioescleróticas podrían detectar tempranamente la localización y el grado de avance de la enfermedad permitiendo así una terapia y profilaxis de orientación precisa, por lo que se buscan medios de contraste apropiados.

Así es que en la Patente estadounidense 4,577,636 se reivindican derivados de hematoporfirina como medios de contraste para la detección de placas arterioescleróticas.

Los métodos que se mencionan incluyen la gammagrafía, la radiografía la fluorescencia y para las metaloporfirinas paramagnéticas también la espectrometría NMR. Los iones paramagnéticos que se mencionan son Gd, Cr, Co, Ni, Ag y Eu.

La desventaja de este compuesto es que las porfirinas

se depositan en la piel y producen pigmentaciones que pueden perdurar hasta varias semanas. Además,producen fotosensibilidad. También existe el peligro que en un tiempo de permanencia prolongado in vivo la metaloporfirina pierda el metal.

En la solicitud WO 95/09856 se reivindican metaloporfirinas (deuteroporfirinas) para el diagnóstico y la terapia de placas. El método diagnóstico indicado es la MRI. También estas porfirinas producen pigmentaciones de la piel.

En la solicitud WO 95/09013 se reivindican conjugados de polipéptidos de fijación específica y complejos metálicos. Estos compuestos también se fijarían en las placas, permitiendo así su diagnóstico y terapia. Como método diagnóstico se menciona la gammagrafía, la tomografía computada y MRI. Mientras que la gammagrafía ha sido comprobada experimentalmente, aún faltan datos sobre la MRI.

En la Patente estadounidense 5,807,536 se reivindican ficocianinas marcadas como medios de contraste para la representación en imágenes de placas. En este caso, los métodos diagnósticos previstos son la radiografía, la tomografía computada, la gammagrafía, SPECT y MRI. La gammagrafía ha sido comprobada experimentalmente.

A partir de la literatura se conocen numerosos medios de contraste para la representación en imágenes de infartos y necrosis. Tempranamente se han realizado intentos para me-

jorar la localización de infartos y necrosis usando medios de contraste en procedimientos no-invasivos tales como la gammagrafía o la tomografía de resonancia magnética. Los ensayos de la utilización de porfirinas para representar en imágenes las necrosis se describen en una profusa literatura. Sin embargo, los resultados obtenidos ofrecen un panorama controvertido. Por ej., Winkelman y Hoyes describen en Nature, 200, 903 (1967), que la manganeso- 5,10,15,20-tetraquis(4-sulfonatofenil)porfirina (TPPS) se deposita selectivamente en la parte necrótica de un tumor.

En cambio, Lyon et al. (Magn. Res. Med. 4, 24 (1987) observaron que la mangano-TPPS se distribuye en el cuerpo, específicamente en los riñones, el hígado, en el tumor y sólo muy escasamente en los músculos. Lo interesante de esto es que la concentración en el tumor sólo alcanza su máximo al 4. 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 del TPPS en el tumor. Bockhurst et al. en cambio, informa en Acta Neurochir 60, 347 (1994, Suppl.), que la MnTPPS se fija selectivamente en células tumorales.

Foster et al. (J. Nucl. Med. 26, 756 (1985)) por su parte, comprobaron que la ^{111}In-5,10,15,20- tetraquis- (4-N-metilpiridinio) porfirina (TMPyP) no se concentra en la parte necrótica, sino en las capas marginales vivas. Deducir de

esto que existe una interacción porfirina-tejido es posible, pero no obligatoria.

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 infartos 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 MRI 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. Otras metaloporfirinas se describen en la solicitud DE 19835082 (Schering AG).

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 en la utilización de porfirinas como sustancia de diagnóstico. Además, el índice terapéutico es sólo muy pequeño para las porfirinas, ya que p.ej. para Mn-TPPS sólo se observa un efecto con dosis de 0.2 mmol/kg, mientras que pa-

ra 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.

En la DE 19744003 se reivindican compuestos oligómeros que consisten en un núcleo en el que se fijan 1 - 3 complejos metálicos.

En la Solicitud 19744004 se reivindican complejos metálicos lipófilos para representar en imágenes necrosis e infartos. Entre estos compuestos se cuentan los complejos metálicos de ácidos poliaminopolicarboxílicos, ácidos poliaminopolifosfónicos,porfirinas,texafirinas,safirinas, péptidos.

En la Solicitud EPIX WO 99/17809 se reivindica el uso de derivados DTPA para la representación en imágenes de necrosis. El compuesto más importante es el complejo gadolinio de un diéster fosfórico de la hidroximetil-DTPA (MS-325).

También se conocen complejos metálicos que contienen perfluoralquilo que se usan como medios de contraste para detección de imágenes por RM. De allí que la WO 97/26017 (Schering) y la WO 99/01161(Schering) revelan el uso de complejos metálicos que contienen perfluoralquilo como medios de contraste para linfografías. La WO 99/01161 describe también la aptitud de estos compuestos para la representación del espacio vascular(agentes en mezclas de plasma de varios

donantes).

También se han descripto medios de contraste para representar aisladamente tumores y necrosis por resonancia magnética.

En la EP 417870 A1 se revelan compuestos para el diagnóstico y la terapia de tumores. Se afirma que también pueden representarse infartos e isquemias. Sin embargo, la solicitud no contiene una confirmación experimental de dicha afirmación. Los compuestos reivindicados son quelatos de complejos de los tipos N2S2 y N3S con radioisótopos. El método diagnóstico es la gammagrafía.

En la DE 19646762 también se indica la gammagrafía como procedimiento diagnóstico. En el documento se reivindican quelatos metálicos como radiosensibilizadores para la terapia de tumores hipóxicos y para el diagnóstico de estados hipóxicos y necrosis. Los procedimientos diagnósticos que se mencionan en la parte descriptiva son el diagnóstico por NMR, por RX y el radiodiagnóstico.

En la solicitud alemana DE 19824653 se reivindican porfirinas como sustancias afines con necrosis, para la terapia de tumores. En la solicitud se afirma que los compuestos se depositan en las áreas necróticas e hipóxicas de tumores. Los compuestos pueden usarse para fines diagnósticos en forma de sus derivados metálicos con iones paramagnéticos o radioisótopos.

Las solicitudes DE 19646762 y DE 19824653 tienen en común que la representación de necrosis y tumor no se realiza independientemente, sino que la necrosis es una parte del tumor.

El objeto de la presente invención es poner a disposición medios de contraste aptos para mostrar en imágenes de resonancia magnética, tanto placas, ganglios linfáticos, tejidos infartados y necróticos, como para representar independientemente necrosis y tumores.

Sorpresivamente se ha comprobado ahora que los complejos metálicos que contienen perfluoralquilo y que tienen una concentración de formación de micelas crítica de $< 10^{-3}$ mol/l, un diámetro hidrodinámico de micela de (2 Rh) > 1 nm y una relajación de protones en plasma de (R^1) > 10 I/mmol son muy apropiados como medio de contraste en estudios de imágenes por MR, para la representación de placas.Estos compuestos también pueden ser usados para representar ganglios linfáticos, tejidos infartados y necróticos,así como para la representación independiente de tejido necrótico y tumoral.

Se entienden por complejos metálicos que contienen perfluoralquilo apropiados para el uso previsto por la presente invención, los compuestos anfífilos que presentan una cadena perfluoralquilo lateral en la molécula como parte no polar, la que opcionalmente está unida por medio de un enlace lipófilo con la molécula completa.La parte polar de los compues-

tos de la invención está formada por uno o varios complejos metálicos y opcionalmente otros grupos polares presentes.

En los sistemas acuosos, estas moléculas anfífilas presentan las propiedades clásicas de los tensioactivos (como p.ej. dodecilsulfato de sodio, SDS). Esto quiere decir que reducen la tensión superficial del agua. La denominada CMC (Concentración de formación de micelas crítica en mol/l) se puede determinar por tensiometría. Para ello se determina la tensión superficial en función de la concentración de la sustancia a medir. La CMC se calcula a partir de a trayectoria de la función tensión superficial (c) obtenida. La concentración crítica de formación de micelas de los compuestos de la invención debe ser de $< 10^{-3}$ mol/l, preferentemente de $< 10^{-4}$ mol/l.

Los compuestos anfífilos de la invención se asocian en solución y se encuentran presentes como agregados. El tamaño (2 Rh) de tales agregados(p.ej.micelas,varitas,obleas, etc.) puede determinarse por Photon-Correction-Spectroscopy (PCS).

De allí que el segundo criterio que se utiliza es el diámetro hidrodinámico de la micela, 2 Rh, que debe ser > 1 nm. Según la invención, son particularmente apropiados aquellos complejos metálicos perfluoralquilados cuyo 2 Rh es de ≥ 3 nm, muy preferentemente de > 4 nm.

Tanto la determinación de la CMC como también la espectroscopía de correlación de protones se describen en H.-D.

Dörfler, „Grenzflächen- u. Kolloidchemie", Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VSH 1994.

El tercer criterio que se usa es la relajación de protones en plasma (R^1) a 40°C y una intensidad de campo de 0,47 Tesla. La relajación, que se indica en [l/mmoles], es la medida cuantitativa del acortamiento del tiempo de relajación T^1 de los protones.A los fines de la invención,la relajación debe ser lo más alta posible y ser > 10 l/mmoles, preferentemente > 13 l/mmoles, muy preferentemente > 15 l/mmoles.

La relajación R^1 [l/mmol] de los medios de contraste-MR de la invención se determinó con el instrumento Minispec P 20 de la empresa Bruker. La medición se realizó a 40°C y un intensidad de campo de 0,47 Tesla. De cada secuencia T1 : 180° -TI -90°, recuperación de inversión, se tomaron 8 puntos de medición. El medio usado fue plasma bovino de la empresa Kraeber. Las concentraciones del medio de contraste [mmol/l] de las preparaciones estuvieron entre 0,30 y 1,16.

En una forma de realización de la presente invención se mencionan como compuestos preferidos,a los compuestos de la fórmula general I de las reivindicaciones 8 a 11.Se trata de compuestos conocidos que se describen en la WO 97/26017. También su preparación surge de este documento WO.Sorpresivamente se ha comprobado que estos compuestos también son muy apropiados como medios de contraste para MRI,para repre-

sentar placas.Como particularmente preferidos se mencionan los complejos metálicos I-IV, VI y XI-XIII(véase también tabla 1).

En otra forma de realización de la presente invención se mencionan como preferidos los compuestos de la fórmula general de las reivindicaciones 12 a 21.Estos compuestos son conocidos y se describen en la WO 99/01161.Su uso como medio de contraste para MRI,para la representación de placas tampoco fue descripto hasta ahora.De entre estos compuestos se prefiere muy especialmente el complejo metálico XIV(véase tabla 1).

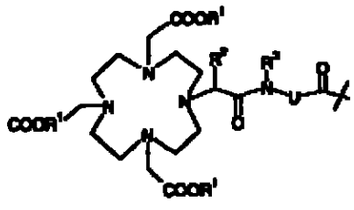
En otra forma de realización preferida de la invención, pueden usarse los compuestos macrocíclicos de perfluoralquilo de la fórmula general Ib



(Ib)

donde

K es un formador de complejos o un complejo metálico de la fórmula general IIb



(IIb)

donde

R^1 representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de

iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70,

R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_7, un grupo bencilo, un grupo fenilo, CH_2OH o CH_2-OCH_3, y

U^2 representa el radical L^1, donde L^1 y U^2 pueden ser independientemente entre sí, iguales o diferentes,

A^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C_1-C_{30} de cadena lineal o ramificada, interrumpida opcionalmente por 1-15 átomos de oxígeno, y/o sustituida opcionalmente con 1-10 grupos hidroxi, 1-2 grupos COOH, un grupo fenilo, un grupo bencilo y/o 1-5 grupos OR^9, donde R^9 significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo-C_1-C_7, o -L^1-R^F ,

L^1 es un grupo alquileno-C_1-C_{30} lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 grupos-NH-CO, 1-5 grupos-CO-NH, por un grupo fenileno opcionalmente sustituido por un grupo COOH, 1-3 átomos de azufre, 1-2 grupos $N(B^1)$-SO_2, y/o 1-2 grupos SO_2-$N(B^1)$ donde B^1 tiene el significado de A^1, un grupo NHCO, un grupo CONH, un grupo $N(B^1)$-SO_2, o un grupo SO_2-$N(B^1)$ y/o opcionalmente sustituido con el radical R^F,

y

R^F es un radical alquilo perfluorado de cadena lineal o ramificada de la fórmula $C_nF_{2n}E$, donde n es un número de 4-30 y

E es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de iodo en posición final, o representa opcionalmente un átomo de hidrógeno, y grupos ácido que puedan estar presentes, opcionalmente en forma de sales, bases orgánicas y/o inorgánicas o aminoácidos o amidas de aminoácidos.

Dado que los compuestos de la invención están destinadas a ser usadas en estudios de diagnóstico NMR, el ión metálico del grupo que da la señal debe ser paramag-nético. Estos son especialmente los iones bi- y trivalentes de los elementos de los números de orden 23-29, 42, 46 y 58-70. Entre los iones apropiados se cuentan p.ej. el ión cromo(III), hierro(II), cobalto(II), níquel(II), cobre (II), praseodimio(III), neodimio(III), samario(III) e iterbio(III). Debido a su momento magnético fuerte se prefieren particularmente los iones gadolinio(III), terbio (III), disprosio(III), holmio(III), erbio(III), hierro(III) y manganeso(II).

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

Los grupos alquilo R^2, R^3, R^9 pueden ser de cadena lineal o ramificada. Mencionaremos p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-

dimetilpropilo.

Para R^2, R^3 y R^9 se prefiere hidrógeno o alquilo-C_1C_4, especialmente hidrógeno y un grupo metilo.

El grupo bencilo y el grupo fenilo R^2, A^1 y B^1 puede estar sustituido en el anillo fenilo. El sustituyente puede ser el grupo COOH.

Si el compuesto de la fórmula Ib contiene al mismo tiempo los radicales L^1 y U^2, L^1 y U^2 pueden ser diferentes entre sí.

Los grupos alquileno-C_1-C_{30} U^2 pueden ser de cadena lineal o ramificada. Mencionaremos p.ej.: metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, 1-metil-propileno, 2-metilpropileno, n-pentileno, 1-metilbutileno, 2-metilbutileno, 3-metilbutileno, 1,2-dimetilpropileno.

Para U^2 , cuando es alquileno, se prefieren grupos alquileno-C_1-C_{10} , especialmente grupos alquileno-C_1-C_4.

Los grupos alquilo-C_1-C_{30}, A^1 pueden ser de cadena lineal o ramificada. Mencionaremos p.ej.: metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo.

Los grupos alquilo-C_1-C_{30} A^1 pueden estar interrumpidos por 1-15 átomos de oxígeno, y/o sustituidos con 1-10 grupos hidroxi-, 1-5 grupos alcoxi- o 1-2 grupos COOH, como por ej. C_2H_4-O-CH_3, C_3H_6-O-CH_3, C_2H_4-O-$(C_2H_4$-$O)_t$-C_2H_4-OH, C_2H_4-O-$(C_2H_4$-

$O)_t-C_2H_4-OCH_3$ con t=0 a 13 C_2H_4OH, C_3H_6OH, C_4H_8OH, $C_5H_{10}OH$, $C_6H_{12}OH$, $C_7H_{14}OH$, y sus isómeros ramificados, $CH(OH)CH_2OH$, $CH(OH)CH(OH)CH_2OH$, $CH_2[CH(OH)]_u{}^1CH_2OH$, con u_1 = 1-10 $CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$, $C_2H_4CH(OH)CH\ OH$, $(CH_2)_sCOOH$ con s = 1 a 15, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-CH_2COOH$ con t = 0 a 13, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-C_2H_4-C_nF_{2n}E$ con t = 0 a 13, n = 4 a 20 y E=un átomo de flúor, hidrógeno, cloro, bromo o iodo.

A^1 significa preferentemente hidrógeno, alquilo-C_1-C_{10}, $C_2H_4-O-CH_3$, $C_3H_6-O-CH_3$, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OH$, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_x-C_2H_4-OCH_3$ con x=0 a 5, C_2H_4OH, C_3H_6OH, $CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$, con y =1-6 $CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$, $(CH_2)_wHCOOH$ con w =1 a 10, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_xCH_2COOH$ con x = 0 a 5, $C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_xC_2H_4-C_nF_{2n}E$ con x = 0 a 5, n =4 a 15 y E = un átomo de flúor.

Si el compuesto de la fórmula general 1b contiene dos radicales L^1-R^F, estos radicales pueden ser diferentes entre sí.

Para los radicales L^1 mencionaremos p.ej., teniendo en cuenta que α representa el enlace con el átomo de N y β representa el enlace con el radical R^F :

$\alpha-(CH_2)_s-ß$ con s = 1 -15

$\alpha-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)_y-ß$ con y =1 - 6

$\alpha-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)_y-ß$ con y = 1 - 6

$\alpha-CH_2-NH-CO-ß$

$\alpha-CH_2-CH_2-NH-SO_2-ß$

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-ß .

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-ß

α-CH_2-NHCO-$(CH_2)_{10}$-S-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$(CH_2$-CH_2-O$)_y(CH_2)_3$NHCO-CH_2-O-CH_2CH_2-ß con y = 1-6

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-ß donde el grupo fenileno 1,4 o 1,3 está interrelacionado

α-CH_2-O-CH_2-C(CH_2-OCH_2CH_2-C_6F_{13})$_2$-CH_2-OCH_2-CH_2-ß

α-CH_2-$NHCOCH_2CH_2CON$-$CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}$ß

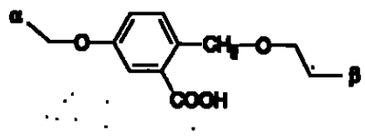
α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)$-SO_2-ß

α-CH_2-O-CH_2-CH($OC_{10}H_{21}$)-CH_2-O-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2NHCO)_4$-CH_2O-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2NHCO)_3$-CH_2O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$OCH_2C(CH_2OH)_2$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß



α-$CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5)-SO_2$-ß

α-NHCO-CH_2-CH_2-ß

α-NHCO-$CH_2-O-CH_2CH_2$-ß

α-NH-CO-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(C_2H_5)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(C_{10}H_{21})-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2$-ß

α-NH-CO-$(CH_2)_{10}-N(C_2H_5)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2$-ß

α-NH-CO-CH_2-ß

α-$CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2$-ß

α-$CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2$-ß

α-$N(C_2H_5)-SO_2$-ß

α-$N(C_6H_5)-SO_2$-ß

α-$N(C_{10}H_{21})-SO_2$-ß

α-$N(C_6H_{13})-SO_2$-ß

α-$N(C_2H_4OH)-SO_2$-ß

α-$N(CH_2COOH)-SO_2$-ß

α-$N(CH_2C_6H_5)-SO_2$-ß

α-N-$[CH(CH_2OH)_2]-SO_2$-ß

α-N-$[CH(CH_2OH)CH(OH)(CH_2OH)]-SO_2$-ß

Se prefieren:

α-$CH_2-O-CH_2CH_2$-ß

α-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)y-ß con y = 1-6

α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-ß con y =1-6

α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-ß Bsp. 10

α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-(CH_2-CH_2-O)$_y$(CH_2)$_3NHCO$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß con y =1-6

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-O-CH_2-$CH(OC_{10}H_{21})$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-ß

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-ß

Según la invención son especialmente preferidos los radicales L^1 de los compuestos mencionados en los ejemplos de la presente invención.

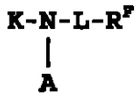
Para U^2 valen los radicales mencionados para L^1 y los radicales caracterizados como preferidos o muy preferidos y los radicales mencionados más arriba que significan o son preferidos o muy preferidos para alquileno, con la condición que no haya un átomo de nitrógeno en posición α ni un grupo final SO_2-o CO (en posición-ß).

Los radicales B^1 preferidos son H, radicales alquilo-C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada, interrumpidos opcionalmente por 1-5 átomos de oxígeno y/o sustituidos opcionalmente con 1-5 grupos hidroxi, 1-2 grupos COOH, un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo COOH, un grupo bencilo

y/o 1-5 grupos OR^9, significando R^9 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo-C_1-C_3.

Los radicales R^F preferidos son radicales alquilo perfluorados de la fórmula $C_nF_{2n}E$, lineales o ramificados, donde n significa los números 4 a 15 y E significa un átomo de flúor en posición final.

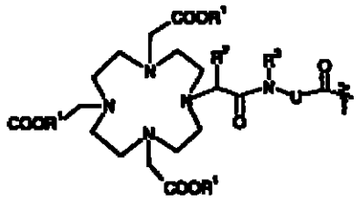
La preparación de los compuestos de la invención de la fórmula general Ib



(Ib)

donde

K tiene el significado de un formador de complejos o un complejo metálico de la fórmula general IIb

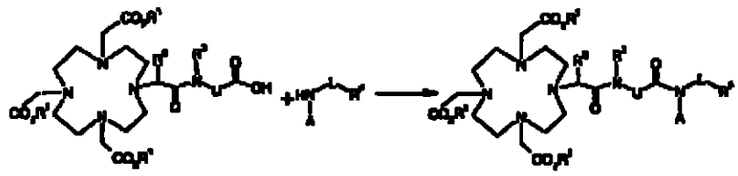


(IIb)

puede llevarse a cabo según el siguiente método:

Método A.

El ácido carboxílico de la fórmula IIIb ya contiene el equivalente de iones metálicos R^1.



(IIIb) (IVb) (Ib)

El ácido carboxílico IIIb con R^1 con el significado de un equivalente de iones metálicos, opcionalmente activado in situ, es transformado con una amina IVb en una amida Ib en una reacción de acoplamiento.

Este método para preparar amidas carboxílicas de complejos metálicos se conoce a partir de la DE 196 52 386.

La mezcla de ácido carboxílico de complejo metálico IIIb usada en la reacción de acoplamiento, que opcionalmente contiene grupos carboxi- y/o hidroxi presentes en forma protegida,así como por lo menos una sustancia solubilizante, en una cantidad de hasta 5, preferentemente de 0,5 a 2 equivalentes molares referido al ácido carboxílico del complejo metálico,también puede ser obtenida en una etapa de reacción previa(p.ej.por concentración, secado por congelación o secado por pulverización de una solución acuosa o miscible con agua de los componentes o por precipitado de una solución de ese tipo con un solvente orgánico) y aislada; a continuación puede ser transformada en DMSO con un reactivo separador de agua y opcionalmente un agente de acoplamiento auxiliar. También puede formarse in situ, opcionalmente agregando sustancia/s solubilizante/s a la suspensión de ácido carboxílico de complejo metálico en DMSO, un reactivo separador de agua y opcionalmente una sustancia de acople auxiliar.

Para el tratamiento previo (activación ácida), la solución de reacción preparada de acuerdo con uno de estos méto-

dos se mantiene 1 a 24, preferentemente 3 a 12 horas a una temperatura de 0 a 50°C, preferentemente a temperatura ambiente.

A continuación se agrega una amina de la fórmula general IVb



(IVb)

donde los radicales R^3, L^1, R^F y A^1 tienen los significados indicados más arriba, sin solvente o disuelto, p.ej. en dimetilsulfóxido, alcoholes, como p.ej. metanol, etanol, isopropanol o sus mezclas, formamida, dimetilformamida, agua o mezclas de los solventes mencionados, preferentemente en dimetilsulfóxido, en agua o en un solvente mezclado con agua. Para el acoplamiento de la amida se mantiene la solución de reacción así obtenida a una temperatura de entre 0 y 70° C, preferentemente de 30 a 60°C durante 1 a 48 horas, preferentemente 8 a 24 horas.

En algunos casos se ha demostrado que resulta más ventajoso incluir la amina en la reacción en forma de una de sus sales, p.ej. como bromhidrato o clorhidrato. Para liberar la amina se agrega una base como p.ej. trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, tripropilamina, tributilamina, hidróxido de litio, carbonato de litio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

A continuación se separan los grupos protectores que

aún puedan estar presentes.

La aislación del producto de reacción se realiza de acuerdo con métodos conocidos para el técnico, preferentemente precipitando con solventes orgánicos, preferentemente acetona, 2-butanona, éter dietílico, acetato de etilo, metil-t-butiléter, isopropanol o sus mezclas. El resto de la purificación puede realzarse p.ej. por cromatografía, cristalización o ultrafiltración.

Como sustancias solubilizantes son apropiadas las sales alcalinas, alcalino-térreas, de trialquilamonio, tetralquilamonio, ureas, N-hidroxiimidas, hidroxiariltriazoles, fenoles sustituidos y sales de aminas heterocíclicas. Mencionaremos como ejemplos: cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, metansulfonato de litio, metansulfonato de sodio, p-toluolsulfonato de litio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, cloruro de sodio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, yoduro de magnesio, p-toluolsulfonato de tetraetila-monio, p-toluolsulfonato de tetrametilamonio, p-toluolsulfonato de piridinio, p-toluolsulfonato de trietilamonio, ácido 2-morfolinetilsulfónico, 4-nitrofenol, 3,5-dinitrofenol, 2,4-diclorfenol, N-hidroxisuccinamida, N-hidroxiftalimida, urea, tetrametilurea, N-metilpirro-lidona, formamida y ureas cíclicas, prefiriéndose los cinco primeros.

Como reactivos separadores de agua se usan todos los

compuestos conocidos para el técnico. Mencionaremos p.ej., carbodiimidas y reactivos de onio, tales como p.ej. diciclohexilcarbodiimida (DCCI), hidroxicloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris (dimetilamino)fosfonio (BOP) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), preferentemente DCCI.

En la literatura se describen p.ej., los siguientes métodos apropiados:

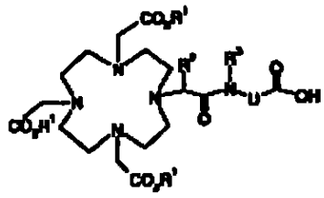
- Aktivierung von Carbonsäuren. Resumen en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (y J.Chem. Research (S) 1996, 302).
- Aktivierung con Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46:1550 (1963).
- E. Wünsch et al., B. 100: 173 (1967).
- Aktivierung con Carbodiimiden/hidroxisuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- Anhydridmethode, -Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90:1651 (1986), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) y J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).
- Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).

- Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

En cuanto a los auxiliares de acoplamiento que se pueden usar, todos los conocidos para el técnico son apropiados (Houben-Weyl,Methoden der organischen Chemie,Bd. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart,1974).Mencionaremos p.ej. 4-nitrofenol, N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzo-triazol, 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol, 3,5-dinitrofenol y pentafluorofenol. Se prefieren 4-nitrofenol y N-hidroxisuccinimida, siendo especialmente preferido el primero de los reactivos nombrados.

La separación de los grupos protectores se realiza de acuerdo con los procedimientos conocidos para el técnico, p.ej., por hidrólisis, hidrogenólisis, saponificación alcalina de los ésteres con álcalis en una solución alcohólica acuosa a temperaturas de 0 a 50°C, saponificación ácida con ácidos minerales o, en el caso de p.ej. ésteres ter-butílicos, con ayuda de ácido trifluoracético [Protective Groups in Organic Syn-thesis, 2nd Edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc.New York, 1991] y en el caso de éteres benzílicos, con hidrógeno/ paladio/carbón.

La preparación del material de partida de los compuestos de la fórmula IIIb,



(IIIb),

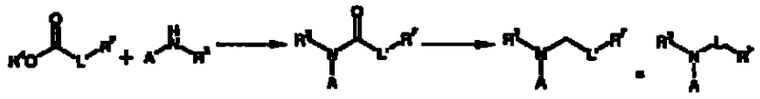
se conoce a partir de la DE 196 52 386.

Las aminas de la fórmula general IVb



(IVb)

se encuentran en el comercio (Fluorochem, ABCR) o pueden obtenerse según el siguiente método, a partir de compuestos de la fórmula general Vb, por transformación con una amina de la fórmula general VIb y subsiguiente reducción de los compuestos de la fórmula general VIIb:



(Vb) (VIb) (VIIb) (IVb)

donde

R^F, A^1, L^1 y R^3 tienen el significado mencionado más arriba y

L' tiene el significado del grupo L^1, donde aún falta el grupo α-CH_2 y

R^9 representa hidrógeno o un grupo metilo.

Según el procedimiento para la activación del ácido carboxílico IIIb revelado más arriba y que se describe en la literatura, el ácido Vb se activa antes de la transformación con la amina VIb. Para R^9 con el significado de grupo metilo

se realiza una aminólisis.

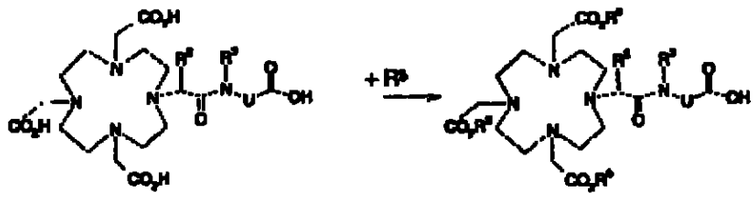
Los compuestos de la fórmula general Vb se encuentran disponibles en el comercio (Fluorochem, ABCR) o se obtienen como se revela en la DE 196 03 033.

Los compuestos de la fórmula general VIb se encuentran en el comercio (Fluorochem, ABCR) o pueden obtenerse como se describe en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1957, p. 680; J.E.Rickman & T.Atkins, Am.Chem.Soc., 96:2268, 1974, 96:2268; F.Chavez & A.D.Sherry, J.Org.Chem. 1989, 54:2990:

Los compuestos de la fórmula general IVb se obtienen de manera de por sí conocida [Helv. Chim. Acta, 77: 23 (1994)] por reducción de los compuestos de lo fórmula general VII, p.ej. con diborano o hidruro de aluminio y litio, y separación de los grupos protectores.

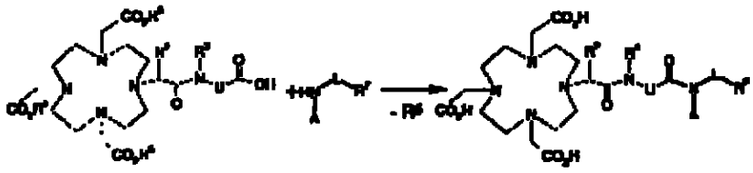
Método B.

El material de partida es el ácido carboxílico de la fórmula IIIx, donde R^1 tiene el significado de hidrógeno - todavía no contiene ningún equivalente de iones metálicos R^1. Los grupos carboxilo se protegen con métodos conocidos por el técnico, obteniéndose un compuesto de la fórmula IIIy, donde R^5 representa cualquier grupo protector y $R^{5'}$ representa su precursor.



IIIx) (IIIy)

Como grupos protectores carboxilo pueden usarse, p. ej grupos alquilo-, arilo-, y aralquilo-C_1-C_6, lineales o ramificados, p.ej., grupos metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, bis(p-nitrofenil)metilo y grupos trialquilsililo. Se prefiere el grupo t-butilo.



(IIIy) (IVb) (Ix)

La transformación del ácido carboxílico protegido IIIy con la amina de la fórmula IVb y la separación de los grupos protectores se realiza como se ha descripto en el Método A y en un paso siguiente se transforma el ácido carboxílico Ix obtenido con por lo menos un óxido metálico o sal metálica de un elemento del número de orden deseado, como se revela p.ej. en la DE 195 25 924.

Si el complejo metálico obtenido de A o B aún contiene grupos COOH- libres, estos grupos también pueden estar presente en forma de sales de bases inorgánicas fisiológica-

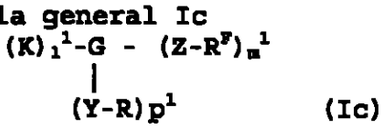
mente tolerables.

Luego se realiza la neutralización de grupos carboxi libres que aún pudieran estar presentes, con ayuda de bases inorgánicas (p.ej. hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos) de p.ej. sodio, potasio, litio, magnesio o calcio y/o de bases orgánicas como -entre otras- aminas primarias, secundarias y terciarias, como p.ej. etanol-amina, morfolina, glucamina, N-metil- y ,N-dimetilglucamina, así como de aminoácidos básicos como p.ej. lisina, arginina y ornitina o de amidas de aminoácidos originariamente neutros o ácidos.

Según la invención se usan muy preferentemente los complejos metálicos V, VII, VIII, IX y X (véase tabla 1).

Estos compuestos de la fórmula general Ib son muy apropiados como medios de contraste de MRI, para la representación de placas.

En otra forma de realización preferida de la invención, pueden usarse los complejos perfluoralquilados con radicales carbohidrato de la fórmula general Ic



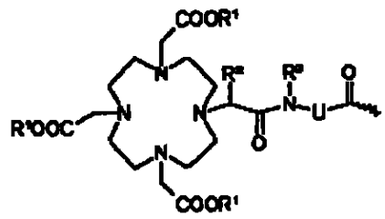
donde

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 $C_nF_{2n}E$, donde E es un átomo de flúor, cloro,

bromo, iodo o hidrógeno en posición final y n representa los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general IIc,



(IIc)

donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70,

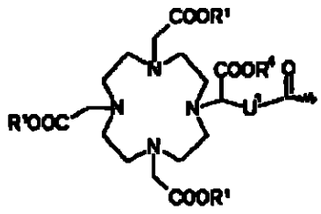
con la condición que por lo menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos

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_2 CO-OH)-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 CO-NH y/o sustituido con 1 a 3 grupos $(CH_2)_{0-5}COOH$, donde ω representa el punto de enlace con CO,

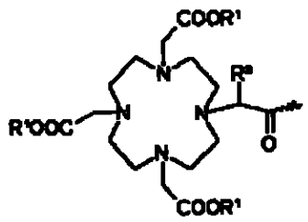
o

de la fórmula general IIIc



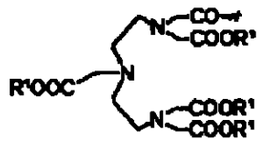
(IIIc)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, R^4 es hidrógeno o representa un equivalente de iones metálicos 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 IVc

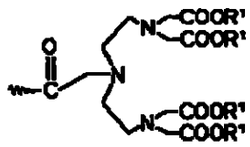


(IVc)

donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado más arriba o de la fórmula general VcA o VcB



(VcA)



(VcB)

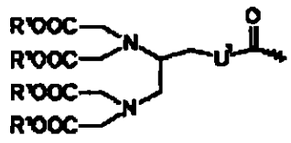
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, o de la fórmula general VIc



(VIc)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VIIc

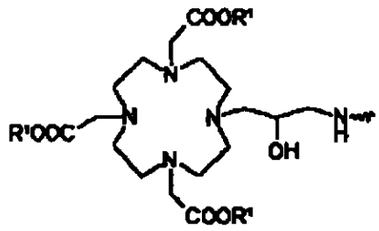


(VIIc)

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 VIIIc



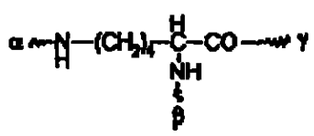
(VIIIc)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

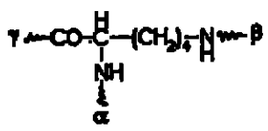
y pudiendo estar presentes en el radical K opcionalmente grupos ácido libres, opcionalmente como sales de bases orgánicas y/o inorgánicas o de aminoácidos o amidas de aminoácidos,

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

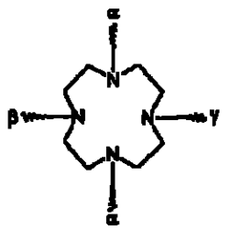
(a)



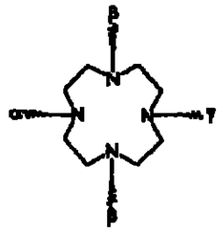
(b)



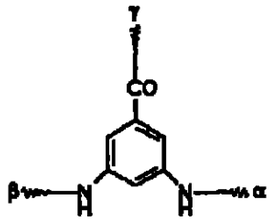
(c)



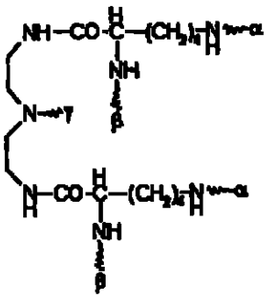
(d)



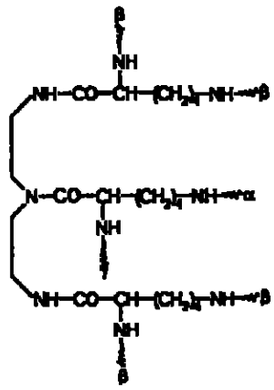
(e)



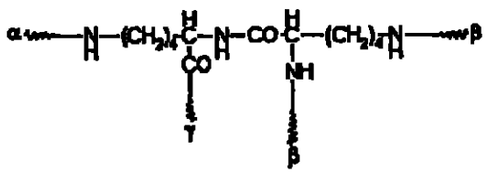
(f)



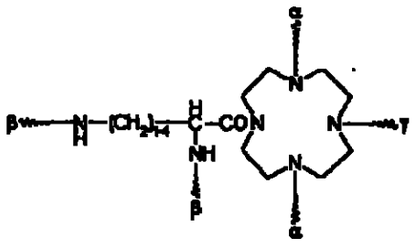
(g)



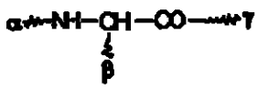
(h)



(i)



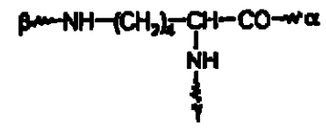
(j)



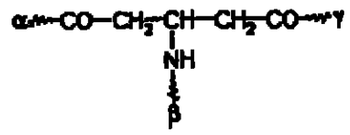
y

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

(k)



(1)



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

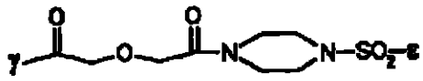
Y representa CH_2, δ-$(CH_2)_{1-5}$CO-β, δ-CH_2-CHOH-CO-β o δ-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-β, donde δ es el punto de enlace con el radical carbohidrato R y β es el punto de enlace con el radical G

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

1^1, m^1 significan independientemente entre sí, los números

enteros 1 o 2 y

p^1 significa los números enteros 1 a 4.

Como los compuestos de la invención están destinado a ser usado en el diagnóstico de 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 23-29, 42, 46 y 58-70. Entre los iones apropiados se cuentan p.ej. el ión cromo(III), hierro(II), cobalto(II), níquel(II), cobre(II), praseodimio (III), neodimio(III), samario(III) e iterbio(III). Debido a su momento magnético fuerte se prefieren particularmente los iones gadolinio(III), terbio(III), disprosio(III), holmio (III), erbio(III), hierro(III) y manganeso(II).

Se prefieren los iones manganeso(II), hierro(II), hierro(III), praseodimio(III), neodimio(III), samario (III), gadolinio(III), e iterbio(III), especialmente los iones disprosio(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 p.ej. 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 p.ej. etanolamina, dietanolamina, morfolina, glucamina, N,N-dimetilglucamina y especialmente N-metilglucamina. Los cationes de aminoácidos apropiados son p.ej., los de la lisina, de la arginina y de la ornitina, así como las amidas y aminoácidos ácidos o neutros.

Los compuestos de la fórmula general Ic particularmente preferidos son aquellos que poseen el macrociclo K de la fórmula general IIc.

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 IIc pueden ser de cadena lineal o ramificada. Por ej. mencionaremos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetil-propilo. Preferentemente R^2 y R^3 significan independiente-mente 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 IIc también puede estar sustituido en el anillo.

El radical R de la fórmula general Ic significa un ra-

dical 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 de 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 desoxicarbohidratos como p.ej. 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 Ic 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 Ic, 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 Ic, donde independientemente entre sí, se prefiere para Z, el radical

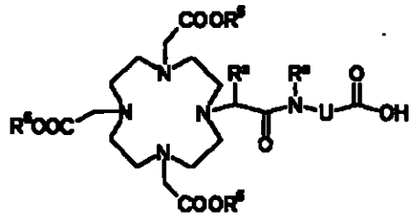


y para Y se prefiere el radical δ-CH_2CO-β.

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

$$(K)_{l^1} - G - (Z\text{-}R_f)_{m^1}$$
$$|$$
$$(Y\text{-}R)_{p^1} \qquad \text{(Ic)}$$

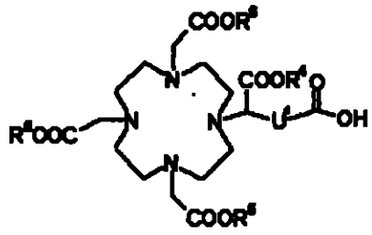
donde K tiene el significado de un complejo metálico de las fórmulas generales IIc a VIIc y G tiene el significado de las fórmulas a) a j),donde Y, Z, R, R^F, m^1, p^1 y l^1 tienen el significado mencionado más arriba, se obtienen transformando de manera de por si conocida un ácido carboxílico de la fórmula general IIi



(IIi)

donde R^5 es un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70 o un grupo protector carboxilo, y R^2, R^3 y U tienen el significado mencionado

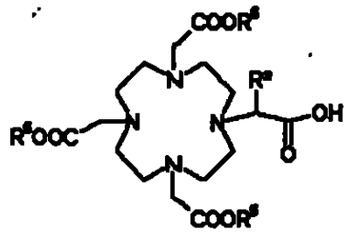
o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIi



(IIIi)

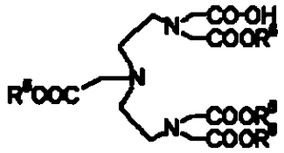
donde R^4, R^5 y U^1 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IVi

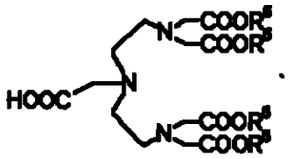


(IVi)

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



(Vi)



(Vii)

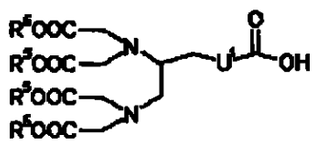
donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIi



(VIi)

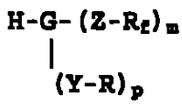
donde R^5 tiene el significado mencionado o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIi



(VIIi)

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

Ixc



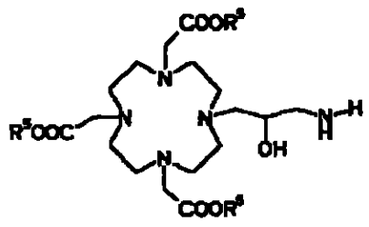
(IXc)

donde G tiene el significado de las fórmulas a) a j) y R, R^F, Y, Z, m^1 y p^1 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 Ic

o

cuando R^5 tiene el significado de un grupo protector, se transforma, después de separación de estos grupos protectores en un paso siguiente de manera de por sí conocida, con por lo menos un óxido metálico o sal metálica de un elemento de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70, 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 aminosácidos.

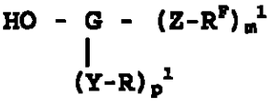
Los compuestos de la invención de la fórmula general Ic donde K tiene el significado de un complejo metálico de la fórmula general VIIIc y G tiene el significado de las fórmulas k) o l) se obtienen transformando de manera de por sí conocida, una amina de la fórmula general VIIIi



(VIIIi)

donde R^5 es un equivalente de iones de metal de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70 o un grupo protector carboxilo,

con un ácido carboxílico, opcionalmente activado, de la fórmula general Xc



(Xc)

donde G tiene el significado de las formulas k) o l) y R, R^F, Y, Z, m^1 y p^1 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 Ic

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 23-29, 42-46 o 58-70 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, aminoácidos o amidas de aminoácidos.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIi a VIIi utilizados son compuestos conocidos o se obtienen por los métodos que se describen en los ejemplos. P.ej., la obtención de los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIi se conoce de la DE 196 52 386. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IVi se conocen a partir de la DE 197 28 954.

El compuesto precursor de los compuestos de la fórmula general VcA 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 VcB 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 VIc 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 VIIc se derivan del ácido 1-(4-carboximetoxibencil)-etilendiamin-tetra-acético que se describe en la patente estadounidense US 4,622,420.

Los ácidos sacáricos perbencilados que se usan 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 p.ej., la preparación del ácido 1-O-acético de glucosa perbencilada se realiza en 2 etapas, por vía del tricloracetimidato y transformación con éster etílico 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 XIc

Nu-L-COO-Sg (XIc)

donde Nu significa un nucleófugo, L-$(CH_2)_{(1-5)}$ 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 XIc, p.ej. los radicales Cl, Br, J, OTs, OMs, OSO_2CF_3, $OSO_2C_4F_9$ o $OSO_2C_8F_{17}$.

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, p.ej., 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 cuatreñarias de amonio o fosfonio conocidas o también éteres corona como p.ej.[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^-.

Como compuestos particularmente preferidos de la fórmula general Ic se usa según la invención, el complejo metálico XV de la tabla 1 (Ejemplo 1).

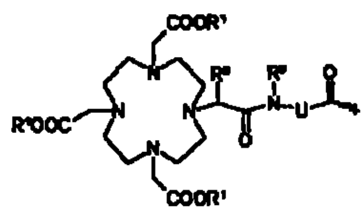
En otra forma de realización preferida de la invención se usan los complejos perfluoralquilados con radicales polares de la fórmula general Id

$$\begin{array}{c} (K)_{I}^{1} - G - (Z\text{-}R^{F})_{m}^{1} \\ | \\ (R)_{p}^{2} \end{array} \qquad (Id)$$

donde

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 IId,



(IId)

donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70, con la condición que por lo menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos

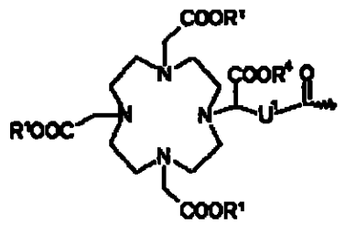
R^2 y R^3 son independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo-C_1-C_7, bencilo, fenilo, $-CH_2OH$ o CH_2OCH_3 y

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 in-

terrumpido 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,

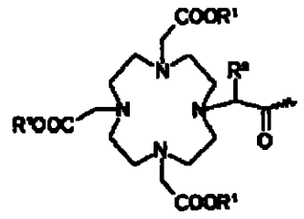
o

de la fórmula general IIId



(IIId)

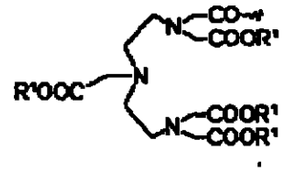
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, R^4 es hidrógeno o representa un equivalente de iones metálicos mencionado en R^1 y U^1 es C_6H_4-0-CH_2-ω, donde ω es el punto de enlace con CO-o de la fórmula general IVd



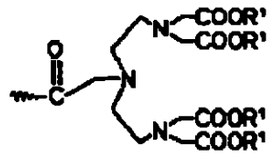
(IVd)

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

o de la fórmula general VdA o VdB



(VdA)



(VdB)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

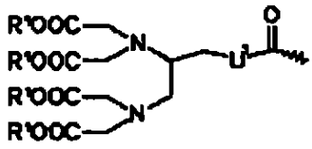
o de la fórmula general VId



(VId)

donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VIId



(VIId)

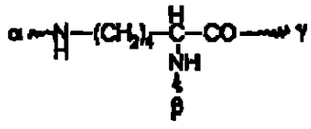
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y

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

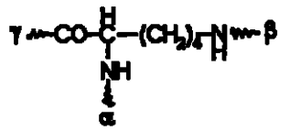
y los grupos ácido libres que pueden estar presentes en el radical K, pueden ser opcionalmente sales de bases orgánicas y/o inorgánicas o de aminoácidos o amidas de aminoácidos,

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

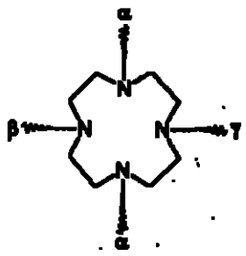
(a)



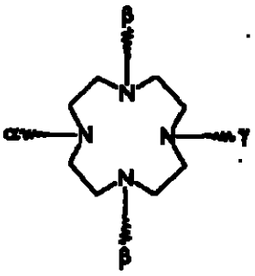
(b)



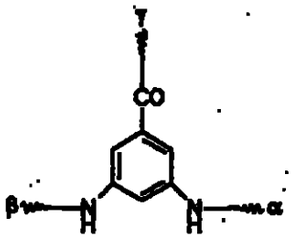
(c)



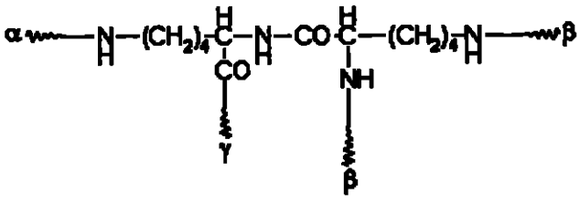
(d)



(e)



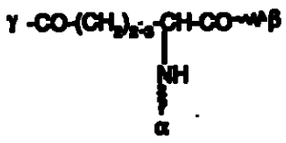
(f)



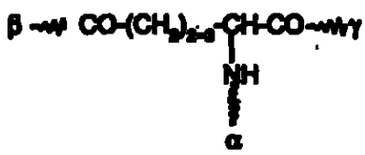
(g)



(h)



(i)



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

Z es



γ-C(O)$CH_2O(CH_2)_2$-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

R es un radical polar seleccionado de los complejos K de la formula general IId a VIId, representando R^1 aquí un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 20,23-29,42-46 o 58-70,

y

los radicales R^2, R^3, R^4, U y U^1 tienen los significados indicados más arriba,

o

significa el radicar ácido fólico

o

una cadena de C lineal o ramificada, saturada o insaturada, con 2 a 30 átomos C ligada por medio de un enlace CO, SO_2 o un enlace directo al radical G, interrumpida opcionalmente por 1-10 átomos de oxígeno,1-5 grupos NHCO, 1-5 grupos CONH, 1-2 átomos de azufre, 1-5 grupos NH o 1-2 grupos fenileno, que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos OH, 1-2 grupos NH_2, 1-2 grupos COOH, o 1-2 grupos SO_3H

o

que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-8 grupos OH, 1-5 grupos COOH, 1-2 grupos SO_3H, 1-5 grupos NH_2, 1-5 grupos alcoxi-C_1-C_4

y

1^1, m^1, p^2 significan independientemente entre sí, los números enteros 1 o 2.

Dado que los compuestos de la invención están destinadas a ser usadas en estudios de diagnóstico de NMR el ión metálico del grupo que da la señal debe ser paramag-nético. Estos son especialmente los iones bi- y trivalentes de los elementos de los números de orden 23-29, 42-46 y 58-70.Entre los iones apropiados se cuentan p.ej. el ión cromo(III),

hierro(II), cobalto(II), níquel(II), cobre (II), praseodimio(III), neodimio(III), samario(III) e iterbio(III). Debido a su momento magnético fuerte se prefieren particularmente los iones gadolinio(III), terbio (III), disprosio(III), holmio(III), erbio(III), hierro(III) y manganeso(II).

Se prefieren los iones manganeso(II), hierro(II), hierro(III), praseodimio(III), neodimio(III), samario (III), gadolinio(III) e iterbio(III), especialmente los iones disprosio(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 p.ej. 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 p.ej. etanolamina, dietanolamina, morfo-lina, glucamina, N,N-dimetilglucamina y especialmente N- metilglucamina. Los cationes de aminoácidos apropiados son p.ej., los de la lisina, de la arginina y de la ornitina, así como las amidas y aminoácidos ácidos o neutros.

Los compuestos de la fórmula general Id particularmente

preferidos son aquellos que poseen el macrociclo K de las fórmulas generales IId, IIId, VdB o VIId.

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, R^3, R^9 pueden ser de cadena lineal o ramificada. Mencionaremos p.ej., 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 particularmente preferida, R^2 representa metilo y R^3 es hidrógeno.

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

En una forma de realización preferida, el radical polar R de la fórmula general Id significa el complejo K, pudiendo estar este preferentemente junto a un complejo Gd^{3+}- o Mn^{2+} o también un complejo Ca^{2+} . Los radicales polares particularmente preferidos R son los complejos K de la fórmula general IId, IIId, VdA o VIId. Con muy particular preferencia presentan, como R^1 , un equivalente de iones metálicos de los números de orden 20, 25, 39 o 64.

En otra forma de realización preferida el radical polar

R tiene los siguientes significados:

$C(O)CH_2CH_2SO_3H$

$C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

$C(O)CH_2OCH_2CH_2OH$

$C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$

$C(O)CH_2NH-C(O)CH_2COOH$

$C(O)CH_2CH(OH)CH_2OH$

$C(O)CH_2OCH_2COOH$

$SO_2CH_2CH_2COOH$

$C(O)-C_6,H_3-(m-COOH)_2$

$C(O)CH_2O(CH_2)_2-C_6H_3-(m-COOH)_2$

$C(O)CH_2O-C_6H_4-m-SO_3H$

$C(O)CH_2NHC(O)CH_2NHC(O)CH_2OCH_2COOH$

$C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2COOH$

$C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2O-CH_2CH_2OH$

$C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OCH_2-CH(OH)-CH_2OH$

$C(O)CH_2SO_3H$

$C(O)CH_2CH_2COOH$

$C(O)CH(OH)CH(OH)CH_2OH$

$C(O)CH_2O[(CH_2)_2O)_{1-9}-CH_3$

$C(O)CH_2O[(CH_2)2O]_{1-9}-H$

$C(O)CH_2OCH(CH_2OH)_2$

$C(O)CH_2OCH(CH_2OCH_2COOH)_2$

$C(O)-C_6H_3-(m-OCH_2COOH)_2$

$CO-CH_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$

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

En otra forma de realización preferida, el radical polar R significa el radical ácido fólico.

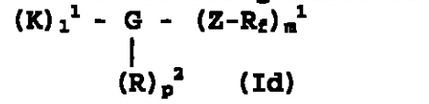
Entre los compuestos de la invención, de la fórmula general Id, también se prefieren aquellos en los cuales R^F significa C_nF_{2n+1}.. n significa preferentemente los números 4-15. Muy especialmente preferidos son los radicales $-C_4F_9$, $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{12}F_{25}$ y $-C_{14}F_{29}$.

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

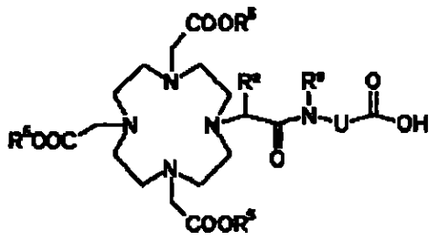
Z significa los linker indicados en la fórmula general Id, donde se prefiere el radical



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

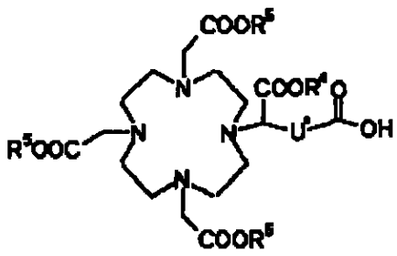


donde K, G, R, Z, R^F, I^1, m^1 y p^2 tienen el significado mencionado más arriba, se obtienen transformando de manera de por si conocida un ácido carboxílico de la fórmula general IIk



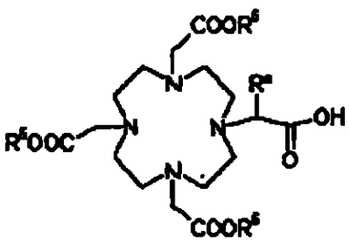
(IIk)

donde R^5 es un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 o 58-70 o un grupo protector carboxilo, y R^2, R^3 y U tienen el significado mencionado o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIk



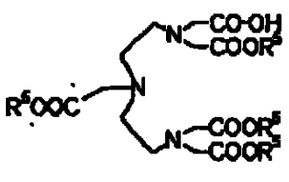
(IIIk)

donde R^4, R^5 y U^1 tienen el significado mencionado o un ácido carboxílico de la fórmula general IVk

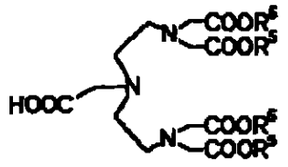


(IVk)

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



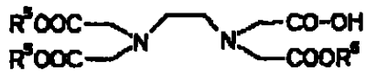
(Vk)



(Vm)

donde R^5 tiene el significado mencionado

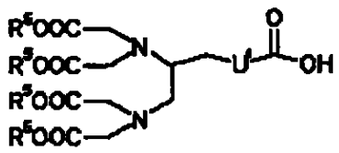
o un ácido carboxílico de la fórmula general VIk



(VIk)

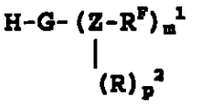
donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIk



(VIIk)

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



(VIIId)

donde G, R, Z, R^F, m^1 y p^2 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 Id

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 23-29, 42-46 o 58-70,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 aminosácidos.

Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIk a VIIk utilizados son compuestos conocidos o se obtienen por los métodos que se describen en los ejemplos. P.ej., la obtención de los ácidos carboxílicos de la fórmula general IIk se conoce de la DE 196 52 386. Los ácidos carboxílicos de la fórmula general IVk se describen en la DE 197 28 954.

El compuesto precursor de los compuestos de la fórmula general VdA es el diácido N^3-(2,6-dioxomorfolinetil)N^6-(etoxicarbonilmetil-3,6-diazaoctánico que se describe en la EP 263 059.

Los compuestos de la fórmula general VdB 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 DE 195 07 819 y DE 195 08 058.

Los compuestos de la fórmula general VId 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 VIId se derivan del ácido 1-(4-carboximetoxibencil)-etilendiamin- tetra-acético, que se describe en la patente estadounidense US 4,622,420.

Como compuestos particularmente preferidos de la fórmula general Id se usa según la invención, el complejo metálico XVI de la tabla 1.

En otra forma de realización preferida de la invención pueden usarse formulaciones galénicas que contienen sustancias paramagnéticas y diamagnéticas perfluoralquiladas. Preferentemente, las sustancias paramagnéticas y diamagné-ticas se encuentran presentes, disueltas en un solvente acuoso.

Entre los compuestos paramagnéticos que contienen perfluoralquilo que pueden incluirse en las formulaciones se encuentran todos los complejos metálicos de las fórmulas generales I, Ia, Ib y/o Id antes mencionados.

Las sustancias diamagnéticas perfluoralquiladas son aquellas de la fórmula general XX:

$$R^F - L^2 - B^2 \qquad (XX)$$

donde R^F representa un radical perfluoralquilo de cadena lineal o ramficada con 4 a 30 átomos de carbono, L^2 representa un enlace y B^2 representa un grupo hidrófilo. El enlace L^2 es una fijación directa, un grupo SO_2 o una cadena de carbono lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono, que puede estar sustituida por uno o varios grupos OH, COO,

SO_3 y/o contiene opcionalmente uno o varios grupos O, S, CO, CONH, NHCO, $CONR^9$, NR^9CO, SO_2, PO_4^-, NH, NR^9, un anillo arilo o un piperazino, representando R^9 un radical alquilo-C_1-C_{20}, el que a su vez puede contener uno o varios átomos de O y/o puede estar sustituido con grupos COO o SO_3.

El grupo hidrófilo B^2 es un mono- o dísacárido, uno o varios grupos vecinos COO o SO_3^-, un ácido dicarboxílico, un ácido isoftálico, un ácido picolínico, un ácido benceno-sulfónico, un ácido tetrahidropirandicarboxílico, un ácido 2,6-piridindicarboxílico, un ión de amonio cuaternario, un ácido aminopolicarboxílico, un ácido aminodipolietilen-glicol-sulfónico, un grupo aminopolietilenglicol, un grupo SO_2-$(CH_2)_2$-OH-, una cadena polihidroxialquilo con por lo menos dos grupos hidroxilo o una o varias cadenas polietilenglicol con por lo menos dos unidades glicol, donde las cadenas polietilenglicol terminan con un grupo OH o OCH_3. Algunas de tales sustancias ya son conocidas y algunas fueron sinteti-zadas expresamente para preparar las formulaciones de la invención. Las sustancias perfluoradas conocidas y su preparación se describe en las siguientes publicaciones:

J.G.Riess, Journal of Drug Targeting,1994, Vol.2,pp.455-468;

J.B.Nivet et al., Eur.J.Med.Chem., 1991, Vol.26,pp. 953-960;

M.P.Krafft et al., Angew.Chem.,1994,Vol.106, N°10, pp.1146-1148;

M. Lanier et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol.36, No.14,

pp. 2491-2492;

F.Guillod et al., Carbohydrate Research,1994,Vol.261,pp. 37-55;

S. Achilefu et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1995, Vol. 70, pp. 19-26;

L. Clary et al., Tetrahedron, 1995, Vol.51, No.47, pp. 13073-13088;

F. Szoni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1989, Vol. 42, pp. 59-68;

H. Wu et al., Supramolecular Chemistry, 1994, Vol. 3, pp. 175-180;

F. Guileri et al., Angew. Chem. 1994, Vol. 106, No. 14, pp. 1583-1585;

M.-P. Krafft et al., Eur. J. Med. Chem., 1991, Vol. 26, pp.545-550;

J. Greiner et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1992, Vol. 56, pp. 285-293;

A. Milius et al., Carbohydrate Research, 1992, Vol. 229, pp. 323-336;

J. Riess et al., Colloids and Surfaces A, 1994, Vol. 84, pp. 33-48;

G. Merhi et al., J.Med.Chem., 1996, Vol. 39, pp. 4483-4488;

V. Cirkva et al., Jounal of Fluorine Chemistry, 1997, Vol. 83, pp. 151-158;

A. Ould Amanetoullah et al., Journal of Fluorine Chemistry,

1997, Vol. 84, pp. 149-153;

J. Chen et al., Inorg. Chem., 1996, Vol. 35, pp. 1590-161;

L. Clary et al., Tetrahedron Letters, 1995, Vol. 36, No. 4, pp. 539-542;

MM. Chaabouni et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1990, Vol. 46, pp. 307-315;

A. Milius et al., New J. Chem., 1991, Vol. 15, pp.337-344;

M.P. Krafft et al., New J.Chem., 1990, Vol. 14, pp. 869-875;

J.B. Nivet et al., New J. Chem., 1994, Vol. 18, pp. 861-869;

C. Santaella et al., New J.Chem., 1991, Vol. 15, pp.685-692;

C.Santaella et al., New J.Chem., 1992, Vol. 16, pp. 399-404;

A.Milius et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 771-773;

F.Szönyi et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1991, Vol. 55, pp. 85-92;

C.Santaella et al., Angew.Chem., 1991, Vol. 103, No. 5, pp. 584-586;

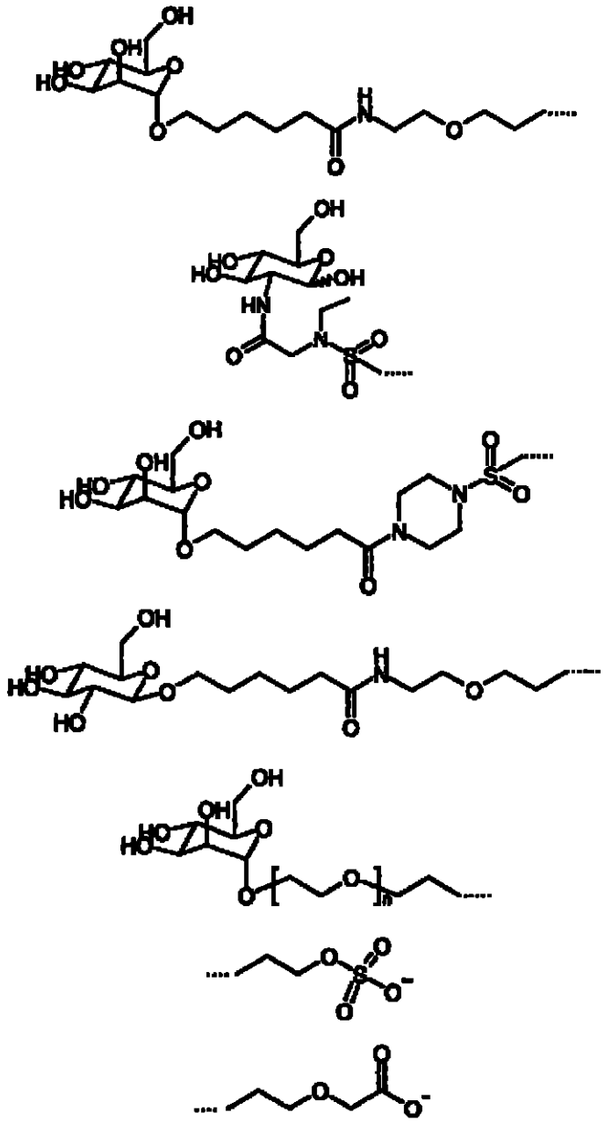
M.P. Krafft et al., Angew. Chem., 1993, Vol. 105, No. 5, pp. 783-785; EP 0 548 096 B1.

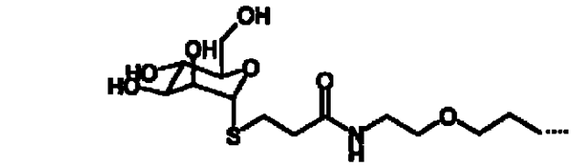
La preparación de las nuevas sustancias perfluoralquiladas se realiza en forma análoga a la de los compuestos descriptos en la literatura arriba mencionada. y se describe en los ejemplos. Se trata de sustancias de la fórmula general XXI

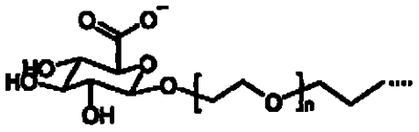
$$R^F- X^1 \qquad (XXI)$$

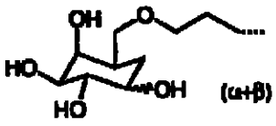
donde R^F representa un radical perfluoralquilo de cadena li-

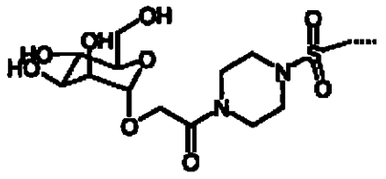
neal o ramificada con 4 a 30 átomos de carbono y X^1 es un radical seleccionado del grupo formado por los siguientes radicales (n es un número entre 1 y 10):

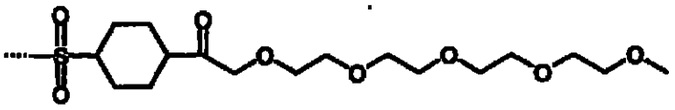


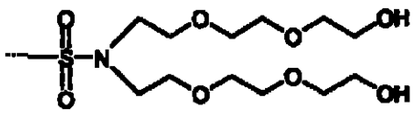


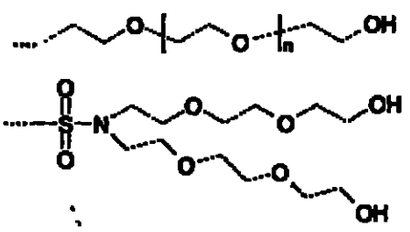


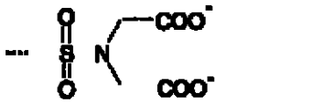

(α+β)

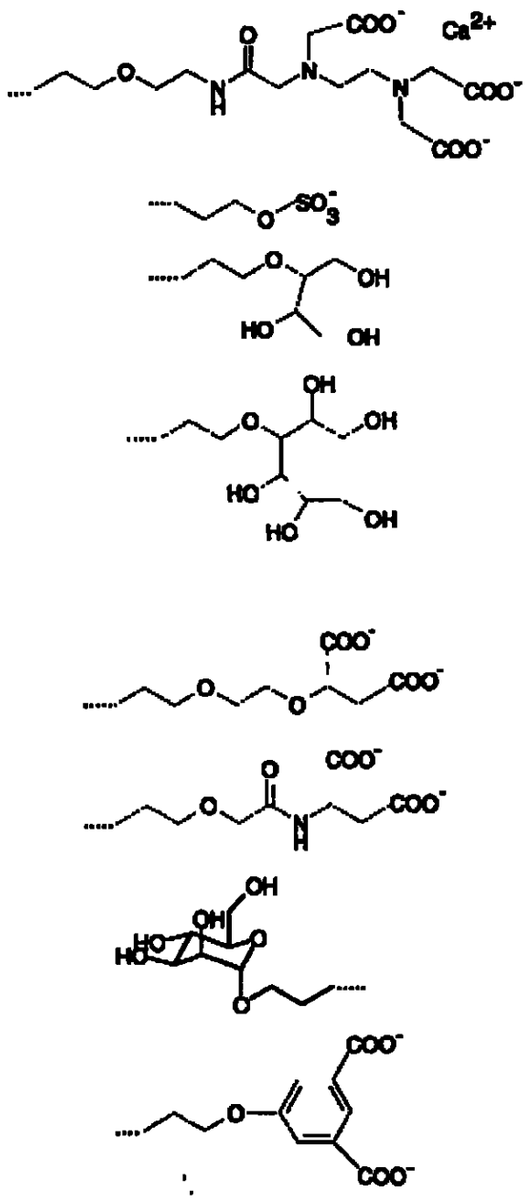












Las sustancias diamagnéticas que contienen perfluoralquilo preferidas son aquellas que tienen un monosacárido como grupo hidrófilo B^2.

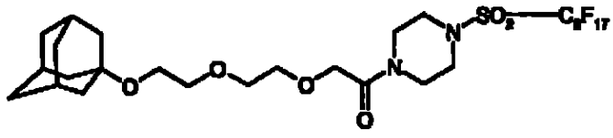
Las sustancias diamagnéticas perfluoralquiladas parti-

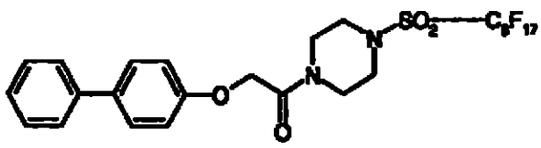
cularmente preferidas contienen un radical perfluor-alquilo R_f con 6 a 12 átomos de carbono, un enlace L^2 que representa un grupo SO_2 o una cadena de carbono lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono, que a su vez contiene uno o varios grupos 0, CO, CONH, NHCO, CONR, NRC0, SO_2 o un piperazino, donde R tiene el significado mencionado más arriba y un monosacárido como grupo hidrófilo B^2.

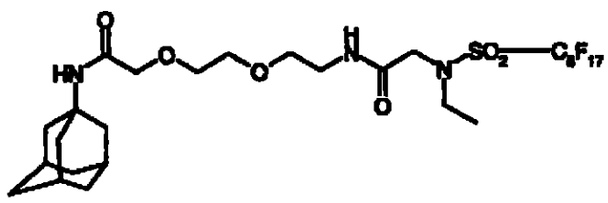
Otros compuestos diamagnéticos perfluoralquilados apropiados son conjugados de ciclodextrina y compuestos perfluoralquilados. Estos conjugados consisten en α-, β- o γ-ciclodextrina y compuestos de la fórmula general XXII

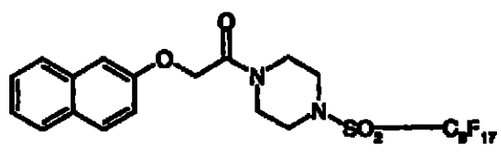
$$A^1\text{-}L^3\text{-}R^F \quad \text{(XXII)}$$

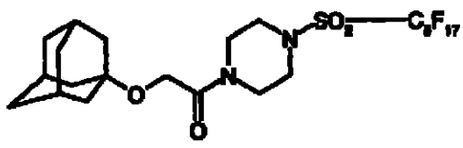
donde A^1 representa una molécula de adamantano,bifenilo o antraceno,L^3 representa un enlace y R^F representa un radical perfluoralquilo de cadena lineal o ramificada con 4 a 30 átomos de carbono.El linker L^3 es una cadena hidrocarburo lineal con 1 a 20 átomos de carbono que puede estar interrumpida por uno o varios átomos de oxígeno,uno o varios grupos CO, SO_2, CONH, NHCO, CONR, NRCO, NH, NR o un piperazino,
donde R es un radical alquilo-C_1-C_5.
Los siguientes compuestos son preferidos:

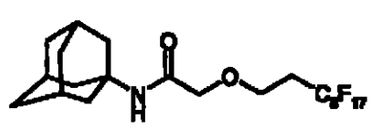


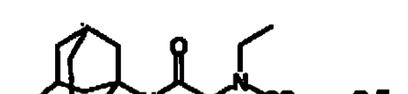


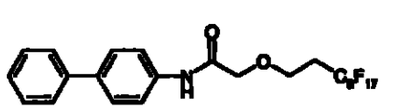


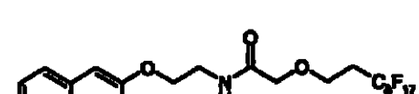












Las formulaciones galénicas de la presente invención contienen los compuestos paramagnéticos y diamagnéticos perfluoralquilados en una relación de mezcla de entre 5:95 y 95:5. Las mezclas de ambas sustancias son preferentemente en una relación de entre 40:60 y 60:40. Ambas sustancias se utilizan en concentraciones milimolares. Se obtienen concentraciones de entre 0,5 y 1000 mmol por 1 de solvente.

El solvente es preferentemente agua. La concentración de metal de las formulaciones es preferentemente del rango de 50 - 250 mmol/l.

Se prefieren mezclas de compuestos paramagnéticos y diamagnéticos perfluoralquilados en las que las cadenas perfluoralquilo tienen una longitud de 6 a 12 átomos de carbono. Se prefieren especialmente las mezclas en las cuales tanto los compuestos paramagnéticos como los diamagnéticos perfluoralquilados presentan una cadena perfluoralquilo con 8 átomos de carbono.

Las formulaciones galénicas se obtienen pesando los compuestos paramagnéticos perfluoralquilados(Componente A) y las sustancias diamagnéticas perfluoralquiladas (Componente B) en fracciones molares de entre 0,05 y 0,95 de componente A o B y disolviendo en un solvente apropiado. Un solvente particularmente apropiado es agua. A esta solución se agregan luego, aditivos galénicos habituales como p.ej. soluciones-buffer y la sal de Ca del formador de complejo en exce-

so. Las soluciones se agitan vigorosamente a 10 -100°C. Como alternativa, las soluciones pueden ser tratadas en un baño de ultrasonido a 10 -100°C. Otra alternativa constituye tratar las soluciones con microondas.

Cuando hay componentes aislados que son sustancias insolubles en agua resulta ventajoso agregar un disolvente como un alcohol (p. ej. metanol o etanol) u otro solvente miscible con agua y luego eliminar lentamente el agua por destilación. La destilación puede realizarse bajo vacío. A continuación, el residuo se disuelve en agua y la solución se filtra. También es posible disolver por separado cada uno de los componentes en un solvente, luego reunirlos y seguir el procedimiento como se describe más arriba. Se ha comprobado que resulta ventajoso prever una solución de concentración relativamente alta (> 100 mmol) de complejo metálico (Componente A) y luego agregar el Componente B puro y agitar la solución o tratarla con ultrasonido o con microondas como se mencionado más arriba.

Resumiendo, se ha comprobado que de los compuestos particularmente preferidos que se agrupan en la tabla 1, los complejos de gadolinio I-XVI cumplen los criterios de la invención. Los parámetros físicos de estos complejos metálicos I-XVI se han listado en la tabla 2.

Tanto los compuestos paramagnéticos de las fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic y Id de la invención, como las formu-

laciones de sustancias para- y diamagnéticas perfluoralquiladas de la invención son extraordinariamente aptas como medios de contraste en la representación de imágenes de MR, para representar placas, tumores y necrosis.

Tabla 1: Complejos metálicos que se usan muy preferentemente según la invención

Complejo	mención en la literatura, Nombre
I	WO 97/26017, ejemplo 33f Complejo de Gd de 10-[1-metil-2-oxo-3-aza-5-oxo-{4-perfluorooctil-sulfonil-piperazin-1-il}-pentil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano
II	WO 97/26017, ejemplo 2c Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-heptadecafluorheptacetil]-1,4,7-tris(carboxi-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
III	WO 97/26017, ejemplo 34b Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluoroctil)-piperazin-1-il}-nonil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
IV	WO 97/26017, ejemplo 1 c Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluoroctil-sulfonil)-nonil]-1,4,7-tris(carboxmetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
V	Ejemplo 2c, presente solicitud Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
VI	WO 97/26017, ejemplo 3c Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-oxa-1H,1H,2H,3H, 3H, 5H,5H,6H,6H-perfluortetradecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10- tetraazaciclododecano
VII	Ejemplo 5e, presente solicitud Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

VIII	Ejemplo 3c presente solicitud Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(5-hi-droxi-3-oxa-pentil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotri-decil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
IX	Ejemplo 6b, presente solicitud Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,16-tetra-oxa-13-aza-14-oxo-C_{19}-C_{26}-hepta-decafluoro)-hexacosil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
X	Ejemplo 1 c, presente solicitud Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa)-perfluo-rotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
XI	WO 97/26017, ejemplo 32c Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafluor-nonadecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
XII	WO 97/26017, ejemplo 38d Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluoroctil-suflonil)-tridecil]-1-4-7-tris(carboxi-metil) 1,4,7,10-tetraazaciclododecano
XIII	WO 97/26017, ejemplo 35d Complejo de Gd de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(per-fluoroctil-sulfonil)-8-fenil-octil]-1-4-7-tris(carboxime-til)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
XIV	WO 99/01161, ejemplo 1 g Complejo de Gd de 1,4,7-tris(1,4,7-tris(N-(metil-carboxilato)-10-[N-1-metil-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan) de Complejo de Gd de 10-N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tri-decanoil]- 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano
XV	Ejemplo 21 f, presente solicitud Complejo de gadolinio de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxi-lato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-mano-piranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperaz-in]-amid
XVI	Ejemplo 54b, presente solicitud Complejo de Gd de 2,6-N,N'-bis-[1,4,7-tris (metilcarboxi-lato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil-piperazin]-amida

Tabla 2:

Parámetros fisicoquímicos de los complejos usados según la invención de la tabla 1

Complejo N°	CMC (mol/l)	2 Rh (nm)	R^1 Plasma (l/mmol)
I	$1,86 \cdot 10^{-6}$	4,6	35,7
II	$2,30 \cdot 10^{-5}$	14	33
III	$7,06 \cdot 10^{-6}$	3,2	24,9
IV	$1,0 \cdot 10^{-6}$	31,5	29,7
V	$3,9 \cdot 10^{-6}$	4,4	19,6
VI	$1,44 \cdot 10^{-5}$	3,2	27,5
VII	$5,20 \cdot 10^{-5}$	3,0	30,3
VIII	$2,92 \cdot 10^{-5}$	25	21,2
IX	$2,65 \cdot 10^{-6}$	6,0	13,3
X	$7,90 \cdot 10^{-6}$	5,4	25,7
XI	$2,88 \cdot 10^{-6}$	35,5	24,8
XII	$1,07 \cdot 10^{-5}$	7,4	30,5
XIII	$3,25 \cdot 10^{-6}$	4,3	34,0
XIV	$8,90 \cdot 10^{-4}$	2,2	19,5
XV	$2,50 \cdot 10^{-6}$	4,4	15,9
XVI	$3,90 \cdot 10^{-5}$	4,9	21,3

CMC: Concentración de formación de micelas crítica

2 Rh: Diámetro hidrodinámico de micelas

R^1: Relajación

Ejemplos de realización

Ejemplo 1

a) N-(2-metoxi)-etil-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-

oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0°C a una solución de 4,51 g (60 mmol) de 2-metoxietilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 30,28 g (91 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 31,10	H 2,44	N 2,42	F 55,76
Obt. :	C 30,87	H 2,58	N 2,35	F 55,51

b) N-(2-metoxietil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecilamina 30 g (51,79 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 1a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se adicionan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta

sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40°C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secas sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/2 propanol = 20:1).

Rendimiento: 26,93 g (92 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 31,87	H 2,85	N 2,48	F 57,14
Obt. :	C 31,69	H 3,10	N 2,27	F 56,88

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(2-metoxietil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (complejo metálico X)

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 8,98g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 1b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-eto-

xicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/ agua).

Rendimiento: 15,14 g (81 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 5,7 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,70	H 3,77	N 7,14	F 27,44	Gd 3,36
Obt. :	C 34,51	H 3,94	N 7,02	F 27,25	Gd 3,18

Ejemplo 2

a) N-(2,3-dihidroxipro-pil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0°C a una solución de 5,47 g (60 mmol) de 2,3-dihidroxipropilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico

acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 15:1).

Rendimiento: 29,70 g (87 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
Obt. :	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoro-tridecil)-amina

30 g (48,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 2a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se adicionan 50 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 300 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 60° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 15:1).

Rendimiento: 24,07 g (85 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
Obt. :	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (complejo metálico V)

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbo-amoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 9,21 g(15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 2b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g(30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18(eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,09 g (85 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 6,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 3,19
Obt. :	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 2,93

Ejemplo 3

a) N-(5-hidroxi-3-oxa-pentil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 6,25 g (60 mmol) de 5-hidroxi-3-oxa-pentilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 15:1).

Rendimiento: 32,20 g (92 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 31,54 H 2,65 N 2,30 F 53,01

Obt. : C 31,61 H 2,84 N 2,14 F 52,85

b) N-(5-hidroxi-3-oxa-pentil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

30 g (49,24 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 3a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 10 horas a 50° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 26,09 g (89 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 32,28 H 3,05 N 2,35 F 54,25

Obt. : C 32,12 H 3,21 N 2,18 F 54,09

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(5-hi-droxi-3-oxa-

pentil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (complejo metálico VIII)

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbo-amoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 9,45g(15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 3b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol /agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,10 g (84 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 5,7 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
Obt. :	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

Ejemplo 4

a) N-(2-hidroxietil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 3,66 g (60 mmol) de 2-aminoetanol y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 28,90 g (89 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 29,75	H 2,14	N 2,48	F 57,14
Obt. :	C 29,61	H 2,29	N 2,37	F 57,01

b) N-(2-hidroxietil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amina

28 g (49,54 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 4a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a

continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 10 horas a 50° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 15:1).

Rendimiento: 25,12 g (92 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 30,50	H 2,56	N 2,54	F 58,59
Obt. :	C 30,32	H 2,71	N 2,48	F 58,43

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(2-hidroxietil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amin-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 8,75g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 4b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-

etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,81 g (91 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 7,2 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,08	H 3,64	N 7,23	F 27,77	Gd 13,52
Obt. :	C 33,91	H 3,82	N 7,14	F 27,58	Gd 13,41

Ejemplo 5

a) Amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de diclorometano. Luego se introduce gas amoníaco durante aprox. 2 horas en la solución a 0°C. Se agita durante 4 horas a 0° C, a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca

sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 27,85 g (93 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 27,66	H 1,55	N 2,69	F 61,97	
Obt. :	C 27,49	H 1,72	N 2,54	F 61,81	

b) Clorhidrato de 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecilamina

27 g (51,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 400 ml de etanol / 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 60°C. Se evapora al vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo de poca cantidad de etanol / éter dietílico.

Rendimiento: 26,75 g (95 % del teórico) de una sustancia sólida cristalina incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 26,51	H 2,04	N 2,58	F 59,41	Cl 6,52
Obt. :	C 26,37	H 2,21	N 2,46	F 59,25	Cl 6,38

c) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotri-

decil)-amida del ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico

A 26,5 g (48,74 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5b y 14,8 g (146,2 mmol) de trietilamina, disuelta en 300 ml de diclorometano, se agregan a 0°C 14,24 g (50 mmol) de cloruro del ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico y se agita durante 3 horas a 0°C. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 30 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona: 20:1).

Rendimiento: 32,03 g (87 % del teórico) de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,57	H 4,00	N 1,85	F 42,75
Obt. :	C 36,46	H 4,12	N 1,76	F 42,53

d) N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amina

31 g (41,03 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5c se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 25 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido

clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2 propanol = 15:1).

Rendimiento: 27,68 g (91 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
Obt. :	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

e) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (complejo metálico VII)

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 11,77g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5d.Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g(30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de

200 ml de acetona/1300ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 18,05 g (84 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 6,2 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
Obt. :	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

Ejemplo 6

a) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(12-amino-3,6,9-trioxa-dodecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio y 3,66 g (31,76 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 3,51 g (17 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 15° C. Para separar la urea se filtra la solución. Al filtrado se agregan 14,66 g (60 mmol) de 1,12-diamino-3,6,9-trioxadodecano y 2,02 g (20 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1500 ml de éter

dietílico / 50 ml de n-butanol y se agita durante 30 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano / acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 12,66 g (69 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 3,5 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 30,16	H 4,54	N 8,49	F 27,96	Gd 13,61
Obt. :	C 30,02	H 4,68	N 8,35	F 27,81	Gd 13,45

b) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,16-tetraoxa-13-aza-14-oxo-C_{19}-C_{26}-hepta-decafluoro)-hexacosil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (complejo metálico IX)

11,3 g (21,64 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico, 0,85 g (20 mmol) de cloruro de litio y 4,95 g (43 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven a 25° C en 150 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15° C y se agregan 6,19 g (30 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 15°C. Para separar la urea se filtra la solución. Al filtrado se agregan 12,5 g (10,82 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 6a y 3,29 g (32,47 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1300 ml de éter dietílico / 100 ml de acetona y se agita durante 30 minutos. La sustancia sólida precipitada se fil-

tra y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 13,01 g (90 % del teórico). Contenido de agua: 6,7 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 36,86	H 4,30	N 7,34	F 24,17	Gd 11,77
Obt. :	C 36,68	H 4,41	N 7,25	F 24,03	Gd 11,55

Ejemplo 7

Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio y 3,66 g (31,76 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 3,51 g (17 mmol) de N,N'-diciclohexil-carbodiimida y se agita durante 5 horas a 15°C. Para separar la urea se filtra la solución. Al filtrado se agregan 8,63 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5b y 5,06 g (50 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1500 ml de éter dietílico / 100 ml de acetona y se agita durante 30 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra

y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano / acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 13,86 g (78 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 9,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
Obt. :	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Ejemplo 8

a) N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi)-hexilamida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agregan por goteo a 0° C a una solución de 10,87 g (60 mmol) de glucamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 150 ml de diclorometano / 150 dioxano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 8 horas a temperatura ambiente. Se agregan 400 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 5:1).

Rendimiento: 30,71 g (78 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 31,55 H 2,94 N 2,04 F 47,13

Obt. : C 31,44 H 3,09 N 1,97 F 47,01

b) N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

30 g (43,77 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 8a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 50 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene 48 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 500 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 500 ml de etanol / 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 15 horas a 60°C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 400 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae cinco veces con 400 ml de cloroformo por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 3:1).

Rendimiento: 19,69 g (67 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 32,20 H 3,30 N 2,09 F 48,11

Obt. : C 32,05 H 3,43 N 1,97 F 47,93

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-

{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-2,3,5,6-penthidroxi)-hexil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbo-amoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35g(31,76mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 15,88g(15,88mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 8b.Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g(30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,10 g (79 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 6,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 36,64	H 3,93	N 6,55	F 25,17	Gd 12,26
Obt. :	C 34,49	H 4,13	N 6,48	F 25,03	Gd 12,11

Ejemplo 9

a) N-(2,2-dimetil-5-hidroxi-1,3-dioxepan-6-il)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico ácido en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 9,67 g (60 mmol) de 5-amino-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-6-ol y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de agua y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 15:1).

Rendimiento: 27,62 g (85 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,30	H 3,03	N 2,11	F 48,54
Obt. :	C 34,15	H 3,19	N 2,04	F 48,37

b) N-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

27 g (40,58 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 9a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 26 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 20 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 300 ml de metanol, a

continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 6 horas a 60° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 400 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae cinco veces con 250 ml de cloroformo por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 6:1).

Rendimiento: 20,09 g (81 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 31,44	H 2,97	N 2,29	F 52,83
Obt. :	C 31,26	H 3,11	N 2,18	F 52,67

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15° C y se agregan 9,71 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 9b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42 g (30 mmol) de 2-etoxi-1-

etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 13,40 g (69 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 9,1 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,37	H 3,79	N 6,87	F 24,41	Gd 12,86
Obt. :	C 34,18	H 3,95	N 6,71	F 24,25	Gd 12,70

Ejemplo 10

a) N-[(2-benciloxicarbonilamino)-etil]-amida del ácido perfluorooctilsulfónico

40g (173,4 mmol) de clorhidrato de 1-benciloxicarbonilamino-2-aminoetano, 87,1 g (173,4 mmol) de sulfofluoruro perfluorooctílico y 35,42 g (350 mmol) de trietilamina se calientan durante 10 horas hasta 80° C. Se enfría a temperatura ambiente y se agregan directamente en una columna con gel de sílice para purificar por cromatografía (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 42,22 g (36 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 31,97 H 1,94 N 4,14 F 47,75 S 4,74

Obt. : C 31,83 H 2,11 N 4,03 F 47,63 S 4,63

b) N-[(2-amino)-etil]-amida del ácido perfluorooctilsulfónico

30 g (44,36 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 10a se disuelven en 300 ml de metanol y se agregan 5 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C), se hidrogena durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 24,05 g (cuantitativo) una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 22,15 H 1,30 N 5,17 F 59,57

Obt. : C 22,04 H 1,41 N 5,05 F 59,62

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[(2-perfluorooctil-sul-fonilamino)-etil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio y 3,66 g (31,76 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15° C y se agregan 3,51 g (17 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 15° C. Para separar

la urea se filtra la solución. Al filtrado se agregan 8,61 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 10b y 2,02 g (20 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1500 ml de éter dietílico / 100 ml de acetona y se agita durante 30 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano / acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 15,76 g (86 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro.

Contenido de agua: 6,5 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 30,19 H 3,06 N 8,50 F 27,99 Gd 13,63 S 2,78

Obt. :C 30,03 H 3,18 N 8,41 F 27,81 Gd 13,50 S 2,61

Ejemplo 11

a) N-(2-benciloxi-carboxi-lamino-etil]-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0°C a una solución de 13,84 g (60 mmol) de clorhidrato de 1-benciloxicarbonilamin-2-aminoetano y 12,14 g (120 mmol) de trietilamina, disuelta en 200

ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 33,30 g (83 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,84	H 2,74	N 4,01	F 46,25
Obt. :	C 37,67	H 2,89	N 3,88	F 46,11

b) N-[(2-amino)-etil]-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

30 g (42,96 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 11a se disuelven en 500 ml de metanol y se agregan 5 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C), se hidrogena durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 24,24 g (cuantitativo) una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 29,80	H 2,32	N 4,96	F 57,24
Obt. :	C 29,67	H 2,41	N 4,88	F 57,15

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[3-aza-6-oxa-4-oxo-(heptadecafluoroC_9-C_{16})-hexadecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio y 3,66 g (31,76 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15° C y se agregan 3,51 g (17 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 15° C. Para separar la urea, se filtra la solución. Al filtrado se agregan 8,96 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 11b y 2,02 g (20 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1500 ml de éter dietílico / 100 ml de acetona y se agita durante 30 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano / acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 15,31 g (82 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 6,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 33,71	H 3,51	N 8,34	F 27,46	Gd 13,37
Obt. :	C 33,61	H 3,63	N 8,17	F 27,31	Gd 13,20

Ejemplo 12

a) N-[(2-hidroxi)-etil]-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoroundecanoico

A 24,25 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 3,66 g (60 mmol) de etanolamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 24,86 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 30,98	H 2,60	N 3,01	F 53,09
Obt. :	C 30,71	H 2,81	N 2,87	F 52,82

b) N-(2-hidroxietil)-N-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorounde-cil)-amina

24 g (51,59 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 12a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y

se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene 12 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 20,95 g (90 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 31,94	H 3,13	N 3,10	F 54,73
Obt. :	C 31,71	H 3,31	N 3,01	F 54,58

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[(2-hidroxi)-etil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorundecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido.

Se enfría a 15°C y se agregan 8,98g(15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 12b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 14,01 g (83 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 35,03	H 3,98	N 7,91	F 23,24	Gd 14,79
Obt. :	C 34,85	H 4,19	N 7,75	F 23,05	Gd 14,58

Ejemplo 13

a) N-(3,6,9,12-tetraoxa-tridecil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoroundecanoico

A 24,25 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoroundecan-oico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 12,44 g (60 mmol) de 3,6,9,12-tetraoxatridecilamina y 6,07 g (60

mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C,a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano acetona = 15:1).

Rendimiento: 31,61 g (90 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,33	H 4,29	N 2,29	F 40,40
Obt. :	C 37,15	H 4,41	N 2,12	F 40,18

b) N-(3,6,9,12-tetraoxatridecil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoroundecil)-amina

31 g (50,7 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 13a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 32 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae

tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 28,17 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 38,20	H 4,72	N 2,34	F 41,34
Obt. :	C 38,05	H 4,83	N 2,40	F 41,50

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[(3,6,9,12-tetraoxa)-tridecil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluoroundecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100ml de dimetilsulfóxido.Se enfría a 15°C y se agregan 9,49g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 13b. Se agita durante 10 minutos y se agregan luego 7,42g(30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de

etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,13 g (84 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,75	H 4,67	N 6,95	F 20,43	Gd 13,01
Obt. :	C 37,91	H 4,81	N 6,83	F 20,60	Gd 13,15

Ejemplo 14

a) Éster ter-butílico del ácido 2-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-aminoacético

A 32,0 g (58,65 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5b y 24,89 g (180 mmol) de carbonato de potasio en 300 ml de acetonitrilo se agregan por goteo a 50° C 6,523 g (40 mmol) de éster ter-butílico del ácido bromoacético y se agita durante 3 horas a esta temperatura. Se agregan 300 ml de diclorometano, se filtra de las sales producidas y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 28,11 g (57 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,80	H 3,24	N 2,25	F 51,98
Obt. :	C 34,98	H 3,31	N 2,20	F 52,16

b) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[(ter.-butiloxi-

carbonilmetil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarbo-amoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 9,87 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 14a. Se agita durante 10 minutos y se agregan luego 7,42 g (30 mmol)-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,64 g (85 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,04	H 3,92	N 6,82	F 26,19	Gd 12,72
Obt. :	C 35,92	H 3,83	N 6,91	F 26,29	Gd 12,84

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[(carboximetil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (8,11 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 14b se disuelven en 50 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua). Luego de evaporar las fracciones que contienen el producto,el residuo se disuelve en agua y se ajusta con hidróxido de sodio acuoso al 5 % a un valor de pH 7,2. La solución se filtra y se liofiliza el filtrado.

Rendimiento: 10,48 g (91 % del teórico).

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 33,06 H 3,28 N 7,01 F 26,94 Gd 13,12 Na 1,92

Obt. :C 33,19 H 3,40 N 7,20 F 27,14 Gd 13,25 Na 2,00

Ejemplo 15

a) N-(2-hidroxietil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 32 g (56,61 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 4a se agregan 2,96 g (74 mmol) de hidruro de sodio (de hidruro de sodio al 60 % en aceite de parafina) en 300 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente con nitrógeno.Se vierten por goteo 7,67 g (74 mmol) de éster ter-butílico del ácido bromoacético, disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano, y se agita durante 5 horas a 50°C.Se agregan 50 ml de metanol y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de

sílice (eluyente:diclorometanol/2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 23,46 g (61 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 35,36	H 3,26	N 2,06	F 47,54
Obt. :	C 35,52	H 3,40	N 2,17	F 47,40

b) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-N-[4-t.butiloxicarbonil-3-oxa)-butil]-amina

35,0 g (51,52 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 15a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 31,88 g (93 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,10	H 3,64	N 2,11	F 48,54
Obt. :	C 35,90	H 3,75	N 2,20	F 48,71

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-[(4-t.butiloxi-carbonil-3-oxa)-butil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-do-decan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 10,57g(15,88mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 15b.Se agita durante 10 minutos y se agregan luego 7,42g(30mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,63 g (82 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,68	H 4,10	N 6,58	F 25,29	Gd 12,31
Obt. :	C 36,81	H 4,20	N 6,41	F 25,40	Gd 12,19

d) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-(4-carboxi-3-

oxa)-butil)-N-(1H, 1H, 2H, 211, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

12 g (9,40 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 15c se disuelven en 50 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).Luego de evaporar las fracciones que contienen el producto, el residuo se disuelve en agua y se ajusta con hidróxido de sodio acuoso al 5 % a un valor de pH de 7,2. La solución se filtra y el filtrado se liofiliza.

Rendimiento: 11,41 g (92 % del teórico).

Contenido de agua: 5,8 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 33,82	H 3,49	N 6,76	F 25,98	Gd 12,65 Na 1,85
Obt. :	C 33,95	H 3,60	N 6,88	F 26,15	Gd 12,49 Na 1,93

Ejemplo 16

a) N-(2H, 2H, 411, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de dicloro-

metano y se agrega por goteo a 0°C a una solución de 32,62 g (60 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 5b y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente.Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente:diclorometano/acetona = 15:1).

Rendimiento: 52,87 g (91 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 28,50	H 1,49	N 1,38	F 63,87
Obt. :	C 28,65	H 1,61	N 1,50	F 64,01

b) N-bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amina

52 g (51,42 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 16a se disuelven en 500 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 400 ml de etanol / 70 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo

en 400 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 400 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 47,18 g (92 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 28,90	H 1,72	N 1,40	F 64,77
Obt. :	C 30,03	H 1,81	N 1,55	F 65,00

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-bis-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciclo-dodecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 15,84g(15,88mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 16b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42 g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipi-

tado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 20,95 g (82 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 32,10	H 2,82	N 5,22	F 40,14	Gd 9,77
Obt. :	C 29,87	H 2,91	N 5,09	F 40,28	Gd 9,98

Ejemplo 17

a) N-(5-hidroxi-3-oxa-pentil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 32 g (52,52 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 3a se agregan 2,80 g (70 mmol) de hidruro de sodio (de hidruro de sodio al 60 % en aceite de parafina) en 300 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente con nitrógeno. Se vierten por goteo 9,68 g (70 mmol) de éster ter.-butílico del ácido bromoacético disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 5 horas a 50° C. Se agregan 50 ml de metanol y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometanol/2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 19,31 g (59 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 32,76	H 2,91	N 2,25	F 51,82
Obt. :	C 32,98	H 2,99	N 2,36	F 51,98

b) N-(3,6-dioxa-heptil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-

oxa-perfluorotride-cil)-amina

32 g (51,34 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 17a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0° C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de e-tanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 28,47 g (91 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,51	H 3,31	N 2,30	F 53,01
Obt. :	C 33,63	H 3,41	N 2,21	F 52,87

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(3,6-dioxa)-heptil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-

tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 9,68 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 17b. Se agita durante 10 minutos y se agregan luego 7,42 g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agi-ta durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona / 1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol / agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano / acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 16,09 g (83 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 35,41	H 3,96	N 6,88	F 26,45	Gd 12,88
Obt. :	C 35,57	H 4,11	N 6,72	F 26,58	Gd 12,97

Ejemplo 18

a) N-(hexil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de dicloro-

metano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 6,07 g (60 mmol) de n-hexilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 30,95 g (89 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 35,72	H 3,33	N 2,31	F 53,35
Obt. :	C 35,60	H 3,45	N 2,43	F 53,63

b) N-(hexil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

31 g (51,21 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 18a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0° C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae

tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 28,16 g (93 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,56	H 3,75	N 2,37	F 54,62
Obt. :	C 36,40	H 3,82	N 2,27	F 54,81

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-(hexil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 10,98g(15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 18b. Se agita durante 10 minutos y se agregan luego 7,42g (30mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (elu-

yente: gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,29 g (84 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,94	H 4,19	N 6,99	F 26,85	Gd 13,07
Obt. :	C 37,18	H 4,31	N 7,18	F 26,67	Gd 13,19

Ejemplo 19

a) N-[(10-t.butiloxicarbonil)-decil]-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0°C a una solución de 15,45 g (60 mmol) de éster ter-butílico del ácido 11-amino-undecanoico y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 42,04 g (92 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 42,58 H 4,76 N 1,84 F 42,41

Obt. : C 42,74 H 4,90 N 1,73 F 42,61

b) N-(10-t.butiloxicarbonil-decil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

39 g (51,21 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 190 se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 400 ml de etanol / 70 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 350 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 400 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 34,84 g (91 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 43,38 H 5,12 N 1,87 F 43,20

Obt. : C 43,22 H 5,23 N 1,96 F 43,33

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-(10-t.butiloxicarbonil)-decil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-per-

fluorotridecil)-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 11,87g(15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 19b.Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g(30mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido, se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 17,92 g (83 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 40,65	H 4,89	N 6,18	F 23,76	Gd 11,57
Obt. :	C 40,81	H 4,99	N 6,32	F 23,94	Gd 11,73

d) Sal sódica del complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-(10-carboxi)-decil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

12 g (8,83 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 19c se disuelven en 50 ml de ácido trifluoroacé-

tico y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/agua).Luego de evaporar las fracciones que contienen el producto,el residuo se disuelve en agua y se ajusta con hidróxido de sodio acuoso al 5 % a un valor de pH 7,2. La solución se filtra y el filtrado se liofiliza.

Rendimiento: 12,48 g (92 % del teórico). Contenido de agua: 6,2 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 38,07 H 4,34 N 6,34 F 24,37 Gd 11,87 Na 1,73

Obt. :C 37,89 H 4,44 N 6,22 F 24,51 Gd 12,01 Na 1,80

Ejemplo 20

a) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amida del ácido 15-bencil-3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecílico

A 19,67 g (57,45 mmol) de ácido 15-bencil-3,6,9,12,15-pentaoxahexadecílico en 250 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0° C a una solución de 32,62 g (60 mmol) de clorhidrato de 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluoro-tridecilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante

3 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 44,91 g (94 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 41,89	H 4,12	N 1,68	F 38,84
Obt. :	C 42,02	H 4,25	N 1,83	F 39,07

b) N-15-bencil-3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amina

43 g (51,72 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 20a) se disuelven en 400 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 400 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 350 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 400 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al

vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 39,32 g (93 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 42,60	H 4,12	N 1,68	F 38,84
Obt. :	C 42,45	H 4,23	N 1,57	F 38,99

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-(15-bencil-3,6,9, 12,15-pentaoxa)-hexadecil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa)-tridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100ml de dimetilsulfóxido.Se enfría a 15°C y se agregan 12,98 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 20b). Se agita durante 10 minutos y se agregan luego 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de200ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/ agua).

Rendimiento: 18,84 g (83 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 40,34	H 4,51	N 5,88	F 22,60	Gd 11,00
Obt. :	C 40,50	H 4,62	N 5,76	F 22,73	Gd 11,16

d) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-((3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-(14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxa)-tetradecil-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

12 g (8,40 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 20c se disuelven en 150 ml de metanol y se agrega 1,0 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C), se hidrogena durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra el catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 10,13 g (95 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 38,80	H 4,61	N 1,10	F 25,45	Gd 12,39
Obt. :	C 38,87	H 4,73	N 1,20	F 25,58	Gd 12,50

Ejemplo 21

a) 2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisina

100,0 g (356,7 mmol) de 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina se disuelven en una mezcla de 1000 ml de éster etílico del ácido trifluoroacético y 500 ml de etanol y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad y

se cristaliza el residuo a partir de éter diisopropílico.

Rendimiento: 128,9 g (96 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro. Punto de fusión: 98,5°C.

Análisis elemental

Calc.:	C 51,07	H 5,09	N 7,44	F 15,14
Obt. :	C 51,25	H 5,18	N 7,58	F 15,03

b) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida de 2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisina

A 125,0 g (332,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21a) y 188,7 g (332,0 mmol) de 1-perfluorooctilsulfonilpiperazina (preparado según la DE 19603033) en 750 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 164,2 g (0,664 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 286,0 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Punto de fusión: 92° C.

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,30	H 2,83	N 6,05	F 41,01	S 3,46
Obt. :	C 36,18	H 2,94	N 5,98	F 40,87	S 3,40

c) -[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida de 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina

En una solución de 280,0 g (302,2 mol) del compuesto

que figura en el título del ejemplo 21b) en 2000 ml de etanol, se introduce gas amoníaco a 0°C durante una hora. Se agita a continuación durante 4 horas a 0°C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío a 50°C.

Rendimiento: 243,5 g (97 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,60	H 3,28	N 6,75	F 38,89	S 3,86
Obt. :	C 37,55	H 3,33	N 6,68	F 38,78	S 3,81

d) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida de 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-metilcarbonil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisina

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c), 72,1 g (120,4 mol) de 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencilmanopiranosa y 13,86 g (120,4 mol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 500 ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 41,27g (200,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0°C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida,se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20 :1).

Rendimiento: 136,1 g (87 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

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

e) 1-[(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida de 2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa]-L-lisina

130,0 g (100,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21d) se disuelven en 2000 ml de etanol y se agregan 10,0g de catalizador de paladio (10% Pd/C).Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente.Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 91,7 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

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

f) Complejo de gadolinio de 6-N-[1,4,7-tris(metilcar-boxilato)]-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]-amid (complejo metálico XV)

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e), 6,28 g (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) del complejo gadolinio de 1,4,7-tris(metilcar-

boxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 75,9 g (91,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8,6 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Obt. :C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Ejemplo 22

a) Complejo de gadolinio 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

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e), 6,288 (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,628 (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,358 (54,55 mol) del complejo de gadolinio de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calen-

tamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,888 (81,8 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 76,0 g (92,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 6,88 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 34,90 H 3,93 N 8,32 S 2,12 F 21,33 Gd 10,38

Obt. : C 34,81 H 4,02 N 8,27 S 2,09 F 21,22 Gd 10,19

Ejemplo 23

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

A 200,0 g (1204,0 mmol) del éster metílico del ácido 4-hidroxifenilacético, 212,0 g (2000,0 mmol) de carbonato de sodio en 2000 ml de acetona se agregan 233,8 g (1400,0 mmol) de éster etílico del ácido 2-bromoacético y se mantiene durante 5 horas a reflujo. Se filtra la sustancia sólida y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice(eluyente:n-hexano/éster etilacético= 15:1).

Rendimiento: 288,5 g (95,0 % del teórico) de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 61,90 H 6,39

Obt. : C 61,75 H 6,51

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

A 285,0 g (1130,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 23a), disuelto en 2000 ml de tetracloruro de carbono,se agregan 201,0g (1130,0 mmol) de N-bromosuccinimida y 100,0 mg de peróxido de dibenzoilo y se mantiene durante ocho horas a reflujo. Se enfría en baño de hielo, se filtra la succinimida producida y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice(eluyente: n-hexano/acetona = 15 : 1).

Rendimiento: 359,2 g (96,0 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 47,28 H 4,57 Br 24,16

Obt. : C 47,19 H 4,71 Br 24,05

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

A 603,0 g (3500,0 mmol) de 1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano, en 6000 ml de cloroformo se agregan 350,0 g (1057,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 23b) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se extrae tres veces con 3000 ml de agua por vez, se seca la

fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se aplica sin una posterior purificación en la siguiente reacción (Ejemplo 23d).

Rendimiento: 448,0 g (cuantitativo) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 59,70 H 8,11 N 13,26

Obt. : C 59,58 H 8,20 N 13,18

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

445,0g (1053,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 23c) y 496,0g(5270,0 mmol) de ácido cloroacético se disuelven en 4000 ml de agua. Se ajusta con una solución de hidróxido de sodio acuoso al 30 % a un valor de pH de 10 y se agita durante 8 horas a 70°C.Luego se ajusta el valor de pH de la solución del reacción mezclando con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% a un valor de 13 y se mantiene durante 30 minutos a reflujo.La solución se enfría en baño con hielo y se ajusta a un valor de pH de 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado.Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en 4000ml de metanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente.Se filtra del cloruro de sodio producido, se evapora el filtrado hasta sequedad y se purifica el residuo en RP-18 C(eluyente gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 403,0 g (69,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,2 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 51,98 H 6,18 N 10,10

Obt. : C 51,80 H 6,31 N 10,01

e) Complejo de gadolinio de ácido 2-[4-(ácido 3-oxapropiónico)-fenil-2-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]-acético

A 400 g (721,3 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 23d) en 2000 ml de agua se agregan 130,73 g (360,65 mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C.La solución se filtra y se liofiliza el filtrado.

Rendimiento: 511 g (cuantitativo) de una sustancia sólida amorfa. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 40,67 H 4,41 N 7,98 Gd 22,19

Obt. : C 40,51 H 4,52 N 8,03 Gd 22,05

f) Sal sódica del complejo de gadolinio 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-carbonil-metil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e), 6,28g (54,55 mmol) N-hidroxisuccini-

mida, 4,62g (109,0 mmol) cloruro de litio y 38,66g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 23e) se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsul-fóxido.A 10°C se agregan 16,88g (81,8 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18;eluyente:gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).Se disuelve el producto obtenido en un poco de agua y con hidróxido de sodio acuoso se ajusta el pH de la solución en 7,4.Después se liofiliza la solución del producto.

Rendimiento: 79,1 g (89% del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 36,86 H 3,77 N 6,88 S 1,97 F 19,82 Gd 9,65

Obt. : C 36,75 H 3,8 N 6,80 S 2,03 F 19,75 Gd 9,57

Ejemplo 24

a) 6-N-[1,4,7-tris(t.butiloxicarbonilmetil)-10-carboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-carbonilmetil]-2-N-(1-0-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

15,0g (26,19 mmol) de 1,4,7-tris(t-butiloxicarbonilmetil)-10-carboximetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, 24,0 g

(26,19 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e) y 3,01 g (26,19 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven en 150 ml de dimetilformamida y se agregan a 0° C 8,25 g (40,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La urea producida se filtra y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 35,45 g (92,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 44,08	H 5,69	N 7,62	F 21,95	S 2,18
Obt. :	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(metilcarboxilato]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-carbonilmetil-]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida

30,0 g (20,39 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 24a) se disuelven en 50 ml de cloroformo y se agregan 300 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en 300ml de agua. Se agregan 3,69g (10,19mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C.La solución se evapora al vacío hasta sequedad y se purifica por cromatografía en gel de sílice

(RP-18;eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 11,0 g (37,0 % del teórico) de una sustancia incolora y amorfa. Contenido de agua: 11,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 34,62 H 3,87 N 7,69 F 22,16 S 2,20 Gd 10,97

Obt. : C 34,57 H 3,95 N 7,60 F 22,05 S 2,13 Gd 10,90

Ejemplo 25

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

A 24,0 g (26,19 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e), disuelto en 100 ml de dimetilformamida / 30 ml de piridina, se agregan 12,10 g (30,0 mmol) de ácido 3-N-(2,6-dioxomorfolinoetil)-6-N-(etoxicarbonilmetil)-3,6-diazaoctandiacético y se agita durante 5 horas a 50° C. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de agua y el valor pH de la solución resultante se ajusta mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso al 20 % en un valor de 13. Se agita durante 8 horas a 22° C y a un valor pH de 13. La solución se lleva a un valor de pH de 7,2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 17,26 g (51,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 9,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 37,19 H 4,21 N 7,59 F 25,00 S 2,48

Obt. : C 37,10 H 4,30 N 7,48 F 25,07 S 2,42

b) Sal sódica del complejo de gadolinio de 6-N-[3,6,9-tris(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecandicarboxílico-1-carboxi-11-oil]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 10,0 g (7,74 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 25a) en 100 ml de agua se agregan 1,40 g (3,87 mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 2 horas a 70° C. La solución se filtra. El filtrado se lleva a un valor de pH de 7,4 mediante hidróxido de sodio 2 N y se liofiliza.

Rendimiento: 11,36 g (cuantitativo) de una sustancia sólida amorfa. Contenido de agua: 10,5 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 32,72 H 3,43 N 6,68 S 2,18 Gd 10,71 Na 1,57 F 22,00

Obt. :C 32,65 H 3,51 N 6,71 S 2,08 Gd 10,61 Na 1,68 F 21,87

Ejemplo 26

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

50,0 g (60,20 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c), 6,93 g (60,20 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 5,09 g (120,0 mmol) cloruro de litio y 37,91 g (60,20 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris[metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilo) se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 20,63 g (100,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18; eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 75,53 g (87,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,1 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

Obt. : C 37,39 H 4,02 N 8,70 S 2,16 F 22,29 Gd 10,75

b) {Complejo de Gd de 2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

70,0 g (48,53 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21 d) se disuelven en 500 ml de agua / 100 ml de etanol, se mezclan con 5,0 g de catalizador de paladio

(10% Pd / C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observe ninguna absorción de hidrógeno. Luego se extrae del catalizador, se lava muy bien con etanol (dos veces con 75 ml por vez) y se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 63,5 g (cuantitativo). Contenido de agua: 9,8 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 37,48 H 3,84 N 8,74 S 2,22 F 22,39 Gd 10,90

Obt. : C 37,39 H 4,03 N 8,65 S 2,20 F 22,31 Gd 10,78

c) {Complejo de Gd de 6-N-(1-O-α-D-metilcarbonil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

50,0 g (38,22 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 26b), 4,40 g (38,22 mmol) N-hidroxisuccinimida, 3,39 g (80,0 mmol) de cloruro de litio y 22,88 g (38,22 mmol) de 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa se disuelven con un ligero calentamiento (30 a 40°C) en 400ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 10,32g (50,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente.

Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 64,25 g (89,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,9 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 46,42 H 4,54 N 6,67 S 1,70 F 17,10 Gd 8,33

Obt. : C 46,36 H 4,71 N 6,60 S 1,61 F 17,19 Gd 8,21

d) Complejo de Gd de 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-10-(pentanoil-3-aza,4-oxa-5-metil-5-il)]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

60,0 g (31,77 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 26c) se disuelven en 500 ml de etanol y se mezclan con 6,0 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Es se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observe una absorción de hidrógeno. Luego se extrae del catalizador, se lava muy bien con etanol (dos veces con 150 ml por vez) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 48,55 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 3,9 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,37 H 4,02 N 8,25 S 2,10 F 21,13 Gd 10,29

Obt. : C 35,28 H 4,13 N 8,17 S 2,03 F 21,05 Gd 10,20

Ejemplo 27

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) de 1,7-bis(benciloxicarbonil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano y 66,42 g (113,5 mmol) de ácido 2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (preparado según la DE 196 03 033) en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 49,46 g (200,0 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 65,2 g (57 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 42,91 H 3,80 N 6,95 F 32,05 S 3,18

Obt. : 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 que figura en el título del ejemplo 27a) y 35,64 g (59,53 mmol) de 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa, preparada

según la DE 19728954, en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 24,73 g (100 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 76,6 g (81,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 54,44	H 4,70	N 4,41	F 20,33	S 2,02
Obt. :	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-carbonilmetil-manopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

70 g (44,07 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 27b se disuelven en 800 ml de etanol y se agregan 8 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 42,3 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

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

d) {Complejo de Gd de 1,7-bis-[1,4,7-tris(metilcarboxi-

lato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-10-(1-O-α-D-metilcarbonil-manopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

20 g (20,84 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 27c), 5,09g (120 mmol) de cloruro de litio y 37,78 g (60 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 29,67 g (120 mmol) de EEDQ y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 13,2 g (29,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,8 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 36,31 H 4,34 N 9,62 S 1,47 F 14,79 Gd 14,41

Obt. : C 36,24 H 4,27 N 9,58 S 1,51 F 14,85 Gd 14,25

Ejemplo 28

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil)-amino]-acetil-10-[pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-{[Complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)]-1,4,7,

10-tetraazaciclododecan-10-il}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

50,0 g (49,61 mmol)del compuesto que figura en el título del ejemplo 27a), 5,71 g (49,61 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,24 g (100 mmol) de cloruro de litio y 31,24 g (49,61 mmol) y complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(pentanoil-3-aza-oxo-5-metil-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 350 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 15,47 g (75 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 65,1 g (81,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 7,9 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 40,79 H 4,11 N 8,65 S 1,98 F 19,94 Gd 9,72

Obt. : 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 gadolinio de pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-10-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano 60,0 g (37,05 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 28a) se

disuelven en 600 ml de etanol y se agregan 6,0 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 50,06 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 3,9 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 34,67 H 4,03 N 10,37 S 2,37 F 23,90 Gd 11,64

Obt. : 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-tetraazaciclodo-decan-10-il]}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

40,0 g (29,60 m mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 28b), 2,54 g (60,0 30 mmol) cloruro de litio y 44,9 g (75,0 mmol) 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa se disuelven con un ligero calentamiento en 300 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 24,73 g (100,0 mmol) de EEDQ y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 31,98 g (43,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 3,5 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 53,06 H 5,05 N 5,57 S 1,28 F 12,85 Gd 6,26

Obt. : 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-tetraaza-ciclododecan-10-il]}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

30,0 g (11,94 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 28c) se disuelven en 300 ml de etanol / 30 ml de agua y se agregan 4,0 g de catalizador de paladio (10% Pd/C).Se hidrogena a temperatura ambiente,se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 21,39 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 3,4 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 36,87 H 4,39 N 7,82 S 1,79 F 18,03 Gd 8,78

Obt. : C 36,80 H 4,50 N 7,85 S 1,68 F 17,91 Gd 8,70

Ejemplo 29

a) 6-N-[3,6-bis(carboximetil)-octan-1,8-dicarboxílico-1-carboxi-8-oil]-2-N-(1-O-α-D-carboximetil-manopiranosa)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 27,5 g (30,0 mmol) del compuesto que figura en el tí-

tulo del ejemplo 21e), disuelto en 300 ml de dimetilformamida / 100 ml de piridina, se agregan 25,62 g (100,0 mmol) de dianhídrido del ácido etilendiamin-N, N, N', N'-tetraacético y se agita durante 5 horas a 50°C.Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300ml de agua, se ajusta a un valor de pH de 10 por medio de la adición de hidróxido de sodio acuoso al 20 % y a continuación se lleva la solución del producto básica a un valor de pH de 3 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se evapora al vacío hasta sequedad.El residuo se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 18,22 g (51,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 7,9 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

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

b) Sal sódica del complejo de Mn de 6-N-[3,6-bis (metilcarboxilato)-octan-1,8-dicarboxílico-1-carboxilato-8-oil-]-2-N-(1-O-α-D-carboximetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

10 g (8,397 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 29a) se disuelven en 200 ml de agua. Se agregan 965 mg (8,397 mmol) de carbonato de manganeso (II) y se agita durante 3 horas hasta 60° C. La solución se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso al 5 %, se

filtra y a continuación se liofiliza.

Rendimiento: 10,52 g (99,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 7,8 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

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

Ejemplo 30

a) 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-α,ß-D-manopiranosa

De manera análoga a la descripta en la literatura [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,pág.211-215,(1963)], la transformación de 150g (832,5 mmol) de α,ß-D-manopiranosa con una mezcla de 1500ml de piridina absoluta y 1500 ml de anhídrido de ácido acético proporciona, luego de la elaboración, 315g (96,7%) del compuesto que figura en el título antes mencionado como producto crudo en forma de un aceite viscoso e incoloro. Mediante prueba espectroscópica por ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título obtenido de esta manera se pudo determinar la relación de α con ß de ambos anómeros con 4:1.Se puede prescindir de una separación de los anómeros α,ß del compuesto que figura en el título antes mencionado para la realización de los siguientes pasos de reacción.

Análisis elemental:

Calc.: C 49,21 H 5,68

Obt. : C 49,12 H 5,78

b) 1-O-α-D-(5-etoxicarbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranosa

De manera análoga a la descripta en la literatura para la síntesis de arilglicopiranósidos [J. Conchie y G. A. Levvy en Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 90, págs. 345-347, (1963)], la transformación de 156,2 g (400 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21a) como mezcla de anómeros α, ß con 67 ml (400 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-hexanoico y 60,8 ml (520 mmol) de cloruro de estaño IV en un total de 600 ml de 1,2-dicloroetano luego de una purificación por cromatografía en columna (eluyente: hexano / éster etilacético 2:1) lleva a la formación de 100,05 g (51 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y viscoso. Mediante una prueba por espectroscopia ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título obtenido de esta manera se pudo demostrar que en el caso del compuesto antes mencionado que figura en el título se trata exclusivamente del anómero α puro.

Análisis elemental:

Calc.: C 52,94 H 6,77

Obt. : C 52,80 H 6,78

c) 1-O-α-D-(5-carboxi)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa

Una suspensión agitada de 141,0 g (289 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 30b) en 200 ml de dioxano se mezcla de a porciones a temperatura ambiente, agitando al mismo tiempo vigorosamente,con un total de 238,5 g (4,26 mol) de hidróxido de potasio en polvo fino. Para elevar la capacidad de agitación, la mezcla de reacción se mezcla con otros 200 ml de dioxano y la suspensión obtenida de esa manera se calentó hasta el punto de ebullición y a esta temperatura se mezcló por goteo con un total de 372 ml (3,128 mol) de bromuro de bencilo durante un período de dos horas. Luego de un tiempo de reacción de 4 horas a 110° C, seguido de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte en 2,5 litros de agua helada en total a los fines de la elaboración y a continuación la fase acuosa se extrae completamente con éter dietílico. Luego de lavar la fase del éster obtenida de esta manera y de secarla posteriormente sobre sulfato de magnesio se extrae de la sal y el éter dietílico se extrae al vacío. El bromuro de bencilo en exceso se destila a continuación de la mezcla de reacción al vacío de la bomba de aceite en forma cuantitativa a una temperatura del baño de aceite de 180°C.El residuo resinoso-oleoso obtenido de esta manera se purifica en gel de sílice

utilizando éster etilacético/hexano(1:10) como eluyente.

Rendimiento: 172,2, g (91,0 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y extremadamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 75,68 H 7,16

Obt. : 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

100,0 g (134,0 mmol) del ácido carboxílico preparado en el ejemplo 30c) y 32,4 g (281,4 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven en 500 ml de dimetilformamida y se mezclan de a porciones a 0° C con un total de 58,0 g (281,4 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 3 horas a esta temperatura. A la solución de éster activado preparado de esta manera se agrega por goteo una solución enfriada hasta 0° C de 111,3 g (134,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c), disuelto en 300 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 0° C y 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtra del la diciclohexilurea producida y a continuación se extrae el solvente hasta sequedad. El residuo obtenido de esta manera se cromatografía después en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol 20:1; la cromatografía se realiza utili-

zando un gradiente del solvente con aumento continuo de la proporción de etanol).

Rendimiento: 132,5 g (67,4 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 54,02	H 4,88	N 3,82	F 22,01	S 2,19
Obt. :	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 de etanol se disuelven 120,0 g (81,77 mmol) del compuesto preparado en el punto 30d), se mezcla con 4,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno (aprox.8 horas).Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (aprox.200ml) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad.El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 78,5 g (98,7 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,04	H 4,25	N 5,76	F 33,20	S 3,30
Obt. :	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

99,8 g (158,4 mmol; 2,2 equivalentes molares respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 30e) del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 6,7 g de cloruro de litio anhidro (158,4 mmol) se disuelven con agitación a 40° C en 800 ml de dimetilsulfóxido absoluto. A esta temperatura se mezcla a continuación con un total de 18,2 g (158,4 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 70,0 g (71,96 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 30e), disuelto en 250 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 32,7 g (158,4 mmol) de N,N'-diciclohe-xilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta que precipita completamente el compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado,se seca,se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular.A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 93,0 g (81,6 % del teórico) como liofili-

zado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 9,53 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 S 2,02 Gd 9,92

Obt. : C 36,92 H 4,50 N 7,68 F 19,77 S 1,91 Gd 10,08

Ejemplo 31

a) Sal sódica del complejo de Gd de 2-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-6-N-{ácido2-[4-(3-oxapropionil)-fe-nil]-2-[1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetra-azaciclododecan-10-il]-acético}-L-lisin-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

Una suspensión agitada de 5,0 g (9,06 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 23e) en 15 ml de dimetilsulfóxido absoluto se mezcla a 70°C con 0,68g (15,9 mmol) de cloruro de litio. Luego de agitar durante 30 minutos a 70° C, la solución de reacción ahora clara se mezcla de a porciones con un total de 1,83g (15,9mmol) de N-hidroxisuccinimida y la mezcla de reacción se mantiene otra hora más a esta temperatura. Luego de enfriar hasta 0°C se mezcla con 4,52 g (23,85mmol) de diciclohexilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agita otra hora más a 0° C, seguido de 12 horas a 22° C. La solución de reacción obtenida de esta manera del éster de N-hidroxisuccinimida del compuesto que figura en el título del ejemplo 3e) se mezcla ahora por goteo a 22° C con una solución de 4,0 g (4,12 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 10Ae) en 15 ml de

dimetilsulfóxido absoluto y se sigue agitando durante otras 12 horas más a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se vierte por goteo a 22° C en 900 ml de acetona, precipitándose el compuesto que figura en el título como un precipitado incoloro. Se absorbe el precipitado, se disuelve en 200 ml de agua destilada y a continuación se ajusta el pH de esta solución a un valor de 7,2 exacto con hidróxido de sodio 1 molar. La solución acuosa del producto obtenida de esta manera se ultrafiltra tres veces a través de una membrana de ultrafiltración YM3 (AMICON®; cut off: 3000 Da) a los fines de la desalinización y la separación de los componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato obtenido de esta manera.

Rendimiento: 6,33 g (92,4 % del teórico, respecto del componente de amina utilizado) como liofilizado incoloro con un contenido de agua del 7,38 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 38,48	H 4,13	N 6,65	F 19,16	S 1,90
	Gd 9,33	Na 1,36			
Obt. :	C 39,52	H 4,12	N 6,67	F 19,70	S 1,89
	Gd 9,30	Na 1,41			

Ejemplo 32

a) N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 3,5-bis-benciloxicarbonilamino-benzoico

En una mezcla de solventes de 125 ml de tetrahidrofura-

no seco y 125 ml de dioxano seco se disuelven 20 g (47,5 mmol) de ácido 3,5-bisbenciloxicarbonilamino-benzoico (síntesis según la siguiente cita bibliográfica: 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) de trietilamina. Luego de enfriar hasta -15° C se agrega lentamente por goteo con agitación una solución de 6,56 g (48 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 30 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo mantener la temperatura interna por debajo de los -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C,se agregan por goteo una solución de 58,6 g (47,5 mmol) de 1-amino-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxo-perfluoro-tridecano y 4,78g (47,5 mmol) de trietilamina en 100 ml de tetrahidrofurano seco a -20°C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 300 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 200 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 300 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano/hexano/2-propanol(10:5:1) como eluyente.

Rendimiento: 36,2 g (82,5% del teórico) del compuesto que figura en el título como aceite incoloro.

Análisis elemental:

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

b) N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)]-amida del ácido 3,5-di-amino-benzoico

En 300 ml de etanol se disuelven 30,0 g (32,4 mmol) de la amida preparada en el punto 32a) y se mezclan con 1,2 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (aprox. 300 ml) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso de color amarillento.

Rendimiento: 20,12 g (94,8 % del teórico).

Análisis elemental:

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

c) N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 3-N-[(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-5-amino-benzoico

10,95 g (18,30 mmol) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [obtención tal como se describe

en el documento de patente DE 197 28 954 C1] se disuelven en 150 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 2,09 g (18,3 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se agregan 3,78 g (18,3 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se vierte por goteo lentamente a lo largo de 3 hs una solución de 24,0 g (36,6 mmol, 2 equivalentes molares respecto del ácido carboxílico utilizado) del compuesto diamino descripto en el ejemplo 32b), disuelto en 350 ml de dimetilformamida. A continuación se agita otra hora más a 0° C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se extrae en 300 ml de éster etilacético. Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado 2 veces con 100 ml por vez de solución acuosa de sosa al 5 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 13:1). Se obtienen 16,8 g (74,3 % del teórico, respecto del ácido carboxílico utilizado) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro. Aumentando la polaridad de la composición del eluyente a n-hexano / isopropanol 5:1 se recuperan en las siguientes fracciones de la cromatografía un total de 10,15 g de compuesto diamino 32b) no transformado, los cuales pueden convertirse nuevamente según la disposi-

ción de reacción anteriormente mencionada.

Análisis elemental:

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

d) N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 3-N-[-(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-5-amino-benzoico

De manera análoga a la descripta para la síntesis del compuesto que figura en el título del ejemplo 32b), la hidrogenólisis de 12,0 g (9,70 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 32c) proporciona, utilizando 0,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) en una mezcla de etanol / agua (9:1) luego de la elaboración, 8,08 g (96,7 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso de color amarillento.

Análisis elemental:

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

e) Sal sódica del complejo de Gd de 3-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 3-N-(1-O-α-D-metilcarbonil-manopiranosa)-5-N-{2-[4-(3-oxapropionil)-fenil]-2-[1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]-acético}-benzoico

13,6 g (19,2 mmol; 2,2 equivalentes molares respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 32d)) del com-

plejo de Gd descripto en el ejemplo 23Ae) y 0,81 g de cloruro de litio anhidro (19,2 mmol) se disuelven a 40°C en 100 ml de dimetilsulfóxido absoluto con agitación y a esta temperatura se mezcla con un total de 2,2g (19,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 7,5g (8,7 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 32d), disuelto en 50 ml de dimetilsulfóxido absoluto.Luego de enfriar hasta temperatura ambiente,la mezcla de reacción se mezcla con 3,96g(19,2 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la precipitación total del compuesto antes mencionado que figura en el título,se extrae el precipitado,se seca,se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular.A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 11,51 g (84,5 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,77 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 40,05 H 3,94 N 6,29 F 20,71 Gd 10,08 Na 1,47

Obt. : C 39,98 H 4,00 N 6,3 1 F 20,73 Gd 10,11 Na 1,42

Ejemplo 33

a) 3,5-bis-(benciloxicarbonilamino)-1-{N-[1-(4-perfluorooc-

tilsulfonil)-piperazin]}-benzamida

En una mezcla de solventes de 60 ml de tetrahidrofurano seco y 70 ml de dioxano seco se disuelven 10g (23,75 mmol) de ácido 3,5-bis-benciloxicarbonilamino-benzoico (síntesis según la siguiente cita bibliográfica: 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 2,39g (23,75 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar hasta -15°C se agregan por goteo, lentamente y agitando, una solución de 3,288 (24 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 20ml de tetrahidrofurano seco, donde la temperatura interna no supera los -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C se agregan por goteo una solución de 23,0g (23,75 mmol) de perfluorooctilsulfonilpiperazina y 2,39g (23,75mmol) de trietilamina en 50 ml de tetrahidrofurano seco a -20°C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15°C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 200 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 100 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 300 ml de agua.Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio,se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío.El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano/hexano/2-propanol(15:5:1)

como eluyente.

Rendimiento: 18,35 g (79,6 % del teórico) del compuesto que figura en el título como aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 43,31 H 2,80 N 5,77 F 33,27 S 3,30

Obt. : C 43,21 H 2,75 N 5,61 F 33,38 S 3,22

b) 3,5-di-amino-1-{N-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]}-benzamida

En 100 ml de etanol se disuelven 9,70 g (10,0 mmol) de la amida preparada en el punto 33a) y se mezclan con 0,4 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (aprox. 150 ml) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso de color amarillento.

Rendimiento: 6,9 g (98,2 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 32,49 H 2,15 N 7,98 F 45,98 S 4,56

Obt. : 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) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-

bencil-α-D-manopiranósido [obtención tal como se describe en el documento de patente DE 197 28 954 C1] se disuelven en 100 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 1,04 g (9,15 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se agregan 1,89 g (9,15 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras enfriar nuevamente hasta 0° C se agrega lentamente por goteo a lo largo de 3 h una solución de 12,85g (18,30mmol, 2 equivalentes molares respecto del ácido carboxílico utilizado) del compuesto diamino descripto en el ejemplo 33b), disuelto en 250 ml de dimetilformamida. Posteriormente se agita otra hora más a 0°C,luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se extrae en 100 ml de éster etilacético. Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado dos veces con 100 ml por vez de solución acuosa de sosa al 5 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 13:1). Se obtienen 8,14g (69,4 % del teórico, respecto del ácido carboxílico utilizado) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro. Aumentando la polaridad de la composición del eluyente durante la cromatografía a 6:1 (n-hexano/isopropanol), se recuperan en las siguientes fracciones de la cromatografía otros 4,36g de en

total del compuesto diamino no transformado 33b), los cuales pueden convertirse nuevamente según la disposición de reacción antes mencionada.

Análisis elemental:

Calc.:	C 51,49	H 4,01	N 4,37	F 25,17	S 2,50
Obt. :	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-(1-0-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-benzoico

De manera análoga a la descripta para la síntesis del compuesto que figura en el título del ejemplo 33b), la hidrogenólisis de 6,4 g (5,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 33c) proporciona, utilizando 0,3 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) en una mezcla de etanol / agua (8:1) luego de la elaboración, 4,43 g (96,2 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso de color amarillento.

Análisis elemental:

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

e) Complejo de Gd de la N-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3-N-(1-0-α-D-metilcarbonil-manopiranosa)-5-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano]-benzoico

5,54 g (8,8 mmol; 2,2 equivalentes molares respecto del

componente de amina utilizado del ejemplo 33d)) del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,37 g de cloruro de litio anhidro (8,8 mmol) se disuelven a 40° C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto con agitación y a esta temperatura se mezclan con un total de 1,01 g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 3,7 g (4,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 13Ad), disuelto en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 5,36 g (87,4 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,77 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 36,01 H 3,61 N 8,22 F 21,05 Gd 10,25 S 2,09

Obt. : C 35,87 H 3,70 N 8,22 F 20,91 Gd 10,18 S 2,16

Ejemplo 34

a) 1,4,7-triazaheptan-1,7-bis-(2-N-trifluoroacetil-6-N-benci-loxicarbonil-L-lisin)-diamida

100 g (107,9 mmol) del ácido carboxílico preparado en el ejemplo 21a) y 26,1 g (226,59 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven en 500 ml de dimetilformamida y se mezclan de a porciones a 0° C con un total de 46,7 g (226,59 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 3 horas a esta temperatura. A a la solución de éster activado preparado de esta manera se agrega por goteo una solución enfriada hasta 0° C de 5,57 g (53,95 mmol) de dietilentriamina, disuelta en 60 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 0° C y 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtra de la diciclohexilurea producida y a continuación se extrae el solvente hasta sequedad. El residuo obtenido de esta manera se cromatografía después en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol 15:1; la cromatografía se realizó utilizando un gradiente de solvente con un aumento continuo de la proporción de etanol).

Rendimiento: 26,0 g (58,8 % del teórico, respecto del componente de amina utilizado) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 52,74 H 5,78 N 11,96 F 13,90

Obt. : C 52,66 H 5,89 N 11,88 F 14,02

b) 1,4,7-triazaheptan-1,7-bis-(2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxi-carbonil-L-lisin)-diamido-4-[2-(N-etil-N-perfluoro-octilsulfonil)-amino]-acetilo

En una solución de 20 g (24,4 mmol) de la diamida preparada en el punto 34a), disuelta en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan a 0°C y en una atmósfera de nitrógeno 16,18 g (27,0 mmol) de ácido 2-[N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (obtención según: DE 196 03 033), disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano. Luego se agregan de a porciones a 0°C 18,0g en total de (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra al vacío por evaporación. El aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 15:1). Se obtienen 24,74 g (72,4 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 42,01 H 3,96 F 31,19 N 8,00 S 2,29

Obt. : C 41,92 H 4,07 F 31,22 N 7,87 S 2,34

c) 1,7-bis-(6-N-benciloxicarbonil-L-lisin)-diamido-4-[2-(N-

etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

En 100 ml de etanol se disuelven 22,0 g (15,7 mmol) del compuesto que figura en el título preparado en el ejemplo 34b) y se introduce gas amoníaco a 0° C en esta solución durante 40 minutos. Luego se agita durante otras 4 horas a 0° C y durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad a 40° C de la temperatura del baño. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano / hexano / 2-propanol (20:10:1) como eluyente.

Rendimiento: 12,92 g (98,4 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 44,22	H 4,64	N 9,38	S 2,68	F 27,03
Obt. :	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-bencil-manopiranosa)-L-lisin]-diamido-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

5,47 g (9,15 mmol) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [obtención tal como se describe en el documento de patente DE 197 28 954 C1] se disuelven en 80 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 1,05 g

(9,15 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se agregan 1,9 g (9,15 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0° C y luego durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0° C y se vierte por goteo lentamente a lo largo de 3 horas una solución de 7,65 g (9,15 mmol) del compuesto amino descripto en el ejemplo 34e), disuelto en 50 ml de dimetilformamida. A continuación se agita otra hora más a 0° C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se extrae el residuo en 100 ml de éster etilacético. Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado dos veces con 50 ml por vez de solución acuosa de sosa al 5 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 20:1). Se obtienen 17,01 g (78,9 % del teórico, respecto del ácido carboxílico utilizado) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 59,13	H 5,43	N 4,76	F 13,71	S 1,36
Obt. :	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]-diamido-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

En 150 ml de etanol se disuelven 15,0 g (6,36 mmol) de

la amida preparada en el punto 34d) y se mezclan con 0,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (aprox. 100 ml) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso de color amarillento.

Rendimiento: 8,54 g (97,2% del teórico).

Análisis elemental:

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

f) Complejo de digadolinio 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]-diamido-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctil-sulfonil)-amino]-acetil-1,4,7-triazaheptano

Una suspensión agitada de 5,7 g (9,06 mmol) del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético en 75ml de dimetilsulfóxido absoluto descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) se mezcla a 70°C con 0,68g (15,9 mmol) de cloruro de litio. Luego de agitar durante 30 minutos a 70°C se mezcla de a porciones la solución de reacción ahora clara con un total de 1,83g 15,9

mmol) de N-hidroxisuccinimida y la mezcla de reacción se mantiene otra hora a esta temperatura. Luego de enfriar hasta 0°C se mezcla con 4,52g (23,85 mmol) de diciclohexilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agita otra hora más a 0°C, seguido de 12 horas a 22°C. La solución de reacción obtenida de esta manera del éster de N-hidroxisuccinimida del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético se mezcla por goteo a 22°C con una solución de 2,84g (2,06 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 34e) en 15 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se sigue agitando durante 12 horas más a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se vierte por goteo a 22°C en 500 ml de acetona, precipitándose el compuesto que figura en el título como un precipitado incoloro. Se absorbe el precipitado, se disuelve en 200 ml de agua destilada y se ultrafiltra tres veces a través de una membrana de ultrafiltración YM3 (AMICON®; cut off: 3000 Da) a los fines de la desalinización y la separación de los componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato obtenido de esta manera.

Rendimiento: 4,80g (89,6 % del teórico, respecto del componente de amina utilizado) como liofilizado incoloro con un contenido de agua del 8,98 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 38,28 H 4,84 N 9,68 F 12,40 S 1,23 Gd 12,07

Obt. : C 38,20 H 4,91 N 9,77 F 12,45 S 1,19 Gd 12,10

Ejemplo 35

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 10,75 g (24,4 mmol) de 1,7-bis-[benciloxicarbonil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,disuelto en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan a 0°C y en una atmósfera de nitrógeno 16,56g (24,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 35e), disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano. Luego se agregan de a porciones a 0° C 18,0 g en total de (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra al vacío por evaporación. El aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 12:1). Se obtienen 17,22 g (64,3 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) de la monoamida y 3,8 g (8,8 % del teórico) de la diamida como producto secundario. El compuesto que figura en el título se aísla en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 43,41	H 3,92	F 29,18	N 7,59	S 2,60
Obt. :	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-dicarboxíli-co-1-oil-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

10,0 g (13,4 mmol) del ácido carboxílico preparado en el 30c) y 3,24 g (28,1 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven en 100 ml de dimetilformamida y se mezclan de a porciones a 0°C con un total de 5,8 g (28,1 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 3 horas a esta temperatura. A la solución de éster activado preparado de esta manera se agrega por goteo una solución enfriada hasta 0° C de 14,83 g (13,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 35a) disuelto en 100 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 0° C y 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtra de la diciclohexilurea producida y a continuación se extrae el solvente hasta sequedad. El residuo obtenido de esta manera se cromatografía después en gel de sílice (eluyente: diclorometano / éster etilacético 20:1; la cromatografía se realizó utilizando un gradiente de solvente con un aumento continuo del éster etílico de la proporción de ácido acético).

Rendimiento: 18,3 g (78,2 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 55,11 H 5,03 N 4,82 F 18,52 S 1,84

Obt. : C 54,87 H 4,85 N 4,92 F 18,55 S 1,86

c) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida}-7-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 150 ml de etanol se disuelven 17,0 g (9,75 mmol) del compuesto preparado en el punto 34b), se mezclan con 1,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (dos veces con 75 ml por vez) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 10,76 g (99,0 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 38,78 H 4,61 N 7,54 F 8,97 S 2,88

Obt. : C 38,86 H 4,65 N 7,41 F 29,02 S 2,92

d) 1,7-bis-{[Complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano]-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-4-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-ace-til-2-oxa-acetil}-10-(1-O-α-D-6-carbonilpentil-manopiranosa)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

24,86 g (39,46 mmol; 4,4 equivalentes molares respecto del componente de amina 35c) del complejo de Gd del ácido

10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 1,67 g de cloruro de litio anhidro (39,46 mmol) se disuelven agitando a 40°C en 200 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 4,53g (39,46 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 10,0 g (8,97 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 34c), disuelto en 100 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 8,14 g (39,46 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off :3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 16,37 g (79,3 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,65 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 38,01 H 4,61 N 9,58 F 13,81 S 1,37 Gd 13,45

Obt. :C 37,92 H 4,55 N 9,58 F 13,77 S 1,31 Gd 13,48

e) Mono-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico

25 g (44,0 mmol) de 1-perfluorooctiisulfonilpiperazina se disuelven en 150 ml de tetrahidrofurano y se mezclan a temperatura ambiente con un total de 5,1 g (44,0 mmol) de anhídrido de ácido diglicólico y la solución de reacción obtenida de esta manera se mantiene a reflujo durante 12 horas. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano / 2-propanol (16:1) como eluyente.

Rendimiento: 27,94 g (92,8 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título.

Análisis elemental:

Calc.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80
Obt. :	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

Ejemplo 36

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-{3-(oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5--[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-10-[1-O-ß-D-6-carbonilpentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-glucopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano)

En 750 ml de tetrahidrofurano seco se diluyen 68,5g (91,79 mmol) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-

manopiranósido [obtención tal como se describe en el documento de patente DE 197 28 954 C1] y a continuación se agregan 9,25g(91,79 mmol) de trietilamina.Luego de enfriar la solución de reacción de -15°C a -20°C se agrega lentamente por goteo agitando a esta temperatura una solución de 12,64 g (92,5 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 150 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo elegir la temperatura de goteo de forma tal que no se supere una temperatura interna de -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C se agregan lentamente por goteo a continuación una solución de 101,6g (91,79mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 35a) y 9,25g (91,79mmol) de trietilamina, como solución en 500 ml de tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 450 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 300 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 400 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano/hexano/2-propanol (10:20:1) como eluyente.

Rendimiento: 130,6 g (81,6 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incolo-

ro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

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

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-7-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 1000 ml de etanol se disuelven 110,0 g (63,08 mmol) del compuesto preparado en el punto 36a), es mezclan con 5,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite viscoso e incoloro.

Rendimiento: 92,61 g (99,5 % del teórico).

Análisis elemental:

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

c) Complejo de digadolinio 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-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-10-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

55,4g [88,0 mmol; 4,4 equivalentes molares respecto del componente de diamina utilizado del ejemplo 33d)] del com-

plejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 3,7g de cloruro de litio anhidro (88,0 mmol) se disuelven agitando a 40°C en 500 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 10,1 g (88,0 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 29,5 g (20,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 36b), disuelto en 200 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 18,2 g (88,0 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 35,96 g (76,9 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,98 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 38,01	H 4,61	N 8,22	F 13,81	Gd 13,45	S 1,37
Obt. :	C 37,87	H 4,70	N 8,22	F 13,90	Gd 13,48	S 1,36

Ejemplo 37

a) 5-(etoxicarbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranósido

De manera análoga a la descripta en la literatura para la síntesis de los arilglicopiranósidos [J. Conchie y G. A. Levvy en Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M.L.Wolfrom and J.N.BeMiller,Eds.),Academic Press, New York, Vol. II, 90, pág.345-347,(1963)], la transformación de 156,2 g (400 mmol) de D-manosapentaacetato como mezcla de anómeros α, ß (relación α, ß-=4:1) [acerca de 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, págs. 211-215, (1963)] con 67 ml (400 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-hexanoico y 60,8 ml de (520 mmol) de cloruro de estaño IV en un total de 600 ml de 1,2-dicloroetano luego de la elaboración cromatográfica en columna (eluyente:hexano/éster etilacético 2:1) conduce a la formación de 100,05g (51% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y viscoso.Mediante la prueba por espectroscopia ^{1}H-NMR del compuesto obtenido de esta manera que figura en el título se pudo demostrar que en el caso del compuesto antes mencionado que figura en el título se trata exclusivamente del anómero α puro.

Análisis elemental:

Calc.: C 52,94 H 6,77

Obt. : C 52,80 H 6,78

b) 5-(carboxi)pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido

Una suspensión agitada de 141,0 g (289 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37a) en 200 ml de dioxano se mezcla de a porciones, a temperatura ambiente y agitando vigorosamente al mismo tiempo, con un total de 238,5 g (4,26 mol) de hidróxido de potasio en polvo fino. Para elevar la capacidad de agitación, la mezcla de reacción se mezcla con otros 200 ml de dioxano y la suspensión obtenida de esa manera se calienta a continuación hasta el punto de ebullición y a esta temperatura se mezcla por goteo con un total de 372ml (3,128 mol) de bromuro de bencilo, durante un período de dos horas. Luego de un tiempo de reacción de 4 horas a 110°C seguido de 12 horas a temperatura ambiente se vierte lentamente la mezcla de reacción a los fines de la elaboración en un total de 2,5 litros de agua helada y luego la fase acuosa se extrae totalmente con éter dietílico. Después de lavar la fase del éster obtenida de esta manera y de secar a a la fase del éter sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el éter dietílico se extrae al vacío. A continuación se destila de la mezcla de reacción el bromuro de bencilo ex exceso al vacío de la bomba de aceite en forma

cuantitativa a una temperatura del baño de aceite de 180°C. El residuo resinoso-oleoso obtenido de esta forma se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano (1:10) como eluyente.

Rendimiento: 172,2, g (91,0 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y extremadamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 75,68 H 7,16

Obt. : C 75,79 H 7,04

c) Éster de 5-[(carboxi)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido]-N-hidroxisuccinimida

60,0 g (91,5 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37b) se disuelven en 750 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 10,4g(91,5 mmol) de N-hidroxisuccinimida.Se enfría a 0°C y se agregan 18,9 g (91,5 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0°C y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se extrae al vacío y el residuo que quedó se mezcla con 100ml de éster etilacético y se enfría a 0°C.Se filtra de la urea producida y el filtrado se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad.El residuo resinoso-oleoso obtenido de esta manera se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano (1:20) como eluyente.

Rendimiento: 61,23 g (89,0 % del teórico) del compuesto

antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 70,29 H 6,57 N 1,86

Obt. : 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-carboni-pentil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)-manopiranosa}-L-lisina}

En una solución enfriada hasta 0°C de 4,26 g (18,30 mmol; 0,5 equivalentes molares respecto del ácido carboxílico utilizado) de diclorhidrato de éster metílico de L-lisina (se puede adquirir comercialmente en la empresa Bachem) y 4,05 g (40,26 mmol) de trietilamina en 100 ml de dimetilformamida se vierte por goteo una solución de 27,51 g (36,6 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37c) en 150 ml de dimetilformamida. Luego de terminar con la adición, se sigue agitando durante una hora a 0° C y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se extrae en 300 ml de éster etilacético. Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado dos veces con 100 ml por vez de solución acuosa de sosa al 5 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 25:1).Se obtienen 39,56g(75,4% del teórico) del compues-

to que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 72,88 H 7,31 N 1,95

Obt. : C 72,90 H 7,29 N 2,02

e) 2,6-bis-[6-N_ε-2-N_α-[1-O-α-D-6-carboni-pentil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)-manopiranosa]]-L-lisina

En 150 ml de etanol se disuelven 30,0 g (20,92 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 37d). Luego se agrega la solución de 4 g (100,0 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua destilada y se agita durante 3 horas a 50°C.Según el cromatograma de capa delgada,la saponificación es cuantitativa.Se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad y se extrae el residuo que quedó en 300 ml de éster etilacético y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml por vez de la solución diluida acuosa de ácido cítrico. Luego de secar sobre sulfato de sodio,se filtra y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad.El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente:n-hexano/isopropanol 13:1).Se obtienen 25,56g (88,5% del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 72,88 H 7,31 N 1,95

Obt. : C 72,78 H 7,33 N 1,96

f) Éster de 2,6-bis-[6-N_ε-2-N_α-[1-O-α-D-6-carboni-pentil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)-manopiranosa]-L-lisin]-N-hidroxi-

succinimida

14,0 g (9,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37e) se disuelven en 100 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 1,04 g (9,15 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0°C y se agregan 1,89g (9,15 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0°C y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente.A continuación, el solvente se extrae al vacío y el residuo que quedó se mezcla con 100 ml de éster etilacético y se enfría a 0°C.Se filtra de la urea producida y el filtrado se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo resinoso-oleoso obtenido de esta manera se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/n-hexano(1:20) como eluyente.

Rendimiento: 12,94 g (92,4 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 71,40 H 7,05 N 2,74

Obt. : 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 hasta 0°C de 0,47 g (4,57 mmol) de dietilentriamina en 25 ml de dimetilformamida se

agrega lentamente por goteo una solución de 14,0 g (9,15 mmol; 2 equivalentes molares respecto de la amina utilizada) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37f) en 100 ml de dimetilformamida. Tras finalizar con la adición, se agita otra hora más a 0° C y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se extrae en 200 ml de éster etilacético. Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado dos veces con 50 ml por vez de solución acuosa de sosa al 5 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 25:1). Se obtienen 9,53 g (71,4 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 72,79	H 7,42	N 3,36
Obt. :	C 72,90	H 7,39	N 3,32

h) Éster metílico de 2-N-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-6-N-(benciloxicarbonil)-L-lisina

20,8g (35,6 mmol) del ácido 2-[N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético y 3,60g (35,6mmol) de trietilamina se disuelven en 200 ml de dimetilformamida y se agregan 4,09 g (35,6 mol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0°C y se agregan 7,34g (35,6mmol) de diciclohexilcarbodiimida.Se agita durante una hora a 0°C y a continuación durante 4 horas a

temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y a lo largo de 10 minutos se agrega por goteo una solución de 11,77g(35,6 mmol) de clorhidrato de éster metílico de 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina y 4,0g(40,0 mmol) de trietilamina en 100 ml de dimetilformamida. Se agita durante una hora a 0°C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente.Se evapora al vacío hasta sequedad y se extrae el residuo en 100ml de éster etilacético.Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado 2 veces con 100 ml por vez con solución acuosa de sosa al 5 %.La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente:n-hexano/éster etilacético 20:1). Se obtienen 27,43g (88,0% del teórico) de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

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

i) 2-Nα-{[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil]-amino-acetil}-6-Nε-(benciloxicarbonil)-L-lisina

En 150 ml de etanol se disuelven 25,0 g (28,55 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 37h). Se agrega luego la solución de 4g(100,0 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua destilada y se agita durante 3 horas a 50°C.Según el cromatograma de capa delgada,la saponificación es cuantitativa. Se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad y

se extrae el residuo que quedó en 300 ml de éster etilacético y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml por vez de la solución diluida acuosa de ácido cítrico. Luego de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad.El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 10:1).Se obtienen 22,73g (92,4% del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,64	H 3,28	N 4,88	F 37,49	S 3,72
Obt. :	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}

En 250 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 15,33 g (17,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37i) y 1,80 g (17,8 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar la solución de reacción de -15°C a -20°C, se agrega lentamente por goteo, agitando a esta temperatura, una solución de 4,92 g (35,6 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico, disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo elegir la velocidad de goteo de forma tal que no se supere una temperatura interna de -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C, se agregan lentamente por

goteo una solución de 52,0g (17,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37g) y 1,80 g (17,8 mmol) de trietilamina, en 300 ml de tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 500 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 200 ml por vez de una solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 200 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / n-hexano (1:20) como eluyente.

Rendimiento: 54,6 g (81,6 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 65,09	H 6,45	N 3,72	F 8,58	S 0,85
Obt. :	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-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil]-L-lisin-amida-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-L-lisin-diamida)

En 500 ml de etanol se disuelven 50,0 g (13,28 mmol) del compuesto preparado en el punto 37j), se mezclan con 4,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena a

temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (aprox. 400 ml) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 26,85 g (93,0 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 45,85	H 6,35	N 6,44	F 14,86	S 1,47
Obt. :	C 45,76	H 6,35	N 6,41	F 14,92	S 1,39

l) Complejo de gadolinio 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-lisin-amida-1,7-bis{2,6-N,N'-bis[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa]-L-lisin-diamida}

5,54 g (8,8 mmol; 2,2 equivalentes molares respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 37k)) del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,37 g de cloruro de litio anhidro (8,8 mmol) se disuelven agitando a 40°C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,01 g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 1,84 g (4,0 mmol) del

compuesto que figura en el título del ejemplo 37k), disuelto en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 8,778 (78,7 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 4,43 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 43,98 H 5,97 N 7,54 F 11,59 Gd 5,64 S 1,15

Obt. : C 43,97 H 6,02 N 7,62 F 11,61 Gd 10,18 S 1,15

Ejemplo 38

a) Éster metílico de 2-Nα-6-Nε-bis-[1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisina]

10,95 g (18,30 mmol) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [obtención tal como se describe en el documento de patente DE 197 28 954 C1] se disuelven en 150 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 2,09

g (18,3 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y se agregan 3,78 g (18,3 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0°C y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. Se enfría a 0°C y se vierte por goteo a lo largo de una hora una solución de 2,13 g (9,15 mmol; 0,5 equivalentes molares respecto del ácido carboxílico utilizado) de clorhidrato de éster metílico de L-lisina (puede obtenerse comercialmente de la empresa Bachem) y 2,02 g (20,13 mmol) de trietilamina en 70 ml de dimetilformamida. Tras finalizar con la adición,se agita durante una hora a 0°C y luego durante toda la noche a temperatura ambiente.Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se extrae en 300 ml de éster etilacético.Se filtra de la urea producida y se lava el filtrado dos veces con 100ml por vez de solución acuosa de sosa al 5%.La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad.El residuo se cromatografía en gel de sílice(eluyente: n-hexano/isopropanol 25:1).Se obtiene 10,05g(82,3% del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 71,94	H 6,79	N 2,10
Obt. :	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

De manera análoga a la descripta en el ejemplo 37e) para la síntesis del compuesto relevante que figura en el título, la saponificación del éster metílico de 15 g (11,23 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 38a) lleva a formar 13,89 g (93,6 % del teórico) del compuesto mencionado con anterioridad y que figura en el título en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 71,80 H 6,71 N 2,12

Obt. : C 71,84 H 6,69 N 2,15

c) Éster de 2-Nα-6-Nε-bis-[1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisin-N-hidroxisuccinimida

12,09 g (9,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 38b) se disuelven en 100 ml de dimetilformamida y se mezclan con un total de 1,04 g (9,15 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0°C y se agregan 1,89 g (9,15 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 0°C y a continuación durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, el solvente se extrae al vacío y el residuo que quedó se mezcla con 100 ml de éster etilacético y se enfría a 0°C. Se filtra de la urea producida y el filtrado se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo resinoso-oleoso obtenido de esta manera se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / n-hexano (1:20) como eluyente.

Rendimiento: 12,24 g (94,4 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 70,27 H 6,47 N 2,96

Obt. : 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

19,0 g (13,4 mmol) del éster carbónico de N-hidroxisuccinimida preparado en el ejemplo 38c) se disuelven en 75 ml de dimetilformamida y se mezclan por goteo a 0° C con una solución enfriada a 0° C de 11,13 g (13,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c)), disuelto en 50,0 ml de dimetilformamida. Se agita la solución de reacción resultante otras 2 horas a 0° C y 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtra de la diciclohexilurea producida y a continuación se extrae el solvente al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido de esta manera se cromatografía en gel de sílice [eluyente: diclorometano / etanol 28:1; la cromatografía se realiza aquí utilizando un gradiente del solvente con una proporción que aumenta continuamente en el curso de la cromatografía en el componente de eluyente polar aplicado (en este caso: etanol)].

Rendimiento: 25,28 g (88,4 % del teórico) del compuesto

que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 59,10	H 5,34	N 3,94	F 15,13	S 1,50
Obt. :	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 de etanol se disuelven 20,0 g (9,37 mmol) del compuesto preparado en el punto 38d), se mezclan con 1,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador,se lava muy bien con etanol (dos veces con aprox. 100 ml por vez) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad.El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 11,62 g (97,0 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 38,50	H 4,65	N 6,57	F 25,25	S 2,51
Obt. :	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-tetraaza-ciclododecan)-2-N-{[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil}-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-pi-

perazin]-amida

9,98 g (15,84 mmol; 2,2 equivalentes molares respecto del componente de amina utilizado en el ejemplo 38e) del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,67 g de cloruro de litio anhidro (15,84 mmol) se disuelven con agitación a 40°C en 100 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,82 g (15,84 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 9,19 g (7,19 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 38e), disuelto en 50 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 3,27 g (15,84 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica al mismo tiempo de posibles componentes de bajo peso molecular aún existentes. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 11,85 g (87,2 % del teórico) como liofili-

zado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,54 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 38,12 H 4,64 N 8,15 F 20,38 S 1,70 Gd 8,32

Obt. : C 38,16 H 4,59 N 8,18 F 20,37 S 1,68 Gd 8,28

Ejemplo 39

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 10,75 g (24,4 mmol) de 1,7-bis-[benciloxicarbonil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,disuelto en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan a 0° C y en una atmósfera de nitrógeno 12,74 g (24,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 39g), disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agrega de a porciones a 0° C un total de 18,0 g (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentra al vacío por evaporación. El aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 16:1). Se obtienen 15,89 g (69,0 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) de la monoamida y 3,8 g (8,8 % del teórico) de la diamida como producto secundario. El compuesto que figura en el título se aísla en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 45,77 H 3,95 F 34,19 N 5,93

Obt. : 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-perfluorotridecanoil)-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) del éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-α-D-manopiranosil)-propiónico (obtención según: 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) se disuelven en 100 ml de dimetilformamida y se mezclan por goteo a 0° C con una solución preenfriada a 0° C de 12,65 g (13,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 39a), disuelto en 100 ml de dimetilformamida. Se agita durante 2 horas a 0° C y 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se extrae el solvente al vacío hasta sequedad y a continuación se cromatografía el residuo obtenido de esta forma en gel de sílice (eluyente: diclorometano / éster etilacético 20:1; la cromatografía se realizó utilizando un gradiente del solvente con aumento continuo de la proporción de éster etilacético).

Rendimiento: 16,23 g (88,9 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 46,70 H 4,36 N 4,11 F 23,69 S 2,35

Obt. : 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-perfluorotridecanoil)-7-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 150 ml de etanol se disuelven 15,0 g (11,0 mmol) del compuesto preparado en el punto 39b), se mezclan con 1,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (dos veces con 75 ml por vez) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 11,56 g (96,0 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 40,59 H 4,33 N 5,12 F 29,50 S 2,93

Obt. : 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-perfluorotridecanoil)-7-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-manopiranosa]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10,0 g (9,13 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 39c) se suspenden en 100 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5° C con una cantidad catalítica de metanolato de sodio. Luego de un tiempo de reacción de 3 h a temperatura ambiente, el control de la cromatografía de capa

delgada (eluyente: cloroformo / metanol 4:1) del curso de la reacción indica una transformación cuantitativa. A los fines de la elaboración se neutraliza la solución de reacción ahora clara, mezclándola con resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite IR 120, se extrae del intercambiador, se lava con metanol y se extrae el filtrado metanólico obtenido de esta manera al vacío hasta sequedad. El residuo oleoso obtenido se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: diclorometano / n-hexano / éster etilacético 15:20:1; la cromatografía se realizó utilizando un gradiente del solvente con aumento continuo de la proporción del éster etilacético). Según la investigación espectroscópica de ^{1}H-NMR- del compuesto que figura en el título, se pudo deducir claramente la presencia de la configuración α de $J_{1,2}$ = 0,9 Hz en el centro anómero de la D-manopiranosa por medio del tamaño de la constante de acoplamiento. La configuración α existente es la configuración que existe exclusivamente en el centro de anomería, es decir, la cantidad de anómeros formados posiblemente y ß-configurados del compuesto que figura en el título está por debajo del límite de comprobación espectroscópica de ^{1}H-NMR. En consecuencia, el compuesto que figura en el título se obtuvo únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Rendimiento: 8,28 g (98,0 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y al-

tamente viscoso.

Análisis elemental

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

e) Complejo de digadolinio de 1-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoil)-7-[1-S-α-D-(2-carbonil)-etil-manopiranosa]-4,10-bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Conjugado de amida del 1,4,7,10-tetraazaciclododecano con ácido [1,7-bis-[complejo de gadolinio de 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético]; ácido 3-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-α-D-manopiranosil)-propiónico

2,48 g [(3,94 mmol); 4,4 equivalentes molares respecto del componente de diamina utilizado en el punto 39d)] del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 167 mg cloruro de litio anhidro (3,94 mmol) se disuelven con agitación a 40°C en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 453 mg (3,94 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 980 mg (0,895 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 19Ad), disuelto en 10 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de

reacción se mezcla con 814 mg (3,946 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 1,32 g (69,1 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,65 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):
Calc.: C 37,43 H 4,45 N 9,12 F 15,02 S 1,49 Gd 14,63
Obt. : C 37,42 H 4,50 N 9,18 F 15,07 S 1,51 Gd 14,58

f) T-butiléster del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

25,0 g (53,8 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-decanol [puede obtenerse comercialmente de la empresa Lancaster] se disuelven en 250 ml de tolueno absoluto y se mezclan a temperatura ambiente con una cantidad catalítica (aprox. 0,75 g) de tetra-n-butil-bisulfato de amonio. A continuación se agrega a 0° C un total de 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 eq. respecto del componente de alcohol aplicado) de hidróxido de potasio en polvo fino, seguido de 15,73g (80,7 mmol; 1,5 eq.

respecto del componente de alcohol aplicado) de éster ter.-butílico del ácido bromhídrico y se agita otras 2 horas a 0°C.La solución de reacción obtenida de esta manera se agita durante 12 h a temperatura ambiente y a los fines de la elaboración se mezcla con un total de 500ml de éster etilacético y 250ml de agua.La fase orgánica se separa y se lava dos veces con agua.Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el solvente se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano(1:10) como eluyente.

Rendimiento: 26,3 g (84,6% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 33,23 H 2,61 F 55,85

Obt. : 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 que figura en el título del ejemplo 39f) se suspenden en 200 ml de una mezcla que se compone de metanol e hidróxido de sodio 0,5 molar en una relación de 2:1 con agitación a temperatura ambiente y a continuación se calienta a 60°C.Luego de un tiempo de reacción de 12 h a 60°C,la mezcla de reacción ahora clara se neutraliza para la elaboración mezclándola con resina de in-

tercambio catiónico(de la forma H^+) Amberlite IR 120,se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico-acuoso obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo amorfo-oleoso obtenido se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/n-hexano (1:3) como eluyente.

Rendimiento: 16,0 g (88,6% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 27,60 H 1,35 F 61,85

Obt. : C 27,58 H 1,36 F 61,90

Ejemplo 40

a) Éster metílico de 6-benciloxicarbonil-2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisina

A 8,0 g (24,4 mmol) de clorhidrato de éster metílico de ε-carboniloxibencil-L-lisina (puede obtenerse comercialmente de la empresa Bachem), disuelto en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano, 15 ml de cloroformo y 2,62 g (26,0 mmol) de trietilamina, se agregan por goteo a 0° C y en una atmósfera de nitrógeno 16,18 g (27,0 mmol) de ácido 2-[N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (obtención según: DE 196 03 033), disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agrega de a porciones a 0° C un total de 18,0 g (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura

ambiente. A continuación se concentra al vacío por evapo-ración y se cromatografía el aceite residual en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 15:1). Se obtienen 17,0g (79,6 % del teórico, respecto de la amina primaria utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 38,41	H 3,45	F 36,89	N 4,80	S 3,66
Obt. :	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 de etanol se disuelven 15,0 g (20,23 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 40a), se mezclan con 800 mg de catalizador de Pearlman (Pd 20 % sobre carbón activado) y se hidrogena hasta la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como aceite incoloro.

Rendimiento: 14,68 g (97,9 % del teórico)

Análisis elemental:

Calc.:	C 32,40	H 3,26	F 43,56	N 5,67	S 4,32
Obt. :	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-perfluorooctilsulfo-

nil)-amino]-acetil-L-lisina

En 500 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 21,31 g (35,6 mmol) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [obtención tal como se describe en el documento de patente DE 197 28 954 C1] y 3,60 g (35,6 mmol) de trietilamina.Luego de enfriar la solución de reacción entre -15°C y -20°C, se agrega lentamente por goteo a esta temperatura con agitación una solución de 4,92 g (35,6 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 75 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo seleccionar la temperatura de goteo de forma tal que no se supere una temperatura interna de -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C se agregan lentamente por goteo una solución de 26,39g (35,6 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 40b) y 3,60 g (35,6 mmol) de trietilamina, en 100 ml de tetrahidrofurano seco a -20°C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15°C y de dos horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 250 ml de éster etílico del ácido y se lava dos veces con 100 ml por vez de una solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 200 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / n-

hexano (1:10) como eluyente.

Rendimiento: 38,12 g (81,0 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

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

d) 6-(1-O-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisina

En 250 ml de metanol se disuelven 27,65 g (20,92 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 40c). Se agrega luego la solución de 4,0 g (100,0 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua destilada y se agita durante 3 horas a 50° C. Luego de controlar el curso de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada se produce la saponificación del éster metílico en forma cuantitativa. Se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad y se extrae el residuo que quedó en 300 ml de éster etilacético y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml por vez de la solución diluida acuosa de ácido cítrico. Luego de secar sobre sulfato de sodio se filtra y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / cloroformo / isopropanol 15:10:1). Se obtienen 24,31 g (88,9 del teórico) del compuesto que figura en el

título en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 51,46	H 4,70	N 3,21	F 24,71	S 2,45
Obt. :	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-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisina

20,0 g (15,30 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 40d) se mezclan en una mezcla compuesta de 250 ml de 2-propanol y 25 ml de agua, disuelto y con 1,0 g de 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 del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de metanol y el producto de reacción se hace precipitar mezclando con un total de 800 ml de éter dietílico. Luego de extraer la sustancia sólida de esta manera, se seca al vacío a 50° C.

Rendimiento: 14,32 g (99,0 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 35,56	H 3,84	N 4,44	S 3,39	F 34,15
Obt. :	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

7,48g (7,91 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 40e) se disuelven a 40°C en 50 ml de dimetilsulfóxido y se agrega 1,00 g (8,70 mol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 20°C y se agregan 1,795 g (8,7 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante una hora a 20°C y a continuación durante 4 horas a 40°C. A continuación se agregan por goteo a esta temperatura a lo largo de 10 minutos una solución de 4,53 g (7,91 mmol) del complejo de gadolinio de 10-(2-hidroxi-3-aminopropil)-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4, 7,10-tetraazaciclododecanina [para la obtención, compárese: WO 97 / 02051] en 20 ml de dimetilsulfóxido. Se agita durante una hora a 40° C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión obtenida de esa manera se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 9,71 g (81,7 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 3,97 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,16 H 4,16 N 7,45 F 21,48 Gd 10,46 S 2,13

Obt. : C 35,17 H 4,20 N 7,42 F 21,49 Gd 10,48 S 2,09

Ejemplo 41

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-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-L-lisina

5,23g (8,0 mmol) de la 5-(carboxi)pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido descripta en el ejemplo 30c), 1,3g (8,0 mmol) de 1-hidroxi-benzotriazol y 2,6 g (8,0 mmol) de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TBTU; Peboc Limited, UK) se disuelven en 75 ml de DMF y se agita durante 15 minutos. Esta solución se mezcla a continuación con 5,16ml (30mmol) de N-etildiisopropilamina y con 5,93 g (8,0 mmol) de la amina descripta en el ejemplo 40b) y se agita durante 1,5 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se extrae el solvente al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo obtenido de esta manera a continuación en gel de sílice (eluyente: diclorometano / éster etilacético 30:1; la cromatografía se realizó utilizando un gradiente de solvente con aumento continuo de la proporción del éster etilacético).

Rendimiento: 9,70 g (88,0 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 52,29 H 4,97 N 3,05 F 23,43 S 2,33

Obt. : 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 preparado en el ejemplo 41a). Se agrega luego la solución de 2,48 g (62,0 mmol) de hidróxido de sodio en 15 ml de agua destilada y se agita durante 3 horas a 50° C. Luego de controlar el curso de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada la saponificación del éster metílico resulta cuantitativa luego del tiempo de reacción mencionado con anterioridad. Se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad y se extrae el residuo que quedó en 300 ml de éster etilacético y se extrae la fase orgánica dos veces con 100 ml por vez de la solución diluida acuosa de ácido cítrico. Luego de secar sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n- hexano / cloroformo / isopropanol 25:10:1). Se obtienen 15,88 g (93,9 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 51,95 H 4,88 N 3,08 F 23,67 S 2,35

Obt. : 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 que figura en el título del ejemplo 41b) se disuelven en una mezcla compuesta de 150 ml de 2-propanol y 25 ml de agua y se agrega 1,0 g del catalizador de paladio (10 % Pd sobre carbón activado). Se hidrogena durante 12 horas a 1 atmósfera de presión de hidrógeno y a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / cloroformo / isopropanol 15:10:1). Se obtienen 9,09 g (95,1 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,10	H 4,22	N 4,19	F 32,18	S 3,10
Obt. :	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(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]}-amida

7,93g (7,91 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 41c) se disuelven a 40°C en 75ml de dimetilsulfóxido y se mezclan con 1,00g (8,70mol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a temperatura ambiente y se agrega un total de 1,795g (8,7 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se

agita durante una hora a 20°C y a continuación durante 4 horas a 40°C. A esta solución del éster activado del compuesto que figura en el título del ejemplo 41c) se agrega por goteo a continuación a 40°C a lo largo de 10 minutos una solución compuesta de 4,53 g (7,91 mmol) del complejo de gadolinio de 10-(2-hidroxi-3-aminopropil)-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4, 7,10-tetraazaciclododecanina [para la obtención, compárese: WO 97/02051], en 20 ml de dimetilsulfóxido. Se agita durante una hora a 40°C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión obtenida de esa manera se mezcla a continuación con la cantidad suficiente de una mezcla de acetona/2-propanol (2:1) hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se lava con éster etilacético, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 9,71 g (78,8 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,65 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 36,97 H 4,52 N 7,19 F 20,71 Gd 10,08 S 2,06

Obt. : C 37,02 H 4,50 N 7,22 F 20,69 Gd 10,08 S 2,09

Ejemplo 42

a) 6-N-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(t-butiloxicarbonilmetil)-amino)-propil]-fenil}-3-oxa-propionil-2-N-(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

5,25 g (7,72 mmol) del éster tetra-t.butílico del "ácido tyr-EDTA-carboxílico" y 781 mg (7,72 mmol) de trietilamina se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno. A -15°C se agrega por goteo una solución de 1,16 g (8,5 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 10 ml de cloruro de metilo a lo largo de 5 minutos y se agita otros 20 minutos a -15°C. A continuación se enfría la solución a -25°C y se agrega por goteo una solución compuesta de 7,07g (7,72 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 30e) y 2,12g (21,0 mmol) de trietilamina, en 70 ml de tetrahidrofurano a lo largo de 30 minutos y se agita a continuación otros 30 minutos a -15°C y después durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se extrae el solvente al vacío y el residuo oleoso que quedó se extrae en 250 ml de cloroformo. Se extrae la fase de cloroformo dos veces con 100 ml por vez de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10 %, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno / etanol = 20:1).

Rendimiento: 9,60 g (79,0 % del teórico) de un aceite

incoloro y muy viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 46,39	H 5,55	N 5,32	F 20,45	S 2,03
Obt. :	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 de metanol se disuelven 9,0 g (5,70 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 42a). Luego se agrega la solución de 4,0 g (100,0 mmol) de hidróxido de sodio en 25 ml de agua destilada y se agita durante 6 horas a 60°C. Luego de controlar el curso de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada, la saponificación del éster tetra-t-butílico ya es cuantitativa luego del tiempo de reacción antes mencionado. Se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad y se extrae el residuo que quedó en 50 ml de dimetilsulfóxido al calor y a continuación se mezcla con la cantidad suficiente de una mezcla de acetona / éster etilacético (1:1) hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado obtenido de esta manera, se lava bien con éster etilacético, se seca, se extrae en agua, se ajusta el valor del pH de la solución del producto por medio de ácido clorhídrico 1 molar en 3,5, se filtra de componentes indisolubles posiblemente existentes y el filtrado se desaliniza a

través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 6,76 g (87,6 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 3,30 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

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

c) Sal disódica del complejo de Mn de 6-N-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(metilcarboxilato)-amino)-propil]-fenil}-3-oxa-propionil-2-N-(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

3,0 g (2,22 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 42b) se disuelven en 150 ml de una mezcla de agua/etanol (3:1) a calor de ebullición y se mezclan de a porciones a 80°C con 0,25g (2,22 mmol) de carbonato de manganeso II. A continuación se hierve la solución de reacción obtenida de esta manera durante 5 horas a reflujo. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente se retira completamente la mezcla de solventes al vacío y el residuo que quedó se disuelven en una mezcla de 200 ml de agua destilada / n-butanol (1:1). Agitando vigorosamente se ajusta un valor de pH de 7,2 con hidróxido de sodio 1 N. Tras retirar completamente el n-butanol al vacío, se desaliniza la fase acuosa residual a través de una membrana de ultrafiltración AMICON®

YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 3,19 g (99,0 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,08 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 37,23 H 3,54 F 22,25 Mn 3,78 N 5,79 Na 3,17 S 2,21

Obt. :C 37,30 H 3,49 F 22,29 Mn 3,81 N 5,76 Na 3,19 S 2,18

Ejemplo 43

a) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-monoamida del ácido 3-benciloxicarbonilamino-glutárico

Una solución agitada de 25,0 g (94,96 mmol) de anhídrido del ácido 3-N-(benciloxicarbonil)-glutárico [síntesis según: Hatanaka, Minoru; Yamamoto, Yu-ichi; Nitta, Hajime; Ishimaru, Toshiyasu; TELEAY; Tetrahedron Lett.; EN; 22; 39; 1981; 3883-3886;] en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se mezcla por goteo con agitación con una solución de 53,97g (95,0 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonilpiperazina en 150 ml de tetrahidrofurano y La solución de reacción obtenida de esta manera se mantiene a reflujo durante 12 horas.Luego de enfriar hasta temperatura ambiente se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano/2-propanol (20:1) como eluyente.

Rendimiento: 75,80 g (96,0 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un

aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

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

b) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-monoamida del ácido 3-amino-glutárico

En 300 ml de etanol se disuelven 31,50 g (37,88 mmol) del compuesto preparado en 43b), se mezclan con 2,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno a 1 atmósfera de presión de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como aceite viscoso de color blanquecino-amarillento.

Rendimiento: 25,22 g (95,5 % del teórico).

Análisis elemental:

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

c) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-monoamida del ácido 3-N-(1-α-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-glutárico

21,52 g (18,96 mmol) de 1-carboximetiloxi-2,3,4,-tetra-O-bencil-α-D-manopiranósido [obtención tal como se describe en el documento de patente DE 197 28 954 C1] se disuelven a temperatura ambiente en 100 ml de dimetilformamida absoluta

y se mezclan a 0°C con 2,56g (22,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida, seguido de 4,55 g (22,2 mmol) de diciclohexilcarbodimida. Luego de un tiempo de reacción de 60 minutos a 0° C y 3 horas a 22° C se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y se vierte lentamente por goteo la solución clara de éster activado obtenida de esta manera del compuesto antes mencionado que figura en el título a 0° C a una solución agitada de 13,22 g (18,96 mmol) del compuesto del ejemplo 43b), disuelto en 100 ml de dimetilformamida. Luego de un tiempo de reacción de 12 horas a temperatura ambiente se extrae el solvente al vacío y el residuo que quedó se extrae en 300 ml de éster etilacético, se filtra de la urea y el filtrado orgánico se lava dos veces con 100 ml por vez de una solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 100 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y una vez con 200 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / n-hexano (1:15) como eluyente.

Rendimiento: 21,39 g (88,3 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 49,81 H 4,10 N 3,29 F 25,27 S 2,51

Obt. : C 49,89 H 4,11 N 3,32 F 25,22 S 2,51

d) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-monoamida del ácido 3-N-(1-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)-glutárico

19,55 g (15,30 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 43c) se disuelven en una mezcla compuesta de 250 ml de 2-propanol y 25 ml de agua, se mezclan con 1,5 g de catalizador de paladio (10 % Pd sobre carbón activado). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 1 atmósfera. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de metanol y el producto de reacción se hace precipitar mezclando con un total de 800 ml de éter dietílico. Luego de extraer la sustancia sólida de esta manera, se seca al vacío a 40° C.

Rendimiento: 17,49 g (97,5 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.: C 32,73 H 3,08 N 4,58 S 3,49 F 35,20

Obt. : 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]-amido-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 que figura en el título del ejemplo 43d) y 0,67 g de cloruro de litio anhidro

(15,84 mmol) se disuelven con agitación a 40°C en 100 ml de dimetilsulfóxido absoluto y a esta temperatura se mezclan con un total de 1,82 g (15,84 mmol) de N-hidroxisuccinimida y una solución de 9,08 g (15,84 mmol) del complejo de gadolinio de 10-(2-hidroxi-3-aminopropil)-4,7,10-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecanina [para la obtención, compárese: WO 97/02051], en 50 ml de dimetilsulfóxido. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 3,27 g (15,84 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica al mismo tiempo de posibles componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 18,71 g (80,2 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 4,87 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 34,24 H 3,83 N 7,61 F 21,92 S 2,18 Gd 10,67

Obt. : C 34,26 H 3,79 N 7,58 F 21,87 S 2,18 Gd 10,68

Ejemplo 44

a) 1,7,-bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-10-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-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 amina secundaria preparada en el ejemplo 35a), en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan a 0° C y en una atmósfera de nitrógeno 33,04 g (25,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 18c), disuelto en 250 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agrega de a porciones a 0° C un total de 18,0 g (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y el aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 25:1). Se obtienen 45,87 g (78,0 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

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

b) 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 250 ml de etanol se disuelven 24,1 g (10,0 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 44a) que figura en el título y se mezclan con 1,4 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C). Se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno, luego se absorbe del catalizador, se lava bien con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. Se obtiene el producto como aceite de color amarillento y extremadamente viscoso.

Rendimiento: 12,80 g (90,1 % del teórico).

Análisis elemental:

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

c) Complejo de digadolinio de 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O-a-D-carbonilmetil-manopiranosa)]-L-lisil-4,10-bis[1,4,7-tris(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 respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 44b)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y cloruro de litio anhidro (0,37 g de, 8,8 mmol) se disuelven a 40°C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto con agitación y se mezclan a esta temperatura con un total de

1,01 g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 5,68 g (4,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 44b), disuelto en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 8,52g (80,6 % del teórico; respecto del componente de diamina utilizado) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,09 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 38,61 H 4,76 N 9,53 F 12,21 Gd 11,89 S 1,12

Obt. : C 38,57 H 4,82 N 9,52 F 12,21 Gd 11,93 S 1,15

Ejemplo 45

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-10-{2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)}-L-lisil-1,4,7,10-tetraaza-

ciclododecano

En una solución de 27,0 g (24,4 mmol) de la amina secundaria preparado en el ejemplo 35a), en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan a 0° C y en una atmósfera de nitrógeno 35,80 g (25,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37e), disuelto en 250 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agrega de a porciones a 0° C un total de 18,0 g (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad y el aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 20:1). Se obtienen 49,48 g (80,4 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

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

b) 1-(3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amido}-7-[2,6-N,N'-bis(1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-manopiranosa)]-L-lisil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 250 ml de etanol se disuelven 25,2 g (10,0 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 45a) que figura en el título y se mezclan con 1,8 g de catalizador de Pearlman (Pd

20 %, C). Se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno, luego se absorbe del catalizador, se lava bien con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. Se obtiene el producto como aceite de color amarillento y extremadamente viscoso.

Rendimiento: 14,11 g (92,5 % del teórico).

Análisis elemental:

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

c) Complejo de digadolinio de 1-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-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[1,4,7-tris(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 respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 45b)] del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y cloruro de litio anhidro (0,37 g de, 8,8 mmol) se disuelven a 40°C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto con agitación y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,01 g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 6,10 g (4,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 45b), disuelto en

40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 9,26 g (84,0 % del teórico; respecto del componente de diamina utilizado) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,89 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 40,52 H 5,16 N 9,15 F 11,72 Gd 11,41 S 1,16

Obt. : C 40,57 H 5,20 N 9,12 F 11,69 Gd 11,43 S 1,18

Ejemplo 46

a) 6-N-t-butiloxicarbonil-2-N-benciloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

19,02 g (50,0 mmol) de α-N-(benciloxicarbonil)-ε-N'-(tert.butiloxicarbonil)-L-lisina (puede obtenerse comercialmente de la empresa Bachem) se disuelven en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se agregan por goteo 8,31 g (50,0

mmol) de carbonildiimidazol y 5,03 g (50,0 mmol) de trietilamina, disuelta en 75 ml de tetrahidrofurano seco, a 0°C y se agita durante 10 minutos a esta temperatura. A continuación se agregan por goteo una solución de 48,42g (50,0 mmol) perfluoroctilsulfonilpiperazin y 5,03 g (50,0 mmol) de trietilamina en 250 ml de tetrahidrofurano seco a 0°C. Luego de agitar durante toda la noche, se extrae el tetrahidrofurano al vacío y el aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 15:1). Se obtienen 49,48 g (80,4 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

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

b)6-N-t-butiloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

30,0 g(32,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 46a) se disuelven en 300 ml de isopropanol y se mezclan con 1,5g de catalizador de Pearlman (20% hidróxido de paladio sobre carbón). Se hidrogena durante 10 horas a temperatura ambiente,donde luego del control del curso de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada la separación hidrogenolítica del grupo de protección benciloxicarbonilo se realiza en forma cuantitativa después del tiempo

de reacción antes mencionado.Se filtra del catalizador y se concentra el filtrado al vacío hasta sequedad.El residuo que quedó se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano/isopropanol 25:1). Se obtienen 25,13g (98,0 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,68	H 3,67	F 40,55	N 7,03	S 4,03
Obt. :	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 (obtención según: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), y 3,60 g (35,60 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar la solución de reacción entre -15°C y -20° C, se agrega lentamente por goteo a esta temperatura con agitación una solución de 4,92 g (35,60 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 75 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo elegir la temperatura de goteo de forma tal que no se supere una temperatura interna de -10° C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C se agregan len-

tamente por goteo una solución de 28,35 g (35,60 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 42b) y 3,60 g (35,60 mmol) de trietilamina, en 200ml de tetrahidrofurano seco a 20°C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15°C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 250ml de éster etilacético y se lava dos veces con 100ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 200 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/n-hexano (1:25) como eluyente.

Rendimiento: 34,21 g (79,1% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 39,54	H 4,23	N 4,61	F 26,58	S 5,28
Obt. :	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 que figura en el título del ejemplo 46c) se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5° C con una cantidad catalítica meta-

nolato de sodio. Luego de un tiempo de reacción de 3 h a temperatura ambiente, el control de la cromatografía de capa delgada (eluyente: cloroformo / metanol = 9:1) del curso de la reacción indica una transformación cuantitativa. A los fines de la elaboración se neutraliza la solución de reacción ahora clara con resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite® IR 120, se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo amorfo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando 2-propanol / éster etilacético / n-hexano (1:1:15) como eluyente.

Rendimiento: 23,42 g (90,8 % del teórico) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental

Calc.:	C 36,72	H 4,14	N 5,35	F 30,85	S 6,13
Obt. :	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 que figura en el título del ejemplo 46d) se disuelven agitando vigorosamente en una mezcla de 50 ml de ácido trifluoroacético y 100 ml de diclorometano a 0° C y se agitan durante 10 minutos a esta temperatura. A continuación se evapora al vacío hasta sequedad y se extrae el residuo en 150 ml de agua. El valor de pH de esta solución del producto se regula por medio de la adi-

ción de hidróxido de sodio acuoso 2 molar en 9,5. La solución acuosa del producto se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica al mismo tiempo de posibles componentes existentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 17,79 g (94,2 % del teórico) de la amina libre como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 3,09 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,26	H 3,73	N 5,92	F 34,12	S 6,77
Obt. :	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

5,54g [(8,8 mmol, 2,2 equivalentes molares respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 46e)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,37g de cloruro de litio anhidro (8,8mmol) se disuelven con agitación a 40°C en 60ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,01g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 3,78g (4,0 mmol) del

compuesto que figura en el título del ejemplo 46e), disuelto en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 5,17 g (83,0 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 4,43 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,45 H 4,07 N 8,09 F20,72 Gd 10,09 S 4,11

Obt. : C 35,50 H 4,01 N 8,12 F 20,6 Gd 10,13 S 4,14

Ejemplo 47

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-(1-O-ß-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencilglucopiranosa)-L-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida

8,02 g (13,4 mmol) del compuesto descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 46a) que figura en el título [1-carboximetiloxi-2,3,4,6-tetra-O-bencil-

ß-D-glucopiranósido] y 3,24 g (28,14 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven en 100 ml de dimetilformamida y se mezclan de a porciones a 0°C con un total de 5,80g (28,14 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida.Se agita durante 3 horas a esta temperatura. A la solución de éster activado preparado de esta manera se agrega por goteo una solución enfriada a 0°C de 11,13g (13,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c),disuelto en 50 ml de dimetilformamida y se agita durante 2 horas a 0°C y durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración,se filtra de la diciclohexilurea producida y a continuación se extrae el solvente hasta sequedad. El residuo obtenido de esta manera se cromatografía a continuación en gel de sílice(eluyente:diclorometano/ etanol, 20:1; la cromatografía se realizó utilizando un gradiente de solvente con aumento continuo de la proporción de etanol).

Rendimiento: 12,67 g (67,0 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 52,77	H 4,50	N 3,97	F 22,89	S 2,27
Obt. :	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 de etanol se disuelven 11,52 g (8,17 mmol)

del compuesto preparado en 47a), se mezclan 0,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20%, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (tres veces con aprox. 40 ml por vez) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 7,36 g (98,4 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	F 35,24	S 3,50
Obt. :	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-glucopiranosa)-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 respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 47b)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,67 g (15,84 mmol) de cloruro de litio anhidro se disuelven con agitación a 40° C en 80 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,82 g (15,84 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 7,25

g (7,19 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 47b), disuelto en 30 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 3,27 g (15,84 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 9,11 g (83,0 %del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (según Karl-Fischer): 4,02 %. Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc. C 35,37 H 4,02 N 8,25 F 21,13 S 2,10 Gd 10,29

Obt. : C 35,42 H 4,07 N 8,18 F 21,09 S 2,06 Gd 10,34

Ejemplo 48

a) 2-N-trifluoroacetil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En 100 ml de etanol se disuelven 10,0 g (11,46 mmol) del compuesto preparado en 21b), se mezclan con 1,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20% / C) y se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno. Se absorbe del catali-

zador, se lava con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite viscoso e incoloro.

Rendimiento: 8,85 g (97,5 %del teórico).

Análisis elemental:

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

b) 2-N-trifluoroacetil-6-N-[1-O-α-D-(5-carbonil)-pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctiisulfonil)-piperazin]-amida

En una solución enfriada a 0°C de 29,0 g (36,6 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 48a) y 4,05 g (40,26 mmol) de trietilamina en 100 ml de dimetilformamida se agrega por goteo una solución de 27,51 g (36,6 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37c) en 150 ml de dimetilformamida. Tras finalizar con la adición, se agita durante una hora a 0°C y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se extrae en 300 ml de éster etilacético. Se filtra de componentes indisolubles y se lava el filtrado dos veces con 100 ml por vez de una solución acuosa de sosa al 5%.La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad.El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente:n-hexano/isopropanol 25:1).Se obtienen 42,05g(80,4% del teórico) del compues-

to que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 50,42	H 4,51	N 7,96	F 26,59	S 2,24
Obt. :	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 150 ml de etanol se disuelven 20,0g(14,0 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 48b).Se agrega luego la solución de 2,8g(70,0mmol) de hidróxido de sodio en 25ml de agua destilada y se agita durante 0,5 horas a 50°C. Según el cromatograma de capa delgada,la separación de grupos de protección resulta cuantitativa en este momento.Se concentra al vacío hasta sequedad y se eliminan las trazas del agua mediante varias codestilaciones con etanol.El residuo se cromatografía en gel de sílice(eluyente:n-hexano/isopropanol 20:1).Se obtienen 16,66g(89,3% del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 52,25	H 4,91	N 4,20	F 24,22	S 2,41
Obt. :	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 preparado en 48c)

y se mezclan con 1,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20% / C). A continuación se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno a temperatura ambiente y a una atmósfera de presión de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava con etanol / agua (10:1) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite viscoso e incoloro.

Rendimiento: 10,77 g (98,4 %del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,04	H 4,25	N 5,76	F 33,20	S 3,30
Obt. :	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 respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 48d)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,37 g (8,8 mmol) de cloruro de litio anhidro se disuelven con agitación a 40°C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,01 g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 3,89g (4,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo

48d), disuelto en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente,la mezcla de reacción se mezcla con 1,82 g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título,se extrae el precipitado, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 4,81 g (75,9 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 8,98 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 37,15 H 4,39 N 7,96 F 20,38 Gd 9,92 S 2,02

Obt. : C 37,27 H 4,40 N 8,02 F 20,31 Gd 10,00 S 1,98

Ejemplo 49

a) 1,7-bis(benciloxicarbonil)-4-(1-O-ß-D-carbonilmetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-galactopiranosa)-10-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En una solución de 27,0 g (24,4 mmol) de la amina secundaria preparada en el ejemplo 35a), en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se vierten a

0° C y en una atmósfera de nitrógeno 35,80 g (25,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 37e), disuelto en 250 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agrega de a porciones a 0° C un total de 18,0 g (36,6 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra al vacío hasta sequedad y el aceite residual se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / isopropanol 20:1). Se obtienen 32,11 g (78,0 % del teórico, respecto de la sec-amina utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 54,09	H 4,72	F 19,14	N 4,98	S 1,90
Obt. :	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-dicarboxílico-1-oil-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 250 ml de etanol se disuelven 30,0 g (17,77 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 49a) que figura en el título y se mezclan con 3,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20%, /C).Se hidrogena hasta la absorción cuantitativa de hidrógeno, luego se absorbe del catalizador,se lava bien con etanol y se concentra al vacío hasta sequedad.Se obtiene el producto como aceite de color amarillento y extremadamente viscoso.

Rendimiento: 17,89 g (95,1 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 36,30 H 4,09 F 30,50 N 7,94 S 3,03

Obt. : C 36,26 H 4,12 F 30,46 N 7,90 S 3,04

c) Complejo de digadolinio de 1-(1-O-ß-D-carbonilmetil-galactopiranosa)-7-{3-oxa-pentan-1,5-dicarboxílico-1-oil-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-tetraazaciclododecan]-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano

5,54 g [8,8 mmol; 4,4 equivalentes molares respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 49b)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,37g (8,8 mmol) de cloruro de litio anhidro se disuelven con agitación a 40°C en 60 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,01g (8,8 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 2,11 g (2,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 49b), disuelto en 25 ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente,la mezcla de reacción se mezcla con 1,82g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente

acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título,se extrae el precipitado,se seca,se extrae en agua,se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular.A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 3,29 g (72,2 % del teórico; respecto del componente de amina utilizado) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,99 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 36,84 H 4,37 N 9,82 F 14,15 Gd 19,63 S 1,40

Obt. : C 36,87 H 4,40 N 9,82 F 14,09 Gd 19,59 S 1,38

Ejemplo 50

a) Éster metílico de 3-(1-O-α-D-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa)-2-N-benciloxicarbonil-L-serina

En 500 ml de acetonitrilo seco se disuelven 21,42 g (39,61 mmol) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-manopiranosa (obtención según: F.Kong et al., J.Carbohydr. Chem.; 16; 6; 1997 877-890). Luego de enfriar la solución de reacción a 5° C, se agrega lentamente por goteo con agitación a esta temperatura una solución de 13,23g (59,52 mmol) de trimetilsililéster del ácido trifluorometansulfónico en 30 ml de acetonitrilo, seguido de una solución de 20,06g (79,21 mmol) de éster metílico de N-benciloxicarbonil-L-serina (se puede ob-

tener comercialmente en la empresa Bachem) en 50 ml de acetonitrilo, debiendo seleccionar la temperatura de goteo de modo tal que no se supere una temperatura interna de 10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 250 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 100 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 200 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/n-hexano (1:5) como eluyente.

Rendimiento: 23,60g (76,8 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 71,21 H 6,37 N 1,81

Obt. : 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 compuesta de 20 ml de metanol, 20 ml de agua y 50 ml de tetrahidrofurano se disuelven 10,0 g (12,90 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 50a). Luego se agregan 0,47 g (19,35 mmol) de hidróxido de litio, disuelto

en 25 ml de agua destilada, a temperatura ambiente y se agita a continuación durante 6 horas a 60°C. Luego de controlar el curso de la reacción por medio de cromatografía de capa delgada (eluyente: cloruro de metileno/metanol 10:1) se realiza la saponificación del éster metílico del ejemplo 30a) luego del tiempo de reacción antes mencionado en forma cuantitativa. A los fines de la elaboración se concentra la solución del producto al vacío hasta sequedad y se extrae el residuo que quedó en 250 ml de éster etilacético al calor (aprox. 60° C). A continuación se lava la fase del éster etilacético obtenida de esta manera dos veces con 50 ml por vez de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 15 %, y una vez con 100 ml de agua destilada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / éster etilacético 5:1). Se obtienen 8,40 g (85,7 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 70,94 H 6,22 N 1,84

Obt. : 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) de 1-perfluoroctilsul-fonil-

piperazina (preparada según la DE 19603033), disuelta en una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de cloroformo, se agregan por goteo a 0°C y en una atmósfera de nitrógeno 20,57g (27,0 mmol) del ácido carboxílico obtenido según el ejemplo 50b), disuelto en 50 ml de tetrahidrofurano. A continuación se agrega de a porciones a 0°C un total de 18,0 g (36,60 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroqui-nolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. A los fines de la elaboración se concentra la mezcla de reacción por evaporación al vacío y se cromatografía el aceite extremadamente viscoso que quedó en gel de sílice, utilizando una mezcla de n-hexano / isopropanol (15:1) como sistema de eluyentes. Se obtienen 17,0 g (79,6 % del teórico, respecto de la amina primaria utilizada) del compuesto que figura en el título en forma de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 51,53	H 4,23	N 3,15	F 25,65	S 2,41
Obt. :	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 de etanol se disuelven 15,0 g (11,41 mmol) del compuesto obtenido según el ejemplo 50c) y se mezcla con 1,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20%, C). A continuación se hidrogena la mezcla de reacción a temperatura ambiente en

una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno (aprox. 8 horas). A los fines de la elaboración se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (dos veces con aprox. 100 ml por vez) y se concentra el filtrado etanólico que contiene el producto por evaporación al vacío hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso e incoloro.

Rendimiento: 8,79 g (94,0 % del teórico).

Análisis elemental:

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

e) Complejo de Gd 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-tetraazaciclododecan]-L-serin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

Una suspensión agitada de 5,7 g [9,06 mmol; equivalente a 1,5 equivalentes molares respecto del compuesto utilizado que figura en el título (amina primaria) del ejemplo 50d)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) en 75 ml de dimetilsulfóxido absoluto se mezcla a 70° C con 0,68 g (15,9 mmol) de cloruro de litio. Luego de agitar durante 30 minutos a 70°C se mezcla de

a porciones la solución de reacción ahora clara con un total de 1,83 g (15,9 mmol) de N-hidroxisuccinimida y la mezcla de reacción se mantiene otra hora a 70°C. Luego de enfriar la solución de reacción a 10°C se mezcla con 4,52g (23,85 mmol) de diciclohexilcarbodiimida y la mezcla de reacción se agita otra hora más a 0°C, seguido de 12 horas a 22°C. La solución obtenida de esta manera del éster de N-hidroxisuccinimida del complejo de Gd del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabutil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético se mezcla por goteo ahora a 22°C con una solución de 4,94 g (6,03 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 30d), en 15 ml de dimetilsulfóxido absoluto, y se sigue agitando durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vierte lentamente por goteo la mezcla de reacción a 22°C en una mezcla de solventes, compuesta de 250 ml de acetona y 250 ml de 2-propanol,depositándose completamente el compuesto que figura en el título luego de 12 horas a 10°C como un aceite de color ligeramente amarillento. Se decanta cuidadosamente de la mezcla de eluyentes sobrenadante y se extrae el producto oleoso en 200ml de agua destilada,disolviéndose por completo,de modo que se obtiene una solución acuosa de color ligeramente amarillento del compuesto antes mencionado que figura en el título.A continuación se filtra la solución acuosa del producto primero a través de un filtro de membrana y después se ultrafiltra tres veces,a

los fines de la desalinización y la separación de componentes de bajo peso molecular,a través de una membrana de ultrafiltración YM3 (AMICON®: cut off:3000 Da).A continuación se liofiliza el retentato obtenido de esta manera.

Rendimiento: 8,63 g (80,2 % del teórico, respecto del compuesto utilizado que figura en el título del ejemplo 30d) como liofilizado incoloro con un contenido de agua del 7,65%.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 33,57 H 3,80 N 7,83 F 22,57 Gd 10,99 S 2,24

Obt. : C 33,57 H 3,76 N 7,82 F 22,63 Gd 11,06 S 2,18

Ejemplo 51

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 que figura en el título del ejemplo 21c) en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto se agrega por goteo a temperatura ambiente una solución de 13,3 g (37,2 mmol) O-ß-D-galactopira-nosil-(1-4)-D-glucono-1,5-lactona [Lactobionolactona; obtención según: (a) Williams, T.J.; Plessas, N.R., Goldstein, I. J.Carbohydr.Res. 1978, 67, C1.(b) Kobayashi, K.; Sumitomo, H.; Ina, Y.Polym. J.1985, 17, 567, (c) Hiromi Kitano, Katsuko Sohda, and Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 1995, 6131-134] en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto. La solución

de reacción obtenida de esta manera se agita a continuación durante 14 horas a 40° C. Para la elaboración, se mezcla a temperatura ambiente con 500 ml de 2-propanol absoluto y el precipitado incoloro producido se absorbe con una frita G4 y se lava bien con un total de 250 ml de 2-propanol absoluto. La sustancia sólida obtenida de esta forma se disuelve ahora en 300 ml de agua destilada y se ultrafiltra tres veces en total a través de una membrana de ultrafiltración YM3 (AMICON®; cut off: 3000 Da). Por medio del triple proceso de ultrafiltración se separan tanto los excesos de lactobionolactona como también los componentes posiblemente existentes de bajo peso molecular del producto deseado.El residuo que permaneció en la membrana de ultrafiltración se disuelve luego por completo en 300 ml de agua destilada y se liofiliza.

Rendimiento: 6,51 g (92,7 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua: 10,03 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 38,98	H 4,05	N 4,79	F 27,58	S 2,74
Obt. :	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 de etanol se disuelven 5,0 g (4,27 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 51a), se mezclan con 0,5 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogenan hasta la absorción cuantitativa del hidrógeno a 1 atmósfera de

presión de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava con etanol y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como aceite incoloro y viscoso.

Rendimiento: 4,36 g (98,5 % del teórico).

Análisis elemental

Calc.:	C 34,76	H 3,99	N 5,40	F 31,51	S 3,09
Obt. :	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 respecto del componente de amina utilizado del ejemplo 51b)] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3-azabu-til)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 0,37 g (8,8 mmol) de cloruro de litio anhidro se disuelven con agitación a 40°C en 60ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 1,01g(8,8mmol) de N-hidroxisuccinimida y 3,85g(4,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 31Ab),disuelto en 60ml de dimetilsulfóxido absoluto. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mezcla con 1,82g (8,8 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita

durante 12 horas a temperatura ambiente.La suspensión obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona/2-propanol (1:1) hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título y se extrae el precipitado.El precipitado obtenido de esta manera se extrae luego en 300ml de agua y se filtra de la diciclohexilurea indisoluble.El filtrado se ultrafiltra tres veces a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off:3000 Da).Mediante el proceso de ultrafiltración realizado tres veces se separan tanto los excesos del complejo de Gd como también los componentes posiblemente aún existentes de bajo peso molecular del producto deseado. El residuo que quedó en la membrana de ultrafiltración se disuelve por completo en 500 ml de agua destilada y se liofiliza.

Rendimiento: 4,64 g (70,4 %del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 10,08 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,70 H 4,22 N 7,65 F 19,59 Gd 9,54 S 1,95

Obt. : C 35,77 H 4,17 N 7,71 F 19,61 Gd 9,60 S 1,99

Ejemplo 52

a) 2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxicarbonil-lisina

100 g (356,7 mmol) de 6-N-benciloxicarbonil-lisina se disuelven en una mezcla de 1000 ml de éster etílico del ácido trifluoroacético / 500 ml de etanol y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad y se

cristaliza el residuo a partir de éter diisopropílico.

Rendimiento: 128,9 g (96 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental:

Calc.	C 51,07	H 5,09	F 15,14	N 7,44
Obt. :	C 51,25	H 5,18	F 15,03	N 7,58

b) 2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxicarbonil-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 125 g (332 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52a) y 188,7 g (332 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina, (preparada según la DE 19603033) en 800 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 164,2 g (0,664 mmol) EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente:diclorometano/metanol = 20:1).

Rendimiento: 286 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 36,30	H 2,83	F 41,01	N 6,05	S 3,46
Obt. :	C 36,18	H 2,94	F 40,87	N 5,98	S 3,40

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

En una solución de 280 g (302,2 mmol) del compuesto que

figura en el título del ejemplo 52b) en 2000 ml de etanol, se introduce a 0° C durante una hora gas amoníaco. Se agita a continuación durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío (50° C).

Rendimiento: 243,5 g (97 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.	C 37,60	H 3,28	F 38,89	N 6,75	S 3,86
Obt. :	C 37,15	H 3,33	F 38,78	N 6,68	S 3,81

d) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 50 g (60,20 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52c) y 7,10g (70 mmol) de trietilamina, disuelta en 350 ml de diclorometano, se agrega por goteo a 0°C una solución de 19,93g (70 mmol) de cloruro de ácido 3,6,9, 12,15-pentaoxahexadecanoico [obtenido según Liebigs Ann. Chem.(1980), (6), 852-62] en 50 ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a 0°C. Se agregan 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetona = 15:1).

Rendimiento: 53,7 g (93% del teórico) de un aceite in-

coloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.	C 33,83	H 4,94	F 3,34	N 5,84	S 33,69
Obt. :	C 33,75	H 5,05	F 3,29	N 5,78	S 33,75

e) 2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

50g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52d) se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 6 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 43,0 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 27,68	H 5,01	F 39,17	N 6,79	S 3,89
Obt. :	C 27,60	H 5,13	F 39,09	N 6,68	S 3,81

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

20 g (24,25 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52e), 2,79 g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50mmol) cloruro de litio y 15,27 g (24,25 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentanoico]-1,4,7,10-tetraaza-

ciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 28,21 g (81 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

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

Ejemplo 53

a) 6-N-[3,9-bis(t-butiloxicarbonilmetil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico-bis(t-butiléster)-6-carbonilmetil]-2-N-[3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-lisin-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 20 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52e), 14,88 g (24,08 mmol) bis(éster t-butílico) del ácido 3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico y 2,77 g (24,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelto en 150 ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 8,25g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C,

luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: = diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 31,61 g (91 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc.	C 40,80	H 6,71	F 22,39	N 6,80	S 2,22
Obt. :	C 40,72	H 6,82	F 22,30	N 6,75	S 2,14

b) Sal sódica del complejo de Gd de 6-N-[6-carbonilmetil-3,9-bis(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecandicarboxílico-1-carboxi-11-carboxilato]-2-N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

30 g (20,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 53a) se disuelven en 300 ml de ácido trifluoroacético y se agitan durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de agua y se ajusta a un valor de pH de 2,5 con NaOH acuoso al 10 %. A continuación se agregan 3,77 g (10,4 mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 3 horas a 60° C. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se ajusta el valor del pH en 7,4 con hidróxido de sodio. Se evapora hasta sequedad y se purifica el residuo en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento: 19,18 g (67 % del teórico) de una sustancia sólida incolora y amorfa. Contenido de agua: 9,8 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

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

Ejemplo 54

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

20 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52c) se disuelven en 300 ml de etanol y 4 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 16,77 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 31,04	H 3,04	F 46,38	N 8,04	S 4,60
Obt. :	C 30,97	H 3,15	F 46,31	N 7,98	S 4,51

b) Complejo de Gd de 2,6-N,N'-bis-[1,4,7-tris (metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil-piperazin]-amida (complejo metálico XVI)

10g (14,36 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 54a), 3,34g (29 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,54g (mmol) de cloruro de litio y 18,26g (29mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-

oxo-5-metil-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 12,38g (60mmol) de N,N-diciclohexlcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente.Se vierte la solución en 3000ml de acetona y se agita durante 10 minutos.La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía(gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 19,02 g (69 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,3 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

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

Ejemplo 55

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

A 200 g (1,204 mol) de éster metil-4-hidroxifenilacético, 212 g (2 mol) de carbonato de sodio en 2000 ml de acetona se agregan 233,8 g (1,4 mol) de 2-éster etílico del ácido bromoacético y se mantiene durante 5 horas a reflujo. Se filtra la sustancia sólida y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / éster etilacético = 15:1).

Rendimiento: 288,5 g (95 % del teórico) de un aceite

incoloro.

Análisis elemental

Calc. C 61,90 H 6,39

Obt. : C 61,75 H 6,51

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

A 285 g (1,13 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 55a), disuelto en 2000 ml de tetracloruro de carbono, se agregan 201 g (1,13 mol) de N-bromosuccinimida y 100 mg dibencilperóxido y se hierve durante 8 horas a reflujo. Se enfría en baño de hielo, se filtra la succinimida producida y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetona = 15:1).

Rendimiento: 359,2 g (96 % del teórico) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental

Calc. C 47,28 H 4,57 Br 24,16

Obt. : C 47,19 H 4,71 Br 24,05

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

A 603 g (3,5 mol) de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano en 6000 ml de cloroformo se agregan 350 g (1,057 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 55b) y se agita

durante toda la noche a temperatura ambiente. Se extrae tres veces con 3000 ml de agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se utiliza sin una posterior purificación en la siguiente reacción (3d).

Rendimiento: 448 g (cuantitativo) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc. C 59,70 H 8,11 N 13,26

Obt. : C 59,58 H 8,20 N 13,18

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

445g (1,053 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 55c) y 496g (5,27 mol) de ácido cloroacético se disuelven en 4000 ml de agua. Se ajusta a un valor del pH de 10 con hidróxido de sodio acuoso al 30 %. Se calienta a 70° C y se mantiene el valor del pH en 10 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso al 30 %. Se agita durante 8 horas a 70°C. A continuación se regula a un valor de pH de 13 y se hierve durante 30 minutos a reflujo. La solución se enfría en baño con hielo y se ajusta a un valor del pH de 1 mediante el agregado de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en 4000 ml de metanol y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se filtra del cloruro de sodio precipitado, se evapora el

filtrado hasta sequedad y se purifica el residuo en gel de sílice RP-18(eluyente:gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 403 g (69 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,2 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc.	C 51,98	H 6,18	N 10,10
Obt. :	C 51,80	H 6,31	N 10,01

e) Complejo de Gd de ácido 2-[4-(ácido 3-oxapropiónico)]-fenil-2-[1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-10-il]-acético

A 400g (721,3 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 55d) en 2000 ml de agua se agregan 130,73g (360,65mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C.La solución se filtra y se liofiliza el filtrado.

Rendimiento: 511 g (cuantitativo) de una sustancia sólida amorfa. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

f) Sal disódica del complejo de digadolinio de 2,6-N,N'-bis{2-[4-(3-oxapropionil)-fenil]-2-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-il]-acético]-lisin-[4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

10 g (14,36 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 54a), 3,45 g (30 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,54 g (60 mmol) de cloruro de litio y 21,26 g (30 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 4Be se disuelven con un ligero calentamiento en 250 ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 16,51 g (80 mmol) de N, N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo). Se disuelve en un poco de agua, se regula a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio y se liofiliza.

Rendimiento: 21,02 g (69% del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,2 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

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

Ejemplo 56

a) 2,6-N,N'-bis-[6-carbonilmetil-3,9-bis-(t-butiloxicarbonilmetil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico-bis-(éster-t-butílico)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 10 g (14,36 mmol) del compuesto que

figura en el título del ejemplo 54a), 18,53 g (30 mmol) de bis(éster t-butílico) del ácido 3,9-bis(t-butiloximetilcarbonil-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico y 3,45 g (30 mol) de N-hidroxisuccinimida disuelta en 150 ml de dimetilformida se agregan a 0°C 10,32 g (50 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0°C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorome-tano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 19,60 g (72 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc.	C 49,41	H 6,75	F 17,03	N 7,39	S 1,69
Obt. :	C 49,35	H 6,82	F 16,92	N 7,32	S 1,62

b) Sal sódica del complejo de Gd de 2,6-N,N-bis[6-carbonilmetil-3,9-bis(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecandicarboxí-lico-1-carboxi-11-carboxilato-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

15g (7,91 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 56a) se disuelven en 50 ml de cloroformo y se agregan 200 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en 150 ml de agua. Se agregan 2,87g (7,91 mmol) de óxido de gadolinio y se agi-

ta durante 5 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se regula con hidróxido de sodio 2 N a un valor de pH de 7,4. La solución se evapora al vacío hasta sequedad y se purifica en RP-18 (eluyente:gradiente de agua/etanol/ acetonitrilo).

Rendimiento: 8,11 g (57% del teórico) de una sustancia sólida amorfa incolora. Contenido de agua: 9,6 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

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

Ejemplo 57

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[6-carboxilmetil-3,9-bis(t- butiloxicarbonilmetil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico-bis-(éster-t-butílico)]-lisin-[1(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 20 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52c), 14,88 g (24,08 mmol) de bis(éster t-butílico) del ácido 3,9-bis(t-butiloximetil-car-bonil-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico y 2,88g (25 mol) de N-hidroxisuccinimida disuelta en 100 ml de dimetil-formamida se agregan a 0°C 8,25g (40 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice

(eluyente: dicloro-metano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 27,21 g (79 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc.	C 47,03	H 5,64	F 22,58	N 6,85	S 2,24
Obt. :	C 46,94	H 5,58	F 22,65	N 6,84	S 2,31

b) 2-N-[carbonilmetil-3,9-bis-(t-butiloxicarbonilmetil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico-bis-(éster t-butílico)]-lisin-[1-(4-perlfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

25 g (17,48 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 57a) se disuelven en 350 ml de etanol y se agregan 5g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 22,66 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental

Calc.	C 44,48	H 5,75	F 24,92	N 7,56	S 2,47
Obt. :	C 44,59	H 5,81	F 25,03	N 7,46	S 2,52

c) Complejo de Gd de ε-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[6-carbonilmetil-3,9-bis-(t-butiloxicarbonilmetil)-3,6,9-triazaundecan-1,11-dicarboxílico-bis-(éster t-butílico)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20 g (15,43 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 57b), 1,78 g (15,43 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,48 g (35 mmol) de cloruro de litio y 9,72 g (15,43 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentanoico se disuelven con un ligero calentamiento en 150 ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 5,16g (25 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2500 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 22,94 g (78 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 7,9 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

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

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

d) Sal disódica del complejo de digadolinio de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-2-N-[6-carbonilmetil-3,9-bis(metilcarboxilato)-3,6,9-triazaundecandicarboxílico-carboxi-11-carboxilato-z]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20 g (10,49 mmol) del compuesto que figura en el título

del ejemplo 57c) se disuelven en 200 ml de ácido trifluoroacético. Se agita 60 minutos a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se disuelve en 150 ml de agua. Se agregan 1,90 g (5,25 mmol) de óxido de gadolinio y se agita durante 5 horas a 80°C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se regula con hidróxido de sodio a un valor de pH de 7,4. La solución se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice RP-18.(eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 11,89 g (61 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa incolora. Contenido de agua: 10,2 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 32,97 H 3,47 F 17,39 Gd 16,93 N 9,05 Na 1,24 S 1,73

Obt.: C 32,90 H 3,53 F 17,31 Gd 16,87 N 8,92 Na 1,33 S 1,67

Ejemplo 58

a) Éster t-butílico del ácido 5,6-bis(benciloxi)-3-oxahexanoico

100 g (376,2 mmol) de 1,2-di-O-bencil-glicerina [preparado según la Chem. Phys. Lipids (1987), 43(2), 113-277] y 5 g de bisulfato de tetrabutilamonio se disuelven en una mezcla de 400 ml de tolueno y 200 ml de hidróxido de sodio acuoso al 50 %. A 0° C se agregan por goteo durante 30 minutos 78 g (400 mmol) de éster t-butil-2-bromoacético y se agita a continuación 3 horas a 0° C. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al va-

cío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: N-hexano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 133,4 g (94 % del teórico) de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc. C 71,48 H 7,82

Obt. : C 71,61 H 7,92

b) Ácido 5,6-bis-(benciloxi)-3-oxa-hexanoico

130 g (336,4 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 58a) se disuelven en 200 ml de diclorometano y se agregan a 0° C 100 ml de ácido trifluoroacético. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente y se evapora a continuación hasta sequedad. El residuo se cristaliza a partir de pentano / éter dietílico.

Rendimiento: 102,2 g (92 % del teórico) de una sustancia cerosa.

Análisis elemental:

Calc. C 69,07 H 6,71

Obt. : C 69,19 H 6,82

c) Complejo de Gd de 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[1,4,7-tris (metilcarboxilato)1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluoro-octil-sulfonil)-piperazin]-amida

50g (60,20 m mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52c), 6,93g (60,20 mmol) de N-hidroxisucci-

nimida, 5,09 g (120 mmol) de cloruro de litio y 37,91 g (60,20 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-ilo) se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 20,63 g (100 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 75,53 g (87 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,1 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 37,48 H 3,84 F 22,39 Gd 10,90 N 8,74 S 2,22

Obt. : C 37,39 H 4,02 F 22,29 Gd 10,75 N 8,70 S 2,22

d) Complejo de Gd de 2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

70 g (48,53 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 58c) se disuelven en 500 ml de agua / 100 ml de etanol y se agregan 5 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad

Rendimiento: 63,5 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 9,8 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 37,48 H 3,84 F 22,39 Gd 10,90 N 8,74 S 2,22

Obt. : C 37,39 H 4,03 F 22,31 Gd 10,78 N 8,65 S 2,20

e) Complejo de Gd de 6-N-[5,6-bis-(benciloxi)-3-oxahexanoil]-2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

10 g (7,64 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 58d), 3,30 g (10 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 7b, 0,85 g (20 mmol) de cloruro de litio y 1,15 g (10 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven con un ligero calentamiento en 150 ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 3,10 g (15 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 8 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 2000 ml de acetona y se aísla el precipitado producido. El compuesto que figura en el título se purifica en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 11,14 g (90 % del teórico) de una sustancia incolora amorfa. Contenido de agua: 4,3 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 41,51 H 4,29 F 19,93 N 7,78 Gd 9,70 S 1,98

Obt. : C 41,45 H 4,38 F 19,84 N 7,70 Gd 9,58 S 1,90

f) Complejo de Gd de 6-N-(5,6,-dihidroxi-3-oxahexanoil)-2-N-[1,4,7-tris-metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il))-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

10g (6,17 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 58e) se disuelven en 200 ml de etanol y se agregan 3 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 8,89 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 3,1 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 35,03 H 3,99 F 22,42 Gd 10,92 N 8,75 S 2,23

Obt. : C 34,95 H 4,12 F 22,30 Gd 10,78 N 8,71 S 2,18

Ejemplo 59

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[5,6-bis(benciloxi)-3-oxa-hexanoil]-lisin-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 20 g (24,08 mmol) del compuesto que figu-ra en el título del ejemplo 52c), 9,91 g (30 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 7b y 3,45 g (30 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelto en 100 ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 9,28 g (45 mmol) de N,N-diciclo-hexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C, luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío

hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 24,50 g (89 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.	C 47,29	H 4,14	F 28,26	N 4,90	S 2,81
Obt. :	C 47,14	H 4,26	F 28,17	N 4,91	S 2,69

b) 2-N-(5,6-dihidroxi-3-oxahexanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20 g (17,5 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52d) se disuelven en 300 ml de etanol y se agregan 5 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 17,65 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 44,05	H 4,10	F 32,02	N 5,55	S 3,18
Obt. :	C 43,96	H 4,21	F 31,94	N 5,48	S 3,24

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

15 g (14,87 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 59b) 1,73 g (15 mmol) de N-hidroxisuccinimida,

1,27 g (30 mmol) de cloruro de litio y 9,48 g (15 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentanoico se disuelven con un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 5,16 g (25 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1500 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida producida se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 19,28 g (80 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 10,3 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 41,51 H 4,29 F 19,93 Gd 9,70 N 7,78 S 1,98

Obt. : C 41,37 H 4,40 F 19,88 Gd 9,58 N 7,67 S 1,85

Ejemplo 60

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[2,6-N,N~-bis(benciloxicarbonil)-lisil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52c) y 2,53 g (25 mmol) de trietilamina se disuelven en 200 ml de tetrahidrofurano (THF) y se agregan 14,46 g (27 mmol) de éster di-N,N'-Z-lisinparanitrofenólico. Se agita durante 5 horas a 50° C. Se evapora al vacío hasta

sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 28,07 g (95 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 46,99	H 4,19	F 26,32	N 6,85	S 2,61
Obt. :	C 47,08	H 4,32	F 26,21	N 6,75	S 2,54

b) Tribromhidrato de 2-N-(lisil)-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida

A 25 g (20,37 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 60a) se agregan 100 ml de ácido bomhídrico en ácido acético glacial (48 %) y se agita durante 2 horas a 40°C. Se enfría a 0°C,se agregan por goteo 1500 ml de éster dietílico y se filtra la sustancia sólida producida. Luego de secar al vacío (60°C) se obtienen 21,52g (99 % del teórico) de una sustancia sólida cristalina de color ligeramente amarillo.

Análisis elemental:

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

c) Complejo de trigadolinio de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N]-2,6-N,N'-bis[1,4,7-tris-metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfo-

nil)-piperazin]-amida

31,49 g (50 mmol) de complejo de Gd del ácido 1,4,7-tris(me-tilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-)5-il)-pentanoico, 6,91 g (60 mmol) de N-hidroxisuccinimida y 4,24 g (100 mmol) de cloruro de litio se disuelven en 350 ml de dimetilsulfóxido calentando ligeramente.A 10°C se agregan 16,51 g (80 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 10° C. A esta mezcla se agregan 10 g (9,37 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 60b) y 3,03 g (30 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a 60° C. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte la mezcla en 3000 ml de acetona. El precipitado producido se filtra, se purifica en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 16,7 g (67 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 7,9 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 36,58 H 4,43 F 12,14 Gd 17,74 N 11,06 S 1,14

Obt. : C 36,47 H 4,54 F 12,03 Gd 17,65 N 10,95 S 1,21

Ejemplo 61

a) 1,7-bis-(benciloxicarbonil)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

A 18,13 g (68,1 mmol) de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico y 30 g (68,1 mmol) de 1,7 di-Z-cicleno preparado según Z.Kovacs y A.D.Sherry, J.Chem.Soc.Chem.Commun. (1995),

2, 185, en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 24,73 g (100 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 19,13 g (42 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc. C 61,03 H 7,61 N 8,13

Obt. : C 60,92 H 7,75 N 8,04

b) 1,7-bis-(benciloxicarbonil)-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-10-(2H,2H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoil)-1,4, 7,10-tetraazaciclododecano

A 18 g (26,91 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 61a) y 14,05 g (26,91 mmol) de ácido 2H, 2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico, preparado según la DE 19603033, en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 12,36 g (50 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 21,51 g (67% del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental

Calc. C 47,32 H 4,82 F 27,07 N 4,70

Obt. : C 47,26 H 5,01 F 26,94 N 4,59

c) 1-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-7-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

20 g (16,77 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52d) se disuelven en 200 ml de etanol y se agregan 2,5 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 15,5 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental

Calc. C 40,27 H 4,90 F 34,93 N 6,06

Obt. : C 40,15 H 4, 99 F 34, 87 N 5, 94

d) Complejo de Gd de 1,7-bis(1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-1, 4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-10-(2H,2H,4H,4H,5H,5H,-3-oxaperfluorotridecanoil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano

15 g (16,22 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 61c), 4,60 g (40 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 3,39 g (80 mmol) de cloruro de litio y 25,19 g (40 mmol) de complejo de Gd de ácido 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)pentanoico se disuelven con un ligero

calentamiento en 300 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 24,73 g (100 mmol) de EEDQ y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 19,86 g (57 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,3 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc.	C 38,58	H 4,74	F 15,04	Gd 14,64	N 9,13
Obt. :	C 38,47	H 4,91	F 14,95	Gd 14,57	N 9,04

Ejemplo 62

a) 1-[(4-perfluorooctisulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3,5-dinitrobenzoico

A 20 g (35,2 mmol) y 8,1 g (80 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano, se agrega por goteo a 0°C una solución de 8,76g(38 mmol) de cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo en 55 ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a 0°C.Se agregan 200ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente.La fase orgánica se separa,se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad.El residuo se cromatografía en gel de sílice(eluyente:diclorometano/acetona = 15:1).

Rendimiento: 24,96 g (93 % del teórico) de una sustan-

cia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 29,35	H 1,45	F 42,37	N 7,35	S 4,21
Obt. :	C 29,28	H 1,61	F 42,15	N 7,25	S 4,15

b) [1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3,5-diaminobenzoico

20 g (26,23 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 62a) se disuelven en 400 ml de etanol y se agregan 6 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 18,43 g (cuantitativo) de una sustancia sólida color crema.

Análisis elemental:

Calc.	C 32,49	H 2,15	F 45,98	N 7,98	S 4,57
Obt. :	C 32,29	H 2,35	F 45,69	N 7,81	S 4,40

c) Complejo de Gd de [1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida del ácido 3,5-N,N'-bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-)]-benzoico

10 g (14,24 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 62b), 3,45 g (30 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,54 g (60 mol) de cloruro de litio y 18,89 g (30 mmol) de complejo de Gd del ácido 1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-pentanoico se disuelven con un

ligero calentamiento en 200ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 10,32g(50 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente.Se vierte la solución en 2000ml de acetona y se agita durante 10 minutos.La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 19,74 g (72 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,8 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 35,55 H 3,72 F 16,77 Gd 16,33 N 10,18 S 1,67

Obt. : C 35,48 H 3,84 F 16,58 Gd 16,24 N 10,07 S 1,58

Ejemplo 63

a) Éster t-butílico del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecancarboxílico

25,0 g (53,8 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-decanol [puede obtenerse comercialmente de la empresa Lancaster] se disuelven en 250 ml de tolueno absoluto y se mezclan a temperatura ambiente con una cantidad catalítica (aprox. 0,75 g) de bisulfato de tetra-n-butil-amonio. A continuación se agrega a 0° C un total de 7,55 g (134,6 mmol; 2,5 eq. respecto del componente alcohólico utilizado) de hidróxido de potasio en polvo fino, seguido de 15,73g (80,7 mmol; 1,5 eq. respecto del componente alcohólico utilizado) de éster terbutílico del ácido bromacético y se agita otras 2 horas a

0°C. La solución de reacción obtenida de esta manera se agita durante 12 h a temperatura ambiente y a los fines de la elaboración se mezcla con un total de 500 ml de éster etilacético y 250 ml de agua. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el solvente se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano (1:10) como eluyente.

Rendimiento: 26,3 g (84,6 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,23	H 2,61	F 55,85
Obt. :	C 33,29	H 2,61	F 55,90

b) Ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecancarboxílico

20,0 g (34,58 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 63a) se suspenden en 200 ml de una mezcla compuesta de metanol e hidróxido de sodio 0,5 molar en una relación de 2:1 agitando a temperatura ambiente y a continuación se calienta 60° C. Luego de un tiempo de reacción de 12 h a 60° C, la mezcla de reacción ahora clara se neutraliza mezclándola con resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite® IR 120, se extrae del intercambiador y

el filtrado metanólico-acuoso obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo amorfo-oleoso obtenido se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / n-hexano (1:3) como eluyente.

Rendimiento: 16,0 g (88,6 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 27,60 H 1,35 F 61,85

Obt. : C 27,58 H 1,36 F 61,90

c) Complejo de digadolinio de 1,7-bis{[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan}-dietilentriamina

2,48 g [(3,94 mmol); 2,05 equivalentes molares respecto de la dietilentriamina utilizada] del complejo de gadolinio del ácido 10-(4-carboxi-1-metil-2-oxo-3- azabutil)-1,4,7,10-te-traazaciclododecan-1,4,7-triacético descripto en la solicitud de patente DE 197 28 954 C1 en el ejemplo 31h) y 167 mg de cloruro de litio anhidro (3,94 mmol) se disuelven agitando a 40°C en 40 ml de dimetilsulfóxido absoluto y se mezclan a esta temperatura con un total de 453 mg (3,94 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción obtenida de esta manera se mezcla con 814mg (3,946 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La

suspensión obtenida del éster activado se mezcla a continuación con 198,3 mg (1,92 mmol) de dietilentriamina, disuelta en 5 ml de dimetilsulfóxido absoluto, y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. A los fines de la elaboración, la mezcla de reacción se mezcla con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de la diciclohexilurea indisoluble y el filtrado se desaliniza a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 1,85 g (72,7 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 3,89 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 38,03	H 5,24	N 13,73	Gd 23,71
Obt. :	C 37,98	H 5,20	N 13,69	Gd 23,78

d) Complejo de digadolinio de 1,7-bis{[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il-pentanoil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan)-4-(3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoil)-dietilentriamina

En una solución de 3,23 g (2,44 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 63c), en una mezcla de 30 ml de dimetilsulfóxido y 3 ml de tetrahidrofurano, se agregan por goteo a 50°C y en una atmósfera de nitrógeno 1,27 g

(2,44 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 63b), disuelto en una mezcla de 15 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se agregan de a porciones a 0°C un total de 1,80 g (3,66 mmol) de EEDQ [2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina] y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción obtenida se mezcla a continuación con suficiente acetona hasta la completa precipitación del compuesto antes mencionado que figura en el título, se extrae el precipitado, se seca, se extrae en agua, se filtra de componentes indisolubles y el filtrado se ultrafiltra a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da), lo cual sirve tanto para la desalinización completa, como también para la purificación del compuesto que figura en el título de componentes de bajo peso molecular. A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 3,54 g (79,4 % del teórico) como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,87 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 35,43	H 4,07	N 9,95	F 17,64	Gd 17,18
Obt. :	C 35,42	H 4,01	N 9,89	F 17,67	Gd 17,18

Ejemplo 64

a) 2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisina

100,0 g (356,7 mmol) de 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina se disuelven en una mezcla de 1000 ml de éster etílico del

ácido trifluoroacético y 500 ml de etanol y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad y se cristaliza el residuo a partir de éter diisopropílico.

Rendimiento: 128,9 g (96 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro. Punto de fusión: 98,5° C.

Análisis elemental

Calc.:	C 51,07	H 5,09	N 7,44	F 15,14
Obt. :	C 51,25	H 5,18	N 7,58	F 15,03

b) 2-N-trifluoroacetil-6-N-benciloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 125,0 g (332,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52a) y 188,7 g (332,0 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonilpiperazina (preparada según la DE 19603033) en 750 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0°C 164,2 g (0,664 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 286,0 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Punto de fusión: 92° C.

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,30	H 2,83	N 6,05	F 41,01	S 3,46
Obt. :	C 36,18	H 2,94	N 5,98	F 40,87	S 3,40

c) 6-N-benciloxicarbonil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfo-

nil)-piperazin]-amida

En una solución de 280,0 g (302,2mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52b) en 2000 ml de etanol, se introduce gas amoníaco a 0° C durante una hora. Se agita a continuación durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío a 50° C.

Rendimiento: 243,5 g (97,0 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,60	H 3,28	N 6,75	F 38,89	S 3,86
Obt. :	C 37,55	H 3,33	N 6,68	F 38,78	S 3,81

d) L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En 1000 ml de etanol se disuelven 200,0 g (240,8 mmol) del compuesto preparado en el ejemplo 64c), se mezclan con 5,0 g de catalizador de Pearlman (Pd 20 %, C) y se hidrogena a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) hasta que ya no se observa ninguna absorción de hidrógeno. Se absorbe del catalizador, se lava muy bien con etanol (tres veces con aprox. 100 ml por vez) y se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El compuesto que figura en el título se obtiene como un aceite altamente viscoso y de color amarillento.

Rendimiento: 162,5 g (96,9 % del teórico).

Análisis elemental:

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

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

e) 6N-2N-bis-(4-[2,3-bis-(N,N-bis(t-butiloxicarbonilmetil)-amino)-propil]-fenil)-3-oxa-propionil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

5,25 g (7,72 mmol) del ácido 4-[2,3-bis-(N,N-bis(t-butiloxicarbonilmetil)-amino)-propil]-fenil)-3-oxa-propiónico y 781,0 mg (7,72 mmol) de trietilamina se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno. A -15° C se agrega por goteo una solución de 1,16 g (8,5 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 10 ml de cloruro de metilo a lo largo de 5 minutos y se agita otros 20 minutos a -15°C. A continuación se enfría la solución a -25° C y se agrega por goteo una solución, compuesta de 2,68g (3,86 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 64d) y 2,12g (21,0 mmol) de trietilamina, en 70 ml de tetrahidrofurano a lo largo de 30 minutos y a continuación se agita otros 30 minutos a -15° C y luego durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se extrae el solvente al vacío y el residuo oleoso que quedó se extrae en 250 ml de cloroformo. Se extrae la fase de cloroformo dos veces con 100 ml por vez de una solución acuosa de cloruro de amonio al 10 %, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno / etanol = 20:1).

Rendimiento: 5,37 g (68,8 % del teórico) de un aceite incoloro y muy viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 52,27	H 6,43	N 5,54	F 15,97	S 1,59
Obt. :	C 52,22	H 6,51	N 5,49	F 15,99	S 1,63

f) Sal octasódica de 6N-2N-bis-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(metilcarboxilato)-amino)-propil]-fenil}-3-oxa-propionil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

5,0 g (2,47 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 64e) se disuelven en 60 ml de diclorometano absoluto. A continuación se mezcla por goteo a 0° C con un total de 75 ml de ácido trifluoroacético. Luego de un tiempo de reacción de 12 horas a temperatura ambiente se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. El residuo que quedó se mezcla con 100 ml de agua y se retira nuevamente al vacío hasta sequedad. El residuo obtenido de esta manera se disuelve en 200 ml de agua destilada y la solución acuosa del producto del compuesto antes mencionado que figura en el título se extrae dos veces con 60 ml por vez de éter dietílico. La solución acuosa del producto resultante se completa mezclando con agua hasta un volumen total de 300 ml de componente, se filtra de componentes indisolubles y el filtrado se ultrafiltra a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da), lo cual sirve para la desalinización completa, como también para la purificación del

compuesto que figura en el título de componentes de bajo peso molecular. El retentato se completa mezclando con agua hasta un volumen total de 200 ml y a continuación se ajusta el pH de esta solución a un valor de 10,0 con hidróxido de sodio al 15 %. Después, la solución del producto básica y acuosa se liofiliza. Se obtienen 4,0 g (92,8 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de la sal octasódica del liofilizado amorfo. Contenido de agua: 5,37 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):
Calc.: C 38,46 H 3,28 N 6,41 F 18,47 S 1,83 Na 10,52
Obt. : C 38,42 H 3,31 N 6,39 F 18,51 S 1,87 Na 10,38
g) Sal tetrasódica del complejo de manganeso de 6N-2N-bis-{4-[2,3-bis-(N,N-bis(carboximetil)-amino)-propil]-fenil)-3-oxa-propionil-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

1,94 g (1,11 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 64f) se disuelven en 100 ml de agua destilada y la solución resultante se lleva a un valor de pH de 4,0 mezclando con ácido clorhídrico acuoso 1 molar. A 80°C se mezcla de a porciones con 0,25g (2,22 mmol) de carbonato de manganeso II.A continuación,la solución de reacción obtenida de esta manera se hierve durante 5 horas a reflujo. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente se ajusta el valor del pH de la solución acuosa del producto en 7,2 agitando vigorosamente y mezclando con hidróxido de sodio 1 N y se desaliniza

a través de una membrana de ultrafiltración AMICON® YM-3 (cut off: 3000 Da) y se purifica de componentes de bajo peso molecular.A continuación se liofiliza el retentato.

Rendimiento: 1,80 g (92,0 % del teórico) del compuesto que figura en el título como liofilizado incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,28 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 38,07 H 3,25 F 18,28 Mn 6,22 N 6,34 Na 5,20 S 1,81

Obt. : C 38,01 H 3,29 F 18,29 Mn 6,21 N 6,36 Na 5,28 S 1,78

Ejemplo 65

a) 6-N-(benciloxicarbonil)-2-N-[(N-pteroil)-L-glutaminil]-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20 g (45,31 mmol) de ácido fólico se disuelven en 300 ml de dimetilsulfóxido y se agregan a 10° C 9,49 g (46 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. A esta mezcla se agregan 29,1 g (35 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 52c) y 20 ml de piridina y se agita durante 3 horas a 50° C. Se enfría a temperatura ambiente y se agrega una mezcla de 1500 ml de éter dietílico / 1500 ml de acetona. El precipitado producido se filtra y se purifica en (RP-18) (eluyente = gradiente de agua / etanol / tetrahidrofurano).

Rendimiento: 21,59 g (38 % del teórico) de una sustan-

cia sólida amarilla. Contenido de agua: 2,1 %.

Análisis elemental: (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 43,10 H 3,54 F 25,76 N 11,29 S 2,56

Obt. : C 43,02 H 3,62 F 25,68 N 11,21 S 2,48

b) 2-N-[(N-pteroil)-L-glutaminil]-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)piperazin]-amida

A 20 g (15,95 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 65a) se agregan 200 ml de ácido bromhídrico en ácido acético glacial (48 %) y se agita durante 2 horas a 40° C. Se enfría a 0° C, se agrega por goteo 2000 ml de éter dietílico y se filtra la sustancia sólida producida. Luego de secar al vacío (60° C) se obtienen 18,96 g (99 % del teórico) de una sustancia sólida cristalina de color amarillo.

Análisis elemental:

Calc. C 37,01 H 3,27 Br 6,65 F 26,90 N 12,83 S 2,67

Obt. : C 36,91 H 3,42 Br 6,31 F 29,75 N 12,72 S 2,56

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4oxo-5-metil-5-il]-2-N-[(N-pteroil]-L-glutaminil]-lisin-[1-(4-perfluo-rooctilsulfonil)-piperazin]-amida

0,92 g (8 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 0,68 g (16 mol) de cloruro de litio y 5,04 g (8 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato-10-(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)-1,4,7-10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 80 ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se

agregan 2,06g (10 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante 3 horas a temperatura ambiente. A esta solución de reacción se agregan 5 g (4,16 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 65b) y 10 ml de piridina, se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo). Se disuelve en un poco de agua, se ajusta el valor del pH en 7,4 con hidróxido de sodio y se liofiliza.

Rendimiento: 3,87 g (53 % del teórico) de una sustancia sólida de color amarillo. Contenido de agua: 5,8 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc. C 38,36 H 3,74 F 18,42 Gd 8,97 N 12,78 Na 1,31 S 1,83

Obt.: C 38,28 H 3,85 F 18,33 Gd 8,85 N 12,69 Na 1,42 S 1,75

Ejemplo 66

a) N-(2,3-dihidroxipropil)-amida del ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa)-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se vierte por goteo a 0° C en una solución de 5,47 g (60

mmol) de 2,3-dihidroxipropilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 15:1).

Rendimiento: 29,70 g (87 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 30,32	H 2,20	N 2,36	F 54,35
Obt. :	C 30,12	H 2,41	N 2,18	F 54,15

b) N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecil)-amina

30 g (48,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 66a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 50 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 300 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 60° C. Se concentra al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se ex-

trae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 15:1).

Rendimiento: 24,07 g (85 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 31,05	H 2,61	N 2,41	F 55,66
Obt. :	C 31,91	H 2,78	N 2,33	F 55,47

c) Complejo de Gd de N-(2,3-dihidroxipropil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H,5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amid]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-ilo)

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60° C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 9,21 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 66b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g(30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad

de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/ agua).

Rendimiento: 16,09 g (85 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 6,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,26	H 3,64	N 7,05	F 27,10	Gd 13,19
Obt. :	C 34,12	H 3,83	N 6,91	F 26,88	Gd 12,93

Ejemplo 67

Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaci-clododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio y 3,66 g (31,76 mmol) de N-hidroxisuccinimida se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15° C y se agregan 3,51g (17 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 5 horas a 15°C. Para separar la urea se filtra la solución. Al filtrado se agregan 8,63g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 68b y 5,06 g (50 mmol) de trietilamina y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1500 ml de éter dietílico / 100 ml de acetona y se agita durante 30 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra

y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: gradiente de tetrahidrofurano / acetonitrilo / agua).

Rendimiento: 13,86 g (78 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 9,3 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 33,28	H 3,42	N 7,51	F 28,87	Gd 14,05
Obt. :	C 33,12	H 3,61	N 7,37	F 28,69	Gd 13,89

Ejemplo 68

a) Amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de diclorometano. Luego se introduce gas amoníaco en la solución durante aprox. 2 horas a 0°C. Se agita durante 4 horas a 0°C, a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 20:1).

Rendimiento: 27,85 g (93 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 27,66 H 1,55 N 2,69 F 61,97

Obt. : C 27,49 H 1,72 N 2,54 F 61,81

b) Clorhidrato de 1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecilamina

27 g (51,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 68a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 400 ml de etanol / 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 60° C. Se evapora al vacío hasta sequedad y se recristaliza el residuo de poca cantidad a partir de etanol/éter dietílico.

Rendimiento: 26,75 g (95 % del teórico) de una sustancia sólida cristalina incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 26,51 H 2,04 N 2,58 F 59,41 Cl 6,52

Obt. : C 26,37 H 2,21 N 2,46 F 59,25 Cl 6,38

c) N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amida del ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoico

A 26,5 g (48,74 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 68b y 14,8 g (146,2 mmol) de trietilamina, disuelta en 300 ml de diclorometano, se agregan a 0° C

14,24g (50 mmol) de cloruro del ácido 3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecanoico y se agita durante 3 horas a 0° C. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 30 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona: 20:1).

Rendimiento: 32,03 g (87 % del teórico) de un aceite incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 36,57 H 4,00 N 1,85 F 42,75

Obt. : C 36,46 H 4,12 N 1,76 F 42,53

d) N-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amida

31 g (41,03 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 68c se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 25 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 8 horas a 40° C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases

orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2 propanol = 15:1).

Rendimiento: 27,68 g (91 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,26	H 4,35	N 1,89	F 43,56
Obt. :	C 37,11	H 4,51	N 1,73	F 43,41

e) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,12,15-penta-oxa)-hexadexil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1,4,7-triacético y 1,35 g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100 ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 11,77 g (15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 68d. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200 ml de acetona/ 1300 ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofurano/acetonitrilo/ agua).

Rendimiento: 18,05 g (84 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 6,2 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 37,28	H 4,47	N 6,21	F 23,87	Gd 11,62
Obt. :	C 37,11	H 4,61	N 6,03	F 23,64	Gd 11,42

Ejemplo 69

a) N-(5-hidroxi-3-oxa-pentil)-amida del ácido 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 30 g (57,45 mmol) de 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecanoico en 300 ml de diclorometano se agregan 8,90 g (70 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de diclorometano y se agrega por goteo a 0°C a una solución de 6,25 g (60 mmol) de 5-hidroxi-3-oxa-pentilamina y 6,07 g (60 mmol) de trietilamina, disuelta en 200 ml de diclorometano. Se agita durante 3 horas a 0°C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se agregan 300 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien durante 15 minutos. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 15:1).

Rendimiento: 32,20 g (92 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 31,54 H 2,65 N 2,30 F 53,01

Obt. : C 31,61 H 2,84 N 2,14 F 52,85

b) N-(5-hidroxi-3-oxa-pentil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluorotridecil)-amina

30 g (49,24 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 69a se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 31 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en tetrahidrofurano). Se mantiene durante 16 horas a reflujo. Se enfría a 0°C y se agregan por goteo 200 ml de metanol, a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol / 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 % y se agita durante 10 horas a 50° C. Se concentra al vacío hasta sequedad, se extrae el residuo en 300 ml de hidróxido de sodio acuoso al 5 % y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / 2-propanol = 20:1).

Rendimiento: 26,09 g (89 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 32,28 H 3,05 N 2,35 F 54,25

Obt. : C 32,12 H 3,21 N 2,18 F 54,09

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(5-hidroxi-3-oxa-

pentil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluoro-tridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

10 g (15,88 mmol) del complejo de gadolinio del ácido 10-[1-(carboximetilcarboamoil)-etil]-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-1,4,7-triacético y 1,35g (31,76 mmol) de cloruro de litio se disuelven a 60°C en 100ml de dimetilsulfóxido. Se enfría a 15°C y se agregan 9,45g(15,88 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 69b. Se agita durante 10 minutos y luego se agregan 7,42g (30 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina. Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente.Se vierte la solución en una mezcla de 200ml de acetona/1300ml de éter dietílico y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente.Se filtra el precipitado producido,se lo disuelve en una mezcla de poca cantidad de etanol/agua y se cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente:gradiente de tetrahidrofura-no/acetonitrilo/agua).

Rendimiento: 16,10 g (84 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro. Contenido de agua: 5,7 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:	C 34,83	H 3,84	N 6,96	F 26,76	Gd 13,03
Obt. :	C 34,65	H 3,96	N 6,84	F 26,62	Gd 12,91

Ejemplo 70

a) 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-α,ß-D-manopiranosa

De manera análoga a la descripta en la literatura [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, págs. 211-215, (1963)], la transformación de 150 g (832,5 mmol) de α,ß-D-manopiranosa con una mezcla de 1500 ml de piridina absoluta y 1500 ml de anhídrido de ácido acético suministra luego de la elaboración 315g (96,7 %) del compuesto antes mencionado que figura en el título como producto crudo en forma de un aceite viscoso e incoloro. Por imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título obtenido de esta manera se pudo determinar la relación α respecto de ß de ambos anómeros con 4:1. Para realizar los siguientes pasos de reacción puede dejarse de lado una separación de los anómeros α,ß del compuesto antes mencionado que figura en el título.

Análisis elemental:

Calc.: C 49,21 H 5,68

Obt. : C 49,12 H 5,78

b) 6-[éster etílico del ácido 1-O-α-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-manopiranosil)-hexánico]

De manera análoga a la descripta en la literatura para la síntesis de arilglicopiranósidos[J.Conchie y G.A.Levvy en Methods in Carbohydrate Chemistry (R.L.Whistler,M.L.Wolfrom and J.N.BeMiller,Eds.),Academic Press, New York, Vol.II, 90, págs.345-347,(1963)],la transformación de 156,2 g (400 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 70a como

mezcla de α,ß-anómeros con 67 l de (400 mmol) de éster etílico del ácido-6-hidroxi-hexanoico y 60,8ml de (520 mmol) de cloruro de estaño IV en un total de 600ml de 1,2-diclo-roetano luego de la elaboración por cromatografía en columna (eluyente: hexano/éster etilacético 2:1) produce la formación de 100,05 (51 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y viscoso. Por imagen espectroscópica ^{1}H-NMR- del compuesto que figura en el título obtenido de esta manera se pudo mostrar que en el caso del del compuesto antes mencionado que figura en el título se trata exclusivamente del α-anómero puro.

Análisis elemental:

Calc.: C 52,94 H 6,77

Obt. : C 52,80 H 6,78

c) Ácido 6-[1-O-α-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-manopiranosil)-hexanoico

Una suspensión agitada de 141,0 g (289 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 70b en 200 ml de dioxano se mezcla de a porciones a temperatura ambiente agitando vigorosamente al mismo tiempo con un total de 238,5 g (4,26 mol) de hidróxido de potasio en polvo fino. Para elevar la capacidad de agitación, la mezcla de reacción se mezcla con otros 200 ml de dioxano y la suspensión obtenida de esa manera se calienta a posteriori hasta el punto de ebullición y a esta temperatura se mezcla por goteo con un to-

tal de 372 ml (3,128 mol) de bromuro de bencilo durante un período de dos horas. Luego de un tiempo de reacción de 4 horas a 110°C seguido de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente a los fines de la elaboración en un total de 2,5 litros de agua helada y luego la fase acuosa se extrae completamente con éter dietílico. Luego de lavar la fase del éster obtenida de esta manera y de secar la misma sobre sulfato de sodio,se extrae de la sal y el éter dietílico se extrae al vacío.El bromuro de bencilo en exceso se destila a continuación cuantitativamente de la mezcla de reacción al vacío de la bomba de aceite a una temperatura del baño de aceite de 186°C.El residuo resinoso-oleoso obtenido de esta manera se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano (1:10) como eluyente.

Rendimiento: 172,2, g (91,0 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y extremadamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 75,68 H 7,16

Obt. : C 75,79 H 7,04

d) N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 6-[1-O-α-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-manopiranosil)-hexanoico

En 1200 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 100 g (134 mmol) del ácido descripto en el ejemplo 70c y 13,5 g

(134 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar hasta -15° C se agrega lentamente por goteo agitando una solución de 18,45 g (135 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 200 ml de tetrahidrofurano seco, no superando la temperatura interna de -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C se agrega por goteo una solución de 165,5g (134 mmol) de 1-amino-1H,1H,2H,2H-perfluorodecano y 13,5g (134 mmol) de trietilamina en 250 ml de tetrahidrofurano seco a -20°C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15°C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 300 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 400 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 500 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano / hexano / 2-propanol (10:5:1) como eluyente.

Rendimiento: 143,8 g (86,9 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15
Obt. :	C 57,30	H 5,44	N 1,01	F 26,25

e) N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 6-[1-O-α-D-manopiranosil)-hexanoico

40,0 g (32,38 mmol) del compuesto que figura en el tí-

tulo del ejemplo 70d se disuelven en 750 ml de 2-propanol y se mezclan con 2,0g de catalizador de paladio (10% Pd/C). La mezcla de reacción se hidrogena durante 12 horas a 22°C y a 1 atmósfera de presión de hidrógeno.A continuación se filtra del catalizador y se concentra el filtrado por evaporación hasta sequedad.El residuo que quedó se extrae en 300 ml de dimetilsulfóxido y de la solución del producto obtenida de esta manera se obtiene mezclando con un total de 1000 ml de éter dietílico,luego de absorber la sustancia sólida precipitada,21,52g(88,0% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como un polvo incoloro y cristalino con el punto de fusión con descomposición de 88,5°C.

Análisis elemental

Calc.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
Obt. :	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Preparación de una formulación del complejo metálico I y N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida del ácido 6-[1-O-α-D-manopiranosil)-hexanoico

A 35 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol / L) disuelta en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$) se agregan 3,17 g (4,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 70e y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 98 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución

se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y se trasvasa el filtrado a frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 71

a) 1-O-α-D-[(1-perfluoroctilsulfonilpiperazin-4-carbonil)-pentil-5]-2,3,4,6-tetra-O-bencil-manopiranosa

En 800 ml de una mezcla de tetrahidrofurano / acetonitrilo (relación de la mezcla 7:3) se disuelven 74,59 g (100 mmol) del ácido descripto en el ejemplo 71c y 10,11 g (100 mmol) de trietilamina. A continuación se mezcla por goteo a temperatura ambiente con 500 ml de una solución de tetrahidrofurano de 58,0 g (102,0 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina; 10,11 g (100 mmol) de trietilamina y 16,84 g (110 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol. La solución de reacción obtenida de esta manera se mezcla a -5°C con una solución de 22,7 g (110 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano, y a continuación se agita a -5°C durante otras dos horas más. Luego de derretir la solución de reacción a temperatura ambiente, se agita durante otras 12 horas, se filtra de la diciclohexilurea producida y el filtrado se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 600 ml de éster eti-

lacético y se lava dos veces con 300 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 300 ml por vez de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano / acetona / 2-propanol (16:2:1) como eluyente.

Rendimiento: 113,01 g (79,8 % del teórico) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80
Obt. :	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

b) 1-O-α-D-[(1-perfluoroctilsulfonil-piperazin-4-carbonil)-pentil-5]-manopiranosa

50 g (35,30 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 71a se disuelven en una mezcla compuesta de 500 ml de 2-propanol y 50 ml de agua y 2 g de catalizador de paladio (10 % Pd sobre carbón activado). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 200 ml de metanol y el producto de reacción se deja precipitar mezclando con un total de 800 ml de éter dietílico. Luego de extraer la sustancia sólida de esta manera, se seca al vacío a 50°C.

Rendimiento: 29,51 g (99 % del teórico) de una sustan-

cia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,13	H 3,46	N 3,32	S 3,80	F 38,23
Obt. :	C 34,28	H 3,81	N 3,25	S 3,80	F 38,01

c) Preparación de una formulación del complejo metálico II y 1-O-α-D-[(1-perfluoroctilsulfonil-piperazin-4-carbonil)-pentil-5]-manopiranosa

A 47 ml de una solución del complejo metálico II (250 mmol/L) disuelta en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 %) se agregan 9,92 g (11,75 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 71 b y se calienta durante 10 minutos en el microondas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se trasvasa a frascos-ampolla. Una solución preparada de esta manera puede utilizarse directamente en experimentos biológicos (la concentración es de 250 mmol Gd/L).

Ejemplo 72

a) 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-(tetra-O-bencil)-α,ß-D-glucopiranosa

A una suspensión agitada de 20,16 g (700 mmol; al 80 % en aceite mineral) de hidruro de sodio en 150 ml de dimetilsulfóxido se agrega por goteo a temperatura ambiente un total de 24,0 g (108,5 mmol) de 2-acetamido-2-desoxi-α, ß-D-glucopiranosa, disuelta en 500 ml de dimetilsulfóxido absoluto. A continuación se agita 120 minutos a temperatura am-

biente y luego se vierte por goteo 159,5 g (1,26 mol) de cloruro de bencilo. La solución de reacción obtenida de esta manera se agita a continuación durante otras 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se vierte lentamente en 1,5 litros de agua helada y a continuación se extrae completamente con éter dietílico. Las fases combinadas de éter dietílico se lavan a continuación dos veces con 600 ml por vez de una solución saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 800 ml por vez de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y se retira el solvente al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / hexano (1: 5) como eluyente.

Rendimiento: 48,68 g (73,6 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso e incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 70,92 H 6,45 N 6,89

Obt. : C 71,43 H 6,44 N 7,02

b) 1-O-bencil-3,4,6-tri-O-bencil-2-amino-2-desoxi-α,ß-D-glucopiranosa

30,0 g (49,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 72a se suspenden en una mezcla de 750 ml de metanol y 215 ml de agua y se mezclan por goteo a temperatura ambiente con un total de 440 ml de (49,2 mmol) de una so-

lución acuosa de ácido perclórico 0,112 molar. Tras finalizar con la adición, la mezcla de reacción se agita 10 minùtos a temperatura ambiente y la solución de reacción ahora homogénea obtenida de esta manera se concentra al vacío por evaporación hasta sequedad. Mezclando el residuo oleoso que quedó con una mezcla de partes iguales de hexano y diclorometano, se deja cristalizar. Se extrae el producto de reacción cristalino, se lava con hexano y se seca al vacío a temperatura ambiente.

Rendimiento: 27,08 g (86 % del teórico) del compuesto que figura en el título en forma de su perclorato que existe como compuesto incoloro y cristalino. Punto de fusión: 180,5-181,5°C.

Análisis elemental:

Calc.:	C 63,68	H 5,98	N 2,19	Cl 5,54
Obt. :	C 63,43	H 6,04	N 2,02	Cl 5,71

c) 1,3,4,6-tetra-O-bencil-2-desoxi-2-[acetil-(2-amino-N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-1-α,ß-D-glucopiranosa

En 350 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 20,8 g (35,6 mmol) del ácido 2-[N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético y 3,60 g (35,6 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar la solución de reacción entre -15°C y -20°C, se agrega lentamente por goteo agitando a esta temperatura una solución de 4,92 g (35,6 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 75 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo se-

leccionar la velocidad de goteo de modo tal que no se supere una temperatura interna de -10° C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15° C se agrega lentamente por goteo una solución de 22,78 g (35,6 mmol) del perclorato (compuesto que figura en el título del ejemplo 72b) y 3,60 g (35,6 mmol) de trietilamina, en 100 ml de tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15° C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 250 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 100 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 200 ml de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano (1:5) como eluyente.

Rendimiento: 33,3 g (84,6% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

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

d) 2-desoxi-2-[acetil-(2-amino-N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-1-α,ß-D-glucopiranosa

20,0 g (18,06 mmol) del compuesto que figura en el tí-

tulo del ejemplo 72c se disuelven en 250 ml de 2- propanol y se mezclan con 1,5 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). La mezcla de reacción se hidrogena durante 12 horas a 22° C y 1 atmósfera de presión de hidrógeno. A continuación se filtra del catalizador y se concentra el filtrado por evaporación hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 300 ml de dimetilsulfóxido y de la solución del producto obtenida de esta manera se obtiene, mezclando con 750 ml de una mezcla de partes iguales de éter dietílico y éster etilacético luego de extraer la sustancia sólida precipitada, 12,65 g (93,8 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como polvo incoloro y cristalino. El compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad existe como mezcla de α/ß-anómeros, determinándose la relación respecto de ambos anómeros posibles por imágenes espectroscópicas ^{1}H-NMR en aprox. 1:1,2. En consecuencia, en el caso del compuesto que figura en el título se trata de una mezcla de α/ß-anó-meros de distribución casi igual.Punto de fusión: 132,5-133°C.

Análisis elemental:

Calc.:	C 28,97	H 2,57	N 3,75	F 43,27	S 4,30
Obt. :	C 29,09	H 2,56	N 3,84	F 43,36	S 4,42

e) Preparación de una formulación del complejo metálico XIV y 2-desoxi-2-[acetil-(2-amino-N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-1-α,ß-D-glucopiranosa

A 51 ml de una solución del complejo metálico XIV (300 mmol / L), disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4 / 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$) se agrega una solución de 4,90 g (6,57 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 3d, disuelto en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50° C. La solución se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se completa con agua destilada hasta un total de 153 ml. Se agita durante 10 minutos a 40° C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 73

a) 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-α-D-glucopiranosa

De manera análoga a la descripta para la síntesis del compuesto que figura en el título 70a, la transformación de 100 g (555,0 mmol) de α-D-glucopiranosa con una mezcla de 1000 ml de piridina absoluta y 1000 ml de anhídrido del ácido acético proporciona, luego de la elaboración y la recristalización a partir de etanol acuoso al 95 %, 190,6 g (88,0 %) del compuesto antes mencionado que figura en el título como un compuesto incoloro y cristalino. Por imagen espectroscópica ^1H-NMR del compuesto que figura en el título obtenido de esta manera se pudo determinar la relación de α respecto de ß de ambos anómeros posibles con 98:2. En conse-

cuencia, en el caso del compuesto que figura en el título se trata exclusivamente del anómero de configuración α. Punto de fusión: 110,5°C.

Análisis elemental:

Calc.: C 49,21 H 5,68

Obt. : C 49,24 H 5,68

b) 5-(etoxicarbonil)pentil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranósido

De manera análoga a la descripta en la síntesis del compuesto que figura en el título del ejemplo 70b,la transformación de 130,0g(332,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 4a) con 55,8ml (332,8 mmol) de éster etílico del ácido 6-hidroxi-hexanoico y 50,6ml (520 mmol) de cloruro de estaño IV en 500ml de 1,2-dicloroetano proporciona, luego de la purificación por cromatografía en columna (eluyente hexano/éster etilacético 2:1), 101,85g (62,4 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y viscoso. Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título se pudo deducir unívocamente a través del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 8,8 Hz la presencia de la configuración ß en el centro anómero,que representa la única configuración existente en el centro de anomería. De este modo se pudo obtener el compuesto que figura en el título antes mencionado únicamente en forma del anómero con

configuración ß.

Análisis elemental:

Calc.: C 52,94 H 6,77

Obt. : C 52,77 H 6,70

c) 5-(carboxi)pentil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-glucopiranósido

Una suspensión agitada de 100,0 g (204,96 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 73b en 150 ml de dioxano se mezcla de a porciones a temperatura ambiente y agitando vigorosamente al mismo tiempo con un total de 169,14 g (3,02 mol) de hidróxido de potasio en polvo fino. Para elevar la capacidad de agitación, se mezcla la mezcla de reacción con otros 150 ml de dioxano y la suspensión obtenida de esa manera se calienta hasta el punto de ebullición y se mezcla por goteo a esta temperatura con un total de 264 ml (2,218 mol) de bromuro de bencilo durante un período de dos horas. Luego de un tiempo de reacción de 4 horas a 110°C seguido de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte lentamente a los fines de la elaboración en un total de 2,0 litros de agua helada y a continuación se extrae completamente la fase acuosa con éter dietílico. Luego de lavar la fase del éster obtenida de esta manera y de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio,se extrae de la sal y el éter dietílico se extrae al vacío. A continuación se destila de la mezcla de reacción el bromuro

de bencilo en exceso al vacío de la bomba de aceite en forma cuantitativa a una temperatura del baño de aceite de 180°C. El residuo oleoso que quedó, obtenido de esta manera, se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético/hexano (1:10) como eluyente.

Rendimiento: 128,8 g (84,3 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite incoloro y extremadamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 75, 68 H 7,16

Obt. : C 75,66 H 7,23

d) 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-O-ß-D-[6-hexánico-N-(3-oxa-1H, 1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida]-glucopiranosa

En 825 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 68,5 g (91,79 mmol) del ácido descripto en el ejemplo 73c y 9,25 g (91,79 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar la solución de reacción entre -15°C y -20°C se agrega lentamente por goteo agitando a esta temperatura una solución de 12,64 g (92,5 mmol) de éster isobutílico del ácido clorofórmico en 150 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo seleccionar la velocidad de goteo de modo tal que no se supere una temperatura interna de -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C,se agregan por goteo a continuación una solución de 46,40g(91,79mmol) de 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoro-1-(2-aminoetioxi)-decano y 9,25g(91,79 mmol) de trietilami-

na,como solución en 200 ml de tetrahidrofurano seco a -20°C. Luego de un tiempo de reacción de una hora a -15°C y de dos horas a temperatura ambiente,la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad.El residuo que quedó se absorbe en 250 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 300 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 400 ml de agua.Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío.El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano/hexano/2-propanol (10:5:1) como eluyente.

Rendimiento: 104,7 g (92,4 % del teórico) del compuesto mencionado con anterioridad que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 57,38	H 4,98	N 1,13	F 26,15
Obt. :	C 57,27	H 5,09	N 1,11	F 26,08

e) 1-O-ß-D-[6-hexánico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida]-glucopiranosa

40,0 g (32,38 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 73d se disuelven en 750 ml de 2-propanol y se mezclan con 2,0 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). La mezcla de reacción se hidrogena durante 12 horas a 22° C y 1 atmósfera de presión de hidrógeno. A continuación se filtra del catalizador y se concentra el filtrado por

evaporación hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 300 ml de dimetilsulfóxido y de la solución del producto obtenida de este modo se obtiene, mezclando con un total de 1000 ml de éter dietílico y posterior extracción de la sustancia sólida precipitada, 22,05 g (90,2 % del teórico) del compuesto que figura en el título como polvo incoloro y cristalino con un punto de fusión con descomposición de 122-124°C.

Análisis elemental

Calc.:	C 36,01	H 5,92	N 1,75	F 40,34
Obt. :	C 36,07	H 6,08	N 1,76	F 40,66

f) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 12 de la WO 99/01161 (1,4,7-tris{complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(N-metilcarboxilato)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) y 1-O-ß-D-[6-hexánico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amida]-glucopiranosa

A 37 ml de una solución del 1,4,7-tris{complejo de Gd de 1,4,7-tris(N-metilcarboxilato)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (300 mmol/L) disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de

$CaNa_3DTPA$) se agregan 20,29 g (25,9 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 73e y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 111 ml. Se calienta durante 2 horas a 60°C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 74

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)-α-D-manopiranosa

La transformación de 50 g (128,09 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 70a, que se aplica como mezcla 4:1 respecto de los anómeros α,ß, con una solución de 75,84g (128,1 mmol) de 1-hidroxi-1H,1H,2H,2H-perfluorodecano en 150 ml de 1,2-dicloroetano y un total de 19,47 g (166,53 mmol) de cloruro de estaño IV, descripto análogamente a lo descripto para las síntesis del compuesto que figura en el título de los ejemplos 1b) y 4b),produce luego de la elaboración y la purificación por cromatografía en columna (eluyente: hexano/éster etilacético,2:1) la formación de 74,2g (63,4 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso e incoloro.

Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 1,3 Hz unívocamente la presencia de la configuración α en el centro anómero, que a su vez es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, de modo que, en consecuencia, se pudo obtener el compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad únicamente en forma del anómero de configuración α.

Análisis elemental:

Calc.:	C 44,65	H 2,53	F 35,32
Obt. :	C 44,77	H 2,61	F 35,09

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-α-D-manopiranosa

25 g (27,33 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 74a se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5°C con una cantidad catalítica metanolato de sodio. Luego de un tiempo de reacción de 3 horas a temperatura ambiente, el control de la cromatografía de capa delgada (eluyente: cloroformo / metanol 9:1) del curso de la reacción ya indica una transformación cuantitativa. A los fines de la elaboración se neutraliza la solución de reacción ahora clara mezclándola con resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite IR 120, se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo cristalino obte-

nido se purifica por doble recristalización a partir de etanol. Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = Hz unívocamente la presencia de la configuración α en el centro anómero. La configuración α es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, es decir, la cantidad de anómeros de configuración ß posiblemente formados del compuesto que figura en el título queda por debajo del límite de comprobación de la espectroscopia ^{1}H-NMR. En consecuencia, el compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se obtuvo únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Rendimiento: 16,2 g (94,6 % del teórico) de una sustancia sólida incolora y cristalina. Punto de fusión: 172-174°C con descomposición.

Análisis elemental

Calc.:	C 30,69	H 2,41	F 51,57
Obt. :	C 30,57	H 2,48	F 51,65

c) Preparación de una formulación de complejo metálico II y 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-α-D-manopiranosa

A 50 ml de una solución del complejo metálico II (150 mmol/L), disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4 / 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agrega una solución de 2,01 g (3,21 mmol) del compuesto que figura en el

título del ejemplo 74b, disuelto en 200 ml de etanol y se agita durante 2 horas a 50° C. La solución se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se completa con agua destilada hasta un total de 75 ml. Se agita durante 10 minutos a 40° C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 75

a) 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorododecil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosa

La transformación de 35g (89,66 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 70a,que se aplica como mezcla 4:1 respecto de los anómeros α,ß, con una solución de 50,60g (89,7mmol) de 1-hidroxi-1H,1H,2H,2H-perfluorododecano en 100 ml de 1,2-dicloroetano y un total de 13,63g(16,61 mmol) de cloruro de estaño IV, análogamente a lo descripto para las síntesis descriptas de los compuestos que figuran en el título de los ejemplos 1b), 4b) y 5b),produce luego de la elaboración y la purificación por cromatografía en columna(eluyente:hexano/éster etilacético = 2:1) la formación de 62,49g (68,7% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso e incoloro. Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título,se pudo deducir por medio del

tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 1,4 Hz unívocamente la presencia de la configuración en el centro anómero,que a su vez es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, de modo que,en consecuencia, se pudo obtener el compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Análisis elemental:

Calc.: C 42,62 H 2,28 F 39,32

Obt. : C 42,55 H 2,38 F 39,40

b) 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorododecil)-α-D-manopiranosa

25 g (24,64 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 75a se suspenden en 400 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5°C con una cantidad catalítica metanolato de sodio. Luego de un tiempo de reacción de 3 horas a temperatura ambiente, el control de la cromatografía de capa delgada (eluyente: cloroformo / metanol = 9:1) del curso de reacción muestra ya una transformación cuantitativa. A los fines de la elaboración se neutraliza la solución de reacción ahora clara mezclándola con una resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite IR 120 (H+-Form), se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo cristalino obtenido de esta manera se purifica por doble recristalización a partir de una mezcla de 2-propanol / etanol

fica por recristalización a partir de una mezcla de éster etilacético/metanol (0,25:1).Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 9,2 Hz unívocamente la presencia de la configuración ß en el centro anómero.La configuración ß es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, es decir,la cantidad de anómero de configuración ß posiblemente formado del compuesto que figura en el título está por debajo del límite de comprobación espectroscópica por ^{1}H-NMR.El compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se obtuvo,en consecuencia,únicamente en forma del anómero puro de configuración ß. P.fus.: 78,5°C.

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,21	H 3,26	F 41,81
Obt. :	C 34,38	H 3,26	F 41,90

c) Preparación de una formulación de complejo metálico I y ácido 1-O-ß-D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C_{12}-C_{19})-nonadecil]-glucopiranosilurónico

A 38 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 19,18 g (24,83 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 78b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 53,2 ml. Se calienta du-

rante 2 horas a 60° C en el baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 200 mmol de Gd/L).

Ejemplo 79

a) 6-(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodecil)-O^1,O^2,O^3,O^4-diisopropiliden-α-D-galactopiranosa

A una suspensión agitada de 2,01 g (70,0 mmol; al 80 % en aceite mineral) de hidruro de sodio en 25 ml de dimetilformamida se agrega por goteo a temperatura ambiente un total de 12,15 g (46,66 mmol) de O^1-O^2,O^3,O^4-diisopropiliden-α-galactopiranosa [obtención según:Levene;Meyer;J.Biol. Chem.; 64; 1925; 473 y McCreat; Smith; J.Chem. Soc.; 1939; 387, 389 y Freudenberg; Hixon; Chem.Ber.; 56; 1923; 2119, 2122] disuelta en 200 ml de dimetilformamida absoluta. A continuación se agita 120 minutos a temperatura ambiente y a continuación se vierte por goteo lentamente un total de 30,09 g (48,0 mmol) de 1-bromo-1H,1H,2H,2H-perfluorododecano, disuelto en 150 ml de dimetilformamida absoluta. La solución de reacción obtenida de esta manera se agita a continuación durante otras 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, la mezcla de reacción se vierte lentamente en 1

litro de agua helada y a continuación se extrae completamente con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con 200 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con 200 ml por vez de agua. Luego de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se extrae de la sal y el solvente se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando éster etilacético / hexano (1:10) como eluyente.

Rendimiento: 29,8 g (79,3 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso e incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 35,75 H 2,87 F 49,47

Obt. : C 35,64 H 2,98 F 49,54

b) 6-(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodecil)-α-D-galactopiranosa

20 g (24,8 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 79a se mezclan con 300 ml de una solución de ácido sulfúrico acuoso al 1 % y se agitan durante 3 horas a 80°C. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente se neutraliza mezclando con una solución acuosa de hidróxido de bario y luego se filtra del sulfato de bario precipitado y la solución acuosa clara del producto obtenida de esa manera se liofiliza. Por imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo mostrar la presencia de am-

bas configuraciones posibles en el centro anómero, determinándose la relación de configuración α/ß existente luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR con 1:1,4 (α : ß) en el centro de anomería. En consecuencia, el compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se aisló únicamente en forma de la mezcla de anómeros 1:1,4 (α : ß), es decir, se dejó de lado una separación anómera.

Rendimiento: 15,28 g (98,4 % del teórico) del compuesto que figura en el título antes mencionado como liofilizado incoloro.

Análisis elemental (respecto de la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,75 H 2,87 F 49,47

Obt. : C 35,64 H 2,98 F 49,54

c) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 67 y 6-(2-oxa-1H,1H,3H,3H,4H,4H-perfluorodecil)-α-D-galactopiranosa

A 43 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 67 (250 mmol/L), disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4 / 0,25 mg/L de Ca-Na_3DTPA), se agrega una solución de 1,68 g (2,69 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 79b, disuelto en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se completa con agua destilada hasta un total de 107,5 ml. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de

un filtro de 0,2 µm. El filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 80

a) 1-O-α-D-[(1-perfluorooctilsulfonilpiperazin-4-carbonil-)-metil]-manopiranosa

30 g (52,8 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonilpiperazina (preparación descripta en la DE 196 03 033) y 31,73 g (53 mmol) de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-carboximetil-manopiranosa (preparación descripta en la DE 197 28 954) se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano. A 0°C se agregan 24,73g (100 mmol) de EEDQ (= éster etílico del ácido 1,2-dihidro-2-etoxiquinolin-1-carboxílico) y se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se purifica por cromatografía de flash en gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo = 10:1). Las fracciones que contienen el producto se evaporan hasta sequedad, el residuo se disuelve en una mezcla de 200 ml de metanol / 150 ml de diclorometano y se hidrogena durante 8 horas sobre paladio / carbón (10 % Pd / C 2 g). Se filtra del catalizador de hidrogenación y se evapora el filtrado hasta sequedad. El residuo se recristaliza a partir de acetona / éter dietílico.

Rendimiento: 30,39 g (73 % del teórico) de una sustancia sólida incolora cerosa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 30,47	H 2,68	F 40,96	N 3,55	S 4,07
Obt. :	C 30,61	H 2,75	F 41,10	N 3,46	S 4,12

b) Preparación de una formulación de complejo metálico I y 1-O-α-D-[(1-perfluorooctilsulfonilpiperazin-4-carbonil-)-metil]-manopiranosa

A 32 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 %(pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 4,71 g (5,97 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 80a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 55 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 200 mmol de Gd/L).

Ejemplo 81

a) Sal sódica del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

20 g (38,3 mmol) de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-

perfluorotridecanoico (preparación descripta en la DE 196 03 033) se disuelven en 300 ml de etanol y se agregan 7,7 ml de hidróxido de sodio acuoso 5 N. Se evapora hasta sequedad y el residuo se seca en una estufa al vacío (8 horas a 60° C).

Rendimiento: 20,85 g (cuantitativo) de un polvo cristalino e incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 26,49 H 1,11 F 59,35 Na 4,22

Obt. : C 26,60 H 1,19 F 59,47 Na 4,30

b) Preparación de una formulación de complejo metálico I y sal sódica del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotride-canoico

A 32 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 2,09 g (3,84 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 81a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 90 ml. Se calienta durante 2 horas a 60°C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

c) Preparación de una formulación de complejo metálico I y sal sódica del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

A 32 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L) disuelta en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$) se agregan 1,00 g (1,84 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 81a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 90 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se regula con hidróxido de sodio acuoso 2 N a un valor de pH de 7,4. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

d) Preparación de una formulación de complejo metálico I y sal sódica del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

A 32 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 0,54 g (1,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 81a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 90 ml. Se calienta durante

2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 82

a) 1-perfluoroctilsulfonil-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-piperazina

20 g (35,2 mmol) de perfluoroctilsulfonilpiperazina (véase el ejemplo 80a) se disuelven en 300 ml de diclorometano y se agregan 5,06g(50 mmol) de trietilamina. Se enfría a 0°C y se vierte por goteo a lo largo de 20 minutos 14,24g (50 mmol) de cloruro del ácido 3,6,9,12,15-pentaoxahexanoico y se agita durante 3 horas a 0° C. Se colocan 400 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita bien. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente = diclorometano / metanol: 15:1).

Rendimiento: 26,44 (92 % del teórico) de una sustancia sólida cerosa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,83	H 3,58	N 3,43	F 39,55	S 3,93
Obt. :	C 33,96	H 3,66	N 3,50	F 39,67	S 3,82

b) Preparación de una formulación de complejo metálico I y 1-perfluoroctilsulfonil-4-(3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil)-piperazina

A 47 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 4,61 g (5,64 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 82a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 66 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 200 mmol de Gd/L).

Ejemplo 83

a) Éster del ácido 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-p-toluensulfónico

20 g (43,1 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol se disuelven en 200 ml de piridina y se agregan de a porciones a 0° C 9,53 g (50 mmol) de cloruro de ácido p-toluensulfónico. Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución se vierte en 1000 ml de agua helada y se agita durante 10 minutos. El precipitado se filtra, se lava con mucha agua y

a continuación se recristaliza a partir de acetona.

Rendimiento: 22,04 g (97 % del teórico) de una sustancia sólida cristalina incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 22,78 H 0,76 F 61,26 S 6,08

Obt. : C 22,89 H 0,70 F 61,39 S 6,15

b) Heptadeca-C_{18}-C_{25}-fluoro-3,6,9,12,15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

20 g (37,94 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 83a, 35,74 g (150 mmol) de pentaetilenglicol y 1 g de 18-corona-6 se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan 10,1 g (180 mmol) de hidróxido de potasio en polvo fino. Se agita durante 10 horas a temperatura ambiente. Se filtra de la sustancia sólida y el filtrado se concentra al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 15:1).

Rendimiento: 5,45 g (21 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 35,10 H 3,68 F 47,19

Obt. : C 35,22 H 3,77 F 47,10

c) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 69 y heptadeca-C_{18}-C_{25}-fluoro-3,6,9,12, 15-pentaoxa-pentacosan-1-ol

A 53 ml de una solución del compuesto que figura en el

(1:1). Luego de una imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 0,9 Hz unívocamente la presencia de la configuración α en el centro anómero. La configuración α es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, es decir, la cantidad de anómeros de configuración ß posiblemente formados del compuesto que figura en el título está por debajo del límite de comprobación espectroscópica ^{1}H-NMR. El compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se obtuvo en consecuencia únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Rendimiento: 16,96 g (90,8% del teórico) de una sustancia sólida incolora y cristalina. Punto de fusión: 187-188°C con descomposición.

Análisis elemental

Calc.:	C 29,77	H 2,08	F 54,93
Obt. :	C 29,70	H 2,28	F 54,83

c) Preparación de una formulación de complejo metálico VI y 1-O-(1H,1H,2H,2H-perfluorododecil)-α-D-manopiranosa

A 52 ml de una solución del complejo metálico VI (180 mmol/L) disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 %, se agregan 1,70 g (2,34 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 75b y se calienta durante 10 minutos en el microondas. La solución se enfría a temperatu-

ra ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 180 mmol de Gd/L).

Ejemplo 76

a) 2,3,4,6-tetra-O-acetil)-1-O-α-D-[3,6,9-trioxa-(C_{12}-C_{19}-heptadecafluoro)-nonadecil]-manopiranosa

La transformación de 20 g (51,23 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 70a, que se aplica como mezcla 4:1 respecto de los anómeros α,ß, con una solución de 30,54g (51,23 mmol) de 1-hidroxi-tris-(1H,1H,2H,2H-O)-1H,1H,2H,2H-perfluorodecano en 100 ml de 1,2-dicloroetano y un total de 5,98 g (51,23 mmol) de cloruro de estaño IV, análogamente a lo descripto para las síntesis de los compuestos que figuran en el título de los ejemplos 1b), 4b) y 5b) produce, luego de la elaboración y la purificación por cromatografía en columna (eluyente hexano / éster etilacético = 1:1), la formación de 34,22 g (72,1 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título en forma de un aceite viscoso e incoloro. Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 1,1Hz unívocamente la presencia de la configuración α en el centro anómero, que a su vez es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, de modo que

en consecuencia el compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se pudo obtener únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Análisis elemental:

Calc.: C 38,89 H 3,81 F 34,86

Obt. : C 39,02 H 3,77 F 34,90

b) 1-O-α-D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoroC_{12}-C_{19})-nonadecil]-manopiranosa

20 g (21,58 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 76a se suspenden 350 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5°C con una cantidad catalítica metanolato de sodio. Luego de un tiempo de reacción de 3 horas a temperatura ambiente, el control de la cromatografía de capa delgada (eluyente: cloroformo / metanol = 6:1) del curso de la reacción ya indica una transformación cuantitativa. Para la elaboración, la solución de reacción ahora clara se neutraliza mezclándola con una resina de intercambio catiónico(de la forma H^+) Amberlite IR 120, se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo cristalino obtenido se purifica por doble recristalización a partir de una mezcla de éster etilacético/2-propanol/etanol (1:0,5:1). Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 1,0 Hz unívocamente la presen-

cia de la configuración α en el centro de anomería. La configuración α existente es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, es decir, la cantidad de anómeros de configuración posiblemente formados del compuesto que figura en el título está por debajo del límite de comprobación espectroscópica ^{1}H-NMR. El compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se obtuvo en consecuencia únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Rendimiento: 15,20 g (92,9 % del teórico) de una sustancia sólida cristalina incolora. Punto de fusión: 141°C.

Análisis elemental

Calc.:	C 34,84	H 3,59	F 42,58
Obt. :	C 34,72	H 3,66	F 42,67

c) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 68 y 1-O-α-D-[3,6,9-trioxa-(C_{12}-C_{19}-heptadecafluoro)-nonadecil]-manopiranosa

A 38 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 68 (300 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 3,71 g (4,89 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 76b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 114 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y

se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 77

a) 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-α-D-[3-tiopropiónico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amido]-manopiranosa

En 500 ml de tetrahidrofurano seco se disuelven 25,0 g (57,28 mmol); [obtención según: Ponpipom, Mitree M.; Bugianesi, Robert L.; Robbins, James C.; Doebber, T. W.; Shen, T. Y.; J.Med.Chem.; 24; 12; 1981; 1388-1395] ácido 3-(tetra-O-acetil-α-D-manopiranosilmercapto)-propiónico y 5,77 g (57,28 mmol) de trietilamina. Luego de enfriar la solución de reacción entre -15°C y -20°C, se agrega lentamente por goteo agitando a esta temperatura una solución de 7,82 g (57,28 mmol) de éster isobutilclorofórmico en 100 ml de tetrahidrofurano seco, debiendo seleccionar la velocidad de goteo de modo tal que no se supere una temperatura interna de -10°C. Luego de un tiempo de reacción de 15 minutos a -15°C se agregan lentamente por goteo una solución de 29,05 g (57,28 mmol) de 1H,1H, 2H,2H-heptadecafluoroo-1-(2-aminoetioxi)decano y 5,77 g (57,28 mmol) de trietilamina, como solución en 200 ml de tetrahidrofurano seco a -20° C. Luego de un tiempo

de reacción de una hora a -15° C y de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se extrae en 250 ml de éster etilacético y se lava dos veces con 200 ml por vez de solución saturada de bicarbonato de sodio y una vez con 300 ml de agua. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio se extrae de la sal y el éster etilacético se extrae al vacío. El residuo oleoso que quedó se purifica en gel de sílice utilizando diclorometano / hexano / 2-propanol (8:5:1) como eluyente.

Rendimiento: 44,90 g (84,7% del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título como aceite incoloro y altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,63	H 3,48	N 1,51	S 3,46	F 34,89
Obt. :	C 37,77	H 3,37	N 1,61	S 3,57	F 35,21

b) 1-α-D-[3-tiopropiónico-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amido]-manopiranosa

30 g (32,41 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 77a se suspenden 400 ml de metanol absoluto y se mezclan a 5°C con una cantidad catalítica metanolato de sodio. Luego de un tiempo de reacción de 3 horas a temperatura ambiente, el control de la cromatografía de capa delgada (eluyente: cloroformo / metanol = 9:1) del curso de la reacción ya indica la transformación cuantitativa. Para la ela-

boración, la solución de reacción ahora clara se neutraliza mezclándola con resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite IR 120, se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo cristalino obtenido se purifica por recristalización a partir de una mezcla de éster etilacético / metanol (0,5:1). Luego de la imagen espectroscópica ^{1}H-NMR del compuesto que figura en el título, se pudo deducir por medio del tamaño de las constantes de acoplamiento de $J_{1,2}$ = 1,1 Hz unívocamente la presencia de la configuración α en el centro anómero. La configuración α es la configuración exclusivamente existente en el centro de anomería, es decir, la cantidad de anómeros de configuración ß posiblemente formados del compuesto que figura en el título está por debajo del límite de comprobación espectroscópica por ^{1}H-NMR. En consecuencia, el compuesto que figura en el título mencionado con anterioridad se obtuvo únicamente en forma del anómero puro de configuración α.

Rendimiento: 23,76g (96,8% del teórico) de una sustancia sólida incolora y cristalina. P.fus.: 113-114,5°C.

Análisis elemental

Calc.:	C 33,30	H 3,19	N 1,85	S 4,23	F 42,64
Obt. :	C 33,21	H 3,26	N 1,96	S 4,08	F 42,77

c) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 66 y 1-α-D-[3-tiopropiónico-N-(3-

oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecil)-amido]-manopiranosa

A 47 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 66 (330 mmol/L), disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4 / 0,25 mg/L de $Ca-Na_3DTPA$), se agrega una solución de 27,41 g (36,19 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 77b, disuelto en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50° C. La solución se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo con agua destilada se completa hasta un total de 155 ml. Se agita durante 10 minutos a 40° C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 78

a) Ácido 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-ß-D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C_{12}-C_{19})-nonadecil]-glucopiranosilurónico

20,2 g (50,85 mmol) de metil (1-bromo-2,3,4-tri-O-aceti-α-D-glucopiranósido)uronato [obtención según: Pelzer; Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.; 314; 1949; 234, 237 y Goebel; Babers; J.Biol.Chem.; 111; 1935; 347, 350 y Bollenback et al.; J.Amer.Chem. Soc.; 77; 1955; 3310, 3313.] y 60,64 g (101,7 mmol) de 3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C_{12}-C_{19})nonadecan-1-ol se disuelven en 250 ml de acetonitrilo anhidro y se

mezclan a temperatura ambiente con 13,0 g de óxido de plata recién precipitado. Luego de un tiempo de reacción de 12 horas a temperatura ambiente se filtra de las sales de plata indisolubles, las sales se lavan bien con diclorometano y el filtrado obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad. El residuo que quedó se purifica por cromatografía en columna (eluyente: hexano / éster etilacético = 3:1).

Rendimiento: 22,99 g (53,3 % del teórico) del compuesto antes mencionado que figura en el título de un aceite incoloro altamente viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 41,05 H 3,92 F 38,06

Obt. : C 41,20 H 3,76 F 38,22

b) Ácido 1-O-ß-D-[3,6,9-trioxa-(heptadecafluoro C_{12}-C_{19})-nonadecil]-glucopiranosilurónico

10,0g (11,78mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 78a se suspenden en 200ml de una mezcla compuesta de metanol e hidróxido de sodio 0,5 molar en una relación de 2:1 agitando a temperatura ambiente.Luego de un tiempo de reacción de 12 horas a temperatura ambiente,la mezcla de reacción ahora clara se neutraliza para la elaboración mezclándola con resina de intercambio catiónico (de la forma H^+) Amberlite IR 120,se extrae del intercambiador y el filtrado metanólico-acuoso obtenido de esta manera se extrae al vacío hasta sequedad.El residuo cristalino obtenido se puri-

título del ejemplo 69 (310 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 %), se agregan 44,98 g (65,72 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 83b y se calienta durante 10 minutos en el microondas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2,µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 310 mmol de Gd/L).

Ejemplo 84

a) Amida del ácido N,N-bis-(8-hidroxi-3,6,-dioxa-octil)-perfluorooctilsulfónico

15 g (29,23 mmol) de amida del ácido perfluoroctilsulfónico y 22,16 g (87,7 ml) de cloruro de 9-(tetrahidropiran-2-il)-3,6,9-trioxanonilo se disuelven en 200 ml de acetonitrilo. Se agregan 41,46 g (300 mmol) de carbonato de potasio y 1 g (6 mmol) de yoduro de potasio y se hierve durante 10 horas a reflujo. La sustancia sólida se filtra y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 400 ml de etanol y se agregan 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 %. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se ajusta a un valor de pH de 7 con hidróxido de sodio y la solución se concentra al vacío por evaporación. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 10:1).

Rendimiento: 11,38 g (51 % del teórico) de un aceite incoloro viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 31,46	H 3,43	N 1,83	F 42,30	S 4,20
Obt. :	C 31,59	H 3,50	N 1,90	F 42,46	S 4,08

b) Preparación de una formulación de complejo metálico I y amida del ácido N,N-bis-(8-hidroxi-3,6,-dioxa-octil)-perfluorooctilsulfónico

A 37 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 7,91 g (10,36 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 84a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 104 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 85

a) Amida del ácido N,N-bis(t-butiloxicarbonilmetil)-perfluorooctilsulfónico

20 g (38,97 mmol) de amida del ácido perfluoroctilsul-

fónico y 20,73 g (150 mol) de carbonato de potasio se suspenden en 200 ml de acetona y se agregan 17,56 g (90 mmol) de éster t-butílico del ácido bromacético. Se mantiene durante 3 horas a reflujo. La sustancia sólida se filtra y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice(eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10:1).

Rendimiento: 23,53 g (83 % del teórico) de una sustancia sólida incolora cerosa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,02	H 3,05	F 44,40	N 1,93	S 4,41
Obt. :	C 33,19	H 3,11	F 44,30	N 1,99	S 4,32

b) Sal disódica de amida del ácido N,N-bis(carboximetil)-perfluorooctilsulfónico

23 g (31,62 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 85a se disuelven en 300 ml de ácido trifluoroacético y se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cristaliza el residuo a partir de acetona. Los cristales se extraen y se secan al vacío a 50° C.

Rendimiento: 17,7 g (91 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro.

17 g (27,63 mmol) del diácido obtenido de esta manera se disuelven en 100ml de agua/300 ml de etanol y se agregan 9,2 ml de hidróxido de sodio acuoso 3 N.Se agita durante 20

minutos a temperatura ambiente y se evapora a continuación al vacío hasta sequedad.El residuo se seca al vacío(60°C/8 horas).

Rendimiento: 18,2 g de un polvo incoloro cristalino.

Análisis elemental:

Calc.: C 21,87 H 0,61 N 2,12 F 49,00 S 4,86 Na 6,98

Obt. : C 22,00 H 0,70 N 2,20 F 49,17 S 4,93 Na 7,10

c) Preparación de una formulación de complejo metálico II y sal disódica de la amida del ácido N,N-bis(carboximetil)-perfluorooctilsulfónico

A 41 ml de una solución del complejo metálico II (250 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 2,89 g (4,39 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 85b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 52 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 200 mmol de Gd/L).

Ejemplo 86

a) Sal sódica de monoéster del ácido 1H,1H,2H,2H-perfluorododecil-sulfúrico

10 g (17,73 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorododecanol se disuelven en 300 ml de cloroformo y se agregan a 0° C 2,82 g (17,73 mmol) de un complejo de trióxido de azufre-piridin-a. Se agita durante una hora a 0°C y se evapora a continuación al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300 ml de etanol y se mezclan con 17,8 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se seca al vacío (60° C / 2 h).

Rendimiento: 11,81 g (cuantitativo)

Análisis elemental:

Calc.:	C 21,64	H 0,61	F 59,89	Na 3,45	S 4,81
Obt. :	C 21,70	H 0,72	F 60,00	Na 3,57	S 4,92

b) Preparación de una formulación de complejo metálico VI y sal sódica del monoéster del ácido 1H,1H,2H,2H-perfluorododecil-sulfúrico

A 38 ml de una solución del complejo metálico VI (290 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 %), se agregan 4,90 g (7,35 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 86a y se calienta durante 10 minutos en el microondas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución prepara-

da de esta manera puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 290 mmol de Gd/L).

Ejemplo 87

a) Sal disódica del ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoropentadecanoico

10 g (16,07 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoropentadecanoico se disuelven en 300 ml de etanol y se mezclan con 16,1 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se seca al vacío (60° C / 2 h).

Rendimiento: 10,35 g (cuantitativo) de un polvo amorfo incoloro.

Análisis elemental:

Calc.:	C 26,10	H 0,94	F 61,94	Na 3,57
Obt. :	C 26,22	H 1,00	F 62,05	Na 3,66

b) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 66 y sal sódica del ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoropentadecanoico

A 45 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 66 (270 mmol/L), disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4 / 0,25 mg/L de $Ca\text{-}Na_3DTPA$), se agrega una solución de 3,36 g (5,21 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 87a, disuelto en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo

se completa con agua destilada hasta un total de 122 ml. Se agita durante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 88

a) N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-monoamida del ácido etilendiamin-N,N-tetraacético

A 30 g (117,1 mmol) de bianhídrido de EDTA suspendido en 200 ml de dimetilformamida y 50 ml de piridina se agregan de a porciones a 50°C 10,14g (20 mmol) de 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecilamina y se agita durante 6 horas a 50°C.Se agregan 10ml de agua, se agita durante 10 minutos a 50°C y se evapora el residuo hasta sequedad. El residuo se extrae en un poco de agua y se lleva a un pH de 4 con ácido acético glacial.El precipitado indisoluble se filtra y se cromatografía en RP-18(eluyente:acetonitrilo/agua/gradiente).

Rendimiento: 9,58 g (61 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8 %.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,64	H 3,59	N 5,35	F 41,12
Obt. :	C 33,51	H 3,69	N 5,44	F 41,24

b) Sal de sodio y calcio de etilendiamin-N,N-tetraacético-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-monoamida

9,0 g (11,46 mmol) de la sustancia que figura en el título del ejemplo 88a se suspenden en 300 ml de agua y se agregan 11,4 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. A continuación se agregan 1,15 g (11,46 mmol) de carbonato de calcio y se agita durante 5 horas a 50° C. Se filtra la solución y se liofiliza el filtrado.

Rendimiento: 9,7 g (100 % del teórico) de una sustancia sólida incolora amorfa. Contenido de agua: 7,5 %.

Análisis elemental:

Calc.: C 31,25 H 2,98 N 4,97 F 38,20 Na 2,72 Ca 4,74

Obt. : C 31,40 H 3,09 N 5,10 F 38,07 Na 2,81 Ca 4,82

c) Preparación de una formulación de complejo metálico I y sal de sodio y calcio de etilendiamin-N,N-tetraacético-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-monoamida

A 43 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 2,54 g (3,01 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 88b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 121 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en

frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 89

a) Éter de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-(2,2-dimetil-5-hidroxi-1,3-dioxepan-6-ilo)-

30 g (64,64 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol se disuelven en 200 ml de tetrahidrofurano y se agregan a 0° C 1,68 g (70 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, luego durante 4 horas a 60° C. La solución se coloca en un autoclave de metal, luego se agregan 9,31g (64,64 mmol) de 2,2-dimetil-1,3,6-trioxabiciclo[5,1,0] octano y a continuación se calienta durante 10 horas a 150°C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae 2 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se evaporan hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 10:1).

Rendimiento: 16,12 g (41 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,57	H 2,82	F 53,10
Obt. :	C 33,69	H 2,90	F 53,35

b) Éter 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropílico)

15 g (24,66 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 89a se disuelven en 300 ml de etanol y se agregan 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 %. Se calienta durante 5 horas a reflujo. Se ajusta a un valor de pH 7 con hidróxido de sodio, luego se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se cromatografía en RP-18 (eluyente: acetonitrilo / agua / gradiente).

Rendimiento: 12,75 g (91 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 4,5 %.

Análisis elemental:

Calc.: C 29,59 H 2,31 F 56,84

Obt. : C 29,48 H 2,37 F 56,99

c) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 12 de la WO 99/01161 (1,4,7-tris {complejo de Gd de 1,4,7-tris(N-metilcarboxilato)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) y éter 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-(1-hidroximetil-2,3-dihidroxipropílico)

A 37 ml de una solución del 1,4,7-tris{complejo de Gd de 1,4,7-tris(N-metilcarboxilato)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (300 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de

$CaNa_3DTPA$), se agregan 9,46 g (16,65 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 89b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 111 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 90

a) Éter 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-[1,2-bis(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-hidroxietílico]

30 g (64,64 mmol) de 1H,1H,2H,2H-perfluorodecanol se disuelven en 200 ml de tetrahidrofurano y se agregan a 0° C 1,68 g (70 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, luego durante 4 horas a 60° C. La solución se coloca en un autoclave metálico, luego se agregan 15,78 g (64,64 mmol) de 1,2-bis-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-oxirano y a continuación se calienta durante 10 horas a 150° C. La mezcla de reacción se vierte en agua helada y se extrae 2 veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se evaporan hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente:diclorometano/acetona = 10:1).

Rendimiento: 14,2 g (31 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,30	H 3,56	F 45,59
Obt. :	C 37,48	H 3,66	F 45,71

b) Éter 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-[1,2-bis(1,2-dihidroxietil)-2-hidroxietílico]

14 g (19,76 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 90a se disuelven en 300 ml de etanol y se agregan 30 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10 %. Se calienta durante 5 horas a reflujo. Se ajusta con hidróxido de sodio a un valor de pH = 7, luego se concentra por evaporación hasta sequedad y el residuo se cromatografía en RP-18 (eluyente: acetonitrilo / agua / gradiente).

Rendimiento: 10,55 g (85 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 3,2 %.

Análisis elemental:

Calc.:	C 30,59	H 2,73	F 51,41
Obt. :	C 30,73	H 2,81	F 51,58

c) Preparación de una formulación de complejo metálico II y éter 1H,1H,2H,2H-perfluorodecil-[1,2-bis(1,2-dihidroxietil)-2-hidroxietílico]

A 41 ml de una solución del complejo metálico II (300 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 11,98

g (19,07 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 90b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 64 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 200 mmol de Gd/L).

Ejemplo 91

a) Ácido perfluoroctilsulfónico-N,N-bis[(sal sódica de monoéster de ácido 8-sulfúrico)-3,6-dioxaoctil]-amida

13,54 g (17,73 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 84a se disuelven en 300 ml de cloroformo y a se agregan 0° C 2,82 g (17,73 mmol) de un complejo de trióxido de azufre-piridin-a. Se agita durante una hora a 0° C y a continuación se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300 ml de etanol y se mezcla con 17,8 ml de hidróxido de sodio acuoso 1 N. La solución se evapora hasta sequedad y el residuo se seca al vacío (60° C / 2 h).

Rendimiento: 17,15 g (cuantitativo).

Análisis elemental:

Calc.:	C 24,83	H 2,50	F 33,83	N 1,45	S 9,94	Na 4,75
Obt. :	C 24,96	H 2,62	F 33,97	N 1,53	S 10,05	Na 4,86

b) Preparación de una formulación de complejo metálico I y ácido perfluoroc-tilsulfónico-N,N-bis[(sal sódica del monoéster del ácido 8-sulfúrico)-3,6-dioxaoctil]-amida

A 43 ml de una solución del complejo metálico I (380 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 142,29 g (147,06 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 91a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 164 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 92

a) Éster dietílico del ácido -2-(2H,2H,3H,3H,5,5H,6H,6H-1,4,-dioxaperfluorotetradec-1-il)-succínico

30 g (59,03 mmol) de 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanol se disuelven en 300 ml de tetrahidrofurano y se agregan a 0° C 1,68 g (70 mmol) de hidruro de sodio. Se agita durante una hora a 0° C, luego durante 5 horas a 40° C. En esta solución de 40° C se agregan por goteo a lo largo de 10 minutos 20,25 g (80 mmol) de éster dietílico del

ácido 2-bromo-succínico y se agita a continuación durante 12 horas a esta temperatura. Se agregan 500 ml de agua helada y se extrae 2 veces con 300 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se evaporan al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: n-hexano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 12,05 g (30 % del teórico).

Análisis elemental:

Calc.: C 35,31 H 3,11 F 47,47

Obt. : C 35,19 H 3,20 F 47,59

b) Sal disódica del ácido 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluorotetradec-1-il)-succínico

A 11,5 g (16,90 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 92a, disuelto en 300 ml de metanol, se agregan 50 ml de hidróxido de sodio acuoso 3 N y se mantiene a reflujo durante 8 horas. Se evapora hasta sequedad y se extrae el residuo en 300 ml de agua. Se extrae la fase acuosa 2 veces con 300 ml de éter dietílico. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado hasta un valor de pH = 1 y se extrae 2 veces con 300 ml de cloroformo. Las fases de cloroformo combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuelve en 300 ml de agua y se ajustan a un valor de pH = 7,4 con hidróxido de sodio acuoso al 5%.A continuación se liofiliza.

Rendimiento: 10,50 g (93 % del teórico) de una sustan-

cia sólida incolora y amorfa. Contenido de agua: 5,7 %.

Análisis elemental:

Calc.:	C 28,76	H 1,66	F 48,33	Na 6,88
Obt. :	C 28,88	H 1,71	F 48,25	Na 6,95

c) Preparación de una formulación de complejo metálico II y sal disódica del ácido 2-(2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-1,4-dioxa-perfluorotetradec-1-il)-succínico

A 57 ml de una solución del complejo metálico II (300 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 1,14 g (1,71 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 92b y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 154 ml. Se calienta durante 2 horas a 60°C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 93

a) N-(succin-2-il)-amida del ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 20 g (38,30 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico y 9,21 g (80 mmol) de N-hidroxisucci-

nimida disuelta en 150 ml de dimetilformamida se agregan a 0° C 16,51 g (80 mmol) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 3 horas a esta temperatura. A la solución de éster activado preparada de esta manera se agrega una solución enfriada a 0°C de 5,10 g (38,30 mmol) de ácido L-aspártico disuelto en 300 ml de una solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % y se agita durante 2 horas a 0° C. Se vierte en 500 ml de agua helada, se filtra de la diciclohexilurea producida y se ajusta a un valor de pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo.Las fases orgánicas combinadas se concentran por evaporación hasta sequedad y el residuo se cromatografía en RP-18(eluyente: acetonitrilo/agua/gradiente).El diácido obtenido de esta manera se disuelve en 400ml de agua y se ajusta a un valor de pH = 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 1 N.Se filtra y el filtrado se liofiliza.Contenido de agua: 6,3 %.

Rendimiento: 21,13 g (81 % del teórico) de un polvo amorfo incoloro

Análisis elemental:

Calc.:	C 28,21	H 1,48	N 2,06	F 47,41	Na 6,75
Obt. :	C 28,30	H 1,53	N 2,11	F 47,53	Na 6,83

b) Preparación de una formulación de complejo metálico XIV y N-(succin-2-il)-amida del ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico

A 37 ml de una solución del complejo metálico XIV (300 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 422 mg (0,62 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 93a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 111 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 94

Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 67 y sal sódica del ácido perfluoroctansulfónico

A 43 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 67 (250 mmol/L), disuelto en una solución de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4/0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agrega una solución de 1,34 g (2,69 mmol) de sal sódica del ácido perfluoroctansulfónico, disuelta en 200 ml de etanol, y se agita durante 2 horas a 50°C. La solución se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se completa con agua destilada hasta un total de 108 ml. Se agita du-

rante 10 minutos a 40°C y se filtra a través de un filtro de 0,2 µm. El filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 95

Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 68 y sal sódica del ácido perfluorodecansulfónico

A 49 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 68 (310 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 %, se agregan 3,03 g (5,06 mmol) de sal sódica del ácido perfluorodecansulfónico y se calienta durante 10 minutos en el microondas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de un filtro de 0,2 µm- y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 310 mmol de Gd/L).

Ejemplo 96

a) Sal disódica de (1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-5-[(1,3-dicarboxi)-fenil]-éter

A 20 g (80,62 mmol) de sal trisódica del ácido 5-hidroxi-isoftálico en 300 ml de dimetilformamida se agregan 42,5 g (80,62 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 14a y se agita durante 10 horas a 60° C. Se

vierte en 1500 ml de agua helada y se ajusta a un valor de pH = 1 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 300 ml de cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se evaporan y el residuo se cromatografía en RP-18 (eluyente: acetonitrilo / agua / gradiente). El diácido purificado de esta manera se disuelve en 400 ml de agua y el pH se ajusta a un valor de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 1 N. Se filtra y el filtrado se liofiliza.

Rendimiento: 20,05 g (37 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa incolora. Contenido de agua: 5,0 %.

Análisis elemental:

Calc.:	C 32,16	H 1,05	F 48,05	Na 6,84
Obt. :	C 32,30	H 1,15	F 48,20	Na 6,95

b) Preparación de una formulación del compuesto que figura en el título del ejemplo 12 de la WO 99/01161 (1,4,7-tris{complejo de Gd de 1,4,7-tris(N-metilcarboxilato)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano) y sal disódica de (1H,1H,2H, 2H-perfluorodecil)-5-[(1,3-dicarboxi)-fenil]-éter

A 51 ml de una solución del 1,4,7-tris{complejo de Gd de 1,4,7-tris(N-metilcarboxilato)-10-(N-1-metil-3-aza-2,5-dioxo-pentan-1,5-diil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-amino]-acetil-1,4,7,10-

tetra-azaciclododecano (300 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 6,86 g (10,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 96a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 153 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta manera puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 97

Preparación de una formulación de complejo metálico XIV y sal sódica del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

A 4 ml de una solución del complejo metálico XIV (320 mmol/L), disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$), se agregan 434 mg (0,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 80a y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 12,8 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de

pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 98

a) Éster t-butílico del ácido (adamant-1-il)-3-oxa-propiónico

A 15,22 g (100 mmol) de 1-adamantanol en 300 ml de hidróxido de potasio acuoso al 50 %, 200 ml de tolueno se agregan a 0° C 29,26 g (150 mmol) de éster ter-butílico del ácido bromacético y se agita vigorosamente durante 2 horas. Se vierte en 1500 ml de agua y se extrae 2 veces con 300 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: n-hexano / éter dietílico = 20:1).

Rendimiento: 21,58 g (81 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

Calc.: C 72,14 H 9,84

Obt. : C 72,26 H 9,95

b) Ácido (adamant-1-il)-3-oxa-propiónico

20 g (75 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 98a se disuelven a 0° C en 200 ml de ácido tri-

fluoroacético y se agita durante 8 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad y se recristaliza el residuo a partir de éter diisopropílico.

Rendimiento: 14,68 g (93 % del teórico) de hojitas incoloras.

Análisis elemental:

Calc.: C 68,55 H 8,63

Obt. : C 68,41 H 8,74

c) 1-(perfluoroctilsulfonil)-4-[(adamant-1-il)-oxapropionil]-piperazina

14 g (66,6 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 98b y 37,50g (66,6 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina se disuelven en 300ml de tetrahidrofurano y se agregan a 0°C 32,15g (130 mmol) de éster etílico del ácido 1,2-dihidro-2-etoxiquinolin-1-carboxílico(=EEDQ). Se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice(eluyente: diclorometano/éter dietílico = 30:1).

Rendimiento: 43,05 g (85 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 37,90 H 3,31 N 3,68 S 4,22 F 42,47

Obt. : C 38,04 H 3,42 N 3,49 S 4,11 F 42,30

d) Preparación a partir de 0,5 partes del complejo metálico

I y 0,5 partes del compuesto incluido de hidrato de ß-ciclodextrina y 1-(perfluoroctilsulfonil)-4-[(adamant-1-il)-oxapropionil]-piperazina

A 32 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L) disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$) se agregan 6,81 g (8,96 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 98c, 10,33 g (8,96) de monohidrato de ß-ciclodextrina y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 98 ml. Se calienta durante 2 horas a 60°C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración de Gd es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 99

a) N-(1-adamantil)-amida del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

A 15,12 g (100 mmol) de 1-amino-adamantano, 52,21 (100 mmol) de ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico y 11,51 g (100 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 300 ml de tetrahidrofurano se agregan a 0° C 30,95 g (150 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 2

horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 30:1).

Rendimiento: 54,4 g (83 % del teórico) de una sustancia sólida cerosa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 40,32	H 3,38	N 2,14	F 49,28
Obt. :	C 40,47	H 3,49	N 2,03	F 49,09

b) Preparación de 0,6 partes del complejo metálico II y 0,4 partes del compuesto incluido de hidrato de ß-ciclodextrina y N-(1-adamantil)-amida del ácido 3-oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoico

A 41 ml de una solución del complejo metálico II (250 mmol/L) disuelto en una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$) se agregan 4,48 g (6,83 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 99a y 7,87 g (6,83 mmol) de monohidrato de ß-ciclodextrina y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 103 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utili-

zarse directamente para experimentos biológicos (la concentración de Gd es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 100

a) N-(adamantil)-amida del ácido 2-[N-(etil)-N-(perfluorooctilsulfonil)-amino]-acético

A 15,12 g (100 mmol) de 1-aminoadamantano, 58,52 g (100 mmol) de ácido N-(etil)-N-(perfluorooctilsulfonil)-aminoacético y 11,51 g (100 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 300 ml de tetrahidrofurano se agregan a 0° C 30,95 g (150 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 2 horas a 0° C, a continuación durante 6 horas a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 30:1).

Rendimiento: 55,65 g (79 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.:	C 37,51	H 3,29	F 45,85	N 1,99	S 4,55
Obt. :	C 37,64	H 3,41	F 45,99	N 2,12	S 4,43

b) Preparación de 0,6 partes del complejo metálico I y 0,4 partes del compuesto incluido de hidrato de ß-ciclodextrina y N-(1-adamantil)-amida del ácido 2-[N-(etil)-N-(perfluoro-octil-sulfonil)-amino]-acético

A 32 ml de una solución del complejo metálico I (280 mmol/L) dieuslto en una solución acuosa de cloruro de sodio

al 0,45 % (pH 7,4; 0,25 mg/L de $CaNa_3DTPA$) se agregan 4,20 g (5,97 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 100a y 6,88 g (5,97 mmol) de monohidrato de ß-ciclodextrina y se completa con una solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 % hasta un total de 90 ml. Se calienta durante 2 horas a 60° C en baño con ultrasonido. La solución se enfría a temperatura ambiente y se ajusta a un valor de pH de 7,4 con hidróxido de sodio acuoso 2 N. Se filtra a través de un filtro de 0,2 µm y el filtrado se envasa en frascos-ampolla. Una solución preparada de esta forma puede utilizarse directamente para experimentos biológicos (la concentración de Gd es de 100 mmol de Gd/L).

Ejemplo 101

a) 6-N-a)benciloxicarbonil-2-N-(3,6,9,12-tetraoxatrideca-noil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 50 g (60,20 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 1c y 7,10 g (70 mmol) de trietilamina, disuelta en 350 ml de diclorometano, se agregan por goteo a 0° C una solución de 16,85 g (70 mmol) de cloruro del ácido 3,6,9,12-tetraoxatridecanoico en 50 ml de diclorometano y se agita durante 3 horas a 0° C. Se agregan 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente:

diclorometano / acetona = 15:1).

Rendimiento: 30,94 g (92% del teórico) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.	C 40,63	H 4,19	F 31,21	N 5,41	S 3,10
Obt. :	C 40,75	H 4,08	F 31,29	N 5,58	S 3,25

b) 2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazina]

53,96 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 101a se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 6 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 43,0 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 36,01	H 4,14	F 35,86	N 6,22	S 3,56
Obt. :	C 36,20	H 4,23	F 35,99	N 6,38	S 3,71

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris-(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-(3,6,9,12-tetraoxatridecanoil)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

21,84 (24,25 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 101b, 2,79 g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50 mmol) de cloruro de litio y

15,27g (24,25 mmol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris (metil-carboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)1-pentánico]-1, 4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 8,25g (40mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 28,21 g (81 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 36,53 H 4,33 F 21,36 N 8,34 S 2,12 Gd 10,40

Obt. : C 36,64 H 4,48 F 21,39 N 8,29 S 2,15 Gd 10,57

Ejemplo 102

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-(propil-3-sulfónico)-lisin [1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin)-amida

A 50 g (60,20 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 1c y 7,10g (70 mmol) de trietilamina, disuelta en 250ml de tetrahidrofurano seco, se agregan por goteo a 50°C una solución de 7,33g (60 mol) de propansultona en 50 ml de tetrahidrofurano y se agita durante 3 horas a 60° C. Se agregan 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente. La fase

orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetona = 15:1).

Rendimiento: 45,16 g (79 % del teórico) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.	C 36,56	H 3,49	F 33,90	N 5,88	S 6,73
Obt. :	C 36,72	H 3,35	F 33,79	N 5,78	S 6,75

b) 2-N-(propil-3-sulfónico)-lisin[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

49,68 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 102a se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 6 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 42,69 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 30,81	H 3,32	F 39,46	N 6,84	S 7,83
Obt. :	C 30,64	H 4,1	F 39,29	N 6,68	S 7,89

c) Complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

19,85 g (24,25 mmol) del compuesto que figura en el tí-

tulo del ejemplo 102b, 2,79 g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50 mmol) de cloruro de litio y 15,27 g (24,25 mmol) del complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 28,13 g (81 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 33,27 H 3,70 F 22,36 N 8,73 S 4,44 Gd 10,89

Obt. : C 32,41 H 3,88 F 22,49 N 8,69 S 4,35 Gd 10,97

Ejemplo 103

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N,N-bis(propil-3-sulfónico)-lisin [1-(4-per-fluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 50 g (60,20 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 1c y 12,14 g (120 mmol) de trietilamina, disuelta en 250 ml de tetrahidrofurano seco se agrega por goteo a 50° C una solución de 14,65 g (120 mmol) de 1,3-propansultona en 100 ml de tetrahidrofurano y se agita du-

rante 3 horas a 60° C. Se agregan 400 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 %, se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con cloruro de sodio, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / acetona = 15:1).

Rendimiento: 52,24 g (81 % del teórico) de un aceite incoloro y viscoso.

Análisis elemental:

Calc.	C 35,76	H 3,66	F 30,05	N 5,21	S 8,95
Obt. :	C 35,75	H 3,55	F 30,19	N 5,08	S 9,04

b) 2-N,N-bis(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida

53,74 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 103a se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 6 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 49,06 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 30,64	H 3,54	F 34,33	N 5,96	S 10,23
Obt. :	C 30,69	H 3,71	F 34,19	N 6,08	S 10,38

c) Sal disódica del complejo de Gd de 6-N-[1,4,7-tris (metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-

3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N,N-bis(propil-3-sulfónico)-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

38,76 g (24,25 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 103b, 2,79g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g(50 mmol) de cloruro de litio y 15,27g (24,25 mmol) del complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se agregan 8,25g(40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 31,63 g (81 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.:C 32,07 H 3,57 F 20,06 N 7,83 S 5,97 Gd 9,76 Na 2,86

Obt. :C 31,94 H 3,48 F 20,19 N 7,69 S 5,85 Gd 9,87 Na 2,99

Ejemplo 104

a) Éster 5-bencílico del ácido N-trifluoroacetil-L-glutámico

100 g (421,5 mmol) de éster 5-bencílico del ácido L-glutámico se disuelven en una mezcla de 1000 ml de éster etílico del ácido trifluoroacético / 500 ml de etanol y se

agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad y se cristaliza el residuo a partir de éter diisopropílico.

Rendimiento: 140,47 g (96 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental:

Calc.	C 50,46	H 4,23	F 17,10	N 4,20
Obt. :	C 51,35	H 4,18	F 17,03	N 4,28

b) 5-benciléster-N-bis(2-hidroxietil)-amida del ácido 2-N-trifluoacetil-L-glutámico

A una solución de 24,9 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104a, 2,53 g (24,08 mmol) dietanolamina y 2,77 g (24,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150 ml de dimetilformamida, se agregan a 0° C 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcabodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado el vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice(eluyente:=diclorometano/etanol = 20:1).

Rendimiento: 9,11 g (90 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc.	C 51,43	H 5,51	F 13,56	N 6,66
Obt. :	C 51,22	H 5,41	F 13,40	N 6,75

c) N-bis(2-hidroxietil)-monoamida del ácido N-trifluo-

roacetil-L-glutámico

21,92 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104b se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 3 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 43,0 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 40,01	H 5,19	F 17,26	N 8,48
Obt. :	C 39,84	H 5,13	F 17,09	N 8,68

d) Trifluoroacetil-L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amido-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A 10,96 g (33,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104a y 18,87 g (33,2 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina (preparada según la DE 19603033) en 80 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 16,42 g (66,4 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente:diclorometano/metanol = 20:1).

Rendimiento: 30,93 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc. C 39,61 H 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

Obt. : C 39,68 H 2,74 F 35,81 N 6,13 S 3,40

e) L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amido-5-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

En 200ml de etanol se introduce gas amoníaco a 0°C durante una hora.Se agita a continuación durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío (50° C).

Rendimiento: 26,55 g (97 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc. C 41,12 H 2,89 F 35,66 N 6,19 S 3,54

Obt. : C 41,15 H 2,83 F 35,78 N 6,28 S 3,71

f) Complejo de Gd de N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amido-5-[1-(4-pertluoroctilsulfonil)-piperazin]-amida

211,96 g (24,25 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104e, 2,79 g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50 mmol) de cloruro de litio y 15,27 g (24,25 mmol) del complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200ml de dimetilsulfóxido.A 10°C se agregan 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita

a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 27,43 g (81 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc. C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

Obt. : C 34,34 H 3,98 F 23,29 N 9,19 S 2,15 Gd 11,07

Ejemplo 105

a) 5-benciléster-N-dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)-amida del ácido N-trifluoroacetil-L-glutámico

A una solución de 8,03 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104a, 3,98 g (24,08 mmol) de dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)-amina y 2,77 g (24,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150 ml de dimetilformamida, se agregan a 0° C 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcabodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C, a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 110,53 g (91 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc. C 50,00 H 5,66 F 11,86 N 7,18

Obt. : C 50,17 H 5,82 F 11,80 N 7,15

b) 5-benciléster-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-trifluoroacetil-L-glutámico

25,05 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 105a se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 6 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 20,36 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc. C 40,00 H 5,42 F 14,60 N 7,18

Obt. : C 40,10 H 5,53 F 14,69 N 7,28

c) N-trifluoroacetil-L-glutámico-N-dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)-amido-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)piperazin]-amida

A 12,96 g (33,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 105b y 18,87 g (33,2 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina (preparada según la DE 19603033) en 800 ml de tetrahidro-furano, se agregan a 0° C 16,42 g (66,4 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta se-

quedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 28,42 g (91 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 31,93	H 3,00	F 40,40	N 5,96	S 3,41
Obt. :	C 32,08	H 2,94	F 40,57	N 5,88	S 3,31

d) L-glutámico-N-[dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)]-amido-5-[(1-4-perfluorooctilsul-fonil)-piperazin]-amida

En una solución de 28,41 g (30,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 105c en 200 ml de etanol, se introduce gas amoníaco a 0° C durante una hora. Se agita a continuación durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío (50° C).

Rendimiento: 24,74 g (97 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.	C 32,71	H 3,46	F 38,24	N 6,63	S 3,80
Obt. :	C 32,75	H 3,33	F 38,38	N 6,68	S 3,81

e) Complejo de Gd de 2-N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-N-[dimetil-bis(1,1-dihidroximetil)-amido]-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20,48 g (24,25 mmol) del compuesto que figura en el tí-

tulo del ejemplo 105d, 2,79 g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50 mmol) de cloruro de litio y 15,27 g (24,25 mmol) del complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbo-diimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 29,05 g (83 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 34,12 H 3,91 F 22,38 N 8,73 S 2,22 Gd 10,90

Obt. : C 34,24 H 3,98 F 22,39 N 8,69 S 2,15 Gd 10,87

Ejemplo 106

a) 5-benciléster-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-trifluorometilacetil-L-glutámico

A 11,06 g (33,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104a y 18,87 g (33,2 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina (preparada según la DE 19603033) en 80 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 16,42 g (66,4 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-

etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol = 20:1).

Rendimiento: 27,28 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 35,35	H 2,40	F 43,01	N 4,76	S 3,63
Obt. :	C 35,48	H 2,51	F 42,87	N 4,73	S 3,50

b) 5-[1-[4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-trifluoroacetil-L-glutámico

21,92 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 106a se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 3 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 41,37 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 28,76	H 1,91	F 47,89	N 5,30	S 4,04
Obt. :	C 28,84	H 2,03	F 47,79	N 5,28	S 4,19

c) N-trifluoacetil-L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amido-5-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin)-amida

A una solución de 24,9 g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 106a, 2,53 g (24,08 mmol) de

dietanolamina y 2,77 g (24,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 150ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0°C,a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente.Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice(eluyente: = diclorometano/etanol = 20:1).

Rendimiento: 9,11 g (90 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc.	C 31,37	H 2,75	F 43,15	N 6,36	S 3,64
Obt. :	C 31,22	H 2,61	F 43,30	N 6,25	S 3,81

d) L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amido-5-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

En una solución de 26,61 g (30,22 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 106c en 200 ml de etanol, se introduce gas amoníaco a 0° C durante una hora. Se agita a continuación durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío (50° C).

Rendimiento: 23,93 g (97 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.	C 30,89	H 3,09	F 39,56	N 6,86	S 3,93
Obt. :	C 30,75	H 3,13	F 39,78	N 6,75	S 3,81

e) Complejo de Gd de N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-N-bis(2-hidroxietil)-amido-5-[1-(4-perfluoro-octilsulfonil)-piperazin]-amida

16,43 g (24,25 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 106d, 2,79 g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12 g (50 mmol) de cloruro de litio y 15,27 g (24,25 mmol) del complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 28,10 g (83 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

Obt. : C 34,44 H 4,98 F 23,19 N 8,89 S 2,15 Gd 11,17

Ejemplo 107

a) 5-benciléster-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-trifluoroacetil-glutámico

A 11,06 g (33,2 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 104a y 18,87 g (33,2 mmol) de 1-perfluoroctilsulfonil-piperazina (preparada según la DE 19603033) en 80 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 16,42 g (66,4 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano / metanol = 20:1).

Rendimiento: 27,28 g (93 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

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

b) 5-[1-[4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida del ácido N-trifluoroacetil-L-glutámico

21,92 g (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 107a se disuelven en 500 ml de etanol y se agregan 3 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 41,37 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 28,76	H 1,91	F 47,89	N 5,30	S 4,04

Obt. : C 28,84 H 1,81 F 47,79 N 5,28 S 4,16

Ejemplo 108

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 que figura en el título del ejemplo 21c) en 500 ml de tetrahidrofurano seco se agrega por goteo a 50° C una solución de 21,45 g (120,4 mol) de 5-gluconolactona en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 3 horas a 60° C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 98,37 g (82 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 38,10 H 3,70 F 32,02 N 5,55 S 3,18

Obt. : C 38,22 H 3,7 9 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 que figura en el título del ejemplo 108a) se disuelven en 2000 ml de etanol y se agregan 10,0g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 87,46 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F 36,93
Obt. :	C 32,91	H 3,72	N 6,34	S 3,50	F 36,78

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

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e), 6,28g (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,62g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris-(metilcar-boxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 75,9 g (91,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8,6 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Obt. : C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Ejemplo 109

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 que figura en el título del ejemplo 21c), y 12,18 g (120,4 mmol) de trietilamina en 500 ml de tetrahidrofurano seco se agrega por goteo a 50° C una solución de 21,45 g (120,4 mol) de 5-gluconolactona en 50 ml de tetrahidrofurano. Se agita durante 3 horas a 60° C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se agregan 400 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5 %, se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente, se mezcla con cloruro de sodio, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía el residuo en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 100,97 g (82 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 37,58 H 3,45 F 31,58 N 5,48 S 3,14

Obt. : 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

100,9g (100,0 mmol) del compuesto que figura en el tí-

tulo del ejemplo 108a) se disuelven en 2000 ml de etanol y se agregan 10,0g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 87,46 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F 36,93
Obt. :	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-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

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21e), 6,28 g (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) de 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 se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se

filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 75,9 g (91,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Contenido de agua: 8,6 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Obt. : C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

Ejemplo 110

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencilglucopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctil-sulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c), 72,1 g (120,4 mol) de 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-glucopiranosa y 13,86 g (120,4 mol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 500 ml de dimetilformamida, se agregan a 0° C 41,27g (200,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 136,1 g (87 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

Obt. : 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 que figura en el título del ejemplo 110a) se disuelven en 2000 ml de etanol y se agregan 10,0 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 91,7 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.: C 34,07 H 3,63 N 6,11 S 3,50 F 35,24

Obt. : 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-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-glucopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

50,0 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 110b), 6,28 g (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) de 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 se disuelven con un ligero calentamiento

en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 75,9 g (91,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8,6 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Obt. : C 35,26 H 4,18 N 8,14 S 2,158 F 21,01 Gd 10,13

Ejemplo 111

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencilgalactopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 50,0 g (60,2 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c), 36,05 g (60,2 mmol) de 1-O-α-D-carboximetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-galactopiranosa y 6,93g (60,2 mmol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 500 ml de dimetilformamida, se agregan a 0° C 20,64 g (100,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 3 horas a 0° C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en

gel de sílice (eluyente: diclorometano / etanol = 20:1).

Rendimiento: 68,1 g (87 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 57,32	H 4,89	N 4,31	F 24,86	S 2,47
Obt. :	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

65,0g de 50,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 111a) se disuelven en 1000 ml de etanol y se agregan 5,0g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 45,85 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 34,07	H 3,63	N 6,11	S 3,50	F 35,24
Obt. :	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-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-galactopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

50,0g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 111b), 6,28 g (54,55 mmol) de N-hidroxisucci-

nimida, 4,62 g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaci-clododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 37,95 g (91,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8,6 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,34 H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12 Gd 10,28

Obt. : C 35,22 H 4,17 N 8,18 S 2,19 F 20,91 Gd 10,12

Ejemplo 112

a) Éster monobencílico del ácido N-trifluoroacetil-L-glutámico

100 g (421,5 mmol) de éster monobencílico del ácido L-glutámico se disuelven en una mezcla de 1000 ml de éster etílico del ácido trifluoroacético / 500 ml de etanol y se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Se evapora hasta sequedad y se cristaliza el residuo a partir de éter diisopropílico.

Rendimiento: 140,47 g (96 % del teórico) de un polvo cristalino incoloro.

Análisis elemental:

Calc.	C 50,46	H 4,23	F 17,10	N 4,20
Obt. :	C 51,35	H 4,18	F 17,03	N 4,28

b) 5-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-amida del éster monobencílico del ácido 2-N-trifluoacetil-L-glutámico

A una solución de 24,9g (24,08 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 112a, 2xg[sic.] (24,08 mmol) de N-metilglucamina y 2,77g (24,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida,disuelta en 150ml de dimetilformamida, se agregan a 0°C 8,25g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcabodiimida. Se agita durante 3 horas a 0°C,a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente.Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice(eluyente:=diclorometano/etanol= 20:1).

Rendimiento: 9,xx [sic] g (89 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental

Calc.	C 51,43	H 5,51	F 13,56	N 6,66
Obt. :	C 51,22	H 5,41	F 13,40	N 6,75

c) N-trifluoroacetil-L-glutámico-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-amida

21,9xx g [sic] (52,15 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 112b se disuelven en 500 ml de etanol

y se agregan 3 g de catalizador de paladio (10 % Pd / C). Se hidrogena a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 43,0 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 40,01	H 5,19	F 17,26	N 8,48	
Obt. :	C 39,84	H 5,13	F 17,09	N 8,68	

d) Trifluoroacetil-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 que figura en el título del ejemplo 112c y 18,87 g (33,2 mmol) de 1-perfluoroctil-sulfonil-piperazina (preparada según la DE 19603033) en 80ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0°C 16,42g (66,4 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice(eluyente diclorometano/ metanol = 20:1).

Rendimiento: 28,67 g (92 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.	C 39,61	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
Obt. :	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-pentahidroxihexil)-amido-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

En una solución de 28,36 g (30,22 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 112d en 200 ml de etanol se introduce gas amoníaco a 0° C durante una hora. Se agita a continuación durante 4 horas a 0° C. Se evapora hasta sequedad y el residuo se agita con agua. Se filtra la sustancia sólida y se seca al vacío (50° C).

Rendimiento: 24,19 g (95 % del teórico) de una sustancia sólida amorfa.

Análisis elemental:

Calc.	C 41,12	H 2,89	F 35,66	N 6,19	S 3,54
Obt. :	C 41,15	H 2,83	F 35,78	N 6,28	S 3,71

f) Complejo de Gd de N-[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-L-glutámico-5-N-(metil)-N-(2,3,4,5,6-pntahidroxihexil)-amido-5-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

20,43g (24,25mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 112e, 2,79g (24,25 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 2,12g (50 mmol) de cloruro de litio y 15,27g (24,25 mmol) del complejo de Gd de 1,4,7-tris (metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-pentánico]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 8,25 g (40 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita

a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (gel de sílice RP-18, eluyente: gradiente de agua/etanol/acetonitrilo).

Rendimiento: 28,45 g (79 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 11,0 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra)

Calc. C 34,41 H 3,83 F 23,13 N 9,03 S 2,30 Gd 11,26

Obt. : C 34,34 H 3,98 F 23,29 N 9,19 S 2,15 Gd 11,07

Ejemplo 113

a) 6-N-benciloxicarbonil-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-(éster bencílico del ácido 2,3,4-tri-O-bencil-glucurónico)]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

A una solución de 100,0 g (120,4 mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 21c), 73,77 g (120,4 mol) de éster bencílico del ácido -1-O-α-D-carboximetil-2,3,4-tri-O-bencil-glucurónico y 13,86g (120,4 mol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 500ml de dimetilformamida,se agregan a 0°C 41,27g(200,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida.Se agita durante 3 horas a 0°C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice(eluyente:diclorometano/etanol= 20:1).

Rendimiento: 147,58 g (86 % del teórico) de un aceite

viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 52,25	H 4,31	N 3,93	F 22,66	S 2,45
Obt. :	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 que figura en el título del ejemplo 113a) se disuelven en 2000 ml de etanol y se agregan 10,0g de catalizador de paladio (10% Pd/C). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 93,06 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,56	H 3,36	N 6,02	S 3,45	F 34,71
Obt. :	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 (metil-carboxilato)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-glucurónico]-L-lisin-[1-(4-perfluorooctilsulfonil)-piperazin]-amida

50,76 g (54,55 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 113b), 6,28 g (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g

(54,55 mol) de complejo de Gd de 1,4,7-tris(metilcarboxi-lato)-10-(carboxi-3-aza-4-oxo-5-metil-pent-5-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 75,14,9 g [sic.] (88,0 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8,6 %.
Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):
Calc.:C 34,53 H 3,80 N 8,05 Na 1,47 S 2,05 F 20,63 Gd 10,05
Obt. :C 34,38 H 3,95 N 8,19 Na 1,63 S 2,15 F 20,83 Gd 10,14

a) 6-N-benciloxicarbonil)-2-[2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil]-amino]-acetil-L-lisina

31,82,0 g [sic.] (113,5 mmol) de 6-N-benciloxicarbonil)-L-lisina y 66,42 g (113,5 mmol) de ácido 2-(N-etil-N-perfluorooctilsulfonil)-aminoacético (preparado según la DE 196 03 033) en 300 ml de tetrahidrofurano, se agregan a 0° C 49,46 g (200,0 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 2-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyen-

te: diclorometano / metanol =20:1).

Rendimiento: 55,79 g (58 % del teórico) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 36,85	H 3,09	N 4,96	F 38,11	S 3,78
Obt. :	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 51,02g(60,2mol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 114a), 11,75g (60,2 mol) de N-metil-glucamina y 6,93g(60,2 mol) de N-hidroxisuccinimida, disuelta en 250ml de dimetilformamida,se agregan a 0°C 20,64 g(100,0 mmol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida.Se agita durante 3 horas a 0°C y a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente.Se filtra de la urea producida,se evapora el filtrado al vacío hasta sequedad y se cromato-grafía en gel de sílice(eluyente:diclorometano/etanol=20:1).

Rendimiento: 53,05 g (86 % del teórico) de un aceite viscoso.

Análisis elemental:

Calc.:	C 38,68	H 4,03	N 5,47	F 31,52	S 3,13
Obt. :	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 que figura en el título del ejemplo 114b) se disuelven en 2000 ml de etanol y se agregan 10,0 g de catalizador de paladio (10% Pd / C). Se hidrogena durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 89,06 g (cuantitativo) de una sustancia sólida incolora.

Análisis elemental:

Calc.:	C 33,72	H 3,96	N 6,29	S 3,60	F 36,26
Obt. :	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-tetraazaciclododecan-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 que figura en el título del ejemplo 114, 6,28 g (54,55 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 4,62 g (109,0 mol) de cloruro de litio y 34,35 g (54,55 mol) de 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 se disuelven con un ligero calentamiento en 400 ml de dimetilsulfóxido. A 10° C se agregan 16,88 g (81,8 mol) de N,N-diciclohexilcarbodiimida y se agita a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. Se

vierte la solución en 3000 ml de acetona y se agita durante 10 minutos. La sustancia sólida precipitada se filtra y a continuación se purifica por cromatografía (RP-18 eluyente: gradiente de agua / etanol / acetonitrilo).

Rendimiento: 73,27 g (89,4 % del teórico) de una sustancia sólida incolora. Contenido de agua: 8,6 %.

Análisis elemental (calculado sobre la sustancia anhidra):

Calc.: C 35,18 H 4,23 N 4,23 S 2,13 F 21,50 Gd 10,47

Obt. : C 35,28 H 4,15 N 4,19 S 2,18 F 21,33 Gd 10,61

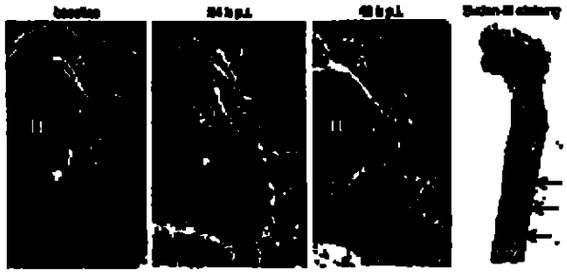
Ejemplo 115:

Imagen MRT de placas arterioescleróticas luego de la administración intravenosa de complejos metálicos de acuerdo con la invención

En conejos con arterioesclerosis genéticamente inducida (conejos Watanabe) se pudo observar a los 5-60 min y a las 24 h y 48 h luego de la aplicación intravenosa de 25 µmol de Gd/kg de peso corporal de los compuestos conformes a la invención en imágenes por eco de gradiente con ponderación T_1 (TR 11,1 ms, TE 4,3 ms, ángulo flip α 15°) un claro *enhancement* en las placas arterioescleróticas. La pared vasal sana no presentó ninguna o escasa absorción de medio de contraste y por ello tampoco mostró ningún o sólo un escaso aumento de señal en las imágenes con ponderación T_1. Debido al contraste entre la placa rica en señales y la pared del vaso sana pobre en señales fue posible un diagnóstico de las modifica-

ciones de la pared vasal arterioesclerótica.

Las imágenes en figura 1 muestran imágenes de RM de la aorta, y 24 h y 48 h luego de la aplicación intravenosa de 25 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico XV en conejos Watanabe (arterioesclerosis inducida genéticamente). Las imágenes por eco de gradiente por ponderación T_1 (1,5 T; TR: 11,1 ms, TE: 4,3 ms; NA: 2; matriz: 213*256; espesor de capa: 1,0 mm) demuestran un fuerte aumento de señal en la placa arterioesclerótica. La localización de las placas, sobre todo en el cayado de la aorta y en las salidas de los vasos, fue comprobada por medio de la coloración Sudan-3.



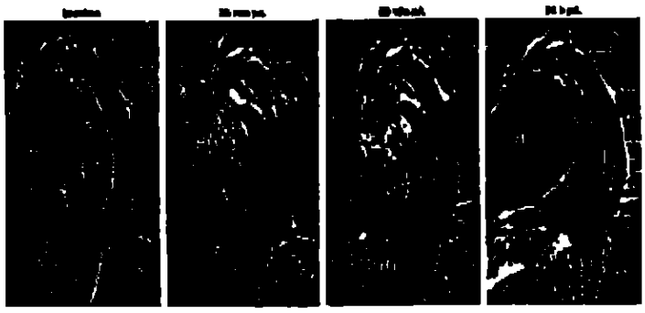
Complejo de metal XV: 25 µmol/kg i. v.; 31D-T1-rango MP, TR / TE 11,1 / 4,3 ms, α 15° (conejo Watanabe; A: aorta; H: corazón; flechas: salidas de los vasos; proyección MPR; histología luego de la coloración Sudan III).

Ejemplo 116:

Imagen MRT de placas arterioescleróticas luego de la administración intravenosa del complejo metálico XV en ratas, y correlación de la imagen post mortem con coloración Sudan

III

Las imágenes en figura 2 muestran imágenes de RM de la aorta, y 35, 60 min y 24 h luego de la aplicación intravenosa de 10 μmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico de Gd XV en conejos Watanabe (arterioesclerosis genéticamente inducida). Las imágenes por eco de gradiente con ponderación T_1 (rango MP; 1,5 T; TR: 11,1 ms, TE: 4,3 ms; NA: 2; matriz: 213*256; espesor de capa: 1,0 mm) demuestran un fuerte aumento de señal en la placa arterioesclerótica. La localización de las placas, sobre todo en el cayado de la aorta y en las salidas de los vasos, fue comprobada por medio de la coloración Sudan 3. A continuación se ensayó nuevamente la imagen de RM del preparado introducido en ágar con una secuencia por eco de gradiente con ponderación T_1 (rango MP; 1,5 T; TR 11,1 ms, TE 4,3 ms, ángulo flip α 15° NA: 2; matriz: 213*256) y una secuencia por eco espín (1,5 T; TR: 400 ms, TE: 15 ms; NA: 16; matriz: 256*256) (imagen post mortem). En este caso se mostró una excelente correlación de las secciones aórticas con un fuerte aumento de señal y las placas coloreadas, comprobado por una absorción de los compuestos de la invención en las placas arterioescleróticas.



Complejo de metal XV: 10 µmol / kg i. v.; 3D - T1 - rango MP, TR / TE 11,1 / 4,3 ms, α 15° (conejo Watanabe; H: corazón; A: aorta; flechas: placas arterioescleróticas)



Complejo de metal XV: 10 µmol/kg i. v.; SE, TR / TE 400 / 15 ms; y 3D-T1-rango MP, TR / TE 11,1 / 4,3 ms, α 15° (conejo Watanabe; 24 h p. i. preparación de la aorta; histología luego de la coloración Sudan III); MRI post mortem de la aorta introducida en ágar.

Ejemplo 117:

Imagen de infarto (MRT) luego de la administración intravenosa del complejo metálico XV en ratas

Las imágenes en figura 3 muestran imágenes de RM del corazón (in vivo y post mortem) 24 h luego de la aplicación

intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico XV en ratas con infarto agudo del miocardio inducido. Las imágenes por eco espín con ponderación T_1 (1,5 T; TR: 400 ms, TE: 6 ms; NA: 4; matriz: 128*128; espesor de capa: 2,5 mm) demuestran el fuerte aumento de señal en el área del infarto. La exitosa inducción de un infarto agudo del miocardio se confirmó por medio de la coloración NBT.

Complejo de metal XV, 100 µmol/kg i. v.; T1-SE, TR / TE 400 / 6 ms; flecha: infarto del miocardio.



Complejo de metal XV: 100 µmol / kg i. v.; T1-SE, TR / TE 400 / 6 ms; flecha: infarto del miocardio

Ejemplo 118:

Imagen del infarto (MRT) luego de la administración intravenosa del complejo metálico I en ratas

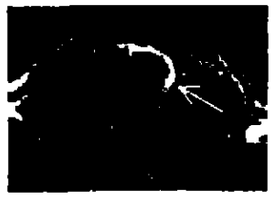
Las imágenes en figura 4 muestran imágenes de RM del corazón (in vivo y post mortem) 24 h luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico I en ratas con infarto agudo del miocardio inducido. Las imágenes por eco espín con ponderación T_1 (1,5 T; TR: 400 ms, TE: 6 ms; NA: 4; matriz: 128*128; espesor de capa: 2,5 mm) demuestran el fuerte aumento en el área del

infarto. La exitosa inducción de un infarto agudo del miocardio se confirmó por medio de la coloración NBT.

24 h p. i. in vivo, axial



24 h p. i. post mortem, axial



24 h p. i. post mortem, coronario



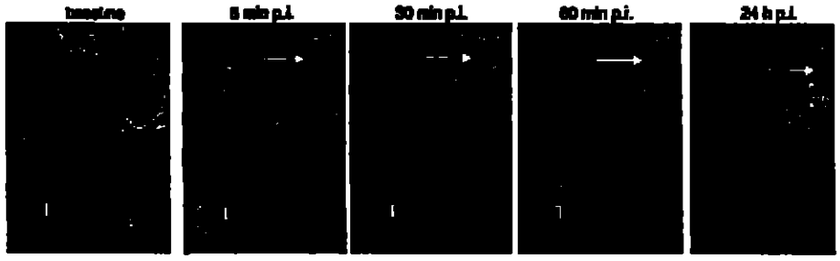
Ejemplo 119:

Imagen de los ganglios linfáticos (MRT) luego de la administración intravenosa del complejo metálico XV en conejos portadores del tumor VX2

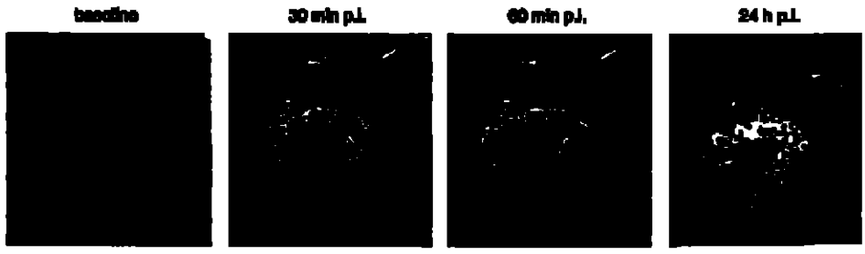
Las imágenes en figura 5 muestran imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 24 h luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico XV en conejos con tumor VX2 implantado i. m. Las imágenes por eco de gradiente con ponderación T_1 (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 sano de los ganglios linfáticos. Las zonas sin aumento de señal dentro de los ganglios linfáticos fueron diagnosticadas como metástasis y confirmadas histológicamente como tales (coloración H / E- de los cortes ganglionares). Por el contrario, en momentos posteriores (24 h) luego de la aplicación de medios de contraste se pudo observar, sorpren-

dentemente, una inversión de la señal. El aumento de señal en el tejido sano de los ganglios linfáticos era reducido, y ahora la metástasis presentó contrariamente un claro aumento de señal.

Con sorpresa se pudo observar ya inmediatamente luego de la aplicación un claro *enhancement* del tumor primario (sobre todo de la periferia). Más tarde (24 h p. i.), este *enhancement* también se extiende hacia el centro del tumor.



Complejo de metal XV: 200 µmol/kg i. v.; 3D-T1-rango MP, TR/TE 11,1 / 4,3 ms, α 15°; (flecha: metástasis; T: tumor)



Complejo de metal XV: 200 µmol/kg i. v.; TR / TE 11,1 / 4,3 ms, α 15°; tumor primario

Ejemplo 120:

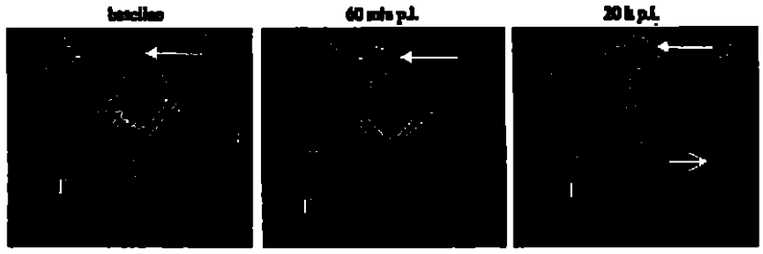
Imagen del tumor (MRT) luego de la administración intravenosa del complejo metálico I en conejos portadores de tumor

VX2

Las imágenes en figura 6 muestran imágenes de RM de precontraste de un ganglio linfático iliaco y del tumor primario (tumor VX2 implantado i. m.), 60 min y 20 h luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico I en conejos. Las imágenes por eco de gradiente con ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos.

En un momento temprano luego de la aplicación (60 min p. i.) puede observarse un claro resaltado del tumor primario (sobre todo de la periferia). Con el curso del tiempo (20 h p. i.) el aumento de señal también se expande a regiones más centrales del tumor.

Llama la atención sobre todo la ampliación de una estructura patológica (eventualmente, tumor secundario o necrosis) en el lado contralateral que recién se torna visible en la imagen posterior ("late enhancement").



Complejo de metal I: 100 µmol/kg i. v.; 3D-T1-rango MP, TR / TE 11,1 / 4,3 ms, α 15°;(flecha con punta cerrada:ganglio

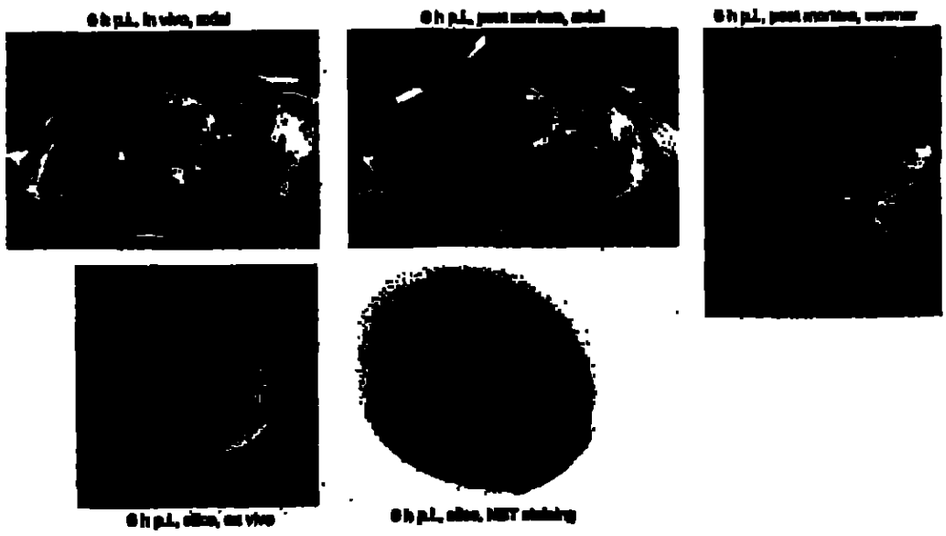
linfático; T: tumor; flecha con punta abierta: *late enhancement*).

Complejo de metal X

Ejemplo 121:

Imagen de infarto (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 7 muestran imágenes de RM del corazón (in vivo y post mortem) 6 h luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico X) en ratas con infarto agudo de miocardio inducido. Las imágenes por eco espín desencadenadas por el ECG (1,5 T; TR (efectivo): 400 ms, TE: 12 ms: NA: 4; matriz; 128*128; espesor de capa: 2,5 mm) demuestran el fuerte aumento de señal en el área del infarto. La exitosa inducción de un infarto agudo del miocardio fue determinado por medio de la coloración NBT.



Complejo de metal X: 100 µmol/kg i. v.: SE, TR/TE 400/12 ms; flecha: infarto del miocardio

Ejemplo 122:

Distribución de los órganos (incluyendo la acumulación de los ganglios linfáticos) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de gadolinio total/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico X) en las ratas se determinó 24 horas luego de la aplicación el contenido de metal en distintos órganos, así como en los ganglios linfáticos (promediado como ganglios linfáticos mesenteriales y periféricos) (MW, n = 2).

Órgano	µmol Gd/L	% de dosis
Hígado	104	2,34

Fémur	3	0,01
Riñones	150	0,65
Cerebro	1	0,01
Resto del cuerpo	192	34,01
Sangre	1	0,01
Estómago	49	0,18
Intestinos	65	1,22
Bazo	54	0,07
Páncreas	6	0,02
Corazón	3	0,01
Pulmón	18	0,05
Músculo	1	0,00
Ganglios linfáticos mesenteriales	19	0,01
Ganglios linfáticos periféricos	11	0,01
Total		38,58

Ejemplo 123:

Imagen de los ganglios linfáticos (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 8 muestran, como ejemplo, imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 60 min luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico X en ratas. Las imágenes por eco de gradiente con ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos ya en momentos muy tempranos después de la inyección. De esta manera, la ampliación fue del 263 % a los 15 min p. i. y del 254 % a los 60 min p. i.



Complejo de metal X: 100 µmol/kg i. v.; 3D-T1-rango MP, TR/TE 11,1 / 4,3 ms, α 15°; (flecha: ganglio linfático poplíteo).

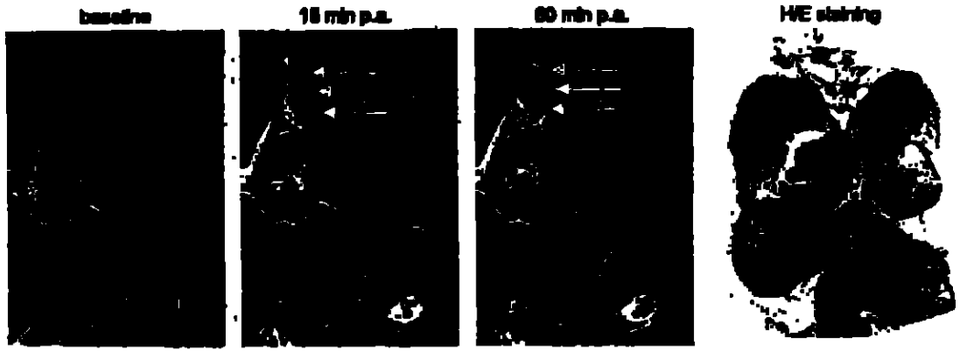
Ejemplo 124:

Imagen del ganglio linfático (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en conejos portadores del tumor VX2

Las imágenes en figura 9 muestran, p.ej., imágenes de RM de ganglios linfáticos iliacos y hasta 60 min luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico X en conejos con tumor VX2 implantado i.m.Las imágenes por eco de gradiente con ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos.La ampliación en el tejido sano de los ganglios linfáticos fue del 382% a los 15min p.i. y del 419 % a los 60 min p. i.Las zonas sin un aumento de señal dentro de los ganglios linfáticos fueron diagnosticadas como metástasis y confirmadas histológicamente como tales(coloración H/E de los cortes ganglionares).La relación

de las intensidades de señal del tejido sano de los ganglios linfáticos respecto de la metástasis era de 3,0 a los 15min p.i. y de 3,4 a los 60min p.i.

Con sorprensa se pudo observar inmediatamente luego de la aplicación un claro *enhancement* no sólo de los ganglios linfáticos, sino también del tumor primario (sobre todo de la periferia) (15 min p. i. 277 %). En momentos posteriores (hasta 24 h p. i.), la ampliación se extiende también hacia el centro del tumor (24 h p. i. 217 %).



Complejo de metal X: 200 µmol/kg i. v.: 3D-T1-rango MP, TR/TE 11,1/4,3 ms, α 15°: (flechas, M: metástasis: T: tumor)

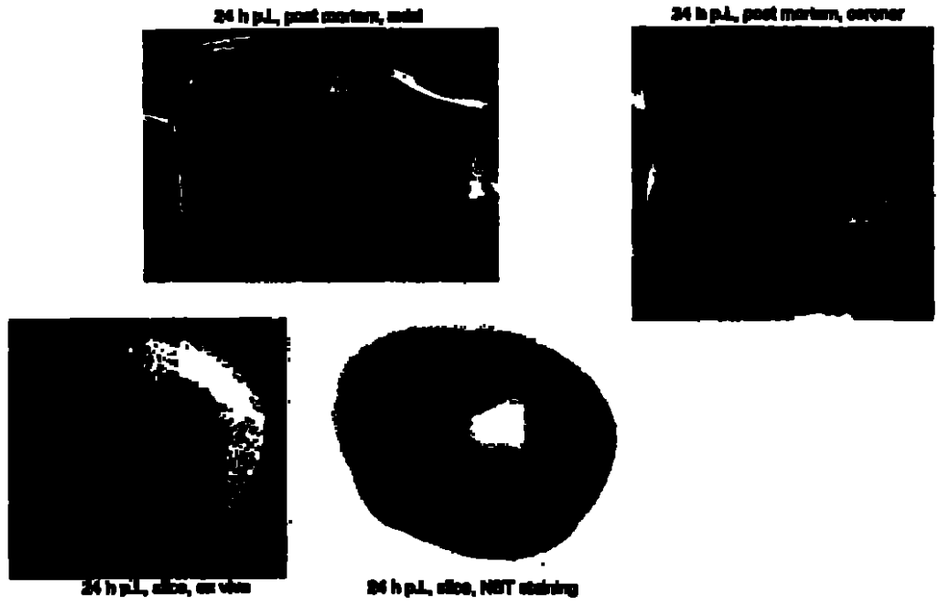
Complejo de metal V

Ejemplo 125:

Imagen del infarto (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 10 muestran imágenes de RM del corazón (in vivo y post mortem) 24 h luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal de un que-

lato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico V) en ratas con infarto agudo del miocardio inducido. Las imágenes por eco espín con ponderación T_1 desencadenada por el ECG (1,5 T; TR (efectivo); 400 ms, TE: 12 ms; NA: 4; matriz: 128*128; espesor de capa: 2,5 mm) demuestran el fuerte aumento de señal en el área del infarto. La exitosa inducción de un infarto agudo del miocardio fue confirmada por medio de la coloración NBT.



Complejo de metal V: 100 µmol/kg i. v.: SE, TR/TE 400/12 ms: flecha: infarto del miocardio

Ejemplo 126:

Distribución de los órganos (incluyendo la acumulación de ganglios linfáticos) luego de la administración intravenosa

del medio de contraste en ratas

Luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de gadolinio total/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico V) en ratas se determinó 24 horas después de la aplicación el contenido de metal en distintos órganos y en los ganglios linfáticos (promediado como ganglios linfáticos mesenteriales y periféricos) (MW, n=2).

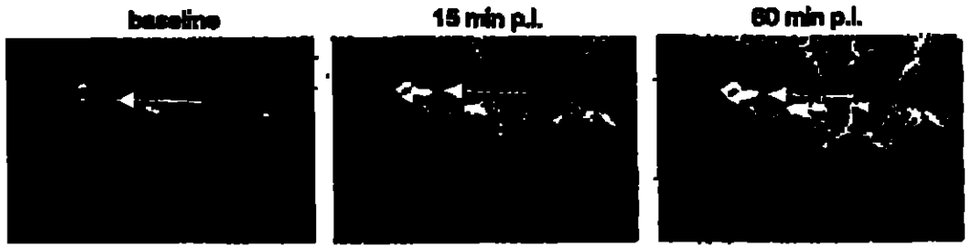
Órgano	µmol de Gd/L	% de dosis
Hígado	344	6,34
Fémur	13	0,05
Riñones	436	1,77
Cerebro	4	0,02
Resto del cuerpo	268	37,93
Sangre	15	0,18
Estómago	28	0,08
Intestinos	113	1,56
Baso	116	0,17
Páncreas	30	0,05
Corazón	14	0,02
Pulmón	62	0,17
Músculo	9	0,02
Ganglios linfáticos mesenteriales	70	0,05
Ganglios linfáticos periféricos	44	0,02
Total		48,43

Ejemplo 127:

Imagen de los ganglios linfáticos (MRT) luego de la adminis-

tración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 11 muestran, p.ej., imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 60 min luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico V en ratas. Las imágenes por eco de gradiente con ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos en seguida de la inyección. De esta manera,la ampliación fue del 147% a los 15 min p. i. y del 230% a los 60 min p. i.



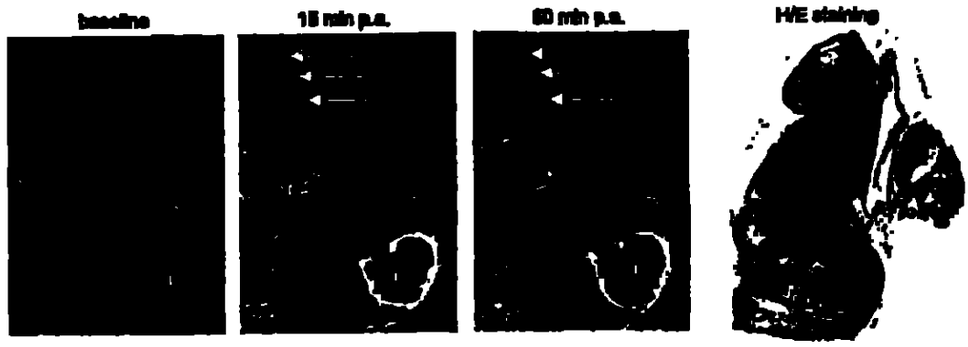
Complejo de metal III: 200 µmol/kg i. v.; 3D-T1-rango MP, TR/TE 11,1/4,3 ms, α 15°; (flecha: ganglio linfático poplíteo).

Ejemplo 128:

Imagen del ganglio linfático (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en conejos portadores del tumor VX2-

Las imágenes en figura 12 muestran, p.ej., imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 60 min luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico V en conejos con tumor VX2 implantado i. m. Las imágenes por eco de gradiente por ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos. La ampliación en el tejido sano de los ganglios linfáticos fue del 246 % a los 15 min p. i. y del 282 % a los 60 min p. i. Las zonas sin aumento de señal dentro del ganglio linfático fueron diagnosticadas como metástasis y confirmadas histológicamente como tales (coloración H/E de los cortes ganglionares). La relación de las intensidades de señal del tejido sano de ganglios linfáticos respecto de la metástasis fue de 2,5 a los 15 min p. i. y 1,7 a los 60 min p. i.

Con sorprensa se pudo observar inmediatamente luego de la aplicación no sólo un claro *enhancement* de los ganglios linfáticos, sino también del tumor primario (sobre todo de la periferia) (15 min p. i.: 350 %). Más tarde (hasta 24 h p. i.) este *enhancement* se extiende hacia el centro del tumor (24 h p. i.: 106 %).



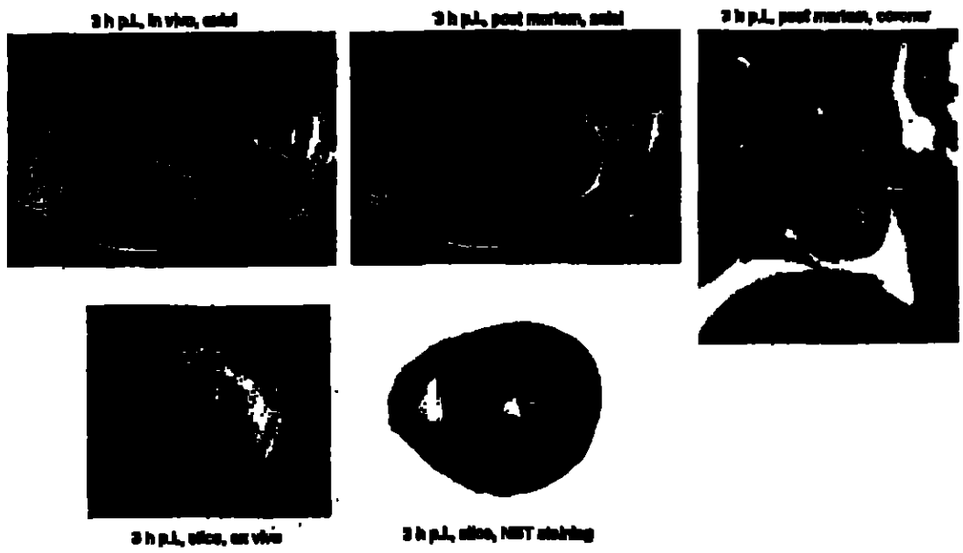
Complejo de metal V; 200 µmol/kg i. v.; 3D-T1-rango MP, TR/TE 11,1/4,3 ms, α 15°; (flecha, M: metástasis; T: tumor)

Complejo de metal XIV

Ejemplo 129:

Imagen del infarto (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 13 muestran imágenes de RM del corazón(in vivo y post mortem) 3 h luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada(complejo metálico XIV) en ratas con infarto agudo del miocardio inducido. Las imágenes por eco espín con ponderación T_1 desencadenada por el ECG(1,5 T; TR(efectivo): 400 ms, TE: 12 ms; NA: 4; matriz: 128*128;espesor de capa: 2,5mm) demuestran el fuerte aumento de señal en el área del infarto. La exitosa inducción de un infarto agudo del miocardio se comprobó por medio de la coloración NBT.



Complejo de metal XIV: 100 µmol/kg i. v.: SE, TR/TE 400/12 ms: flecha: infarto del miocardio.

Ejemplo 130:

Distribución de los órganos (incluyendo la acumulación de tumores y ganglios linfáticos) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas portadoras de carcinoma de próstata

Luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de gadolinio total/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico XIV) en ratas (procreación consanguínea, con carcinoma de próstata implantado 12 días antes i. m. Dunning 83327 MAT-Lu) se determinó 10 minutos, 1 y 24 horas luego de la aplicación el contenido de metal en distintos órganos, en el tumor y en

los ganglios linfáticos (promediado como ganglios linfáticos mesenteriales y periféricos) (MW ± SD, n=3).

	Complejo de metal XIV					
	Concentración de Gd [µmol/l]			% dosis		
	10 min. p. i.	1 h p. i.	24 h p. i.	10 min. p. i.	1 h p. i.	24 h p. i.
Hígado	192 ± 12	147 ± 7	64 ± 4	2,62 ± 0,11	2,04 ± 0,15	0,96 ± 0,05
Bazo	200 ± 13	123 ± 10	69 ± 5	0,13 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,06 ± 0,00
Páncreas	191 ± 14	139 ± 26	25 ± 1	035 ± 0,02	0,21 ± 0,05	0,03 ± 0,01
Riñón	781 ± 60	1181 ± 232	338 ± 49	1,76 ± 0,14	28,4 ± 0,61	0,81 ± 0,09
Pulmón	603 ± 30	415 ± 39	44 ± 4	1,04 ± 0,02	0,80 ± 0,06	0,09 ± 0,01
Corazón	320 ± 8	190 ± 15	19 ± 0	0,32 ± 0,01	0,19 ± 0,01	0,02 ± 0,00
Cerebro	38 ± 6	22 ± 2	4 ± 4	0,10 ± 0,03	0,06 ± 0,00	0,01 ± 0,01
Músculos****	93 ± 5	56 ± 3	8 ± 1	0,06 ± 0,02	0,04 ± 0,00	0,00 ± 0,00
Tumor	246 ± 25	266 ± 87	56 ± 4	0,25 ± 0,05	0,37 ± 0,14	0,04 ± 0,01
Fémur	115 ± 3	81 ± 10	9 ± 1	0,39 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,03 ± 0,00
Ganglios mesenter.	291 ± 29	179 ± 16	50 ± 6	0,08 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,02 ± 0,00
Ganglios perif.	284 ± 19	254 ± 14	51 ± 5	0,13 ± 0,00	0,14 ± 0,02	0,02 ± 0,00
Estómago (vacío)	244 ± 17	165 ± 21	19 ± 2	0,56 ± 0,07	0,40 ± 0,05	0,05 ± 0,00
Intestino (vacío)	242 ± 15	201 ± 32	36 ± 5	1,55 ± 0,09	1,16 ± 0,22	0,26 ± 0,04
Sangre**	957 ± 38	575 ± 56	22 ± 1	26,73 ± 0,84	16,13 ± 1,77	0,81 ± 0,03
Resto del cuerpo*	419 ± 27	392 ± 25	42 ± 0	70,71 ± 2,74	64,27 ± 5,50	8,81 ± 0,16
Orea 0-24 h	-	-	619 ± 19	-	-	79,86 ± 3,13
Heces 0-24 h	-	-	781 ± 611		-	6,00 ± 4,91
			Suma de los órganos***	80,06 ± 2,84	72,94 ± 5,83	9,21 ± 0,27
			Balance***			95,07 ± 2,41

* Las muestras de sangre están contenidas en el resto del cuerpo

** 58 ml de sangre/kg d peso corporal

*** balance sin valores de sangre ya que están contenidos en

el resto del cuerpo

*** sólo alícuota de tejido

Ejemplo 131:

Imagen de los ganglios linfáticos (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en cobayos

Las imágenes en figura 14 muestran, p.ej., imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos e inguinales y hasta 24 h luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico XIV en cobayos con ganglios linfáticos estimulados (adyuvante de Freund). Las imágenes por eco de gradiente por ponderación T_1 (2,0 T; TR 10 Ms, TE 5 ms, α 40°) demuestran el fuerte aumento de señal en el tejido sano de los ganglios linfáticos en seguida de la inyección. De esta manera, la ampliación fue del 127 % a los 60 min p. i.



Complejo de metal XIV: 200 µmol/kg i. v.; flash outphase; TR/TE 10/5 ms, α 40°; flechas: ganglios linfáticos inguinales y linfáticos

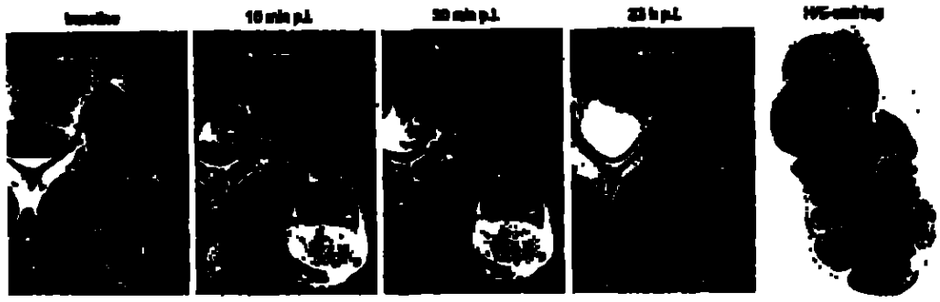
Ejemplo 132:

Imagen de ganglios linfáticos (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en conejos portadores del tumor VX2

Las imágenes en figura 15 muestran, p.ej., imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 23 h luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico XIV en conejos con tumor VX2 implantado i. m. Las imágenes por eco de gradiente por ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos. La aumento en el tejido sano de los ganglios linfáticos fue del 297 % a los 10 min p. i., y del 269 % a los 60 min p. i. Las zonas sin aumento de señal dentro de los ganglios linfáticos fueron diagnosticadas como metástasis y confirmadas histológicamente como tales (coloración H/E de los cortes ganglionares). La relación de las intensidades de señal del tejido sano de los ganglios linfáticos respecto de la metástasis fue de 57 a los 10 min p. i. y de 1,9 a los 60 min p. i.

Con sorprensa se pudo observar inmediatamente luego de la aplicación un claro *enhancement* no sólo de los ganglios linfáticos, sino también del tumor primario (sobre todo de la periferia) (15 min p. i.: 594 %). Más tarde (hasta 24 h p. i.), este *enhancement* se extiende también hacia el centro

del tumor (120 min p. i.: 162 %).



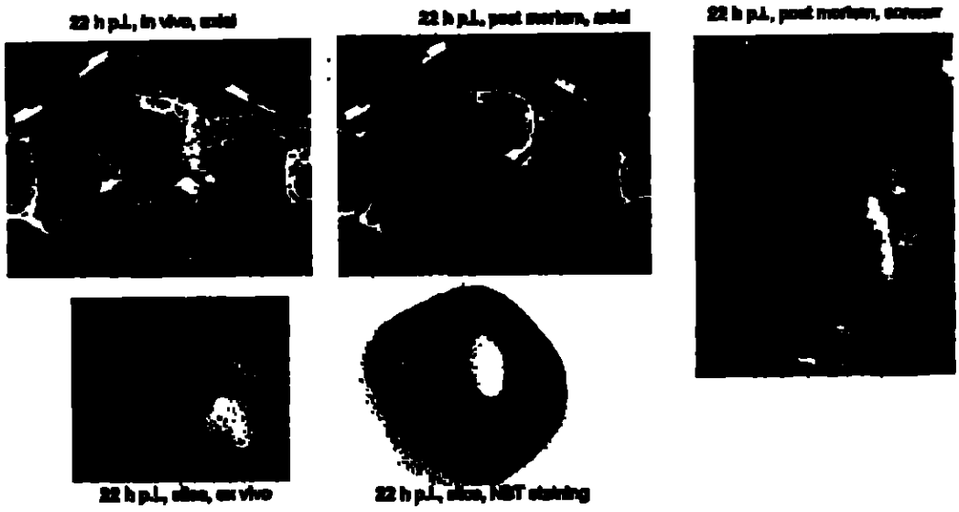
Complejo de metal XIV: 200 µmol/kg i. v., rango MP, TR/TE 11,1/4,3, α 15°, 80 muestras, conejo portador del tumor VX2; flecha; metástasis.

Complejo de metal III

Ejemplo 133:

Imagen del infarto (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 16 muestran imágenes de RM del corazón (in vivo y post mortem) 22 h luego de la aplicación intravenosa de 100 µmol de Gd/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico III) en ratas con infarto del miocardio agudo inducido. Las imágenes por eco espín con ponderación T_1 desencadenada por el ECG (1,5 T; TR (efectivo): 400 ms, TE: 12 ms; NA: 4; matriz: 128*128; espesor de capa: 2,5 mm) demuestran el fuerte aumento en el área del infarto. La exitosa inducción de un infarto agudo del miocardio se comprobó por medio de la coloración NBT.



Complejo de metal III: 100 µmol/kg i. v.: SE, TR/TE 400/12 ms; flecha; infarto del miocardio

Ejemplo 134:

Distribución de los órganos (incluyendo la acumulación de ganglios linfáticos) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de gadolinio total/kg de peso corporal de un quelato polar de Gd con cadena lateral perfluorada (complejo metálico III) en ratas se determinó 24 horas luego de la aplicación de la contenido de metal en distintos órganos y en los ganglios linfáticos (promediado como ganglios linfáticos mesenteriales y periféricos) (MW, n=2).

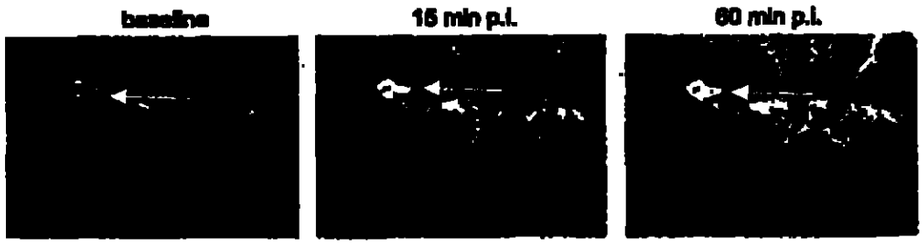
Órgano	µmol de Gd/L	% de dosis
Hígado	1222	26,28
Fémur	76	0,32
Riñones	489	1,97
Cerebro	10	0,05
Resto del cuerpo	242	36,30
Sangre	83	1,16
Estómago	165	0,57
Intestinos	230	3,56
Baso	464	0,89
Páncreas	203	0,48
Corazón	82	0,13
Pulmón	338	0,96
Músculo	28	0,04
Ganglios linfáticos mesenteriales	455	0,33
Ganglios linfáticos periféricos	279	0,18
Total		73,20

Ejemplo 135:

Imagen de ganglios linfáticos (MRN) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes en figura 17 muestran p.ej. imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 60 min luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico III en ratas. Las imágenes por eco de gradiente por ponderación T_1 (1,6 T; secuencia: rango MP; TR 11,1 ms, TE 4,3 ms, α 15°) demuestran el fuerte aumento de señal en el tejido sano de los ganglios linfáticos en seguida de la inyección. De esta manera, la

ampliación fue del 320 % a los 15 min p. i. y del 401 % a los 60 min p. i.



Complejo de metal III: 200 µmol/kg i. v.: 3D-T1-rango MP, TR/TE 11,1/4,3 ms, α 15°; (flecha: ganglio linfático poplíteo)

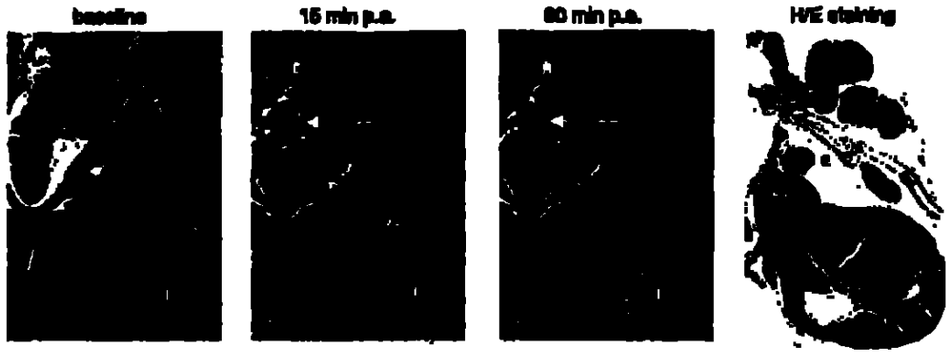
Ejemplo 136:

Imagen de los ganglios linfáticos (MRT) luego de la administración intravenosa del medio de contraste en conejos portadores del tumor VX2-

Las imágenes en figura 18 muestran,p.ej.,imágenes de RM de precontraste de ganglios linfáticos iliacos y hasta 60 min luego de la aplicación intravenosa de 200 µmol de Gd/kg de peso corporal del complejo metálico III en conejos con tumor VX2 implantado i.m.Las imágenes por eco de gradiente por ponderación 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 sano de los ganglios linfáticos.La ampliación en el tejido sano de los ganglios linfáticos fue del 195% a los 75 min p.i. y del 233% a los 60 min p.i.Las zonas sin aumento de señal dentro de los ganglios linfáticos fueron diagnosti-

cadas como metástasis y confirmadas histológicamente como tales(coloración H/E de los cortes ganglionares).La relación de las intensidades de señal del tejido sano de los ganglios linfáticos respecto de la metástasis fue del 1,9 a los 15 min p.i. y de 1,8 a los 60min p.i.

Con sorpresa se pudo comprobar inmediatamente luego de la aplicación un claro *enhancement* no sólo de los ganglios linfáticos, sino también del tumor primario (sobre todo de la periferia) (15 min p. i.: 232 %).



Complejo de metal III: 200 µmol/kg i. v.; 3D-T1-rango MP, TR/TE 17,1/4,3 ms, α 15°; (flechas, M: metástasis: T: tumor)

Siguen las reivindicaciones en la hoja número cuatrocientos treinta y tres.

Continuación de la hoja número cuatrociento treinta y dos.

REIVINDICACIONES

Descripta que ha sido la finaturaleza de la prsente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica coo de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

1. Uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo, **caracterizados porque** presentan una concentración crítica de micelas $<10^{-3}$ mol/l, un diámetro hidrodinámico de micelas (2 Rh) > 1 nm y una relajación de protones en plasma (R^1) > 10 l/mmol.s, como medio de contraste en la representación por imagen de resonancia magnética de placas arterioescleróticas.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** los complejos metálicos también se utilizan como medios de contraste MRI para la representación de ganglios linfáticos.

3. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado porque** los complejos metálicos también se utilizan como medios de contraste MRI para la representación de tejido infartado y necrótico.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** los complejos metálicos también se utilizan como medios de contraste MRI para la representación

independiente de necrosis y tumores.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se utilizan complejos metálicos cuya formación de micelas es < 10^{-4} mol/l.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se utilizan complejos metálicos cuyo diámetro hidrodinámico de micelas es de ≥ 3nm,preferentemente de >4 nm.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se utilizan complejos metálicos que presentan una relajación de protones en plasma de > 13 l/mmol.s, preferentemente > 15 l/mmol.s.

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque**, como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilos, se utilizan los compuestos de la fórmula general I

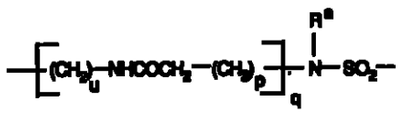
$$R^F\text{-}L\text{-}K \qquad I$$

donde

R^F es una cadena de carbono perfluorada lineal o ramificada de la fórmula $-C_nF_{2n}E$, en la cual

E representa un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n representa los números 4 - 30,

L es un enlace directo, un grupo metileno, un grupo -NHCO-, un grupo



donde p representa los números 0 a 10, q y u es, independientemente entre sí, los números 0 ó 1 y

R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo $-CH_2-OH-$, un grupo $-CH_2-CO_2H-$ o una cadena C_2-C_{15} que está interrumpida opcionalmente por 1 a 3 átomos de oxígeno, 1 a 2 grupos de >CO- o un grupo arilo opcionalmente sustituido y/o que está sustituida con 1 a 4 grupos hidroxilo, 1 a 2 grupos alcoxiC_1-C_4, 1 a 2 grupos carboxi, un grupo $-SO_3H-$, o es una cadena de carbonoC_2-C_{30} lineal, ramificada, saturada o insaturada, que opcionalmente contiene 1 a 10 átomos de oxígeno, 1 a 3 grupos $-NR^a-$, 1 a 2 átomos de azufre, una piperazina, un grupo $-CONR^a-$, un grupo $-NR^aCO-$, un grupo $-SO_2-$, un grupo $-NR^a-CO_2-$, 1 a 2 grupos -CO-, un grupo

$$—CO—\underset{|}{N}—T—N(R^a)—SO_2—R^F$$

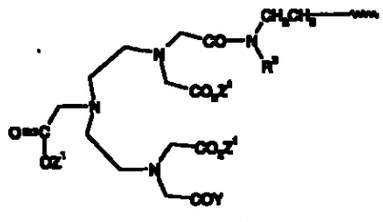
o 1 a 2 arilos opcionalmente sustituidos y/o está interrumpida por estos grupos, y/u opcionalmente está sustituida con 1 a 3 grupos $-OR^a-$, 1 a 2 grupos oxo, 1 a 2 grupos $-NH-COR^a-$, 1 a 2 grupos $-CONHR^a-$, 1 a 2 grupos $-(CH_2)_p-CO_2H-$, 1 a 2 grupos $-(CH_2)_p-(O)_q-CH_2CH_2-R^F$,

donde

R^a, R^F y p y q tienen los significados indicados con anterioridad y T significa una cadena C_2-C_{10} que opcionalmen-

te está interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o 1 a 2 grupos -NHCO-,

K es un formador de complejos o complejo metálico o sus sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos, es decir que es un formador de complejos o complejo de la fórmula general II



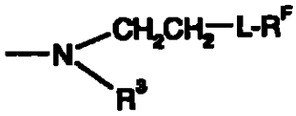
(II)

donde R^C, R^1 y B son independientes entre sí y

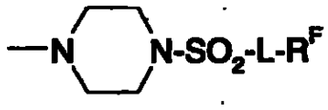
R^C tiene el significado de R^A o significa $-(CH_2)_m-L-R^F$, donde m es 0, 1 ó 2 y L y R^F tienen el significado mencionado con anterioridad,

R^1 significa, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 22-29, 42-46 ó 58-70,

B significa $-OR^1$ o



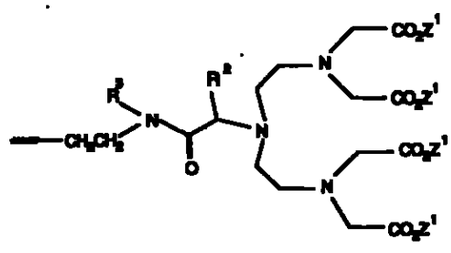
o



donde R^1, L, R^F y R^C tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general III

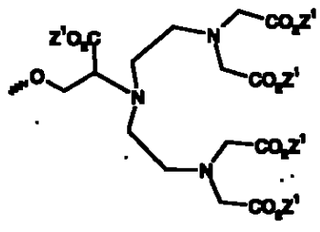


(III)

donde R^c y R^1 presentan los significados mencionados con anterioridad y R^b tiene el significado de R^a

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general IV

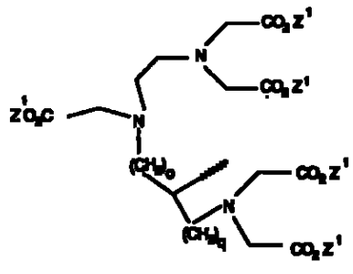


(IV)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general V



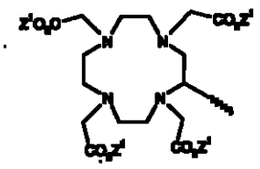
(V)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anteriori-

dad y o y q son los números 0 ó 1 y la suma de o + q= 1,

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general VI

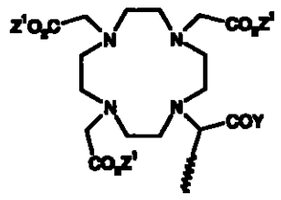


(VI)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general VII

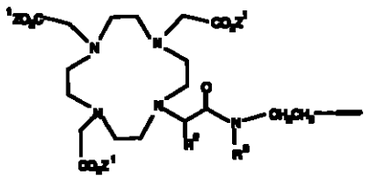


(VII)

donde R^1 y B tienen los significados mencionados con anterioridad

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general VIII

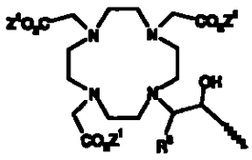


(VIII)

donde R^c y R^1 tienen los significados mencionados con anterioridad y R^b tiene el significado de R^a mencionado con anterioridad

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general IX

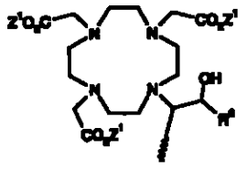


(IX)

donde R^c y R^1 tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general X

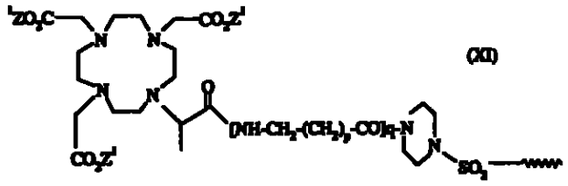


(X)

donde R^c y R^1 tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general XI

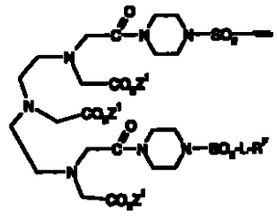


(XI)

donde R^1, p y q tienen el significado mencionado con anterioridad y R^b tiene el significado de R^a

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general XII

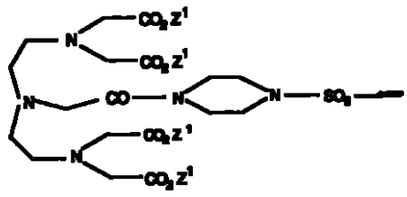


(XII)

donde L, R^F y Z^1 tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general XIII



(XIII)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general I, donde L es

α-CH_2-ß

α-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2)_s$-ß s = 3 - 15

α-CH_2-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_t$-ß t = 2 - 6

α-CH_2-NH-CO-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-ß

α-CH_2-NHCO-$(CH_2)_{10}$-S-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-O-CH_2-C(CH_2-OCH_2CH_2-C_6F_{13})$_2$-CH_2-OCH_2-CH_2-ß

α-CH_2-$NHCOCH_2CH_2CON$-$CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}$

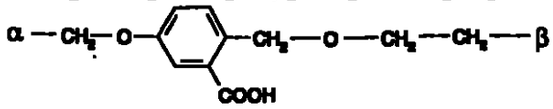
CH_2-$CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)$-SO_2-ß

α-CH_2-O-CH_2-CH($OC_{10}H_{21}$)-CH_2-O-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2NHCO)_4$-CH_2O-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2NHCO)_3$-CH_2O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$OCH_2C(CH_2OH)_2$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß



α-$CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5)$-SO_2-ß

α-NHCO-CH_2-CH_2-ß

α-$NHCO-CH_2-O-CH_2CH_2$-ß

α-NH-CO-ß

α-NH-CO-CH_2-$N(CH_2COOH)$-SO_2-ß

α-NH-CO-CH_2-$N(C_2H_5)$-SO_2-ß

α-NH-CO-CH_2-$N(C_{10}H_{21})$-SO_2-ß

α-NH-CO-CH_2-$N(C_6H_{13})$-SO_2-ß

α-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-$N(C_2H_5)$-SO_2-ß

α-NH-CO-CH_2-$N(-CH_2-C_6H_5)$-SO_2-ß

α-NH-CO-CH_2-$N(-CH_2-CH_2-OH)$ SO_2-ß

α-NH-CO-CH_2-ß

α-$CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2$-ß

α-$CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2$-ß

α-$N(C_2H_5)$-SO_2-ß

α-$N(C_6H_5)$-SO_2-ß

α-$N(C_{10}H_{21})$-SO_2-ß

α-$N(C_6H_{13})$-SO_2-ß

α-$N(C_2H_4OH)$-SO_2-ß

α-$N(CH_2COOH)$-SO_2-ß

α-$N(CH_2C_6H_5)$-SO_2-ß

α-N-$[CH(CH_2OH)_2]$-SO_2-ß

α-N-$[CH(CH_2OH)CH(CH_2OH)]$-SO_2-ß

y donde α representa el sitio de enlace con el formador de complejos o complejo metálico K y ß representa el sitio de enlace con el radical flúor.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, carac-

terizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula I, donde n es los números 4-15 en la fórmula $-C_nF_{2n}E$ y/o E significa en esta fórmula un átomo de flúor.

11. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado porque se utilizan los siguientes compuestos:

- complejo de gadolinio de 10-[1-metil-2-oxo-3-aza-5-oxo-{4-perfluorooctilsulfonil-piperazin-1-il}-pentil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10- tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17-heptadecafluoroheptacecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluoroc-til)-piperazin-1-il}-nonil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaci-clododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluor-ooctil-sulfonil)-nonil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclodo-decano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-oxa-1H,1H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluoro-tetradecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafluoro-nonadecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-

1,4,7, 10-tetraazaciclododecano,

- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluor-ooctilsulfonil)-tridecil]-1-4-7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclodo-decano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluor-ooctilsulfonil)-8-fenil-octil]-1-4-7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano.

12. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilos se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia

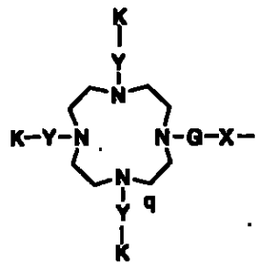
$$A - R^F \qquad (Ia)$$

donde

- A es una parte de la molécula que contiene 2 - 6 complejos metálicos que están unidos directamente o a través de un enlace a un átomo de nitrógeno de una cadena estructural en forma de anillo y
- R^F es una cadena de carbono perfluorada lineal o ramificada con la fórmula $-C_nF_{2n}E$, donde E representa un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n son los números 4 - 30,

donde

la parte de la molécula A presenta la siguiente estructura:



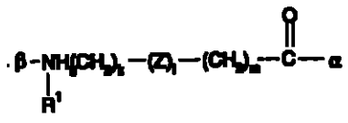
donde

- q^1 es un número 0, 1, 2 ó 3,

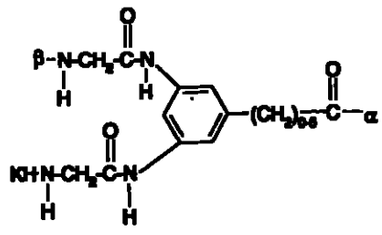
- K es un formador de complejos o complejo metálico o sus sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos,

- X es un enlace directo con el grupo perfluoroalquilo, un grupo fenilo o una cadena de alquileno C_1-C_{10}, que contiene opcionalmente 1-15 átomos de oxígeno, 1-5 átomos de azufre, 1-10 grupos carbonilo, 1-10 grupos (NR^d), 1-2 grupos NR^dSO_2, 1-10 grupos $CONR^d$, 1 piperidina, 1-3 grupos SO_2, 1-2 grupos fenileno u opcionalmente está sustituida por 1-3 radicales R^F, donde R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alquiloC_1-C_{15}, que contiene opcionalmente 1-2 grupos NHCO, 1-2 grupos CO, 1-5 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituida por 1-5 radicales hidroxi, 1-5 radicales metoxi, 1- 3 radicales carboxi, 1-3 radicales R^F

- V es un enlace directo o una cadena de la fórmula general IIa o IIIa:



(IIa)



(IIIa)

donde

- R^e es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alquilo C_1-C_7, que opcionalmente está sustituido con un grupo carboxi, un grupo metoxi o un grupo hidroxi,
- W es un enlace directo, un grupo poliglicoléter con hasta 5 unidades de glicol o una parte de la molécula de la fórmula general IVa

$$-CH(R^h)- \qquad \text{(IVa)}$$

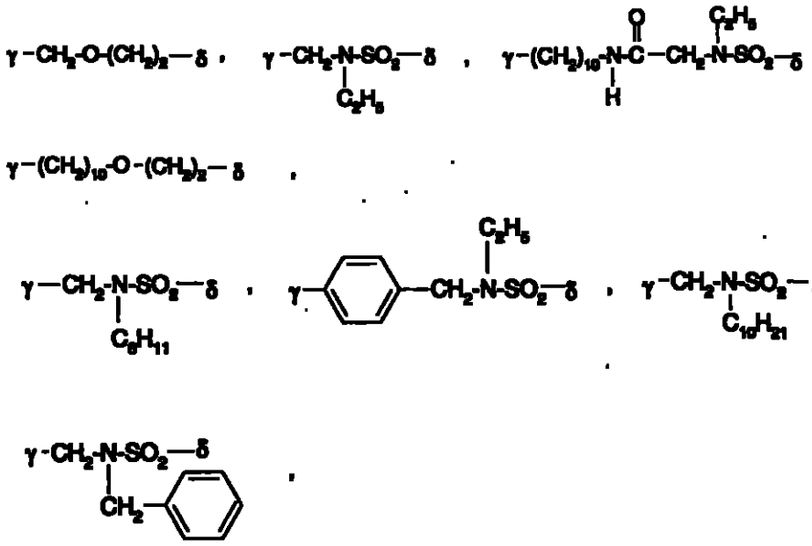
  donde Rh es un ácido carboxílico C_1-C_7, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo $-(CH_2)_{1-5}$-NH-K-,
- α representa el enlace al átomo de nitrógeno de la cadena estructural, ß representa el enlace con el formador de complejos o complejo metálico K,
- y donde las variables k y m son números naturales entre 0 y 10 en y I es 0 ó 1,

y donde

- D es un grupo CO o SO_2.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde q es el número 1.

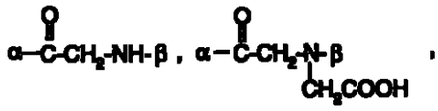
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde la parte de la molécula X es una cadena de alquileno que contiene 1 - 10 grupos CH_2CH_2O ó 1 - 5 grupos $COCH_2NH$, un enlace directo o una de las siguientes estructuras:

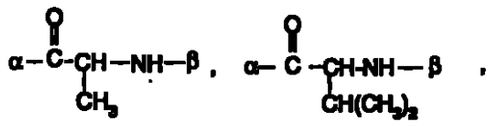


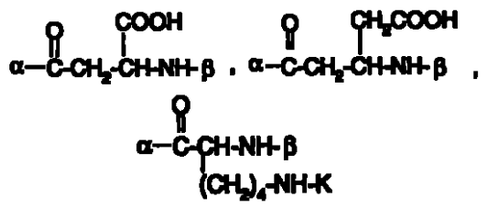
donde

γ se une con D y δ con R^F.

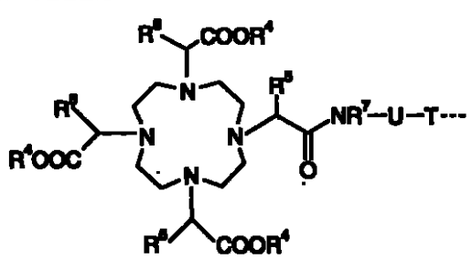
15. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde V es la parte de una molécula con una de las siguientes estructuras:



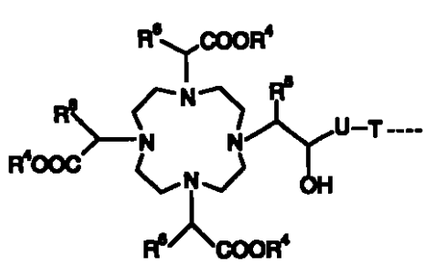




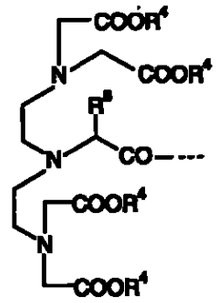
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde K representa un complejo de la fórmula general Va, VIa, VIIa o VIIIa



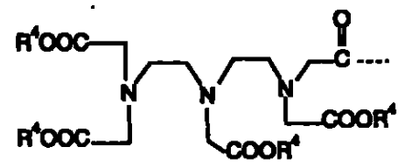
(Va)



(VIa)



(VIIa)



(VIIIa)

donde

- R^1 es, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los elementos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58- 70,
- R^8 es un átomo de hidrógeno o una cadena de alquilo C_1-C_{30} lineal, ramificada, saturada o insaturada, que está sustituida opcionalmente por 1-5 grupos hidroxi, 1 - 3 grupos carboxi o 1 grupo fenilo y/o opcionalmente está interrumpida por 1 - 10 átomos de oxígeno, 1 grupo fenileno o 1 grupo feni-lenoxi,
- R^6 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_7 lineal o ramificado, un radical fenilo o un radical bencilo,
- R^7 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo que está sustituido opcionalmente por un grupo hi-

droxi o un grupo carboxi,

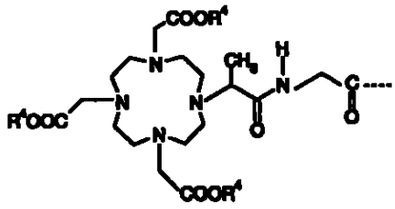
- U^3 es grupo alquilenoC_1-C_{20} lineal, ramificado, saturado o insaturado que contiene opcionalmente 1-5 grupos imino, 1-3 grupos fenileno, 1-3 grupos fenilenoxi, 1-3 grupos fenilenimino, 1-5 grupos amida, 1-2 grupos hidrazida, 1-5 grupos carbonilo, 1-5 grupos etilenoxi, 1 grupo urea, 1 grupo tiourea, 1-2 grupos carboxialquilimino, 1-2 grupos éster, 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 átomos de azufre y/o 1-5 átomos de nitrógeno y/o que está sustituido opcionalmente por 1-5 grupos hidroxi, 1-2 grupos mercapto, 1-5 grupos oxo, 1-5 grupos tioxo, 1-3 grupos carboxi, 1-5 grupos carboxialquilo, 1-5 grupos éster y/o 1-3 grupos amino-, donde los grupos fenileno opcionalmente contenidos pueden estar sustituidos por 1-2 grupos carboxi, 1-2 grupos sulfona o 1-2 grupos hidroxi
- T^1 es un grupo -CO-ß, -NHCO-ß o -NHCS-ß-, donde ß representa el sitio de enlace con V.

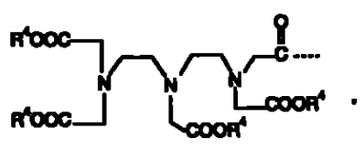
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado porque** la cadena de alquileno C_1-C_{20} que es U^3 contiene los grupos $-CH_2NHCO$, $-NHCOCH_2O$, $-NHCOCH_2OC_6H_4$, $-N(CH_2CO_2H)$, $-CH_2OCH_2$, $-NHCOCH_2C_6H_4$, $-NHCSNHC_6H_4$, $-CH_2OC_6H_4$, $-CH_2CH_2O-$ y/o está sustituida por los grupos -COOH, $-CH_2COOH$.

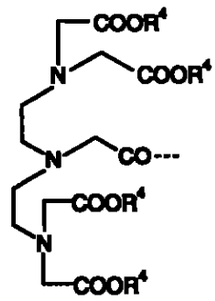
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, **caracterizado porque** U^3 es un grupo $-CH_2$, $-CH_2CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2$, $-C_6H_4$, $-C_6H_{10}$, $-CH_2C_6H_4$, $-CH_2NHCOCH_2CH(CH_2CO_2H)-C_6H_4$, $-CH_2NHCOCH_2OCH_2$, -

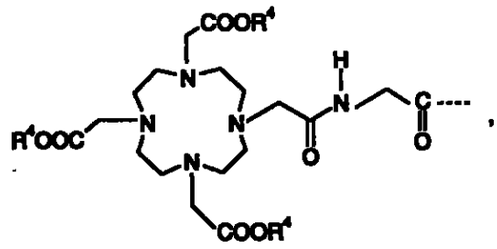
$CH_2NHCOCH_2C_6H_4$.

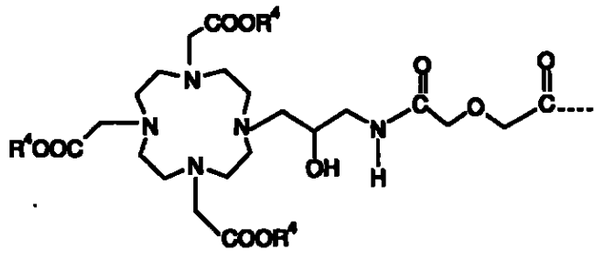
19. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde K presenta una de las siguientes estructuras:







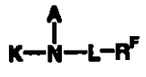




20. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 19, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde la cadena de perfluoroalquilo R^F es $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{10}F_{21}$ o $-C_{12}F_{25}$.

21. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 20, **caracterizado porque** se utiliza el complejo de gadolinio de 1,4,7-tris{complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(N-(metil-carboxilato)-10-[N-1-metil-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diil)]-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano}-10-[N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-otridecanoil]- 1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

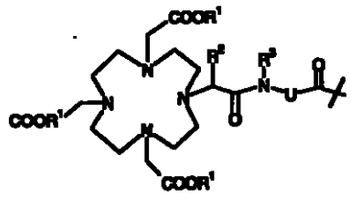
22. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib



(Ib)

donde

K es un formador de complejos o un complejo metálico de la fórmula general IIb



(IIb)

donde

R^1 es un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58-70,

R^2 y R^3 son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_7, un grupo bencilo, un grupo fenilo, $-CH_2OH$ o $-CH_2-OCH_3$,

U^2 es el radical L^1, pero donde L^1 y U^2 pueden ser, independientemente entre sí, iguales o diferentes,

A^1 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_{30} lineal o ramificado que opcionalmente está interrumpido por 1-15 átomos de oxígeno, y/o que está opcionalmente sustituido con 1-10 grupos hidroxi, 1-2 grupos COOH, un grupo fenilo, un grupo bencilo y/o 1-5 grupos $-OR^g$, con R^g en el significado de un átomo de hidrógeno o de un radical alquilo C_1-C_7, o $-L^1-R^F$,

L^1 significa un grupo alquileno C_1-C_{30} lineal o ramificado, que opcionalmente está interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 grupos -NH-CO, 1-5 grupos -CO-NH, un grupo fenileno sustituido opcionalmente por un grupo COOH, 1-3 átomos de azufre, 1-2 grupos $-N(B^1)-SO_2$, y/o 1-2 grupos $-SO_2-N(B^1)$ con B^1 en el significado de A^1, un grupo NHCO, un grupo CONH, un grupo $N(B^1)-SO_2$, o un grupo $-SO_2-N(B^1)$ y/u opcionalmente está sustituido con el radical R^F, y

R^F significa un radical alquilo perfluorado lineal o ramificado de la fórmula $C_nF_{2n}E$, donde n son los números 4-30 y E es un átomo terminal de flúor, cloro,bromo,yodo o hidrógeno,

y pueden estar presentes grupos ácidos opcionalmente como sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracteri-

zado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde R^2, R^3 y R^9 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4-.

24. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde A^1 significa hidrógeno, un radical alquiloC_1-C_{15}, los radicales C_2H_4-O-CH_3, C_3H_6-O-CH_3,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_tC_2H_4$-OH,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-OCH_3,

C_2H_4OH, C_3H_6OH, C_4H_8OH, $C_5H_{10}OH$, $C_6H_{12}OH$, $C_7H_{14}OH$,

$CH(OH)CH_2OH$,

$CH(OH)CH(OH)CH_2OH$, $CH_2[CH(OH)]_u{}^1CH_2OH$,

$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,

$C_2H_4CH(OH)CH_2OH$,

$(CH_2)_sCOOH$,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-CH_2COOH o

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_t$-C_2H_4-$C_nF_{2n}E$,

donde

s representa los números enteros 1 a 15,

t es los números enteros 0 a 13,

u^1 es los números enteros 1 a 10,

n es los números enteros 4 a 20, y

E es un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo y, en caso de ser posible, sus isómeros ramificados.

25. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracteri-

zado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde A^1 significa hidrógeno, alquilo C_1-C_{10},

C_2H_4-O-CH_3, C_3H_6-O-CH_3,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-OH, C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-OCH_3,

C_2H_4OH, C_3H_6OH,

$CH_2[CH(OH)]_yCH_2OH$,

$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,

$(CH_2)_wCOOH$,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_xCH_2COOH$,

C_2H_4-O-$(C_2H_4$-O$)_x$-C_2H_4-$C_nF_{2n}E$,

donde

x es los números enteros 0 a 5,

y es los números enteros 1 a 6,

w es los números enteros 1 a 10,

n es los números enteros 4 a 15 y

E es un átomo de flúor, y de ser posible, sus isómeros ramificados.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde L^1 significa

α-$(CH_2)_s$-ß

α-CH_2-CH_2-$(O$-CH_2-CH_2-$)_y$-ß

α-CH_2-$(O$-CH_2-CH_2-$)_y$-ß,

α-CH_2-NH-CO-ß

α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_2H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N($C_{10}H_{21}$)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-$(CH_2)_{10}$-N(C_2H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2-ß

α-CH_2-NH-CO-CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2-ß

α-CH_2-NHCO-$(CH_2)_{10}$-S-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-$(CH_2$-CH_2-O$)_t$-$(CH_2)_3NHCO$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2CH_2-ß, donde el grupo fenileno está enlazado en 1,4 ó 1,3

α-CH_2-O-CH_2-C(CH_2-OCH_2CH_2-C_6F_{13})$_2$-CH_2-OCH_2-CH_2-ß

α-CH_2-$NHCOCH_2CH_2CON$-$CH_2CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)SO_2C_8F_{17}$ß

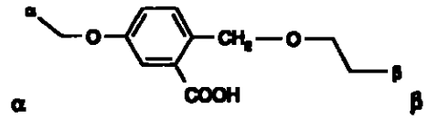
α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2N(C_2H_5)$-SO_2-ß

α-CH_2-O-CH_2-CH($OC_{10}H_{21}$)-CH_2-O-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2NHCO)_4$-CH_2O-CH_2CH_2-ß

α-$(CH_2NHCO)_3$-CH_2O-CH_2CH_2-ß

α-CH_2-OCH_2-C(CH_2OH)$_2$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß



α-$CH_2NHCOCH_2N(C_6H_5)-SO_2$-ß

α-NHCO-CH_2-CH_2-ß

α-NHCO-$CH_2-O-CH_2CH_2$-ß

α-NH-CO-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(CH_2COOH)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(C_2H_5)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(C_{10}H_{21})-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(C_6H_{13})-SO_2$-ß

α-NH-CO-$(CH_2)_{10}-N(C_2H_5)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(-CH_2-C_6H_5)-SO_2$-ß

α-NH-CO-$CH_2-N(-CH_2-CH_2-OH)SO_2$-ß

α-NH-CO-CH_2-ß

α-$CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2$-ß

α-$CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2$-ß

α-$N(C_2H_5)-SO_2$-ß

α-$N(C_6H_5)-SO_2$-ß

α-$N(C_{10}H_{21})-SO_2$-ß

α-$N(C_6H_{13})-SO_2$-ß

α-$N(C_2H_4OH)-SO_2$-ß

α-$N(CH_2COOH)-SO_2$-ß

α-$N(CH_2C_6H_5)-SO_2$-ß

α-N-$[CH(CH_2OH)_2]-SO_2$-ß

α-N-$[CH(CH_2OH)CH(OH)(CH_2OH)]-SO_2$-ß,

donde

s es los números enteros 1 a 15 e

y es los números enteros 1 a 6.

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde L^1 significa

α-CH_2-O-CH_2CH_2-ß,

α-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-ß,

α-CH_2-(O-CH_2-CH_2-)$_y$-ß,

α-CH_2-CH_2-NH-SO_2-ß, ej. 10

α-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß,

α-CH_2-$CH_2NHCOCH_2$-O-CH_2CH_2-ß,

α-CH_2-(CH_2-CH_2-O)$_y$-$(CH_2)_3NHCO$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß,

α-$CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß,

α-$CH_2CH_2NHCO(CH_2)_{10}$-O-CH_2CH_2-ß,

α-CH_2-O-CH_2-$CH(OC_{10}H_{21})$-CH_2-O-CH_2CH_2-ß,

α-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-ß o

α-CH_2-C_6H_4-O-CH_2-CH_2-ß,

donde

y representa los números enteros 1 a 6.

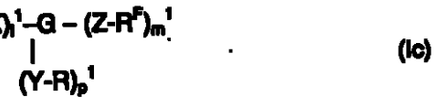
28. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde R^F significa un radical alquilo perfluorado lineal o ramificado de la fórmula $C_nF_{2n}E$, donde n es los números 4 a 15 y E es un átomo de flúor terminal.

29. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 a 28, caracterizado porque se utilizan los siguientes compues-

tos:

- Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(2,3-dihidroxi-propil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil)-amido]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-(3,6,9,12,15-pentaoxa)-hexadecil)-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-5-hidroxi-3-oxa-pentil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)- perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
- complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-{(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,15-tetra-oxa-12-aza-15-oxo-C_{17}-C_{26}-hepta-decafluoro)hexacosil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano
- complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(metilcarboxilato)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il]-carboxílico-N-(2-metoxietil)-N-(1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa)-perfluorotridecil]-amido}-1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

30. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se utilizan los compuestos con radicales carbohidrato de la fórmula general Ic



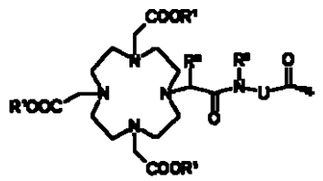
(Ic)

donde

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

R^F es una cadena de carbono perfluorada lineal o ramificada con la fórmula $-C_nF_{2n}E$, donde E representa un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n son los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general IIc,



(IIc)

donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58-70, con la condición de que al menos dos R^1 sean un equivalente de iones metálicos;

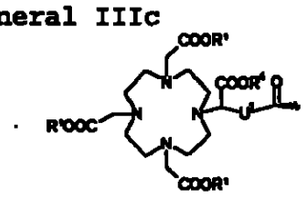
R^2 y R^3 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_7, bencilo, fenilo, $-CH_2OH$ o $-CH_2OCH_3$ y

U representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fenileno, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ o un grupo alquileno C_1-C_{12} o C_7-C_{12}-C_6H_4-O opcionalmente interrumpido 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 es el sitio de enlace con -CO-,

o

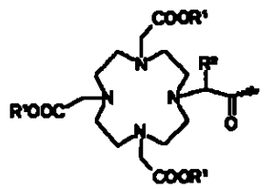
de la fórmula general IIIc



(IIIc)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad, R^4 representa hidrógeno o un equivalente de iones metálicos mencionado en R^1 y U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω significa el sitio de enlace con -CO-

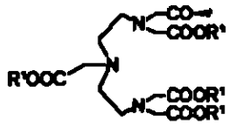
o de la fórmula general IVc



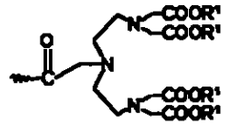
(IVc)

donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado con anterioridad

o de la fórmula general VcA o VcB



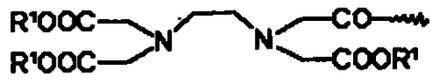
(VcA)



(VcB)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad,

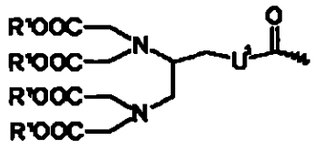
o de la fórmula general VIc



(VIc)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad,

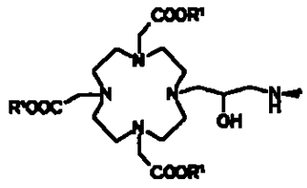
o de la fórmula general VIIc



(VIIc)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad y U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω significa el sitio de enlace con -CO-

o de la fórmula general VIIIc



(VIIIc)

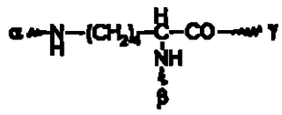
donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad,

y pueden existir opcionalmente grupos ácidos libres presentes opcionalmente en el radical K como sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos,

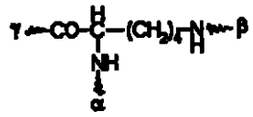
G representa,para el caso de que K signifique los complejos metálicos IIc a VIIc,un radical al menos trifun-

cionalizado seleccionado de los siguientes radicales a) a j)

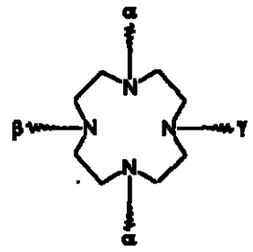
(a)



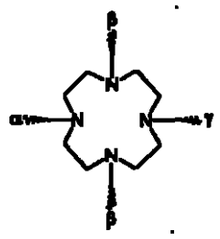
(b)



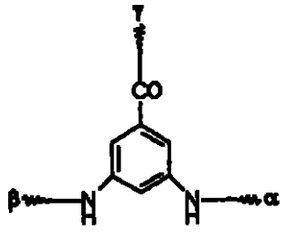
(c)



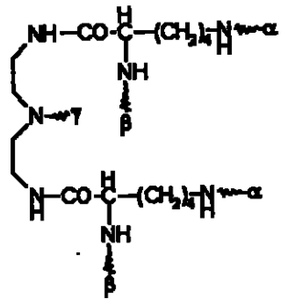
(d)



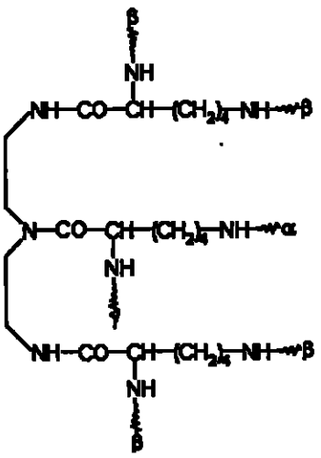
(e)



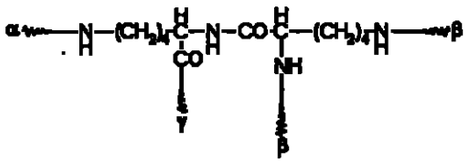
(f)



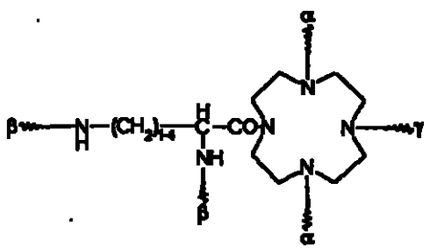
(g)



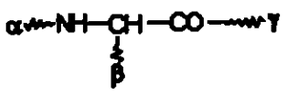
(h)



(i)



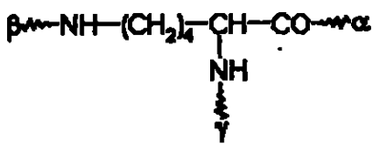
(l)



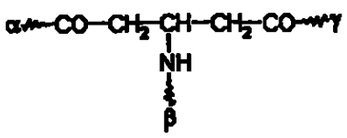
y

G representa, para el caso de que K signifique el complejo metálico VIIIc, un radical al menos trifuncionalizado seleccionado de k) o l),

(k)



(l)



donde α significa el sitio de enlace de G con el complejo K, ß significa el sitio de enlace de G con el radical Y y γ representa el sitio de enlace de G con el radical Z

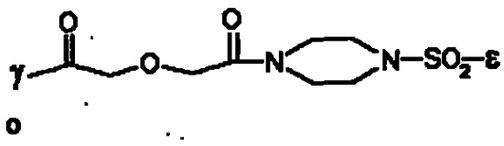
Y significa $-CH_2-$, $\delta-(CH_2)_{(1-5)}CO-ß$, $\delta-CH_2-CHOH-CO-ß$ o $\delta-CH(CHOH-CH_2OH)-CHOH-CHOH-CO-ß$, donde δ representa el sitio de enlace con el radical carbohidrato R y ß es el sitio de enlace con el radical G

Z es



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

γ-$COCH_2$-O-$(CH_2)_2$-SO_2-ε,



γ - $NHCH_2CH_2$-O-CH_2CH_2 - ε

donde γ representa el sitio de enlace de Z con el radical G y ε significa -el sitio de enlace de Z con el radical perfluorado R^F y

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

p significa los números enteros 1 a 4.

31. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ic, donde R representa un radical de monosacárido con 5 a 6 átomos de C o su compuesto desoxi-, preferentemente glucosa, manosa o galactosa.

32. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ic, donde R^2 y R^3 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 y/o E significa un átomo de flúor en la fórmula -$C_nF_{2n}E$.

33. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ic, donde G representa el radical lisina (a) o (b).

34. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ic, donde Z significa

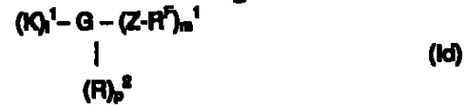


donde γ representa el sitio de enlace de Z con el radical G y ε significa el sitio de enlace de Z con el radical perfluorado R^F y/o Y significa δ-CH_2CO-ß, donde δ representa el sitio de enlace con el radical carbohidrato R y ß representa el sitio de enlace con el radical G.

35. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Ic, donde U representa en el complejo metálico K -CH_2- o -C_6H_4-O-CH_2-ω, donde ω es el sitio de enlace con -CO-.

36. Uso de acuerdo con la reivindicación 30, **caracterizado porque** se utiliza el complejo de gadolinio 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-carbonil-metil-manopiranosa]-L-lisin-[1-(4-perfluoroctilsulfo-nil)-piperazin]-amida.

37. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se utilizan los compuestos con radicales polares de la fórmula general Id

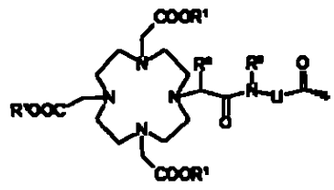


(Id)

donde

R^F es una cadena de carbono perfluorada lineal o ramificada con la fórmula $-C_nF_{2n}E$, donde E representa un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n son los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general IId,



(IId)

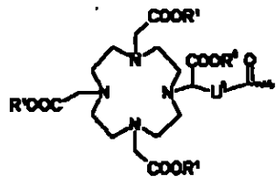
donde

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58-70, con la condición de que al menos dos R^1 sean un equivalente de iones metálicos;

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

U es $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fenileno, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ o un grupo alquileno C_1-C_{12} o un grupo C_7-C_{12}-C_6H_4-O-opcionalmente interrumpido 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 es el sitio de enlace con -CO-,

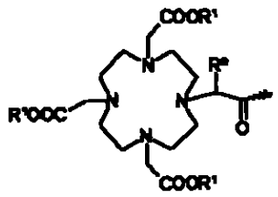
o de la fórmula general IIId



(IVd)

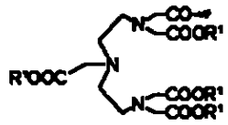
donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad, R^4 representa hidrógeno o un equivalente de iones metálicos mencionados en R^1 y U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω significa el sitio de enlace con -CO-

o de la fórmula general IVd

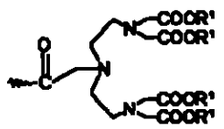


donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado con anterioridad

o de la fórmula general VdA o VdB



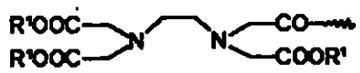
(VdA)



(VdB)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad,

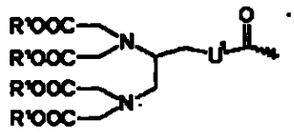
o de la fórmula general VId



(VId)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad,

o de la fórmula general VIId



(VIId)

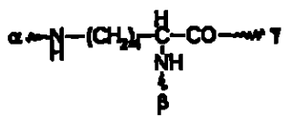
donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad y

U^1 representa $-CrH_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω significa el sitio de enlace con -CO-

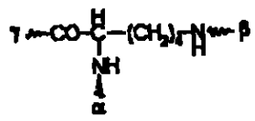
y los grupos ácido libres opcionalmente presentes en el radical K pueden estar presentes como sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos,

G representa un radical al menos trifuncionalizado seleccionado de los siguientes radicales a) a g)

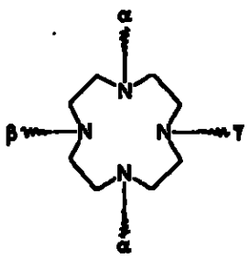
(a)



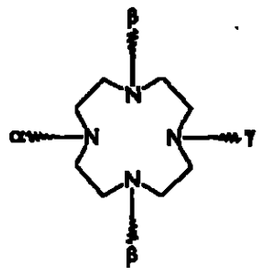
(b)



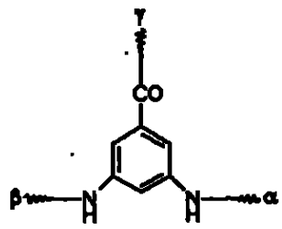
(c)



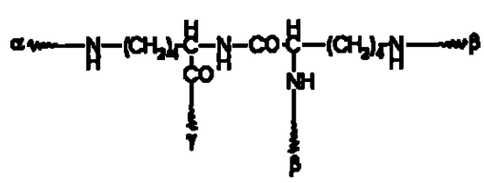
(d)



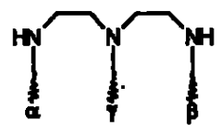
(e)

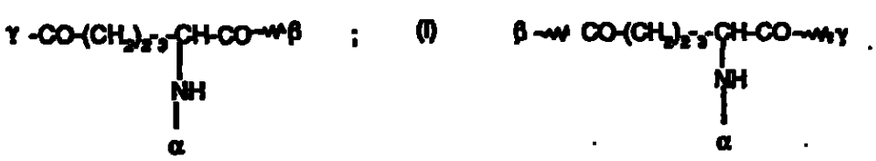


(f)



(g)





donde α significa el sitio de enlace de G con el complejo K, ß es el sitio de enlace de G con el radical R y γ representa el sitio de enlace de G con el radical Z

Z es





donde γ representa el sitio de enlace de Z con el radical G y ε significa el sitio de enlace de Z con el radical perfluorado R_f

R representa un radical polar seleccionado de los complejos K de las fórmulas generales IId a VIId, donde R^1 significa, en este caso, un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 20, 23-29, 42-46 ó 58-70,

y los radicales R^2, R^3, R^4, U y U^1 presentan el significado indicado con anterioridad

o

el radical de ácido fólico

o

una cadena de carbono con 2-30 átomos de C unida a través de CO-, SO_2- o un enlace directo con el radical G, lineal o ramificada, saturada o insaturada, opcionalmente interrumpida por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 grupos -NHCO, 1-5 grupos -CONH, 1-2 átomos de azufre, 1-5 grupos -NH o 1-2 grupos fenileno, que pueden estar sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos OH, 1-2 grupos NH_2, 1-2 grupos -COOH, o 1-2 grupos $-SO_3H$

o sustituidos opcionalmente con 1-8 grupos OH, 1-5 grupos -COOH-, 1-2 grupos SO_3H, 1-5 grupos NH_2, 1-5 grupos alcoxi C_1-C_4, y

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

38. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde K es un complejo metálico de la fórmula general IId, IIId, VdB o VIId.

39. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde el radical polar R tiene el significado del complejo K, preferentemente de los complejos K de las fórmulas generales IId, IIId, VdA o VIId.

40. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, **caracterizado porque** se utilizan los compuestos de la fórmula general Id,donde el radical polar R tiene los siguientes significados:

-C(O)$CH_2CH_2SO_3H$

-C(O)$CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

-C(O)$CH_2OCH2CH_2OH$

-C(O)$CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OH$

-C(O)CH_2NH-C(O)CH_2COOH

-C(O)$CH_2CH(OH)CH_2OH$

-C(O)CH_2OCH_2COOH

$-SO_2CH_2CH_2COOH$

$-C(O)-C_6H_3-(m-COOH)_2$

$-C(O)CH_2O(CH_2)_2-C_6H_3-(m-COOH)_2$

$-C(O)CH_2O-C_6H_4-m-SO_3H$

$-C(O)CH_2NHC(O)CH_2NHC(O)CH_2OCH_2COOH$

$-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2COOH$

$-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2O-CH_2CH_2OH$

$-C(O)CH_2OCH_2CH(OH)CH_2OCH_2-CH(OH)-CH_2OH$

$-C(O)CH_2SO_3H$

$-C(O)CH_2CH_2COOH$

$-C(O)CH(OH)CH(OH)CH_2OH$

$-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_{1-9}-CH_3$

$-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_{1-9}-H$

$-C(O)CH_2OCH(CH_2OH)_2$

$-C(O)CH_2OCH(CH_2OCH_2COOH)_2$

$-C(O)-C_6H_3-(m-OCH_2COOH)_2$

$-CO-CH_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2O-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$

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

41. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde el radical polar R es el radical del ácido fólico.

42. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde G representa el radical lisina (a) o (b).

43. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, caracteri-

zado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde U representa en el complejo metálico K el grupo -CH_2- o -C_6H_4-O-CH_2-ω, donde ω es el sitio de enlace con -CO-.

44. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 37-43, **caracterizado porque** se utiliza el complejo de gadolinio de 2,6-N,N'-bis[1,4,7-tris(metilcarboxilato)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluoroctilsulfonil-piperazin]-amida.

45. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se utilizan formulaciones galénicas que contienen los complejos metálicos paramagnéticos con contenido de perfluoroalquilo de las fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic y/o Id y sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo, preferentemente diluidas en un solvente acuoso.

46. Uso de acuerdo con la reivindicación 45, **caracterizado porque** como sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo se utilizan aquéllas de la fórmula general XX:

$$R^F\text{-}L^2\text{-}B^2 \qquad (XX)$$

donde R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, L^2 es un enlace y B^2 es un grupo hidrófilo.

47. Uso de acuerdo con la reivindicación 46,**caracte-**

rizado porque el enlace L^2 es un enlace directo,un grupo -SO^2 o una cadena de carbono lineal o ramificada con hasta 20 átomos de carbono,que puede estar sustituida con uno o varios grupos -OH, -COO^-, -SO_3 y/o que contiene opcionalmente uno o varios grupos O, S, CO, CONH, NHCO, $CONR^9$, NR^9CO, SO_2, PO_4^-, NH, NR^9, un anillo arilo o una piperazina, donde R^9 es un radical alquiloC_1 a C_{20}, que a su vez puede contener uno o varios átomos de O y/o que puede estar sustituido con grupos COO^- o SO_3.

48. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, caracterizado porque el grupo hidrófilo B^2 es un mono o disacárido, uno o varios grupos -COO^- o -SO_3^- adyacentes, un ácido dicarboxílico, un ácido isoftálico, un ácido picolínico, un ácido bencensulfónico, un ácido tetrahidropiran-dicarboxílico, un ácido 2,6-piridindicarboxílico, un ion cuaternario de amonio, un ácido aminopolicarboxílico, un ácido aminodipolietilenglicolsulfónico, un grupo aminopolietilenglicol, un grupo SO_2-$(CH_2)_2$-OH, una cadena de polihidroxialquilo con al menos dos grupos hidroxilo o una o varias cadenas de polietilenglicol con al menos dos unidades de glicol, donde las cadenas de polietilenglicol terminan con un grupo -OH o -OCH_3.

49. Uso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque como sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo se utilizan conjugados de α-, ß-, o γ-ciclodextrina y compuestos de la fórmula general XXII:

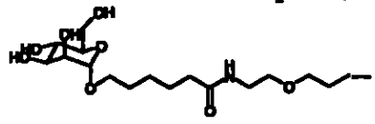
$$A^2 - L^3-R^F \qquad (XXII)$$

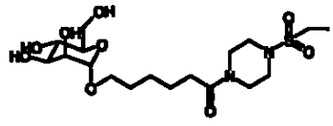
donde A^2 es una molécula de adamantano, bifenilo o antraceno, L^3 es un enlace y R^F es un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono; y donde el enlace L^3 es una cadena de carbono lineal con 1 a 20 átomos de carbono, que puede estar interrumpida con uno o varios átomos de oxígeno, uno o varios grupos CO, SO_2, CONH, NHCO, $CONR^{10}$, $NR^{10}CO$, NH, NR^{10} o una piperazina, donde R^{10} es un radical alquilo C_1-.

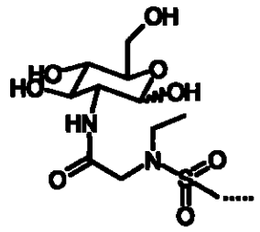
50. Uso de acuerdo con la reivindicación 45, **caracterizado porque** como sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo se utilizan aquéllas de la fórmula general XXI:

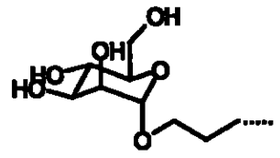
$$R^F- X^1 \qquad (XXI)$$

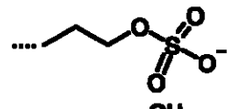
donde R^F representa un radical de perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono y X^1 es un radical seleccionado del grupo de los siguientes radicales (n es un número entre 1 y 10):

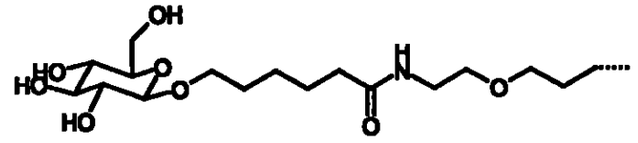


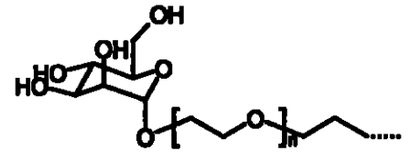


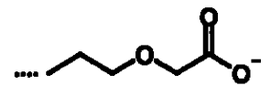


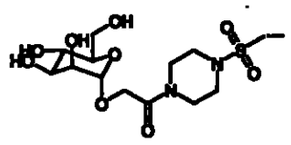


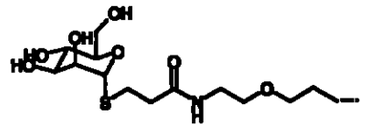


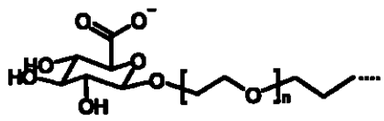


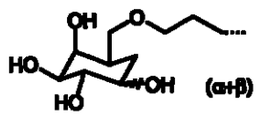


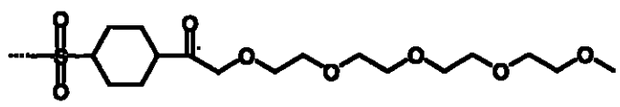


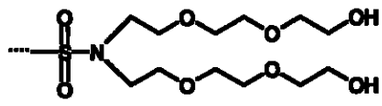


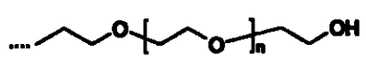


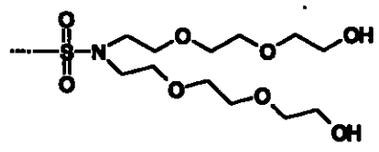


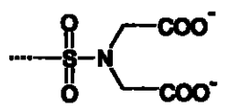


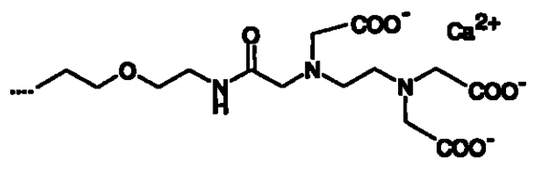


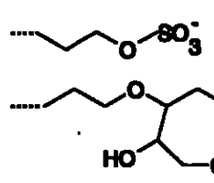


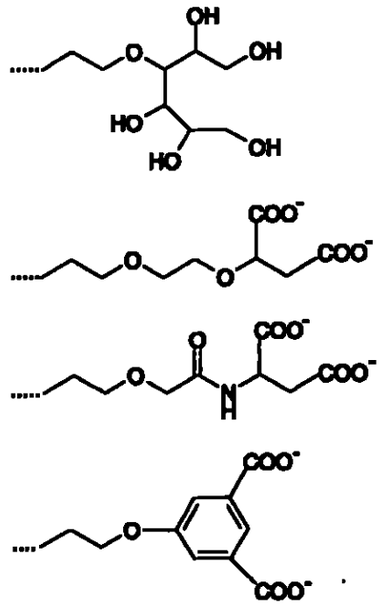












La presente memoria descriptiva consta de cuatrocientos ochenta hojas escritas de un solo lado.

Buenos Aires, agosto de 2.001

p.p.SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

872
482 876

Resumen

Uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo, que presentan una concentración crítica de micelas < 10^{-3} mol/l, un diámetro hidrodinámico de micela (2 Rh) > 1 nm y una relajación de protones en plasma (R^1) > 10 l/mmol.s, como medio de contraste en imágenes de resonancia magnética, tanto para la representación de placas arterioescleróticas, ganglios linfáticos, tejido infartado y necrótico, como también para la representación independiente de tejido necrótico y tejido tumoral.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)	IMPORTANT NOTIFICATION
04 September 2001 (04.09.01)	
Applicant's or agent's file reference	**International application No.**
51760AWOM1XX00-P	PCT/EP01/08498

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	:	23 August 2001 (23.08.01)
List of designated Offices	:	

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC, EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV, MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG, UZ,VN,YU,ZA,ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- [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

Formulario PCT/IB/301

TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL
EN EL AREA DE PATENTES

PCT

NOTIFICACION DE LA RECEPCION DE LA COPIA DE REGISTRO

(Norma 24.2(a) PCT)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envío: 04 de Septiembre del 2001

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

Referencia del solicitante o representante: 51760AWOM1XX00-P

No. de solicitud internacional: PCT/EP01/08498

Se le comunica al solicitante que la Oficina Internacional ha recibido la copia de registro de la solicitud internacional tal como se especifica abajo.

Nombre del solicitante y países para los que hace la solicitud:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (todos los países designados)

Fecha de solicitud internacional: 23 de Julio del 2001

Fecha de prioridad reivindicada: 11 de Agosto del 2000

Fecha de recibo de la copia de registro por parte de la Oficina Internacional: 23 de Agosto del 2001

Lista de oficinas designadas

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

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

ATENCION

El solicitante debe revisar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones en la solicitud internacional, entonces el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional

Además se llama la atención del solicitante sobre el Anexo en lo referente a

X límites de tiempo para el inicio de la fase nacional

X confirmación de las designaciones preventivas

X requisitos referentes a los documentos de prioridad

Una copia de esta notificación se envía a la oficina receptora y a la Autoridad de Búsqueda Internacional.

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra, Suiza

Funcionario autorizado: Elisabeth KÖNIG (firma)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 29 November 2001 (29.11.01)	
Applicant's or agent's file reference 51760AWOM1XX00 - P	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP01/08498	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 40 380.8	DE	23 Nove 2001 (23.11.01)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Khemais BRAHMI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

877
881

Formulario PCT/IB/304

TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL

EN EL AREA DE PATENTES (PCT)

PCT

NOTIFICACION SOBRE LA PRESENTACION O LA TRANSMISION
DE DOCUMENTOS DE PRIORIDAD
(Instrucciones Administrativas, Sección 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13342 Berlin
ALEMANIA

Fecha de envio: 29 de Noviembre del 2001

Referencia del solicitante o abogado: 51760AWOM1XX00-P

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de solicitud internacional: PCT/EP01/08498

Fecha de solicitud internacional: 23 de Julio del 2001

Fecha de publicación internacional: No publicada todavia

Fecha de prioridad: 11 de Agosto del 2000

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Se le notifica al solicitante la fecha de recepción (excepto cuando las letras "NR" parecen en la columna de la derecha) por parte de la Oficina Internacional de los documentos de prioridad referentes a las solicitudes anteriores indicadas abajo. A menos que se indique otra cosa mediante un asterisco aL lado de la fecha de recepción o mediante las letras "NR" en la columna de la derecha, el documento de prioridad en cuestión fue presentado o transmitido a la Oficina Internacional cumpliendo con la Norma 17.1(a) o (b).

2. Esta notificación actualiza y reemplaza toda notificación expedida anteriormente respecto a la presentación o transmisión de documentos de prioridad.

3. Un asterisco (*) que aparezca próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, significa un documento de prioridad presentado o transmitido a la Oficina Internacional pero que no cumple con la Norma 17(a) o (b). En tal caso se llama la atención del solicitante sobre la Norma 17(c) que dispone que ninguna oficina designada pasará por alto la reivindicación de prioridad en cuestión antes de darle al solicitante una oportunidad, al iniciarse la fase nacional, para suministrar el documento de prioridad dentro de un límite de tiempo que sea razonable bajo las circunstancias dadas.

4. Las letras "NR" que aparezcan en la columna de la derecha significan un documento de prioridad que no fue recibido por la Oficina Internacional o que el solicitante no solicito a la Oficina receptora preparar y transmitir a la Oficina Internacional, según lo dispuesto por la Norma 17(a) o (b) respectivamente. En tal caso se llama la atención del solicitante sobre la Norma 17(c) que dispone que ninguna oficina designada pasará por alto la reivindicación de prioridad en cuestión antes de darle al solicitante una oportunidad, al iniciarse la fase nacional, para suministrar el documento de prioridad dentro de un límite de tiempo que sea razonable bajo las circunstancias dadas.

Fecha de prioridad: 11 Agosto 2000

No. de solicitud de prioridad: 100 40 380.8

País u Oficina regional u Oficina receptora PCT: Alemania (DE)

Fecha de recepción documento de prioridad: 23 Noviembre 2001

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra, Suiza

Funcionario autorizado: Khemais BRAHMI (firma)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
51760AWOM1XX00-P		
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum *(Tag/Monat/Jahr)*	Prioritätsdatum *(Tag/Monat/Tag)*
PCT/EP01/08498	23/07/2001	11/08/2000

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK
A61K49/00

Anmelder
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

   ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

   Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

   - I ☒ Grundlage des Berichts
   - II ☐ Priorität
   - III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
   - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
   - V ☐ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
   - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
   - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
   - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
16/02/2002	10.09.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter: Taylor, G.M. Tel. Nr. +49 89 2399 8406

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 1994)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08498

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-320 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-50 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/18-18/18 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/08498

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

   (Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

   ☒ die gesamte internationale Anmeldung.

   ☐ Ansprüche Nr. .

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-50 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

   ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

   ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

Teil III

1. Da im vorliegenden Fall kein Recherchenbericht erstellt wurde, wird kein Gutachten für diese Anmeldung erstellt (Regel 66.1(e) PCT).

Formulario PCT/IPEA/409

TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL

EN EL AREA DE PATENTES

PCT

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

(Artículo 36 y Norma 70 PCT)

Referencia del solicitante o abogado: 51760AWOM1XX00-P

PROCEDIMIENTO ADICIONAL: Ver Comunicación sobre el envío del reporte de examen internacional provisional (Formato PCT/IPEA/416)

No. de referencia internacional: PCT/EP01/08498

Fecha de solicitud internacional: 23/07/2001

Fecha de prioridad: 11/08/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación Nacional e IPK: A61K49/00

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. La autoridad encargada del examen internacional provisional elaboró el reporte del examen internacional provisional y lo envió al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2. Este REPORTE comprende en total 4 hojas incluyendo esta hoja de cubierta

   _ Además se adjuntan a este reporte ANEXOS; se trata de hojas con descripciones, reivindicaciones y/o dibujos que fueron modificados y son fundamento de este reporte, y/u hojas con correcciones efectuadas por esta autoridad (ver Norma 70.16 y Sección 607 de las Pautas Administrativas del PCT).

   Estos Anexos comprenden en total __ hojas.

3. Este reporte contiene informaciones y las correspondientes páginas respecto a los siguientes puntos:

   I X Base del reporte
   II _ Prioridad
   III X Ninguna elaboración de un reporte sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial
   IV _ Falta de unidad de la invención
   V _ Verificación fundamentada conforme el artículo 35(2) respecto a la novedad, la actividad inventiva y la

aplicabilidad industrial; documentos y explicaciones para apoyar dicha verificación

VI _ Determinados documentos citados

VII _ Determinadas deficiencias de la solicitud internacional

VIII _ Determinadas observaciones a la solicitud internacional

Fecha de entrega de la solicitud: 16/02/2002

Fecha de elaboración de este reporte: 10.09.2002

Nombre y dirección postal de la autoridad encargada del examen internacional de provisional:

Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich

Funcionario autorizado: Taylor, G. M.

REPORTE DEL EXAMEN INTERNACIONAL PROVISIONAL

No. de referencia internacional PCT/EP01/08498

I. Base del reporte

1. Respecto a los componentes de la solicitud internacional (*hojas de reemplazo que fueron presentadas a la oficina receptora por exigencia de esta conforme al Artículo 14, se consideran en el marco de este reporte como "entregadas originalmente" y no se adjunta a él porque no contienen ninguna modificación (Normas 70.16 y 70.17)*):

   Descripción, páginas:
   1-320 versión original

   Reivindicaciones de patente, No.:
   1-50 versión original

2. Respecto al idioma: Todos los componentes arriba mencionados fueron entregados a la autoridad en el idioma en el que fue entregada la solicitud internacional o estuvieron a disposición de ella en ese idioma, en tanto bajo este punto no se indique otra cosa distinta.

   Los componentes estuvieron a disposición de la autoridad o fueron entregados en ese idioma; se trata de

   _ el idioma de la traducción que fue entregada para fines de la búsqueda internacional (según Norma 23.1(b)).

   _ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (según Norma 48.3(b)).

   _ el idioma de la traducción presentada para fines del examen internacional provisional (según Norma 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a la secuencia nucleótida y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el examen interna-

836
890

cional provisional se llevó a cabo sobre la base del protocolo de secuencia que:

_ está contenido en forma escrita en la solicitud internacional.

_ fue entregado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

_ fue entregado posteriormente a la autoridad en forma escrita.

_ fue entregado posteriormente a la autoridad en forma legible por computador.

_ Se presentó la declaración de que el protocolo de secuencia escrito entregado posteriormente no va más allá del contenido revelado en la solicitud internacional.

_ Se presentó la declaración de que las informaciones registradas en forma legible por computador corresponden al protocolo de secuencia escrito.

4. En virtud a las modificaciones se han suprimido los siguientes documentos:

_ Descripción, páginas:

_ Reivindicaciones, No.:

_ Dibujos, Hoja:

5. _ Este reporte se ha elaborado sin considerar (algunas de) las modificaciones ya que, por las razones señaladas y según la opinión de la autoridad, van más allá del contenido revelado en la versión entregada originalmente (Norma 70.2(c)).

(Hay que señalarlo en las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones; dichas hojas deben ser adjuntadas a este reporte).

6. Otras eventuales observaciones: -

III. No se elaboró dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

1. Las siguientes partes de la solicitud no fueron examinadas respecto a si la invención reivindicada se ha de considerar como nueva, como basada en actividad inventiva (no evidentemente) y como industrialmente aplicable:

   X toda la solicitud internacional.

   _ reivindicaciones No.

Fundamentación:

   _ Toda la solicitud internacional o las reivindicaciones arriba mencionadas se refieren al objeto especificado a continuación, para el cual no es necesario efectuar un examen provisional internacional (*datos precisos*): -

   _ La descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*coloque Ud. al respecto a continuación datos precisos*) o las arriba mencionadas reivindicaciones No. 1-11, 21 son tan poco claros que no se pudo elaborar un dictamen apropiado (*datos precisos*): -

   _ Las reivindicaciones correspondientes a los Números arriba indicados están tan insuficientemente apoyadas por la descripción que no se puedo elaborar un dictamen apropiado.

   X No se elaboró un reporte de búsqueda internacional para las mencionadas reivindicaciones No. 1-50

2. No se puede realizar un apropiado examen provisional internacional porque el protocolo de las secuencias nucleótidas y/o aminoácidas no corresponde a la norma prescrita en el Anexo C de los reglamentos administrativos:

   _ La forma escrita no se entregó o no corresponde a la norma.

   _ La forma legible por computador no se entregó o no corresponde a la norma.

Formulario PCT/Hoja Adicional/408

CERTIFICACION ESCRITA

HOJA ADICIONAL

Número de referencia internacional PCT/EP01/08498

Parte III

1. Como en este caso no se elaboró un Reporte de Búsqueda, entonces tampoco se elabora ningún dictamen para esta solicitud

889

893

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

ERKLÄRUNG ÜBER DIE NICHTERSTELLUNG EINES INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS

(Artikel 17 (2) a) und Regeln 13ter. 1 c) und 39 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	WICHTIGE ERKLÄRUNG	Absendedatum (Tag/Monat/Jahr)
51760AWOM1XX		03/04/2002
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/EP 01/08498	23/07/2001	11/08/2000
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC		
Anmelder		
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

Die Internationale Recherchenbehörde erklärt gemäß Artikel 17(2)a), daß für die internationale Anmeldung aus den nachstehend aufgeführten Gründen kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird.

1. ☐ Der Gegenstand der internationalen Anmeldung betrifft folgende Gebiete:
   - a. ☐ wissenschaftliche Theorien.
   - b. ☐ mathematische Theorien.
   - c. ☐ Pflanzensorten.
   - d. ☐ Tierarten.
   - e. ☐ im wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen und Tieren mit Ausnahme mikrobiologischer Verfahren und der mit Hilfe dieser Verfahren gewonnenen Erzeugnisse.
   - f. ☐ Pläne, Regeln und Verfahren für eine geschäftliche Tätigkeit.
   - g. ☐ Pläne, Regeln und Verfahren für rein gedankliche Tätigkeiten.
   - h. ☐ Pläne, Regeln und Verfahren für Spiele.
   - i. ☐ Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen Körpers.
   - j. ☐ Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des tierischen Körpers.
   - k. ☐ Diagnostizierverfahren zur Anwendung am menschlichen oder tierischen Körper.
   - l. ☐ bloße Wiedergabe von Informationen.
   - m. ☐ Programme von Datenverarbeitungsanlagen, in bezug auf die die Internationale Recherchenbehörde nicht für die Durchführung einer Recherche über den Stand der Technik ausgerüstet ist.
2. ☒ Die folgenden Teile der Internationalen Anmeldung entsprechen nicht den vorgeschriebenen Anforderungen so daß eine sinnvolle Recherche nicht durchgeführt werden kann:
   ☒ die Beschreibung ☒ die Ansprüche ☐ die Zeichnungen
3. ☐ Das Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen entspricht nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, so daß eine sinnvolle Recherche nicht durchgeführt werden kann.
   - ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
   - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
4. Weitere Bemerkungen:

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016	Véronique Baillou

Formblatt PCT/ISA/203 (Juli 1998)

WEITERE ANGABEN PCT/ISA/ 203

Eine sinnvolle Recherche auf der Grundlage aller Ansprüche ist nicht möglich, da diese sich beziehen auf - Diagnostizierverfahren, die am menschlichen oder tierischen Körper vorgenommen werden - Regel 39.1(iv) PCT

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäß Art. 17 (2) PCT geführt haben.

894 /
/ 895

Formulario PCT/ISA/203

TRATADO SOBRE LA COOPERACION INTERNACIONAL

EN EL AREA DE PATENTES (PCT)

PCT

DECLARACION SOBRE LA NO-ELABORACION DEL

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 17(2)a) y Normas 13ª 1c) y 39 PCT)

Referencia del solicitante o abogado: 51760AWOM1XX

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de envío: 03/04/2002

No. de referencia internacional: PCT/EP 01/08498

Fecha de solicitud internacional: 23/07/2001

Fecha (más antigua) de prioridad: 11/08/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o Clasificación Nacional e IPK: -

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

La autoridad de búsqueda internacional declara conforme al Artículo 17(2)a) que para la solicitud internacional no se elab ra un informe de búsqueda internacional por las siguientes razones.

1. _ El objeto de la solicitud internacional se refiere a una de las siguientes áreas:

   a. _ teorías científicas
   b. _ teorías matemáticas
   c. _ especies de plantas
   d. _ especies de animales
   e. _ en esencia procedimientos biológicos para el cultivo de plantas y la crianza de animales, exceptuando los procedimientos microbiológicos, y productos obtenidos con la ayuda de esos

procedimientos

f. _ planes, normas y procedimientos para una actividad comercial

g. _ planes, normas y procedimientos para actividades puramente intelectuales

h. _ planes, normas y procedimientos para juegos

i. _ procedimientos para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano

j. _ procedimientos para el tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo de animales

k. _ procedimientos diagnósticos para uso en el cuerpo de humanos o de animales

l. _ pura reproducción de informaciones

m. _ programas para computadores con respecto a los cuales no está equipada la autoridad de búsqueda internacional para investigar el estado de la técnica

2 X Las siguientes partes de la solicitud internacional no cumplen con los requisitos establecidos, de tal manera que no se puede realizar una adecuada búsqueda:

X la descripción

X las reivindicaciones

_ los dibujos

3. _ El protocolo de las secuencias nucleótidas y/o aminoácidas no cumple la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, de tal manera que no se puede realizar una adecuada búsqueda:

_ no se presentó la forma escrita o ella no cumple con la norma

_ no se presentó la forma legible por computador o ella no cumple con la norma

4. Comentarios adicionales: -

897

Nombre y dirección postal de la Autoridad de Búsqueda Internacional

Oficina Europea de Patentes
P. B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280HV Rijswijk

Funcionario autorizado:

Véronique Baillou

DATOS ADICIONALES

No es posible una búsqueda adecuada sobre la base de todas las reivindicaciones puesto que ellas se refieren a procedimientos diagnósticos que se efectúan en el cuerpo de humanos o de animales, Norma 39.1(iv) PCT.

AL solicitante se le llama la atención sobre el hecho de que las reivindicaciones de patente de invenciones para las cuales no se elaboró un reporte de búsqueda internacional, no pueden ser normalmente objeto de un examen provisional internacional (Norma 66.1(e) PCT). En su calidad de autoridad encargada del examen provisional internacional, la EPA por regla general no elaborará ningún examen provisional para los objetos para los cuales no existe una búsqueda. Esto es válido también para el caso de reivindicaciones de patente que fueron modificadas después de la recepción del reporte de búsqueda internacional (Artículo 19 PCT), o para el caso de que el solicitante presente nuevas reivindicaciones durante el procedimiento según el Capítulo II PCT. Antes del inicio de la fase regional ante la EPA es sin embargo posible la realización de otra búsqueda durante el examen (comparar Pautas EPA, C-VI, 8.5) si ya han sido corregidas las fallas que dieron lugar a la declaración conforme al Artículo 17(2) PCT.

898 394

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.	(x)	( )
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:

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 03016932 00000000 Folios 002
Fecha (DD): 2003-02-11 15 13 15
Tramite 011 P"T-PATENT 379 PAGO NACI 411 PRESENTAC
Dependencia. 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

899

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO
Apoderado.
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N° 05565

ASUNTO:

Radicación N°	03-10932
Solicitud internacional	PCT/EP2001/08498
Fecha inicio fase nacional	11/03/2003
Trámite	011
Evento	379
Actuación	330
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL.
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18 JUN. 2003.

202048