

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

21. EXPEDIENTE No.

05-11115

54. TITULO

"Uso de complejos metálicos con contenido de Perfluoroalquilo como medios de contraste en imágenes de resonancia magnética para representar trombos intravasales".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 49/50, A61K 49/10

71. SOLICITANTE

Schering Aktiengesellschaft
A61K33/16

DOMICILIO

Berlin, Alemania

74. APODERADO

Gustavo Hollmann Restrepo

22. BOGOTA, D.C.,

8 de Febrero de 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 10-Feb-2005

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178,
13353 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número **2.878.023** TP **5903**

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **MISSELWITZ Bernd**

Dirección **Metzer Strasse 4,**

Nacionalidad o Domicilio: **16548 Glienicke, Alemania**

Ver folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/007274** Fecha **Julio 5 de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/006965 A2** Fecha **Enero 22 de 2004**

⑥ **Título (54) USO DE COMPLEJOS METALICOS CON CONTENIDO DE PERFLUOROALQUILO
COMO MEDIOS DE CONTRASTE EN IMAGENES DE RESONANCIA MAGNETICA PARA
REPRESENTAR TROMBOS INTRAVASALES.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** **A61K 49/08**

A61K49/10; A61K33/15

⑧ **PRIORIDAD:**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Julio 10, 2002

(31) Número de Solicitud

102 31 799.2

⑨ **Comprobante de pago No. 05 - 8,352**

Fecha Febrero 3 de 2005

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

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 10-Feb-2005

①

SOLICITUD DE :



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**

Dirección: **Müllerstrasse 178,
13353 Berlin, Alemania**

Nacionalidad o Domicilio: **Berlin, Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③
**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**

Dirección **Cra. 11ª No. 94-76 - Of. 308**

Teléfono: **6161948**

Fax: **6163976**

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☒

Cual _____

Número 2.878.023 TP 5903

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **MISSELWITZ Bernd**

Dirección **Metzer Strasse 4,**

Nacionalidad o Domicilio: **16548 Glienicke, Alemania**

Ver folio 2

⑤ **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/007274 Fecha Julio 5 de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/006965 A2 Fecha Enero 22 de 2004

⑥ **Título (54) USO DE COMPLEJOS METALICOS CON CONTENIDO DE PERFLUOROALQUILO
COMO MEDIOS DE CONTRASTE EN IMAGENES DE RESONANCIA MAGNETICA PARA
REPRESENTAR TROMBOS INTRAVASALES.**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 49/08

A61K49/10; A61K33/16

PRIORIDAD:

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Alemania

(32) Fecha

Julio 10, 2002

(31) Número de Solicitud

102 31 799.2

⑨

Comprobante de pago No. 05 - 8,352

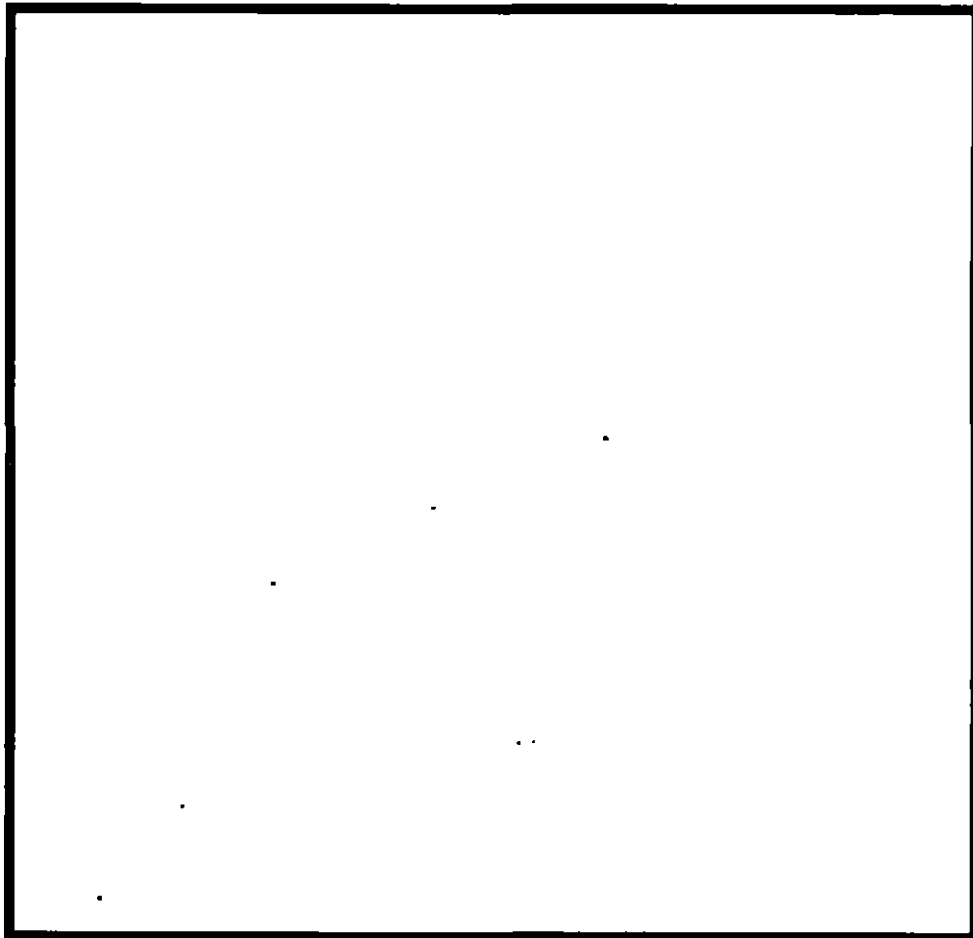
Fecha Febrero 3 de 2005

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

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional.

(11) FIGURA CARACTERISTICA



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

FIRMA: ✓

G. Hollmann Restrepo

C.C. 2.878.023 Bogotá T.P. 5903

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

Continuación nombre, dirección y domicilio de inventores:

<u>Nombre</u>	<u>Dirección</u>	<u>Domicilio</u>
PLATZEK Johannes	Grotkauer Strasse 55,	12621 Berlin, Alemania
KAWATA Yoko	Yamamoto-naka 2-8-16-101,	Takarazuka, 665-0883 Japón
WEINMANN Hanns-Joachim	Westhofener Weg 23,	14129 Berlin, Alemania
YOKAWA Takishi	Shinmachi-1-22-3-105,	Setagaya-ku, Tokyo, 154-0014 Japón
NIEDBALLA Ulrich	Gosslerstrasse 28a,	14195 Berlin, Alemania (fallecido) verfolio (199)

Otros anexos que se acompañan a la solicitud.

Copia formulario PCT/RO/101 correspondiente a la presentación de la solicitud internacional.

Copia formulario PCT/IB/304 correspondiente a la notificación relativa al envío o transmisión del documento de prioridad.

Copia formulario PCT/IB/301 relativa a la notificación y recibo de la copia de archivo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05011115 00000000

Folios: 196

Fecha (HH): 2005-02-08 16:07:17

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - B.352
FECHA : FEBRERO 3 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GUSTAVO HOLLMAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-0010-6	37356374	03/02/2005	1,559,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

Ref.: 56637

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Berlín, 23 de Agosto de 1999

No. 05/99

El suscrito **ENCARGADO DE LAS FUNCIONES CONSULARES DEL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BERLÍN**, República Federal de Alemania

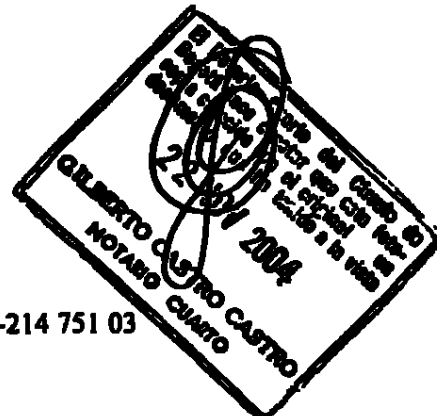
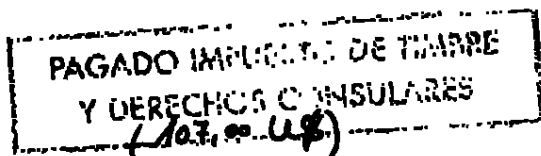
CERTIFICA:

1. Que el señor **GETFERDT**, quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones del Presidente Encargado del Tribunal Regional de Berlín, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
2. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía **SCHERING AG** domiciliada en Berlín, República Federal de Alemania, existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
3. Que los señores **UWE HARTMANN** y **WALTER KLOSE** quienes firmaron el poder que precede, están autorizados para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.




GERMAN NEIRA
Encargado de las Funciones
Consulares



Tauentzienstr. 15, 10789 Berlin
TEL 030-214 751 63 - 030-214 751 64 - FAX 030-214 751 03

ASISTENTE DE RELACIONES
EXTERIORES

322052 Naira

SECRETARIA DE RELACIONES
EXTERIORES

SECRETARIA DE RELACIONES
EXTERIORES

1999 OCT 14 P 12:47

SECRETARIA DE RELACIONES
EXTERIORES



PARA PATENTES, MARCAS Y LICENCIAS FARMACEUTICAS
FOR PATENTS, TRADE MARKS AND PHARMACEUTICAL LICENSES

The undersigned

acting on behalf of and representing

domiciled in

heraby appoint/s

domiciled in Bogotá, Republic of Colombia.

as our true and legal attorneys with the necessary powers; 1) to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining letter patents, industrial designs and models, trademark registrations, registration of commercial names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public offices or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and exploitations of licenses; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages; claims or remarks on patent applications, industrial designs and models; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measures or appeals related to industrial property matters.

To this effect, I (we) heraby authorize him (them) to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures he (they) may deem convenient to protect my (our) interests, with all other necessary 'legal' faculties, and I (we) heraby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any actions, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Signed in

On this day of 19

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
ppa.

Signature(s)
Firma(s)

Yo(nosotros)

Dr. Uwe Hartmann y Dr. Walter Klose

obrando a nombre y representación de

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

con domicilio en

Müllerstr. 178

D-13353 Berlin / Germany

nombre(nombres) a

GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO y/o

LUIS PATIÑO LEYVA

domiciliado(s) en Bogotá, República de Colombia, en

Cra. 11A No. 94-76 - Of. 308

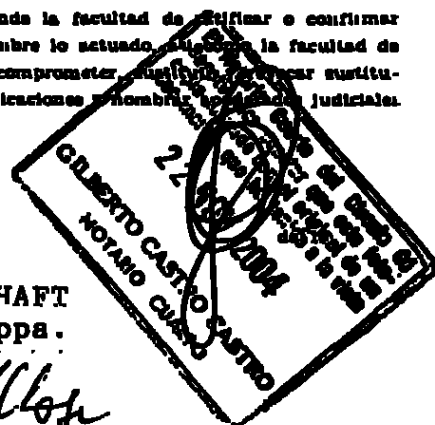
apoderados verdaderos y legales con poder especial amplio y suficiente: 1) Para rembar de las oficinas y autoridades colombianas, administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, de dibujos y modelos industriales, registro de marcas, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, así como sus traspaños, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionamiento público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre comercial, oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a solicitudes de patentes, modelos y dibujos industriales; en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, ampliaciones, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el darrango respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades necesarias, y por este documento declaro ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi(nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar abogados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

al de



ppa.

Signature(s)
Firma(s)

CONSULAR CERTIFICATION

COMPANIES

The undersigned Consul certifies; that the preceding signature(s) reading

is (are) authentic; that the signer(s) at present fills (fill) the position of

Corporation
Company's

of

that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists and is organized in

in accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Consul due to his having examined the respective documents to which he, the Consul, attests.

Signed in

On this day of

CERTIFICACION CONSULAR

SOCIEDADES

El infrascrito Cónsul certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n)

es(son) auténtica(s); que el(los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el(los) cargo(s) de

de

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe y está organizada en

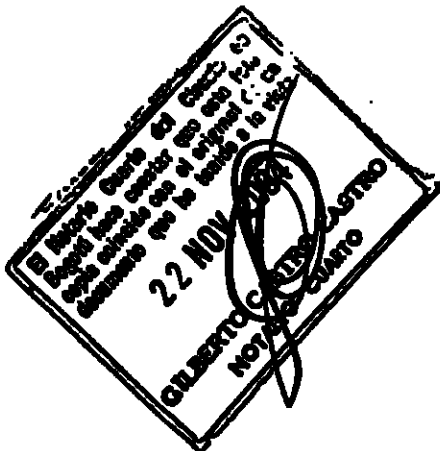
conforme a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en

El de

de 19



Die vorstehenden, heute vor mir gefertigten Unterschriften der mir persönlich bekannten Prokuristen,

1. Dr. Uwe Hartmann,
2. Dr. Walter Klose,

- beide geschäftsansässig in 13353 Berlin,
Müllerstraße 178 -,

beglaubige ich hiermit.

Zugleich bescheinige ich aufgrund des mir vorliegenden beglaubigten Handelsregistrauszuges zum Aktenzeichen 93 HRB 283 des Amtsgerichts Berlin-Charlottenburg vom 17. Juni 1999, daß die vorgenannten Herren als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Schering Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Ich habe den Beteiligten das Mitwirkungsverbot des § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine meine Mitwirkung an der Amtshandlung ausschließende Vorbefassung vorliege, wurde von den Beteiligten verneint.

Berlin, den 11. August 1999
Urkundenrolle-Nr. 656/1999

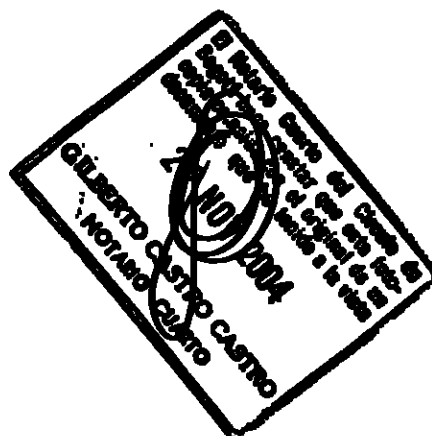
Diack
Notarin

Kostenrechnung
§§ 141, 154 KostO
Geschäftswert: 20.000,00 DM
Beglaubigungsgebühr
Wegegebühr
Gebühr für Vertretungsbescheinigung
16 % Mehrwertsteuer

§ 45 I
§ 58
§ 150

25,00 DM
25,00 DM
25,00 DM
12,00 DM
87,00 DM

Diack
Notarin



Die Echtheit vorstehender Unterschrift der Notarin

Elisabeth Quack

in Berlin und die Echtheit des beigedrückten Dienstsiegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß die Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Berlin, den 17. August 1999

Der Präsident des Landgerichts
Im Auftrage

Getferdt
(Getferdt)
Richterin am Landgericht

9101 E-F. 2233/99

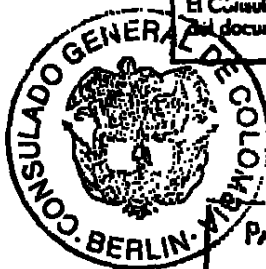
Gebühr: 25,00 DM
gezahlt

Berlin, den 17. August 1999

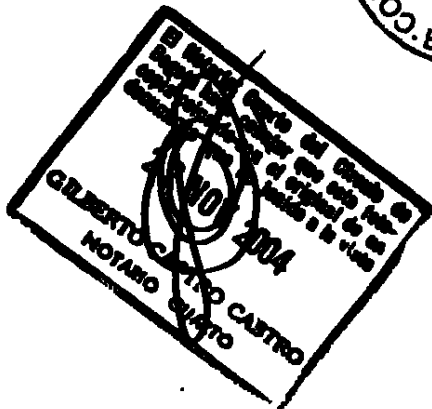
Justiz
Justiz

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
Berlin, 23 Agosto 1999 No. 357/99

El suscrito Cónsul General de Colombia CERTIFICA:
Que R. Getferdt que ostenta el
presente documento ejerce legalmente en la fecha allí expresado
las funciones Encargada del Presidente
del Tribunal Regional de Berlín
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos
son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido
del documento.



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES
(Valeidos dólares 22,00 (96))



RELACIONES
EXTERIORES

322057
Coman Beira
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMP. UNA
LAS FUNCIONES INDICADAS

22 MAY 1964
OLIVIERO CASTRO CASTRO
FOLIO 100

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1963 OCT 14 12:17
JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE EMBAJADA

Traducción oficial del alemán de la notarización (Registro Notarial No. 656/1999) y de la legalización de firmas correspondientes al poder de la compañía SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT domiciliada D-13353 Berlín, República Federal de Alemania.

Por medio de este documento autentico oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, ejecutadas en presencia mía el día de hoy por los Apoderados

1. Dr. Uwe Hartmann,

2. Dr. Walter Klose,

ambos con domicilio de negocios en Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, y conocidos personalmente por la suscrita Notaria.

Al mismo tiempo, con base en el extracto autenticado del Registro Comercial HRB 283 Acta 93 del Juzgado Municipal de Berlín- Charlottenburg fechado el 17 de Junio de 1999, certifico que los mencionados Señores en su calidad de Apoderados están autorizados para representar conjuntamente a la compañía Schering Aktiengesellschaft domiciliada en Berlín.

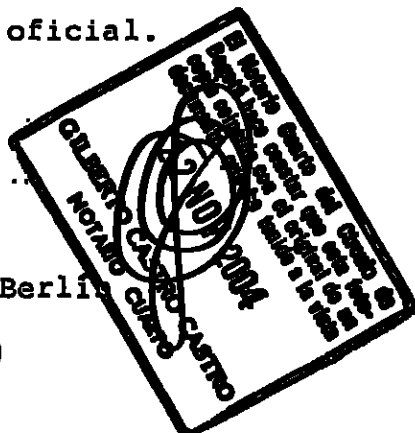
Yo les expliqué a los involucrados las prohibición de co-participación descrita en el Artículo 3 Inciso 1 Numeral 7 de la Ley de Certificaciones Notariales. Ellos contestaron negativamente mi pregunta acerca de si existía una prohibición que excluyera mi co-participación en este acto oficial.

Berlín, Agosto 11 de 1999

Registro Notarial No. 656/1999

Elisabeth Quack, Notaria en Berlín

(Firma y Sello Oficial)



------(continúa en la 2ª página)-----

Nota de gastos:

Artículos 141, 154 Disposición de Impuestos

Valor del negocio: 20.000,-- DM

Derechos por autenticación Artículo 45I	25,00 DM
Derechos por concepto de porte Artículo 58	25,00 DM
Derechos por Cert. de Representación Art. 150	25,00 DM
16% Impuesto sobre el Valor Agregado	12,00 DM
Total:	87,00 DM

Elisabeth Quack, Notaria (firma)

Se confirma la autenticidad de la firma que aparece anteriormente, la cual pertenece a la Notaria Elisabeth Quack en Berlín, y también la autenticidad del sello oficial que aparece al lado de dicha firma. Al mismo tiempo, se certifica que la persona mencionada se encontraba legalmente autorizada para la ejecución de ese acto oficial.

Berlín, 17 de Agosto de 1999

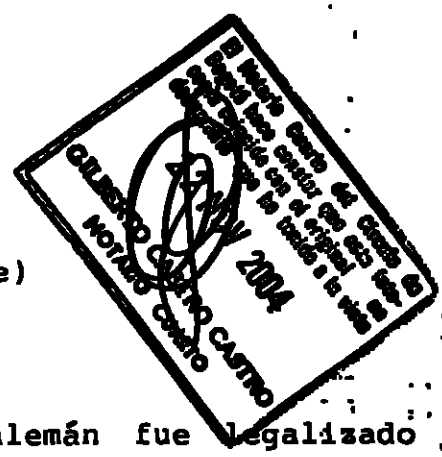
Getferdt, Representante del Presidente Tribunal Regional
(Firma y Sello Oficial)

910 E-F. 2233/99

Impuesto: 25,00 DM pagado

Berlín, 17 de Agosto de 1999

La inspectora de Impuestos (firma ilegible)



El documento traducido del alemán fue legalizado bajo el No. 322052 y bajo el No. 322053 el 14 de Octubre de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

Adolf Watzke
ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Reg. 2439

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

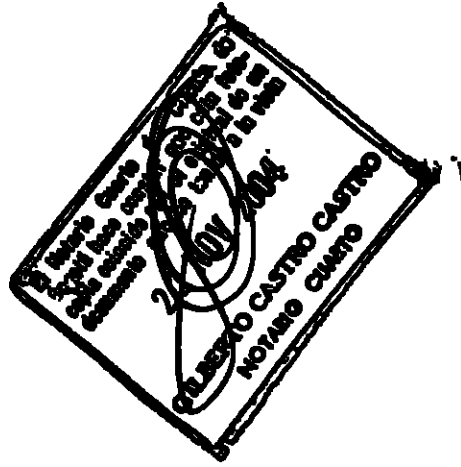
323271

ADOLF WATZKE
CUAL FIRMA AFERCE EN EL
EXPEDIENTE DESEMPENA
DE FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1959 OCT 20 11:08

JEFE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE INGRESO



(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
22. Januar 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/006965 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 49/08,
49/10

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007274

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2003 (05.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 31 799.2 10. Juli 2002 (10.07.2002) DE

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

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Mäulenstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(72) Erfinder: MISSELWITZ, Bernd; Metzger Strasse 4,
16548 Glienicke (DE). PLATZEK, Johannes; Grot-
tkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE). KAWATA, Yoko;
Yamamoto-naka 2-8-16-101, Takarazuka, 665-0893
(JP). WEINMANN, Hanns-Joachim; Westhofener
Weg 23, 14129 Berlin (DE). YOKAWA, Takahito; Shin-
machi-1-22-3-105, Setagaya-ku, Tokyo, 154-0014 (JP).

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

WO 2004/006965 A2

(54) Title: USE OF METAL COMPLEXES CONTAINING PERFLUOROALKYL AS CONTRAST AGENTS IN MAGNETIC
RESONANCE IMAGING FOR REPRESENTING INTRAVASCULAR THROMBI

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PERFLUORALKYLHALTIGEN METALLKOMPLEXEN ALS KONTRASTMIT-
TEL IM MR-IMAGING ZUR DARSTELLUNG VON INTRAVASALEN THROMBEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of metal complexes containing perfluoroalkyl as contrast agents in MR imaging for
representing intravascular thrombi. Said complexes have a critical micelle-formation concentration $< 10^{-3}$ mol/l, a hydrodynamic
micelle diameter ($2 R_h$) > 1 nm and a proton relaxivity in plasma (R^1) > 10 l/mmol.s.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mi-
zellbildungskonzentration $< 10^{-3}$ mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ($2 R_h$) > 1 nm und eine Protonen-Relaxivität
im Plasma (R^1) > 10 l/mmol.s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von intravasalen Thromben.

**Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen als
Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von
Intravasalen Thromben**

5

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration $< 10^{-3}$ mol/l, einen hydro- dynamischen Mizelldurchmesser ($2 R_h$) > 1 nm und eine Protonen-
10 Relaxivty im Plasma (R^1) > 10 l /mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von Intravasalen Thromben.

Unter Thrombose versteht man die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einem Blutgefäß und die dadurch hervorgerufene Einengung bzw. Verstopfung
15 dieses Gefäßes. Am häufigsten finden sich Thrombosen in den Venen (Phlebothrombose). Betroffen sind hier bevorzugt die Venen der unteren Körperhälfte (tiefe Bein- und Beckenvenen). Andere Teile des Kreislaufsystems können jedoch ebenfalls betroffen sein: Herzklappen, Herzspitze, Herzkranzgefäße, Hirn-gefäße, Arterien im Bereich des Darms, Beinarterien
20 sowie Venen von Bein und Becken, des Mastdarms (Hämorrhoiden) und des Armes. Durch Verschleppung des Thrombus kann es zu einer Lungenembolie kommen, die im ungünstigsten Fall tödlich endet.

Thrombosen der tiefen Leitvenen stellen ein großes sozialmedizinisches Problem dar. In Deutschland werden pro Jahr 60.000 Menschen wegen Thrombosen und
25 ihrer Folgeerscheinungen behandelt. In den USA tritt jährlich bei 48 von 100.000 Einwohnern eine akute Thrombose der tiefen Leitvenen des Beines und des Beckens auf. Etwa 12% aller stationären Patienten entwickeln klinisch erkannte tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombosen. Etwa 20 bis 30% aller allgemein chirurgischer Patienten und mehr als 50% aller Patienten nach
30 orthopädisch/unfallchirurgischen Eingriffen erleiden tiefe Beinvenenthrombosen, wobei bei ca. 1% dieser Patienten eine Lungenembolie mit klinischer Symptomatik auftritt (Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie,

herausgegeben vom Vorstand der Dt. Ges. f. Gefäßchirurgie; Deutscher Ärzteverlag, Köln 1998).

Die entscheidenden, eine Thrombose verursachenden Mechanismen, wurden schon 1856 von Rudolf Virchow beschrieben und als Virchow'sche Trias nach ihm benannt. Dabei handelt es sich um eine Schädigung der Gefäßwand, die Verlangsamung des Blutflusses und eine erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes infolge einer Veränderung der Blutzusammensetzung. Während für die venöse Thrombose (Phlebothrombose) die Verlangsamung des Blutflusses und eine erhöhte Gerinnungsneigung im Vordergrund stehen, ist bei der Entstehung der selteneren arteriellen Thrombose die Schädigung der Gefäßwand, meist als Folge der Arteriosklerose, mit der Ablagerung von Blutplättchen (Thrombozyten) von entscheidender Bedeutung.

Der Thrombus bleibt nur wenige Tage in seiner ursprünglichen Form erhalten. Nach einem Strukturwandel ist er in seinem Endzustand narbig umgewandelt und das Gefäß teilweise wieder durchgängig (rekanalisiert). Das Ziel der Therapie ist in erster Linie die Wiederherstellung des Blutflusses. Diese Therapie ist vom Alter des Thrombus abhängig und nur innerhalb der ersten 10 Tage nach Entstehung des Thrombus erfolgreich. Die Wiederherstellung des Blutflusses kann zum einen durch eine medikamentöse Auflösung der Thromben (Thrombolysse) erfolgen. Zum anderen stehen chirurgische Methoden zur Verfügung, entweder die Beseitigung des Verschlusses durch Entfernung des Gerinnsels (Thrombektomie) oder die Überbrückung des verschlossenen Gefäßabschnittes durch eine Gefäßplastik (Bypass). In zweiter Linie zielt die Therapie der Thrombose darauf ab, ein weiteres Wachstum des Thrombus zu verhindern und Spätfolgen bzw. Komplikationen zu vermeiden.

Die Diagnose von Thrombosen in der klinischen Praxis erfolgt hauptsächlich durch bildgebende Verfahren. Eine sehr gut geeignete Methode zum Nachweis einer Thrombose sowie zur Feststellung ihrer Ausdehnung ist die röntgenologische Kontrastmitteluntersuchung (Phlebographie). Nachteile sind die Exposition mit ionisierenden Strahlen und die mit jodhaltigen Kontrastmitteln verbundenen Nebenwirkungen. Daher ist die initiale Untersuchungsmethode bei

Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose in vielen klinischen Einrichtungen die farbkodierte Duplexsonographie (B-Scan plus PW-Doppler), die jedoch extrem untersucherabhängig ist. Weitere nicht-invasive, bildgebende Verfahren zur Darstellung von luminalen Gefäßveränderungen sind die Arteriographie, CT-Angiographie und MR-Angiographie, sowie Methoden der Nuklearmedizin.

So können Thromben durch mit Indium-111 markierten Blutkörperchen als imaging agents dargestellt werden (Thakur et al., Thromb. Res. 9: 345, 1976; Powers et al., Neurology 32: 938, 1982). Auch die Jodisotope J-125 und J-131 sind für Imagingzwecke geeignet (Pang, US 5,011,686, 1991). Eine weite Verbreitung als label hat das Technetiumisotop Tc-99m. Mit ihm werden Peptide und besonders monoklonale Antikörper gelabelt (Berger, US 5,024,829, 1991; Dean et al., US 4,980,148, 1990; US 5,508,020, 1996; US 5,645,815, 1997; WO 00/61195; US 6,171,578, 2001; EP 1171166, 2002). Verbindungen, die sowohl für die Szintigraphie als auch für das MR-Imaging geeignet sind, werden von Abelman (US 5,656,600, 1997) beschrieben. DuPont Pharmaceuticals beschreibt in WO 01/77102 Konjugate aus Metallkomplex und Pyridinonen, die als Kontrastmittel zur Diagnose von Thrombosen mit Hilfe der Szintigraphie, der Computertomographie oder des MR-Imaging geeignet sind.

Einen weiten Umfang hat die Literatur zur MR-Angiographie zur Darstellung intravasaler Thromben. In der Anmeldung WO 95/09013 beschreibt Cytogen Polypeptide als Komplexbildner für paramagnetische Metallionen.

Nycomed nennt in der Anmeldung WO 95/24225 polymere Komplexbildner für das Thrombus-imaging. An ein Backbone – beispielsweise Polylysine – sind Komplexbildner wie DOTA oder DO3A gebunden.

Sandoz beschreibt in der WO 95/20603 paramagnetische DTPA-Konjugate, die für das Thrombus-imaging geeignet sind.

In dem Barne-Jewish Hospital Patent US 5,780,010 werden spezifisch bindende (Biotin-Avidin-Komplexe) Konjugate als Kontrastmittel für das Thrombus-imaging beschrieben. Auch das Burnham Institute beschreibt in WO 98/16256 spezifisch (an Integrin) bindende Reste, die ein Thrombus-imaging ermöglichen. In diesen

Konjugaten sind paramagnetische Komplexe von DTPA, EDTA oder DOTA als signalgebende Reste enthalten.

Konjugate aus einem Guanidinderivat und paramagnetischen Komplexen werden von 3-Dimensional Pharmaceuticals als Kontrastmittel für das Thrombus-imaging
5 In WO 01/04117 beschrieben.

Konjugate aus Komplexen der DTPA, DOTA oder DO3A und Polypeptiden werden von EPIX in WO 01/09188 und EP 1203026 als imaging agents für das Thrombus-Imaging beschrieben.

In EP 885545 nennt Pilgrim superparamagnetische Eisenoxide als
10 Kontrastmittel für die Thrombosedagnostik mit Hilfe des MRI.

Ebenfalls partikulär (USPIO) ist das MR-Kontrastmittel, das in WO 02/22011 zur Diagnose von Thromben beschrieben wird.

Nachteilig bei den Konjugaten ist, dass sie neben dem diagnostisch wirksamen Teil einen weiteren Bestandteil (Peptid oder Pharmakon) enthalten, so dass
15 Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine verringerte Verträglichkeit, öfters auftreten.

Von den partikulären Kontrastmitteln wird die Thrombusdarstellung von EP 885545 zwar beschrieben, aber nicht experimentell belegt.

In WO 02/22011 werden Bilder gezeigt, allerdings werden diese nach T2* gewichteten Flash-Sequenzen erhalten, so dass die Thromben nach Kon-
20 trastmittelgabe nur signalarm sind.

Die Untersuchung des Patientenblutes auf das Vorhandensein einer erhöhten Konzentration von D-Dimeren hat in jüngerer Zeit größere klinische Bedeutung erlangt. Nach eingehenderen Studien schließt eine Konzentration von weniger als
25 500 µg/l D-Dimeren im Blut das Vorhandensein einer Thromboembolie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit aus (Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. A novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinical suspected deep vein thrombosis. Circulation 1995; 91: 2184 -2187). Die Spezifität des D-

Dimer-Nachweises ist aber so gering, dass aus einer Erhöhung der Konzentration im Blut nicht auf eine Thrombose geschlossen werden kann.

Die Bildgewinnung mit Hilfe der Kernmagnetischen Resonanz (MRI) ist ein modernes, nicht-invasives radiologisches Verfahren, das mit einer sehr guten räumlichen und zeitlichen Auflösung die Darstellung von physiologischen und pathophysiologischen Strukturen ermöglicht. In der Diagnostik der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose ist die MR-Venographie (MRV) als Alternative zur Phlebographie und farbkodierten Dopplersonographie (FKDS) im Bereich der suprapoplitealen Venen seit längerem methodisch etabliert. In den letzten Jahren wurden auch Studien zur MRV der Unterschenkelvenen publiziert.

Grundsätzlich lässt sich aus dem Datensatz einer kontrastverstärkten 3D-MR-Angiographie das venöse System durch Perfusionsphasensubtraktion selektiv darstellen und nach Injektion eines verdünnten paramagnetischen Kontrastmittels über eine Fußrückenvene direkt visualisieren. Bei der MR Angiographie mit herkömmlichen, extrazellulären, paramagnetischen Substanzen wird nicht immer ein homogener Gefäßkontrast erzielt, was im Einzelfall eine Beurteilung erschwert. Mit dem erwarteten Einsatz höher konzentrierter Kontrastmittel oder sog. »Blood Pool Agents« könnte jedoch die schnellere, kontrastmittelgestützte 3D-MRA von Vorteil sein. Mit T2-Turbo-Spinecho (TSE)- und Time-of-Flight (TOF)-Sequenzen (ohne Kontrastmittel) lässt sich auch am offenen Niederfeldtomographen ein ausreichendes Signalniveau erzielen (König C. et al., MR-Venographie am offenen Niederfeldtomographen unter Verwendung manueller Flussaugmentations; Rofo, Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 2001; 173: 810-814). Fluss-sensitive MRA-Techniken sind dagegen für die Diagnostik von Thrombosen wenig geeignet, da in Venen, insbesondere in solchen mit einer Thrombose, die Flussgeschwindigkeit im nicht-thrombosierten Anteil oft zu gering ist.

Die Verwendung spezifischer Kontrastmittel mit selektiver Anreicherung in bestimmten Geweben und Organen könnte den diagnostischen Wert der MR-Bildgebung bedeutend erhöhen. Kontrastmittelzubereitungen mit selektiver Anreicherung in intravasalen Thromben könnten Lokalisation und Grad der

Erkrankung zu einem frühen Zeitpunkt erfassen und damit eine zielgerichtete Therapie und Prophylaxe ermöglichen.

Es besteht daher weiterhin das Bedürfnis nach einem verträglichen, leistungsstarken Kontrastmittel zur Darstellung von arteriellen und venösen
5 Thrombosen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Kontrastmittel für die Darstellung von intravasalen Thromben im MR-Imaging zur Verfügung zu stellen, die die Anforderungen nach
10 selektiver Anreicherung
hoher Verträglichkeit
starkem Enhancement
vollständiger Ausscheidung
guter Wasserlöslichkeit
erfüllen.

15 Es wurde nun gefunden, dass überraschenderweise perfluoralkylhaltige Metallkomplexe, die eine kritische Mizellbildungskonzentration $< 10^{-3}$ mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ($2 R_h > 1$ nm) und eine Protonen-Relaxivty im Plasma (R^1) > 10 l/mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von intravasalen Thromben sehr gut geeignet sind.

20 Verbindungen mit diesen Eigenschaften sind bereits in der WO 02/13874 als diagnostische Mittel für das Plaque-Imaging mit Hilfe der MR-Technik beschrieben worden.

Die MR-Aufnahmen zeigen aber deutlich, dass Plaques und Thromben klar voneinander unterscheidbar sind. Dieses ist deshalb so wichtig, da Thromben in
25 jungem Stadium mobil sein können und zu letal verlaufenden Embolien führen können.

Für die folgenden Versuche wurden die Gadoliniumkomplexe eingesetzt, da das Gadolinium von allen paramagnetischen Ionen den größten Einfluß auf die Signalverstärkung im MRI hat.

15 In einem in-vitro-Test (Bindung an ein Fibrin-Gel) konnte nachgewiesen werden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bei einer Konzentration von 0.01 mmol Gd/l zu 79 % und bei einer Konzentration von 0.1 mmol Gd/l zu 39 % an das Fibrin-Gel binden und so eine sichere Unterscheidung zu Plaques ermöglichen.

10 Daneben wurde auch das Kontrastverhalten der erfindungsgemäßen Verbindungen in-vivo untersucht. In Kaninchen mit photochemisch induziertem Thrombus (PIT; i.v.-Injektion von Rose-Bengal und Bestrahlung mit Xenon-Licht) konnte zu verschiedenen Zeitpunkten nach intravenöser Applikation von 0.1 mmol Gd/kg Körpergewicht erfindungsgemäßer Verbindung (2 bis 48 h p.i.) mit T1-gewichteten Sequenzen ein deutliches Enhancement im induzierten Thrombus beobachtet werden. Zum Zeitpunkt 24 h p.i. war die Gadolinium-Konzentration im Thrombus ca. 4-mal höher verglichen zum Blut.

15 Für die MRI-Bildgebung werden im Thrombus, wo die Anreicherung der Verbindung erfolgt, Gadoliniumkonzentrationen von mindestens 50 $\mu\text{mol/l}$ und höchstens 2500 $\mu\text{mol/l}$ benötigt. Die Bildgebung kann nach 15 Minuten oder bis zu 48 Stunden nach Injektion der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgen. Da mit den erfindungsgemäßen Gadoliniumkomplexen vor allem die T1-Relaxationszeiten des Gewebes beeinflusst werden, sind T1-gewichtete Sequenzen am besten in der Lage, ein Enhancement im Thrombus nachzuweisen.

25 Als für die erfindungsgemäße Verwendung geeignete perfluoralkylhaltige Metallkomplexe werden amphiphile Verbindungen verstanden, die als unpolare 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.

30 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
 5 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
 10 (PCS) bestimmen.

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

Sowohl die Bestimmung der CMC als auch die Photonenkorrelationspektroskopie werden in H.-D. Dörfler, „Grenzflächen- und Kolloidchemie“, Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, VSH 1994 beschrieben.
 20

Als drittes Kriterium dient die Protonen-Relaxivty in Plasma (R^1) bei 40°C und einer Feldstärke von 0,47 Tesla. Die Relaxivty, die in [l/mmol-s] angegeben wird, ist das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit T^1 der Protonen.
 25 Für den erfindungsgemäßen Zweck muß die Relaxivty möglichst hoch sein und > 10 l/mmol-s betragen, vorzugsweise > 13 l/mmol-s, besonders bevorzugt > 15 l/mmol-s.

Die Relaxivty R^1 [l/mmol-s] der erfindungsgemäßen MR-Kontrastmittel wurde mit dem Gerät Minispec P 20 der Fa. Bruker bestimmt. Die Messungen wurden bei
 30 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 Thromben sehr gut geeignet sind. Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen werden die Metallkomplexe MK 2, 3 und 4 sowie MK 8, 9, 10 und 11 (vgl. auch Tabelle 1) eingesetzt.

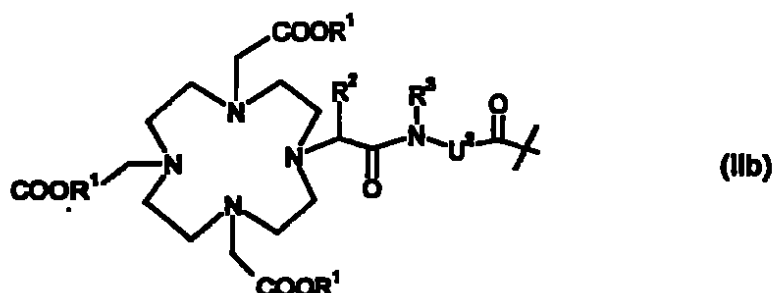
In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden als bevorzugte Verbindungen solche der allgemeinen Formel Ia gemäß der Ansprüche 12 bis 21 eingesetzt. Diese Verbindungen sind bekannt und in WO 99/01161 beschrieben. Ihre Verwendung als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von Thromben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

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



worin

K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIb



bedeutet,

wobei

5 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 $-CH_2OCH_3$, und

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

15 A^1 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_{20} -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^d -Gruppen, mit R^d in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C_1 - C_7 -Alkylrestes, oder $-L^1-R^F$ bedeutet,

20 L^1 eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_{20} -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 ,

25 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,

- 5 und gegebenenfalls vorhandene Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können, wie sie und ihre Herstellung in der WO 02/13874 offenbart und definiert sind, eingesetzt werden.

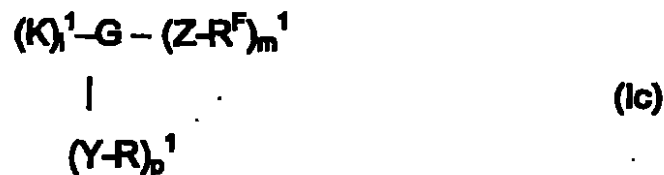
10

Erfindungsgemäß werden ganz besonders bevorzugt die Metallkomplexe MK 17, MK 18, MK 19, MK 21 und MK 23 (vgl. Tabelle 1) eingesetzt.

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

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

20 (siehe WO 02/13874)



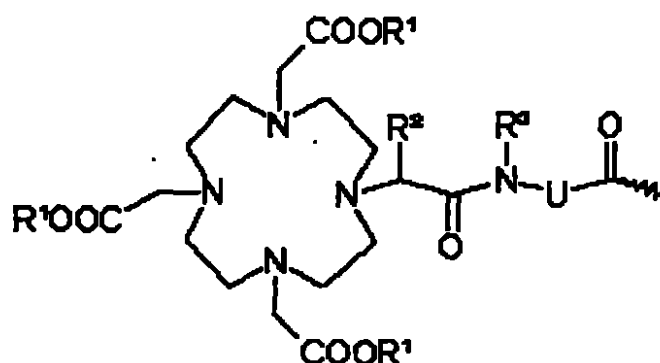
25

in der

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

- 30 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)

5 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

10 R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_7 -Alkyl, Benzyl, Phenyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ darstellen und

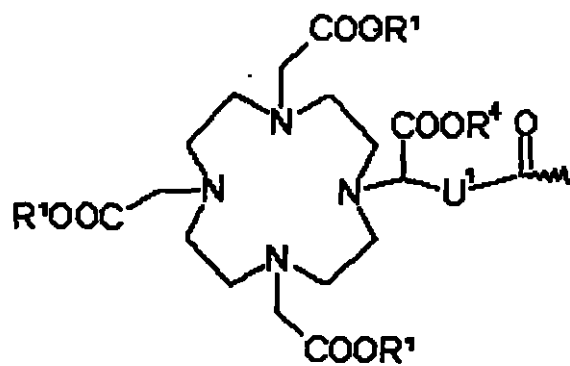
U $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\omega$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{-}\omega$, eine Phenylengruppe, $-\text{CH}_2\text{-NHCO-CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{COOH)-C}_6\text{H}_4\text{-}\omega$, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-(OCH}_2\text{CH}_2)_{0-1}\text{-N(CH}_2\text{COOH)-CH}_2\text{-}\omega$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3 $-\text{CONH-}$ gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3 $-(\text{CH}_2)_{0-5}\text{COOH-}$ Gruppen substituierte C_1 - C_{12} -Alkylen- oder C_7 - C_{12} - $\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-}$ Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-\text{CO-}$ steht,

15

oder

20

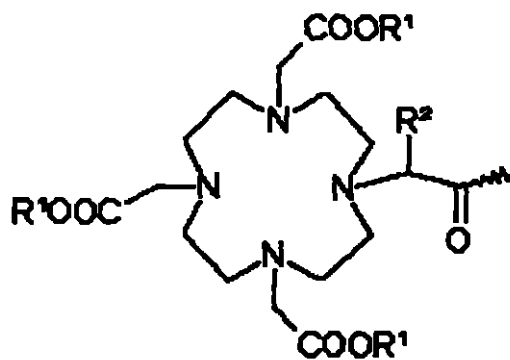
der allgemeinen Formel IIc



(IIIc)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, R^4 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und U^1 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$ darstellt, wobei
 5 ω die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ bedeutet

oder der allgemeinen Formel IVc



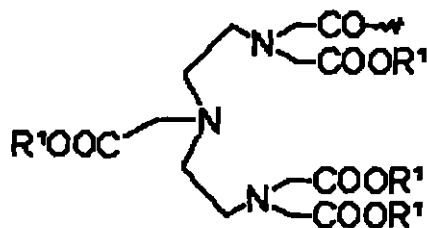
10

(IVc)

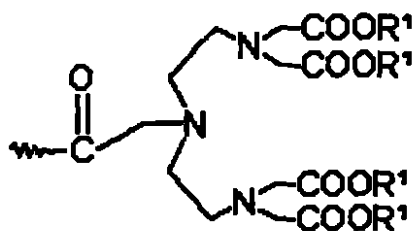
In der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel VcA oder VcB

15



(VcA)



(VcB)

In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

5

oder der allgemeinen Formel VIc

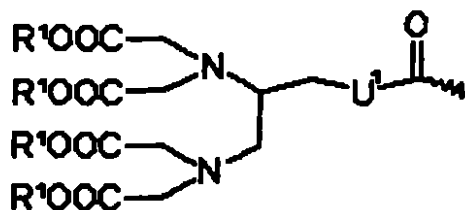


10

(VIc)

In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIIC



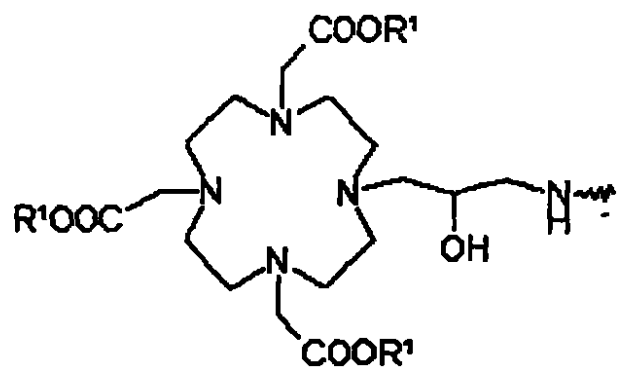
15

(VIIC)

In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat und

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

20 oder der allgemeinen Formel VIIC



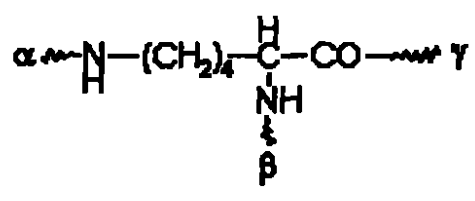
(VIIIc)

In der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

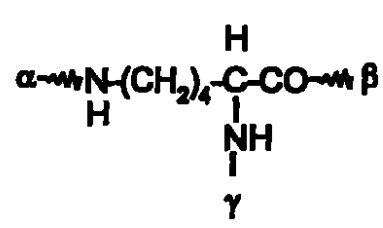
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls
 5 als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

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

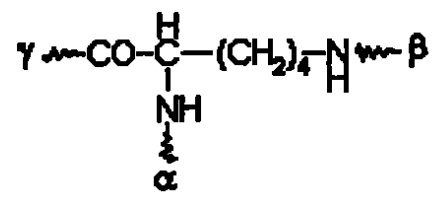
(a1)



(a2)

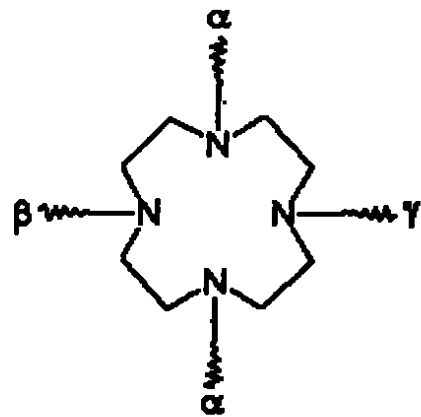


(b)

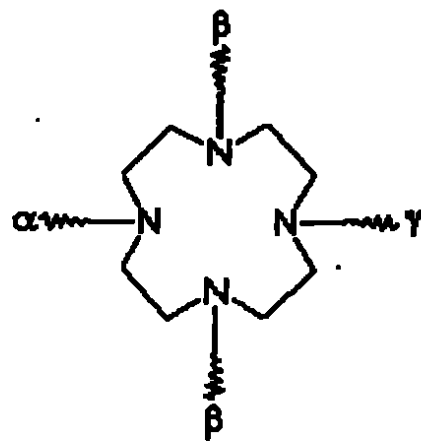


5

(c)



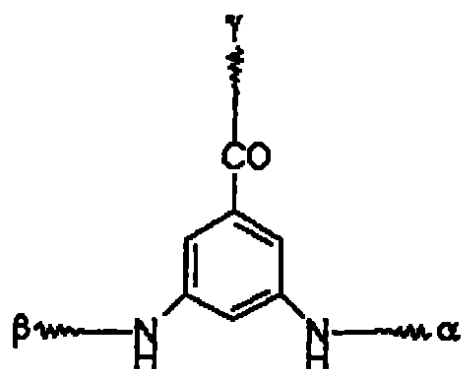
(d)



10

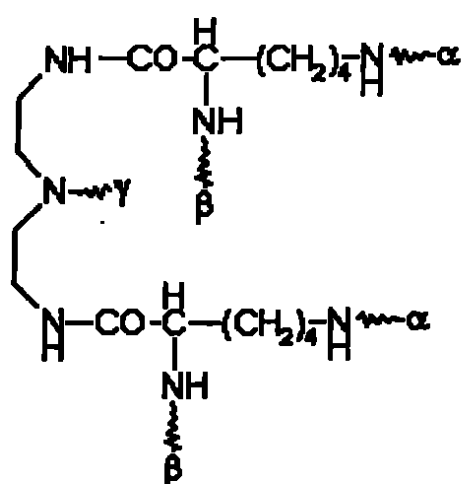
15

(e)

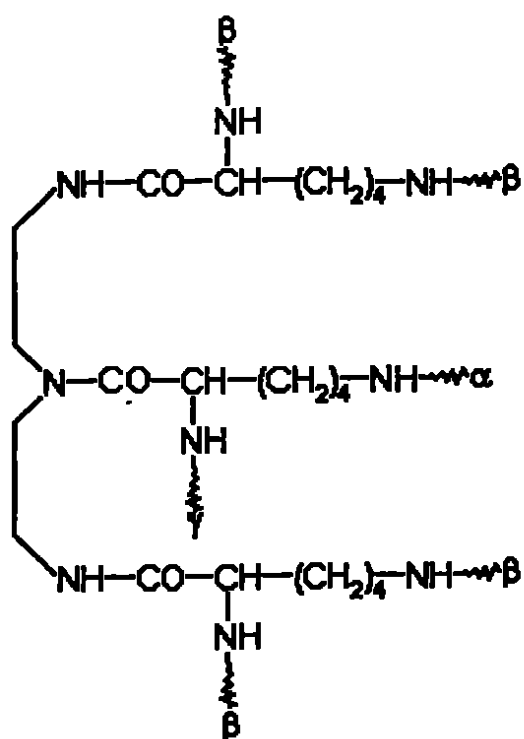


5

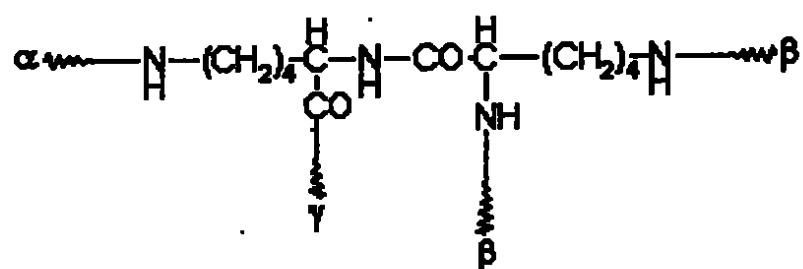
(f)



(g)

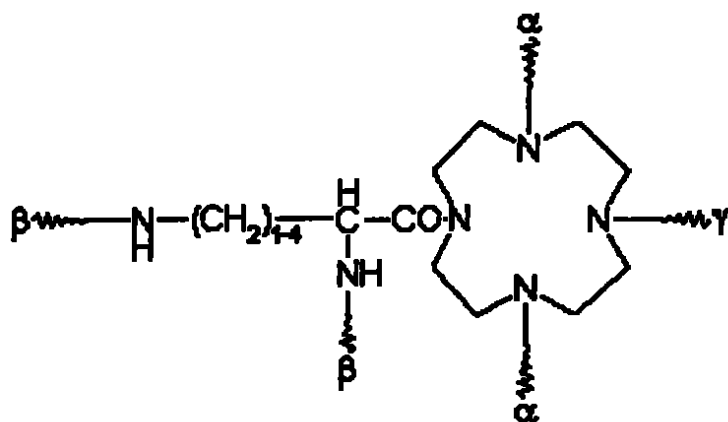


(h)

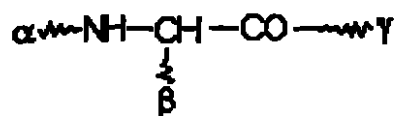


5

(i)



(l)

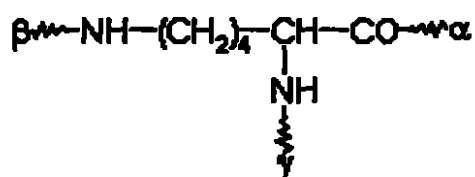


5

und

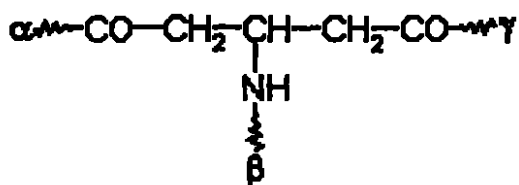
10 G für den Fall, dass K den Metallkomplex VIIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus k) oder l) darstellt,

(k)



15

(l)



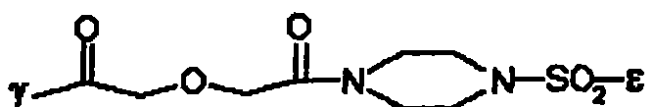
20

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

25 Y $-\text{CH}_2-$, $\delta-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CO}-\beta$, $\beta-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CO}-\delta$, $\delta-\text{CH}_2\text{CHOHCO}-\beta$ oder $\delta-\text{CH}(\text{CHOHCH}_2\text{OH})\text{CHOHCHOHCO}-\beta$ bedeutet, wobei δ die

Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G ist

Z für



oder



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

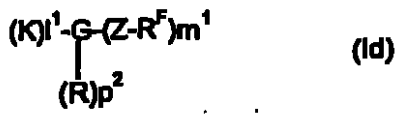
i^1, m^1 unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten und

p^1 die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

eingesetzt werden.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Ic wird erfindungsgemäß der Metallkomplex MK 13 der Tab. 1 eingesetzt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung finden die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit polaren Resten der allgemeinen Formel Id (siehe WO 02/13874) Anwendung

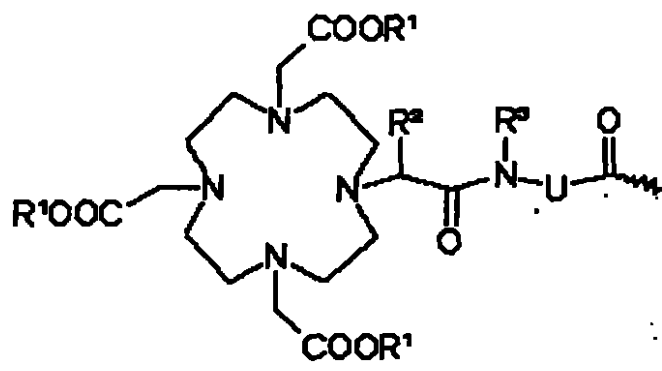


5 in der

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,

10



(IId)

in der

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

15

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

20

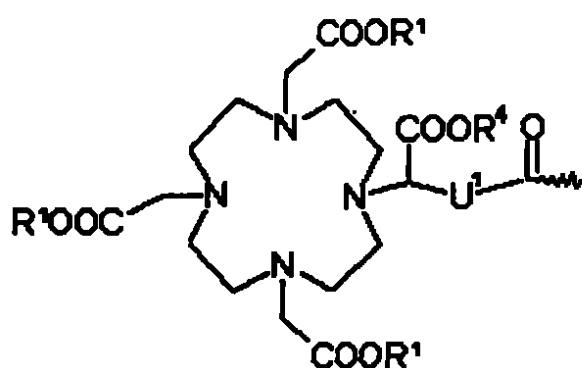
U $-C_6H_4-O-CH_2-$, $-(CH_2)_{1-5}-$, eine Phenylengruppe, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3-CONH-gruppen unterbrochen und/oder mit 1 bis 3

25

$-(CH_2)_{0-5}COOH$ -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,

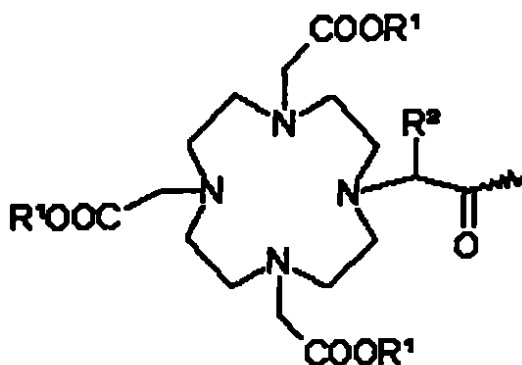
oder

5 der allgemeinen Formel IIIId



(IIIId)

10 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

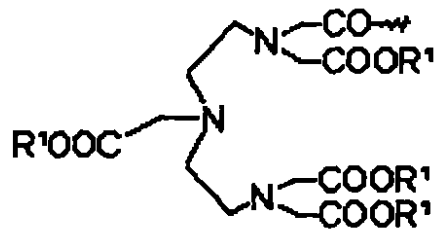


(IVd)

15

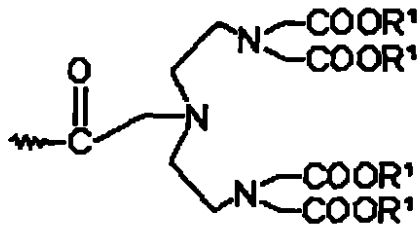
In der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel VdA oder VdB



(VdA)

5

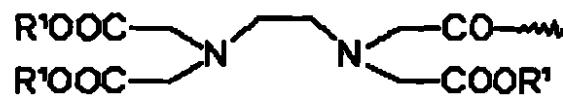


(VdB)

In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

10

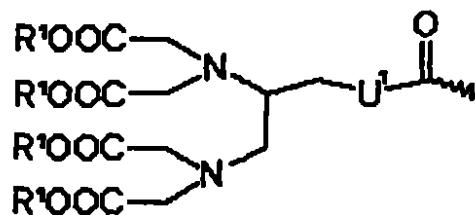
oder der allgemeinen Formel VId



(VId)

15 in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIId



(VIId)

20

In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat und

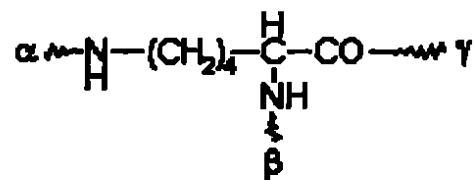
$U^1 -C_6H_4-O-CH_2-\omega$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-CO-$ bedeutet

und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls
 5 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 i) darstellt

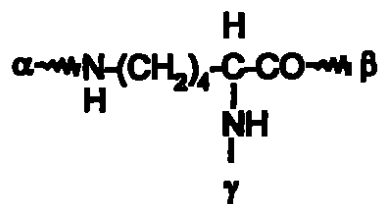
10

(a1)

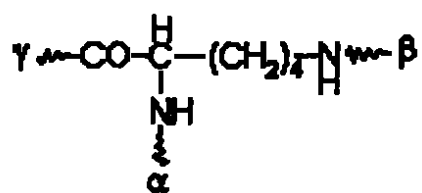


(a2)

15

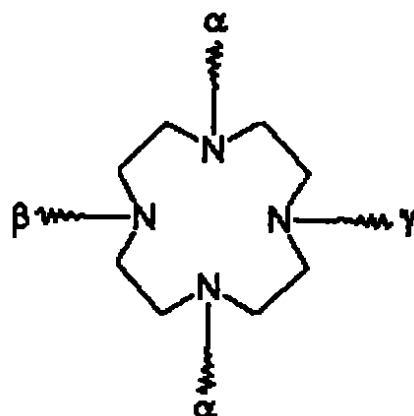


(b)

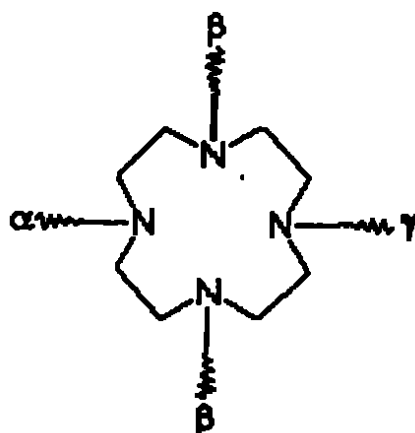


20

(c)

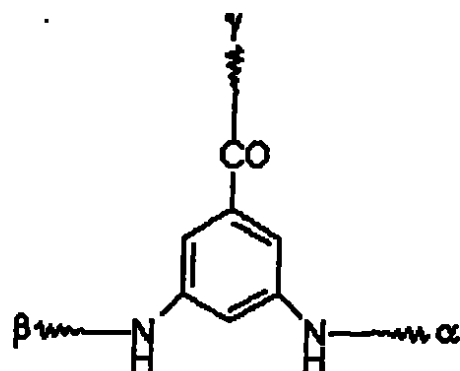


(d)

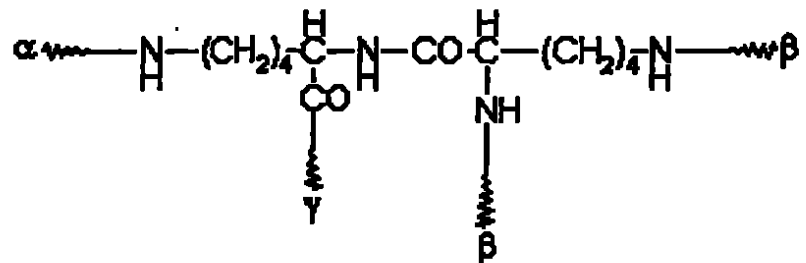


10

(e)

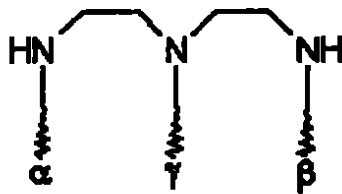


(f)

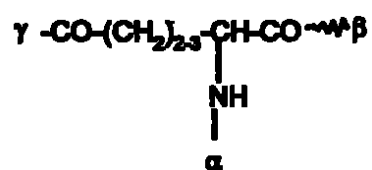


5

(g)

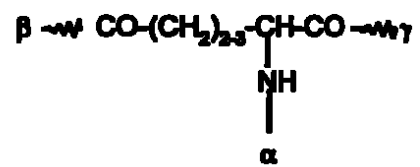


(h)



;

(i)



10

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

15

Z

für



20

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,

5 und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , U und U^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen

oder

10 den Folsäurerest

oder

eine über $-\text{CO}-$, SO_2- oder eine direkte Bindung an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,

15 gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 $-\text{NHCO}-$ Gruppen, 1-5 $-\text{CONH}-$ Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 $-\text{NH}-$ Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen; die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH_2 -Gruppen, 1-2 $-\text{COOH}$ -Gruppen, oder 1-2 $-\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppen substituiert sein können

20 oder

gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5 $-\text{COOH}$ -Gruppen, 1-2 SO_3H -Gruppen, 1-5 NH_2 -Gruppen, 1-5 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxygruppen,

und

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

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel Id sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formel IId, IIId, VdB oder VIId.

30

Als ganz besonders bevorzugte Verbindung der allgemeinen Formel Id wird erfindungsgemäß der Metallkomplex MK12 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.

10

Die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen sind solche der allgemeinen Formel XX (siehe WO 02/13874):



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.

25

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 (siehe WO 02/13874)

30



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_8 -Alkylrest ist.

10

Zusammenfassend ist festzustellen, dass als ganz besonders bevorzugte Verbindungen die in Tabelle 1 aufgeführten Gadoliniumkomplexe MK 1-30 die erfindungsgemäßen Kriterien erfüllen. Die physikalischen Parameter dieser Metallkomplexe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

15

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 Thromben.

20

Tabelle 1:

**Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt verwendete Metallkomplexe (MK),
ihre Herkunft und ihre physikochemischen Parameter**

5

Komplex	Herkunft	Beispiel Nr.	R ¹ [l : mmol·s]	CMC[mol/l]	2 Rh [nm]
MK 1	WO 99/01161	18	23,0	1,5 · 10 ⁻³	3,5
MK 2	WO 97/26017	1	29,7	1,0 · 10 ⁻³	31,5
MK 3	WO 97/26017	2	33,0	2,3 · 10 ⁻³	14,0
MK 4	WO 97/26017	3	27,5	1,44 · 10 ⁻³	3,2
MK 5	WO 99/01161	25	15,1	3,1 · 10 ⁻³	7,0
MK 6	WO 97/26017	31	26,0	9,8 · 10 ⁻⁴	4,3
MK 7	WO 99/01161	12	21,4	1,81 · 10 ⁻⁴	4,2
MK 8	WO 97/26017	33	35,7	1,86 · 10 ⁻⁴	4,6
MK 9	WO 97/26017	35	34,0	3,25 · 10 ⁻⁴	4,3
MK 10	WO 97/26017	34	24,9	7,06 · 10 ⁻⁴	3,2
MK 11	WO 97/26017	32	24,8	2,88 · 10 ⁻⁴	35,5
MK 12	WO 99/01161	1	19,5	8,9 · 10 ⁻⁴	2,2
MK 13	WO 02/13874	21	15,9	2,5 · 10 ⁻⁴	4,4
MK 14	WO 02/13874	54	21,3	3,9 · 10 ⁻³	4,9
MK 15	WO 99/01161	14	19,3	8,7 · 10 ⁻⁴	3,2
MK 16	WO 00/56723	7	21,0	2,8 · 10 ⁻⁴	4,3
MK 17	WO 02/13874	6	13,3	2,65 · 10 ⁻⁴	6,0
MK 18	WO 02/13874	2	19,6	3,9 · 10 ⁻⁴	4,4
MK 19	WO 02/13874	5	30,3	5,2 · 10 ⁻³	3,0
MK 20	WO 00/56723	4	21,9	4,6 · 10 ⁻³	5,5
MK 21	WO 02/13874	3	21,2	2,92 · 10 ⁻³	2,5
MK 22	WO 00/56723	7	27,8	4,4 · 10 ⁻⁴	5,7
MK 23	WO 02/13874	1	25,7	7,9 · 10 ⁻⁴	5,4
MK 24	WO 99/01161	1	13,9	6,3 · 10 ⁻⁴	10,0
MK 25	WO 99/01161	5	21,3	1,4 · 10 ⁻⁴	3,5
MK 26	WO 02/13874	57	22,8	4,3 · 10 ⁻⁴	5,2
MK 27	WO 97/25017	38	30,5	1,07 · 10 ⁻³	7,4
MK 28	diese Anm.	1	27,9	8,1 · 10 ⁻⁴	4,7

Komplex	Herkunft	Beispiel Nr.	R^1 [l : mmol·s]	CMC[mol/l]	2 Rh [nm]
MK 29	diese Anm.	2	17,7	$7,6 \cdot 10^{-3}$	4,8
MK 30	diese Anm.	3	27,9	$7,0 \cdot 10^{-3}$	7,9

5 CMC: kritische Mizellbildungskonzentration

2 Rh: hydrodynamischer Mizelldurchmesser

R^1 : Relaxivity

10 Die Messungen wurden in Plasma bei 40 °C und einer Feldstärke von 0,47 Tesla durchgeführt.

Beispiel 1

15

a) 6-Benzoyloxycarbonyl-2-N- 2H,2H, 4H,4H, 5H,5H-3-oxa-perfluortridecanoyl-L-
lysinmethylester

Zu der Lösung von 50g (95,8 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxaperfluor-
tridecan-säure (hergestellt aus 2H,2H,3H,3H-Perfluordecanol und Bromessig-
20 säure-t-butylester mit anschließender Esterspaltung) in 250 ml Thionylchlorid
werden 2 Tropfen Dimethyl-formamid gegeben und man erwärmt 5 Stunden am
Rückfluß. Dann engt man im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in 250 ml
Dichlormethan auf und tropft die Lösung bei 0° C unter Rühren zur Lösung von
25 34,74 g (105,0 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-Lysin -methylester, Hydro-
chlorid (Kaufware, Bachem) sowie 46,85 ml (350 mmol) Triethylamin in 400 ml
Dichlormethan. Man läßt über Nacht rühren, versetzt mit 1 Liter 2N Salzsäure,
schüttelt die organische Phase aus, extrahiert die Wasserphase zweimal mit je
100 ml Dichlormethan, trocknet die Lösung über Natriumsulfat, filtriert vom
30 Trockenmittel ab und engt im Vakuum in. Das Rohprodukt wird durch
Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus
Dichlormethan mit 3 % Ethanolzusatz.

Das Produkt wird nach dem Einengen als farbloses Gel erhalten.

Ausbeute: 67,0 g (87,6 % d. Th)

5 Elementaranalyse

Ber.: 40,61 C 3,41 H 40,45 F 3,51 N

Gef.: 40,48 C 3,54 H 40,61 F 3,37 N.

10

b) 2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5,H-3-Oxaperfluortridecanoyl-L-lysinmethylester, Hydrochlorid

15 Zu einer Lösung von 63,5 g (79,5 mmol) der Titelsubstanz aus Beispiel 1a) in einem Gemisch aus 500 ml Methanol und 90 ml 1N Salzsäure gibt man 10 g Katalysator (Pd 10 % /C) und hydriert bis zur Aufnahme eines Äquivalentes Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht diesen 3 mal mit je 50 ml heißem Methanol und engt die vereinigten Lösungen ein. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und durch Zusatz von 20 Diisopropylether zu Kristallisation gebracht. Die Titelverbindung wird in farblosen Kristallen erhalten.

Ausbeute: 55,70 g (quantitativ.)

25 Elementaranalyse:

Ber.: 32,56 C 3,16 H 5,06 Cl 46,09 F 4,00 N

Gef.: 32,44 C 3,28 H 4,95 Cl 46,21 F 4,11 N

30

c) 6-N-3,6,9,12,15-Pentaoxa-hexadecanoyl-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecanoyl-L-lysine-methylester

13,31 g (50,0 mmol) 3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecansäure (Kaufware)

5 werden in 100 ml Thionylchlorid gelöst, mit zwei Tropfen Dimethylformamid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann erwärmt man eine Stunde auf 65 °C, entfernt überschüssiges Thionylchlorid am Rotations- verdampfer und nimmt den Rückstand in 150 ml Dichlormethan auf. Man tropft diese Lösung bei 0° C zu der Lösung von 35,04 g (50,0 mmol) der Titel-
10 verbindung aus Beispiel 1b) und 15,18 g (150 mmol) Triethylamin in 350 ml Dichlormethan. Dann läßt man 72 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man engt ein und gewinnt das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol 9:1. Die Titelverbindung wird als zähes, leicht gelbes Öl erhalten..

15

Ausbeute: 37,0 g (81,1% d. Th)

Elementaranalyse:

20

Ber.: 39,48 C 4,53 H 35,39 F 3,07 N

Ber.: 39,61 C : 4,50 H 35,50 F 3,16 N

25

d) 6-N-3,6,9,12,15-Pentaoxahexadecanoyl-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecanoyl-L-lysine

30

17,90 g der Titelverbindung aus Beispiel 1c) werden über Nacht in einer Mischung aus 50 ml Methanol und 25 ml 2N Natronlauge gerührt. Man säuert mit 2 N Salzsäure an, engt im Vakuum ein und extrahiert den Rückstand 5 mal mit je 50 ml Tetrahydrofuran/Essigester 2:1. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Man filtriert vom Trockenmittel ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel

gereinigt. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan/Methanol und Wasser im Verhältnis 160:40:1, Die Titelverbindung wird als wachsartiger, leicht gelb gefärbter Rückstand erhalten.

5 Ausbeute: 14,7 g (83,4 % d. Th.)

Elementaranalyse:

	Ber.:	38,76 C	4,37 H	35,94 F	3,12 N
10	Gef.:	38,87 C	4,25 H	36,07 F	3,21 N

15 e) 6-N-3.6.9.12.15-Pentaoxahexadecanoyl-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl-L-tyrosin-N- (1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(2-hydroxy-3-yl), Gadoliniumkomplex)-amid

In 50 ml Dimethylformamid werden 8,0 g (8,9 mmol) der unter 1d) hergestellten
 20 Säure sowie 2,05 g (17,8 mmol) Hydroxysuccinimid gelöst und bei 0° C mit 4,80 g (22,25 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man rührt noch 10 Minuten bei 0° C nach und dann noch weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur.
 Nach erneutem Abkühlen auf 0° C wird eine Lösung aus 3,93 g (6,65 mmol) Gadolinium-Komplex von 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris-
 25 (carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (WO 95/17451) sowie 0,58 g (13,7 mmol) Lithiumchlorid und 2,77 g (27,4 mmol) Triethylamin in 40 ml Dimethylsulfoxid zugegeben. Man läßt zwei Tage bei Raumtemperatur rühren, versetzt mit 650 ml Aceton und gleißt die Suspension auf 2 l Methyl-t-butylether. Man rührt etwa 30 Minuten nach und saugt dann vom Feststoff ab.
 30 Der Feststoff wird in destilliertem Wasser gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Die Lösung wird filtriert, im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Methanol und Dichlormethan im Verhältnis 2:1

Ausbeute 5,47 g (54,5 % d. Th)

Wassergehalt: 7,3 %

5 **Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):**

Ber.: 37,97 C 4,71 H 10,81 Gd 22,19 F 6,74 N

Gef.: 38,16 4,83 10,72 22,32 6,83

10 **Beispiel 2**

a) 10-(3-Carboxy-3-yl-propionsäure)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15 150 g (761 mmol) Brombernsteinsäure werden mit Natronlauge (10 %) neutralisiert und die Lösung wird zur Trockne eingeeengt. In 300 ml destilliertem Wasser werden 65,55 g (380 mmol) Cyclen gelöst und mit dem Binatriumsalz (aus 150 g Brombernsteinsäure = 761 mmol) versetzt. Man erwärmt auf 50 °C und läßt über Nacht rühren. Die Lösung wird dann zur Trockne eingeeengt und mit Ethanol kdestilliert. Der Rückstand wird in Butanol aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird eingeeengt und an Kieselgel chromatographiert. Als Elutionsmittel dienen Gemische aus Methanol mit Ammoniak (20:1 – 2:1). Die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und zur Trockne eingeeengt.

Ausbeute: 54,8 g (50,4 % d. Th.)

25

Elementaranalyse:

ber.: C 50,34 H 7,74 N 19,57

gef. C 50,46 H 7,83 N 19,69

30

b) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-10-(3-carboxy-3-yl-propionsäure)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

In 60 ml destilliertem Wasser werden 11 g (38,14 mmol) 10-(3-Carboxy-3-yl-propionsäure)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan gelöst und mit 18,03 g (190,74 mmol) Chloressigsäure versetzt. Man erwärmt dann auf 70 °C und hält den pH Wert durch Zugabe von Na-tronlauge (32 %) zwischen 9 und 10. Man läßt über Nacht bei 70 °C rühren, stellt dann erneut auf einen pH Wert von 10 ein und gibt 7,2 g (76,19 mmol) Chloressigsäure dazu. Es wird noch 3 Stunden bei 70 °C gerührt. Man engt zur Trockne ein, dampft mit Methanol ab, nimmt in Methanol auf und filtriert von den Salzen ab. Das Filtrat wird eingengt und an einer Ionenaustauschersäule Amberlite 252 C mit Wasser/Ammoniak als Elutionsmittel chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden zusammengefaßt, eingengt, erneut in destilliertem Wasser aufgenommen und gefriergetrocknet. Die Titelverbindung wird als weißer Schaum erhalten.

Ausbeute: 13,12 g (82,3 % d. Th.)

Wassergehalt: 9,6 %

15 Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 46,75	H 6,54	N 12,12
gef.	C 46,87	H 6,62	N 12,24

20

c) Gadoliniumkomplex von 10-{1-carboxy-2-carbonyl-[piperazin-1-yl-4-(perfluorooctylsulfonyl)]-ethyl-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Natriumsalz

25 In 100 ml Dimethylsulfoxid werden 10,0 g (16,21 mmol) Gadolinium-Komplex tetraazacyclododecan (hergestellt aus dem Liganden durch Komplexierung mit Gadoliniumoxid) und 3,0g Lithiumchlorid unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 9,21 g (16,21 mmol) Perfluorooctylsulfonylpiperazin zugegeben.. Dann wird auf 0° C gekühlt, und es werden 12,3 g (46,63 mmol) EEDQ (1,2-Dihydro-2-ethoxychinolin-1-carboncarbonsäure ethylester) zugegeben und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird in eine Mischung aus 800 ml Methyl-t-butylether und 100 ml Aceton gegossen und gerührt. Der Niederschlag wird

30

20
30

durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient eine Mischung aus Dichlormethan/Methanol und Ammoniak im Verhältnis 2: 2. 1. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wird in 200 ml destilliertem Wasser gelöst, mit Natronlauge auf einen pH Wert von 7,2 eingestellt und lyophilisiert. Die Titelverbindung wird als weißer Schaum erhalten.

Ausbeute: 7,64 g (39 % d. Th.)

Wassergehalt: 7,8 %

Elementaranalyse (bezogen auf wasserfreie Substanz)

Ber.: 30,31 C 2,80 H 27,17 F 13,23 Gd 7,07 N 1,93 Na 2,70 S

Gef.: 30,42 C 2,91 H 27,04 F 13,29 Gd 7,15 N 2,04 Na 2,59 S

Beispiel 3

a) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-[2-hydroxy 3-(N-benzyloxycarbonyltriglycidyl)-amino]-propyl, Gadoliniumkomplex

In 100 ml Dimethylformamid werden 12,68 g (39,121 mmol) N-Benzoyloxycarbonyltriglycin (Kaufware, Bachem) gelöst und mit 9,03 g (78,42 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0° C ab und gibt dann 32,36 g (156,84 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid dazu. Man rührt 20 Minuten bei 0° C und dann weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur. Diese Suspension wird dann zu der auf 0° C gekühlten Lösung aus 15 g (26,14 mmol) Gadoliniumkomplex aus 10-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach WO 95/17451) in 40 ml destilliertem Wasser und 15 ml (14 mmol) Triethylamin in 60 ml Isopropanol unter Rühren gegeben. Nach beendeter Zugabe wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann filtriert man vom Harnstoff ab, wäscht mit n Butanol nach und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird mehrfach mit Wasser extrahiert. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan, Methanol und Ammoniak. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingedunstet, erneut in destilliertem Wasser aufgenommen und der Gefriertrocknung unterworfen. Die Titelverbindung wird als weißer Schaum erhalten.

Ausbeute: 12,94 g (56,3 % d. Th)

Elementaranalyse:

Ber.: 42,36 C 5,16 H 17,89 Gd 12,75 N

Gef.: 42,44 C 5,22 H 17,78 Gd 12,80 N

b) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(2-hydroxy-3-amino-triglycidyl)-propyl, Gadoliniumkomplex

In einem Gemisch aus 100 ml Ethanol und 30 ml destilliertem Wasser werden 8,53 g (9,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a) gelöst und mit 2 g Katalysator (Palladium 10% auf Aktivkohle) sowie 3 ml Essigsäure versetzt. Man hydriert bis zur Aufnahme eines Äquivalents Wasserstoff. Dann saugt man vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt die Lösung im Vakuum zur Trockene ein.

Die Titelverbindung wird als Schaum erhalten.

Ausbeute: 7,22 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

Ber.: 37,08 C 5,28 H 21,11 Gd 15,04 N

Gef.: 37,21 C 5,33 H 21,25 Gd 15,15 N

5

c) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(2-hydroxy-3-N-[triglycidyl-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoridecanoyl)]amino)-propyl,
10 Gadoliniumkomplex

In 90 ml Dimethylformamid werden 7,60 g (14,55 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoridecansäure gelöst und mit 3,35 g (29,1 mmol) N-Hydroxsuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0° C ab und versetzt dann mit 11,71 g (56,71 mmol)
15 Dicyclohexylcarbo-dilimid. Nach 20 Minuten entfernt man die Kühlung und rührt weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur. Dann gibt man die entstandene Suspension unter Rühren zu der auf 0° C gekühlten Lösung von 7,22 g (9,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b) in einem Gemisch aus 5 ml (36,7 mmol) Triethylamin 20 ml destilliertem Wasser und 30 ml 2-Propanol. Man läßt
20 über Nacht bei Raumtemperatur rühren, filtriert dann vom Dicyclohexylhamstoff ab, wäscht mit 2-Propanol /dest. Wasser 3:2 nach und engt die vereinigten Lösungen im Vakuum ein. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus Wasser und Butanol gelöst und mit Butanol extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden getrocknet, und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch
25 Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Als Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Ethanol/2-Propanol/konz. Ammoniak im Verhältnis 15 : 10 : 1. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt.
Im Vakuum zur Trockene eingeeengt, erneut in destilliertem Wasser gelöst und
30 gefriergetrocknet. Die Titelverbindung wird als weißer Schaum erhalten.

Ausbeute: 7,52 g (62,1 % d. Th.)

Elementaranalyse.

Ber.: 33,66 C 3,55 H 25,86 F 12,59 Gd 8,97 N

Gef.: 33,55 C 3,67 H 25,99 F 12,43 Gd 9,09 N

5

Beispiel 4: Bindung an ein Fibrin-Gel

Durch Mischung von Fibrinogen mit Thrombin bildet sich nach 30-minütiger
 10 Inkubationszeit (Raumtemperatur) ein Koagulat (Fibrin-Gel). Dieses wird mit
 0.5 ml PBS und mit 0.5 ml einer Lösung der Titelverbindung aus Beispiel 21, WO
 02/13874, Mk 13, (0.01 und 0.1 mmol Gd/l) versetzt und über 16 Stunden bei
 Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen des Überstandes auf dem Fibrin-Gel
 wird der ungebundene Anteil der erfindungsgemäßen Verbindung durch
 15 Ultrafiltration (1.200 g für 30 Minuten) vom Fibrin getrennt. Der Gadolinium-Gehalt
 im Fibrin-Gel wird mittels induktiv gekoppelter Plasma - Atom Emissions
 Spektroskopie (ICP-AES) ermittelt.

Die Bindung der erfindungsgemäßen Verbindung an das Fibrin-Gel betrug 79.1 %
 für die 0.01 mmol Gd/l-Lösung und 38.5 % für die 0.1 mmol Gd/l-Lösung.

20

25

Beispiel 5: MRT-Darstellung (In-vivo) eines venösen Thrombus nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Kaninchen

Die MR-Bildgebung erfolgte in Kaninchen mit photochemisch induziertem
 30 Thrombus (PT). Durch Bestrahlung mit Xenon-Licht (540 nm, 1.100 klux, 25 min)
 nach i.v.-Injektion von Rose-Bengal (20 mg/kg) wurde in der linken Femoralvene
 die Thrombusbildung induziert. Der Blutfluss in der Femoralvene wurde mittels
 einer Ultraschallsonde kontrolliert. Das Imaging erfolgte mit einem Magnetom
 Harmony (Siemens, 1T) vor (baseline) sowie 25, 40 min, 1, 2, 3, 4, 24 und
 35 48 Stunden nach intravenöser Applikation (ca. 1 h nach der Thrombus-Induktion)
 von 0.1 mmol Gd/kg der Titelverbindung aus Beispiel 21, WO 02/13874, unter
 Verwendung einer Phasenkontrast-Sequenz (TR/TE = 104/14ms) sowie von T1-

gewichteten Gradientenecho-Sequenzen (MPRage: TR/TE/TI/ α = 11/4/120ms/8°; und 3D-Flash: TR/TE/ α = 5/2ms/50°).

Nach der Bildgebung wurde die linke Femoralvene (mit dem Thrombus) herauspräpariert, in Formalin fixiert, und zur histologischen Beurteilung mit
 5 Hämatoxylin / Eosin (HE) bzw. Phosphotungstic acid / Hämatoxylin (PTAH) gefärbt.

Im MR-Imaging (MRA) war der Thrombus bereits frühzeitig (25 min p.i.) erkennbar. Die in Figur 1 angegebenen Abbildungen 1 und 2 zeigen MR-
 10 Aufnahmen der Beckenregion 24 h nach intravenöser Applikation von 0.1 mmol Gd/kg Körpergewicht der erfindungsgemäßen Verbindung im PIT-Kaninchen (photochemisch induzierter Thrombus). Die T₁-gewichtete 3D-Flash-Sequenz verdeutlicht einen starken Signalanstieg im Thrombus im Bereich der linken Femoralvene. Der Blutfluss in der linken Femoralvene ist deutlich reduziert (siehe
 15 MRI mit Phasenkontrast-Sequenz).

Mit beiden Färbetechniken (HE und PTAH (Fig. 2, Abb. 3 und 4)) konnten rote Blutgerinnsel (Thromben) im Bereich der linken Femoralvene nachgewiesen werden. Die Thromben füllen nahezu das gesamte Lumen des Blutgefäßes aus.
 20 Die Exfoliation der vaskulären Endothelzellen und die Adhäsion der Thromben ist deutlich sichtbar. Die Intima- und Adventitia-Kerne sind weitestgehend verschwunden.

Mit diesem Versuch konnte die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Marker für venöse Thromben gezeigt werden.
 25

Beispiel 6 MRT-Darstellung (ex-vivo) eines venösen Thrombus nach Intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Kaninchen

30 Die MR-Bildgebung erfolgte in Kaninchen mit photochemisch induziertem Thrombus (PIT). Durch Bestrahlung mit Xenon-Licht (540 nm, 1.100 klux, 25 min) nach i.v.-Injektion von Rose-Bengal (20 mg/kg) wurde in der linken Femoralvene die Thrombusbildung induziert. 24 Stunden nach intravenöser Applikation (ca. 1 h
 35 nach der Thrombus-Induktion) von 0.1 mmol Gd/kg der Titelverbindung aus Beispiel 21 WO 02/13874, wurde das Tier getötet und die linke Femoralvene (mit

dem Thrombus) herauspräpariert. Das Imaging des geschädigten Venenabschnittes erfolgte mit einem Magnetom Harmony (Siemens, 1T) unter Verwendung einer T1-gewichteten Spinecho-Sequenz (TR/TE/ α = 300/12ms/90°, mit und ohne Fettunterdrückung).

- 5 Der induzierte Thrombus ist im Präparat durch die Farbänderung deutlich sichtbar. Zusätzlich befinden sich auch Blutgerinnsel außerhalb des Gefäßes. In der ex-vivo MR-Bildgebung ist mit der T1-gewichteten Spinecho-Sequenz ein deutliches Enhancement der Thromben zu beobachten (siehe Fig. 3, Abbildungen 5 bis 7).

10

Beispiel 7: Bestimmung der Gadolinium-Anreicherung im Thrombus nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Kaninchen

- 15 Die Gehaltsbestimmung erfolgte in Kaninchen mit photochemisch induziertem Thrombus (PIT). Durch Bestrahlung mit Xenon-Licht (540 nm, 1.100 klux, 25 min) nach i.v.-Injektion von Rose-Bengal (20 mg/kg) wurde in der linken Femoralvene die Thrombusbildung induziert. 24 Stunden nach intravenöser Applikation (ca. 1 h nach der Thrombus-Induktion) von 0.1 mmol Gd/kg der Titelverbindung aus
- 20 Beispiel 21 WO 02/13874, wurde das Tier getötet und verschiedene Organe und Gewebe zur Bestimmung des Gd-Gehaltes entnommen: Blut, Femoralvenen (mit und ohne Thrombus), Muskel. Nach Aufschluss der Gewebeproben wurde die Gadolinium-Konzentration (ppm) mittels ICP-AES gemessen.
- In der linken Femoralvene (mit Thrombus) betrug die Gd-Konzentration 63 ppm,
- 25 im Kontrollgefäß dagegen nur 35 ppm. Das Blutgerinnsel außerhalb des Gefäßes wies einen hohen Gd-Gehalt von 166 ppm auf. Im Blut war zum Zeitpunkt 24 h p.i. nur eine Gd-Konzentration von 15 ppm und im nicht-signal-verstärkten Muskel von 10 ppm nachweisbar.

Patentansprüche

1. Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die eine kritische Mizellbildungskonzentration $< 10^{-3}$ mol/l, einen hydrodynamischen Mizelldurchmesser ($2 R_h$) > 1 nm und eine Protonen-Relaxivität im Plasma (R^1) > 10 l/mmol·s aufweisen, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von intravasalen Thromben.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallkomplexe als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von venösen Thromben eingesetzt werden.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallkomplexe als MRI-Kontrastmittel zur Darstellung von arteriellen Thromben eingesetzt werden.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallkomplexe als MRI-Kontrastmittel zur Frühbestimmung einer thrombotischen Verschlusskrankung 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,

5 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,

10 dadurch gekennzeichnet, dass

als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel I

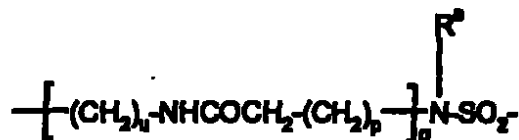


15 worin

R^F eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nF_{2n}E$ ist, in der

20 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



25

wobei p die Zahlen 0 bis 10, q und u unabhängig voneinander die Zahlen 0 oder 1 und

5 R^a ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, eine $-CH_2-OH$ -, CH_2OCH_3 -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,

10 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 bis sechs $-NR^aCO$ -Gruppe, eine $-SO_2$ -Gruppe, eine $-NR^aCO_2$ -Gruppe, 1 bis 2 $-CO$ -Gruppen, eine Gruppe.

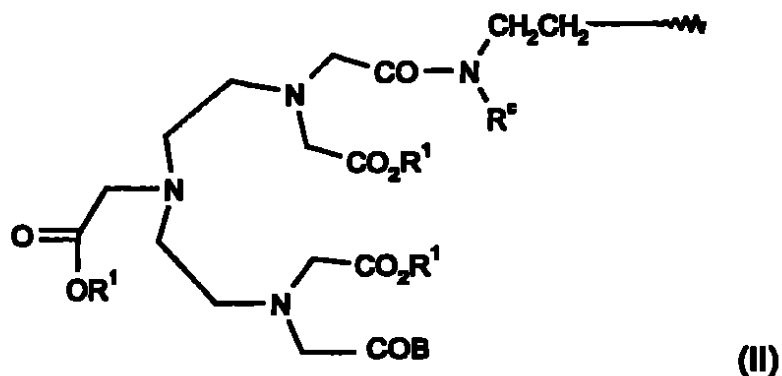
15 $-CO-N-T-N(R^a)-SO_2-R^F$ oder 1 bis 2 gegebenenfalls

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

20 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



5

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
 10 Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 22 - 29, 42-46 oder 58-70
 bedeutet,

B $-OR^1$ oder

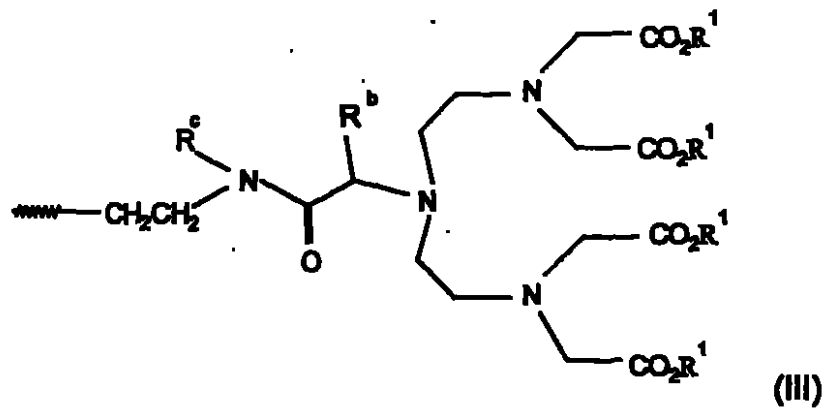


15

bedeutet, wobei R^1 , L , R^F und R^C die o. g. Bedeutungen haben,

oder

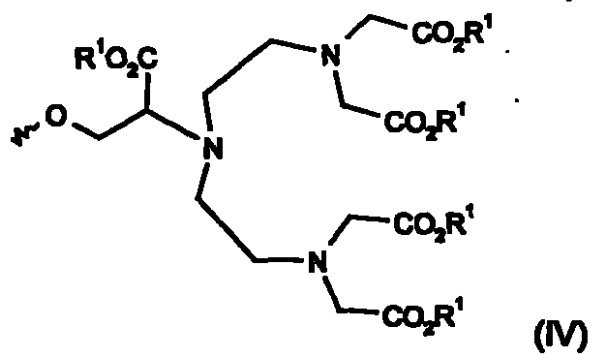
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel III



in der R^c und R¹ die oben genannten Bedeutungen aufweisen,
R^b die Bedeutung von R^a hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IV

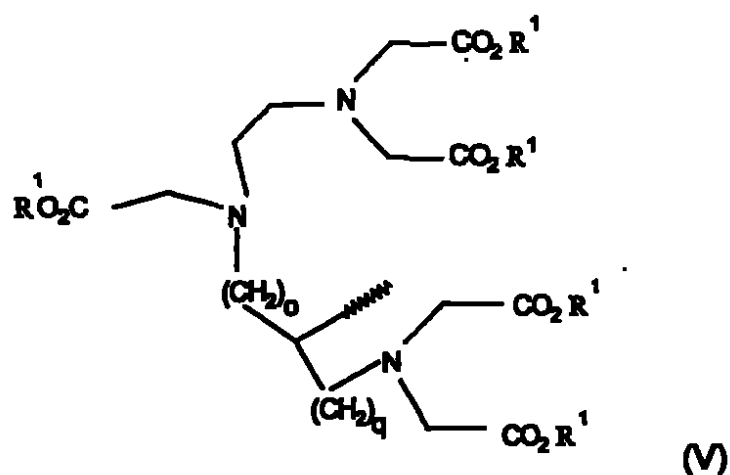


in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat

10

oder

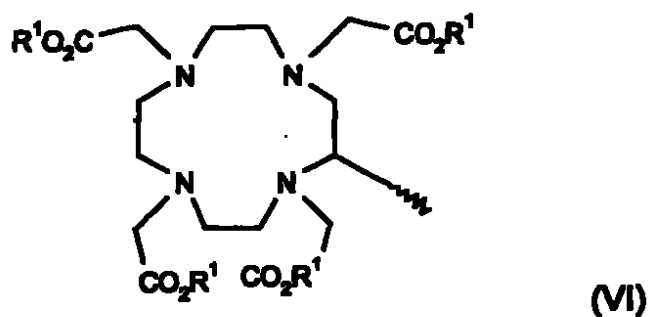
für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel V.



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,

5 oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VI

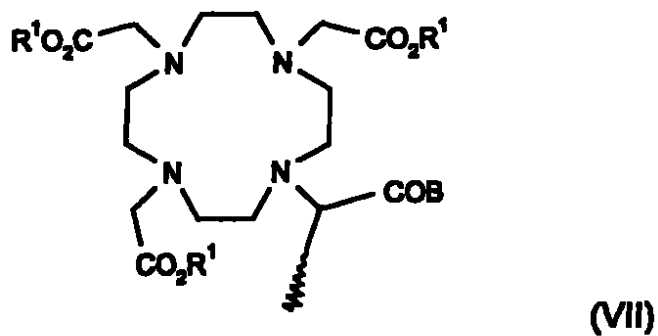


10

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VII

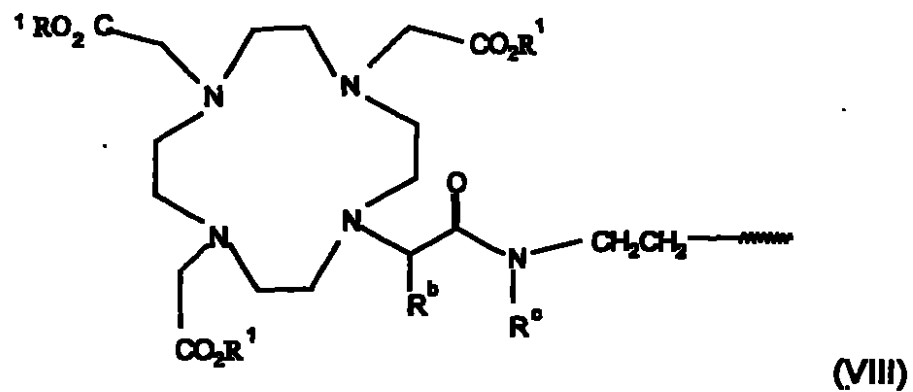


in der R^1 und B die oben genannten Bedeutungen haben

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel VIII

5

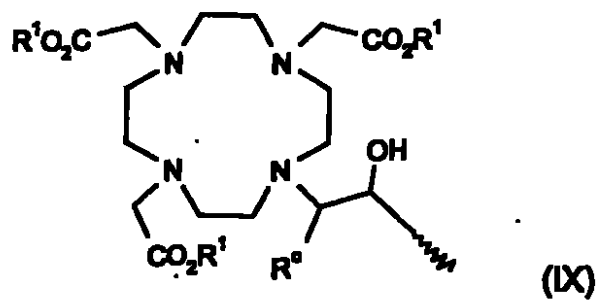


in der R^c und R^1 die oben genannten Bedeutungen haben und R^b die o.g. Bedeutung von R^a hat.

10

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel IX

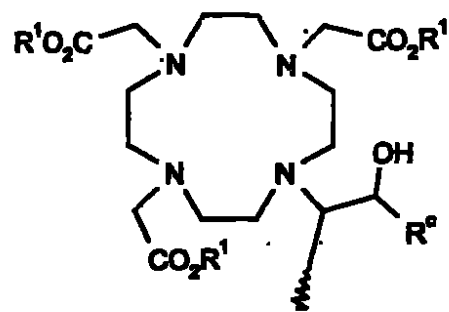


15

in der R^c und R^1 die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel X

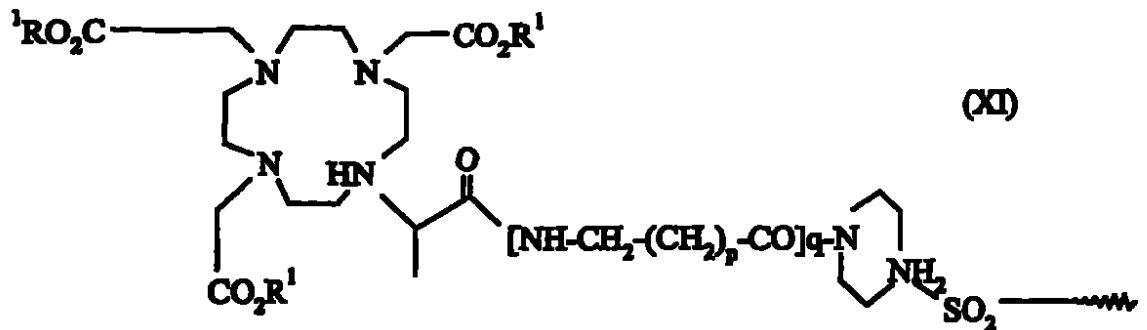


(X)

in der R^C und R^1 die oben genannten Bedeutungen haben,

oder

5 für einen Komplexbildner oder Komplex der allgemeinen Formel XI



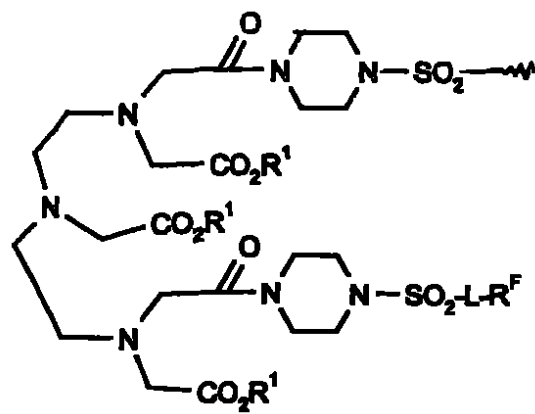
(XI)

10

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

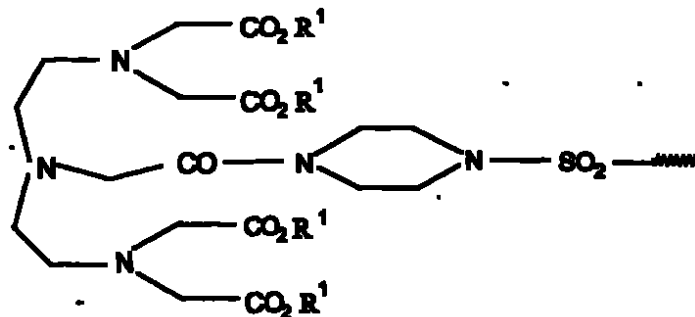


(XII)

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 -CH₂- β

α -CH₂CH₂- β

α -(CH₂)_s- β s = 3 - 15

α -CH₂-O-CH₂CH₂- β

α -CH₂-(O-CH₂-CH₂)_t- β t = 2 - 6

α -CH₂-NH-CO- β

α -CH₂-NH-CO-CH₂-N(CH₂COOH)-SO₂- β

10

15



35

- $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N(C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
- 5 $\alpha\text{-N(C}_{10}\text{H}_{21}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N(C}_6\text{H}_{13}\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N(C}_2\text{H}_4\text{OH)-SO}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N(CH}_2\text{COOH)-SO}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)-SO}_2\text{-}\beta$
- 10 $\alpha\text{-N[CH(CH}_2\text{OH)}_2\text{]-SO}_2\text{-}\beta$
- $\alpha\text{-N[CH(CH}_2\text{OH)CH(CH}_2\text{OH)]-SO}_2\text{-}\beta$
- steht und worin α die Bindungsstelle zum Komplexbildner oder Metallkomplex K und β die Bindungsstelle zum Fluorrest darstellt.

15
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden, in der n in der Formel –
 $\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$ für die Zahlen 4-15 steht und/oder E in dieser Formel ein Fluoratom
20 bedeutet.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 8 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, dass
die folgenden Verbindungen eingesetzt werden:
25 - Gadolinium-Komplex von 10-[1-Methyl-2-oxo-3-aza-5-oxo-(4-perfluorooctylsulfonyl-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-heptafluoroheptacycl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
30 - Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5,9-dioxo-9-(4-perfluorooctyl)-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-(perfluorooctylsulfonyl)-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-henicosafuor-nonadecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-11-aza-11-(perfluorooctylsulfonyl)-tridecyl]-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan,
- Gadolinium-Komplex von 10-[2-Hydroxy-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctylsulfonyl)-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



worin

- A ein Molekülteil ist, der 2 - 6 Metallkomplexe enthält, die direkt oder über einen Linker an ein Stickstoffatom einer ringförmigen Gerüstkette gebunden sind

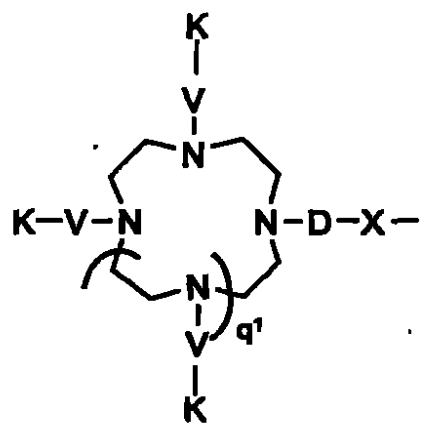
und

- 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:

5



wobei

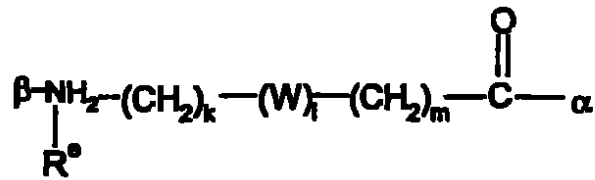
10

15

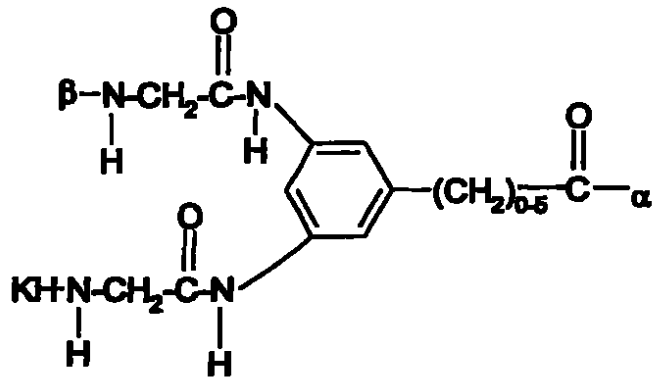
20

25

- 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} -Alkylkette 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)

5

worin

- 10 ■ R^0 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,
- 15 ■ W eine direkte Bindung, eine Polyglycolethergruppe mit bis zu 5 Glycoleinheiten oder ein

Molekülteil der allgemeinen Formel IVa ist



(IVa)

- 20 worin R^h eine C_1 - C_7 -Carbonsäure, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe oder eine $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{-NH-K}$ -Gruppe ist,
- α die Bindung an das Stickstoffatom der Gerüstkette, β die Bindung zum Komplexbildner oder Metallkomplex K darstellt,
- 25 ■ und in der die Variablen k und m für natürliche Zahlen zwischen 0 und 10 und l für 0 oder 1 stehen,

und wobei

- o **D eine CO- oder SO₂-Gruppe ist,**

eingesetzt werden.

5

- 13. Verwendung nach Anspruch 12,**

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der q die Zahl 1 ist.

10

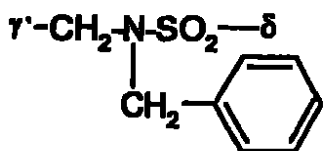
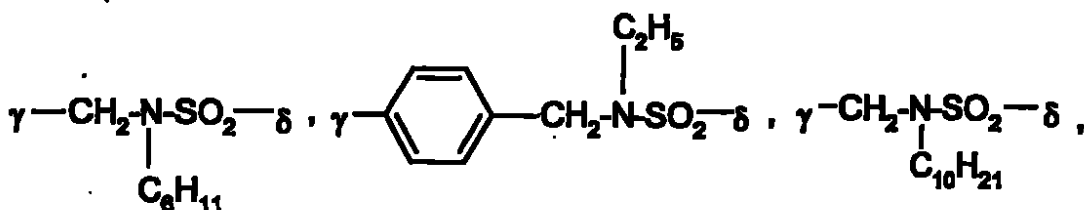
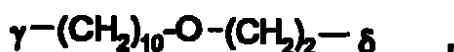
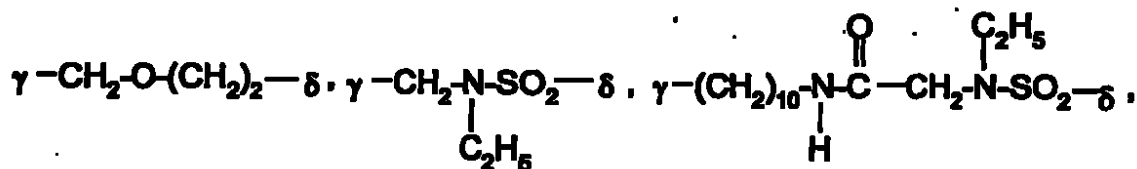
- 14. Verwendung nach Anspruch 12,**

dadurch gekennzeichnet, dass

15

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der der Molekülteil X eine Alkylkette ist, die 1 - 10 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - oder 1 - 5 COCH_2NH -Gruppen enthält, eine direkte Bindung oder eine der folgenden Strukturen

20

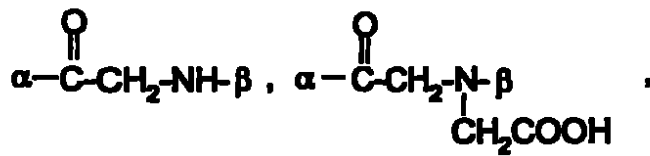


25

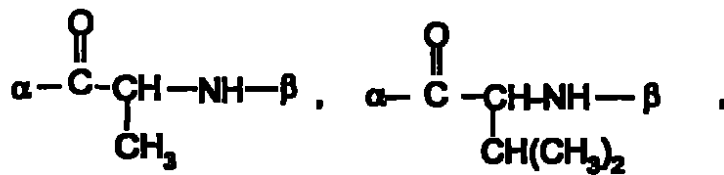
wobei

γ an D und δ an R^F bindet.

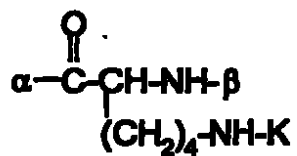
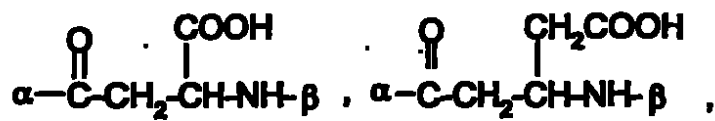
- 5 15. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der V ein
Molekülteil mit einer der folgenden Strukturen ist



10



15

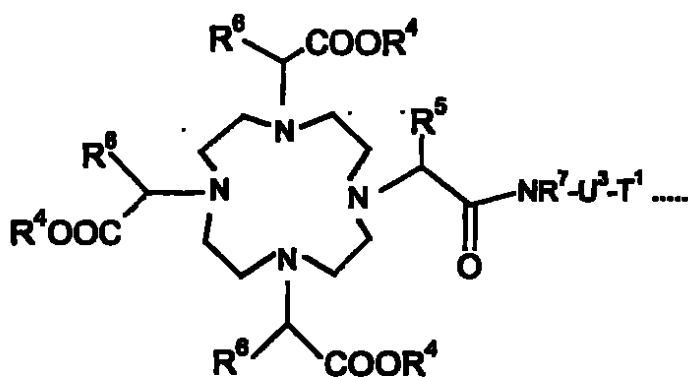


20

16. Verwendung nach Anspruch 12,
dadurch gekennzeichnet, dass

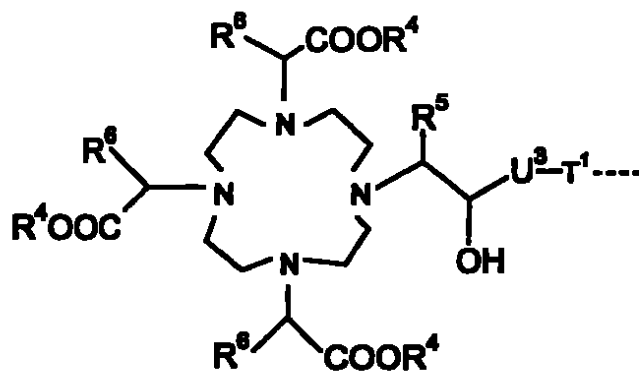
25

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der K einen Komplex der allgemeinen Formel Va, Via, VIIa oder VIIIa darstellt

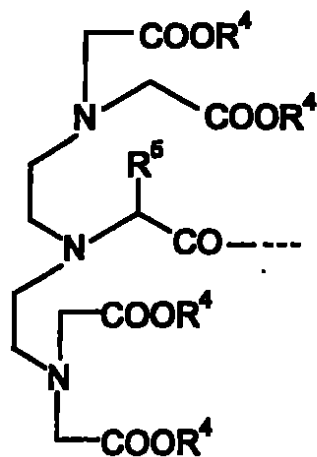


5

(Va)

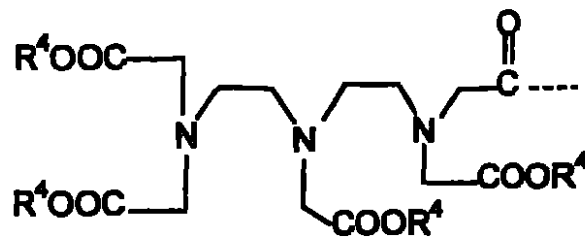


(Via)



10

(VIIa)



(VIIIa)

wobei

5

- R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Metall-
Ionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70
ist,

10

- R^5 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 Phenyl- oder 1 Phenyl-
lenoxygruppe unterbrochen ist

15

- R^6 ein Wasserstoffatom, ein geradkettiger oder verzweigter C_1 - C_7 -Alkylrest,
ein Phenyl- oder Benzylrest ist,

20

- 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 Phenyl-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 -
3 Phenylimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5
Ethylenoxy-,

25

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-,

30

1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Amino-
gruppen substituierte, geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte

C₁-C₂₀-Alkylengruppe ist, wobei die gegebenenfalls enthaltenen Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können

- 5 • T¹ für eine -CO-β, -NHCO-β oder -NHCS-β-Gruppe steht, wobei β die Bindungsstelle an V darstellt.

17. Verwendung nach Anspruch 16,

10 dadurch gekennzeichnet, dass

die für U³ stehende C₁-C₂₀-Alkylenkette die Gruppen
 -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂O-, -NHCOCH₂OC₆H₄-, -N(CH₂CO₂H)-,
 -CH₂OCH₂-,
 -NHCOCH₂C₆H₄-, -NHCSNHC₆H₄-, -CH₂OC₆H₄-, -CH₂CH₂O-
 15 enthält und/oder durch die Gruppen -COOH, -CH₂COOH
 substituiert ist.

18. Verwendung nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet, dass

20 U³ für eine

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C₆H₄-, -C₈H₁₀-, -CH₂C₆H₄-,
 -CH₂NHCOCH₂CH(CH₂CO₂H)-C₆H₄-,
 -CH₂NHCOCH₂OCH₂-,
 -CH₂NHCOCH₂C₆H₄-gruppe steht.

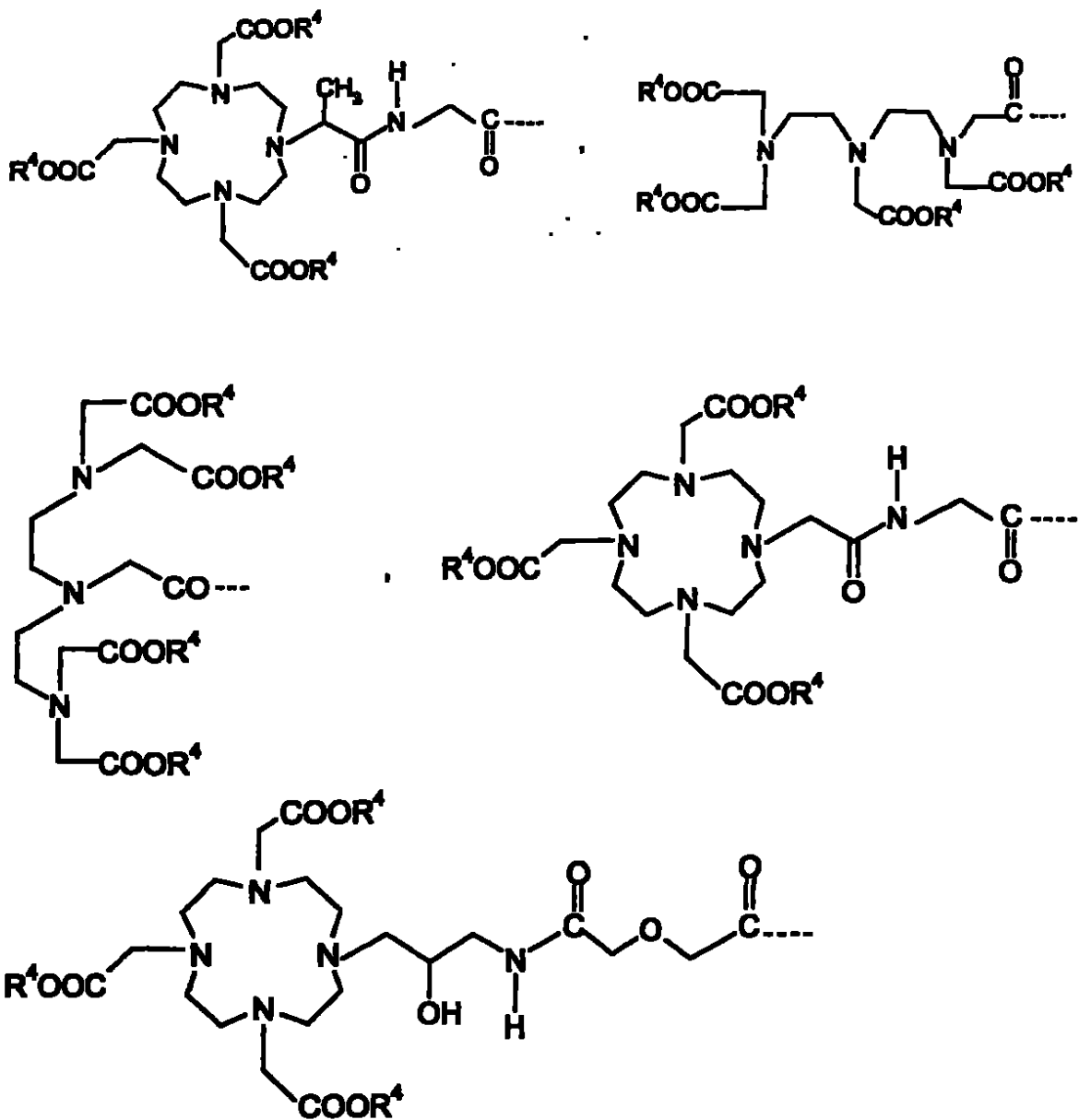
25

19. Verwendung nach Anspruch 12,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia eingesetzt werden, in der K
 eine der folgenden Strukturen aufweist

30



5

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 -C₆F₁₃, -C₈F₁₇, -C₁₀F₂₁ oder -C₁₂F₂₅ ist.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 20,
dadurch gekennzeichnet, dass

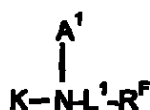
der Gadolinium-Komplex von 1,4,7-Tris{1,4,7-tris(N-(carboxylatomethyl)-10-[N-1-methyl-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diyl])-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex}-10-[N-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3-oxa-perfluor-tridecanoyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan eingesetzt wird.

5

22. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet, dass

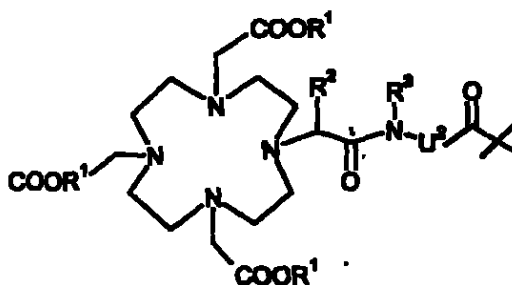
10 als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



(Ib)

worin

15 K einen Komplexbildner oder einen Metallkomplex der allgemeinen Formel Ib



(IIb)

wobei R¹ für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der

20

Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70,

R² und R³

für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₇-Alkylgruppe, eine

Benzylgruppe, eine Phenylgruppe, -CH₂OH oder -CH₂-OCH₃,

U² für den Rest L¹, wobei aber L¹ und U² unabhängig voneinander

25

gleich oder verschieden sein können,

steht,

-bedeutet,

A¹ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-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^g-Gruppen, mit R^g in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eines C₁-C₇-Alkylrestes, oder -L¹-R^F bedeutet,

L¹ eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₃₀-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(B¹)-SO₂-Gruppen, und/oder 1-2 -SO₂-N(B¹)-Gruppen mit B¹ in der Bedeutung von A¹ 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.

23. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der R², R³ und R^g unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeuten.

24. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der A¹ Wasserstoff, einen C₁-C₁₅-Alkylrest, die Reste C₂H₄-O-CH₃, C₃H₈-O-CH₃,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OH,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OCH₃,

C₂H₄OH, C₃H₈OH, C₄H₈OH, C₅H₁₀OH, C₆H₁₂OH, C₇H₁₄OH,

CH(OH)CH₂OH,

5 CH(OH)CH(OH)CH₂OH, CH₂[CH(OH)]_{u¹}CH₂OH,

CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH,

C₂H₄CH(OH)CH₂OH,

(CH₂)_sCOOH,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-CH₂COOH oder

10 C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-C_nF_{2n}E bedeutet,

wobei

s für die ganzen Zahlen 1 bis 15,

t für die ganzen Zahlen 0 bis 13,

u¹ für die ganzen Zahlen 1 bis 10,

15 n für die ganzen Zahlen 4 bis 20 steht, und

E für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb
sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

20 25. Verwendung nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der A¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl,

C₂H₄-O-CH₃, C₃H₈-O-CH₃,

25 C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OCH₃,

C₂H₄OH, C₃H₈OH,

CH₂[CH(OH)]_yCH₂OH,

CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH,

(CH₂)_wCOOH,

30 C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-CH₂COOH,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-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

5 E für ein Fluoratom steht, sowie, falls möglich, ihre verzweigten Isomeren.

26. Verwendung nach Anspruch 22,

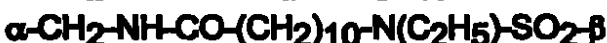
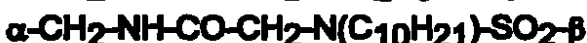
dadurch gekennzeichnet, dass

die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der L¹

10



15



20



25



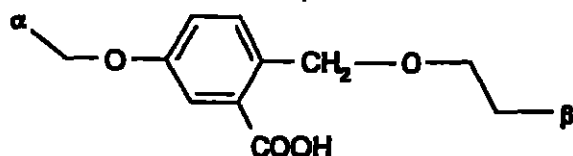
$\alpha-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\beta$ wobei die Phenylengruppe 1,4 oder 1,3
verknüpft ist

30



35





- α -CH₂NHCOCH₂N(C₆H₅)-SO₂- β
 5 α -NHCO-CH₂-CH₂- β
 α -NHCO-CH₂-O-CH₂CH₂- β
 α -NH-CO- β
 α -NH-CO-CH₂-N(CH₂COOH)-SO₂- β
 α -NH-CO-CH₂-N(C₂H₅)-SO₂- β
 10 α -NH-CO-CH₂-N(C₁₀H₂₁)-SO₂- β
 α -NH-CO-CH₂-N(C₆H₁₃)-SO₂- β
 α -NH-CO-(CH₂)₁₀-N(C₂H₅)-SO₂- β
 α -NH-CO-CH₂-N(-CH₂-C₆H₅)-SO₂- β
 α -NH-CO-CH₂-N(-CH₂-CH₂-OH)-SO₂- β
 15 α -NH-CO-CH₂- β
 α -CH₂-O-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β
 α -CH₂-C₆H₄-O-CH₂-CH₂- β
 α -N(C₂H₅)-SO₂- β
 α -N(C₆H₅)-SO₂- β
 20 α -N(C₁₀H₂₁)-SO₂- β
 α -N(C₆H₁₃)-SO₂- β
 α -N(C₂H₄OH)-SO₂- β
 α -N(CH₂COOH)-SO₂- β
 α -N(CH₂C₆H₅)-SO₂- β
 25 α -N-[CH(CH₂OH)₂]-SO₂- β
 α -N-[CH(CH₂OH)CH(OH)(CH₂OH)]-SO₂- β bedeutet,
 wobei
 s für die ganzen Zahlen 1 bis 15 und
 y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

30

27. Verwendung nach Anspruch 22,
 dadurch gekennzeichnet, dass
 die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib eingesetzt werden, in der L¹

$\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_y\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(O-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}_y\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-SO}_2\text{-}\beta$, Bsp. 10
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_y\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{NHCO-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO(CH}_2\text{)}_{10}\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH(OC}_{10}\text{H}_{21}\text{)-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$,
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$ oder
 $\alpha\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\beta$ bedeutet,
 wobei
 y für die ganzen Zahlen 1 bis 6 steht.

15

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.

20

29. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 28,

dadurch gekennzeichnet, dass

die folgenden Verbindungen eingesetzt werden:

25

- 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

- 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

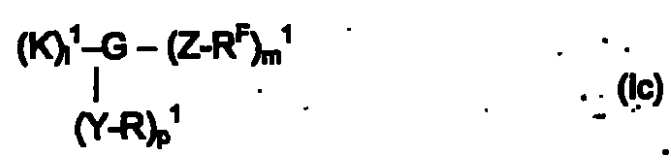
30

- 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-C₁₇-C₂₈-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.

10

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel Ic

15



In der

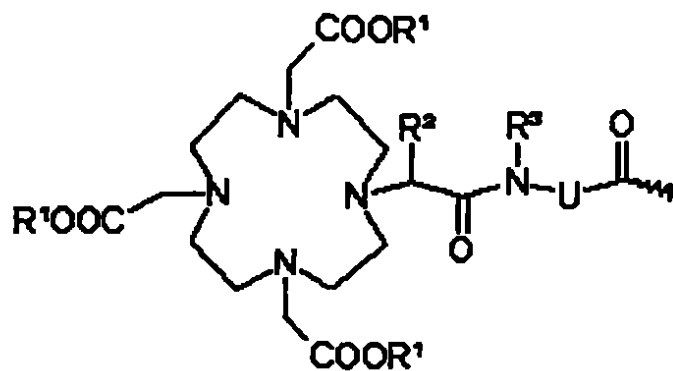
20

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,

25

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IIc steht,



(IIc)

In der

5 **R¹** ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 23-29, 42-46 oder 58-70 bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens zwei R¹ für Metallionenäquivalente stehen

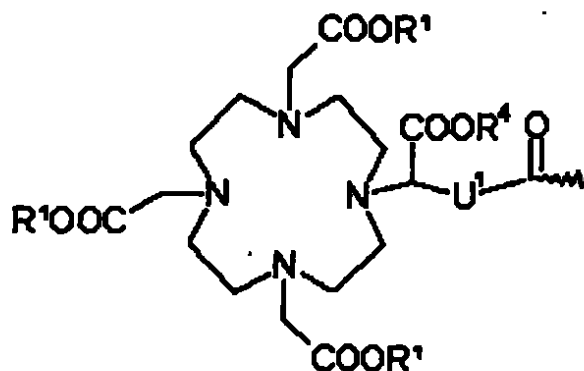
10 **R² und R³** unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, Benzyl, Phenyl, -CH₂OH oder -CH₂OCH₃ darstellen und

U -C₆H₄-O-CH₂-ω-, -(CH₂)₁₋₅-ω-, eine Phenylengruppe, -CH₂-NHCO-CH₂-CH(CH₂COOH)-C₆H₄-ω-, -C₆H₄-(OCH₂CH₂)₀₋₁-N(CH₂COOH)-CH₂-ω oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3 -CONH-gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3-(CH₂)₀₋₅COOH-Gruppen substituierte C₁-C₁₂-Alkyl- oder C₇-C₁₂-C₆H₄-O-Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an -CO- steht,

15

oder

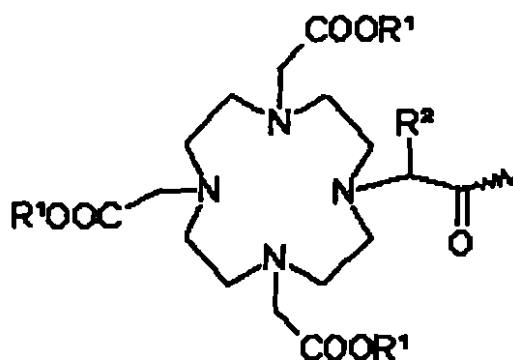
der allgemeinen Formel IIIc



(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

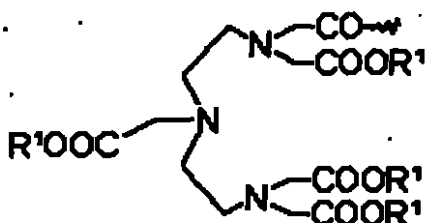
5 oder der allgemeinen Formel IVc



(IVc)

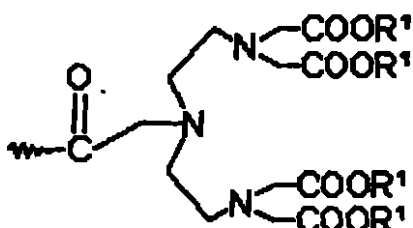
10 In der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel VcA oder VcB



15

(VcA)



(VcB)

20 In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIc

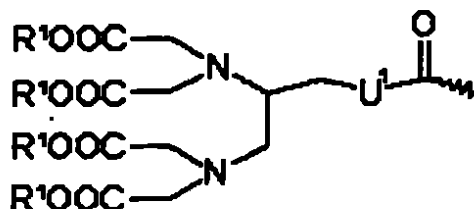


5

(VIc)

In der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VIId



10

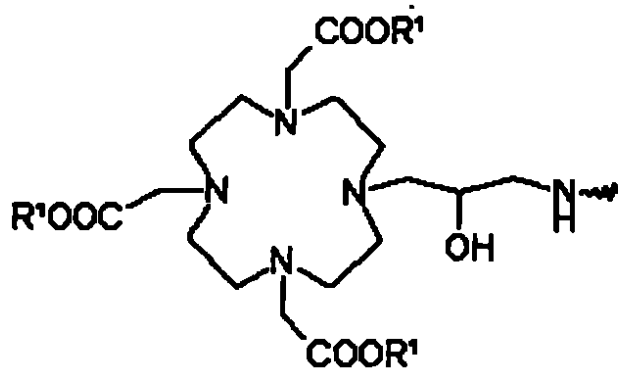
(VIId)

In der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

U¹ $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ bedeutet

15

oder der allgemeinen Formel VIIc



20

(VIIc)

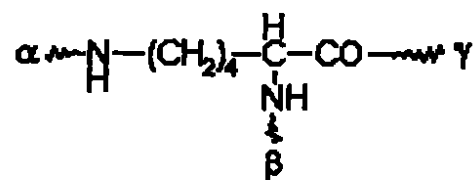
In der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

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

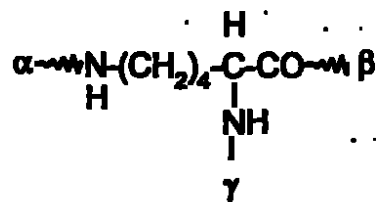
- 5 G für den Fall, dass K die Metallkomplexe IIc bis VIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten a) bis j) darstellt

10

(a1)

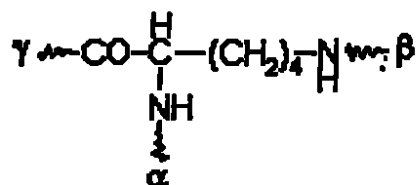


(a2)

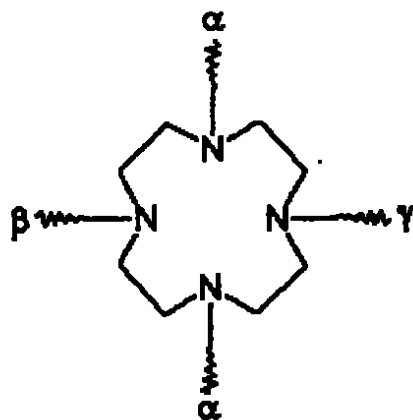


15

(b)

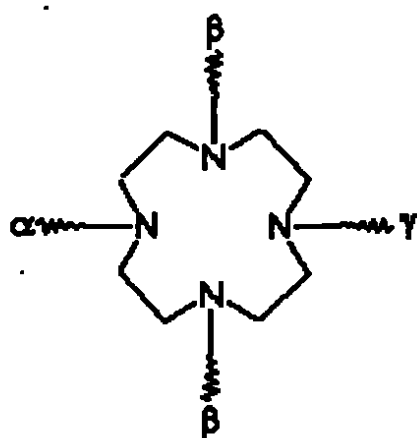


(c)



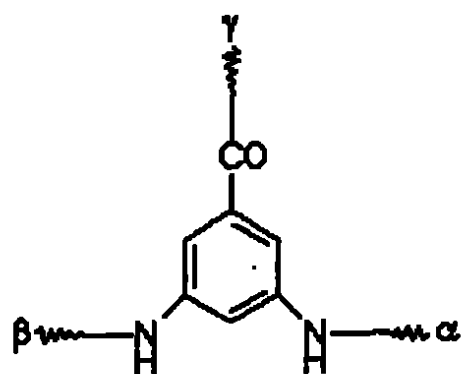
5

(d)



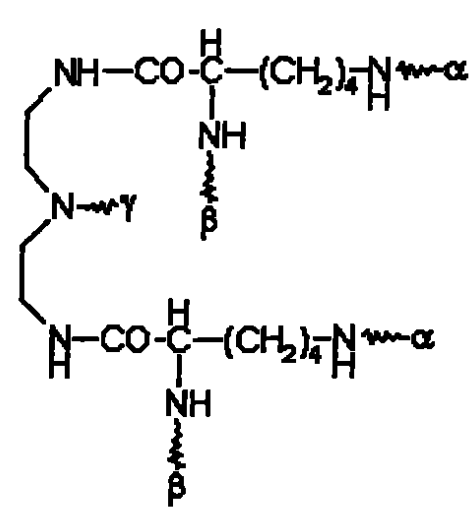
10

(e)



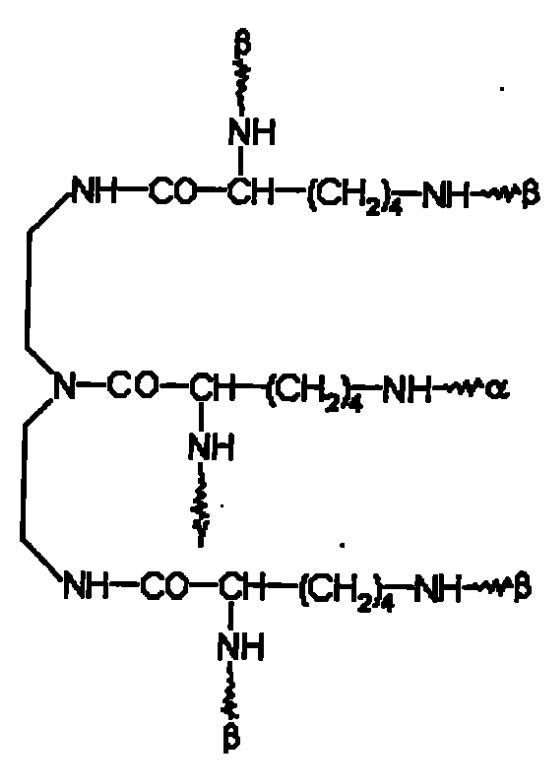
15

(f)



5

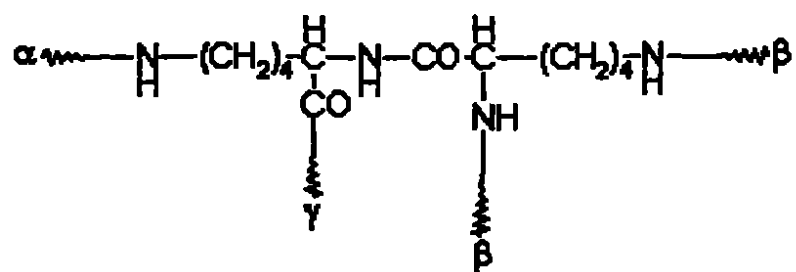
(g)



10

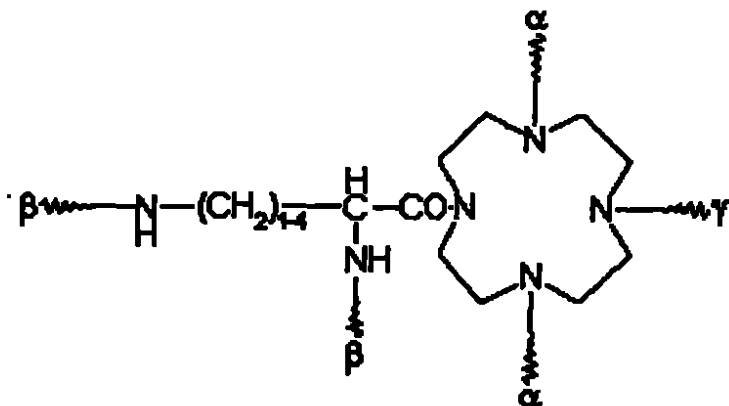
15

(h)



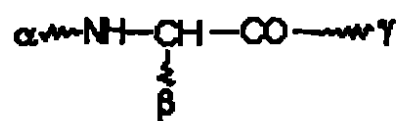
5

(l)



10

(i)



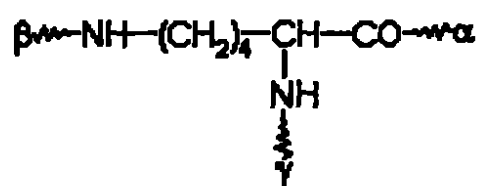
15

und

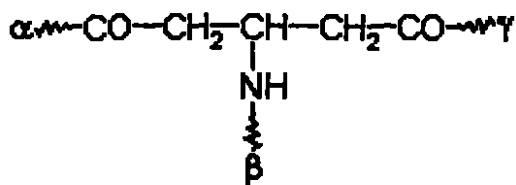
G für den Fall, dass K den Metallkomplex VIIIc bedeutet, einen mindestens dreifach funktionalisierten Rest ausgewählt aus k) oder l) darstellt,

20

(k)



(I)



5 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

10 Y $-\text{CH}_2$, $\delta - (\text{CH}_2)_{(1-5)} \text{CO} - \beta$, $\beta - (\text{CH}_2)_{(1-5)} \text{CO} - \delta$, $\delta - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CO} - \beta$ oder $\delta - \text{CH}(\text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}) - \text{CHOH} - \text{CHOH} - \text{CO} - \beta$ bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G ist

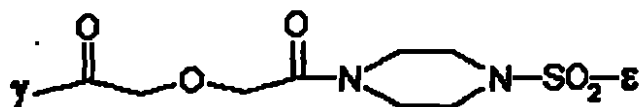
Z für



15



20



oder



steht, wobei γ die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und ϵ die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest R^{F} bedeutet

25 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.

31. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
5 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.
- 10 32. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und/oder E in der Formel -C_nF_{2n}E ein Fluoratom bedeutet.
15
33. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der G
20 den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.
34. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
25 die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der Z
- $$\gamma - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} - \text{SO}_2 - \varepsilon$$
- 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 -CH₂CO- β bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G darstellt.
30

35. Verwendung nach Anspruch 30,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ic eingesetzt werden, in der U im
Metallkomplex K $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$ ω darstellt, wobei ω für die
Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ 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-lysln-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-
piperazin]-amid eingesetzt wird.

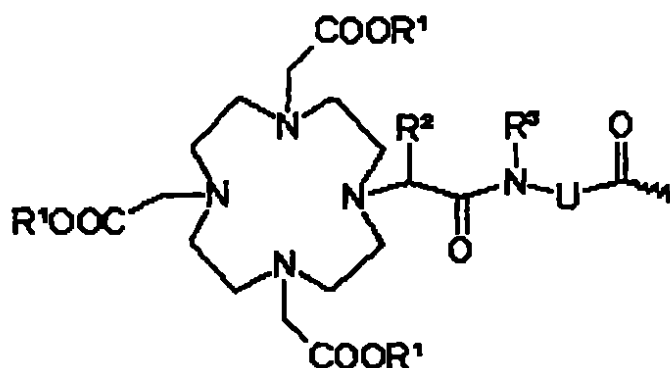
37. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
dadurch gekennzeichnet, dass
als perfluoralkylhaltige Metallkomplexe die Verbindungen mit polaren Resten
der allgemeinen Formel Id



In der

R^{F} eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der
Formel $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$ 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

5 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

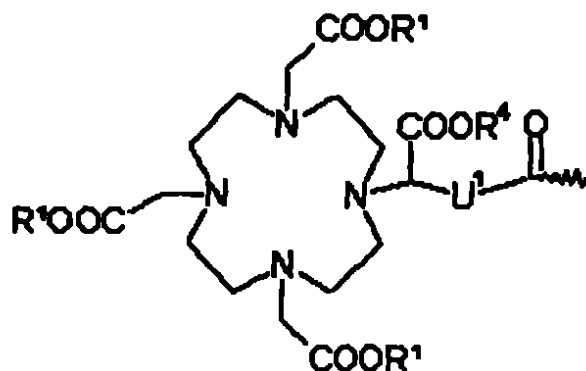
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_7 -Alkyl, Benzyl, Phenyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ darstellen und

10 U $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}-\omega$, eine Phenylengruppe, $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{C}_6\text{H}_4-\omega$, $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{0-1}-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CH}_2-\omega$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3 $-\text{NHCO}-$, 1 bis 3 $-\text{CONH}-$ gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3

15 $-(\text{CH}_2)_{0-5}\text{COOH}$ -Gruppen substituierte C_1 - C_{12} -Alkyl- oder C_7 - C_{12} - $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$ -Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ steht,

oder

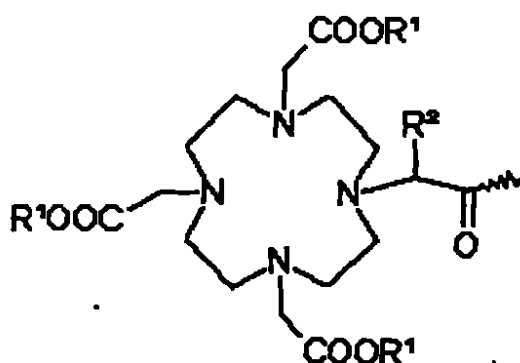
20 der allgemeinen Formel IIId



(IIId)

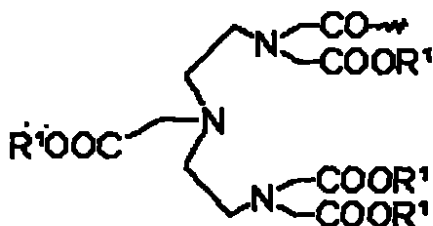
in der R^1 die oben genannte-Bedeutung hat, R^4 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und $U^1 -C_6H_4-O-CH_2-\omega$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-CO-$ bedeutet oder der allgemeinen Formel IVd

5



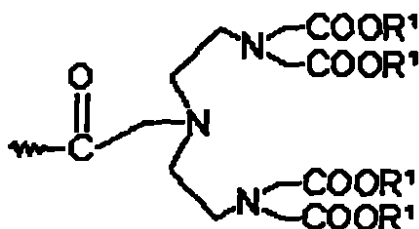
(IVd)

10 in der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben oder der allgemeinen Formel VdA oder VdB



15

(VdA)



(VdB)

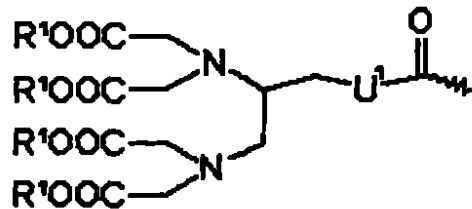
20 in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, oder der allgemeinen Formel VId



(Mld)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

5 oder der allgemeinen Formel Vld



(Vild)

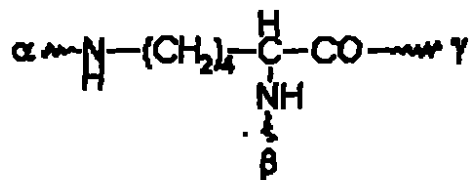
10 In der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und
U¹ $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ bedeutet

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 l) darstellt

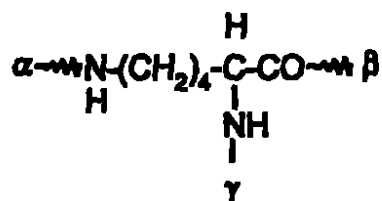
20

(a1)

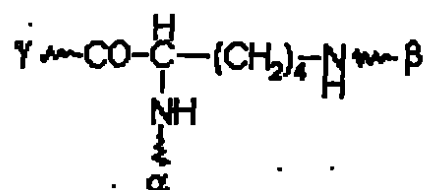


25

(a2)

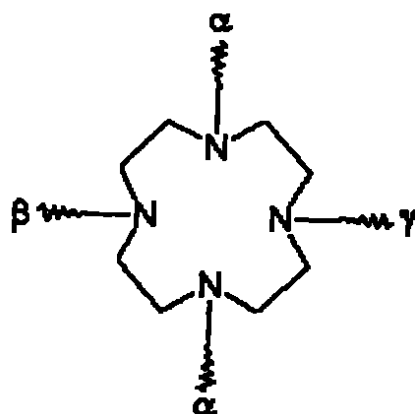


(b)



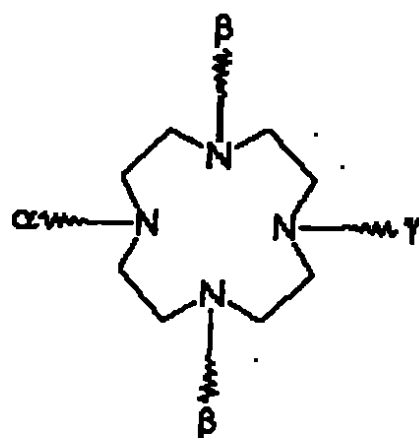
5

(c)

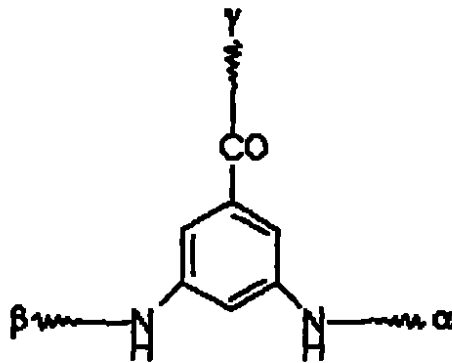


10

(d)

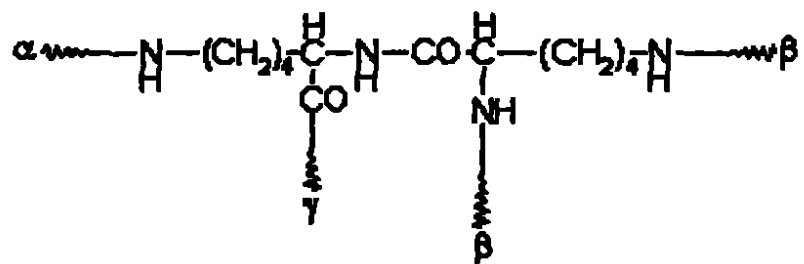


(e)



5

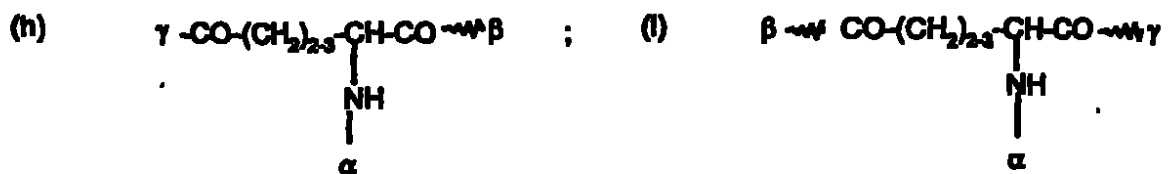
(f)



(g)



10



15 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



20



- steht, wobei γ die Bindungsstelle von Z zum Rest G darstellt und ϵ die Bindungsstelle von Z an den perfluorierten Rest R_f bedeutet
- 5 **R** einen polaren Rest ausgewählt aus den Komplexen K der allgemein n 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,
- 10 und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , U und U^1 die oben angegebene Bedeutung aufweisen
- oder
- den Folsäurerest
- oder
- 15 eine über -CO- , $\text{SO}_2\text{-}$ oder eine direkte Bindung an den Rest G gebundene Kohlenstoffkette mit 2-30 C-Atomen bedeutet, geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt,
- gegebenenfalls unterbrochen durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NHCO- Gruppen, 1-5 -CONH- Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 -NH- Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-
- 20 Gruppen, 1-2 NH_2 -Gruppen, 1-2 -COOH- Gruppen, oder 1-2 $\text{-SO}_3\text{H-}$ Gruppen substituiert sein können
- oder
- gegebenenfalls substituiert mit 1-8 OH-Gruppen, 1-5 -COOH- Gruppen, 1-2 $\text{SO}_3\text{H-}$ Gruppen, 1-5 NH_2 -Gruppen, 1-5 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -
- 25 Alkoxygruppen,
- und
- l^1 , m^1 , p^2 unabhängig voneinander die ganzen Zahlen 1 oder 2 bedeuten.
- 30 eingesetzt werden.

38. Verwendung nach Anspruch 37,
- dadurch gekennzeichnet, dass
- die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der K für
- 35 einen Metallkomplex der allgemeinen Formel IId, IIId, VdB oder VIId steht.

39. Verwendung nach Anspruch 37,

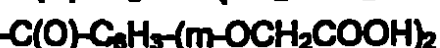
dadurch gekennzeichnet, dass

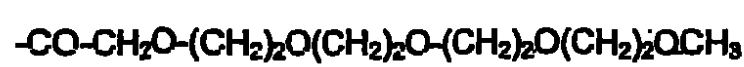
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der der polare Rest R die Bedeutung des Komplexes K hat, vorzugsweise der Komplexe K der allgemeinen Formeln IId, IIId, VdA oder VIId.

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:





5

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.

10

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.

15

43. Verwendung nach Anspruch 37,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Verbindungen der allgemeinen Formel Id eingesetzt werden, in der U im
Metallkomplex K die Gruppe $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-$ darstellt, wobei ω
für die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ steht.

20

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)]-
lysine-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl-piperazin)]-amid eingesetzt wird.

25

30

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 perfluoralkylhaltige Substanzen solche der allgemeinen Formel XX verwendet werden:



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 Aminopolylethylenglycolgruppe, 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:

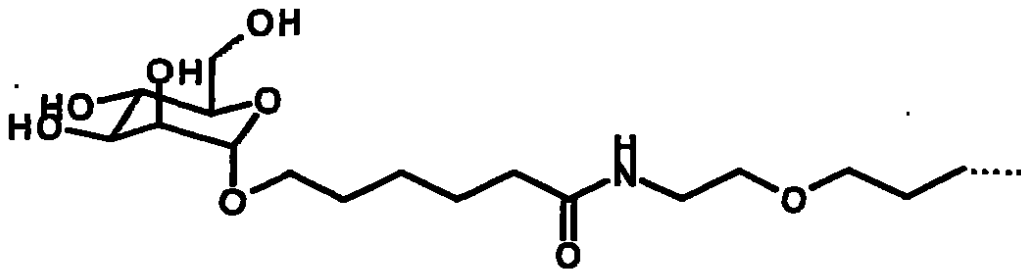


wobei A^2 für ein Adamantan-, Biphenyl- oder Anthracenmolekül, L^3 für einen Linker und R^F für einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen steht; und wobei der Linker L^3 eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ist, welche durch 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_8 -Alkylrest ist.

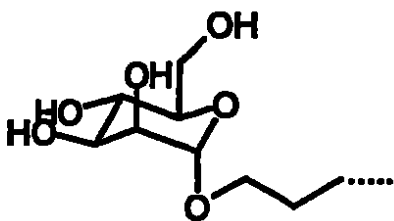
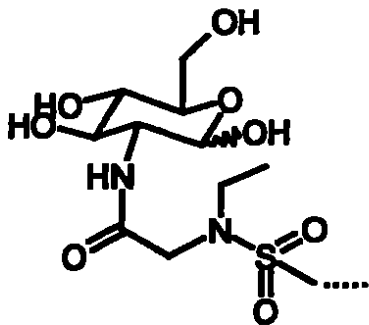
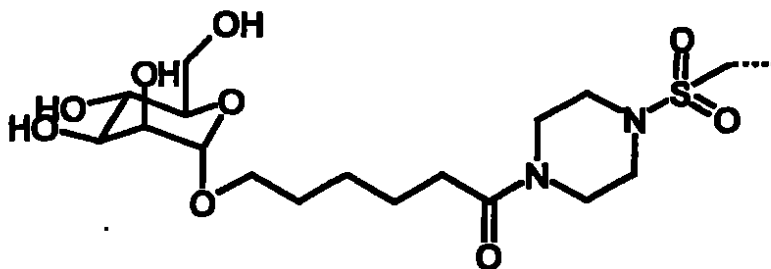
50. Verwendung nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, dass als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen solche der allgemeinen Formel XXI eingesetzt werden:



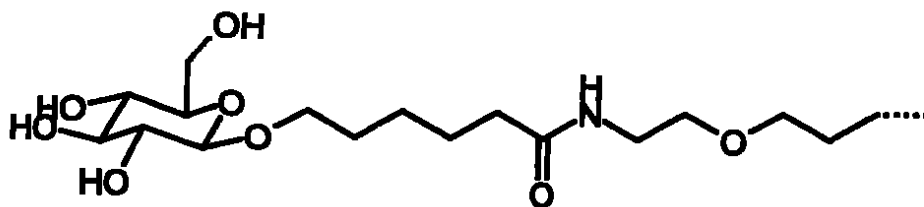
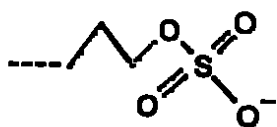
worin R^F einen geradkettigen oder verzweigten Perfluoralkylrest mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen darstellt und X^1 ein Rest ausgewählt aus der Gruppe der folgenden Reste ist (n ist dabei eine Zahl zwischen 1 und 10):



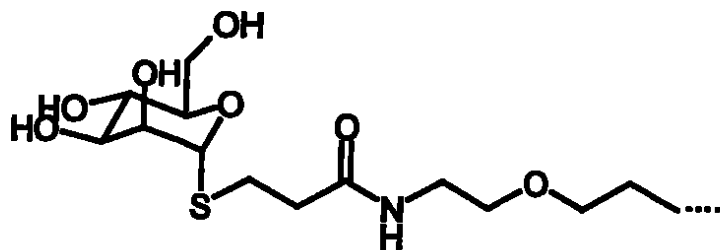
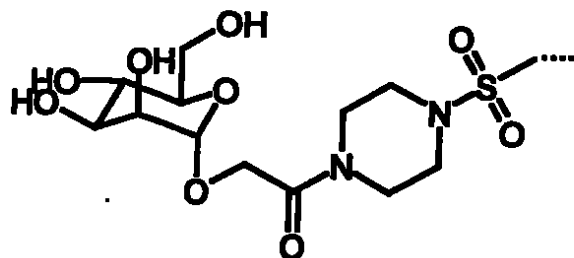
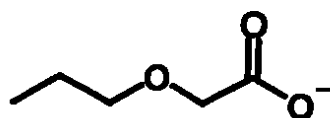
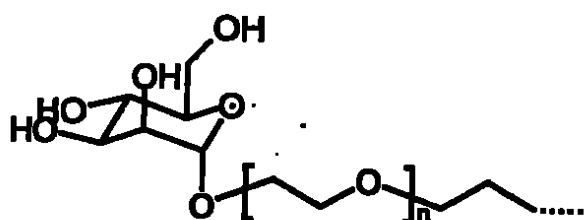
5



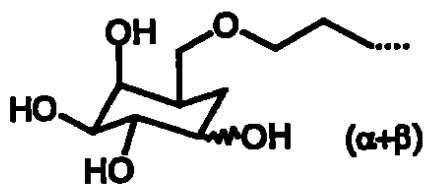
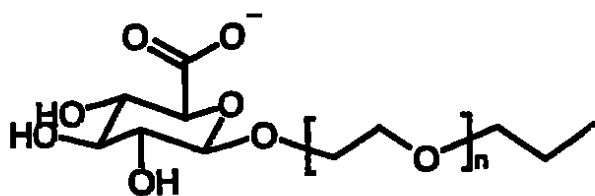
10



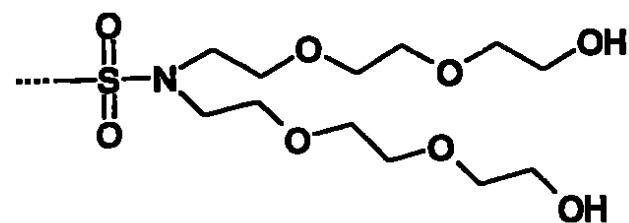
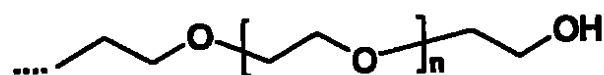
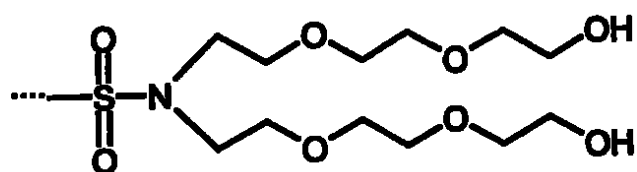
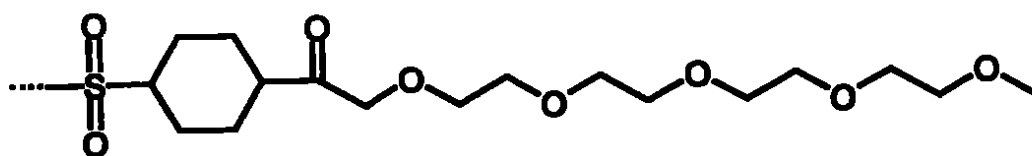
5



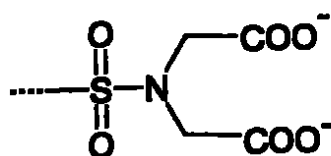
10

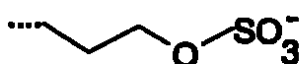
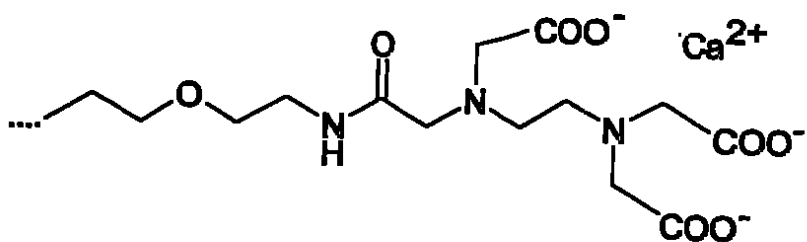


5

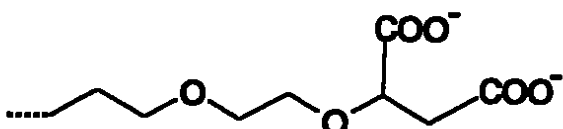
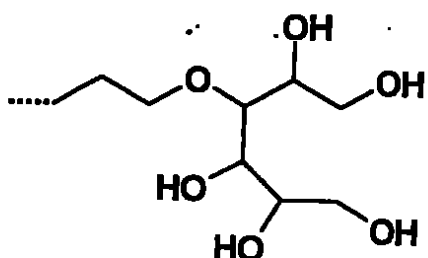
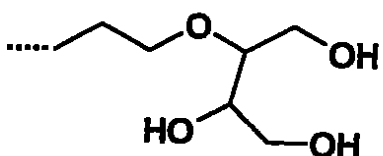


10





5



10

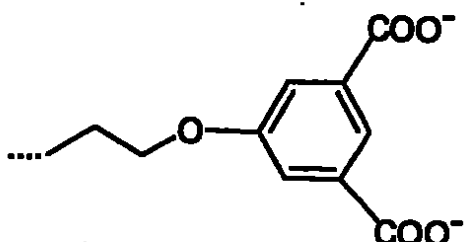
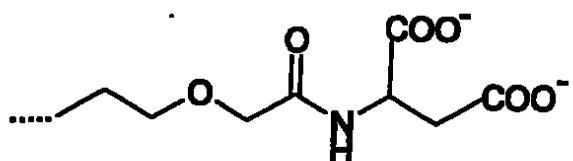
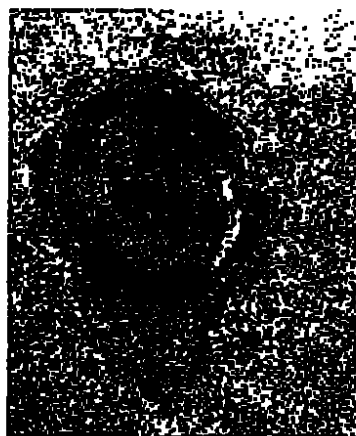
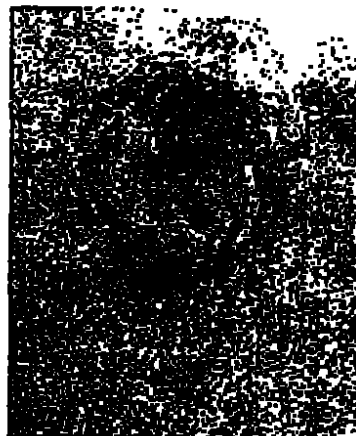


Fig. 2



HE

Abb. 3



PTAH

Abb. 4

Fig. 3

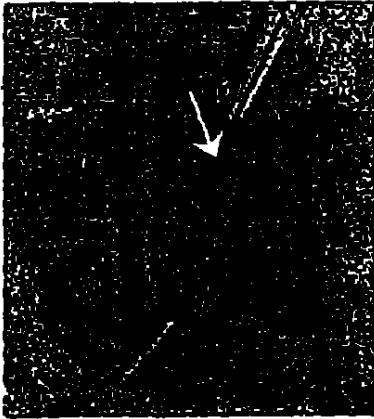


Abb. 5



Abb. 6

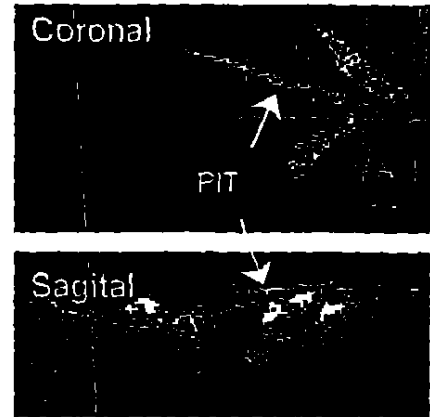


Abb. 7

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 22 de enero de 2004**
(22.011.2004)
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2004/006965 A2**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes: A 61 K 49/08**
49/10
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2003/007274**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 5 de julio de 2003 (05.07.2003)**
 (25) **Idioma de la presentación: alemán**
 (26) **Idioma de la publicación: alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad: 102 31 799.2 10 de julio de 2002**
(10.07.2002) DE
 (71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Müllers-**
trasse 178, 13353 Berlin (DE).
 (72) **Inventor.: MISSELWITZ, Bernd; Metzger Strasse 4, 16548 Glienicke (DE).**
PLATZEK, Johannes; Grotkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE). KAWA-
TA, Yoko; Yamamoto-naka 2-8-16-101, Takarazuka, 665-0883 (JP)
WEINMANN, Hanns-Joachim; Westhofener Weg 23, 14129 Berlin (DE).
YOKAWA, Takishi; Shin-machi-1-22-3-105, Setagaya-ku, Tokyo, 154-
0014 (JP). NIEDBALLA, Ulrich; Gosslerstrasse 28a, 14195 Berlin, (DE)..
 (81) **Estados 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, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (84) **Estados designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW,**
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).
- Publicado:**
 - sin informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente después
 de recibido el informe
 Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al co-
 mienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código
 de dos dígitos y de las otras abreviaturas
-

(54) Título: **Uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo como**
medios de contraste en imágenes de resonancia magnética para representar
trombos intravasales

(57) Resumen: Uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo que presentan una concentración de formación de micelas crítica $< 10^{-3}$ mol/l, un diámetro hidrodinámico de micelas ($2 R_h$) > 1 nm y una relajación de protones en plasma de (R^1) > 10 l/mmol.s, como medio de contraste en las imágenes de resonancia magnética para representar trombos intravasales.

Uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo como medios de contraste en imágenes de resonancia magnética para representar trombos intravasales

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere al objeto caracterizado en las reivindicaciones, es decir, al uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo que presentan una concentración de formación de micelas crítica $< 10^{-3}$ mol/l, un diámetro hidrodinámico de micelas ($2 R_h$) > 1 nm y una relajación de protones en el plasma (R^1) > 10 l/mmol.s, como medios de contraste en las imágenes de resonancia magnética para representar trombos intravasales.

Por trombosis se entiende la formación de un coágulo (trombo) en un vaso sanguíneo y el estrechamiento o la obstrucción de este vaso provocado por aquél. Lo más frecuente es que las trombosis aparezcan en las venas (flebotrombosis). En este caso se ven afectadas sobre todo las venas de la parte inferior del cuerpo (venas profundas de las piernas y la pelvis). Sin embargo, también pueden verse afectadas otras partes del sistema circulatorio: válvulas del corazón, punta del corazón, vasos coronarios, vasos cerebrales, arterias en el área del intestino, arterias de las piernas y venas de pierna y pelvis, del recto (hemorroides) y del brazo. Por arrastre del trombo puede producirse una embolia pulmonar que termina con la muerte en el peor de los casos.

Las trombosis de las venas profundas representan un gran problema para la medicina social. En Alemania, se tratan por año unas 60.000 personas por trombosis y sus secuelas. En los Estados Unidos de América, se presenta anualmente una trombosis aguda de las venas profundas de la pierna y la pelvis en 48 de 100.000 habitantes. Aproximadamente el 12 % de todos los pacientes ambulatorios desarrollan trombosis de las venas profundas de las piernas o trombosis venosas en la pelvis clínicamente reconocidas. De aproximadamente un 20 a un 30 % de todos los pacientes de cirugía general y más del 50 % de todos los pacientes luego de intervenciones ortopédicas/por accidentes padecen de trombosis venosas en las piernas, apareciendo en aproximadamente el 1 % de estos pacientes una embolia pulmonar con sintomatología clínica (Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie, editado por la Comisión Directiva de la Sociedad Alemana de Cirugía Vascular "Dt.Ges.f.Gefäßchirurgie"; Deutscher Ärzteverlag, Colonia 1998).

Los mecanismos decisivos que ocasionan una trombosis ya fueron descritos en el año 1856 por Rudolf Virchow y denominados por él tríada de Virchow. En este caso se trata de un daño de la pared vascular, el retardo del flujo sanguíneo y una mayor tendencia a la coagulación de la sangre como consecuencia de una modificación de la composición sanguínea. Mientras que para la trombosis venosa (flebotrombosis)

figuran en primer plano el retardo del flujo sanguíneo y una mayor tendencia a la coagulación, en el origen de la trombosis arterial menos frecuente el daño de la pared vasal es de decisiva importancia la mayoría de las veces como consecuencia de la arterioesclerosis, con el depósito de plaquetas sanguíneas (trombocitos).

El trombo se mantiene en su forma original sólo durante algunos días. Luego de un cambio estructural, se llena de cicatrices en su estado final y el vaso se recanaliza parcialmente. La finalidad de la terapia consiste en primer lugar en la restauración del flujo sanguíneo. Esta terapia depende de la edad del trombo y sólo es exitosa dentro de los primeros diez días luego de originado el trombo. Esta restauración del flujo sanguíneo puede producirse, por un lado, a través de la disolución medicamentosa de los trombos (trombólisis). Por otro lado, se hallan a disposición métodos quirúrgicos, ya sea la eliminación de la obstrucción por separación del coágulo (trombectomía) o el puenteo de la sección del vaso obstruido con un plástico vascular (bypass). En segundo lugar, la terapia de la trombosis está dirigida a evitar un futuro crecimiento del trombo e impedir las consecuencias tardías o complicaciones.

El diagnóstico de trombosis en la práctica clínica se realiza principalmente por procedimientos de diagnóstico por imágenes. Un método muy apropiado para detectar una trombo-

sis y determinar su expansión es el examen radiológico con medios de contraste (flebografía). Las desventajas son la exposición con rayos ionizantes y los efectos colaterales asociados con los medios de contraste con yodo. Por este motivo, el método de examen inicial bajo sospecha de una trombosis venosa profunda en las piernas es en muchas instituciones clínicas el eco-doppler codificada con color (B-Scan plus PW-Doppler), pero que es extremadamente dependiente del examinador. Otros métodos formadores de imágenes no invasivos para representar las modificaciones vasculares lumenales son la arteriografía, la angiografía CT y la angiografía MR, así como métodos de medicina nuclear.

De esta manera, los trombos pueden representarse por trombocitos marcados con indio-111 como *imaging agents* (Thakur et al., *Thromb. Res.* 9: 345, 1976; Powers et al., *Neurology* 32: 938, 1982). También los isótopos de yodo J-125 y J-131 son apropiados a los fines de diagnóstico por imágenes (Pang, US 5.011.686, 1991). También tiene gran difusión como marcador el isótopo de tecnecio Tc-99m. Con él se radiomarcaban los péptidos y sobre todo los anticuerpos monoclonales (Berger, US 5.024.829, 1991; Dean et al., US 4.980.148, 1990; US 5.508.020, 1996; US 5.645.815, 1997; WO 00/61195; US 6.171.578, 2001; EP 1171166, 2002). Los compuestos que son apropiados tanto para la centellografía como para la imagen por resonancia magnética, son descriptos por Abelman

(US 5.656.600, 1997). DuPont Pharmaceuticals describe en la WO 01/77102 conjugados de complejos metálicos y piridinonas, que son adecuados como medios de contraste para el diagnóstico de trombosis por medio de centellografía, tomografía computada o imagen por resonancia magnética.

La bibliografía es abarcativa en cuanto a la angiografía por MR para representar trombos intravasales. En la solicitud WO 95/09013, Cytogen describe polipéptidos como formadores de complejos para iones metálicos paramagnéticos.

Nycomed menciona en la solicitud WO 95/24225 formadores de complejos poliméricos para el diagnóstico del trombo por imagen. A una estructura -por ejemplo, la polilisina- se unen formadores de complejos como DOTA o DO3A.

Sandoz describe en la WO 95/20603 conjugados de DTPA paramagnéticos que son apropiados para el diagnóstico del trombo por imagen.

En la patente del Hospital Barne-Jewish US 5.780.010 se describen conjugados (complejos de biotina-avidina) de unión específica como medios de contraste para el diagnóstico del trombo por imagen. También el Burnham Institute describe en la WO 98/16256 radicales de unión específica (a la integritad) que posibilitan un diagnóstico por imagen del trombo. En estos conjugados están contenidos complejos paramagnéticos de DTPA, EDTA o DOTA como radicales que dan señales.

Los conjugados de un derivado de guanidina y complejos

paramagnéticos son descriptos por 3-Dimensional Pharmaceuticals como medios de contraste para el diagnóstico del trombo por imagen en la WO 01/04117.

Los conjugados de complejos de DTPA, DOTA o DO3A y polipéptidos son descriptos por EPIX en la WO 01/09188 y la EP 1203026 como agentes para el diagnóstico del trombo por imagen.

En la EP 885545, Pilgrimm menciona óxidos de hierro superparamagnéticos como medios de contraste para el diagnóstico de trombosis por medio de la resonancia magnética.

Asimismo es particular (USPIO) el medio de contraste de MR que se describe en la WO 02/22011 para el diagnóstico de trombos.

En el caso de los conjugados resulta desventajoso que además de la parte diagnósticamente activa, se halle contenido otro componente (péptido o fármaco), de modo que a menudo se presentan efectos colaterales como, por ejemplo, una menor tolerancia.

De los medios de contraste particulares se describe la representación de trombos en la EP 885545, pero no está experimentalmente documentada.

En la WO 02/22011 se muestran imágenes obtenidas según las secuencias de flash con ponderación T2*, de modo que los trombos sólo son pobres en señales luego de administrar el medio de contraste.

El examen de la sangre del paciente en cuanto a la presencia de una mayor concentración de D-dímeros ha cobrado gran importancia clínica en los últimos tiempos. Tras vastos estudios, una concentración de menos de 500 $\mu\text{g/l}$ de D-dímeros en sangre excluye con una probabilidad muy alta la presencia de una tromboembolia (Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al., A novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinical suspected deep vein thrombosis. Circulation 1995; 91: 2184-2187). Pero la especificidad de la detección del D-dímero es tan baja que no puede concluirse una trombosis a partir de un aumento de la concentración en sangre.

La tomografía por resonancia magnética (MRT) es un moderno procedimiento radiológico no invasivo que permite la representación de estructuras fisiológicas y fisiopatológicas con una resolución espacial y temporal muy buena. En el diagnóstico de las trombosis de las venas profundas de las piernas y la pelvis, la venografía por MR (MRV) se estableció metódicamente desde hace tiempo como una alternativa para la flebografía y el eco-doppler con codificación de colores (FKDS) en el área de las venas suprapoplíteas. En los últimos años, también se publicaron estudios acerca de la MRV de las venas de las extremidades inferiores.

Básicamente a partir del conjunto de datos de una angiografía por MR 3D potenciada con contraste puede represen-

tarse selectivamente el sistema venoso por sustracción de fases por perfusión y visualizarse directamente luego de la inyección de un medio de contraste paramagnético diluido a través de una vena del dorso del pie. En la angiografía por MR con sustancias convencionales extracelulares paramagnéticas no siempre se obtiene un contraste vasal homogéneo, lo cual dificulta la evaluación en cada caso en particular. Pero con la esperada aplicación de medios de contraste más concentrados o los llamados "Blood Pool Agents" podría ser ventajosa la 3D-MRA más rápida, protegida con medios de contraste. Con las secuencias de eco espín T2-turbo (TSE) y Time-of-Flight (TOF) (sin medio de contraste) también puede lograrse en el tomógrafo abierto de Niederfeld un suficiente nivel de señal (König C. et al., MR-Venographie am offenen Niederfelddtomographen unter Verwendung manueller Flusssaugmentation; Rofo, Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. 2001; 173: 810-814). Contrariamente, las técnicas de MRA sensibles al flujo son menos apropiadas para el diagnóstico de trombosis, ya que en las venas, sobre todo en aquéllas con trombosis, la velocidad de flujo en la parte no trombosada a menudo es demasiado baja.

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 selectiva-

mente en los trombos intravasales podrían detectar tempranamente la localización y el grado de avance de la enfermedad permitiendo así una terapia y profilaxis de orientación precisa.

Además, también existe la necesidad de un medio de contraste tolerable y potente para representar trombosis arteriales y venosas.

Por ello, el objeto de la presente invención era proporcionar medios de contraste para la representación de trombos intravasales con tomografía de resonancia magnética que satisficieran los requerimientos de
acumulación selectiva
mayor tolerancia
mayor enhancement
excreción completa
buena hidrosolubilidad.

Sorprendentemente se ha comprobado ahora que los complejos metálicos que contienen perfluoralquilo y que tienen una concentración de formación de micelas crítica $< 10^{-3}$ mol/l, un diámetro hidrodinámico de micelas ($2 R_h > 1$ nm) y una relajación de protones en plasma (R^1) > 10 l/mmol.s son muy apropiados como medio de contraste en estudios de imágenes por MR, para la representación de trombos intravasales.

Los compuestos con estas propiedades ya han sido descritos en la WO 02/13874 como medios de diagnóstico para la

representación por imágenes de placas por medio de la técnica de la resonancia magnética.

Las imágenes de MR muestran claramente que las placas y los trombos pueden diferenciarse entre sí. Esto es muy importante porque los trombos pueden ser móviles en un primer estadio, pudiendo llevar a embolias letales.

Para los siguientes ensayos se aplicaron complejos de gadolinio, ya que el gadolinio, entre todos los iones paramagnéticos, ejerce la mayor influencia sobre la potenciación de las señales en la MRI.

En un ensayo in vitro (unión a un gel de fibrina) se pudo comprobar que los compuestos de la invención con una concentración de 0,01 mmol de Gd/l se unen en un 79 % y con una concentración de 0,1 mmol de Gd/l en un 39 % al gel de fibrina, posibilitando así una diferenciación segura de las placas.

Además, también se ensayó el comportamiento de contraste de los compuestos de la invención in vivo. En conejos con trombo fotoquímicamente inducido (PIT; inyección i. v. de Rosa de Bengala y radiación con luz de xenón) se pudo observar en distintos momentos luego de la aplicación intravenosa de 0,1 mmol de Gd/kg de peso corporal del compuesto de la invención (2 a 48 hs p. i.) con secuencias con ponderación T_1 un claro *enhancement* en el trombo inducido. A las 24 hs p. i. había una concentración de gadolinio en el trombo

aproximadamente 4 veces mayor en comparación con la sangre.

Para la tomografía de resonancia magnética, donde se produce la acumulación del compuesto, se requieren concentraciones de gadolinio de al menos 50 $\mu\text{mol/l}$ y un máximo de 2500 $\mu\text{mol/l}$. La representación por imágenes puede efectuarse a los 15 minutos o hasta 48 horas luego de la inyección de los compuestos de la invención. Como con los complejos de gadolinio de la invención se influye especialmente sobre los tiempos de relajación de T_1 del tejido, las secuencias con ponderación T_1 están en las mejores condiciones de detectar un *enhancement* en el trombo.

Se entienden por complejos metálicos que contienen perfluoralquilo apropiados para el uso previsto por la presente invención, los compuestos anfifílicos que presentan una cadena de 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 compuestos de la invención está formada por uno o varios complejos metálicos y opcionalmente otros grupos polares presentes.

En los sistemas acuosos, estas moléculas anfifílicas presentan las propiedades clásicas de los tensioactivos (como, por ejemplo, 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 la 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 anfifílicos de la invención se asocian en solución y se encuentran presentes como agregados. El tamaño ($2 R_h$) de tales agregados (por ejemplo, micelas, varitas, obleas, etc.) puede determinarse por espectroscopia de corrección fotónica (*Photon-Correction-Spectroscopy*, PCS).

De allí que el segundo criterio que se utiliza es el diámetro hidrodinámico de las micelas, $2 R_h$, que debe ser > 1 nm. Según la invención, son particularmente apropiados aquellos complejos metálicos con perfluoralquilo cuyo $2 R_h$ sea de ≥ 3 nm, muy preferentemente, de > 4 nm.

Tanto la determinación de la CMC como también la espectroscopia de correlación protónica 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/mmol.s], es la medida cuantitativa del acortamiento del tiempo de rela-

jación T^1 de los protones. A los fines de la invención, la relajación debe ser lo más alta posible y ser > 10 l/mmol.s, preferentemente > 13 l/mmol.s, muy preferentemente > 15 l/mmol.s.

La relajación R^1 [l/mmol.s] de los medios de contraste por MR de la invención se determinó con el instrumento Minispec P 20 de la empresa Bruker. La medición se realizó a 40° C y una intensidad de campo de 0,47 Tesla. De cada secuencia $T1 : 180^\circ - T1 - 90^\circ$, 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. Sorprendentemente se ha comprobado que estos compuestos también son muy apropiados como medios de contraste para MRI para la representación de trombos. Como particularmente preferidos se mencionan los complejos metálicos MK 2, 3 y 4, así como MK 8, 9, 10 y 11 (véase también tabla 1).

En otra forma de realización de la presente invención se mencionan como preferidos los compuestos de la fórmula

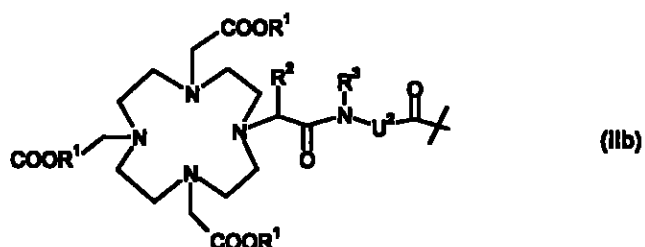
general Ia de las reivindicaciones 12 a 21. Estos compuestos son conocidos y se describen en la WO 99/01161. Su uso como medio de contraste para MRI, para la representación de trombos tampoco fue descripto hasta ahora. De entre estos compuestos se prefiere muy especialmente el complejo metálico MK 12 (compárese la tabla 1).

En otra forma de realización preferida de la invención, pueden usarse los compuestos macrocíclicos de perfluoralquilo de la fórmula general Ib



donde

K es un formador de complejos o un complejo metálico de la fórmula general IIb



donde

R¹ representa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58-70,

R² y R³ son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₇, un grupo bencilo, un grupo fenilo, -

CH_2OH o $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, 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, opcionalmente interrumpida por 1-15 átomos de oxígeno, y/u opcionalmente sustituida por 1-10 grupos hidroxí, 1-2 grupos COOH , un grupo fenilo, un grupo bencilo y/o 1-5 grupos OR^g , donde R^g significa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_7 o $-\text{L}^1-\text{R}^f$,

L^1 es un grupo alquileo C_1-C_{30} lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 grupos $-\text{NH}-\text{CO}$, 1-5 grupos $-\text{CO}-\text{NH}$, por un grupo fenileno opcionalmente sustituido por un grupo COOH , 1-3 átomos de azufre, 1-2 grupos $-\text{N}(\text{B}^1)-\text{SO}_2$ y/o 1-2 grupos $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{B}^1)$, donde B^1 tiene el significado de A^1 , un grupo NHCO , un grupo CONH , un grupo $\text{N}(\text{B}^1)-\text{SO}_2$, o un grupo $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{B}^1)$ y/u opcionalmente sustituido por el radical R^f , y

R^f es un radical alquilo perfluorado de cadena lineal o ramificada de la fórmula $\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$,

donde n es un número de 4-30 y

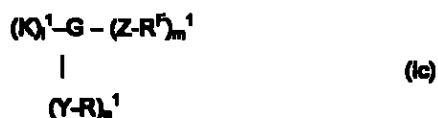
E es un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno,

y representa grupos ácidos que puedan estar presentes, opcionalmente en forma de sales orgánicas y/o inorgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos, tal como se describen y definen los mismos y su preparación en la WO 02/13874.

De acuerdo con la invención, se prefieren muy especialmente los complejos metálicos MK 17, MK 18, MK 19, MK 21 y MK 23 (compárese la tabla 1).

Estos compuestos de la fórmula general Ib son muy apropiados como medios de contraste de MRI para representar trombos.

En otra realización de preferencia de la invención pueden aplicarse los complejos con perfluoroalquilo con radicales de carbohidrato de la fórmula general Ic (véase la WO 02/13874)

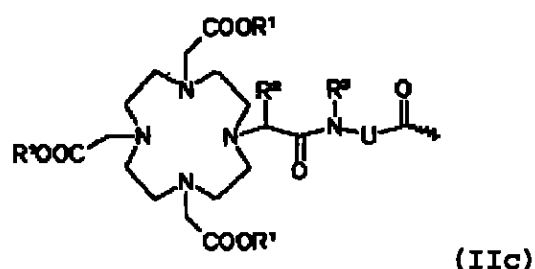


donde

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

R^F es una cadena de carbono perfluorada, lineal o ramificada de la fórmula -C_nF_{2n}E, donde E es un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n representa los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general IIc,



donde

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58-70,

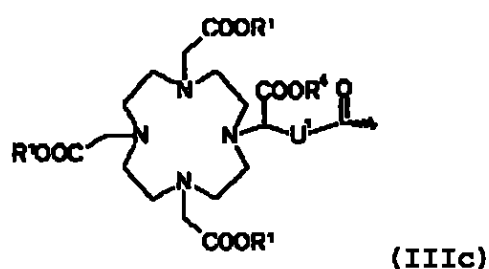
con la condición que al menos dos R¹ representen equivalentes de iones metálicos,

R² y R³ son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, bencilo, fenilo, -CH₂OH o -CH₂OCH₃ y

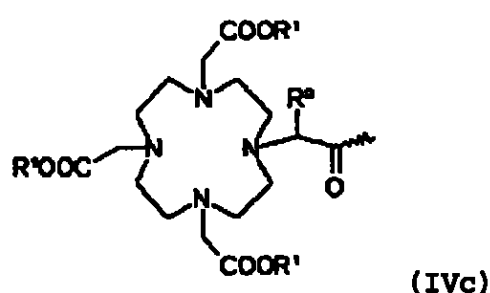
U es -C₆H₄-O-CH₂-ω-, -(CH₂)₁-₅-ω-, un grupo fenileno, -CH₂-NHCO-CH₂-CH(CH₂COOH)-C₆H₄-ω-, -C₆H₄-(OCH₂CH₂)₀-₁-N(CH₂COOH)-CH₂-ω o un grupo alquilenos C₁-C₁₂ o un grupo C₇-C₁₂-C₆H₄-O opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, 1 a 3 grupos -NHCO, 1 a 3 grupos -CONH y/o sustituido con 1 a 3 grupos (CH₂)₀-₅COOH, donde ω representa el sitio de unión con -CO,

o

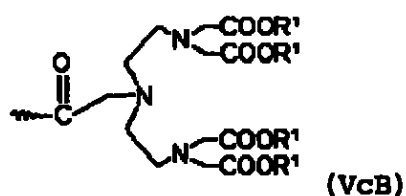
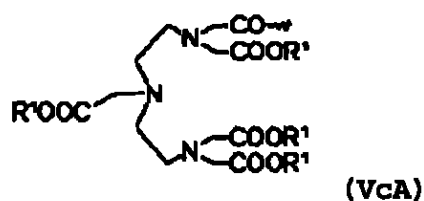
de la fórmula general IIIc



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 $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω es el sitio de unión con $-CO-$,
o de la fórmula general IVc

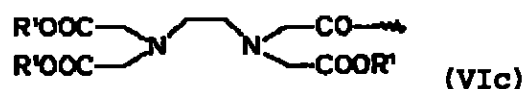


donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado más arriba
o de la fórmula general VcA o VcB



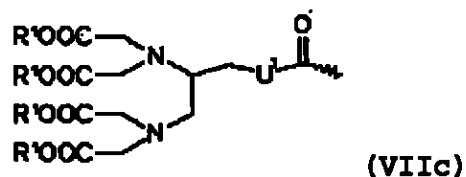
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

o de la fórmula general VIc



donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

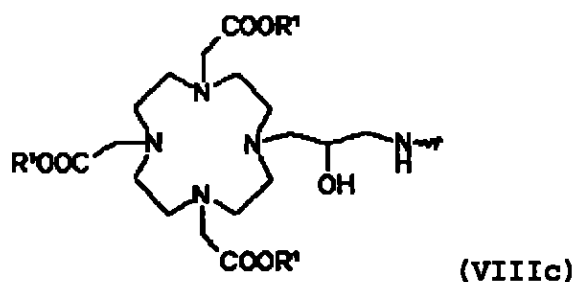
o de la fórmula general VIIc



donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y

U^1 representa $-\text{C}_6\text{H}_4\text{---O---CH}_2\text{---}\omega\text{---}$, donde ω significa el sitio de unión con $-\text{CO}-$

o de la fórmula general VIIIc

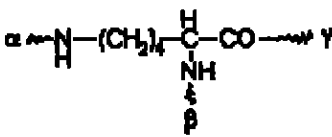


donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,

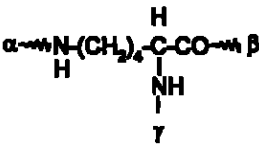
y pudiendo estar presentes en el radical K opcionalmente grupos ácidos libres, opcionalmente como sales orgánicas y/o inorgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos,

G es, en el caso que K signifique los complejos metálicos IIc a VIIc, un radical al menos trifuncionalizado, seleccionado de los siguientes radicales a) a j)

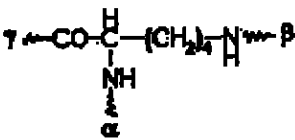
(a1)



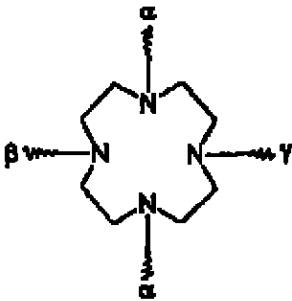
(a2)



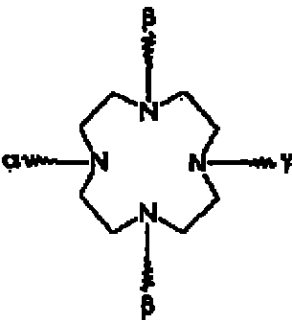
(b)



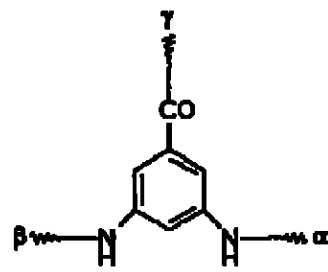
(c)



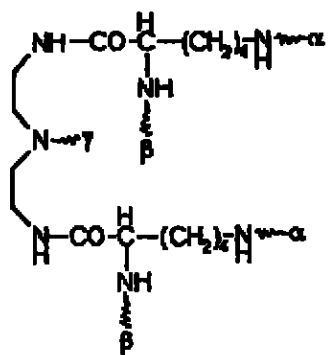
(d)



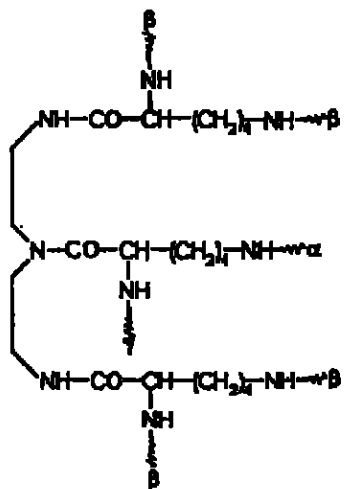
(e)



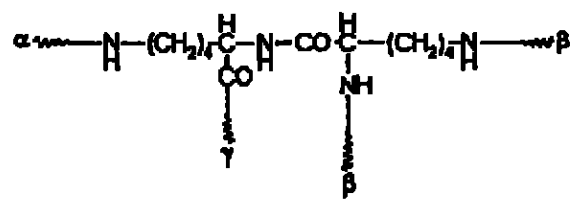
(f)

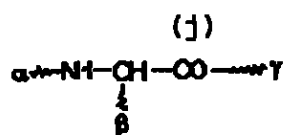
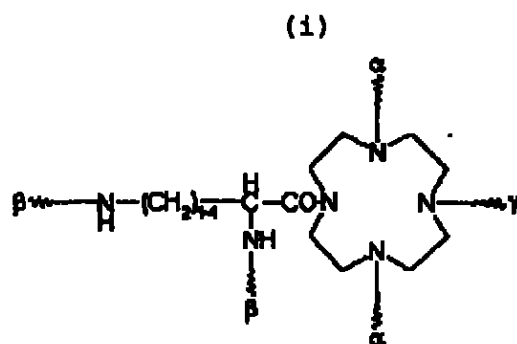


(g)



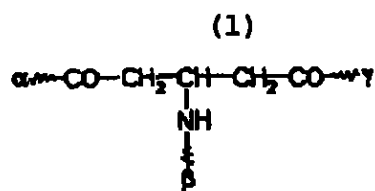
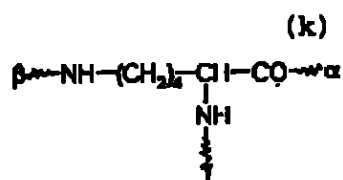
(h)





Y

G es, en el caso de que K signifique el complejo metálico VIIIC, un radical al menos trifuncionalizado, seleccionado de entre k) o l),

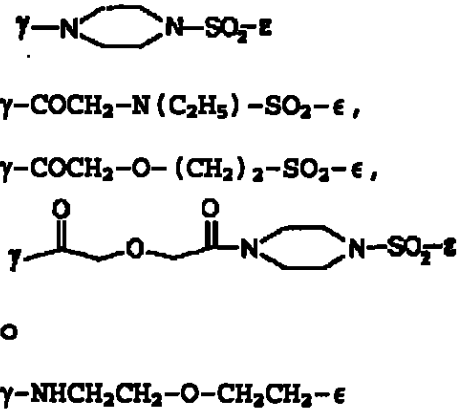


donde α significa el sitio de unión de G con el complejo K, β es el sitio de unión de G con el radical Y y γ es el sitio de unión de G con el radical Z

Y representa CH_2 , $\delta-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{CO}-\beta$, $\delta-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$ o $\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$, donde δ es el sitio de

unión con el radical carbohidrato R y β es el sitio de unión con el radical G

Z es



donde γ es el sitio de unión de Z con el radical G y ε es el sitio de unión de Z con el radical perfluorado R^F

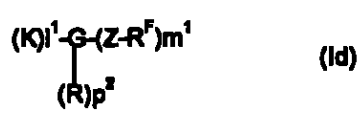
y

l¹, m¹ significan, independientemente entre sí, los números enteros 1 ó 2 y

p¹ significa los números enteros 1 a 4.

Como compuestos de la fórmula general Ic de especial preferencia se utiliza según la invención el complejo metálico de la invención MK 13 de la tabla 1.

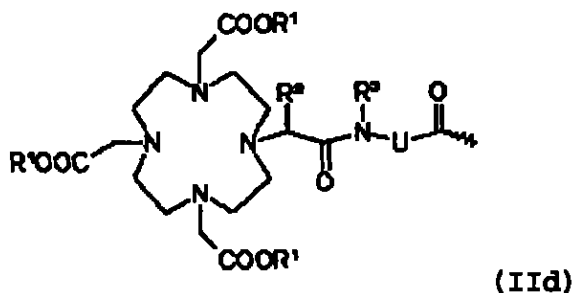
En otra realización de preferencia de la invención pueden aplicarse los complejos con perfluoroalquilo con radicales polares de la fórmula general Id (véase la WO 02/13874)



donde

R^F es una cadena de carbono perfluorada, lineal o ramificada de la fórmula $-C_nF_{2n}E$, donde E es un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n representa los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general IIId,



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 que al menos dos R^1 representen equivalentes de iones metálicos,

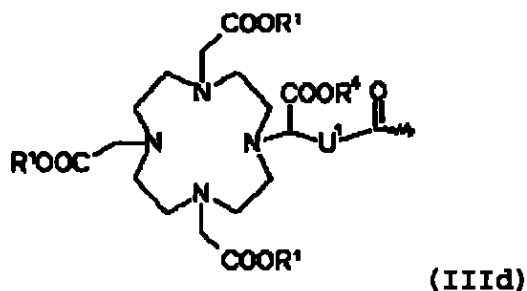
R^2 y R^3 son, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , bencilo, fenilo, $-CH_2OH$ o $-CH_2OCH_3$ y

U es $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fenileno, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ o un grupo alquileo 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 representa el sitio de unión con $-\text{CO}-$,

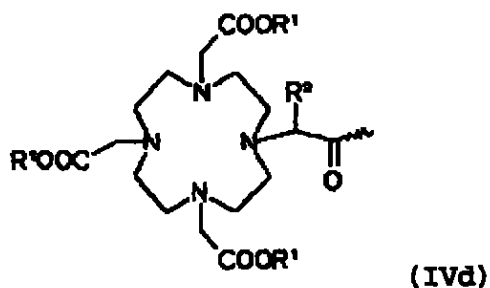
o

de la fórmula general IIIId



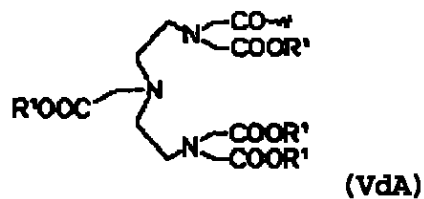
donde R^1 tiene el significado indicado más arriba, R^4 es hidrógeno o representa un equivalente de iones metálicos mencionado en R^1 y U^1 es $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, donde ω es el sitio de unión con $-\text{CO}-$

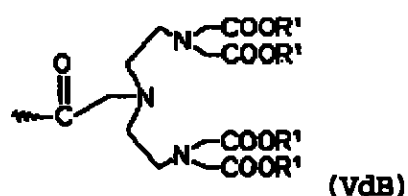
o de la fórmula general IVd



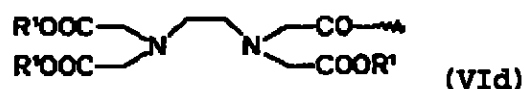
donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado más arriba

o de la fórmula general VdA o VdB

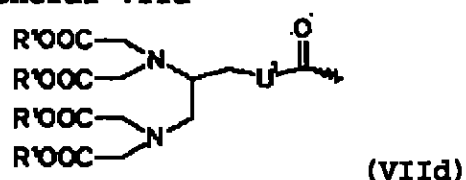




donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,
o de la fórmula general VID



donde R^1 tiene el significado indicado más arriba,
o de la fórmula general VIId

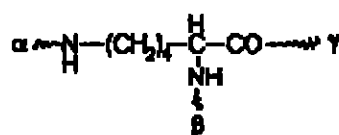


donde R^1 tiene el significado indicado más arriba y
 U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω significa el sitio
de unión con $-CO-$

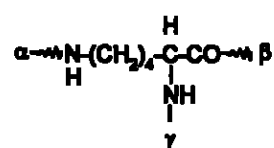
y los grupos ácidos libres que pueden estar presentes en el
radical K, pueden ser opcionalmente sales orgánicas y/o in-
orgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos,

G significa un radical al menos trifuncionalizado, selec-
cionado de los siguientes radicales a) a i)

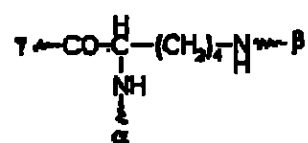
(a1)



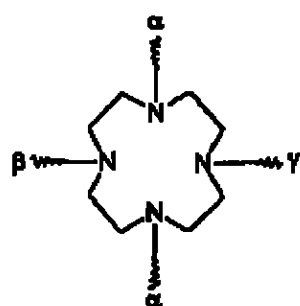
(a2)



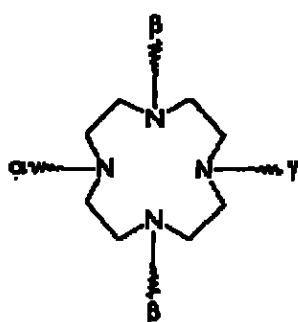
(b)



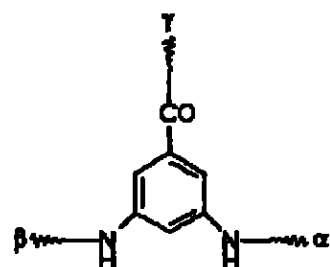
(c)



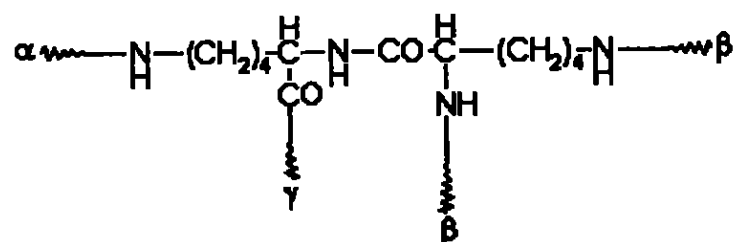
(d)



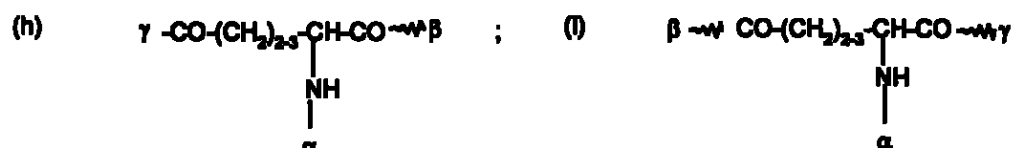
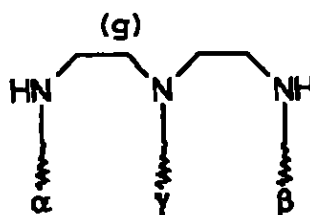
(e)



(f)



(g)



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

Z es



donde γ es el sitio de unión de Z con el radical G y ϵ es el sitio de unión de Z con el radical perfluorado R^f

R es un radical polar seleccionado de los complejos K de las fórmulas generales IIId a VIId, representando aquí

R^1 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 tienen los significados indicados más arriba,

o

significa el radical ácido fólico

o

una cadena de carbono lineal o ramificada, saturada o no saturada, con 2 a 30 átomos C unida a través de $-CO-$, SO_2 o un enlace directo con el radical G,

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 opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos OH, 1-2 grupos NH_2 , 1-2 grupos $-COOH$ o 1-2 grupos SO_3H

u

opcionalmente sustituida por 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.

Los compuestos de la fórmula general Id de especial preferencia son aquéllos con el macrociclo K de la fórmula

general IIId, IIIId, VdB o VIId.

Como compuesto de la fórmula general Id de preferencia muy especial se utiliza según la invención el complejo metálico MK12 de la tabla 1.

En otra realización de la invención de preferencia pueden aplicarse formulaciones galénicas que contienen sustancias paramagnéticas y diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo. Con preferencia, las sustancias paramagnéticas y diamagnéticas están disueltas en un solvente acuoso.

Como compuestos paramagnéticos con contenido de perfluoroalquilo pueden aplicarse en las formulaciones de la invención todos los complejos metálicos mencionados con anterioridad de las fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic y/o Id.

Las sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo son aquéllas de la fórmula general XX (véase la WO 02/13874):



donde R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, L^2 es un ligador y B^2 es un grupo hidrófilo. El ligador 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 por uno o varios grupos $-OH$, $-COO^-$, $-SO_3$ y/u 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 alquilo C_1 a C_{20} , que a su

zina, donde R^9 es un radical alquilo C_1 a C_{20} , que a su vez puede contener uno o varios átomos de O y/o que puede estar sustituido por grupos $-COO^-$ o SO_3 .

Otros compuestos diamagnéticos apropiados con contenido de perfluoroalquilo son conjugados de ciclodextrina y compuestos con contenido de perfluoroalquilo. Estos conjugados están compuestos de α -, β - o γ -ciclodextrina y compuestos de la fórmula general XXII (véase la WO 02/13874)



donde A^1 es una molécula de adamantano, bifenilo o antraceno, L^3 es un ligador y R^F es un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono. El ligador L^3 es una cadena de 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 una piperazina, donde R es un radical alquilo C_1-C_5 .

En resumen debe establecerse que, como compuestos de preferencia muy especial, los complejos de gadolinio MK 1-30 detallados en la tabla 1 satisfacen los criterios de la invención. Los parámetros físicos de estos complejos metálicos están enumerados en la tabla 1.

Tanto los compuestos paramagnéticos de las fórmulas generales I, Ia, Ib, Ic y Id de la invención, como también las formulaciones de la invención de sustancias paramagnéticas y

diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo son apropiadas de un modo excelente como medios de contraste en las imágenes de resonancia magnética para representar trombos.

Tabla 1:

Complejos metálicos (MK) usados según la invención de especial preferencia, su origen y sus parámetros fisicoquímicos

Complejo	Origen	Ejem- plo N°	R ¹ [l:mmol's]	CMC [mol/l]	2 Rh [nm]
MK 1	WO 99/01161	18	23,0	$1,5 \cdot 10^{-4}$	3,5
MK 2	WO 97/26017	1	29,7	$1,0 \cdot 10^{-5}$	31,5
MK 3	WO 97/26017	2	33,0	$2,3 \cdot 10^{-5}$	14,0
MK 4	WO 97/26017	3	27,5	$1,44 \cdot 10^{-5}$	3,2
MK 5	WO 99/01161	25	15,1	$3,1 \cdot 10^{-5}$	7,0
MK 6	WO 97/26017	31	26,0	$9,8 \cdot 10^{-4}$	4,3
MK 7	WO 99/01161	12	21,4	$1,81 \cdot 10^{-6}$	4,2
MK 8	WO 97/26017	33	35,7	$1,86 \cdot 10^{-6}$	4,6
MK 9	WO 97/26017	35	34,0	$3,25 \cdot 10^{-6}$	4,3
MK 10	WO 97/26017	34	24,9	$7,06 \cdot 10^{-6}$	3,2
MK 11	WO 97/26017	32	24,8	$2,88 \cdot 10^{-6}$	35,5
MK 12	WO 99/01161	1	19,5	$8,9 \cdot 10^{-4}$	2,2
MK 13	WO 02/13874	21	15,9	$2,5 \cdot 10^{-5}$	4,4
MK 14	WO 02/13874	54	21,3	$3,9 \cdot 10^{-5}$	4,9
MK 15	WO 99/01161	14	19,3	$8,7 \cdot 10^{-6}$	3,2
MK 16	WO 00/56723	7	21,0	$2,8 \cdot 10^{-6}$	4,3
MK 17	WO 02/13874	6	13,3	$2,65 \cdot 10^{-6}$	6,0
MK 18	WO 02/13874	2	19,6	$3,9 \cdot 10^{-6}$	4,4
MK 19	WO 02/13874	5	30,3	$5,2 \cdot 10^{-5}$	3,0

MK 20	WO 00/56723	4	21,9	$4,6 \cdot 10^{-5}$	5,5
MK 21	WO 02/13874	3	21,2	$2,92 \cdot 10^{-5}$	2,5
MK 22	WO 00/56723	7	27,8	$4,4 \cdot 10^{-6}$	5,7
MK 23	WO 02/13874	1	25,7	$7,9 \cdot 10^{-6}$	5,4
MK 24	WO 99/01161	1	13,9	$6,3 \cdot 10^{-6}$	10,0
MK 25	WO 99/01161	5	21,3	$1,41 \cdot 10^{-4}$	3,5
MK 26	WO 02/13874	57	22,8	$4,3 \cdot 10^{-6}$	5,2
MK 27	WO 97/25017	38	30,5	$1,07 \cdot 10^{-5}$	7,4
MK 28	esta solíc.	1	27,9	$8,1 \cdot 10^{-6}$	4,7
MK 29	esta solíc.	2	17,7	$7,6 \cdot 10^{-6}$	4,8
MK 30	esta solíc.	3	27,9	$7,0 \cdot 10^{-6}$	7,9

CMC: concentración de formación de micelas crítica

2 Rh: diámetro hidrodinámico de micelas

R¹: relajación

Las mediciones se realizaron en plasma a 40° C y una intensidad de campo de 0,47 Tesla.

Ejemplo 1

a) Éster metílico de 6-benciloxycarbonil-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoil-L-lisina

A la solución de 50 g (95,8 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoico (preparado a partir de 2H,2H,3H,3H-perfluorodecanol y éster t-butílico del ácido bromacético con posterior clivaje del éster) en 250 ml de cloruro de tionilo se vierten 2 gotas de dimetilformamida y se calienta durante 5 horas a reflujo. Luego se concentra por evaporación al vacío, se toma el residuo en 250 ml de diclo-

rometano y agitando se vierte por goteo la solución a 0° C a la solución de 34,74 g (105,0 mmol) de clorhidrato de éster metílico de 6-N-benciloxicarbonil-L-lisina (producto a la venta, Bachem) así como 46,85 ml (350 mmol) de trietilamina en 400 ml de diclorometano. Se agita durante la noche, se mezcla con 1 litro de ácido clorhídrico 2 N, se extrae con agitación la fase orgánica, se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano por vez, se seca la solución sobre sulfato de sodio, se filtra del agente desecante y se concentra por evaporación al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirve una mezcla de diclorometano con un aditivo del 3 % de etanol.

El producto se obtiene como gel incoloro luego de concentrarlo por evaporación.

Rendimiento: 67,0 g (87,6 % del teórico).

Análisis elemental

Calculado: 40,61 C 3,41 H 40,45 F 3,51 N

Hallado: 40,48 C 3,54 H 40,61 F 3,37 N.

b) Clorhidrato de éster metílico de 2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil-L-lisina

A una solución de 63,5 g (79,5 mmol) de la sustancia que figura en el título del ejemplo 1a) en una mezcla de 500 ml de metanol y 90 ml de ácido clorhídrico 1 N se agregan 10 g de catalizador (Pd 10 %/C) y se hidrogena hasta absorber

un equivalente de hidrógeno a presión normal y a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador, se lava tres veces con 50 ml de metanol caliente por vez y se concentran las soluciones combinadas por evaporación. El residuo se disuelve en metanol y se cristaliza agregando éster diisopropílico.

El compuesto que figura en el título se obtiene como cristales incoloros.

Rendimiento: 55,70 g (cuantitativo).

Análisis elemental:

Calculado: 32,56 C 3,16 H 5,06 Cl 46,09 F 4,00 N

Hallado: 32,44 C 3,28 H 4,95 Cl 46,21 F 4,11 N

c) Éster metílico de 6-N-3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecanoil-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil-L-lisina

Se disuelven 13,31 g (50,0 mmol) de ácido 3,6,9,12,15-pentaoxa-hexadecanoico (producto a la venta) en 100 ml de cloruro de tionilo, se mezclan con dos gotas de dimetilformamida y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se calienta durante una hora a 65° C, se elimina el cloruro de tionilo excedente en el evaporador rotativo y se toma el residuo en 150 ml de diclorometano. A 0° C se vierte por goteo esta solución a la solución de 35,04 g (50,0 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 1b) y 15,18 g (150 mmol) de trietilamina en 350 ml de diclorometano. Luego se agita durante 72 horas a temperatura ambiente. Se concentra por evaporación, obteniéndose el pro-

ducto por cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirve una mezcla de diclorometano/etanol 9:1. Se obtiene el compuesto que figura en el título como un aceite viscoso ligeramente amarillo.

Rendimiento: 37,0 g (81,1 % del teórico).

Análisis elemental:

Calculado: 39,48 C 4,53 H 35,39 F 3,07 N

Hallado: 39,61 C 4,50 H 35,50 F 3,16 N

d) 6-N-3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil-L-lisina

Se agitan durante toda la noche 17,90 g del compuesto que figura en el título del ejemplo 1c) en una mezcla de 50 ml de metanol y 25 ml de hidróxido de sodio 2 N. Se acidifica con ácido clorhídrico 2 N, se concentra por evaporación al vacío y se extrae el residuo 5 veces con 50 ml de tetrahydrofurano/acetato de etilo 2:1 por vez. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio. Se filtra del agente desecante y la solución se concentra por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirve una mezcla de diclorometano/metanol y agua en una relación de 160:40:1. Se obtiene el compuesto que figura en el título como un residuo ceroso, de color ligeramente amarillo.

Rendimiento: 14,7 g (83,4 % del teórico)

Análisis elemental:

Calculado: 38,76 C 4,37 H 35,94 F 3,12 N

Hallado: 38,87 C 4,25 H 36,07 F 3,21 N

e) 6-N-3,6,9,12,15-pentaoxahexadecanoil-2-N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil-L-lisin-N-{complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecan-10-(2-hidroxi-3-il)}-amida

En 50 ml de dimetilformamida se disuelven 8,0 g (8,9 mmol) del ácido preparado en 1d) y 2,05 g (17,8 mmol) de hidroxisuccinimida y se mezclan a 0° C con 4,60 g (22,25 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 10 minutos a 0° C y luego durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Tras volver a enfriar a 0° C, se agrega una solución de 3,93 g (6,65 mmol) de complejo de gadolinio de 10-(3-amino-2-hidroxi-propil)-1,4,7-tris-(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (WO 95/17451) y 0,58 g (13,7 mmol) de cloruro de litio y 2,77 g (27,4 mmol) de trietilamina en 40 ml de dimetilsulfóxido. Se agita durante dos días a temperatura ambiente, se mezcla con 650 ml de acetona y la suspensión se vierte en 2 litros de éter metilbutilico terciario. Se agita durante aproximadamente 30 minutos y luego se absorbe de la sustancia sólida. La sustancia sólida se disuelve en agua destilada y se trata con carbón activado. La solución se filtra, se concentra por evaporación al vacío, y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirve una mezcla de metanol y diclorometano en una relación

de 2:1.

Rendimiento 5,47 g (54,5 % del teórico)

Contenido de agua: 7,3 %.

Análisis elemental (respecto de la sustancia anhidra):

Calculado: 37,97 C 4,71 H 10,81 Gd 22,19 F 6,74 N

Hallado: 38,16 4,83 10,72 22,32 6,83

Ejemplo 2

a) 10-(3-carboxi-3-il-propiónico)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

Se neutralizan 150 g (761 mmol) de ácido bromosuccínico con hidróxido de sodio (10 %) y la solución se concentra por evaporación hasta sequedad. En 300 ml de agua destilada se disuelven 65,55 g (380 mmol) de cicleno y se mezcla con sal disódica (de 150 g de ácido bromosuccínico = 761 mmol). Se calienta a 50° C y se agita durante toda la noche. La solución se concentra luego por evaporación hasta sequedad y se codestila con etanol. El residuo se toma en butanol y se extrae con agua. La fase acuosa se concentra por evaporación y se cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirven mezclas de metanol con amoníaco (20:1 - 2:1). Las fracciones que contienen el producto se combinan y se concentran por evaporación hasta sequedad.

Rendimiento: 54,8 g (50,4 % del teórico)

Análisis elemental:

Calculado: C 50,34 H 7,74 N 19,57

Hallado: C 50,46 H 7,83 N 19,69

b) 1,4,7-tris(carboximetil)-10-(3-carboxi-3-il-propiónico)
1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 60 ml de agua destilada se disuelven 11 g (38,14 mmol) de 10-(3-carboxi-3-il-propiónico)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano del ácido y se mezclan con 18,03 g (190,74 mmol) de ácido cloroacético. Se calienta luego a 70°C y se mantiene el valor del pH entre 9 y 10 agregando hidróxido de sodio (32 %). Se agita durante toda la noche a 70° C, se vuelve a ajustar a un valor pH de 10 y se agregan 7,2 g (76,19 mmol) de ácido cloroacético. Se agita durante otras 3 horas a 70°C. Se concentra por evaporación hasta sequedad, se evapora con metanol, se toma en metanol y se filtra de las sales. El filtrado se concentra por evaporación y se cromatografía en una columna de intercambio iónico Amberlite 252 C con agua/amoníaco como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se reúnen, se concentran por evaporación, se vuelven a tomar en agua destilada y se liofilizan. Se obtiene el compuesto que figura en el título como espuma blanca.

Rendimiento: 13,12 g (82,3 % del teórico).

Contenido de agua: 9,6 %

Análisis elemental (respecto de la sustancia anhidra):

Calculado: C 46,75 H 6,54 N 12,12

Hallado: C 46,87 H 6,62 N 12,24

c) Sal disódica del complejo de gadolinio de 10-{1-carboxi-

2-carbonil-[piperazin-1-il-4-(perfluorooctilsulfonil)]]-
etil-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

En 100 ml de dimetilsulfóxido se disuelven 10,0 g (16,21 mmol) de complejo de gadolinio de tetraazaciclododecano (preparado a partir del ligando por formación de un complejo con óxido de gadolinio) y 3,0 g de cloruro de litio con un leve calentamiento. Tras enfriar a temperatura ambiente, se agregan 9,21 g (16,21 mmol) de perfluorooctilsulfonilpiperazina. Luego se enfría a 0° C, y se agregan 12,3 g (46,63 mmol) de EEDQ (éster etílico del ácido 1,2-dihidro-2-etoxiquinolin-1-carboxílico) y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se vierte en una mezcla de 800 ml de éter metilbutílico terciario y 100 ml de acetona y se agita. El precipitado se purifica por cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirve una mezcla de diclorometano/metanol y amoníaco en la relación de 2:2:1. Las fracciones con el producto se combinan y concentran por evaporación. El residuo se disuelve en 200 ml de agua destilada, se regula con hidróxido de sodio a un valor pH = 7,2 y se liofiliza. Se obtiene el compuesto que figura en el título como una espuma blanca.

Rendimiento: 7,64 g (39 % del teórico)

Contenido de agua: 7,8 %.

Análisis elemental (respecto de la sustancia anhidra)

Calculado: 30,31 C 2,80 H 27,17 F 13,23 Gd 7,07 N

1,93 Na 2,70 S

Hallado: 30,42 C 2,91 H 27,04 F 13,29 Gd 7,15 N

2,04 Na 2,59 S

Ejemplo 3

a) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-[2-hidroxi-3-(N-benciloxycarboniltriglicidil)-)-amino]-propilo

En 100 ml de dimetilformamida se disuelven 12,68 g (39,121 mmol) de N-benciloxycarboniltriglicina (producto a la venta, Bachem) y se mezclan con 9,03 g (78,42 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0°C y luego se agregan 32,36 g (156,84 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Se agita durante 20 minutos a 0° C y luego durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Esta suspensión se vierte luego en la solución enfriada a 0° C de 15 g (26,14 mmol) de complejo de gadolinio de 10-(3-amino-2-hidroxi-propil)-1,4,7,-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (preparada según la WO 95/17451) en 40 ml de agua destilada y 15 ml (14 mmol) de trietilamina en 60 ml de isopropanol bajo agitación. Tras finalizar con el agregado, se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Luego se filtra de la urea, se lava con n-butanol y se concentra al vacío por evaporación. El residuo se extrae varias veces con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice. Como

eluyente sirve una mezcla de diclorometano, metanol y amoníaco. Las fracciones que contienen el producto se combinan, se concentran por evaporación al vacío, se vuelven a tomar en agua destilada y se someten a liofilización. Se obtiene el compuesto que figura en el título como una espuma blanca.

Rendimiento: 12,94 g (56,3 % del teórico)

Análisis elemental:

Calculado: 42,36 C 5,16 H 17,89 Gd 12,75 N

Hallado: 42,44 C 5,22 H 17,78 Gd 12,80 N

b) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(2-hidroxi-3-amino-triglicidil)-propilo

En una mezcla de 100 ml de etanol y 30 ml de agua destilada se disuelven 8,53 g (9,7 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 3a) y se mezclan con 2 g de catalizador(paladio 10 % sobre carbón activado) y 3 ml de ácido acético. Se hidrogena para tomar un equivalente de hidrógeno. Luego se absorbe del catalizador, se lava con etanol y la solución se concentra por concentración al vacío hasta sequedad.

Se obtiene el compuesto que figura en el título como una espuma.

Rendimiento: 7,22 g (cuantitativo)

Análisis elemental:

Calculado: 37,08 C 5,28 H 21,11 Gd 15,04 N

•

Hallado: 37,21 C 5,33 H 21,25 Gd 15,15 N

c) Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-{2-hidroxi-3-N-[triglicidil-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoil)]amino}-propilo

En 90 ml de dimetilformamida se disuelven 7,60 g (14,55 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico y se mezclan con 3,35 g (29,1 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Se enfría a 0° C y luego se mezcla con 11,71 g (56,71 mmol) con dicitclohexilcarbodiimida. A los 20 minutos se retira el enfriamiento y se agita durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Luego se agrega la suspensión obtenida agitando a la solución enfriada a 0° C de 7,22 g (9,7 mmol) del compuesto que figura en el título del ejemplo 3b) en una mezcla de 5 ml (36,7 mmol) de trietilamina, 20 ml de agua destilada y 30 ml de 2-propanol. Se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se filtra de la dicitclohexilurea, se lava con 2-propanol/agua destilada 3:2 y se concentran las soluciones combinadas por evaporación al vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de agua y butanol y se extrae con butanol. Las soluciones orgánicas combinadas se secan, se concentran por evaporación al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice. Como eluyente sirve una mezcla de etanol/2-propanol/amoníaco concentrado en una relación de 15:10:1. Las fracciones que contienen el producto se

combinan, se concentran por evaporación al vacío hasta sequedad, se vuelven a disolver en agua destilada y se liofilizan. Se obtiene el compuesto que figura en el título como una espuma blanca.

Rendimiento: 7,52 g (62,1 % del teórico)

Análisis elemental:

Calculado: 33,66 C 3,55 H 25,86 F 12,59 Gd 8,97 N

Hallado: 33,55 C 3,67 H 25,99 F 12,43 Gd 9,09 N

Ejemplo 4: Unión con un gel de fibrina

Mezclando fibrinógeno con trombina se forma un coagulado (gel de fibrina) luego de un tiempo de incubación de 30 minutos (a temperatura ambiente). Aquél se mezcla con 0,5 ml de PBS y con 0,5 ml de una solución del compuesto que figura en el título del ejemplo 21, WO 02/13874, MK 13 (0,01 y 0,1 mmol de Gd/l) y se incuba durante 16 horas a temperatura ambiente. Tras eliminar el sobrenadante en el gel de fibrina, se separa de la fibrina la parte no unida del compuesto de la invención por ultrafiltración (1.200 g durante 30 minutos). El contenido de gadolinio en el gel de fibrina se calcula por medio de espectroscopia de emisión atómica en plasma acoplado inductivamente (ICP-AES).

La unión del compuesto de la invención con el gel de fibrina fue del 79,1 % para 0,01 mmol de solución de Gd/l y del 38,5 % para 0,1 mmol de la solución de Gd/l.

Ejemplo 5: Representación de MRT (in vivo) de un trombo ve-

nosó luego de la administración intravenosa del medio de contraste en conejos

La resonancia magnética se realizó en conejos con un trombo inducido fotoquímicamente (PIT). Por radiación con luz de xenón (540 nm, 1.100 klux, 25 min) luego de una inyección i. v. de Rosa de Bengala (20 mg/kg) se indujo la formación del trombo en la vena femoral izquierda. El flujo sanguíneo en la vena femoral se controló por medio de una sonda ultrasónica. El diagnóstico por imagen se realizó con un Magnetom Harmony (Siemens, 1T) antes (línea de base) y 25, 40 min, 1, 2, 3, 4, 24 y 48 horas después de la aplicación intravenosa (aproximadamente 1 hora luego de la inducción del trombo) de 0,1 mmol de Gd/kg del compuesto que figura en el título del ejemplo 21, WO 02/13874, utilizando una secuencia de contraste de fases (TR/TE = 104/14 ms) y de secuencias por eco de gradiente con ponderación T_1 (MPRage: TR/TE/TI/ α = 11/4/120 ms/8°; y 3D-Flash: TR/TE/ α = 5/2 ms/50°).

Después del diagnóstico por imagen se preparó la vena femoral izquierda (con el trombo), se fijó en formalina y se coloreó para la evaluación histológica con hematoxilina / eosina (HE) o ácido fosfotúngstico / hematoxilina (PTAH).

En la resonancia magnética (MRA), el trombo ya podía reconocerse tempranamente (25 min p. i.). Las imágenes 1 y 2 indicadas en la figura 1 muestran imágenes de MR de la re-

gión pélvica 24 hs luego de la aplicación intravenosa de 0,1 mmol de Gd/kg de peso corporal del compuesto de la invención en el conejo con PIT (trombo inducido fotoquímicamente). La secuencia 3D-Flash con ponderación T_1 pone de manifiesto un fuerte aumento de la señal en el trombo en el área de la vena femoral izquierda. El flujo sanguíneo en la vena femoral izquierda está claramente reducido (véase la MRI con secuencia de contraste de fases).

Con ambas técnicas de coloración (HE y PTAH (Fig. 2, imágenes 3 y 4)) pudieron detectarse coágulos sanguíneos rojos (trombos) en el área de la vena femoral izquierda. Los trombos completan prácticamente todo el lumen del vaso sanguíneo. La exfoliación de las células endoteliales vasculares y la adhesión de los trombos es claramente visible. Los núcleos de la túnica íntima y adventicia han desaparecido por completo.

Con este ensayo pudo mostrarse la idoneidad de los compuestos de la invención como marcadores para trombos venosos.

Ejemplo 6: Representación por MRT (ex vivo) de un trombo venoso luego de la administración intravenosa del medio de contraste en conejos

El diagnóstico por resonancia magnética se realizó en conejos con trombos inducidos fotoquímicamente (PIT). Por radiación con luz de xenón (540 nm, 1.100 klux, 25 min) lue-

go de una inyección i. v. de Rosa de Bengala (20 mg/kg) se indujo la formación del trombo en la vena femoral izquierda. A las 24 horas de la aplicación intravenosa (aproximadamente 1 h posterior a la inducción del trombo) de 0,1 mmol de Gd/kg del compuesto que figura en el título del ejemplo 21 de la WO 02/13874, se mató al animal y se preparó la vena femoral izquierda (con el trombo). El diagnóstico por imagen del sector venoso dañado se realizó con un Magnetom Harmony (Siemens, 1T) usando una secuencia de eco espín con ponderación T_1 ($TR/TE/\alpha = 300/12 \text{ ms}/90^\circ$, con y sin supresión de grasas).

El trombo inducido es claramente visible en el preparado por medio de la modificación del color. Además, se hallan también coágulos sanguíneos por fuera del vaso. En la resonancia magnética ex vivo puede observarse un claro *enhancement* de los trombos con la secuencia de eco espín con ponderación T_1 (véase la Fig. 3, imágenes 5 a 7).

Ejemplo 7: Determinación de la acumulación de gadolinio en el trombo luego de la administración intravenosa del medio de contraste en los conejos

La determinación del contenido se realizó en conejos con un trombo inducido fotoquímicamente (PIT). Por radiación con luz de xenón (540 nm, 1.100 klux, 25 min) luego de una inyección i. v. de Rosa de Bengala (20 mg/kg) se indujo la formación del trombo en la vena femoral izquierda. A las 24

horas de la aplicación intravenosa (aproximadamente 1 hora luego de la inducción del trombo) de 0,1 mmol de Gd/kg del compuesto que figura en el título del ejemplo 21 de la WO 02/13874, se mató al animal y se extrajeron diversos órganos y tejidos para determinar el contenido de Gd: sangre, venas femorales (con y sin trombos), músculo. Tras evaluar las muestras de tejido, se midió la concentración de gadolinio (ppm) por medio de ICP-AES.

En la vena femoral izquierda (con trombo), la concentración de Gd era de 63 ppm, por el contrario, en el vaso de control, sólo de 35 ppm. El coágulo de sangre fuera del vaso demostró un alto contenido de Gd de 166 ppm. En la sangre pudo comprobarse a las 24 hs p. i. una concentración de Gd de 15 ppm y en el músculo no potenciado con la señal de 10 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Uso de complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo que presentan una concentración de formación de micelas crítica $< 10^{-3}$ mol/l, un diámetro hidrodinámico de micelas ($2 R_h$) > 1 nm y una relajación de protones en plasma (R^1) > 10 l/mmol.s, como medios de contraste en la representación por imagen de resonancia magnética para representar trombos intravasales.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque los complejos metálicos se aplican como medios de contraste de MRI para representar trombos venosos.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los complejos metálicos se aplican como medios de contraste de MRI para representar trombos arteriales.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los complejos metálicos se aplican como medios de contraste de MRI para la determinación precoz de una enfermedad obstructiva trombótica.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se aplican complejos metálicos cuya concentración de formación de micelas es $< 10^{-4}$ mol/l.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se aplican complejos metálicos cuyo diámetro hidrodinámico de micelas es ≥ 3 nm, con preferencia, de > 4 nm.

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracteriza-

do porque se aplican complejos metálicos que presentan una relajación de protones en plasma > 13 l/mmol.s, con preferencia, > 15 l/mmol.s.

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se aplican los compuestos de la fórmula general I

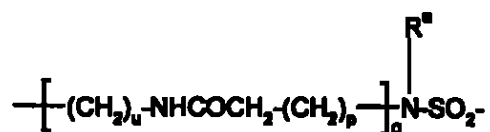


donde

R^F es una cadena de carbono perfluorada, lineal o ramificada, con la fórmula $-C_nF_{2n}E$, en la cual

E representa un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n son los números 4 - 30,

L es un enlace directo, un grupo metileno, un grupo $-NHCO$, un grupo

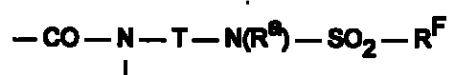


donde p son los números 0 a 10, q y u son, independientemente entre sí, los números 0 ó 1 y

R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo $-CH_2-OH$, un grupo CH_2OCH_3 , un grupo $-CH_2-CO_2H$ o una cadena C_2-C_{15} , que opcionalmente está interrumpida por 1 a 3 átomos de oxígeno, 1 a 2 grupos $>CO$ o un grupo arilo opcionalmente

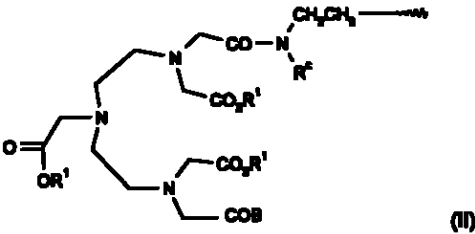
sustituido y/o que está sustituido por 1 a 4 grupos hidroxilo, 1 a 2 grupos alcoxi C₁-C₄, 1 a 2 grupos carboxi, un grupo -SO₃H-,

o es una cadena de carbono C₂-C₃₀ lineal, ramificada, saturada o no saturada, que contiene opcionalmente 1 a 10 átomos de oxígeno, 1 a 3 grupos -NR^a, 1 a 2 átomos de azufre, una piperazina, un grupo -CONR^a, uno a seis grupos -NR^aCO, un grupo -SO₂, un grupo -NR^a-CO₂, 1 a 2 grupos -CO, un grupo



o 1 a 2 arilos opcionalmente sustituidos y/o está interrumpida por estos grupos, y/o está opcionalmente sustituida por 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 -(CH₂)_p-CO₂H, 1 a 2 grupos -(CH₂)_p-(O)_q-CH₂CH₂-R^f, donde R^a, R^f y p y q tienen los significados indicados con anterioridad y T es una cadena C₂-C₁₀, que está opcionalmente interrumpida por 1 a 2 átomos de oxígeno o 1 a 2 grupos -NHCO,

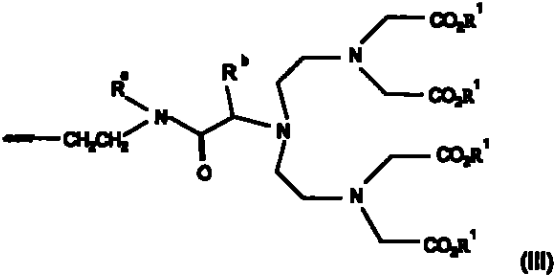
K es un formador de complejos o complejo metálico o sus sales orgánicas y/o inorgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos, para ser precisos es un formador de complejos o complejo de la fórmula general II



donde R^c, R¹ y B son independientes entre sí y
R^c tiene el significado de R^a o significa -(CH₂)_m-L-R^F,
donde m es 0, 1 ó 2 y L y R^F tienen el significado men-
cionado con anterioridad,
R¹ 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 -OR¹ o



donde R¹, L, R^F y R^c tienen los significados mencionados con
anterioridad,
o
un formador de complejos o complejo de la fórmula general
III

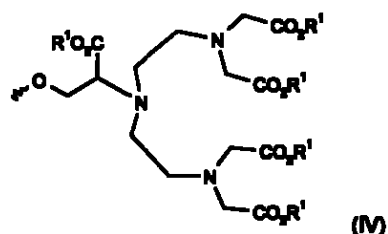


donde R^c y R¹ presentan los significados mencionados con
anterioridad y R^b tiene el significado de R^a

terioridad y R^b tiene el significado de R^a

o

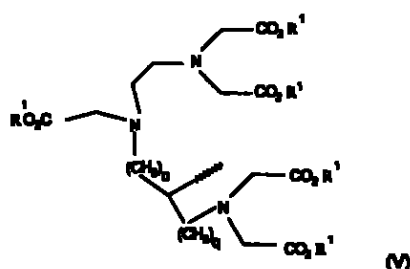
un formador de complejos o complejo de la fórmula general IV



donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general V

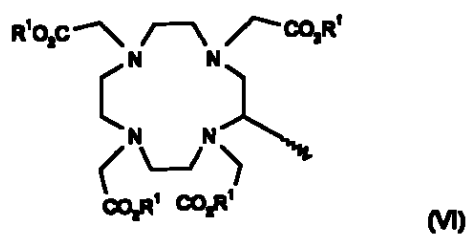


donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad y

o y q son los números 0 ó 1 y la suma de $o + q = 1$,

o

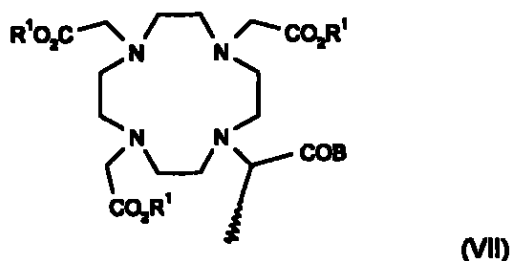
un formador de complejos o complejo de la fórmula general VI



donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad

o

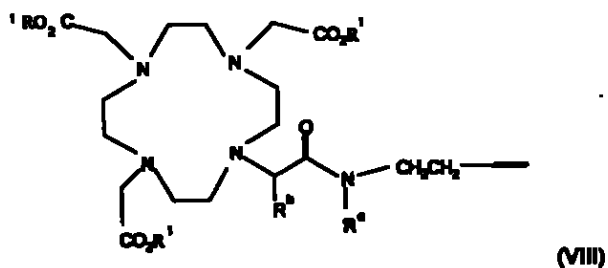
un formador de complejos o complejo de la fórmula general VII



donde R^1 y B tienen los significados mencionados con anterioridad

o

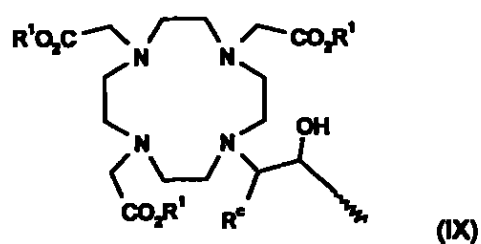
un formador de complejos o complejo de la fórmula general VIII



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

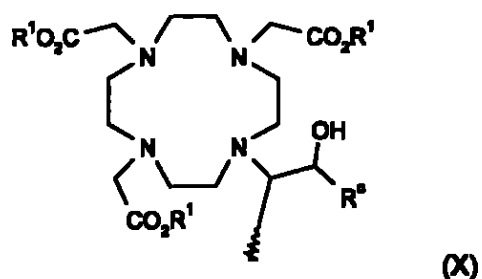
un formador de complejos o complejo de la fórmula general IX



donde R^c y R^1 tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

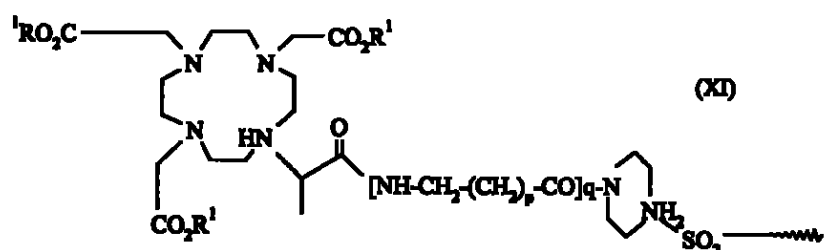
un formador de complejos o complejo de la fórmula general X



donde R^c y R^1 tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

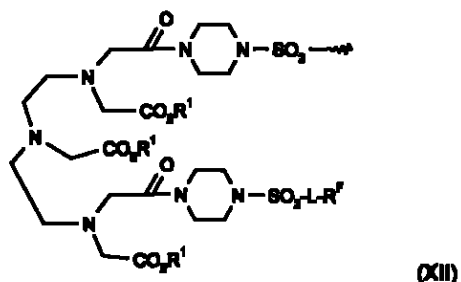
un formador de complejos o complejo de la fórmula general XI



donde R^1 , p y q tienen el significado mencionado con anterioridad y R^b tiene el significado de R^a .

o

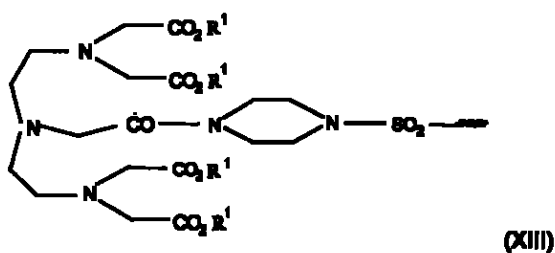
un formador de complejos o complejo de la fórmula general XII



donde L, R^f y Zⁱ tienen los significados mencionados con anterioridad,

o

un formador de complejos o complejo de la fórmula general XIII



donde Rⁱ tiene el significado mencionado con anterioridad.

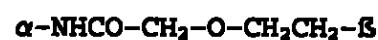
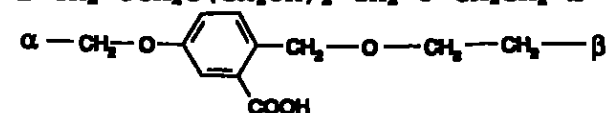
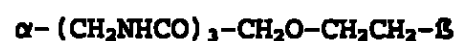
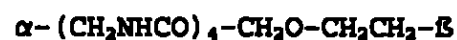
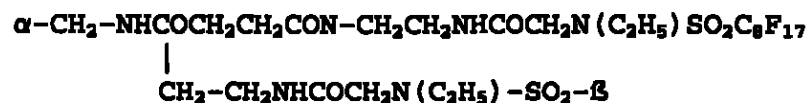
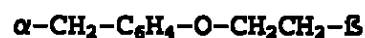
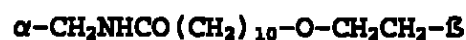
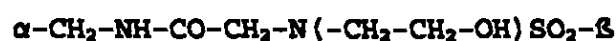
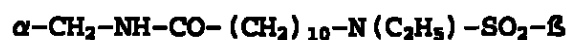
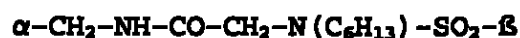
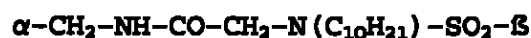
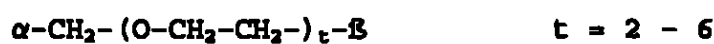
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general I, donde L es

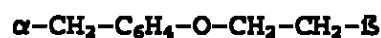
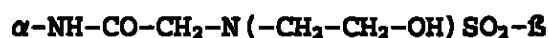
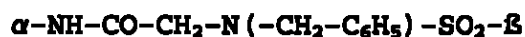
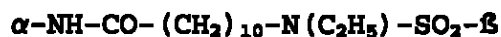
$\alpha\text{-CH}_2\text{-}\beta$

$\alpha\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$

$\alpha\text{-(CH}_2)_s\text{-}\beta$ $s = 3 - 15$

$\alpha\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-}\beta$





y donde α representa el sitio de unión con el formador de complejos o complejo metálico K y β representa el sitio de unión con el radical flúor.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula I,

donde n son 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-heptadecafluoroheptadecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5,9-dioxo-9-{4-perfluorooctil}-piperazin-1-il]-nonil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctil-sulfonil)-nonil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-oxa-1H,1H,2H,2H,3H,3H,5H,5H,6H,6H-perfluoro-tetradecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-oxa-10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,15,15,16,16,17,17,18,18,19,19-henicosafuoro-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-(perfluorooctilsulfonil)-tridecil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano,
- complejo de gadolinio de 10-[2-hidroxi-4-aza-5-oxo-7-aza-7-(perfluorooctilsulfonil)-8-fenil-octil]-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

12. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia

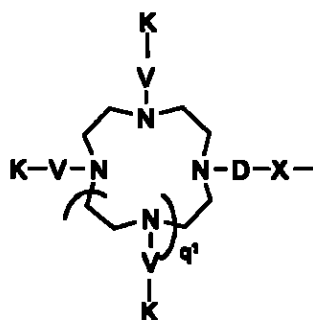


donde

- A es una parte de la molécula que contiene 2 - 6 complejos metálicos que están unidos directamente o a través de un ligador a un átomo de nitrógeno de una cadena estructural en forma de anillo

y

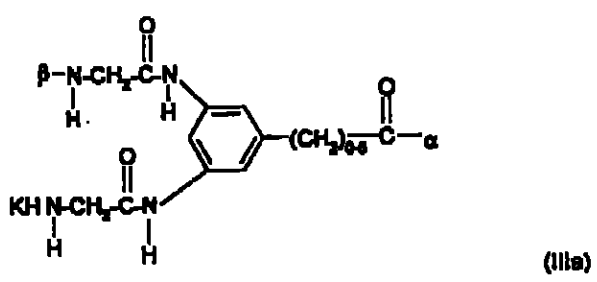
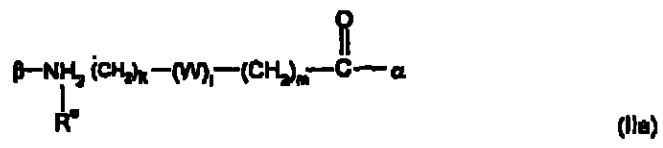
- R^F es una cadena de carbono perfluorada lineal o ramificada con la fórmula $-C_nF_{2n}E$, donde E representa un átomo terminal de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno y n son los números 4 - 30, donde la parte de la molécula A presenta la siguiente estructura:



donde

- q^1 es un número 0, 1, 2 ó 3,
- K es un formador de complejos o complejo metálico o sus sales orgánicas y/o inorgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos,
- X es un enlace directo con el grupo perfluoroalquilo, un grupo fenileno o una cadena de alquileo 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 grupo 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 alquilo C_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 hidroxilo, 1 - 5 radicales metoxi, 1 - 3 radicales carboxi, 1 - 3 radicales R^F
- V es un enlace directo o una cadena de la fórmula gene-

ral IIa o IIIa:



donde

- R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo alquilo C₁-C₇, que opcionalmente está sustituido por un grupo carboxi, un grupo metoxi o un grupo hidroxilo,
- 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

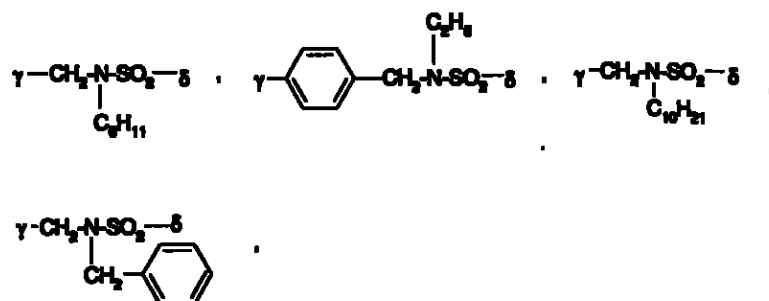


donde R^h es un ácido carboxílico C₁-C₇, un grupo fenilo, un grupo bencilo o un grupo -(CH₂)₁₋₅-NH-K,

- α representa con el enlace con el átomo de nitrógeno de la cadena estructural, β 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 e I es 0 ó 1,

- D es un grupo CO o SO₂.

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.

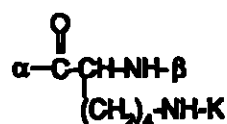
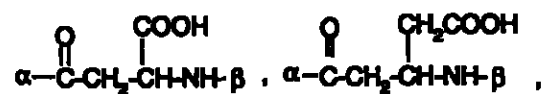
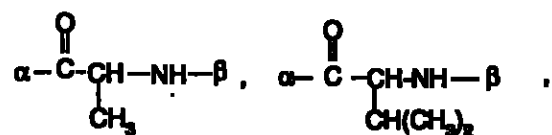
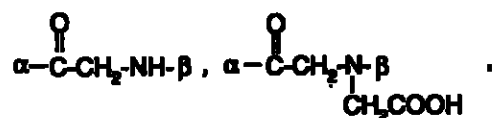
$$\begin{array}{l} \gamma\text{-CH}_2\text{-O-(CH}_2)_8\text{-S-}, \quad \gamma\text{-CH}_2\text{-N(SO}_2\text{)-S-} \\ \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\ \qquad \qquad \qquad \text{C}_6\text{H}_5 \qquad \qquad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \gamma\text{-(CH}_2)_{10}\text{-N-C(=O)-CH}_2\text{-N(SO}_2\text{)-S-} \\ \qquad \qquad \qquad | \qquad \qquad \qquad | \\ \qquad \qquad \qquad \text{H} \qquad \qquad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \gamma\text{-(CH}_2)_{10}\text{-O-(CH}_2)_8\text{-S-}, \end{array}$$


donde

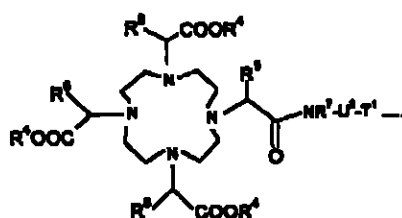
y se une con D y δ con R^F .

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 si-

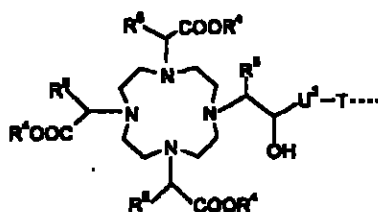
guientes estructuras:



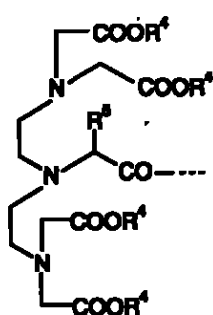
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ia, donde K representa un complejo de la fórmula general Va, VIa, VIIa o VIIIa



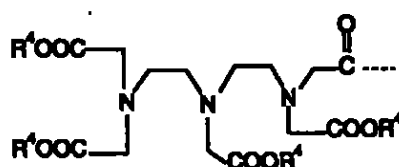
(Va)



(VIa)



(VIIa)



(VIIIa)

donde

- R^4 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^5 es un átomo de hidrógeno o una cadena de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ lineal, ramificada, saturada o no saturada, que está opcionalmente sustituida por 1 - 5 grupos hidroxilo, 1 - 3 grupos carboxi o 1 grupo fenilo y/o está opcionalmente interrumpida por 1 - 10 átomos de oxígeno, 1 grupo fenileno o 1 grupo fenilenoxi,
- R^6 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ 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 opcionalmente sustituido por un grupo

hidroxi o un grupo carboxi,

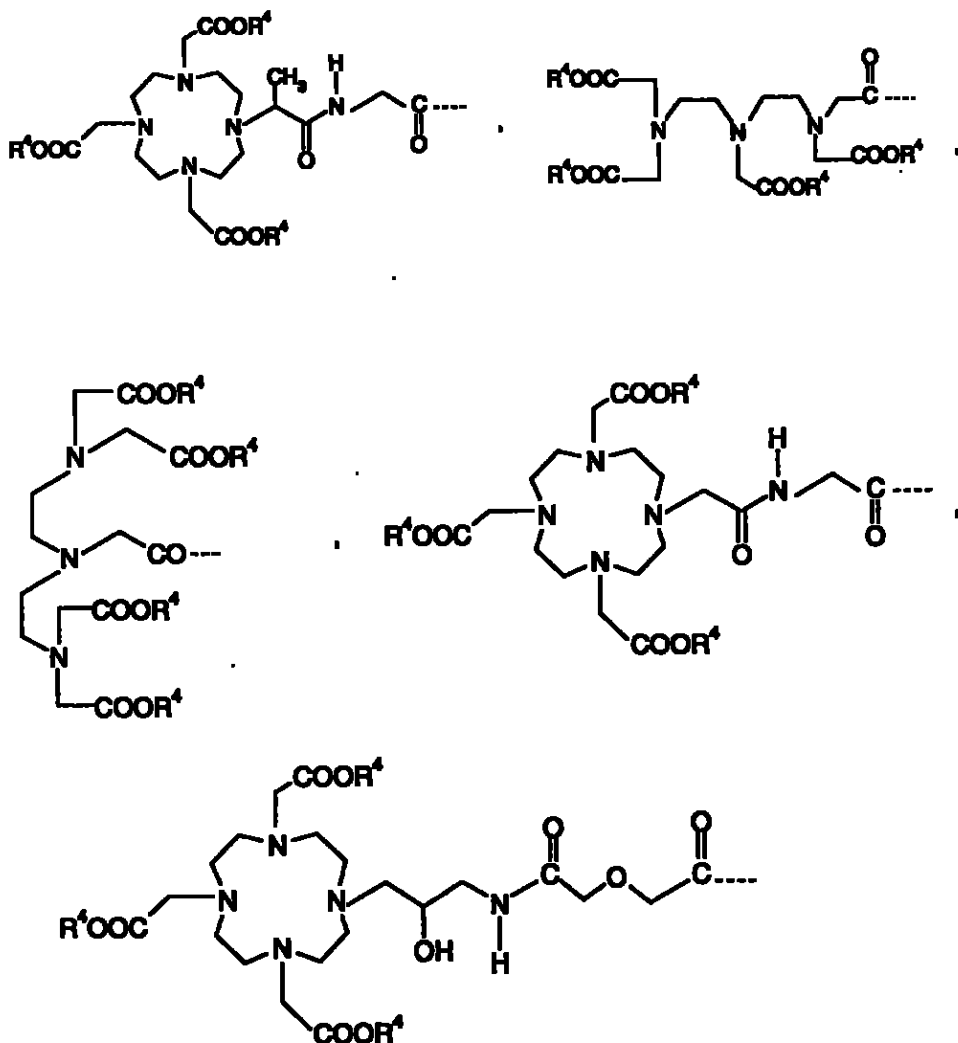
- U^3 es grupo alquileo C_1-C_{20} lineal, ramificado, saturado o no saturado que contiene opcionalmente 1 - 5 grupos imino, 1 - 3 grupos fenileno, 1 - 3 grupos fenilenoxi, 1 - 3 grupos fenilenimino, 1 - 5 grupos amida, 1 - 2 grupos hidrazida, 1 - 5 grupos carbonilo, 1 - 5 grupos etilenoxi, 1 grupo urea, 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 opcionalmente sustituido 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 $-CO-\beta$, $-NHCO-\beta$ o $-NHCS-\beta$, donde β representa el sitio de unión con V.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque la cadena de alquileo 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} , $-CH_2C_6H_4$, $-CH_2NHC(=O)CH_2CH(CH_2CO_2H)-C_6H_4$, $-CH_2NHC(=O)CH_2OCH_2$, $-CH_2NHC(=O)CH_2C_6H_4$.

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^7

es $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{10}F_{21}$ o $-C_{12}F_{25}$.

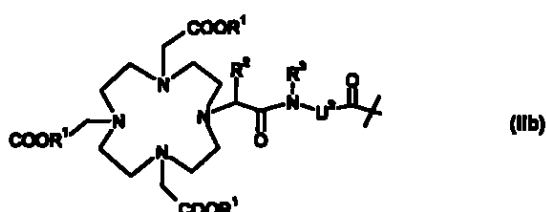
21. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 20, caracterizado porque se utiliza el complejo de gadolinio de 1,4,7-tris{complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(N-(carboxilatometil)-10-[N-1-metil-3,6-diaza-2,5,8-trioxooctan-1,8-diil)]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano}-10-[N-2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano.

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



donde

K es un formador de complejos o un complejo metálico de la fórmula general 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 está opcionalmente interrumpido por 1-15 átomos de oxígeno, y/o que está opcionalmente sustituido por 1-10 grupos hidroxí, 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 alquileo C_1-C_{30} lineal o ramificado, que está opcionalmente interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 grupos $-NH-CO$, 1-5 grupos $-CO-NH$, 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 $-SO_2-N(B^1)$ con B^1 en el significado de A^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 existentes como sales orgánicas y/o inorgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos.

23. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado 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 alquilo C_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_5OH , C_4H_8OH , $C_5H_{10}OH$, $C_6H_{12}OH$, $C_7H_{14}OH$,

$CH(OH)CH_2OH$,

$CH(OH)CH(OH)CH_2OH$, $CH_2[CH(OH)]_{u^1}CH_2OH$,

$CH[CH_2(OH)]CH(OH)CH_2OH$,

$C_2H_4CH(OH)CH_2OH$,

$(CH_2)_8COOH$,

$C_2H_4-O-(C_2H_4-O)_t-CH_2COOH$ 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 representa los números enteros 0 a 13,

u^1 representa los números enteros 1 a 10,

n representa 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, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde A¹ significa

hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀,

C₂H₄-O-CH₃, C₃H₆-O-CH₃,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OH, C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-OCH₃,

C₂H₄OH, C₃H₆OH,

CH₂[CH(OH)]_yCH₂OH,

CH[CH₂(OH)]CH(OH)CH₂OH,

(CH₂)_wCOOH,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_xCH₂COOH,

C₂H₄-O-(C₂H₄-O)_x-C₂H₄-C_nF_{2n}E,

donde

x representa los números enteros 0 a 5,

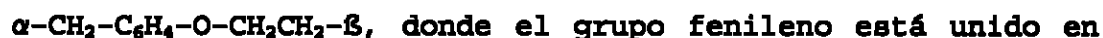
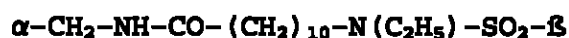
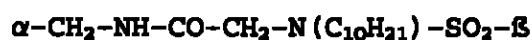
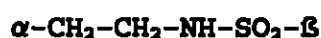
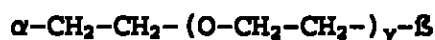
y representa los números enteros 1 a 6,

w representa los números enteros 1 a 10,

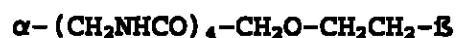
n representa los números enteros 4 a 15 y

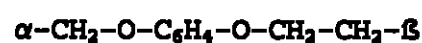
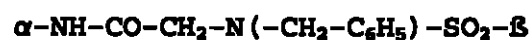
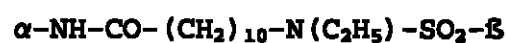
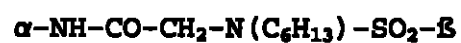
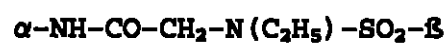
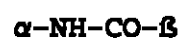
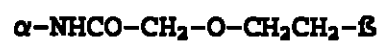
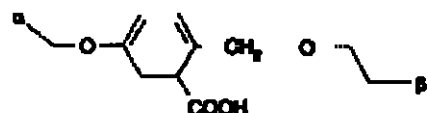
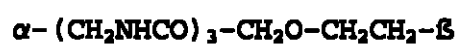
E es un átomo de flúor, y de ser posible, sus isómeros ramificados.

26. Uso de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Ib, donde L¹ significa



1, 4 ó 1, 3





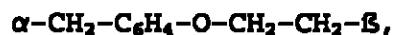
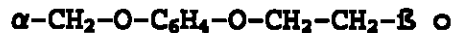
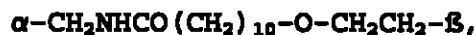
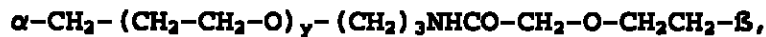
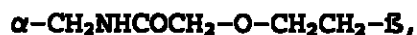


donde

s representa los números enteros 1 a 15 e

y representa 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 L¹ significa



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

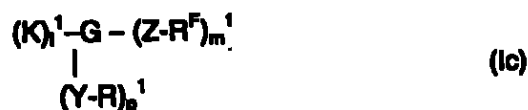
Ib, donde R^F significa un radical alquilo perfluorado lineal o ramificado de la fórmula $C_nF_{2n}E$, donde n representa los números 4 a 15 y E es un átomo de flúor terminal.

29. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 22 a 28, caracterizado porque se utilizan los siguientes compuestos:

- Complejo de gadolinio de 1,4,7-tris(carboxilatometil)-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 de gadolinio de 1,4,7-tris(carboxilatometil)-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(carboxilatometil)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-N-5-hidroxi-3-oxapentil)-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(carboxilatometil)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-il)-carboxílico-[N-3,6,9,15-tetraoxa-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(carboxilatometil)-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

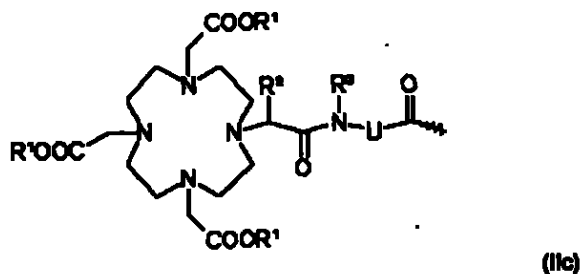


donde

R representa un radical mono u oligosacárido unido a través de 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)

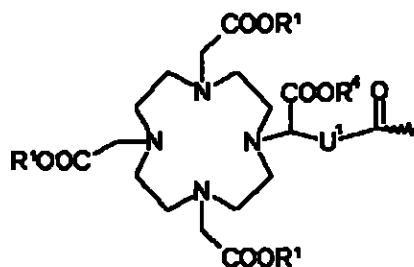
donde

R¹ 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 equivalentes 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 alquilenos 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 por 1 a 3 grupos $-(CH_2)_{0-5}COOH$, donde ω es el sitio de unión con $-CO-$,

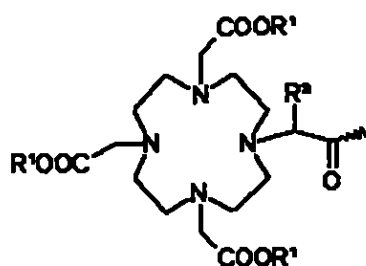
o

de la fórmula general IIIc



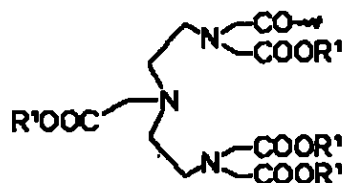
(IIIc)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad, R^2 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 unión con $-CO-$ o de la fórmula general IVc

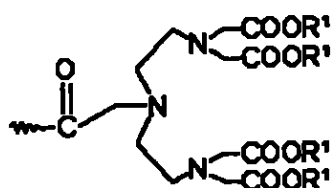


(IVc)

donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado con anterioridad o de la fórmula general VcA o VcB

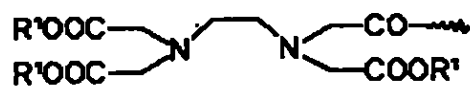


(VcA)



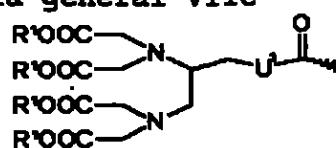
(VcB)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad, o de la fórmula general VIc



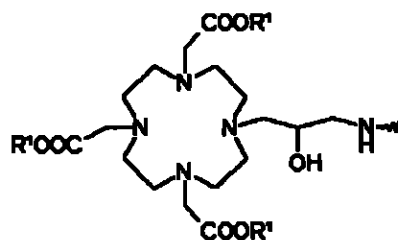
(VIc)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad, o de la fórmula general VIIc



(VIIc)

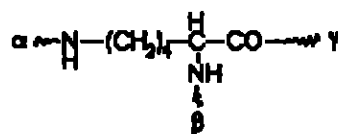
donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad y U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, donde ω significa el sitio de unión con $-CO-$ o de la fórmula general VIIIc



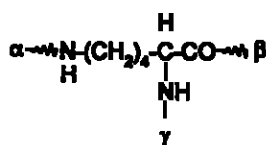
(VIIIc)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad, y pueden existir opcionalmente grupos ácidos libres presentes opcionalmente en el radical K como sales orgánicas y/o inorgánicas de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos, G representa, para el caso de que K signifique los complejos metálicos IIc a VIIc, un radical al menos trifuncionalizado seleccionado de los siguientes radicales a) a j)

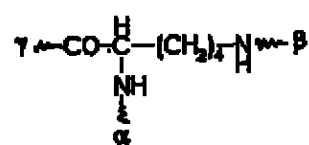
(a1)



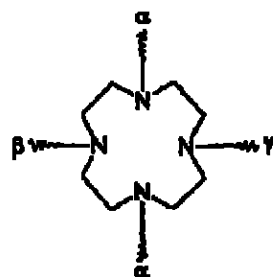
(a2)



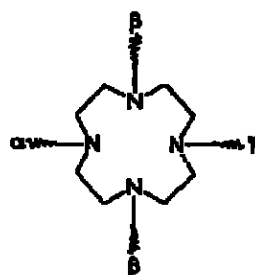
(b)



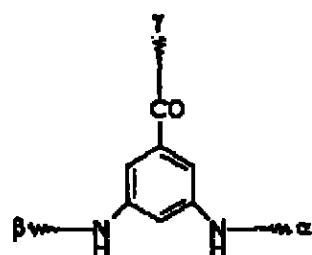
(c)



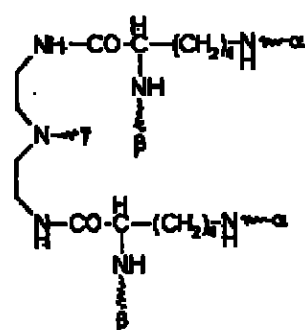
(d)



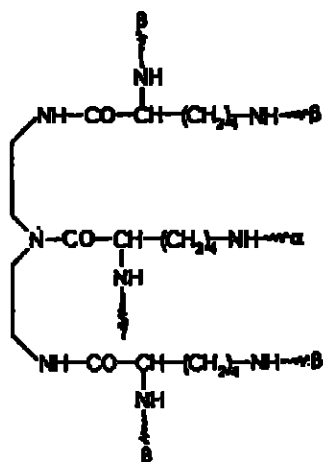
(e)



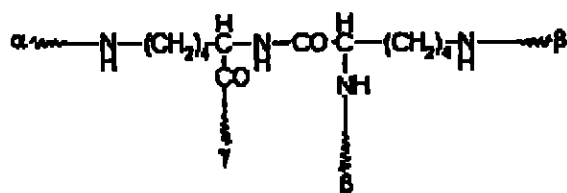
(f)



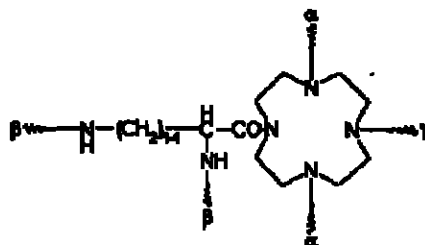
(g)



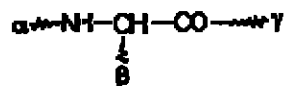
(h)



(i)



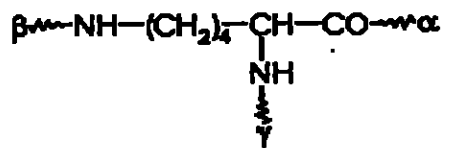
(j)



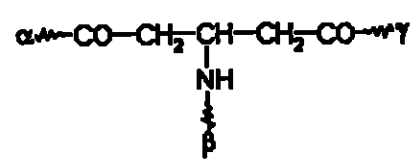
y

G representa, para el caso de que K signifique el complejo metálico VIIIc, un radical al menos trifuncionalizado seleccionado de k) o l),

(k)



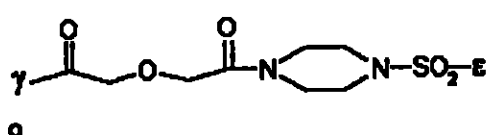
(l)



donde α significa el sitio de unión de G con el complejo K, β significa el sitio de unión de G con el radical Y y γ representa el sitio de unión de G con el radical Z

Y significa $-\text{CH}_2-$, $\delta - (\text{CH}_2)_{(1-5)} \text{CO} - \beta$, $\delta - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CO} - \beta$ o $\delta - \text{CH}(\text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}) - \text{CHOH} - \text{CHOH} - \text{CO} - \beta$, donde δ representa el sitio de unión con el radical carbohidrato R y β es el sitio de unión con el radical G

Z es



donde γ representa el sitio de unión de Z con el radical G y ϵ significa el sitio de unión de Z con el radical

cal perfluorado R^F y

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

p^1 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 unión de Z con el radical G y ϵ significa el sitio de unión de Z con el radical perfluorado R^F y/o Y significa $\delta-CH_2CO-\beta$, donde δ representa el sitio de unión con el radical carbohidrato R y β representa el si-

tio de unión 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 -CH₂- o -C₆H₄-O-CH₂-ω, donde ω es el sitio de unión 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(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-N-[1-O-α-D-carbonilmetil-manopiranosal-L-lisin-[1-(4-perfluorocetilsulfonil)-piperazin]-amida.

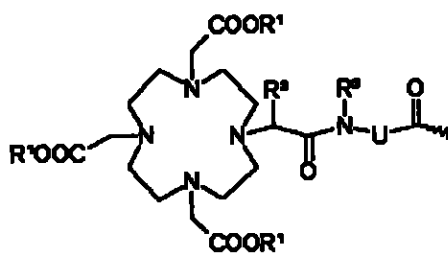
37. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque como complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se utilizan los compuestos con radicales polares de la fórmula general Id



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,



(IIId)

donde

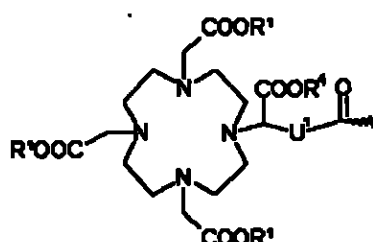
R^1 significa un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números de orden 23-29, 42-46 ó 58-70,

con la condición de que al menos dos R^1 sean equivalentes 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

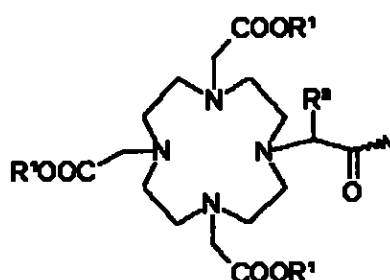
U es $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fenileno, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ o un grupo alquileno C_1-C_{12} o un grupo $C_7-C_{12}-C_6H_4-O-$ opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno,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

o de la fórmula general IIIId



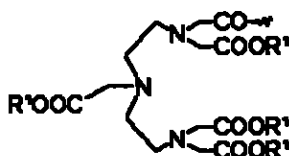
(IIIId)

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 unión con $-CO-$ o de la fórmula general IVd

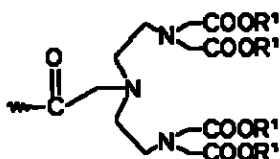


donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado con anterioridad

o de la fórmula general VdA o VdB



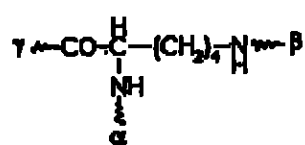
(VdA)



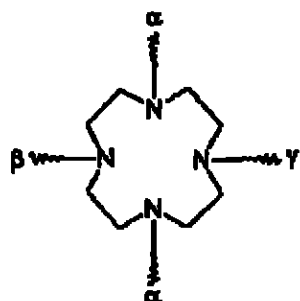
(VdB)

donde R^1 tiene el significado mencionado con anterioridad,

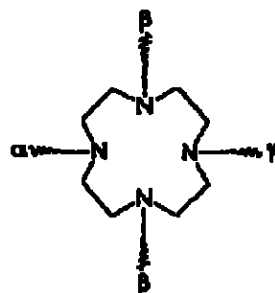
(b)



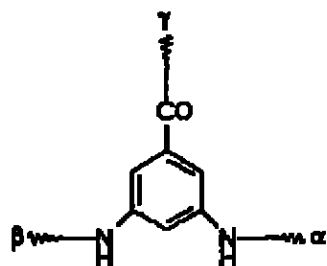
(c)



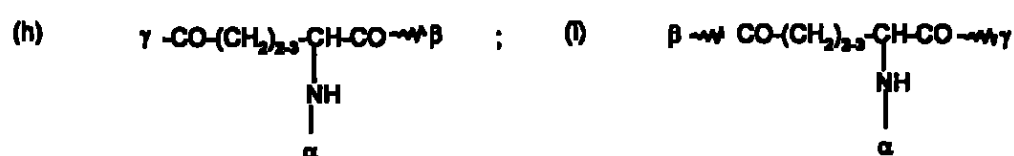
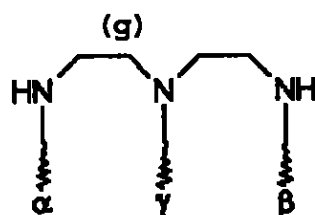
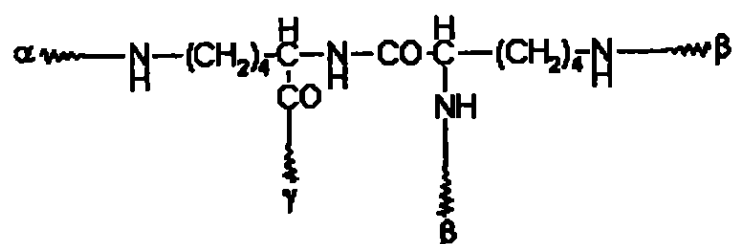
(d)



(e)



(f)



donde α significa el sitio de unión de G con el complejo K, β es el sitio de unión de G con el radical R y γ representa el sitio de unión de G con el radical Z

Z es



donde γ representa el sitio de unión de Z con el radical G y ϵ significa el sitio de unión de Z con el radical perfluorado R_f

R representa un radical polar seleccionado de los complejos K de las fórmulas generales IIId 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 lineal o ramificada, saturada o no saturada, con 2-30 átomos de C unida a través de -CO- o SO₂- o un enlace directo con el radical G, 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 opcionalmente pueden estar sustituidos por 1-2 grupos OH, 1-2 grupos NH₂, 1-2 grupos -COOH, o 1-2 grupos -SO₃H

u

opcionalmente sustituidos por 1-8 grupos OH, 1-5 grupos -COOH-, 1-2 grupos SO₃H, 1-5 grupos NH₂, 1-5 grupos alcoxi C₁-C₄,

y

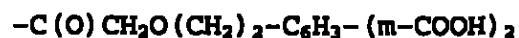
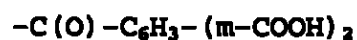
l^1 , m^1 , p^2 son, independientemente entre sí, los números enteros 1 ó 2.

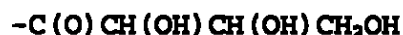
38. Uso de acuerdo con la reivindicación 37, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde K es un complejo metálico de la fórmula general

IIId, IIIId, 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 IIId, IIIId, 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:





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, caracterizado porque se utilizan los compuestos de la fórmula general Id, donde U representa en el complejo metálico K el grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, donde ω es el sitio de unión con $-\text{CO}-$.

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(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-lisin-[1-(4-perfluorocetilsulfonil-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 disueltas 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:



donde R^F representa un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono, L^2 es un ligador y B^2 es un grupo hidrófilo.

47. Uso de acuerdo con la reivindicación 46, caracterizado porque el ligador 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 por 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 alquilo C_1 a C_{20} , que a su vez puede contener uno o varios átomos de O y/o que puede estar

sustituido con grupos $-\text{COO}^-$ 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 $-\text{COO}^-$ o $-\text{SO}_3^-$ adyacentes, un ácido dicarboxílico, un ácido isoftálico, un ácido picolínico, un ácido bencensulfónico, un ácido tetrahidropirandicarboxílico, un ácido 2,6-piridindicarboxílico, un ion de amonio cuaternario, un ácido aminopolicarboxílico, un ácido aminodipoli-etilenglicolsulfónico, un grupo aminopoli-etilenglicol, un grupo $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$, 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 $-\text{OH}$ u $-\text{OCH}_3$.

49. Uso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque como sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo se utilizan conjugados de α -, β - o γ -ciclodextrina y compuestos de la fórmula general XXII:



donde A^2 es una molécula de adamantano, bifenilo o antraceno, L^3 es un ligador y R^{F} es un radical perfluoroalquilo lineal o ramificado con 4 a 30 átomos de carbono; y donde el ligador L^3 es una cadena de carbono 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^{10} , NR^{10}CO , NH , NR^{10} o una piperazina, donde R^{10} es un radi-

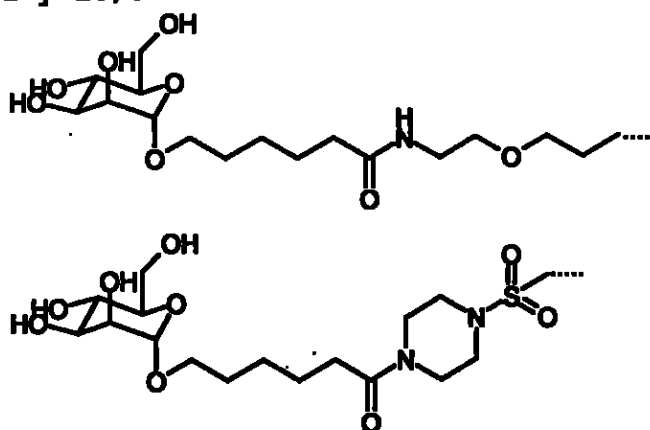
cal alquilo C_1-C_5 .

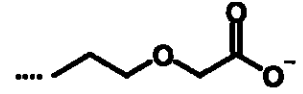
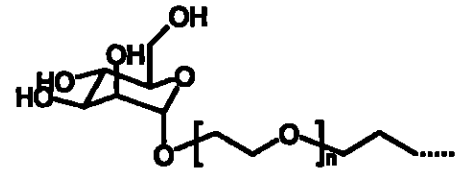
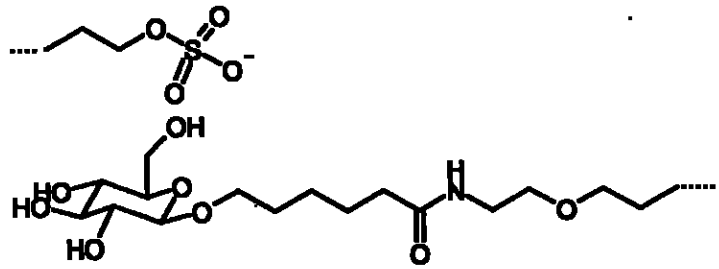
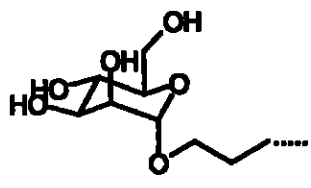
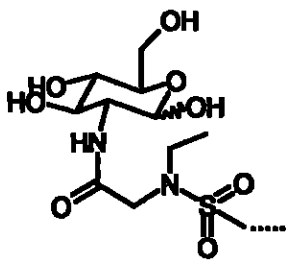
50. Uso de acuerdo con la reivindicación 45, caracterizado porque como sustancias diamagnéticas con contenido de perfluoroalquilo se utilizan aquéllas de la fórmula general XXI:

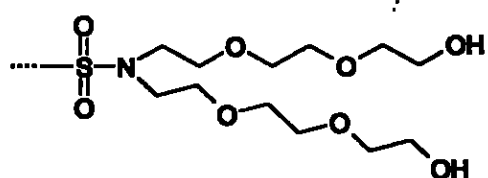
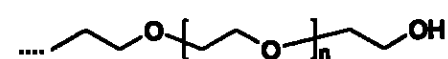
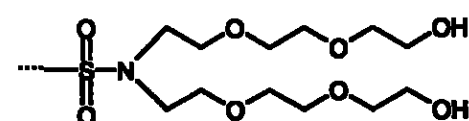
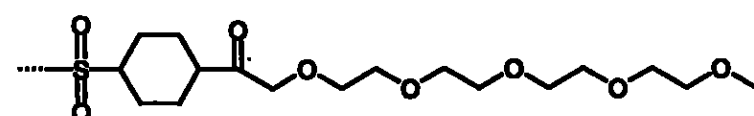
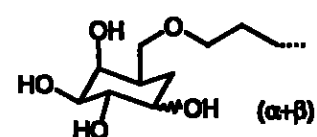
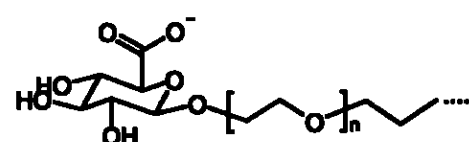
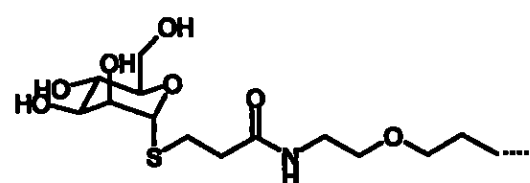
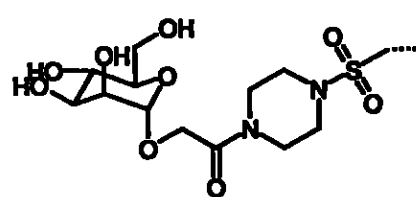


(XXI)

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):







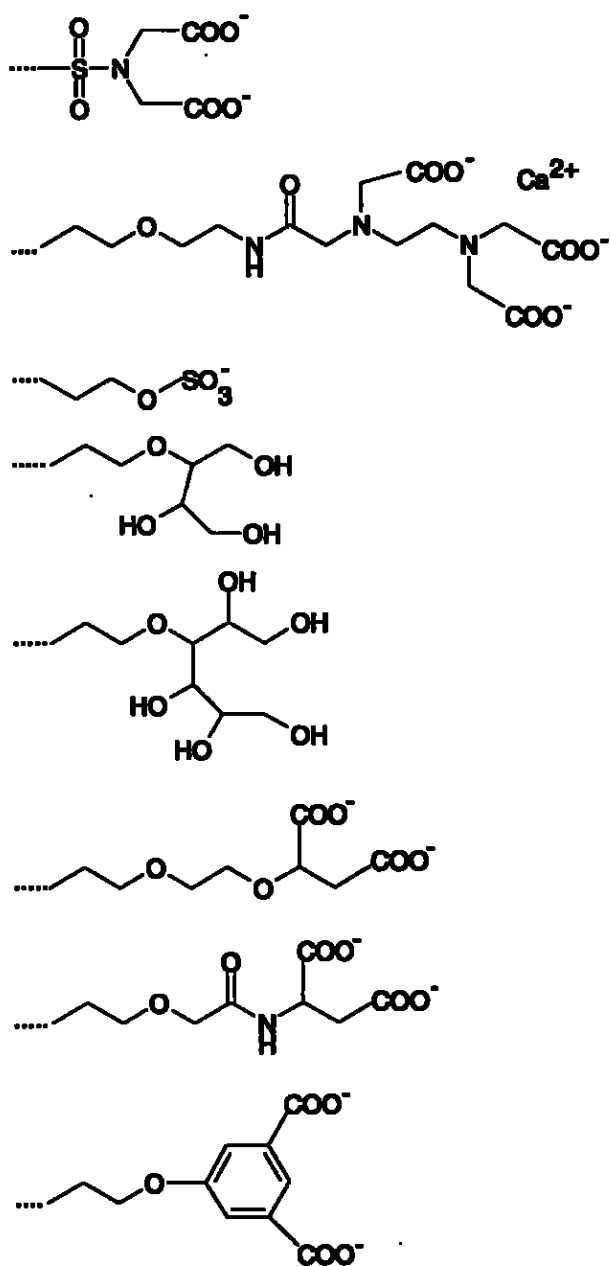


Fig. 1

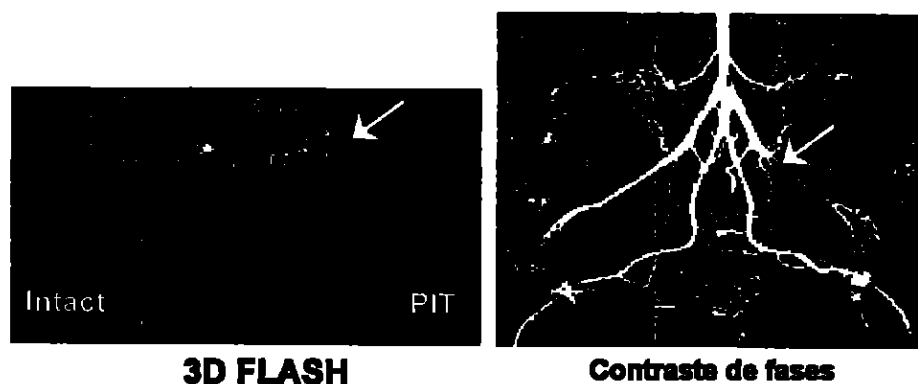


Imagen 1

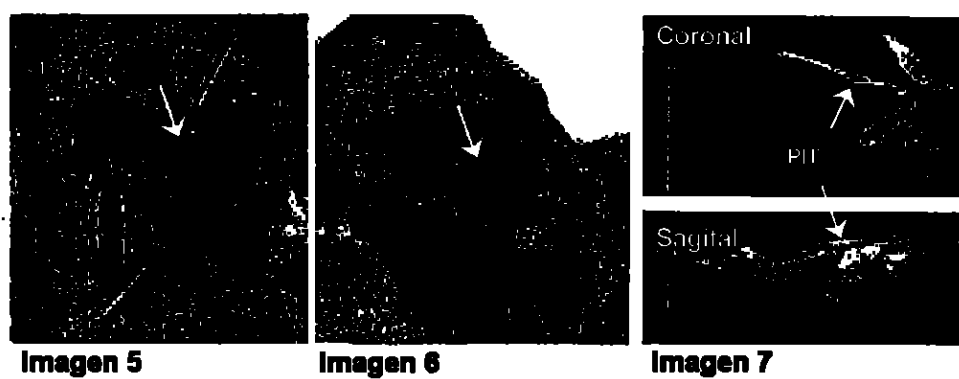
Imagen 2

Fig. 2



Imagen 3

Imagen 4

Fig. 3

PCT-ANTRAG

52307AWOM2

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.07.2003 10:36:54 AM

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	
0-2	Internationales Anmeldedatum	
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	
0-4	Formular - PCT/RO101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.92 (aktualisiert 01.01.2003)
0-5	Antragsersuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	52307AWOM2
I	Bezeichnung der Erfindung	VERWENDUNG VON PERFLUORALKYLHALTIGEN METALLKOMPLEXEN ALS KONTRASTMITTEL IM MR-IMAGING ZUR DARSTELLUNG VON INTRAVASALEN THROMBEN
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	alle Bestimmungsstaaten
II-4	Name	SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
II-5	Anschrift:	Müllerstraße 178 D-13353 Berlin Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
II-8	Telefonnr.	+49-030-46812627
II-9	Telefaxnr.	+49-030-46812058
II-10	e-mail	Norbert.Schwarz@SCHERING.de
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	nur Erfinder
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MISSELWITZ, Bernd
III-1-5	Anschrift:	Metzer Straße 4 D-16548 Glienicke Deutschland

V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT SE SI SK TR und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-3 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-4	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	10 Juli 2002 (10.07.2002)
VI-1-2	Nummer	102 31 799.2
VI-1-3	Staat	DE

PCT-ANTRAG

52307AWOM2

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 03.07.2003 10:38:54 AM

10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	
------	---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No
PCT/EP 03/07274

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K49/08 A61K49/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

SCISEARCH, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 13874 A (SCHERING AG) 21 February 2002 (2002-02-21) the whole document Ansprüche	1-50
Y	YU XIN ET AL: "High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent" MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, vol. 44, no. 6, December 2000 (2000-12), pages 867-872, XP001155744 ISSN: 0740-3194 the whole document	8-10,12, 14-20, 30-34, 37-42, 45-50

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 March 2004

Date of mailing of the international search report

03 03 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hornich, E

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

 Intern: Application No
 PCT/EP 03/07274

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02 13875 A (SCHERING AG) 21 February 2002 (2002-02-21)	37-45
A	the whole document	46-50
A	--- WO 95 33494 A (HEMAGEN PFC) 14 December 1995 (1995-12-14) page 10 -page 11 page 44	45-50
A	--- WO 01 77102 A (DU PONT PHARM CO) 18 October 2001 (2001-10-18) cited in the application 'Summary' paragraph [0001] - paragraph [0027] paragraph [0030] - paragraph [0032] -----	8-50

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims: 8-10, 12, 14-20, 30-34, 37-42, 45-50 (all in part)

Use of perfluoralkyl-containing metal complexes with a basic structure based on diethylenetriamine pentaacetic acid as contrast agents in MR imaging for the representation of intravascular thrombi.

2. Claims: 8-10 (in part), 11, 12 (in part), 13, 14-15 (in part), 16-20 (in part), 21, 22-29, 30-34 (in part), 35, 36, 37-42 (in part), 43, 44, 45-50 (in part)

Use of perfluoralkyl-containing metal complexes with a basic structure based on tetraazacyclododecane as contrast agents in MR imaging for the representation of intravascular thrombi.

3. Claims: 45-48 (in part)

Use of diamagnetic perfluoralkyl-containing substances of the general formula XX as contrast agents in MR imaging for the representation of intravascular thrombi.

4. Claims: 45, 49 (in part)

Use of conjugates of alpha-, beta-, gamma-cyclodextrin and compounds of the general formula XXII as diamagnetic perfluoralkyl-containing substances as contrast agents in MR imaging for the representation of intravascular thrombi.

5. Claims: 45, 50 (in part)

Use of diamagnetic perfluoralkyl-containing substances of the general formula XXI as contrast agents in MR imaging for the representation of intravascular thrombi.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP 03/07274

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0213874	A	21-02-2002	DE 10040380 A1	28-02-2002
			AU 7754901 A	25-02-2002
			BG 107542 A	30-09-2003
			BR 0113188 A	24-06-2003
			CA 2419223 A1	11-02-2003
			CN 1469757 T	21-01-2004
			CZ 20030392 A3	17-09-2003
			WO 0213874 A2	21-02-2002
			EP 1307236 A2	07-05-2003
			HU 0300736 A2	29-09-2003
			JP 2004506025 T	26-02-2004
			NO 20030604 A	11-04-2003
			SK 1572003 A3	07-10-2003
			US 2003072713 A1	17-04-2003
WO 0108712	A	08-02-2001	AU 6306000 A	19-02-2001
			BR 0013171 A	28-05-2002
			CA 2384565 A1	08-02-2001
			CN 1382062 T	27-11-2002
			CZ 20020343 A3	14-08-2002
			EP 1210124 A2	05-06-2002
			HU 0202635 A2	28-11-2002
			JP 2003505519 T	12-02-2003
			JP 2003201258 A	18-07-2003
			NO 20020474 A	27-03-2002
			PL 353336 A1	17-11-2003
			WO 0108712 A2	08-02-2001
			US 2004005274 A1	08-01-2004
			US 6652835 B1	25-11-2003
			ZA 200200624 A	13-06-2003
WO 9816256	A	23-04-1998	AU 4753997 A	11-05-1998
			WO 9816256 A1	23-04-1998
EP 1088558	A	04-04-2001	DE 19940651 A1	17-07-2003
			EP 1088558 A2	04-04-2001
WO 9726017	A	24-07-1997	DE 19603033 A1	24-07-1997
			AT 215386 T	15-04-2002
			AU 716788 B2	09-03-2000
			AU 1597797 A	11-08-1997
			BG 62914 B1	30-11-2000
			BG 102632 A	30-06-1999
			BR 9707053 A	20-07-1999
			CA 2243316 A1	24-07-1997
			CN 1209754 A	03-03-1999
			CZ 9802263 A3	11-11-1998
			DE 59706863 D1	08-05-2002
			DK 874645 T3	01-07-2002
			EE 9800204 A	15-12-1998
			WO 9726017 A2	24-07-1997
			EP 0874645 A2	04-11-1998
			ES 2174215 T3	01-11-2002
			HU 9901295 A2	28-07-1999
			IL 125311 A	10-11-2002
			JP 2000506511 T	30-05-2000
			NO 983287 A	21-09-1998
			NZ 330579 A	28-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/07274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0213875	A	HU 0300769 A2	29-09-2003
		JP 2004506026 T	26-02-2004
		NO 20030649 A	11-04-2003
		SK 1552003 A3	11-09-2003
		US 2002076380 A1	20-06-2002
WO 9533494	A 14-12-1995	US 5571498 A	05-11-1996
		AU 2693195 A	04-01-1996
		WO 9533494 A1	14-12-1995
WO 0177102	A 18-10-2001	AU 5144101 A	23-10-2001
		WO 0177102 A1	18-10-2001
		US 2002004032 A1	10-01-2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL		Referencia Internacional PCT/EP 03/07274
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD		
IPC 7	A61K49/08	A61K49/10
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o la clasificación internacional la IPC		
ÁMBITOS INVESTIGADOS		
Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)		
IPC7	A61K	
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)		
SCISEARCH, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, EPO-Internal, PAJ, WPI Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Denominación del documento, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	WO 02/13874 A (SCHERING AG) 21 de febrero de 2002 (2002-02-01) todo el documento reivindicaciones	1 - 50
Y	YU XIN ET AL.: "High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent" MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE Vol. 44, N° 6, diciembre 2000 (1000 - 12), pp. 887 - 872 XP 001155744 ISSN: 0740-3194 todo el documento	8 - 10, 12, 14 - 20, 30 - 34, 37 - 42, 45 - 60
—//—		
☒ Se pueden escoger otras publicaciones en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
* "A"	Categorías particulares indicadas en publicaciones que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante	"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionen con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa
"B"	documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional	"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva
"L"	publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)	"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista
"O"	publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones	"Z" publicación que es miembro de la misma familia
"P"	publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada	
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 30 de marzo de 2004		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 19 de mayo de 2004
Nombre y Código Postal del ISA European Patent Office, P.B: 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx.: 31651 epo nl, Fax.: (+31-70) 340-3016		Funcionario Apoderado Hornich, E

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 03/07274

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Denominación del documento, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
Y	WO 01/08712 A (LAUFER RANDALL B; AMEDIO JOHN (US); CARAVAN PETER (US); DUMAS STE) 8 de febrero de 2001 (2001-02-08) página 17, renglón 13 – página 18, renglón 20 página 28, renglón 28 – renglón 29 figura 8 página 60, renglón 18 – renglón 22	8 - 10, 12 14 - 20, 30 - 34, 37 - 42, 45 - 50
Y	WO 98/18258 A (BURNHAM INST) 23 de abril de 1998 (1998-04-23)	8 - 10, 12 14 - 20, 30 - 34, 37 - 42, 45 - 50
A	página 3, renglón 14 – renglón 28 página 5, renglón 15 – renglón 25	
X	EP 1 088 558 A (SCHERING AG) 4 de abril de 2001 (2001-04-04) todo el documento	8 - 50
X	WO 97/28017 A (SCHERING AG) 24 de julio de 1997 (1997-07-24) mencionada en la solicitud	8 - 11, 45
A	página 3 – página 8 página 131, párrafo 3 reivindicaciones	46 - 50
X	WO 99/01181 A (SCHERING AG) 14 de enero de 1999 (1999-01-14) mencionada en la solicitud	12 - 21, 45
A	página 3 – página 18 página 8, renglones 30, 31 ejemplos 1G, 34	46 - 50
X	US 6 019 959 A (EBERT WOLFGANG ET AL.) 1 de febrero de 2000 (2000-02-01)	12 - 21, 45
A	columna 2, renglón 37 – columna 4 – renglón 37 ejemplos 31, 34 reivindicaciones	46 - 50
A	WO 00/56723 A (SCHERING AG) 28 de septiembre de 2000 (2000-09-28) mencionada en la solicitud	22 - 29
	página 9 – página 15 reivindicaciones	45 - 50
X	WO 02/14309 A (SCHERING AG) 21 de febrero de 2002 (2002-02-21)	30 - 38, 45
A	página 13 – página 21 página 33, párrafo 1 reivindicaciones	46 - 50
X	WO 02/13876 A (SCHERING AG) 21 de febrero de 2002 (2002-02-21)	37 - 45
A	todo el documento	46 - 50
A	WO 95/33494 A1 (HEMAGEN PFC) 14 de diciembre de 1995 (1995-12-14) página 10 – página 11 página 44	46 - 50
A	WO 01/77102 A (DU PONT PHARM CO) 18 de octubre de 2001 (2001-10-18) mencionada en la solicitud "resumen" párrafo [0001] - párrafo [0027] párrafo [0030] - párrafo [0032]	8 - 50

INF RME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Referencia Internacional PCT/EP 03/07274
Campo I Observaciones a las reivindicaciones que se comprobaron como no investigables (continuación del punto 2 de la hoja 1)	
De acuerdo con el artículo 17(2)a), no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para determinadas reivindicaciones por los siguientes motivos: 1. ☒ reivindicaciones N° porque se refieren a objetos por los cuales el Organismo no está obligado a su investigación A pesar de que las reivindicaciones 8 - 50 se refieren a un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal, se llevó a cabo la búsqueda, la que se basó sobre los efectos declarados del compuesto o composición. 2. ☒ reivindicaciones N° 1 - 7 porque se refieren a partes de la solicitud internacional que se corresponden tan poco con los requisitos preestablecidos que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional coherente, en particular: 3. ☐ reivindicaciones N° porque se tratan de reivindicaciones secundarias que no están redactadas de acuerdo con los ítem 2 y 3 de la regla 6.4(a).	
Campo II Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del punto 3 de la hoja 1)	
El Organismo de Búsqueda Internacional comprobó que esta solicitud internacional comprende varias invenciones, a saber:: Ver hoja suplementaria 1. ☒ dado que el solicitante abonó en término las tasas de búsqueda adicionales, este Informe de búsqueda internacional se extiende a todas las reivindicaciones investigables. 2. ☐ dado que se pudieron llevar a cabo sin mayor esfuerzo las búsquedas para todas las reivindicaciones investigables, lo que hubiera justificado una tasa de búsqueda adicional, el Organismo no solicitó el pago de tal tasa. 3. ☐ dado que el solicitante abonó en término solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales requeridas, este Informe de Búsqueda Internacional se extiende solo a las reivindicaciones para las cuales se abonó tales tasas, en particular, a las reivindicaciones N° 4. ☐ El solicitante no abonó en término las tasas de búsqueda adicionales requeridas. El Informe de Búsqueda Internacional se limita por ello a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está vertida en las siguientes reivindicaciones: Observaciones acerca de una oposición ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron abonadas con oposición ☒ Las tasas de búsqueda adicionales fueron abonadas sin oposición	

El Organismo de Búsqueda Internacional determinó que esta solicitud internacional contiene invenciones (grupos de) múltiples

1. Reivindicaciones 8 - 10, 12, 14 - 20, 30 - 34, 37 - 42, 45 - 50

Empleo de complejos metálicos que contienen perfluoralquilos con una estructura basada sobre ácido dietilentiainopentaacético como medios de contraste en MR-imaging para la representación de trombos intravasculares

2. Reivindicaciones 8 - 10 (parcialmente), 11, 12 (parcialmente), 13, 14 - 16 (parcialmente), 18 - 20 (parcialmente), 22 - 29, 30- 34 (parcialmente), 35, 36, 37 - 42 (parcialmente), 43, 44, 45 - 50 (parcialmente)

Empleo de complejos metálicos que contienen perfluoralquilos con una estructura basada sobre tetraazaciclododecano como medios de contraste en MR-imaging para la representación de trombos intravasculares

3. Reivindicaciones 45 - 48 (parcialmente)

Empleo de sustancias que contienen perfluoralquilos diamagnéticos y que responden a la fórmula general XX como medios de contraste en MR-imaging para la representación de trombos intravasculares

4. Reivindicaciones 45, 49 (parcialmente)

Empleo de conjugados de alfa-, beta- y gammaciclodextrina y de compuestos que responden a la fórmula general XXII como perfluoralquilos diamagnéticos, como medios de contraste en MR-imaging para la representación de trombos intravasculares

3. Reivindicaciones 45, 50 (parcialmente)

Empleo de sustancias que contienen perfluoralquilos diamagnéticos y que responden a la fórmula XXI como medios de contraste en MR-imaging para la representación de trombos intravasculares

Reivindicaciones: 7

Las presentes reivindicaciones 1 - 7 se refieren al empleo de complejos metálicos que contienen perfluoralquilos y definidos, además, por una concentración de formación micelar específica, un diámetro hidrodinámico micelar específico y una relaxividad protónica específica en el plasma, como medios de contraste en MR-imaging para la representación de trombos intravasculares

En el contexto mencionado, el empleo de tales parámetros solo puede aparecer como una falta de claridad (artículo PCT 7). A este respecto, no es posible comparar los parámetros seleccionados por el solicitante con la revelación del estado de la técnica. Esta falta de claridad es tal que no es posible llevar a cabo una búsqueda coherente.

Se notifica al solicitante que las reivindicaciones relacionadas con invenciones con respecto a las cuales no se confeccionó un informe de búsqueda internacional no pueden generalmente ser temas de un examen preliminar internacional (regla PCT 88.1(e)). En este carácter de Organismo de Búsqueda Internacional, la EPO no lleva generalmente a cabo un examen preliminar de temas que no fueron investigados. Esto es válido tanto en casos en que las reivindicaciones fueron modificadas luego de la recepción del informe de búsqueda internacional (artículo PCT 19) como en casos en que el solicitante suministra nuevas reivindicaciones en el curso del procedimiento según el capítulo PCT II.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°

PCT/EP 03/07274

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 02/13874 A	21-02-2002	DE	10040380 A1	28-02-2002
		AU	7754901 A	25-02-2002
		BG	107542 A	30-09-2003
		BR	0113188 A	24-08-2003
		CA	2418223 A1	11-02-2003
		CN	1469757 T	21-01-2004
		CZ	20030392 A3	17-09-2003
		WO	0213874 A2	21-02-2002
		EP	1307236 A2	07-05-2003
		HU	0300736 A2	29-09-2003
		JP	2004508025 T	28-02-2004
		NO	20030804 A	11-04-2003
		SK	1572003 A3	07-10-2003
		US	2003072713 A1	17-04-2003
WO 01/08712 A	08-02-2001	AU	8386000 A	19-02-2001
		BR	0013171 A	28-05-2002
		CA	2384565 A1	08-02-2001
		CN	1382062 T	27-11-2002
		CZ	20020343 A	14-08-2002
		EP	1210124 A2	05-08-2002
		HU	0202635 A2	28-11-2002
		JP	2003505519 T	12-02-2003
		JP	2003201258 A	18-07-2003
		NO	20020474 A	27-03-2002
		PL	353336 A1	17-11-2003
		WO	0108712 A2	08-02-2001
		US	2004005274 A1	08-01-2004-12-09 25-
		US	8852835 B1	11-2003
		ZA	200200624 A	13-08-2003
WO 98/16256 A	23-04-1998	AU	4753997 A	11-05-1998
		WO	9816256 A1	23-04-1998
EP 1088558 A	04-04-2001	DE	19948651 A1	17/07/2003
		EP	1088558 A2	04-04-2001
WO 97/26017 A	24-07-1997	DE	19803033 A1	24-07-1997
		AT	215386 T	15-04-2002
		AU	716788 B2	09-03-2000
		AU	1597797 A	11-08-1997
		BG	62914 B1	30-11-2000
		BG	102632 A	30-08-1999
		BR	9707053 A	20-07-1999
		CA	2243316 A1	24-07-1997
		CN	1209754 A	03-03-1999
		CZ	9802263 A3	11-11-1998
		DE	59706863 D1	08-05-2002
		DK	874845 T3	01-07-2002
		EE	9800204 A	15-12-1998
		WO	9726017 A2	24-07-1997
		EP	0874845 A2	04-11-1998
		ES	2174215 T3	01-11-2002
		HU	990295 A2	28-07-1999
		IL	125311 A	10-11-2002
		JP	2000506511 T	30-05-2002
		NO	983287 A	21-09-1998
		NZ	330579 A	28-01-2000
		PL	3279312 A1	04-01-1999
		PT	874845 T	30-09-2002

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°

PCT/EP 03/07274

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 97/26017 A		SK	99098 A3	02-12-1998
		TW	542841 B	21-07-2003
		US	20032323012 A1	18-12-2003
		US	6468502 B1	22-10-2002
		ZA	9700419 A	30-07-1997
WO 99/01161 A	14-01-1999	DE	19729013 A1	04-02-1999
		AT	249246 T	15-09-2003
		AU	9823698 A	25-01-1999
		DE	59809579 D1	16-10-2003
		DK	993306 T3	03-11-2003
		WO	9901161 A1	14-01-1999
		EP	0993306 A1	19-04-2000
		JP	2002507977 T	12-03-2002
		PT	993306 T	28-11-2003
		TW	510903 B	21-11-2002
		ZA	9805895 A	16-04-1999
US 6019959 A	01-02-2000	NINGUNO		
WO 00/56723 A	28-09-2000	DE	19914101 C1	12-10-2000
		AU	3289800 A	09-10-2000
		CA	2362703 A1	28-09-2000
		CN	1344282 T	10-04-2002
		WO	0056723 A1	28-09-2000
		EP	1163231 A1	19-12-2001
		HU	0200475 A2	29-05-2002
		JP	2002540105 T	28-11-2002
		NO	20014585 A	21-11-2001
		NZ	513907 A	28-09-2001
		US	6461587 B1	08-10-2002
		ZA	200108575 A	20-01-2003
WO 01/14309 A	21-02-2002	DE	10040381 C1	06-08-2002
		AU	8972901 A	25-02-2002
		BG	107540 A	28-11-2003
		BR	0113182 A	15-07-2003
		CA	2418790 A1	07-02-2003
		CN	1468234 T	14-01-2004-12-09
		CZ	20030340 A3	17-09-2003
		WO	0214309 A1	21-02-2002
		EP	1307448 A1	07-05-2003
		HU	0300744 A2	29-09-2003
		NO	20030648 A	11-04-2003
		SK	1542003 A3	07-10-2003
		US	2002076379 A1	20-08-2002
WO 02/13875 A	21-02-2002	DE	10040858 A1	28-03-2002
		AU	7977701 A	25-02-2002
		BG	107541 A	30-01-2004
		BR	0113187 A	01-07-2003
		CA	2418259 A1	21-02-2002
		CN	1468113 T	14-01-2004-12-09
		CZ	20030341 A3	14-05-2003
		WO	0213875 A2	21-02-2002
		EP	1307237 A2	07-05-2003
		HU	0300769 A2	29-09-2003
		JP	2004508028 T	26-02-2004
		NO	20030649 A	11-04-2003
		SK	1552003 A3	11-09-2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional Nº

PCT/EP 03/07274

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO 02/13875 A		US	2002076380	A1	20-06-2002
WO 95/33494 A	14-12-1995	US	5571498	A	05-11-1996
		AU	2893195	A	04-01-1996
		WO	9533494	A1	14-01-1995
WO 01/77102 A	18-10-2001	AU	5144101	A	23-10-2001
		WO	0177102	A1	18-10-2001
		US	2002004032	A1	10-01-2002

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT GEBIET DES PATENTWESENS

149 36 46612008

5.12/03

PCT INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Abkürzungen des Anmelders oder Anwalts 62907AWOM2		WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEAS16)	
Internationale Abkürzungen PCT/EP 0307274	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 06.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10.07.2002	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K4808			
Anmelder SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT			
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 8 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 Bescheids - II ☐ Priorität - III ☒ Keine Erteilung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit - IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung - V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 68.2 a)ii) 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 12.12.2003		Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.11.2004	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80596 München Tel. +49 89 2369 - 0 Fax: +49 89 2369 - 4466		Berechtigter Bediensteter Hornich, E Tel. +49 89 2369-6721 	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Abtatszeichen PCT/EP 03/07274

1. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):

Beschreibung, Seiten

1-42 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-50 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Zeichnungen, Blätter

1-3 in der ursprünglich eingereichten 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 computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter 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 computerisierter Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgeführt:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07274

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. Eventuelle zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung,
☒ Ansprüche Nr. 1-7; 1-50 (im Hinblick auf die industrielle Anwendbarkeit)

Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1-50 (im Hinblick auf die industrielle Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (genaue Angaben):

siehe Beiblatt

- ☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-7 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (genaue Angaben):

siehe Beiblatt

- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 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 Verwaltungsanweisungen vorgeschriebenen Standard entspricht:

- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
☐ Die computerisierbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:

- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.

**INTERNATIONALER VRLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/07274**

- ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

☒ erfüllt ist.☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

☐ alle Teile.☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung
Neuheit (N)



Ja: Ansprüche 8-50

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 8-50

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Ja: Ansprüche: siehe Beiblatt

Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIHLATT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP 03/07274****SEKTION III**

Ansprüche 1-7 beziehen sich auf die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen, die weiters durch eine bestimmte Mizellbildungskonzentration, einen bestimmten hydrodynamischen Mizelldurchmesser und eine bestimmte Protonen-Relaxivität im Plasma definiert sind, als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von intravasalen Thromben.

Die gewählten Parameter sind unklar im Sinne von Art. 6 PCT, da ein Vergleich mit dem Stand der Technik nicht möglich erscheint.

2. Die Ansprüche 1-50 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 87.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

SEKTION IV

3. Die Erfordernisse von R. 13 PCT betreffend die Einheitlichkeit der Erfindung sind erfüllt.

SEKTION V4. Referenzen:

D1: WO 02/13874

D2: EP 1 088 558

D3: WO 97/26017

D4: WO 99/01161

D5: US 6019959

D6: WO 00/56723

D7: WO 02/14309

D8: WO 02/13875

D9: WO 95/33494

D10: WO 01/77102

D11: YU XIN ET AL: 'High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent'

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIHLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07274

MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, Bd. 44, Nr. 6, Dezember 2000
(2000-12), Seiten 867-872, ISSN: 0740-3184.

D12: WO 01/08712

D13: WO 98/16256

5. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf die Verwendung von perfluoralkylhaltigen Metallkomplexen mit Grundstruktur basierend auf Diäthylentriamin-pentaessigsäure bzw. Tetraazacyclododecan zur Herstellung von Kontrastmitteln für das MR-Imaging zur Darstellung von intravasalen Thromben. Galenische Formulierungen enthaltend die obengenannten Komplexe (Anspruch 45) können weiters diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen der allgemeinen Formel XX (Ansprüche 46-48), Konjugate aus α -, β -, γ -Cyclodextrin und Verbindungen der allgemeinen Formel XXII als diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen (Anspruch 49) oder diamagnetische perfluoralkylhaltige Substanzen der allgemeinen Formel XXI (Anspruch 50) enthalten.

Keines der verfügbaren Dokumente des Stands der Technik scheint die Verwendung der erfindungsgemäßen Metallkomplexe zur Herstellung eines Kontrastmittels (auch in Kombination mit diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen, siehe Ansprüche 45-50) zur Verwendung zum MR-Imaging zur Darstellung von *intravasalen Thromben* zu beschreiben (D1-D8).

Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 8-50 erscheint daher *neu*.

6. Erfindungstätigkeit (Art. 33(3) PCT)

6.1 Dokument D1 beschreibt die Verwendung der mit den Verbindungen der vorliegenden Anmeldung identen Verbindungen als Kontrastmittel im MR-Imaging zur Darstellung von u.a. *Plaques*.

D2 bis D6, D7 und D8 beschreiben perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit Grundstruktur basierend auf Diäthylentriamin-pentaessigsäure bzw. Tetraazacyclododecan, die den Metallkomplexen der vorliegenden Anmeldung entsprechen. Die Diagnostika, die in D1 und D2 beschrieben werden, enthalten weiters die diamagnetischen perfluoralkylhaltigen Substanzen, die in den Ansprüchen

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEBLATT**

Internationales Abkürzungen PCT/EP 03/07274

45-50 definiert sind.

Die Metallkomplexe werden verwendet zur Kernmagnetischen Resonanz zur Darstellung von *blood pool* (D2), 'zur Darstellung von Blutgefäßen mit geeigneten Techniken' (D3), für die *Angiographie* (D4, D5, D7 und D8).

D6 beschreibt die Verwendung der erfindungsgemäßen Tetraazacyclododecan-Komplexe in der Diagnostik. Weiters beschreibt D10 die Verwendung von Metallkomplexen mit einer Grundstruktur, die den Verbindungen der vorliegenden Anmeldung entspricht (Tetraazacyclododecan), als Kontrastmittel zur Kernmagnetischen Resonanz zur Diagnose von u.a. *Thromben*.

6.2 Aus D1 bis D8 ist die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Kernresonanz und auch zur Darstellung von Blutgefäßen bzw. Angiographie also bereits bekannt.

D10 beschreibt die Verwendung strukturell sehr naheliegender Verbindungen zur Darstellung von Thrombose.

Aus den aus D1 bis D5, D7 und D8 bereits bekannten Anwendungen der Metallkomplexe der vorliegenden Erfindung, vor allem in Kombination mit der Lehre aus D10, wäre für den Fachmann die Eignung für die Darstellung von intravasalen Thromben ableitbar.

6.3 Es wird außerdem auf die folgenden Offenbarungen hingewiesen:

D9 beschreibt die Verwendung von organischen Perfluor-Verbindungen in Kombination mit paramagnetischen Metallkomplexen zur Verstärkung von Magnetresonanz (Angiographie).

Weiters sei noch hingewiesen auf die Dokumente D11, D12 und D13. Die genannten Dokumente beschreiben die Verwendung von Metallkomplexen mit einer Grundstruktur, die auf ~~Diethylenetriaminpentaessigsäure~~ basiert (Gd-DTPA-Komplexe) als Kontrastmittel zur Darstellung von u.a. Thromben.

Prinzipiell ist also die Möglichkeit des MR-Imaging zur Darstellung von Thromben mit Verbindungen dieser Strukturen bekannt. Die Tatsache, daß nun festgestellt wurde, daß Plaques und Thromben voneinander unterscheidbar sind, beinhaltet aber im Hinblick auf die oben genannten Dokumente, vor allem D1, keinen erfinderischen Schritt.

6.4 Der Gegenstand der Ansprüche 8-50 kann daher *nicht als erfinderisch* angesehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/07274

7. Industrielle Anwendbarkeit (Art. 33(4) PCT)

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-50 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

187
137

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y regla 70 PCT)

Referencia del Solicitante o Agente 52307AMOM2	PROCEDER Ver notificación sobre envío del Informe de Examen Preliminar Internacional (formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 03/07374	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 05.07.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 10.07.2002
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP A61K49/08		
Solicitante SCHERING AKTIEGESELLSCHAFT		

1. Este Informe de Examen Preliminar Internacional fue confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional y, según el artículo 36, es enviado al solicitante.

2. Este INFORME comprende, en total, 8 hojas, incluida esta carátula.

☐ Además, este Informe posee ANEXOS; estos se tratan de hojas con descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe, y/u hojas con correcciones llevadas a cabo ante este organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).

Estos anexos comprenden en total hojas.

3. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

I ☒ Fundamentos del Informe

II ☐ Prioridad

III ☒ Ninguna elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

IV ☒ Uniformidad insatisfactoria de la invención.

V ☒ Determinación fundada según la regla 68.2 a)ii), desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; antecedentes y aclaraciones para apoyar esta determinación.

VI ☐ Antecedentes definidos citados.

VII ☐ Falencias definidas de la Solicitud Internacional.

VIII ☐ Observaciones definidas a la solicitud Internacional.

Fecha de presentación de la solicitud 12.12.2003	Fecha de confección de este Informe 22.11.2004
Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Europäisches Patentamt D-80298 Munich Tel. +49 89 23699-0, Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 23699-4465	Funcionario Apoderado Hornich, E Tel: +49 89 23699-8721

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/07274

1. Fundamentos del Informe

1. Desde el punto de vista de los componentes de la Solicitud Internacional (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan porque no contienen modificaciones (reglas 70.16 y 70.17))*:-

Descripción, páginas

- 1 - 42 en el texto presentado originalmente.

Reivindicaciones, N°

- 1 - 50 en el texto presentado originalmente.

Ilustraciones, figuras, N°

- 1 - 3 en el texto presentado originalmente.

2. Desde el punto de vista del idioma: todos los componentes mencionados anteriormente estaban a disposición del organismo en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional o fueron presentados en la misma en tanto bajo este punto no se indique otra cosa.

Los componentes estaban disponibles para el organismo en el idioma: o fueron presentados en este idioma; aquí se trata de:

- ☐ el idioma de la traducción que fue presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según regla 23.1 b)).
- ☐ el idioma de publicación de la solicitud internacional (según regla 48.3 b)).
- ☐ el idioma de la traducción presentada a los efectos del Examen Preliminar Internacional (según regla 55.2 y/o 55.3).
3. Desde el punto de vista de la secuencia de nucleótidos y/o de aminoácidos revelada en la solicitud internacional, el Examen Preliminar Internacional fue llevado a cabo basado sobre el protocolo de secuencias, el que:
- ☐ está contenido por escrito en la solicitud internacional.
- ☐ fue presentado en forma legible por computadora junto con la solicitud internacional.
- ☐ fue presentado posteriormente en forma escrita ante el organismo.
- ☐ fue presentado posteriormente en forma legible por computadora ante el organismo.
- ☐ se presentó la declaración de que el protocolo de secuencias presentado posteriormente por escrito no excede el contenido revelado en la solicitud internacional en el momento de la presentación.
- ☐ la declaración de que las informaciones vertidas en forma legible por computadora se corresponden con el protocolo de secuencias escrito.

4. Como consecuencia de las modificaciones caducó la siguiente documentación:

☐ Descripción, páginas:

☐ Reivindicaciones: N°:

☐ Ilustraciones, páginas:

Formulario PCT/IPEA/409 (enero 2004)

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Referencia Internacional: PCT/EP 03/07274

5. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)).

(Con respecto de las hojas de reemplazo que contienen tales modificaciones, estas deben ser indicadas en el punto 1 y deben ser adjuntadas a este informe).

6. Otras observaciones adicionales, si es necesario:

III No determinación de opinión con respecto a la novedad, actividad Inventiva y aplicabilidad Industrial

- 1- Las cuestiones acerca de si la presente invención aparenta ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es de aplicabilidad Industrial no fue examinada con respecto a:

- ☐ la Solicitud Internacional completa
- ☒ las reivindicaciones N° 1 – 7; 1 – 50 (con respecto a la aplicabilidad Industrial)

fundamento:

- ☒ la solicitud mencionada o las reivindicaciones mencionadas N° 1 – 50 (con respecto a la aplicabilidad Industrial) se refieren al siguiente contenido que no requiere un Examen Preliminar Internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*indicar abajo los elementos en particular*) o las reivindicaciones N° 1 – 7 mencionadas arriba son tan poco claras que no se pudo arribar a una opinión coherente.
- ☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones N° mencionadas están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede formar una opinión coherente.
- ☒ no se confeccionó ningún Informe de Búsqueda Internacional para las reivindicaciones N° mencionadas arriba

2. no se puede llevar a cabo un Examen Preliminar Internacional debido a anomalías en la lista de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos para cumplir con el standard provisto en el anexo C de las Instrucciones administrativas:

- ☐ el formulario escrito no está provisto o no cumple con el standard.
- ☐ el formulario legible por computadora no está provisto o no cumple con el standard.

IV. Escasa uniformidad de la invención

1. Ante la intimación de limitar las reivindicaciones o pagar las tasas adicionales, el solicitante:

- ☐ limitó las reivindicaciones
- ☐ pagó las tasas adicionales
- ☐ pagó las tasas adicionales con objeción
- ☐ no limitó las reivindicaciones ni pagó las tasas adicionales

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Referencia Internacional: PCT/EP 03/07274

2. ☐ El organismo comprobó que no se cumple el requerimiento de uniformidad de la invención y resolvió, de acuerdo con la regla 68.1, no intimar al solicitante a la limitación de las reivindicaciones o al pago de las tasas adicionales.
3. El organismo interpreta que, de acuerdo las reglas 13.1, 13.2 y 13.3, el requerimiento de uniformidad de la invención:
- ☒ se cumplió
- ☐ no se cumplió por los siguientes motivos:
4. En consecuencia, para la confección de este informe se llevó a cabo un Examen Preliminar Internacional para las siguientes partes de la solicitud internacional:
- ☐ todas las partes
- ☐ la parte que se refiere a las reivindicaciones N°
- V. Determinación fundada según la regla 35.2, desde el punto de vista de la novedad, de la actividad inventiva y de la aplicabilidad industrial; documentación y aclaraciones que apoyan esta determinación

1. Determinación

Novedad (N)	Si: reivindicaciones	8 - 50
	No: reivindicaciones	
Actividad inventiva (IS)	Si: reivindicaciones	8 - 50
	No: reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: reivindicaciones	ver hoja adjunta
	No: reivindicaciones	

2. Documentación y aclaraciones

Ver hoja adjunta

•

277
191

SECCIÓN III

1. Las reivindicaciones 1 – 7 se refieren al empleo de complejos metálicos que contienen perfluoralquilos y que, además, están definidos por una concentración de formación de micelas, por un diámetro hidrodinámico de micela determinado y por una relaxividad de protones en plasma, como medio de contraste para MR-Imaging en la representación de trombosis intravasculares.
2. Las reivindicaciones 1 – 50 se refieren a un objeto que, según el criterio de este organismo, caen bajo la regla PCT 87.1(iv). Por ello, no se confecciona ningún peritaje acerca de la aplicabilidad industrial del objeto (artículo PCT 34(4)a)(i)).

SECCIÓN IV

3. Se cumplen los requisitos de la regla PCT 13 con respecto a la uniformidad de la invención.

SECCIÓN V

4. Referencias:

- D1: WO 02/13874
D2: EP 1 088 558
D3: WO 97/28017
D4: WO 98/01181
D5: US 6019959
D6: WO 00/56723
D7: WO 02/14309
D8: WO 02/13875
D9: WO 95/33494
D10: WO 01/77102
D11: YU XIN ET AL.: "High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent"
MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, Bd. 44, N° 6, diciembre de 2000
(2000-12), pp. 887 – 872; ISSN: 0740-3194
D12: WO 01/08712
D13: WO 98/16258

5. Novedad (Art. PCT 33(2))

La presente solicitud se refiere al empleo de complejos metálicos que contienen perfluoralquilos y poseen una estructura basada sobre ácido *dietilentríaminopentaacético* o *tetrazacíclohexano* en la elaboración de medios de contraste en MR-Imaging para la representación de trombosis intravasculares. Las formulaciones galénicas que contienen los complejos mencionados arriba (reivindicación 45) pueden contener también sustancias diamagnéticas que contienen perfluoralquilos de la fórmula general XX (reivindicaciones 46 – 48), conjugados de α -, β -, γ -ciclodextrina y compuestos de la fórmula general XXII como sustancias diamagnéticas que contienen perfluoralquilos (reivindicación 49) o sustancias diamagnéticas que contienen perfluoralquilos de la fórmula general XXI (reivindicación 50).

Ninguno de los documentos disponibles del estado de la técnica parece describir el empleo de complejos metálicos de acuerdo con la invención en la elaboración de un medio de contraste (también en combinación con sustancias diamagnéticas que contienen perfluoralquilos, ver reivindicaciones 45 – 50) y en MR-Imaging de trombosis intravasculares (D1 – D8).

Por ello, el objeto de las presentes reivindicaciones 8 – 50 parece ser novedoso.

6. Actividad inventiva (Art. PCT 33(3))

- 6.1 El documento D1 describe el empleo de compuestos idénticos a los compuestos de la presente solicitud como medio de contraste en MR-Imaging para la representación de, entre otras, *placas*.

D2 a D6, D7 y D8 describen complejos metálicos que contienen perfluoralquillos, poseen una estructura basada sobre ácido *diétilentriaminopentaacético* o *tetraazaciclododecano* y se corresponden con los complejos metálicos de la presente solicitud. Los medios de diagnóstico que se describen en D1 y D2 contienen también las sustancias diamagnéticas que contienen perfluoralquillos y están definidas en las reivindicaciones 45 – 50.

Los complejos metálicos se utilizan para la resonancia magnética nuclear en la representación de *blood pool* (D2), en la representación de vasos sanguíneos con técnicas adecuadas (D3), en *angiografías* (D4, D5, D7 y D8).

D6 describe el empleo de complejos de *tetraazaciclododecano* de acuerdo con la invención en *medios de diagnóstico*. Además, D10 describe el empleo de complejos metálicos con una estructura básica que se corresponde con la de los compuestos de la presente solicitud (*tetraazaciclododecano*) a modo de medio de contraste para la resonancia magnética en el diagnóstico de, entre otros, *trombosis*.

- 6.2 Por medio de D1 a D6 ya se conoce la aptitud de los compuestos de acuerdo con la invención para la resonancia magnética nuclear y también para la representación de vasos sanguíneos o *angiografías*.

D1 describe el empleo de compuestos estructuralmente muy similares en la representación de *trombosis*.

En los empleos de los complejos metálicos acordes con la presente solicitud ya conocidos por medio de D1 a D5, D7 y D8, sobre todo en combinación con la enseñanza de D10, para el especialista sería posible deducir la aptitud para representación de *trombosis* intravasculares.

- 6.3 Se hace referencia, además, a las siguientes revelaciones:

D6 describe el empleo de compuestos perfluorados orgánicos en combinación con complejos metálicos paramagnéticos destinados al refuerzo de la resonancia magnética (*angiografía*).

Se hace referencia también a los documentos D11, D12 y D13. Los mencionados documentos describen el empleo de complejos metálicos con una estructura basada sobre ácido *diétilentriaminopentaacético* (complejos Gd-DTPA) como medio de contraste en la *trombosis*ción de, entre otros, *trombosis*.

Se conoce entonces, en principio, la posibilidad de MR-Imaging en la representación de *trombosis* con compuestos que poseen tal estructura. El hecho de que se comprobó que *placas* y *trombosis* pueden ser diferenciadas entre sí no implica, desde el punto de vista de los documentos mencionados arriba, sobre todo de D1, ningún paso inventivo.

- 6.4 El objeto de las reivindicaciones 8 – 50 no puede, por ello, ser considerado como inventivo.

7- Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de la pregunta acerca de si los objetos de las presentes reivindicaciones 1 – 50 son de aplicabilidad industrial no existen criterios uniformes en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPA, por ejemplo, no reconoce como de aplicabilidad industrial la presencia de objetos de reivindicaciones orientados a la utilización medicinal de un compuesto; pero se pueden permitir reivindicaciones orientadas a una primera utilización medicinal de un compuesto conocido y al empleo de tal compuesto en la elaboración de medicamentos para un nuevo empleo medicinal.

PATENT COOPERATION TREATY

193

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

Patents

03 Sep 2003

Date of mailing (day/month/year)
28 August 2003 (28.08.03)Applicant's or agent's file reference
52307AWOM2International application No.
PCT/EP03/07274 ✓International publication date (day/month/year)
Not yet published

Applicant

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
05 July 2003 (05.07.03) ✓Priority date (day/month/year)
10 July 2002 (10.07.02)

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
10 July 2002 (10.07.02)	102 31 799.2	DE	12 Augu 2003 (12.08.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 368-7000

Form PCT/IB/304 (July 1999)

Authorized officer

Chantal AUMAITRE

Telephone No. (41-22) 368 8000

006821787

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación concerniente al envío o transmisión del Documento de prioridad

(Instrucciones Administrativas PCT, sección 411)

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Möllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 26 de agosto de 2003 (28.08.03)	
Referencia del solicitante o del agente: 52307AWOM2	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 03/07274	Fecha de presentación (día/mes/año): 05 de julio de 2003 (05.07.03)
Fecha de publicación internacional (día/mes/año): Aún sin publicar	Fecha de prioridad (día/mes/año): 10 de julio de 2002 (10.07.02)
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT	

1. Se notifica al solicitante por medio de la presente de la fecha de recepción (excepto cuando aparecen las letras "NR" en la columna derecha) por la Oficina Internacional del(los) documento(s) que se refieren a la(s) solicitud(es) anterior(es) indicada(s) abajo. En tanto no aparezca un asterisco próximo a la fecha de recepción o las letras "NR" en la columna derecha, el documento de prioridad concerniente ha sido enviado o transmitido a la Oficina Internacional, en cumplimiento de la PCT 17.1(a) o (b).
2. Esta actualiza y reemplaza cualquier notificación anterior concerniente al envío o transmisión de documentos de prioridad.
3. Un asterisco que aparece próximo a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, denota un documento de prioridad enviado o transmitido a la Oficina Internacional pero que no cumple con la regla PCT 17.1(a) o (b). En tal caso, la atención del solicitante se debe dirigir a la regla 17.1(c), que establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.
4. Las letras "NR" que aparecen en la columna derecha denotan un documento de prioridad que no fue recibido por la Oficina Internacional o del que el solicitante no requirió a la Oficina Receptora que lo prepare y transmita a la Oficina Internacional, como establece la regla 17.1(a) o (b), respectivamente. En tal caso, la atención del solicitante se debe dirigir a la regla 17.1(o), que establece que un organismo no designado debe pasar por alto la reivindicación de prioridad antes de dar al solicitante una oportunidad, al entrar en la fase nacional, de suministrar el documento de prioridad en un tiempo límite razonable con las circunstancias.

<u>Fecha de Prioridad</u>	<u>Solicitud de Prioridad</u>	<u>País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT</u>	<u>Fecha de Recepción o del Documento de Prioridad</u>
10 de julio de 2002 (10.07.02)	102 30 799.2	DE	12 de agosto de 2003 (12.08.03)

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Ginebra 20, Suiza	Funcionario autorizado: Chantal AUMAITRE
Faximil N°: (41-22) 338.7080 Formulario PCT/IB/304 (julio 1998)	Teléfono N°: (41-22) 338 84518888 005821767

PATENT COOPERATION TREATY

195

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2b(1))

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Möhlentstrasse 17b
13353 Berlin
Germany

01 Sep 2003

Date of mailing (day/month/year)

28 August 2003 (28.08.03)

IMPORTANT NOTIFICATION

Applicant's or agent's file reference

62507AWO1

International application No.

PCT/EP03/07274 ✓

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Mark(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (designated States)

International filing date

05 July 2003 (05.07.03)

Priority date(s) claimed

19 July 2002 (19.07.02)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau

12 August 2003 (12.08.03)

List of designated Offices

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG

National: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DM, DZ, EC,

EE, EG, FI, FR, GB, GR, GU, HK, HN, HR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,

MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, ME, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SI, SK, SL, SY, TJ, TM,

TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VE, YU, ZA, ZM, ZW

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the information 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:

- ☒ Confirmation by entry into the national filing - see updated Important Information (as of April 2002)
- ☒ Confirmation of proposed designations (if applicable)
- ☐ Requirements concerning priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
8 C, chemin de la Corniche
1211 Geneva 20, Switzerland

Appointed officer:

Christel ALJALATRE

Facsimile No. (41-22) 366-7000

Telephone No. (41-22) 366-3000

Form PCT/IB01 (Page 2/2)

005021700

196

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES

PCT

Notificación de Recepción de
Copia Registrada

(Regla PCT 24.2(a))

De la OFICINA INTERNACIONAL

A:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
Möllerstraße 178
13353 Berlin
Alemania

Fecha de envío (día/mes/año): 28 de agosto de 2003 (28.08.03)	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia del solicitante o del agente: 52307AWOM2	Solicitud Internacional N°: PCT/EP 03/07274

Se notifica al solicitante por este medio que la Oficina Internacional ha recibido la copia registrada de la Solicitud Internacional, como se detalla abajo.

Nombre(s) del(los) solicitante(s) y países para los cuales son solicitadas

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT (para todos los países designados)

Fecha de recepción	05 de julio de 2003 (05.07.03)
Fecha de prioridad reivindicada	10 de julio de 2002 (10.07.02)
Fecha de recepción de la copia registrada por La Oficina Internacional	12 de agosto de 2003 (12.08.03)

Lista de Oficinas designadas:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

ATENCIÓN

El solicitante debe verificar cuidadosamente los datos que aparecen en esta notificación. En caso de cualquier discrepancia entre estos datos y las indicaciones de la solicitud internacional, el solicitante debe informar inmediatamente a la Oficina Internacional.

Además, el solicitante debe prestar atención a la información contenida en el anexo, relacionada con:

- ☒ plazo para ingresar en la fase nacional – ver información importante actualizada (como la de abril de 2002)
- ☒ confirmación de designaciones preventivas (si corresponde)
- ☐ requerimientos con respecto a documentos de prioridad (si corresponde)

Se envía una copia de esta notificación a la Oficina Receptora y al Organismo de Búsqueda Internacional.

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Chantal AUMAITRE
Facsimil N°: (41-22) 338-7060	Teléfono N°: (41-22) 338 8669

Formulario PCT/IB/301 (abril 2002)

005821766

197

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes. X	()	()
- 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 o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA ()	INCOMPLETA ()
--------------	----------------

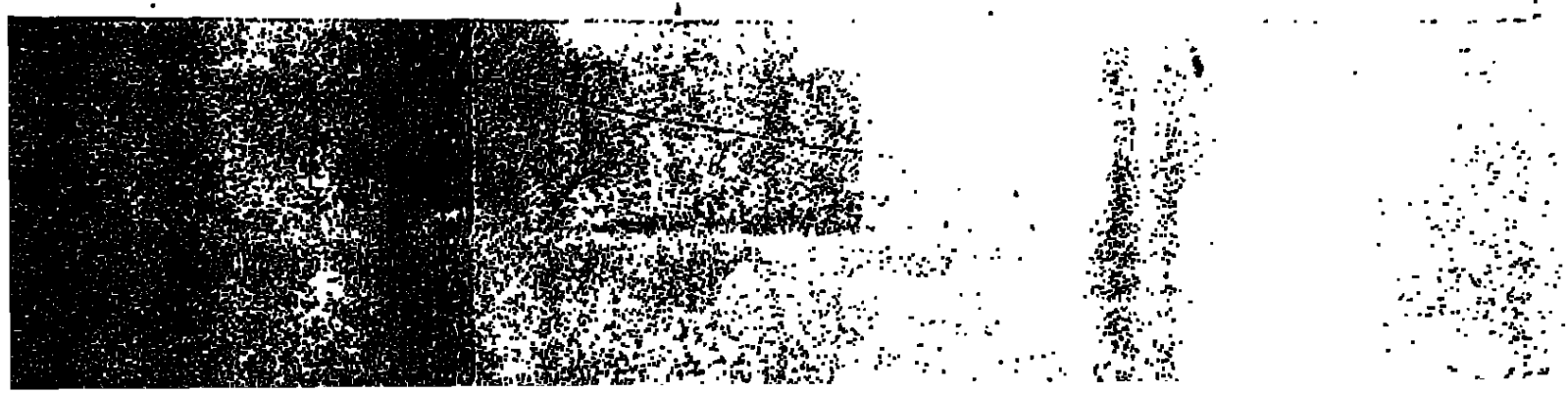
ESQUEMA DE TRAZADO ()

- 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: Claudia M Neiva

Fecha:



Folio 198

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
Apoderado
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

Oficio N°
12305

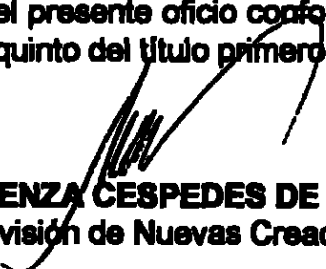
ASUNTO:	Radicación N°	05-11115
	Solicitud internacional	PCT/EP2003/007274
	Fecha inicio fase nacional	10/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular 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 486/00.

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, 14 MAR. 2005

202027

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