

Organization GSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08 - 2702

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPLEJOS CON CONTENIDO DE PERFLUOROALQUILO,
PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ COMO SU USO

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K49/06.
A61K31/01 // A61K33/16.

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, y
EPIX PHARMACEUTICALS INC.

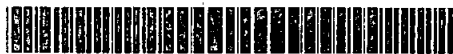
DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania ;
4 Maguire Road, Lexington, MA 02421, E.U.A.

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 14 de Enero de 2008

P2007/000223

SS



No. 08-002702-00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:48:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000223

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT, y EPIX
PHARMACEUTICALS INC.

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353, Berlin Alemania;
4 Maguire Road, Lexington, MA 02421, E. U. A

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA, ESTADUNIDENSE

Lugar de Constitución: ALEMANIA, ESTADOS
UNIDOS DE AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006777 Fecha Julio 11, 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/009638 Fecha Enero 25, 2007

6

Título (54): COMPLEJOS CON CONTENIDO DE PERFLUOROALQUILO, PROCEDIMIENTOS
PARA SU PREPARACIÓN, ASÍ COMO SU USO

7

Clasificación Internacional (51) C07D 257/02, A61K 49/06 // A61K3 1/01 //
A 61K33/16

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Julio 15, 2005

(31) Número de Solicitud

10 2005 033 902.6

9

Comprobante de pago No. 08-2.683

Fecha Enero 9, de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 07-023.402
- ☐ 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 12 x 12.
- ☐ 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. (Modificaciones Realizadas bajo el Art. 34, Solicitamos al Despacho tener en cuenta versión modificada para su estudio)
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2006/006777

3

HEIKO SCHIRMER,
Görrestrestrasse 20
12161 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

HANNS-JOACHIM WEINMANN,
Westhofener Weg 23,
14129 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

JOHANNES PLATZEK,
Grottkauer Strasse 55,
12621 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

LUDWIG ZORN,
Osianderweg 45a,
13509 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

BERND MISSELWITZ,
Heinrich-Heine-Strasse 8a,
16548 Glienicke
Alemania
Nacionalidad: Alemana

JÖERG MEDING,
Triftstrasse 3,
13585 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-002702- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:48:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 2,683
FECHA : ENERO 9 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	106793	09/01/2008	15,878,000.00

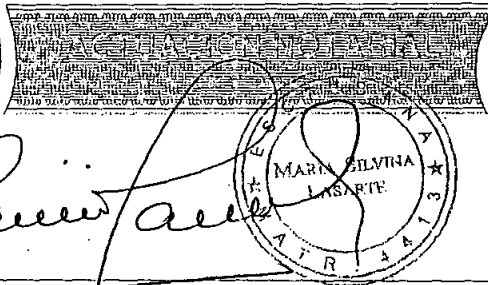
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

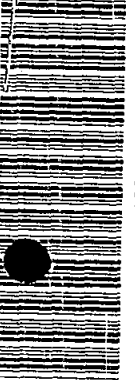
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

AL PROSIRI
070812054713
LEGALIZACION
070312117346
VLVDH - LEY 404 GCBA



13:51:46
\$20.00

12/03/2007

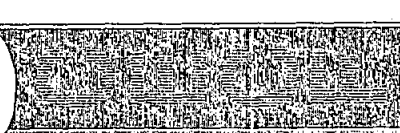
13:51:54
\$39.00

12/03/2007



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISEÍS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar,
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar-
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju-
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán,
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema-
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra-
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín,
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem-
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual -
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re-
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, de la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

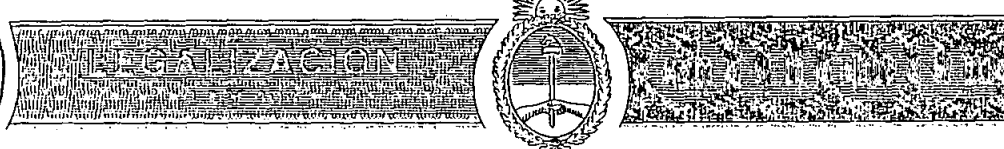
INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO
DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continua-
ción hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA
CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue
una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso
en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legaliza-
ción de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este
estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y
TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de
mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada
apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compare-
ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la
Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prue-
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA-
RIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con
su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788,
interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA
COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el
número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su
otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scar-
daccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la
escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a)
Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sus-
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-



N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100



10

L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma

y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obstantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° **070312117346/0** La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO



APOSTILLE

REPÚBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

1. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS

AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre



10. Firma

SECRETARIO DE HONORARIO
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

(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
25. Januar 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/009638 A2(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 257/02 (2006.01) A61K 49/06 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/HP2006/006777

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juli 2006 (11.07.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 033 902.6 15. Juli 2005 (15.07.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCHERING AG [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE). EPIX PHARMACEUTICALS INC. [US/US]; 161 First Street, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHIRMER, Helko [DE/DE]; Götrestr. 20, 12161 Berlin (DE). WEINMANN, Hanns-Joachim [DE/DE]; Westhofener Weg 23, 14129 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE). ZORN, Ludwig [DE/DE]; Osianderweg 45a, 13509 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 8a, 16548 Glienicke (DE). MEDING, Jörg [DE/DE]; Triftstrasse 3, 13585 Berlin (DE). SCHMITT-WILLICH, Herbert [DE/DE]; Waldenser Strasse 30, 10551 Berlin (DE). BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Lepsiusstrasse 60, 12163 Berlin (DE).

(74) Anwälte: TEIPEL, Stephan usw.; Lederer & Keller, Prinzregentenstr. 16, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

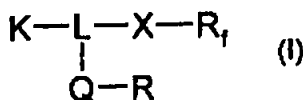
Veröffentlicht:

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

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

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

(54) Bezeichnung: PERFLUORALKYLHALTIGE KOMPLEXE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN VERWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to objects which are characterised in the claims, that is, metal complexes containing perfluoroalkyl, comprising radicals of general formula I containing nitrogen, to a method for the production and use thereof in the NMR field and x-ray diagnosis, radiodiagnosis and radiotherapy, in addition to lymphography in the MRT field and for blood pool imaging.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit stickstoffhaltigen Resten der allgemeinen Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, sowie in der MRT-Lymphographie und zum blood pool imaging.

Perfluoralkylhaltige Komplexe, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit stickstoffhaltigen Resten der allgemeinen Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, sowie in der MRT-Lymphographie und zum blood pool imaging. Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe finden Anwendung in der Kernspinresonanztomographie (MRT) zur Darstellung von verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Strukturen und damit zur Verbesserung der diagnostischen Informationen, nämlich der Lokalisation und dem Grad der Erkrankung, Auswahl und Erfolgskontrolle einer zielgerichteten Therapie und zur Prophylaxe.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in ganz besonderer Weise für die Lymphographie, für die Tumor-Diagnostik und für das Infarkt- und Nekrose-Imaging geeignet.

Im Feld der kernmagnetischen Resonanz sind einige fluorhaltige-Verbindungen bekannt die im Bereich des Imagings eingesetzt werden können. Zumeist werden solche Verbindungen jedoch nur zur Anwendung im Fluor-19-imaging vorgeschlagen und sind nur zu dieser Anwendung geeignet. Solche Verbindungen sind beispielsweise in US Patent 4,639,364 (Mallinckrodt), DE 4203254 (Max-Planck-Gesellschaft), WO 93/07907 (Mallinckrodt), US 4,588,511 (Children's Hospital Medical Center), EP 307863 (Air Products), US 4,588,279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) und WO 94/22368 (Molecular Biosystems) offenbart.

Weitere fluorhaltige Verbindungen die zum Imaging eingesetzt werden können sind in US 5,362,478 (MIVORX), US Patent 4,588,511, DE 4008179 (Schering), WO 94/05335 und WO 94/22368 (beide Molecular Biosystems), EP 282 308 (TERUMO Kabushiki Kaisha), EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha) und DE 4317588 (Schering) offenbart.

Während bei Verbindungen, die die Elemente Fluor und Jod enthalten, keine Wechselwirkungen zwischen den beiden Kernen stattfinden, findet in Verbindungen, die

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

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

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

Beim ^1H -MR-imaging (^1H -MRI) wird jedoch die Relaxationszeit T^1 oder T^2 der Protonen, das heißt vor allem der Protonen des Wassers, und nicht die Relaxationszeit der Fluorkerne gemessen und für die Bildgebung verwendet. Das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit ist die Relaxivity [L/mmol·s]. Zur Verkürzung der Relaxationszeiten werden mit Erfolg Komplexe paramagnetischer Ionen eingesetzt. In der folgenden Tabelle ist die Relaxivity einiger Handelspräparate angegeben:

	T^1-relaxivity in Wasser [L/mmol·s, 39°C, 0.47 T]	T^1-relaxivity in Plasma [L/mmol·s, 39°C, 0.47 T]
MAGNEVIST[®]	3,8	4,8
DOTAREM[®]	3,5	4,3
OMNISCAN[®]	3,8	4,4
PRO HANCE[®]	3,7	4,9

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

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

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

Aus DE 196 03 033.1, WO 99/01161, DE 19914101, DE 10040381, DE 10040858 sind bereits perfluoralkylhaltige Metallkomplexe bekannt. Diese Verbindungen sind jedoch nicht für alle Anwendungen befriedigend einsetzbar, da die Verträglichkeit meist ungenügend ist. Damit besteht nach wie vorher ein Bedarf an MRT-Kontrastmitteln die sowohl hervorragende Imaging-Eigenschaften haben als auch gleichzeitig exzellent verträglich sind um den nicht-invasiven Charakter der Diagnosemethode zu erhalten. Dies ist beispielsweise wichtig wenn Tumore inklusive Fernmetastasen diagnostiziert werden sollen und somit eine Verteilung des Kontrastmittels über den ganzen Körper erreicht werden soll.

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

Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknoten-metastasen am Hals, Radiol.diagn. 33:158, 1992).

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

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

Experimentell werden in Tierexperimenten auch Fluoreszenz-markierte Dextrane verwendet, um nach deren interstitieller Applikation den Lymphabfluß beobachten zu können. Allen gebräuchlichen Markern für die Darstellung von Lymphwegen und Lymphknoten nach interstitieller/intrakutaner Applikation ist also gemein, dass es sich um Substanzen mit partikulärem Charakter ("particulates", z.B. Emulsionen und Nanokristall-suspensionen) oder große Polymere handelt (s.a. WO 90/14846). Die bisher beschriebenen Zubereitungen erwiesen sich jedoch aufgrund ihrer mangelnden lokalen und systemischen Verträglichkeit sowie ihrer geringen Lymphgängigkeit, die eine unzureichende diagnostischen Effizienz bedingt, als noch nicht optimal für die indirekte Lymphographie geeignet.

Da die Darstellung von Lymphknoten von zentraler Bedeutung für die frühe Erkennung des metastatischen Befalls bei Krebspatienten ist, besteht ein großer Bedarf an lymphspezifischen Kontrastmittelzubereitungen zur Diagnose entsprechender Veränderungen des Lymphsystems, die durch sehr gute Verträglichkeit gekennzeichnet sind. Das Lymphsystem im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst sowohl die Lymphknoten als auch die Lymphgefäße. Die Substanzen der vorliegenden Erfindung sind daher zur Diagnose von Veränderungen des Lymphsystems geeignet, bevorzugt zur Diagnose von Veränderungen der Lymphknoten und/oder der Lymphgefäße, insbesondere Diagnose von Metastasen in den Lymphknoten.

Möglichst hohe Kontrastmittelbeladung und hohe Stabilität sind ebenso wünschenswert wie diagnostisch relevante, möglichst gleichmäßige Lymphanreicherung über mehrere Lymphstationen hinweg. Die Belastung des Gesamtorganismus sollte durch rasche und

vollständige Ausscheidung des Kontrastmittels gering gehalten werden. Ein rascher Wirkungseintritt möglichst bereits innerhalb weniger Stunden nach Kontrastmittelapplikation ist für die radiologische Praxis von Bedeutung. Eine gute Verträglichkeit ist notwendig.

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

Ein anderer wichtiger Bereich in der Medizin ist die Detektion, Lokalisierung und Überwachung von Nekrosen oder Infarkten. So ist der Myokardinfarkt nicht ein stationärer Vorgang, sondern ein dynamischer Prozess, der sich über einen längeren Zeitraum (Wochen bis Monate) erstreckt. Die Erkrankung verläuft in etwa drei Phasen, die nicht scharf voneinander getrennt, sondern überlappend sind. Die erste Phase, die Entwicklung des Myokardinfarktes, umfasst die 24 Stunden nach dem Infarkt, in denen die Zerstörung wie eine Stoßwelle (Wellenfrontphänomen) vom Subendokard zum Myokard fortschreitet. Die zweite Phase, der bereits bestehende Infarkt, umfasst die Stabilisierung des Bereiches, in dem Faserbildung (Fibrose) als Heilprozess erfolgt. Die dritte Phase, der ausgeheilte Infarkt, beginnt, nachdem alles zerstörte Gewebe durch fibröses Narbengewebe ersetzt ist. Während dieser Periode findet eine umfangreiche Restrukturierung statt.

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

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

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

Schon früh erfolgten daher Versuche, die Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nicht-invasiven Verfahren wie Szintigraphie oder Kernspintomographie zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für

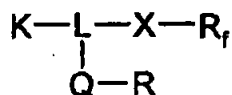
das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild. Ausserdem neigen Porphyrine dazu, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung führt.

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

Das gleiche Problem liegt vor im Bereich der Verbindungen die eingesetzt werden können um Thrombi oder atherosklerotische Plaques zu diagnostizieren; es gibt keine Verbindungen die befriedigend als Kontrastmittel zur Darstellung von Thrombi oder atherosklerotischen Plaques eingesetzt werden können und gleichzeitig durch hervorragende Verträglichkeit gekennzeichnet sind.

Aufgabe der Erfindung war es deshalb, Kontrastmittel zur Verfügung zu stellen, die einerseits hervorragende bildgebende Eigenschaften als MRT Kontrastmittel aufweisen, und insbesondere für das Tumor- und Nekroseimaging und/oder die Lymphographie und/oder zum blood pool imaging und/oder zur Darstellung von Thrombi oder atherosklerotischen Plaques geeignet sind, und gleichzeitig sich durch hervorragende Verträglichkeit auszeichnen.

Die Aufgabe der Erfindung wird durch die perfluoralkylhaltigen Komplexe mit stickstoffhaltiger Linkerstruktur der allgemeinen Formel I



(I)

in der

R entweder

einen über die 1-OH-gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt, in diesem Falle hat Q die Bedeutung einer Gruppe ausgewählt aus:





wobei

n eine ganze Zahl ist von 1 und 5, und

m eine ganze Zahl ist von 1 und 6, und

wobei δ die Bindungsstelle zum Linker L angibt und ϵ die Bindungsstelle zum Rest R;

oder

R hat eine der folgenden Bedeutungen, dann hat Q die Bedeutung einer direkten Bindung: R bedeutet einen polaren Rest ausgewählt aus

- den Komplexen K der allgemeinen Formeln II bis V, wobei R¹ hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet, und die Reste R², R³, R⁴, U und U¹ die unten angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

- eine über -CO-, -NR⁷- oder eine direkte Bindung an den Linker L gebundene Kohlenstoffkette mit 1-30 C-Atomen, die geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann, und die

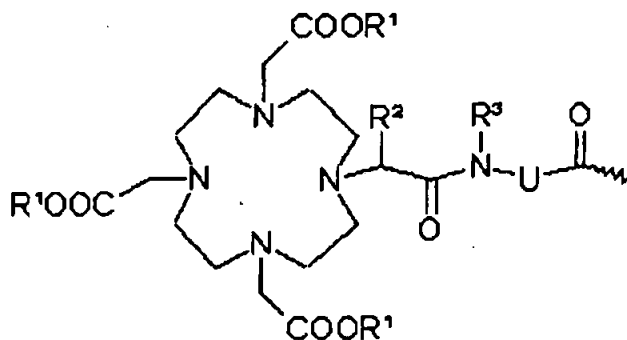
gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NHCO-Gruppen, 1-5 -CONH-Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 -NH-Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH₂-Gruppen, 1-2 -COOH-Gruppen, oder 1-2 -SO₃H-Gruppen substituiert sein können, und die

gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 OH-Gruppen, 1-5 -COOH-Gruppen, 1-2 SO₃H-Gruppen, 1-5 NH₂-Gruppen, 1-5 C₁-C₄-Alkoxygruppen,

wobei R⁷ H oder C₁ - C₄ Alkyl bedeutet,

R_1 eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nF_{2n}E$ ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



(II)

in der

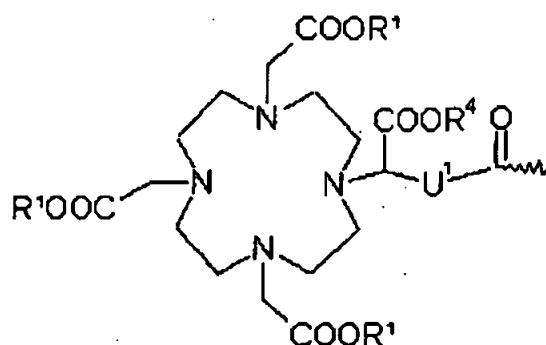
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

U $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ -, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$ -, eine Phenylengruppe, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega$ -, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3 $NHCO$ -, 1 bis 3 $-CONH$ -gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3 $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte C_1 - C_{12} -Alkyl- oder $-(CH_2)_{7-12}-C_6H_4-O$ -Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-CO-$ steht,

oder der allgemeinen Formel III

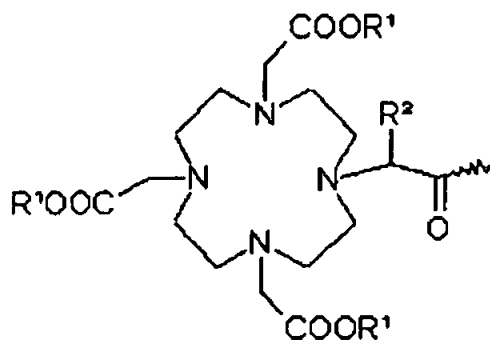
9



(III)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat, R⁴ Wasserstoff oder ein unter R¹ genanntes Metallionenäquivalent darstellt und U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- oder eine Gruppe -(CH₂)_p- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet und p' eine ganze Zahl ist zwischen 1 und 4.

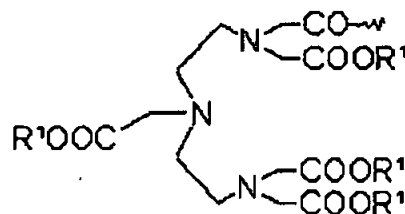
oder der allgemeinen Formel IV



(IV)

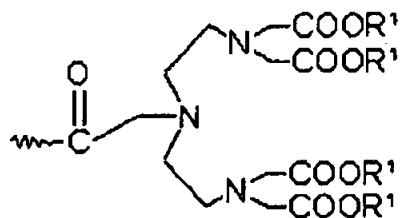
in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



(VA)

10



(V B)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

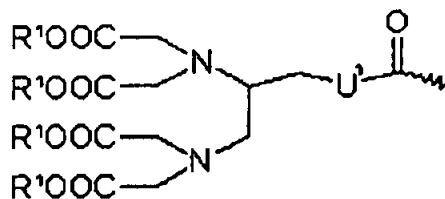
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII

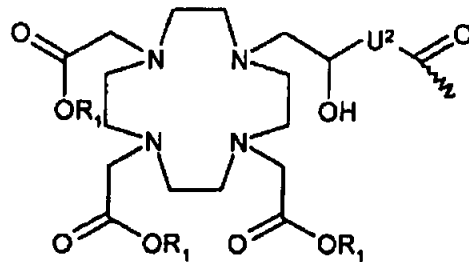


(VII)

In der R¹ und U¹ die oben genannte Bedeutung haben, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIII

22

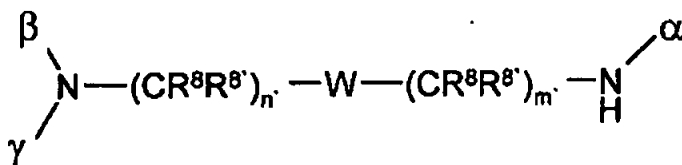


(VIII)

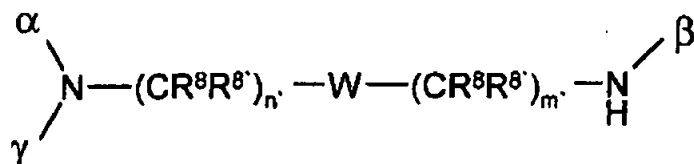
In der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,
 und U^2 eine gegebenenfalls Imino-, Phenyl-, Phenylenoxy-, Phenylimino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Estergruppen-, Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e)-enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Carboxyalkyl, Ester-, und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{20} Alkylengruppe darstellt,

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

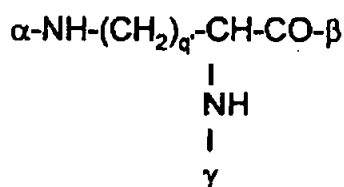
und L einen Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten IXa) bis IXc) darstellt:



(IXa)



(IXb)



(IXc)

wobei n' und m' unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 darstellen, und $m'+n' \geq 1$; bevorzugt ist $m'+n'$ gleich 1, 2, oder 3, und

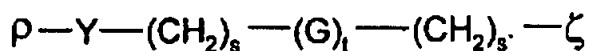
R^8 und R^8 sind unabhängig voneinander entweder -H oder -OH, wobei bei $m' + n' > 1$ jede Gruppe $-(\text{CR}^8\text{R}^8)-$ verschieden sein kann, und W entweder eine direkte Bindung, -O- oder eine Phenylen-Gruppe ist, die gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxy-gruppen substituiert sein kann,

und q' entweder 1, 2, 3 oder 4 ist,

wobei α die Bindungsstelle von L an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von L zum Rest Q ist und γ die Bindungsstelle von L zum Rest X darstellt,

und

X für eine Gruppe der Formel (VI) steht



(X)

wobei Y eine direkte Bindung, eine Gruppe -CO- oder eine Gruppe NR^6 bedeutet, wobei R^6

für -H oder eine geradlinige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₁₅ Kohlenstoffkette steht, die von 1-4 O-Atomen, 1-3 -NHCO-Gruppen, 1-3 -CONH-Gruppen, 1-2 -SO₂-Gruppen, 1-2 Schwefelatomen, 1-3 -NH-Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH₂-Gruppen, 1-2 -COOH-Gruppen, oder 1-2 -SO₃H-Gruppen substituiert sein können,

unterbrochen sein kann,

und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 OH-Gruppen, 1-5 -COOH-Gruppen, 1-2 -SO₃H-Gruppen, 1-5 NH₂-Gruppen, 1-5 C₁-C₄-Alkoxygruppen,

und G entweder -O- oder -SO₂- bedeutet,

s und s' unabhängig voneinander entweder 1 oder 2 bedeuten, t entweder 0 oder 1 bedeutet und

p die Bindungsstelle von X zu L darstellt und ζ die Bindungsstelle von X zu R_i darstellt,

gelöst.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist R⁸ H oder eine C₁ - C₈ Alkylgruppe, die von 1-3 O-Atomen unterbrochen sein kann und die mit 1-4 -OH Gruppen substituiert sein kann....

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R⁸ eine C₁ - C₄ Alkylgruppe.

In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet G die Gruppe -O-.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist t = 0.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist W eine direkte Bindung.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der an den Linker L über eine -CO-, -NR⁷- oder eine direkte Bindung gebundene Rest R eine Kohlenstoffkette mit 1-30 C-Atomen die von 1 bis 10 Sauerstoffatomen unterbrochen ist und/oder substituiert ist mit 1-10 OH-Gruppen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R eine über eine -CO-, -NR⁷- oder direkte Bindung an L gebundene C₁ - C₁₂ Kohlenstoffkette die von 1 bis 6 Sauerstoffatomen unterbrochen ist und/oder substituiert ist mit 1-6 OH-Gruppen.

29

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

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

Ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Anwendung in der Röntgen-Diagnostik bestimmt, so leitet sich das Metallion vorzugsweise von einem Element höherer Ordnungszahl ab, um eine ausreichende Absorption der Röntgenstrahlen zu erzielen. Es wurde gefunden, dass zu diesem Zweck diagnostische Mittel, die ein physiologisch verträgliches Komplexsalz mit Metallionen von Elementen der Ordnungszahlen 25, 26 und 39 sowie 57-83 enthalten, geeignet sind.

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

In R¹ gegebenenfalls vorhandene azide Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sein.

Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel

25

Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche mit dem Makrocyclus K der allgemeinen Formel II.

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

In einer bevorzugten Ausführungsform ist U^2 eine C_1 - C_6 Alkylkette, die gegebenenfalls von 1 bis 2 $-\text{NHCO}-$ Gruppen und/oder 1 bis 2 O-Atomen unterbrochen ist, und die substituiert sein kann mit 1 bis 3 $-\text{OH}$ Gruppen.

Der Rest U^2 im Metallkomplex K bedeutet insbesondere vorzugsweise

- eine lineare Alkylengruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 2, 3 oder 4 C-Atomen, oder
- eine lineare Alkylengruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 2, 3 oder 4 C-Atomen, die von 1 O-Atom unterbrochen ist, oder
- eine lineare Alkylengruppe mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 2, 3 oder 4 C-Atomen, die eine $-\text{NHCO}-$ Gruppe enthält.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist U^2 eine Ethylengruppe.

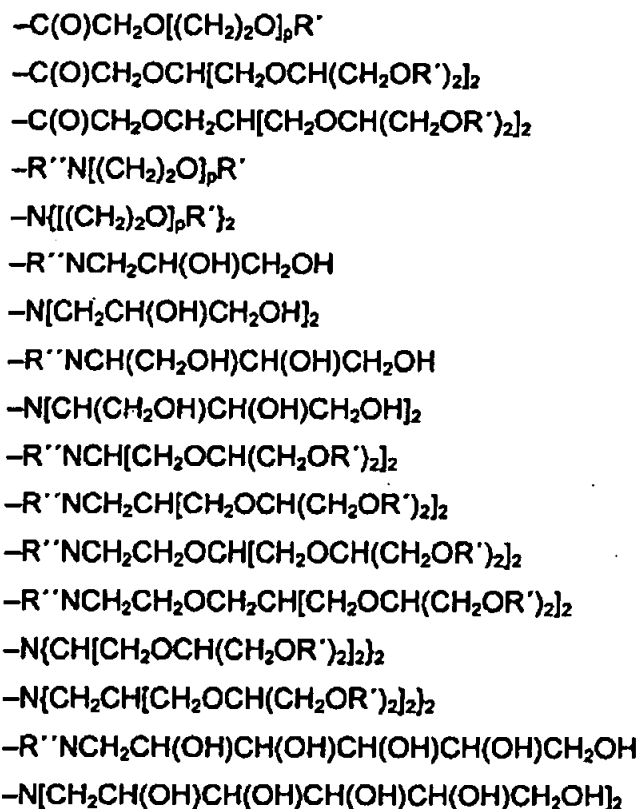
Die Alkylgruppen R^2 und R^3 im Makrocyclus der allgemeinen Formel II können geradkettig oder verzweigt sein. Beispielhaft seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl genannt. Vorzugsweise bedeuten R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl.

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

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

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R einen Monosaccharidrest mit 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Glucose, Mannose, Galactose, Ribose, Arabinose oder Xylose oder deren Desoxyzucker wie beispielsweise 6-Desoxygalactose (Fucose) oder 6-Desoxymannose (Rhamnose) oder deren peralkylierte Derivate. Besonders bevorzugt sind Glucose, Mannose und Galactose, insbesondere Mannose.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R ausgewählt aus einem der folgenden Reste:



und einem Komplex der Formel (II), mit Q in der Bedeutung einer direkten Bindung,

wobei R¹, R², R³ und U wie oben für Formel (II) definiert sind,

p entweder 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 ist

R' entweder H oder CH₃ ist und R'' entweder H oder ein C₁ bis C₄-Alkylrest ist.

Vorzugsweise ist p 1, 2, 3, oder 4.

2X

Die hier angeführten polaren Reste sind Kaufware oder werden nach in der Literatur beschriebenen Methoden dargestellt.

Cassel et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 5, 875-896

Whitessides et al., *JACS*, **1994**, 5057-5062

Voegtli et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862

Liu et al., *Chem. Commun.*, **2002**, 594

Mitchell et al., *Heterocyclic Chem.*, **1984**, 697-699

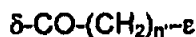
Bartsch et al., *J. Org. Chem.*, **1984**, 4076-4078

Keana et al., *J. Org. Chem.*, **1983**, 2647-2654

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform ist R ein über $-\text{CO}-$ an L gebundener Rest der Formel: $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{O}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_p\text{R}'$

Mit p und R' in der oben angegebenen Bedeutung, insbesondere bevorzugt ist R' die Gruppe CH_3 .

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform hat Q die Bedeutung einer Gruppe ausgewählt aus:



wobei

n'' eine ganze Zahl ist von 1 und 5, und

und L hat gleichzeitig die Bedeutung einer Gruppe der Formel IXa oder IXb.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform hat Q die Bedeutung einer Gruppe ausgewählt aus:



wobei

n'' eine ganze Zahl ist von 1 und 5, und

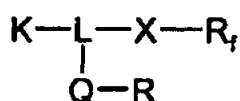
und L hat gleichzeitig die Bedeutung einer Gruppe IXc.

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

Der stickstoffhaltige Rest L in der allgemeinen Formel I, der das „Gerüst“ darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Aminosäurerest (Vc).

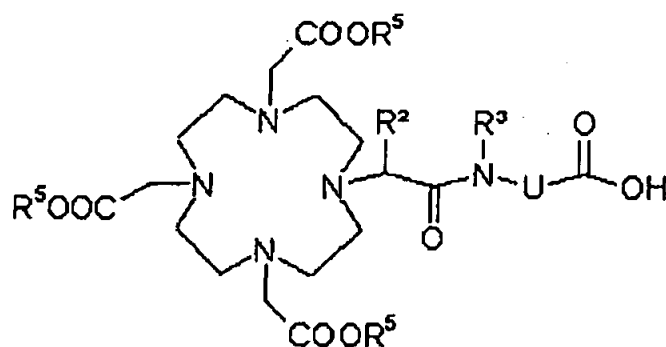
In einer anderen bevorzugten Ausführungsform stellt der stickstoffhaltige Rest L in der allgemeinen Formel I einen Diaminrest der Formel (IXb) oder (IXa) dar.

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit stickstoffhaltiger Linkerstruktur der allgemeinen Formel I



(I)

mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln II bis IV und L, Q, X, R, R_f in der oben angegebenen Bedeutung, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa

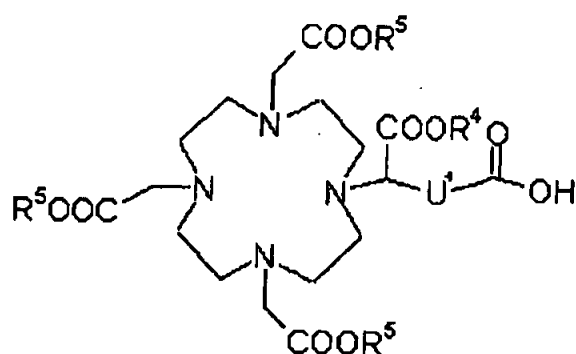


(IIa)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa

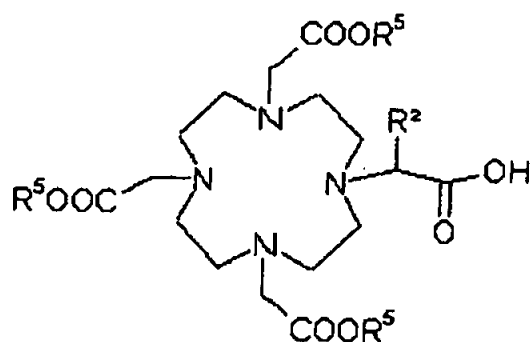
19



(IIIa)

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

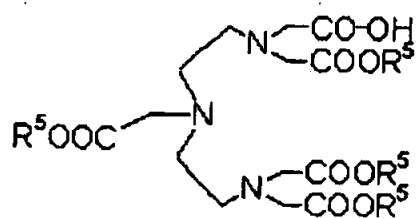
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



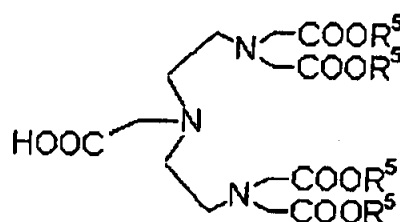
(IVa)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



(Va)



(Vb)

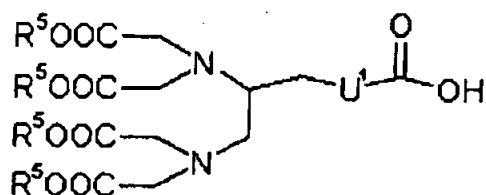
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



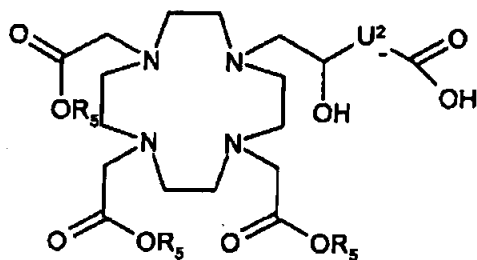
(VIa)

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



(VIIa)

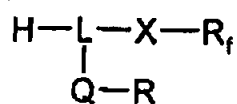
worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,



(VIIIa)

worin R^5 und U^2 die genannten Bedeutungen haben,

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel XI



(XI)

in der L, R, R_r, Q, und X, die oben angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

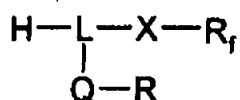
wenn R⁵ die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt, und anschließend, falls gewünscht,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

Dieses Verfahren zur Herstellung von Metallkomplexcarbonsäureamiden ist aus DE 196 52 386 bekannt.

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

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

Anschließend wird ein Amin der allgemeinen Formel XI



(XI)

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

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

Die gegebenenfalls noch vorhandenen Schutzgruppen werden anschließend abgespalten.

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

Als lösungsvermittelnde Stoffe sind Alkali-, Erdalkali-, Trialkylammonium-, Tetraalkylammoniumsalze, Harnstoffe, N-Hydroxyimide, Hydroxyaryltriazole, substituierte Phenole und Salze von heterocyclischen Aminen geeignet. Beispielfhaft genannt seien: Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Natriumbromid, Natriumjodid, Lithiummethansulfonat, Natriummethansulfonat, Lithium-p-toluolsulfonat, Natrium-p-toluolsulfonat, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Natriumchlorid, Magnesiumbromid,

Magnesiumchlorid, Magnesiumjodid, Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat, Tetramethylammonium-p-toluolsulfonat, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Triethylammonium-p-toluolsulfonat, 2-Morpholinoethylsulfonsäure, 4-Nitrophenol, 3,5-Dinitrophenol, 2,4-Dichlorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, Harnstoff, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Formamid sowie cyclische Harnstoffe, wobei die fünf erstgenannten bevorzugt sind.

Als wasserabspaltende Reagenzien dienen alle dem Fachmann bekannten Mittel. Beispielhaft genannt seien Carbodiimide und Onium-Reagenzien wie z.B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydroxychlorid (EDC), Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP) und O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), vorzugsweise DCCI.

In der Literatur sind zum Beispiel folgende geeignete Verfahren beschrieben:

- ♦ Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (und J.Chem. Research (S) 1996, 302).
- ♦ Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- ♦ E. Wunsch et al., B. 100: 173 (1967).
- ♦ Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ♦ Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).
- ♦ Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- ♦ Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- ♦ Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Als gegebenenfalls zu verwendende Kupplungs-Hilfsstoffe sind alle dem Fachmann bekannten geeignet (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. XV/2, Georg

Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). Beispielhaft genannt seien 4-Nitrophenol, N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, 3,5-Dinitrophenol und Pentafluorphenol. Bevorzugt sind 4-Nitrophenol und N-Hydroxysuccinimid, besonders bevorzugt ist dabei das erstgenannte Reagenz.

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

Die eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formeln IIa bis VIIa sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt, siehe DE 10040381 und DE 10040858. So ist die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IIa aus DE 196 52 386 bekannt. Die eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formel VIIa werden hergestellt wie in WO 95/17451 beschrieben.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren wenn R ein Mono- oder Oligosaccharid ist können analog Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 Nr. 24, S. 3634ff. hergestellt werden. So erfolgt z.B. die Herstellung der 1-O-Essigsäure von Perbenzyl-Glucose über 2 Stufen, via Trichloracetimidat und Umsetzung mit Hydroxyessigsäure-ethylester, BF₃-Katalyse in THF und anschließender Verseifung mit NaOH in MeOH/THF.

In einem vorteilhafteren Verfahren können, wie in DE 10040381 beschrieben, die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren, auch hergestellt werden, indem die perbenzylierten 1-OH-Zucker in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel gelöst und mit einem Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XI



(XVIII),

worin Nu ein Nucleofug bedeutet, L -(CH₂)_n, (wobei n=1-5 ist), -CH₂-CHOH-, oder -CH(CHOH-CH₂OH)-CHOH-CHOH- ist, und Sg eine Schutzgruppe darstellt,

in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransfer-Katalysators umgesetzt werden. Als Nucleofug können im Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XVIII beispielsweise die Reste -Cl, -Br, -I, -OTs, -OMs, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₄F₉ oder -OSO₂C₈F₁₇ enthalten sein.

Bei der Schutzgruppe handelt es sich um eine übliche Säureschutzgruppe. Diese Schutzgruppen sind dem Fachmann gut vertraut (Protective Groups in Organic Syntheses, second Edition, T.W.Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., New York 1991).

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

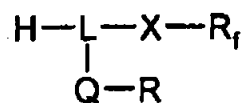
Die Base wird entweder in fester Form, vorzugsweise fein gepulvert, oder als 10-70%ige, vorzugsweise 30-50%ige, wäßrige Lösung zugesetzt. Als bevorzugte Basen dienen NaOH und KOH.

Als organische, nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel können im erfindungsgemäßen Alkylierungsverfahren beispielsweise Toluol, Benzol, CF₃-Benzol, Hexan, Cyclohexan, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, MTB oder deren Gemische eingesetzt werden.

Als Phasentransfer-Katalysatoren dienen im erfindungsgemäßen Verfahren die für diesen Zweck bekannten quartären Ammonium- oder Phosphoniumsalze oder auch Kronenether wie z. B. [15]-Krone-5 oder [18]-Krone-6. Vorzugsweise kommen quartäre Ammoniumsalze mit vier gleichen oder verschiedenen Kohlenwasserstoffgruppen am Kation, ausgewählt aus Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl in Frage. Die Kohlenwasserstoffgruppen am Kation müssen groß genug sein, um eine gute Löslichkeit des Alkylierungsreagenzes im organischen Lösungsmittel zu gewährleisten. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird N(Butyl)₄⁺-Cl⁻, N(Butyl)₄⁺-HSO₄⁻, aber auch N(Methyl)₄⁺-Cl⁻ eingesetzt.

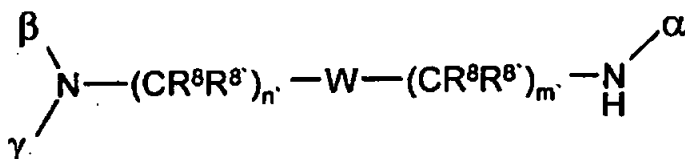
In analoger Weise können auch die entsprechenden endständig geschützten Polyethylglykolsäuren hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

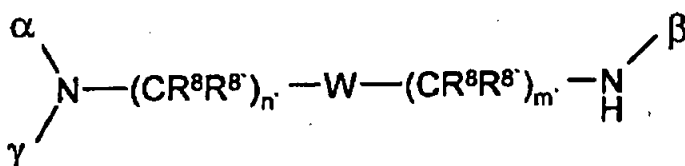


(XI)

mit L in der Bedeutung von

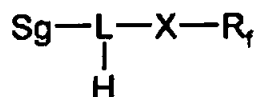


(IXa)



(IXb)

werden hergestellt indem man die oben beschriebenen hydrophilen Carbonsäuren R nach dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung mit Aminen der allgemeinen Formel (XII)

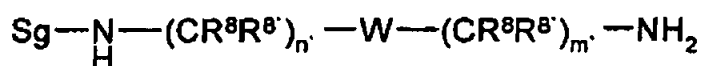


(XII)

mit Sg in der Bedeutung einer Schutzgruppe und L, X und Rf in der oben angegebenen Bedeutung umgesetzt.

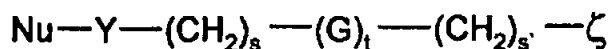
Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50° C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern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

Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) werden hergestellt, indem man monogeschützte Diamine der allgemeinen Formel (XIII)



(XIII)

mit R^R, R^R, n', W und m' in der oben angegebenen Bedeutung und mit Sg in der Bedeutung einer Schutzgruppe mit perfluorhaltigen Nucleophilen der allgemeinen Formel (XIV)



(XIV)

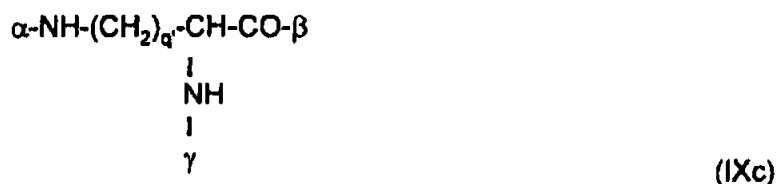
mit Y, G, s, s' und ζ in der oben angegebenen Bedeutung, worin Nu ein Nucleofug bedeutet,

in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransfer-Katalysators umgesetzt werden. Als Nucleofug können im Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XVIII beispielsweise die Reste -Cl, -Br, -J, -OTs, -OMs, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₄F₉ oder -OSO₂C₈F₁₇ enthalten sein.

Bekannte perfluorhaltige Nucleophile der allgemeinen Formel (XIV), sowie weitere perfluoralkylhaltige Substanzen und deren Herstellung werden in den folgenden Publikationen beschrieben:

- J. G. Riess, *Journal of Drug Targeting*, 1994, Vol. 2, pp. 455-468;
J. B. Nivet et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, Vol. 26, pp. 953-960;
M.-P. Krafft et al., *Angew. Chem.*, 1994, Vol. 106, No. 10, pp. 1146-1148;
M. Lanier et al., *Tetrahedron Letters*, 1995, Vol. 36, No. 14, pp. 2491-2492;
F. Guillod et al., *Carbohydrate Research*, 1994, Vol. 261, pp. 37-55;
S. Achilefu et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1995, Vol. 70, pp. 19-26;
L. Clary et al., *Tetrahedron*, 1995, Vol. 51, No. 47, pp. 13073-13088;
F. Szoni et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1989, Vol. 42, pp. 59-68;
H. Wu et al., *Supramolecular Chemistry*, 1994, Vol. 3, pp. 175-180;
F. Guileri et al., *Angew. Chem.* 1994, Vol. 106, No. 14, pp. 1583-1585;
M.-P. Krafft et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, Vol. 26, pp. 545-550;
J. Greiner et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1992, Vol. 56, pp. 285-293;
A. Milius et al., *Carbohydrate Research*, 1992, Vol. 229, pp. 323-336;
J. Riess et al., *Colloids and Surfaces A*, 1994, Vol. 84, pp. 33-48;
G. Merhi et al., *J. Med. Chem.*, 1996, Vol. 39, pp. 4483-4488;
V. Cirkva et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1997, Vol. 83, pp. 151-158;
A. Ould Amanetoullah et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1997, Vol. 84, pp. 149-153;
J. Chen et al., *Inorg. Chem.*, 1996, Vol. 35, pp. 1590-161;
L. Clary et al., *Tetrahedron Letters*, 1995, Vol. 36, No. 4, pp. 539-542;
MM. Chaabouni et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1990, Vol. 46, pp. 307-315;
A. Millius et al., *New J. Chem.*, 1991, Vol. 15, pp. 337-344;
M.-P. Krafft et al., *New J. Chem.*, 1990, Vol. 14, pp. 869-875;
J.-B. Nivet et al., *New J. Chem.*, 1994, Vol. 18, pp. 861-869;
C. Santaella et al., *New J. Chem.*, 1991, Vol. 15, pp. 685-692;
C. Santaella et al., *New J. Chem.*, 1992, Vol. 16, pp. 399-404;
A. Milius et al., *New J. Chem.*, 1992, Vol. 16, pp. 771-773;
F. Szönyi et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1991, Vol. 55, pp. 85-92;
C. Santaella et al., *Angew. Chem.*, 1991, Vol. 103, No. 5, pp. 584-586;
M.-P. Krafft et al., *Angew. Chem.*, 1993, Vol. 105, No. 5, pp. 783-785;
EP 0 548 096 B1.

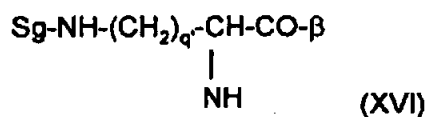
Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) mit L in der Bedeutung von



mit q' , α , β und γ in der oben angegebenen Bedeutung,
werden hergestellt indem man perfluorhaltige Carbonsäuren der allgemeinen Formel (XV)



mit X und R_f in der oben angegebenen Bedeutung,
nach dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung mit Aminen der allgemeinen Formel (XVI)

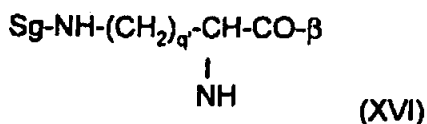


mit q' , β in der oben angegebenen Bedeutung und mit Sg in der Bedeutung einer Schutzgruppe umgesetzt.

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

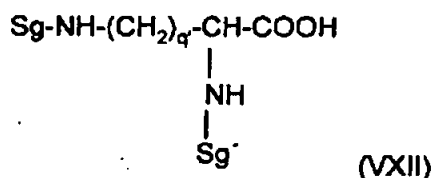
Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) sind in den oben angegebenen Literaturziten zur Herstellung von perfluorhaltigen Verbindungen beschrieben.

Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)



mit q' , β in der oben angegebenen Bedeutung und mit Sg in der Bedeutung einer Schutzgruppe

werden hergestellt indem man die oben beschriebenen hydrophilen Amine R nach dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (XVII)



mit q' in der oben angegebenen Bedeutung und mit Sg und Sg' in der Bedeutung einer Schutzgruppe umgesetzt, wobei Sg und Sg' unterschiedlich spaltbar sind.

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

Solche zweifach geschützten Aminosäuren der allgemeinen Formel (XVII) sind Kaufware (Bachem).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders geeignet für die Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, sowie in der MRT-Lymphographie und zum blood pool imaging. Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe sind

insbesondere geeignet zur Anwendung in der Kernspinresonanztomographie (MRT) zur Darstellung von verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Strukturen und damit zur Verbesserung der diagnostischen Informationen, beispielsweise der Lokalisation und dem Grad der Erkrankung, zur Auswahl und Erfolgskontrolle einer zielgerichteten Therapie und zur Prophylaxe von Erkrankungen und Störungen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Substanzen zur MRT-Lymphographie eingesetzt.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Substanzen zum blood pool imaging eingesetzt.

Geeignete Erkrankungen und Störungen umfassen Tumorerkrankungen, insbesondere Detektion und Charakterisierung von Primärtumoren, Fernmetastasen, Lymphknoten-Metastasen sowie Nekrosen, Herz-Kreislauferkrankungen, insbesondere Veränderungen des Gefäßdurchmessers wie Stenosen und Aneurysmen, Atherosklerose durch Detektion von atherosklerotischen Plaques, thromboembolischen Erkrankungen, Infarkte, Nekrosen, Entzündungen, insbesondere Arthritis, Osteomyelitis, Colitis ulcerosa, sowie Nervenschädigungen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden die erfindungsgemäßen Substanzen zum Nekrose- oder Tumorimaging eingesetzt.

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

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine hervorragende Verträglichkeit und gleichzeitig hervorragende Imaging-Eigenschaften aus. Sie sind damit besonders gut geeignet für die systemische Anwendung in der MRT, insbesondere in der MRT-Lymphographie und im Tumor-Imaging.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen -

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

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

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel ohne Isolierung der Komplexe herzustellen. In jedem Fall muss besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, dass die erfindungsgemäßen Komplexe praktisch frei sind von nicht-komplexierten toxisch wirkenden Metallionen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel können auch in der Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe ,

^{55}Co , ^{68}Ga und ^{86}Y verwendet (Heiss, W.D.; Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983), eingesetzt werden.

Histologische Untersuchungen bestätigen eine regionale mikrovaskuläre Hyperpermeabilität.

Man kann daher die erfindungsgemäßen Kontrastmittel auch zur Darstellung abnormer Kapillar-Permeabilität verwenden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich vor allem dadurch aus, dass sie vollständig aus dem Körper eliminiert werden und somit hervorragend verträglich sind. Somit können die hervorragenden Imaging-Eigenschaften genutzt werden und der nicht-invasive Charakter der Diagnose beibehalten werden.

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

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

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

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

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

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

Der Ausdruck „Metallionenäquivalent“ wie in der Anmeldung verwendet ist ein üblicher und dem Fachmann bekannter Begriff im Bereich der Komplexchemie. Ein Metallionenäquivalent ist ein Äquivalent an Metallionen das anstatt von Wasserstoff an eine z.B. Carboxylatgruppe binden kann. Beispielsweise kann ein Gd^{3+} an 3 Carboxylatgruppen binden, d.h. $1/3 \text{ Gd}^{3+}$ entspricht dem Metallionenäquivalent R^1 in Formel (II), (III), (IV) oder (V) wenn das Metall Gadolinium ist.

Beispiele

Beispiel 1

a) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-aza-perfluortridecylamin

Zu 54.22 g (100 mmol) Methansulfonsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ester (Bartsch et al., *Tetrahedron*, **2000**, 3291-3302) in 500 ml Acetonitril gibt man 23.31 g (120 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-ethylendiamin (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) und 10.2 g (100 mmol) Triethylamin und rührt 48 h bei 60 °C. Die Reaktionslösung wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 32.8 g (51 % d. Th.) eines farblosen Waxes

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.51	H 2.68	N 4.37	F 50.44
gef.:	C 37.82	H 2.74	N 4.29	F 50.27

b) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranosyl]-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 18.70 g (31.23 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 29.8 g (78 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.09	H 4.38	N 2.29	F 26.45
gef.:	C 55.27	H 4.40	N 2.24	F 26.31

- c) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(1-O- α -D-mannopyranosyl)-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 29 g (23.75 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b in 500 ml Ethanol gibt man 2.29 g (23.75 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 19.5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 30.67	H 3.31	N 3.41	F 39.27
gef.:	C 31.01	H 3.29	N 3.33	F 39.04

- d) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(1-O- α -D-mannopyranosyl)-acetamid, Gd-Komplex

18.7 g (22.72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c, 2.61 g (22.72 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.93 g (45.44 mmol) Lithiumchlorid und 14.31 g (22.72 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 5.86 g (28.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 2.30 g (22.72 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 22.3 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.01	H 3.84	N 7.33	F 24.14	Gd 11.75
gef.:	C 35.21	H 3.89	N 7.27	F 24.09	Gd 11.61

Beispiel 2

- a) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecylamin, Gd-Komplex

10.0 g (15.62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a, 1.80 g (15.62 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.33 g (31.34 mmol) Lithiumchlorid und 9.84 g (15.62 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.03 g (19.52 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Diethylether und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-/Methanol/wässr. Ammoniak 10 : 5 : 1) chromatographiert.

Ausbeute 16.4 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.41	H 3.62	N 7.83	F 25.80	Gd 12.56
gef.:	C 37.69	H 3.56	N 7.91	F 25.64	Gd 12.37

- b) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecylamin, Gd-Komplex, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 16 g (12.08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a in 300 ml Ethanol gibt man 1.16 g (12.08 mmol) Methansulfonsäure sowie 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute 15.8 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 31.66	H 3.57	N 8.08	F 26.60	Gd 12.95
gef.:	C 31.88	H 3.59	N 8.14	F 26.42	Gd 12.69

- c) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecyl-N-2-(1-O- α -d-mannopyranosyl)-acetamid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 8.9 g (6.66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b und 3.99 g (6.66 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 767 mg (6.66 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 1.72 g (8.33 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 674 mg (6.66 mmol) Triethylamin hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 6.1 g (64 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.01	H 3.84	N 7.33	F 24.14	Gd 11.75
gef.:	C 35.23	H 3.88	N 7.27	F 24.01	Gd 11.59

Beispiel 3

- a) [1,3-Bis-(2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethoxy)-prop-2-yl]-essigsäure

30.02 g (50 mmol) 1,3-Bis-(2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethoxy)-propan-2-ol (Cassel et al., Eur. J. Org. Chem., 2001, 5, 875-896) und 5.6 g (100 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid sowie einer katalytischen Menge (1 g) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in 250 ml Toluol gibt man bei 0 °C 14.62 g (75 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester und rührt 2 h bei dieser Temperatur sowie 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit 500 ml Essigsäureethylester und 300 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 300 ml Wasser

gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch, bestehend aus 400 ml Methanol und 0.5 M Natronlauge im Verhältnis 2:1 suspendiert und anschließend 12 h auf 60 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert, zur Trockene eingedampft und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 3).

Ausbeute: 23.5 g (71 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.: C 71.10 H 7.04

gef.: C 71.29 H 7.21

b) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[1,3-bis-(2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethoxy)-prop-2-oxy]-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 20.57 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 28.7 g (72 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 55.32 H 4.80 N 2.19 F 25.21

gef.: C 55.56 H 4.87 N 2.13 F 26.07

c) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[1,3-bis-(2-hydroxy-1-hydroxy-methyl-ethoxy)-prop-2-oxy]-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 26 g (20.29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b in 500 ml Ethanol gibt man 1.96 g (20.29 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 17.9 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 32.66	H 4.00	N 3.17	F 36.59
gef.:	C 32.89	H 4.10	N 3.11	F 36.41

- d) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[1,3-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-prop-2-oxy]-acetamid, Gd-Komplex

16.8 g (19.07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3c, 2.19 g (19.07 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.62 g (38.14 mmol) Lithiumchlorid und 14.31 g (19.07 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.92 g (23.84 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.93 g (19.07 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 20.6 g (72 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.06	H 4.25	N 7.01	F 23.10	Gd 11.25
gef.:	C 36.34	H 4.32	N 6.97	F 22.88	Gd 11.17

Beispiel 4

- a) 1,4,7-[Tris(carboxylatomethyl)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-yl)säure-N-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecylamid]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex

8.1 g (6.31 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b, 726 mg (6.31 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 535 mg (12.62 mmol) Lithiumchlorid und 3.97 g (6.31 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter

leichtem Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 1.63 g (7.89 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 639 mg (6.31 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 6.5 g (56 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.8 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34.72	H 3.90	N 9.72	F 18.67	Gd 18.18
gef.:	C 34.94	H 3.94	N 9.67	F 18.59	Gd 18.01

Beispiel 5

a) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 5.57 g (31.23 mmol) [2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure (Aldrich) und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 19.8 g (79 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.51	H 3.65	N 3.50	F 40.35
gef.:	C 40.62	H 3.68	N 3.53	F 40.09

b) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 19 g (23.73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a in 500 ml Ethanol gibt man 2.28 g (23.73 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium

Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 18.1 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 31.51	H 3.57	N 3.67	F 42.36
gef.:	C 31.77	H 3.59	N 3.54	F 42.05

c) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid, Gd-Komplex

17.2 g (22.51 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b, 2.59 g (22.51 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.91 g (45.02 mmol) Lithiumchlorid und 14.18 g (22.51 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 5.81 g (28.14 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 2.28 g (22.51 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 21.5 g (70 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.71	H 4.02	N 7.67	F 25.72	Gd 12.30
gef.:	C 35.79	H 4.07	N 7.59	F 25.63	Gd 12.27

Beispiel 6

a) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-3-aza-4-oxa-6-oxo-perfluorhexadecylamin

Zu 52.22 g (100 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecansäure (hergestellt nach EP 01/08498) in 500 ml Dichlormethan gibt man 17.8 g (140 mmol) Oxalylchlorid und rührt 14 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in

400 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 23.31 g (120 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-ethylendiamin (Atwell et al., *Synthesis*, 1984, 1032-1033) und 10.2 g (100 mmol) Triethylamin versetzt und 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit 400 ml 1 N Salzsäure versetzt, und 15 min gut durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 2).

Ausbeute: 49.7 g (71 % d. Th.) eines farblosen Waxes

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.84	H 2.74	N 4.01	F 46.25
gef.:	C 38.02	H 2.76	N 3.97	F 46.12

b) 1-N-(Benzoyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-3-aza-6-oxo-perfluorhexadecylamin

48.5 g (69.45 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a in 150 ml THF werden mit 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugegeben, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 39.8 g (84 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.61	H 3.09	N 4.09	F 47.19
gef.:	C 38.88	H 3.14	N 4.06	F 46.87

c) N-[2-(Benzoyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (29.22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b und 5.21 g (29.22 mmol) [2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure (Aldrich) und 3.36 g (29.22 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.54 g (36.53 mmol)

Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 18.3 g (74 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.24	H 3.94	N 3.32	F 38.24
gef.:	C 41.42	H 3.98	N 3.33	F 38.21

d) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 17.5 g (20.72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6c in 300 ml Ethanol gibt man 2.0 g (20.72 mmol) Methansulfonsäure sowie 3.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 16.7 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 32.76	H 3.87	N 3.47	F 40.04
gef.:	C 32.99	H 3.98	N 3.35	F 39.84

e) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid, Gd-Komplex

14.8 g (18.30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6d, 2.11 g (18.30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.55 g (36.60 mmol) Lithiumchlorid und 11.52 g (18.30 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.72 g (22.88 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.85 g (18.30 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 16.6 g (64 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.34	H 4.19	N 7.42	F 24.43	Gd 11.89
gef.:	C 36.49	H 4.27	N 7.36	F 24.28	Gd 11.78

Beispiel 7

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-L-lysin

25 g (31.31 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-L-lysinmethylester (hergestellt nach EP 03/07274) werden in 200 ml Methanol und 50 ml 2 N Kaliumhydroxid-Lösung gelöst und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 22.4 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.81	H 3.21	N 3.57	F 41.17
gef.:	C 40.07	H 3.27	N 3.49	F 41.05

b) [1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranosyl]-acetamid

Zu 40 g (66.81 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) in 300 ml Dichlormethan gibt man 11.45 g (90 mmol) Oxalylchlorid und rührt 14 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 400 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C für ca. 2 h Ammoniakgas in die Lösung eingeleitet und 4 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit 400 ml 1 N Salzsäure versetzt, und 15 min gut durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 2).

Ausbeute: 34.1 g (85 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 72.34	H 6.58	N 2.34
gef.:	C 72.69	H 6.54	N 2.39

c) 2-[1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranosyl]-ethylamin

33 g (55.21 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b in 100 ml THF werden mit 30 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 200 ml Ethanol/100 ml Ethanolamin aufgenommen und 14 h bei 60 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 26.2 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 74.08	H 7.08	N 2.40
gef.:	C 74.55	H 7.19	N 2.31

d) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-L-ysin-{2-[1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranosyl]-ethyl}-amid

Zu einer Lösung von 15 g (19.12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a und 11.16 g (19.12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c und 2.20 g (19.12 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 4.93 g (23.90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 19.2 g (74 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.15	H 4.78	N 3.11	F 23.92
gef.:	C 55.32	H 4.82	N 3.09	F 23.74

e) 2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxaperfluortridecanoyl)-L-lysin-[2-(1-O- α -D-mannopyranosyl)-ethyl]-amid

Zu einer Lösung von 18.5 g (13.70 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7d in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 11.8 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.50	H 4.01	N 4.91	F 37.75
gef.:	C 36.79	H 3.98	N 4.87	F 37.84

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

11.0 g (12.86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7e, 1.48 g (12.86 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.09 g (25.72 mmol) Lithiumchlorid und 8.10 g (12.86 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 3.32 g (16.08 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 13.0 g (64 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.84	H 4.26	N 7.64	F 22.01	Gd 10.72
gef.:	C 37.03	H 4.31	N 7.59	F 21.95	Gd 10.62

Beispiel 8

- a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-L-lysin-([N-(2S,3R,4R,5R),-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]-N-methyl)-amid

Zu einer Lösung von 15 g (19.12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a und 5.6 g (28.68 mmol) N-Methylglucamin (Aldrich) und 2.20 g (19.12 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 4.93 g (23.90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 5 : 1).

Ausbeute: 9.4 g (51 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.22	H 4.19	N 4.37	F 33.58
gef.:	C 41.47	H 4.30	N 4.29	F 33.35

- b) 2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxaperfluortridecanoyl)-L-lysin-([N-(2S,3R,4R,5R),-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]-N-methyl)-amid

Zu einer Lösung von 9.0 g (9.39 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a in 100 ml Ethanol gibt man 1.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 7.8 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.29	H 4.14	N 5.08	F 39.03
gef.:	C 36.44	H 4.17	N 4.98	F 38.86

- c) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxaperfluortridecanoyl)-L-lysin-([N-(2S,3R,4R,5R),-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl]-N-methyl)-amid, Gd-Komplex

7.0 g (8.46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b, 974 mg (8.46 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 717 mg (16.92 mmol) Lithiumchlorid und 5.33 g (8.46 mmol) 1,4,7-Tris-

(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 2.18 g (10.57 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 7.4 g (57 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.72	H 4.34	N 7.79	F 22.44	Gd 10.93
gef.:	C 36.87	H 4.36	N 7.72	F 22.48	Gd 10.94

Beispiel 9

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-L-lysin-(2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 15 g (19.12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a und 3.97 g (19.12 mmol) (2-[2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethyl)-amin (Whitessides et al., JACS, 1994, 5057-5062) und 2.20 g (19.12 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 4.93 g (23.90 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 12.2 g (82 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 43.17	H 4.55	N 4.32	F 33.17
gef.:	C 43.36	H 4.61	N 4.27	F 33.00

- b) 2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxaperfluortridecanoyl)-L-ysin-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-amid

Zu einer Lösung von 11.5 g (11.81 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a in 100 ml Ethanol gibt man 1.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 9.95 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.63	H 4.56	N 5.00	F 38.47
gef.:	C 38.75	H 4.61	N 4.93	F 38.27

- c) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluortridecanoyl)-L-ysin-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-amid, Gd-Komplex

9.0 g (10.72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b, 1.23 g (10.72 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 909 mg (21.44 mmol) Lithiumchlorid und 6.75 g (10.72 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 2.76 g (13.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.1 g (62 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.21	H 4.17	N 6.87	F 22.65	Gd 11.03
gef.:	C 36.41	H 4.22	N 6.79	F 22.58	Gd 10.92

Beispiel 10**a) 2H,2H,4H,4H,-3-Oxa-perfluordodecansäure**

Zu 100 g (222.17 mmol) 1H,1H,-Perfluor-1-nonanol (Apollo) und 24.9 g (444 mmol) fein gepulverten Kaliumhydroxid sowie einer katalytischen Menge (2 g) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in 800 ml Toluol gibt man bei 0 °C 64.96 g (333.26 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester und rührt 2 h bei dieser Temperatur sowie 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit 1500 ml Essigsäureethylester und 800 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 500 ml Wasser gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch, bestehend aus 1200 ml Methanol und 0.5 M Natronlauge im Verhältnis 2:1 suspendiert und anschließend 12 h auf 60 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert, zur Trockene eingedampft und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 3).

Ausbeute: 87 g (77 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.:	C 26.00	H 0.99	F 63.56
gef.:	C 26.22	H 1.01	F 63.42

b) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,5H,5H,7H,7H-3-aza-4-oxa-6-oxo-perfluorpentadecylamin

Zu 50.81 g (100 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a in 500 ml Dichlormethan gibt man 17.8 g (140 mmol) Oxalylchlorid und rührt 14 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 400 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 23.31 g (120 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-ethylendiamin (Atwell et al., *Synthesis*, 1984, 1032-1033) und 10.2 g (100 mmol) Triethylamin versetzt und 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit 400 ml 1 N Salzsäure versetzt, und 15 min gut durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 2).

Ausbeute: 46.5 g (68 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.86	H 2.50	N 4.09	F 47.19
gef.:	C 37.00	H 2.52	N 4.11	F 46.97

c) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,7H,7H-3-aza-6-oxo-perfluor-pentadecylamin

45.5 g (66.40 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b in 150 ml THF werden mit 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 35.2 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.63	H 2.86	N 4.18	F 48.18
gef.:	C 37.87	H 2.90	N 4.17	F 48.00

d) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluordodecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (29.83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c und 6.63 g (29.83 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtli et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 858-862) und 3.43 g (29.83 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.69 g (37.29 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 20.1 g (77 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.20	H 4.03	N 3.20	F 36.93
gef.:	C 41.44	H 3.98	N 3.11	F 36.84

- e) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluordodecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 19.0 g (21.72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10d in 300 ml Ethanol gibt man 2.09 g (21.72 mmol) Methansulfonsäure sowie 3.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 18.2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33.02	H 3.98	N 3.35	F 38.61
gef.:	C 33.41	H 3.96	N 3.25	F 38.44

- f) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluordodecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

15.8 g (18.9 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e, 2.18 g (18.9 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.60 g (37.80 mmol) Lithiumchlorid und 11.90 g (18.30 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.87 g (23.63 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.91 g (18.9 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 16.7 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.42	H 4.25	N 7.25	F 23.89	Gd 11.63
gef.:	C 36.71	H 4.32	N 7.19	F 23.67	Gd 11.51

Beispiel 11**a) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-3-aza-4-oxa-6-oxo-perfluorhexadecylamin**

Zu 52.21 g (100 mmol) 2H,2H,4H,4H,5H,5H,-3-Oxa-perfluortridecansäure (Beispiel 39g aus EP 01/08498) in 500 ml Dichlormethan gibt man 17.8 g (140 mmol) Oxalylchlorid und rührt 14 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 400 ml Dichlormethan gelöst, bei 0 °C mit 23.31 g (120 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-ethylendiamin (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) und 10.2 g (100 mmol) Triethylamin versetzt und 24 h bei Raumtemperatur nachgerührt. Die Reaktionslösung wird mit 400 ml 1 N Salzsäure versetzt, und 15 min gut durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 2).

Ausbeute: 49.6 g (71 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.84	H 2.74	N 4.01	F 46.25
gef.:	C 37.99	H 2.81	N 4.05	F 45.96

b) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-3-aza-6-oxo-perfluorhexadecylamin

48.0 g (68.73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a in 150 ml THF werden mit 50 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 30.2 g (64 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.61	H 3.09	N 4.09	F 47.19
gef.:	C 36.77	H 3.14	N 4.02	F 46.99

c) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (29.22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b und 6.49 g (29.22 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 3.29 g (29.22 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.42 g (36.59 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 20.3 g (78 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.90	H 4.20	N 3.15	F 36.35
gef.:	C 42.16	H 4.28	N 3.12	F 36.21

d) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 19.0 g (21.38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11c in 300 ml Ethanol gibt man 2.06 g (21.38 mmol) Methansulfonsäure sowie 3.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 18.2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33.89	H 4.15	N 3.29	F 37.97
gef.:	C 34.11	H 4.21	N 3.10	F 37.69

- e) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluor-tridecyl)-2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-acetamid, Gd-Komplex

15.8 g (18.55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11d, 2.14 g (18.55 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.57 g (37.10 mmol) Lithiumchlorid und 11.68 g (18.55 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.78 g (23.19 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.88 g (18.55 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 19.8 g (73 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.92	H 4.35	N 7.18	F 23.64	Gd 11.51
gef.:	C 37.15	H 4.30	N 7.07	F 23.51	Gd 11.44

Beispiel 12

- a) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-[2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy]-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 8.32 g (31.23 mmol) (2-[2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy]-ethoxy)-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 22.1 g (80 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.90	H 4.20	N 3.15	F 36.35
gef.:	C 42.14	H 4.26	N 3.11	F 36.12

- b) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 21 g (23.63 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a in 500 ml Ethanol gibt man 2.28 g (23.63 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 20.1 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33.89	H 4.15	N 3.29	F 37.97
gef.:	C 34.08	H 4.19	N 3.17	F 37.65

- c) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-acetamid, Gd-Komplex

16.9 g (19.88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b, 2.29 g (19.88 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.68 g (39.76 mmol) Lithiumchlorid und 12.52 g (19.88 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 5.13 g (24.85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 2.01 g (19.88 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 18.1 g (62 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.8 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.92	H 4.35	N 7.18	F 23.64	Gd 11.51
gef.:	C 37.11	H 4.38	N 7.09	F 23.51	Gd 11.44

Beispiel 13**a) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-methoxy-acetamid**

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 2.81 g (31.23 mmol) 2-Methoxyessigsäure (Aldrich) und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 17.1 g (77 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.78	H 2.97	N 3.93	F 45.34
gef.:	C 38.94	H 3.01	N 3.88	F 45.22

**b) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-methoxyacetamid,
Methansulfonsäuresalz**

Zu einer Lösung von 16.5 g (23.16 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13a in 500 ml Ethanol gibt man 2.23 g (23.16 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 15.1 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 28.50	H 2.84	N 4.15	F 47.89
gef.:	C 28.79	H 2.96	N 4.09	F 47.53

- c) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-methoxy-acetamid, Gd-Komplex

11.7 g (17.29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b, 1.99 g (17.29 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.46 g (34.58 mmol) Lithiumchlorid und 10.89 g (17.29 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.46 g (21.6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.75 g (17.29 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 12.9 g (59 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34.32	H 3.64	N 8.24	F 27.14	Gd 13.21
gef.:	C 34.59	H 3.69	N 8.18	F 26.98	Gd 13.14

Beispiel 14

- a) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 6.94 g (31.23 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtli et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 858-862) und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 22.3 g (85 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.24	H 3.94	N 3.32	F 38.24
gef.:	C 41.37	H 3.99	N 3.27	F 38.11

- b) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 21 g (24.86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a in 500 ml Ethanol gibt man 2.40 g (24.86 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 20.1 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 32.76	H 3.87	N 3.47	F 40.04
gef.:	C 32.88	H 3.91	N 3.33	F 39.89

- c) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

11.4 g (14.08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b, 1.62 g (14.08 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.19 g (28.12 mmol) Lithiumchlorid und 8.87 g (14.08 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 3.63 g (17.6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.43 g (14.08 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 13.9 g (71 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.34	H 4.19	N 7.42	F 24.43	Gd 11.89
gef.:	C 36.57	H 4.22	N 7.44	F 24.29	Gd 11.77

Beispiel 15**a) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamid**

Zu einer Lösung von 20 g (31.23 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 4.19 g (31.23 mmol) (2-Methoxyethoxy)-essigsäure (Aldrich) und 3.59 g (31.23 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 8.05 g (39.04 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 17.5 g (74 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.70	H 3.33	N 3.70	F 42.70
gef.:	C 40.01	H 3.42	N 3.66	F 42.54

b) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 17 g (22.47 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a in 500 ml Ethanol gibt man 2.17 g (22.47 mmol) Methansulfonsäure sowie 3.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 16.2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 30.09	H 3.23	N 3.90	F 44.96
gef.:	C 30.33	H 3.25	N 3.84	F 44.77

- c) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(2-methoxyethoxy)-acetamid, Gd-Komplex

11.5 g (16.07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15b, 1.85 g (16.07 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.36 g (32.14 mmol) Lithiumchlorid und 10.12 g (16.07 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.14 g (20.08 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.63 g (16.07 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 14.2 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.04	H 3.84	N 7.95	F 26.17	Gd 12.74
gef.:	C 35.38	H 3.88	N 7.91	F 25.99	Gd 12.63

Beispiel 16

- a) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,3H,3H,4H,4H,6H,6H,-4-aza-perfluortetradecylamin

Zu 54.22 g (100 mmol) Methansulfonsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ester (Bartsch et al., *Tetrahedron*, 2000, 3291-3302) in 500 ml Acetonitril gibt man 25.0 g (120 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-propylendiamin (Atwell et al., *Synthesis*, 1984, 1032-1033) und 10.2 g (100 mmol) Triethylamin und rührt 48 h bei 60 °C. Die Reaktionslösung wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 40.7 g (62 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.55	H 2.93	N 4.28	F 49.36
gef.:	C 38.73	H 2.89	N 4.17	F 49.11

b) N-[3-(Benzyloxycarbonyl)-aminopropyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (30.99 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16a und 6.89 g (30.99 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 858-862) und 3.56 g (30.99 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.99 g (38.74 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 21.5 g (81 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.97	H 4.11	N 3.26	F 37.62
gef.:	C 42.24	H 4.18	N 3.15	F 37.44

c) N-(3-Aminopropyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 20 g (23.29 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b in 500 ml Ethanol gibt man 2.25 g (23.29 mmol) Methansulfonsäure sowie 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 19.2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33.67	H 4.05	N 3.41	F 39.36
gef.:	C 33.94	H 4.09	N 3.27	F 39.11

- d) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-3-aminopropyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

11.3 g (13.80 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16c, 1.59 g (13.80 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.17 g (27.60 mmol) Lithiumchlorid und 8.79 g (13.80 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 3.59 g (17.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.40 g (13.80 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 12.9 g (66 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.86	H 4.30	N 7.34	F 24.17	Gd 11.77
gef.:	C 36.99	H 4.37	N 7.31	F 24.01	Gd 11.69

Beispiel 17

- a) 1-N-(Benzyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,3H,3H,4H,4H,6H,6H,7H,7H,-5-aza-perfluor-pentadecylamin

Zu 54.22 g (100 mmol) Methansulfonsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ester (Bartsch et al., *Tetrahedron*, **2000**, 3291-3302) in 500 ml Acetonitril gibt man 26.67 g (120 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-butylendiamin (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) und 10.2 g (100 mmol) Triethylamin und rührt 48 h bei 60 °C. Die Reaktionslösung wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 39.6 g (59 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.53	H 3.17	N 4.19	F 48.32
gef.:	C 39.74	H 3.21	N 4.17	F 48.17

b) N-[4-(Benzyloxycarbonyl)-aminobutyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (29.92 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17a und 6.65 g (29.92 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 858-862) und 3.44 g (29.92 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.71 g (37.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 26.0 g (79 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.67	H 4.27	N 3.21	F 37.01
gef.:	C 42.85	H 4.30	N 3.16	F 36.87

c) N-(4-Aminobutyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (22.92 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17b in 500 ml Ethanol gibt man 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 17.0 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.41	H 4.23	N 3.79	F 43.73
gef.:	C 37.59	H 4.29	N 3.74	F 43.61

- d) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-4-aminobutyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

10 g (13.54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17c, 1.56 g (13.54 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.14 g (26.08 mmol) Lithiumchlorid und 8.69 g (13.54 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 3.53 g (17.07 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 11.7 g (60 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.36	H 4.40	N 7.26	F 23.92	Gd 11.65
gef.:	C 37.51	H 4.44	N 7.22	F 23.84	Gd 11.59

Beispiel 18

- a) N-[2-(Benzyloxycarbonyl)-aminoethyl-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluordodecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid

Zu einer Lösung von 20 g (29.83 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c und 5.32 g (29.83 mmol) [2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure (Aldrich) und 3.43 g (29.83 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.69 g (37.29 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 17.9 g (72 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.49	H 3.76	N 3.37	F 38.89
gef.:	C 40.62	H 3.81	N 3.38	F 38.77

- b) N-(2-Aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluordodecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid, Methansulfonsäuresalz

Zu einer Lösung von 17.0 g (20.50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18c in 300 ml Ethanol gibt man 1.98 g (20.50 mmol) Methansulfonsäure sowie 3.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 16.3 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 31.83	H 3.69	N 3.53	F 40.75
gef.:	C 31.57	H 3.78	N 3.44	F 40.51

- c) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluordodecyl)-2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetamid, Gd-Komplex

14.5 g (18.30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18d, 2.11 g (18.30 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.55 g (36.60 mmol) Lithiumchlorid und 11.52 g (18.30 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.72 g (22.88 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.85 g (18.30 mmol) Triethylamin hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 17.6 g (69 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.81	H 4.06	N 7.50	F 24.69	Gd 12.02
gef.:	C 36.04	H 4.11	N 7.49	F 24.52	Gd 11.94

Beispiel 19**a) 1-N-(tert-Butyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-6-aza-3-oxa-perfluorhexadecylamin**

Zu 13.56 g (25 mmol) Methansulfonsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ester (Bartsch et al., *Tetrahedron*, **2000**, 3291-3302) in 150 ml Acetonitril gibt man 6.13 g (30 mmol) N-tert-Butyloxycarbonyl-3-oxa-pentylendiamin (Koenig et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3004-3014) und 2.55 g (25 mmol) Triethylamin und rührt 48 h bei 60 °C. Die Reaktionslösung wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 10.9 g (67 % d. Th.) eines farblosen Waxes

Elementaranalyse:

ber.:	C 35.09	H 3.56	N 4.31	F 49.66
gef.:	C 35.28	H 3.64	N 4.24	F 49.53

b) N-[5-(tert-Butyloxycarbonyl)-amino-3-oxapentyl-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)]-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 10 g (15.38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19a und 3.42 g (15.38 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 1.77 g (15.38 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 3.97 g (19.23 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 9.9 g (75 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.35	H 4.60	N 3.28	F 37.79
gef.:	C 39.57	H 4.66	N 3.16	F 36.55

- c) N-(5-Amino-3-oxapentyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy}-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 9.5 g (11.12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19b in 100 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 50 ml Trifluoressigsäure und 3 h bei Raumtemperatur. Man engt im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 7.8 g (93 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.62	H 4.14	N 3.71	F 42.81
gef.:	C 36.88	H 4.21	N 3.55	F 43.25

- d) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-5-amino-3-oxapentyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy}-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

7 g (9.28 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19c, 1.07 g (9.28 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 787 mg (18.56 mmol) Lithiumchlorid und 5.84 g (9.28 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 2.39 g (11.6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 8.8 g (65 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.92	H 4.35	N 7.18	F 23.64	Gd 11.51
gef.:	C 37.04	H 4.39	N 7.15	F 23.57	Gd 11.47

Beispiel 20

- a) 1-N-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-1H,1H,2H,3H,4H,4H,6H,6H,7H,7H,-5-aza-[2,3-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolanyl)]-perfluorpentadecylamin

Zu 13.56 g (25 mmol) Methansulfonsäure-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-ester (Bartsch et al., *Tetrahedron*, 2000, 3291-3302) in 150 ml Acetonitril gibt man 7.81 g (30 mmol) N-*tert*-Butyloxycarbonyl-[2,3-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolanyl)]-butylendiamin [hergestellt aus (5-Aminoethyl-2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolan-4-yl)-methylamin (ACROS) analog zur Darstellung von N-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-oxa-pentylendiamin (Koenig et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 3004-3014)] und 2.55 g (25 mmol) Triethylamin und rührt 48 h bei 60 °C. Die Reaktionslösung wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 12.5 g (71 % d. Th.) eines farblosen Waxes

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.40	H 3.85	N 3.97	F 45.72
gef.:	C 37.66	H 3.94	N 3.88	F 45.61

- b) N-{4-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-amino-[2,3-(2,2-dimethyl-[1,3]-dioxolanyl)]-butyl}-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 10 g (14.16 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20a und 3.15 g (14.16 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 858-862) und 1.63 g (14.16 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 3.65 g (17.7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 8.9 g (69 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.89	H 4.76	N 3.08	F 35.47
gef.:	C 40.97	H 4.85	N 3.00	F 35.37

- c) N-(4-Amino-2,3-dihydroxybutyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid

Zu einer Lösung von 8.2 g (9.00 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20b in 100 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 50 ml Trifluoressigsäure und 3 h bei Raumtemperatur. Man engt im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1 bis 2 : 1).

Ausbeute: 6.68 g (96 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35.85	H 4.06	N 3.64	F 41.92
gef.:	C 36.05	H 4.11	N 3.60	F 41.77

- d) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-(4-Amino-2,3-dihydroxybutyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

6 g (7.79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 20c, 897 mg (7.79 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 660 mg (15.58 mmol) Lithiumchlorid und 4.90 g (7.79 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 100 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 2.01 g (9.74 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 6.9 g (59 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.50	H 4.30	N 7.09	F 23.37	Gd 11.38
gef.:	C 36.71	H 4.35	N 7.02	F 23.41	Gd 11.29

Beispiel 21

- a) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(butanoyl-4-(R)-carboxylato-4-yl))-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex Mononatriumsalz und N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(ethano-[2-(R)-carboxylatoethyl]-yl))-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex Mononatriumsalz

2.84 g (3.52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b, 448 mg (4.4 mmol) Triethylamin und 3.51 g (4.4 mmol) 2-(R)-2-[4,7,10-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]pentandicarbonsäuremonopentafluorophenylester, Gd-Komplex (WO 2005/0014154, EPIX PHARMACEUTICALS, INC., (Beispiel 9: EP-2104-15-Pfp)) werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 356 mg (3.52 mmol) Triethylamin versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge neutralisiert und anschließend lyophilisiert

Ausbeute 2.03 g (39 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes als 3 : 2 Regeoisomerengemisch.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 9.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.72	H 3.97	N 6.25	F 24.01	Gd 11.69
gef.:	C 36.01	H 4.06	N 6.29	F 23.89	Gd 11.46

Beispiel 22

- a) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(butanoyl-4-(R)-carboxylato-4-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(1-O- α -D-mannopyranosyl)-acetamid, Gd-Komplex Mononatriumsalz und N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(ethano-[2-(R)-carboxylatoethyl]-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-(1-O- α -D-mannopyranosyl)-acetamid, Gd-Komplex Mononatriumsalz

2.83 g (3.44 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c, 436 mg (4.3 mmol) Triethylamin und 3.43 g (4.3 mmol) 2-(R)-2-[4,7,10-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]pentandicarbonsäuremonopentafluorophenylester, Gd-Komplex (WO 2005/0014154, EPIX PHARMACEUTICALS, INC., (Beispiel 9: EP-2104-15-Pfp)) werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 348 mg (3.44 mmol) Triethylamin versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge neutralisiert und anschließend lyophilisiert.

Ausbeute 1.64 g (32 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes als 3 : 2 Regeoismerengemisch.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.8 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34.42	H 3.63	N 6.17	F 23.73	Gd 11.55
gef.:	C 34.66	H 3.60	N 6.09	F 23.78	Gd 11.39

Beispiel 23

- a) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Trinatriumsalz

10 g (7.13 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c werden in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 30 ml Isopropanol gelöst, mit 2.25 g (24.96 mmol) Oxalsäure versetzt

und 5 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom ausgefallenen Feststoff und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 gestellt und anschließend lyophilisiert

Ausbeute 7.39 g (77 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.94	H 4.49	N 7.95	F 26.18
gef.:	C 39.03	H 4.44	N 7.98	F 25.89

b) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Dy-Komplex

2.0 g (1.49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 441 mg (1.64 mmol) Dysprosiumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.78 g (84 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.19	H 4.18	N 7.39	F 24.33	Dy 12.24
gef.:	C 36.32	H 4.24	N 7.30	F 24.19	Dy 12.16

Beispiel 24

a) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Yb-Komplex

2.0 g (1.49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 458 mg (1.64 mmol) Ytterbiumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C

gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.84 g (86 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.91	H 4.14	N 7.33	F 24.14	Yb 12.93
gef.:	C 36.05	H 4.19	N 7.31	F 24.00	Yb 12.79

Beispiel 25

a) N-([1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-aminoethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Y-Komplex

2.0 g (1.49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 23a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 320 mg (1.64 mmol) Yttriumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.56 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.32	H 4.42	N 7.82	F 25.76	Y 7.09
gef.:	C 38.56	H 4.51	N 7.88	F 25.65	Y 6.98

Beispiel 26

a) 10-(5-Oxo-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

Zu 12.0 g (34.6 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DO3A) in 50 ml Wasser gibt man 8.3 g (207.6 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 5.02 g (43.25 mmol) 3-Oxiranylpropionsäure (Dakoji et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 10971-10979) in 50 ml n-Butanol/50 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung 24 h auf 80 °C.

Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und mit 3 N Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Anschließend wird dreimal mit je 200 ml n-Butanol extrahiert, die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 13.6 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 10.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 51.34 H 7.26 N 12.60

gef.: C 51.63 H 7.05 N 12.44

b) 10-(5-Oxo-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan, Gd-Komplex

12.0 g (24.2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26a werden in 100 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 4.39 g (12.1 mmol) Gadoliniumoxid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird filtriert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 13.8 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 38.12 H 4.88 N 9.36 Gd 26.26

gef.: C 38.26 H 4.89 N 9.21 Gd 26.09

c) N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-4-hydroxy-5-yl)]-2-aminoethyl]-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-2-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

2.84 g (3.52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b und 3.38 g (5.28 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26b werden in 50 ml Methanol gelöst; mit 356 mg (3.52 mmol) Triethylamin versetzt und 48 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Es wird zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 3.27 g (66 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.70	H 4.31	N 6.42	F 24.67	Gd 12.01
gef.:	C 36.77	H 4.38	N 6.33	F 24.59	Gd 11.96

Beispiel 27

- a) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecyl-N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.14 g (10 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b und 2.22 g (10 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtli et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 1.15 g (10 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.58 g (12.5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, sowie 1.01 g (10 mmol) Triethylamin hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 8.2 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.34	H 4.19	N 7.42	F 24.43	Gd 11.89
gef.:	C 36.55	H 4.27	N 7.33	F 24.21	Gd 11.70

Beispiel 28

- a) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecyl-N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Trinatriumsalz

10 g (7.11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27a werden in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 30 ml Isopropanol gelöst, mit 2.25 g (24.96 mmol) Oxalsäure versetzt

und 5 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom ausgefallenen Feststoff und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 8 gestellt und anschließend lyophilisiert.

Ausbeute 8.64 g (91 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.94	H 4.49	N 7.95	F 26.18
gef.:	C 38.88	H 4.40	N 7.65	F 25.77

b) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-perfluortridecyl-N-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetamid, Y-Komplex

2.0 g (1.50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 320 mg (1.64 mmol) Yttriumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.43 g (72 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.32	H 4.42	N 7.82	F 25.76	Y 7.09
gef.:	C 38.48	H 4.55	N 7.75	F 25.66	Y 6.96

Beispiel 29: Relaxivity

Die T1- und T2-Relaxationszeiten von Wasser und Plasma (Rinder) mit darin enthaltenden, ansteigenden Konzentrationen der Gadolinium-Komplexe der Titelsubstanzen der Beispiele 1d, 5c, 14c, 15c wurden bei 40°C unter Verwendung eines NMR Pulsspektrometers (Minispec PC 20) bei 0.47 T ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Beispiel 30: Akute Toxizität nach einmaliger intravenöser Applikation in Mäusen (orientierend)

Nach intravenöser Applikation der Gadolinium-Komplexe der Titelsubstanzen der Beispiele 1d, 5c, 14c, 15c in Mäusen (n=3; Injektions-geschwindigkeit: 2 ml/min) wurde orientierend die akute systemische Verträglichkeit (LD₅₀) bestimmt. Es wurden jeweils mehrere Dosierungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen untersucht. Die zu erwartenden akuten Toxizitäten sind in Tab. 1 ersichtlich.

Beispiel 31: Ausscheidung nach intravenöser Applikation in Ratten

Nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW der Gadolinium-Komplexe der Titelsubstanzen der Beispiele 1d, 5c, 14c, 15c in Ratten (n=3) wurde bis 14 Tage nach Applikation der Metallgehalt mittels Atomemissionsspektrometrie (ICP-AES) in den Ausscheidungsmedien Harn und Faeces, sowie im Körper (Restkörper) fraktioniert bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Beispiel 32: Plasmakinetik nach intravenöser Applikation in Ratten

Nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW der Gadolinium-Komplexe der Titelsubstanzen der Beispiele 1d, 5c, 14c, 15c in Ratten (n=3) wurde über einen Katheter in der Arteria carotis communis zu unterschiedlichen Zeitpunkten 8 bis 24 h p.i.) Blutproben entnommen, der Metallgehalt mittels Atomemissionsspektrometrie (ICP-AES) bestimmt und über einen Umrechnungsfaktor (0.625) auf Plasmawerte umgerechnet. Aus den Plasma-konzentrationen wurde mittels spezieller Software (WinNonlin) die Eliminations-Halbwertszeit errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Beispiel 33: Darstellung (MRT) von Lymphknotenmetastasen und Primärtumor nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in VX2-Tumortragenden Kaninchen

Die Abbildungen der Figuren 1 und 2 zeigen MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gd/kg KGW der

Titelsubstanz aus Beispiel 1d) in Kaninchen mit i.m. implantiertem VX2-Tumor. Die T₁-gewichteten Turbospinecho-Aufnahmen verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe zu frühen Zeitpunkten nach Kontrastmittelapplikation (15 bis 60 min p.i.). Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt (Figur 1).

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ebenfalls ein deutliches Enhancement im Primärtumors (besonders in der Peripherie) beobachtet werden (Figur 2). Zu späteren Zeitpunkten (24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus.

Beispiel 34: MRT-Darstellung von arteriosklerotischen Plaques nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen der Figur 3 zeigen MR-Aufnahmen der Aorta 6 bzw. 24 h nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gd/kg KGW der Titelsubstanzen aus Beispiel 1d) und Beispiel 14c in Watanabe-Kaninchen (WHHL-Kaninchen; genetisch induzierte Arteriosklerose) und in Kontrolltieren ohne Arteriosklerose (Weiße Neuseeländer). Die T₁-gewichteten Inversion-Recovery-Aufnahmen (IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4.0/120 ms, α 20°) verdeutlichen einen starken Signalanstieg in den arteriosklerotischen Plaques der WHHL-Kaninchen, jedoch nicht in den Baseline-Aufnahmen bzw. in der Gefäßwand der gesunden Kontrolltiere. Die Lokalisation der Plaques, besonders im Aortenbogen sowie an den Gefäßabgängen, wurde mittels Sudan-3-Färbung bestätigt. Mit diesem Versuch konnte die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Marker für arteriosklerotische Plaques gezeigt werden.

Beispiel 35: MRT-Darstellung von entzündlichen Läsionen und nekrotischen Arealen nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen der Figur 4 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von entzündlichen Muskelläsionen sowie nekrotischen Arealen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gd/kg KGW der Titelsubstanz aus Beispiel 14c in Ratten. Die Entzündung/Nekrose wurde durch intravenöse Applikation von Rose Bengal

(20 mg/kg; 24 h vor Kontrastmittelgabe) und anschließender, 20-minütiger Bestrahlung mit einer Xenon-Lampe induziert. Die T_1 -gewichteten Turbospinecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: T1-TSE; TR 451 ms, TE 8.7 ms) verdeutlichen den starken Signalanstieg im entzündlich veränderten Gewebe zu frühen Zeitpunkten (bis 60 min p.i.), sowie den verzögerten Signalanstieg in der zentralen Nekrose zum Zeitpunkt 24 h p.i..

Beispiel 36: MRT-Darstellung von Lymphknoten nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von poplitealen Lymphknoten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach intravenöser Applikation von 50 μ mol Gd/kg KGW der Titelsubstanz aus Beispiel 5c) Titelsubstanz aus Beispiel 14c) und Titelsubstanz aus Beispiel 15c) in Ratten. Die T_1 -gewichteten Turbospinecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: T1-TSE; TR 451 ms, TE 8,7 ms) verdeutlichen den starken Signalanstieg im funktionellen Lymphknotengewebe zu frühen Zeitpunkten (bis 60 min p.i.).

Tab. 1: Physikochemische und Experimentelle Daten zu den Beispiel-Substanzen.

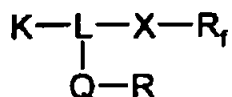
Verbindung aus Beispiel Nr.	Relaxivity [1/(mmol*s)]	Körperretention 14 d [%]	Eliminations- Halbwertszeit Blut	Gd-Gehalt Blut 24 h p.i. [%]	LD ₅₀ Maus [mmol/kg]
1	R1(w): 22.7 R1(p): 25.8 R2(w): 15.8 R2(p): 29.8	0,0%	4.8 h	0,7%	> 10
5	R1(w): 18.9 R1(p): 24.8 R2(w): 23.9 R2(p): 32.8	0,0%	0.8 h	0,0%	
14	R1(w): 18.6 R1(p): 25.5 R2(w): 21.6 R2(p): 33.5	0,0%	1.1 h	0,0%	7,5
15	R1(w): 17.2 R1(p): 24.6 R2(w): 15.1 R2(p): 33.2	0,0%	4.8 h	0,2%	> 10

R1(w) = R1-Relaxivity in Wasser; R1(p) = R1-Relaxivity in Plasma;

R2(w) = R2-Relaxivity in Wasser; R2(p) = R2-Relaxivity in Plasma;

Patentansprüche

1. Perfluoralkylhaltige Komplexe mit stickstoffhaltiger Linkerstruktur der allgemeinen Formel I

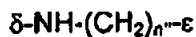


(I)

in der

R entweder

einen über die 1-OH- gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt, in diesem Falle hat Q die Bedeutung einer Gruppe ausgewählt aus



wobei

n eine ganze Zahl ist von 1 und 5, und

m eine ganze Zahl ist von 1 und 6, und

wobei δ die Bindungsstelle zum Linker L angibt und ϵ die Bindungsstelle zum Rest R;

oder

R hat eine der folgenden Bedeutungen, dann hat Q die Bedeutung einer direkten Bindung: R bedeutet einen polaren Rest ausgewählt aus

- den Komplexen K der allgemeinen Formeln II bis V, wobei R^1 hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet, und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , U und U^1 die unten angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

- eine über $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^7-$ oder eine direkte Bindung an den Linker L gebundene Kohlenstoffkette mit 1-30 C-Atomen, die geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann, und die

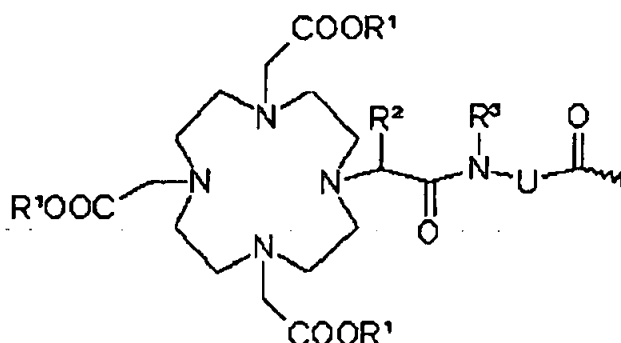
gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 $-\text{NHCO}-$ Gruppen, 1-5 $-\text{CONH}-$ Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 $-\text{NH}-$ Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 $-\text{OH}$ Gruppen, 1-2 $-\text{NH}_2$ Gruppen, 1-2 $-\text{COOH}$ Gruppen, oder 1-2 $-\text{SO}_3\text{H}$ Gruppen substituiert sein können,

und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 $-\text{OH}$ Gruppen, 1-5 $-\text{COOH}$ Gruppen, 1-2 SO_3H Gruppen, 1-5 $-\text{NH}_2$ Gruppen, 1-5 $\text{C}_1\text{-C}_4$ Alkoxygruppen,

wobei R^7 H oder $\text{C}_1 - \text{C}_4$ Alkyl bedeutet,

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 II steht,



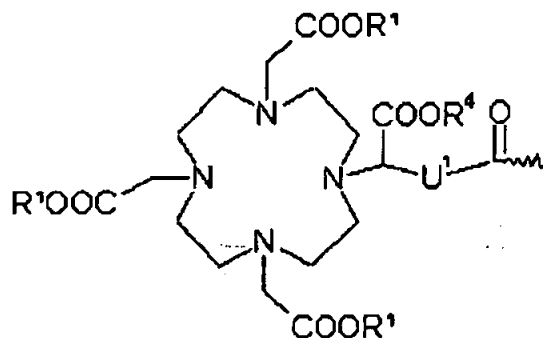
(II)

in der

- R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen
- R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_7 -Alkyl, Benzyl, Phenyl, $-CH_2OH$ oder $-CH_2OCH_3$ darstellen und
- U $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ -, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$ -, eine Phenylengruppe, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega$ -, $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3 $NHCO$ -, 1 bis 3 $-CONH$ -gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3 $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -Gruppen substituierte C_1 - C_{12} -Alkyl- oder $-(CH_2)_{7-12}-C_6H_4-O$ -Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-CO-$ steht,

oder

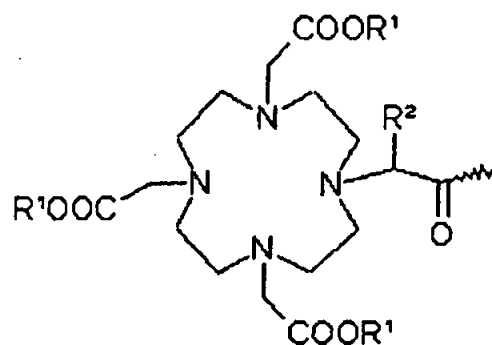
der allgemeinen Formel III



(III)

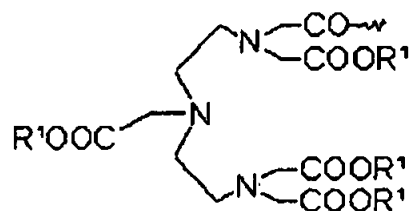
in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, R^4 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und U^1 $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ - oder eine Gruppe $-(CH_2)_{p'}-$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-CO-$ bedeutet und p' eine ganze Zahl ist zwischen 1 und 4.

oder der allgemeinen Formel IV

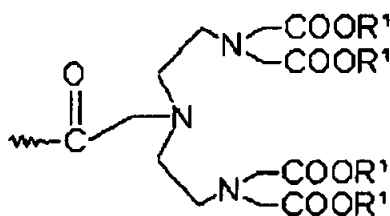


(IV)

in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben,
oder der allgemeinen Formel V A oder V B



(V A)



(V B)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

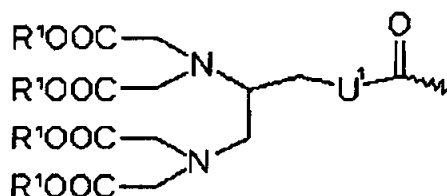
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

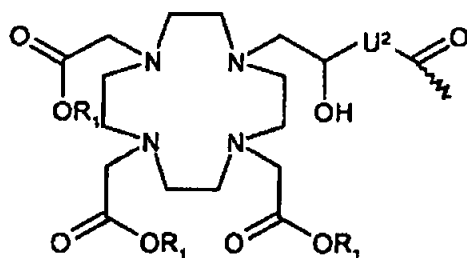
oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

in der R^1 und U^1 die oben genannte Bedeutung haben, wobei ω die Bindungsstelle an $-CO-$ bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIII



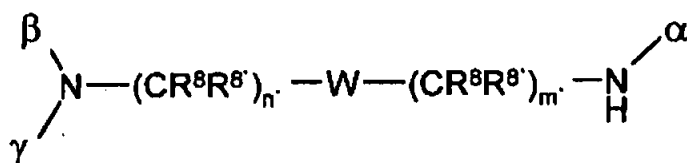
(VIII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,
und U^2 eine gegebenenfalls Imino-, Phenyl-, Phenylenoxy-, Phenylenimino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Estergruppen-, Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e)-enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Carboxyalkyl, Ester-, und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{20} Alkylengruppe darstellt,

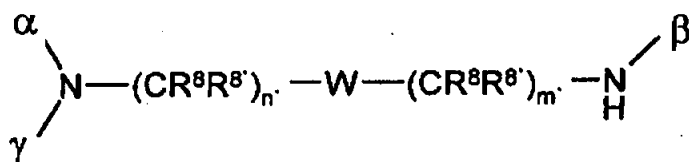
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

und

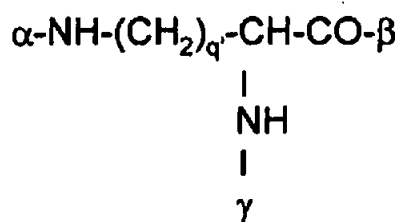
L einen Rest ausgewählt aus den nachfolgenden Resten IXa) bis IXc) darstellt:



(IXa)



(IXb)



(IXc)

wobei n' und m' unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 darstellen, und $m'+n' \geq 1$ ist, und

R^{B} und $\text{R}^{\text{B}'}$ sind unabhängig voneinander entweder -H oder -OH, wobei bei $m' + n' > 1$ jede Gruppe $-(\text{CR}^{\text{B}}\text{R}^{\text{B}'})$ - gleich oder verschieden sein kann, und

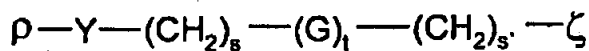
W entweder eine direkte Bindung, -O- oder eine Phenylen-Gruppe ist, die gegebenenfalls durch 1 bis 4 Hydroxy-Gruppen substituiert sein kann,

und q' entweder 1, 2, 3 oder 4 ist,

wobei α die Bindungsstelle von L an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von L zum Rest Q ist und γ die Bindungsstelle von L zum Rest X darstellt, und

X für

eine Gruppe der Formel (VI) steht



(X)

wobei Y eine direkte Bindung, eine Gruppe -CO- oder eine Gruppe NR^6 bedeutet,

wobei R^6 für -H oder eine geradlinige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1-C_{15} Kohlenstoffkette steht, die von 1-4 O-Atomen, 1-3 -NHCO-Gruppen, 1-3 -CONH-Gruppen, 1-2 -SO₂-Gruppen, 1-2 Schwefelatomen, 1-3 -NH-Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen,

die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH₂-Gruppen, 1-2 -COOH-Gruppen, oder 1-2 -SO₃H-Gruppen substituiert sein können,

unterbrochen sein kann,

und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 OH-Gruppen, 1-5 -COOH-Gruppen, 1-2 -SO₃H-Gruppen, 1-5 NH₂-Gruppen, 1-5 C_1-C_4 -Alkoxygruppen,

und G entweder -O- oder -SO₂- bedeutet,

s und s' unabhängig voneinander entweder 1 oder 2 bedeuten, t entweder 0 oder 1 bedeutet und

p die Bindungsstelle von X zu L darstellt und ξ die Bindungsstelle von X zu R_i darstellt.

2. Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Metallionenäquivalent R¹ ein Element der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 ist.
3. Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Metallionenäquivalent R¹ ein Element der Ordnungszahlen 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77 ist.
4. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
R einen Monosaccharidrest mit 5 bis 6 C-Atomen oder dessen Desoxy-Verbindung darstellt, vorzugsweise Glucose, Mannose oder Galactose.
5. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
R ein Rest ist ausgewählt aus:

$$-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_pR'$$

$$-C(O)CH_2OCH[CH_2OCH(CH_2OR')]_2$$

$$-C(O)CH_2OCH_2CH[CH_2OCH(CH_2OR')]_2$$

$$-R''N[(CH_2)_2O]_pR'$$

$$-N[[(CH_2)_2O]_pR']_2$$

$$-R''NCH_2CH(OH)CH_2OH$$

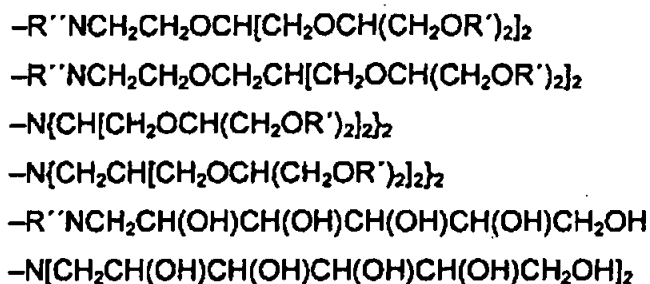
$$-N[CH_2CH(OH)CH_2OH]_2$$

$$-R''NCH(CH_2OH)CH(OH)CH_2OH$$

$$-N[CH(CH_2OH)CH(OH)CH_2OH]_2$$

$$-R''NCH[CH_2OCH(CH_2OR')]_2$$

$$-R''NCH_2CH[CH_2OCH(CH_2OR')]_2$$

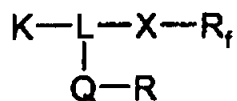


und einem Komplex der Formel (II),

wobei R^1 , R^2 , R^3 und U wie in Anspruch 1 definiert sind, und p entweder 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 ist.

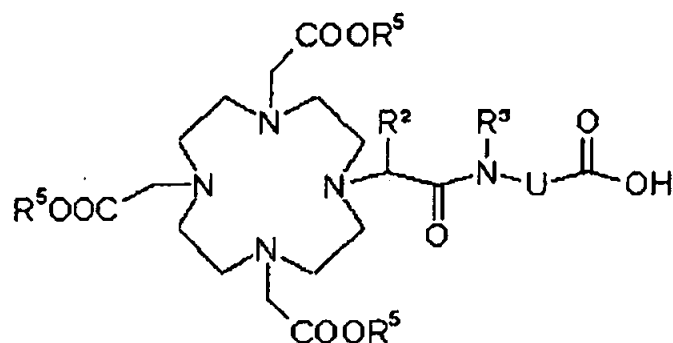
6. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht.
7. Metallkomplexe nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten.
8. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass E in der Formel $-C_nF_{2n}E$ ein Fluoratom bedeutet.
9. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass L in der allgemeinen Formel I den Lysinrest (Vc) darstellt.
10. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass L in der allgemeinen Formel I einen Diaminrest (Va) oder (Vb) darstellt.
11. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass U im Metallkomplex K $-CH_2-$ oder $-C_6H_4-O-CH_2-\omega$ darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-CO-$ steht.

12. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik.
13. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 12 zur Herstellung von Kontrastmitteln zum Infarkt- und Nekrose-Imaging.
14. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 3 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie.
15. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Lymphographie zur Diagnose von Veränderungen des Lymphsystems.
16. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Diagnose von entzündlichen Erkrankungen.
17. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Darstellung von atherosklerotischen Plaques.
18. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Diagnose von Herz-Kreislauferkrankungen.
19. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für das Tumor-Imaging.
20. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für das blood pool imaging.
21. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
22. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit stickstoffhaltiger Linkerstruktur der allgemeinen Formel I



(I)

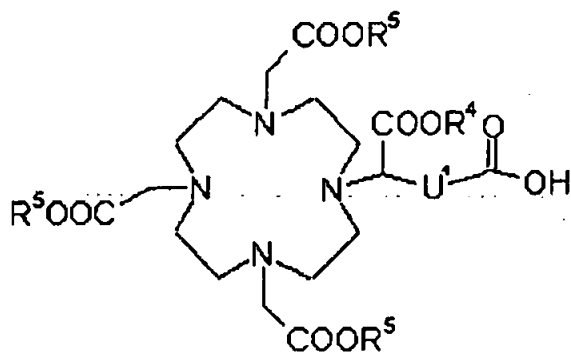
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln II bis IV gemäß Anspruch 1 und L, Q, X, R, R_f, in der Bedeutung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
man eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

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

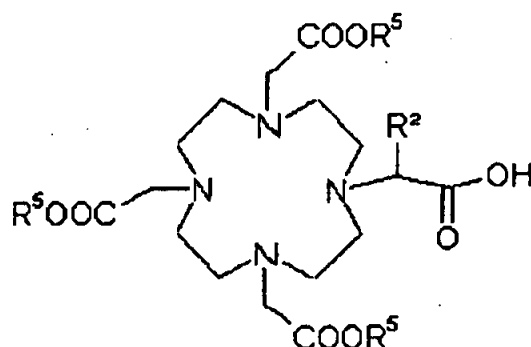
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

worin R⁴, R⁵ und U¹ die genannte Bedeutung haben

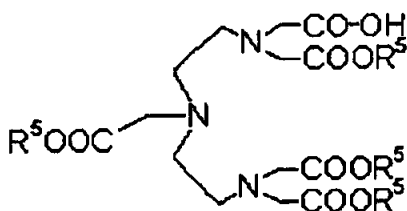
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



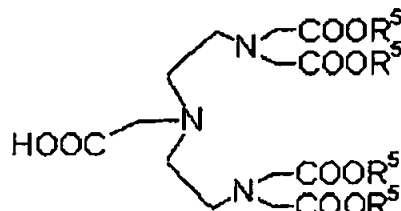
(IVa)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



(Va)



(Vb)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

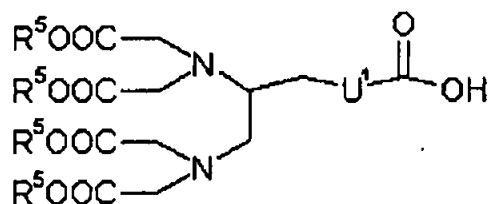
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

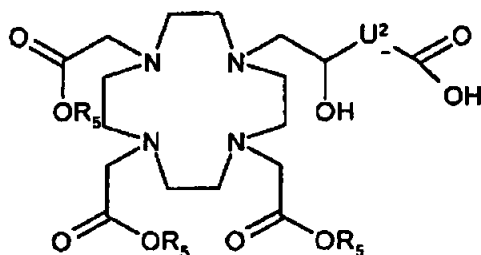
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

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

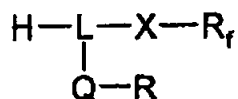


(VIIa)

worin R^5 die genannten Bedeutungen haben,

und U^2 wie in Anspruch 1 definiert ist,

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel X



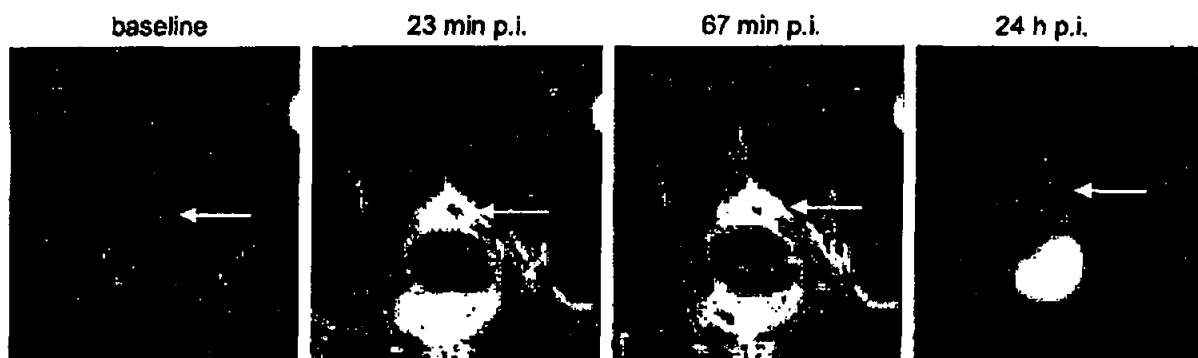
(XI)

in der L, R, R_f , Q, und X, die oben im Anspruch angegebene Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umgesetzt
oder

wenn R^5 die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder

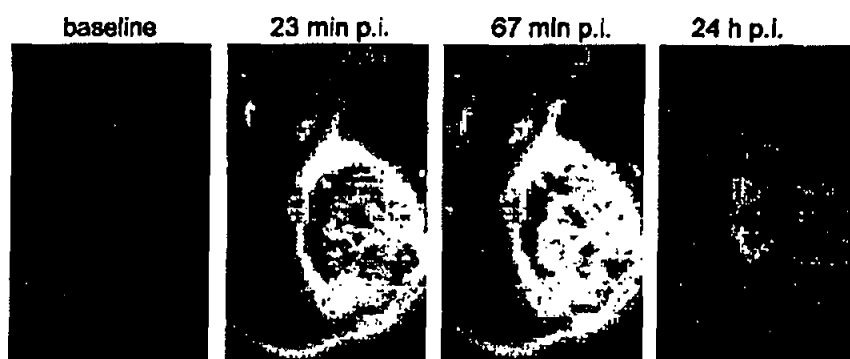
Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

Figur 1

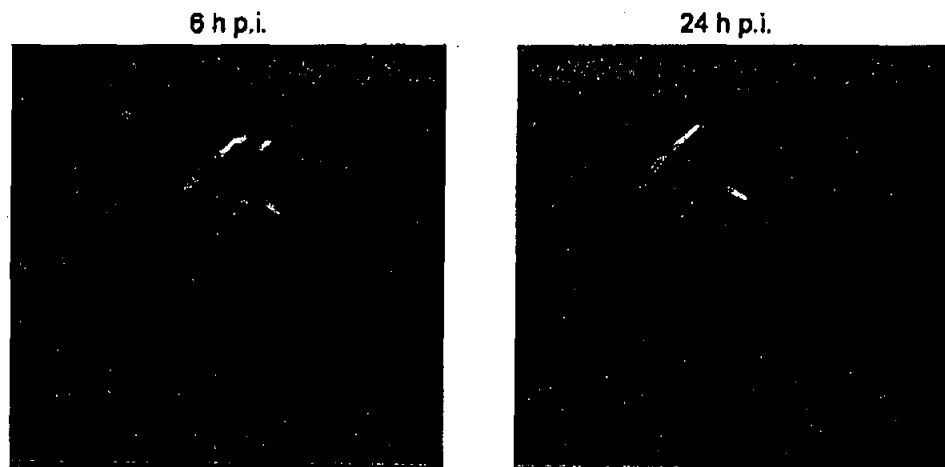


Titelsubstanz aus Beispiel 1d; 50 µm ol/kg i.v.; T1-TSE (Pfeile: iliakaler Lymphknoten mit Metastase)

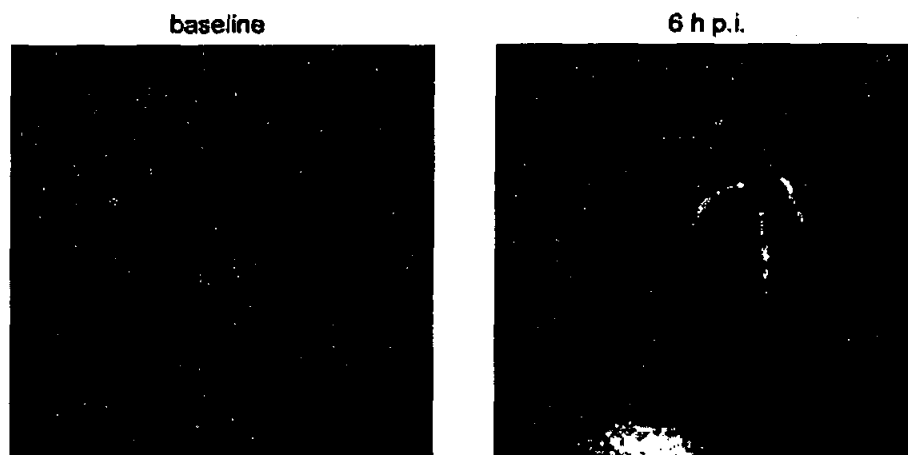
Figur 2



Titelsubstanz aus Beispiel 1d; 50 μ mol/kg i.v.; T1-TSE; Primärtumor

Figur 3

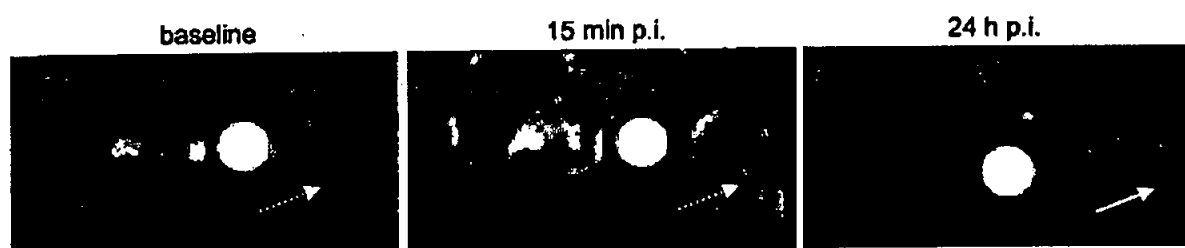
Titelsubstanz aus Beispiel 1; WHHL Kaninchen, 50 μ mol/kg i.v.;
IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4.0/120 ms, α 20°



Titelsubstanz aus Beispiel 14; WHHL Kaninchen, 50 μ mol/kg i.v.;
IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4.0/120 ms, α 20°

4/5

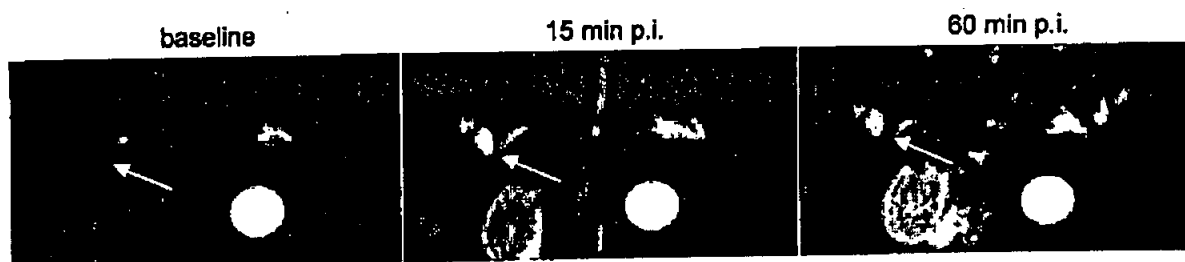
Figur 4



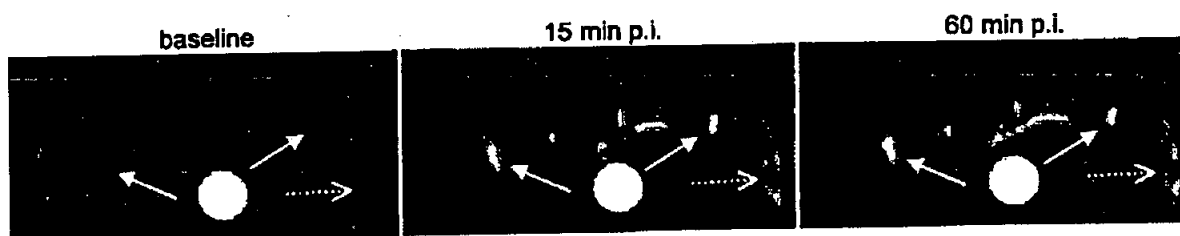
Titelsubstanz aus Beispiel 14; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE 451/8.7 ms, TA 4:48;
24 h nach Entzündungsinduktion; offene Pfeile: Entzündung; geschlossener Pfeil: Nekrose

5/5

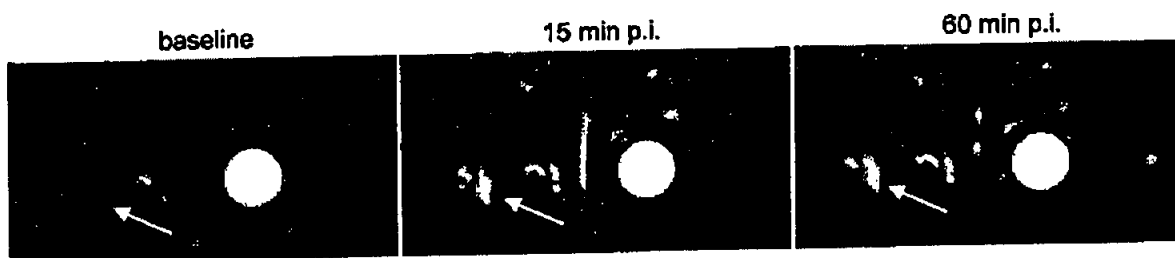
Figur 5



Titelsubstanz aus Beispiel 5: 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE 451/8.7 ms, TA 3:49;
 Ratte mit stimulierten Lymphknoten; Pfeile: poplitealer Lymphknoten



Titelsubstanz aus Beispiel 14: 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE 451/8.7 ms, TA 4:48;
 Ratte mit stimulierten Lymphknoten; geschlossene Pfeile: popliteale Lymphknoten; offene Pfeile:
 Entzündung



Titelsubstanz aus Beispiel 15: 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE 451/8.7 ms, TA 4:48;
 Ratte mit stimulierten Lymphknoten; Pfeile: poplitealer Lymphknoten

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 - (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 - (43) **Fecha de publicación internacional : 25 de enero de 2007 (25.01.2007)**
 - (10) **Número de publicación internacional: WO 2007/009638 A2**
-

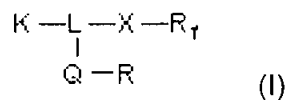
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07D 257/02 (2006.01) A61K 49/06 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2006/006777**
- (22) **Fecha de presentación internacional: 11 de julio de 2006 (11.07.2006)**
- (25) **Idioma de la presentación: alemán**
- (26) **Idioma de la publicación: alemán**
- (30) **Antecedentes de prioridad:**
10 2005 033 902.6 del 15 de julio de 2005 (15.07.2005) DE
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE). EPIX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 161 First Street, Cambridge, MA 02142 (US).**
- (72) **Inventores; y**
- (75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): SCHIRMER, Heiko [DE/DE]; Görrestrasse 20, 12161 Berlin (DE). WEINMANN, Hanns-Joachim [DE/DE]; Westhofener Weg 23, 14129 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin (DE). ZORN, Ludwig [DE/DE]; Osianderweg 45a, 13509 Berlin (DE). MISSELWITZ, Bernd [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 8a, 16548 Glienicke (DE). MEDING, Jörg [DE/DE]; Triftstrasse 3, 13585 Berlin (DE). SCHMITT-WILLICH, Heribert [DE/DE]; Waldenser Strasse 30, 10551 Berlin (DE). BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Lepsiusstrasse 60, 12163 Berlin (DE).**
- (74) **Agente: TEIPEL, Stephan etc; Lederer & Keller, Prinzregentensstrasse 16, 80538 München (DE).**
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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 el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente luego de recibir dicho informe

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Complejos con contenido de perfluoroalquilo, procedimientos para su preparación, así como su uso

(57) Resumen

La invención se refiere a los objetos caracterizados en las reivindicaciones, a saber, complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo con radicales con nitrógeno de la fórmula general I, a procedimientos para su preparación y a su uso en el diagnóstico por RMN y rayos X, en el radiodiagnóstico y la radioterapia, así como en la linfografía MRT y para la representación de la acumulación de sangre por imágenes.

WO 2007/009638

PCT/EP2006/006777

Complejos con contenido de perfluoroalquilo, procedimientos para su preparación, así como su uso

5

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a los objetos caracterizados en las reivindicaciones, a saber, complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo con radicales con nitrógeno de la fórmula general I, a procedimientos para su preparación y a su uso en el diagnóstico por RMN y rayos X, en el radiodiagnóstico y la radioterapia, así como en la linfografía MRT y para la representación por imágenes de la acumulación de sangre. Los complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo se usan en la tomografía por resonancia magnética (MRT) para la representación de diversas estructuras fisiológicas y patofisiológicas y así para mejorar las informaciones de diagnóstico, a saber la localización y el grado de enfermedad, la selección y el control del éxito de una terapia dirigida y para prevención.

20

Los compuestos según la invención son apropiados de manera muy particular para la linfografía, para el diagnóstico tumoral y para la representación de infartos y necrosis.

En el campo de la resonancia magnética, se conocen algunos compuestos fluorados que se pueden emplear en el área de la representación por imágenes. Pero mayormente se propo-

25

nen estos compuestos sólo para ser utilizados en la representación por imágenes de flúor 19 y son apropiados únicamente en esta aplicación. Estos compuestos se divulgan, p.ej., en la patente US 4.639.364 (Mallinckrodt), la patente 5 DE 4203254 (Max-Planck-Gesellschaft), la patente WO 93/07907 (Mallinckrodt), la patente US 4.586.511 (Children's Hospital Medical Center), la patente EP 307863 (Air Products), la patente US 4.588.279 (Universidad de Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) y la patente WO 94/22368 (Molecular Biosystems).

Se divulgan otros compuestos fluorados que se pueden utilizar en la representación por imágenes en las patentes US 5.362.478 (VIVORX), US 4.586.511, DE 4008179 (Schering), WO 94/05335 y WO 94/22368 (ambas, Molecular Biosystems), EP 15 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha), EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha) y DE 4317588 (Schering).

Mientras que, en el caso de los compuestos que contienen los elementos flúor y yodo, no se producen interacciones entre ambos núcleos, en los compuestos que contienen flúor y 20 centros paramagnéticos (radicales, iones metálicos) tiene lugar una intensa interacción que se manifiesta en una reducción del tiempo de relajación del núcleo de flúor. La magnitud de este efecto depende de la cantidad de los electrones no apareados del ion metálico ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} >$ 25 Cu^{2+}) y de la distancia entre el ion paramagnético y el átomo

mo ^{19}F .

Cuantos más electrones no apareados del ion metálico existan y cuanto más se acerquen al flúor, mayor será la reducción del tiempo de relajación del núcleo del flúor.

5 La reducción del tiempo de relajación como función de la distancia del ion paramagnético se hace notoria en todos los núcleos con un número impar de espines, igual en el caso del protón, y por ello, los compuestos de gadolinio se utilizan ampliamente como medios de contraste en la tomografía
10 nuclear (Magnevist[®], Prohance[®], Omniscan[®], Dotarem[®]).

Sin embargo, en la representación por imágenes ^1H -MR (^1H -MRI) no se mide el tiempo de relajación T^1 o T^2 de los protones, es decir, sobre todo los protones del agua, y no el tiempo de relajación de los núcleos de flúor y se usan
15 para la formación de imágenes. La medida cuantitativa para la reducción del tiempo de relajación es la relaxividad [L/mmol·s]. Para reducir los tiempos de relajación, se aplican exitosamente complejos de iones paramagnéticos. En la siguiente tabla se indica la relaxividad de algunos prepara-
20 dos comerciales:

	Relaxividad T^1 en agua [L/mmol·s , 39°C, 0,47 T]	Relaxividad T^1 en plasma [L/mmol·s, 39°C, 0,47 T]
MAGNEVIST [®]	3,8	4,8
DOTAREM [®]	3,5	4,3
OMNISCAN [®]	3,8	4,4

PRO HANCE ®	3,7	4,9
-------------	-----	-----

En estos compuestos, se producen sólo interacciones entre protones y el ion gadolinio. Para estos medios de contraste en agua, se observa en agua, por lo tanto, una relaxividad de aproximadamente 4 [L/mmol·s].

5 Por ello, se usan exitosamente para la representación por imágenes MR tanto complejos fluorados para las imágenes de flúor 19, en las que se aprovecha el tiempo de relajación reducido del núcleo de flúor, como también los compuestos sin contenido de flúor en los que se mide el tiempo de rela-
10 jación de los protones del agua.

Al introducir un radical con contenido de perfluorocarbono en un medio de contraste paramagnético, es decir, en la combinación de propiedades que hasta ahora sólo eran conocidas como apropiadas para los compuestos para representa-
15 ción de imágenes con flúor, con compuestos que se usaron para la representación por imágenes con protones, sube sorprendentemente también la relaxividad a gran velocidad en cuanto a los protones del agua. Ahora alcanza valores de 10-
50 [L/mmol·s] en comparación con valores de entre 3,5 y 3,8
20 [L/mmol·s] tal como ya se citaron para algunos productos comerciales en la tabla anterior.

De los documentos DE 196 03 033.1, WO 99/01161, DE 19914101, DE 10040381, DE 10040858 ya se conocen complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo. Sin embargo,

estos compuestos no se utilizan satisfactoriamente para todas las aplicaciones, ya que la tolerancia es mayormente insuficiente. Con ello existe, tanto antes como después, una necesidad de medios de contraste MRT que tengan excelentes propiedades de representación por imágenes, como también al mismo tiempo que tengan una excelente tolerancia para conservar el carácter no invasivo del método de diagnóstico. Esto es importante, p.ej., cuando se deben diagnosticar tumores, incluyendo las metástasis distantes, y así se quiere lograr una distribución del medio de contraste por todo el cuerpo.

Los tumores malignos hacen frecuentemente metástasis en los ganglios linfáticos regionales, en donde también pueden estar implicadas varias estaciones de ganglios linfáticos. De esta manera se hallar metástasis de ganglios linfáticos en aproximadamente el 50 - 69% de todos los pacientes con tumores malignos (Elke, Lymphographie, in: Frommhold, Stender, Thurn (eds.), Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, volumen IV, Thieme Verlag Stuttgart, 7th ed., 434-496, 1984). El diagnóstico de una infección metastásica de los ganglios linfáticos es muy importante en cuanto a la terapia y el pronóstico de enfermedades malignas. Con los modernos métodos formadores de imágenes (CT, US y MRI), se reconocen metástasis linfogénicas de tumores malignos sólo de manera insuficiente, ya que ma-

yormente sólo se puede recurrir al tamaño del ganglio linfático como criterio de diagnóstico. Con ello no se pueden diferenciar pequeñas metástasis en ganglios linfáticos no aumentados (< 2 cm) de hiperplasias de ganglios linfáticos sin infección maligna (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknoten-vergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol. Diagn. 33:158, 1992).

Sería deseable que, al emplear medios de contraste específicos, se pudiesen distinguir ganglios con infección metastásica de ganglios linfáticos hiperplásicos.

Se conoce la linfografía directa por rayos X (inyección de una suspensión oleosa de medios de contraste en un vaso linfático preparado) como un método invasivo utilizado sólo en raras ocasiones, que únicamente puede representar pocas estaciones de evacuación linfática.

En experimentos con animales se usan de forma experimental dextranos marcados con fluorescencia para poder observar, después de su aplicación intersticial, la evacuación linfática. Con todos los marcadores usuales para la representación de vías linfáticas y ganglios linfáticos después de una aplicación intersticial/intracutánea se da a entender que se trata de sustancias con un carácter particular ("particulados", p.ej. emulsiones y suspensiones nanocristalinas) o grandes polímeros (ver, entre otros, el documento WO

90/14846). Sin embargo, las preparaciones hasta ahora descritas se mostraron no óptimas para la linfografía indirecta en virtud de su deficiente tolerancia local y sistémica así como su escaso paso linfático, que ocasiona una eficacia diagnóstica insuficiente.

Dado que la representación de ganglios linfáticos es importante para el reconocimiento precoz de la infección metastásica en pacientes con cáncer, hay una gran necesidad de preparaciones de medios de contraste específicas linfáticas para el diagnóstico de las correspondientes alteraciones del sistema linfático que están caracterizadas por una buena tolerancia. El sistema linfático en el sentido de la presente invención comprende tanto los ganglios linfáticos como los vasos linfáticos. Por ello, las sustancias de la presente invención son apropiadas para el diagnóstico de alteraciones del sistema linfático, con preferencia para el diagnóstico de alteraciones de los ganglios linfáticos y/o los vasos linfáticos, en especial el diagnóstico de metástasis en los ganglios linfáticos.

Asimismo se desean la carga de medio de contraste mayor posible y una alta estabilidad, como acumulación linfática diagnósticamente relevante, lo más homogénea posible, a través de varias estaciones linfáticas. La carga de todo el organismo debería mantenerse baja por medio de una rápida y completa secreción del medio de contraste. Es importante pa-

ra la práctica radiológica un rápido inicio de la acción, dentro de lo posible en un lapso de pocas horas después de la aplicación del medio de contraste. Es necesaria una buena tolerancia.

5 También se desea poner a disposición medios de contraste específicos linfáticos que permitan representar, en una reunión sobre diagnóstico, tanto el tumor primario como también una posible metástasis de los ganglios linfáticos.

10 Otra importante área en la medicina es la detección, localización y control de necrosis o infartos. De esta manera, el infarto de miocardio no es un proceso estacionario, sino un proceso dinámico que se extiende durante un período prolongado (semanas a meses). La enfermedad transcurre en
15 sí, sino que se superponen. La primera fase, el desarrollo del infarto de miocardio, comprende las 24 horas posteriores al infarto en las que avanza la destrucción como una onda de choque (fenómeno frontal de onda) desde el subendocardio hacia el miocardio. La segunda fase, el infarto ya existen-
20 te, comprende la estabilización del área en la que se produce la formación de fibras (fibrosis) como proceso curativo. La tercera fase, el infarto sanado, comienza después de que todo el tejido dañado es reemplazado por tejido cicatricial fibroso. Durante este período tiene lugar una abarcativa re-
25 estructuración.

Hasta ahora no se conoce ningún procedimiento preciso y confiable que haga diagnosticable la fase actual de un infarto de miocardio en el paciente con vida. Para la evaluación de un infarto de miocardio es decisivo saber cuán grande es la proporción de tejido perdido en el infarto y en qué lugar se produjo la pérdida, ya que de este conocimiento depende el tipo de terapia.

Los infartos no sólo se producen en el miocardio, sino también en otros tejidos, en especial en el cerebro.

10 Mientras que el infarto es curable en cierto grado, en el caso de una necrosis, la muerte tisular localmente restringida, sólo se pueden evitar o al menos mitigar las consecuencias perjudiciales para el resto del organismo. Las necrosis pueden producirse de diversas maneras: por lesiones, productos químicos, déficit de oxígeno o por radiación. Como en el infarto, el conocimiento de la dimensión y el tipo de una necrosis es importante para el posterior proceder médico.

20 Por ello, desde hace tiempo se realizaron ensayos para mejorar la localización de infartos y necrosis por aplicación de medios de contraste en procedimientos no invasivos como la centellografía o la tomografía por resonancia nuclear. En la bibliografía se les concede un gran espacio a los ensayos de aplicación de porfirinas para la representación de necrosis por imágenes. Sin embargo, los resultados

obtenidos ofrecen una imagen contradictoria. Además, las porfirinas tienden a depositarse en la piel, lo cual lleva a una fotosensibilización.

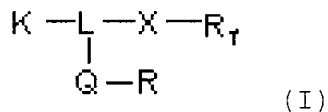
Los medios de contraste no derivados de la estructura
5 de las porfirinas para la representación de necrosis e infarto por imágenes se describen en los documentos DE 19744003 (Schering AG), DE 19744004 (Schering AG) y WO 99/17809 (EPIX). Pero hasta ahora no hay compuestos que se puedan utilizar satisfactoriamente como medios de contraste
10 en la representación de infarto y necrosis por imágenes y al mismo tiempo se caractericen por una excelente tolerancia.

Existe el mismo problema en el área de los compuestos que se pueden aplicar para diagnosticar trombos o placas ateroscleróticas: no hay compuestos que se puedan emplear
15 satisfactoriamente como medios de contraste para la representación de trombos o placas ateroscleróticas y que se caractericen, al mismo tiempo, por una excelente tolerancia.

Por ello, era objeto de la invención poner a disposición medios de contraste que, por un lado, presenten excelentes propiedades formadoras de imágenes como medios de
20 contraste MRT, y sean apropiados en especial para la representación de tumores y necrosis por imágenes y/o la linfografía y/o para la representación de acumulación de sangre por imágenes y/o para la representación de trombos y placas
25 ateroscleróticas, y al mismo tiempo se caractericen por una

excelente tolerancia.

El objeto de la invención se resuelve por medio de los complejos con contenido de perfluoroalquilo con estructura de ligando con nitrógeno de la fórmula general I



en donde

R representa un radical mono- u oligosacárido unido a través de un 1-OH, en este caso Q tiene el significado de un grupo seleccionado de:

10 δ -CO-(CH₂)_{n''-ε}

δ -NH-(CH₂)_{n''-ε}

δ -(CH₂)_{m-ε}

en donde

n'' es un número entero de 1 y 5, y

15 m es un número entero de 1 y 6, y

en donde δ indica el sitio de unión con el ligador L y ε indica el sitio de unión con el radical R;

o

R tiene uno de los siguientes significados, entonces Q

20 tiene el significado de un enlace directo: R significa un radical polar seleccionado de

- los complejos K de las fórmulas generales II a V, en donde R¹ significa aquí un átomo de hidrógeno o un equivalente de ion metálico de los

números atómicos 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49
ó 57-83,

y los radicales R^2 , R^3 , R^4 , U y U^1 presentan el
significado indicado más abajo,

5 o

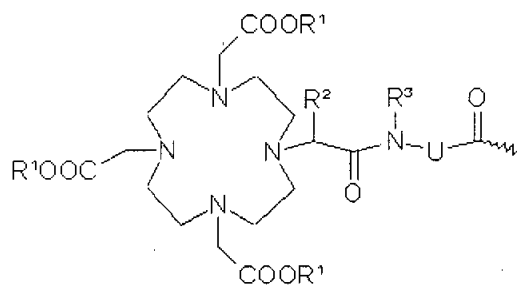
- una cadena de carbono con 1-30 átomos de C unida
al ligador L a través de $-CO-$, $-NR^7-$ o un enlace
directo,

10 que puede ser lineal o ramificada, saturada o
insaturada, y que está opcionalmente inte-
rrumpida por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 gru-
pos $-NHCO$, 1-5 grupos $-CONH$, 1-2 átomos de
azufre, 1-5 grupos $-NH$ o 1-2 grupos fenileno,
que opcionalmente pueden estar sustituidos
15 con 1-2 grupos OH , 1-2 grupos NH_2 , 1-2 grupos
 $-COOH$ o 1-2 grupos $-SO_3H$, y que opcionalmente
está sustituida con 1-10 grupos OH , 1-5 gru-
pos $-COOH$, 1-2 grupos SO_3H , 1-5 grupos NH_2 , 1-
5 grupos alcoxi C_1-C_4 ,

20 en donde R^7 es H o alquilo C_1-C_4 ,

R_f es una cadena de carbonos perfluorada, lineal o ramifica-
da, con la fórmula $-C_nF_{2n}E$, en la que E representa un áto-
mo de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno terminal y n
son los números 4-30,

25 K es un complejo metálico de la fórmula general II,



(II)

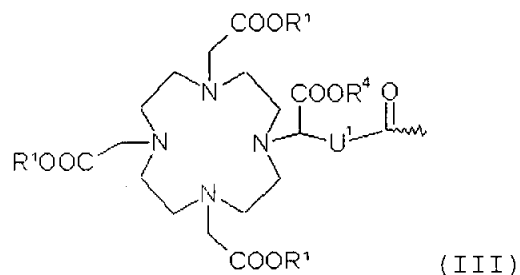
en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones metálicos de los números atómicos 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83, con la condición de que al menos dos R¹ sean equivalentes de iones metálicos

R² y R³ representan, de modo independiente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₇, bencilo, fenilo, -CH₂OH o -CH₂OCH₃ y

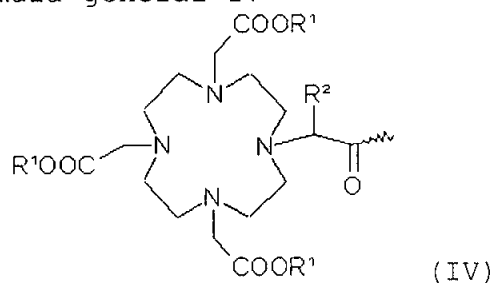
U es -C₆H₄-O-CH₂-ω-, -(CH₂)₁-₅-ω-, un grupo fenileno, -CH₂-NHCO-CH₂-CH(CH₂COOH)-C₆H₄-ω-, -C₆H₄-(OCH₂CH₂)₀-₁-N(CH₂COOH)-CH₂-ω o un grupo alquileno C₁-C₁₂ o -(CH₂)₇-₁₂-C₆H₄-O- opcionalmente interrumpido por uno o varios átomos de oxígeno, 1 a 3 grupos -NHCO-, 1 a 3 grupos -CONH y/o sustituido con 1 a 3 grupos -(CH₂)₀-₅COOH, en donde ω es el sitio de unión con -CO-,

o de la fórmula general III



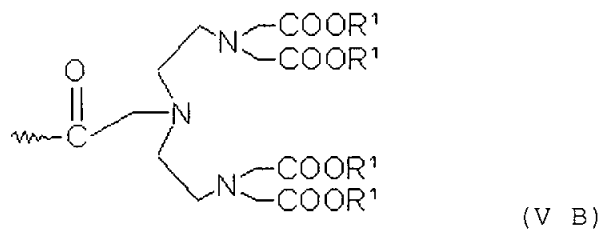
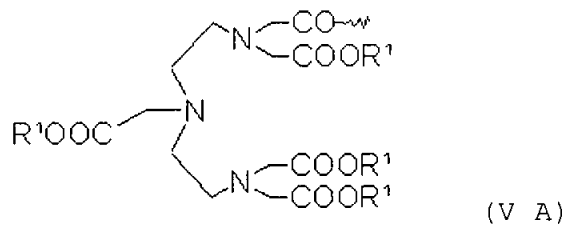
en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,
 R^4 representa hidrógeno o un equivalente de iones metálicos
 mencionado en R^1 y U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ o un grupo -
 5 $(CH_2)_{p'}-$, en donde ω es el sitio de unión con $-CO-$ y p' es un
 número entero entre 1 y 4.

o de la fórmula general IV



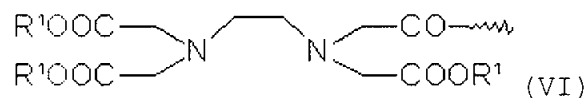
en donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado con ante-
 10 rioridad

o de la fórmula general V A o V B



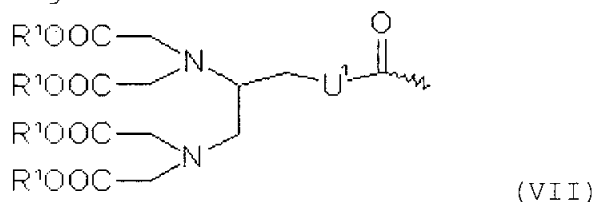
en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,

o de la fórmula general VI



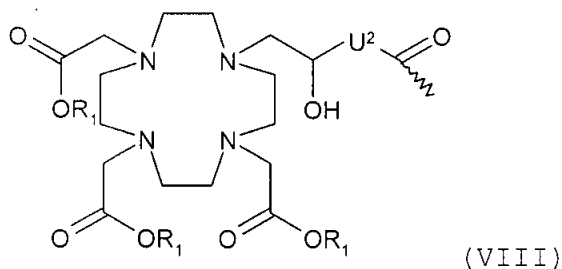
en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,

5 o de la fórmula general VII



en donde R^1 y $U1$ tienen el significado mencionado con anterioridad, en donde ω es el sitio de unión con $-CO-$

o de la fórmula general VI.II

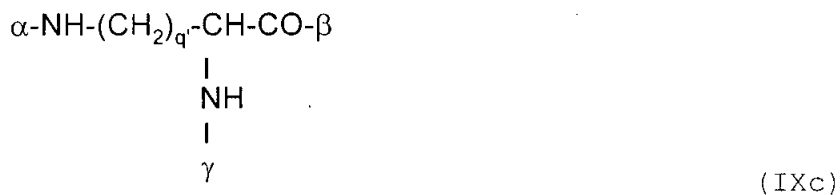
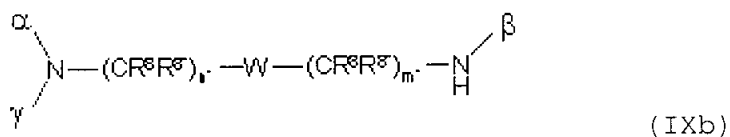
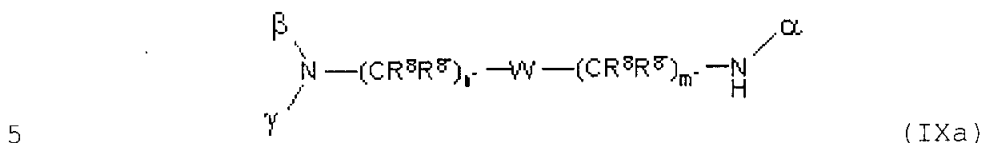


en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,

y U² representa un grupo alquileo C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, que opcionalmente contiene grupos imino, fenileno, fenilenoxi, fenilenimino, amida,

15 hidrazida, carbonilo, éster, átomos de oxígeno, azufre y/u
oxígeno-, opcionalmente sustituido por grupos hidroxilo, mer-
capto, oxo, tio, carboxi, carboxialquilo, éster y/o amino,
y en el radical K puede haber grupos ácidos eventualmente

existentes, opcionalmente como sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos, y L representa un radical seleccionado de los siguientes radicales IXa) a IXc):



en donde n' y m' representan, de modo independiente entre sí, un número entero entre 0 y 4, y $m' + n' \geq 1$; $m' + n'$ es preferentemente igual a 1, 2 ó 3, y

R^8 y $R^{8'}$ son, de modo independiente entre sí, ya sea $-H$ u $-OH$,

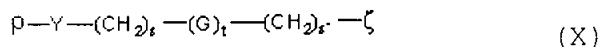
en donde en caso de que $m' + n' > 1$, cada grupo $-(\text{CR}^8\text{R}^{8'})-$ puede ser diferente, y

W es un enlace directo, $-O-$ o un grupo fenileno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxilo, y q' es 1, 2, 3 ó 4,

en donde α es el sitio de unión de L con el complejo K, β es el sitio de unión de L con el radical Q y γ el sitio de unión del L con el radical X,

Y

X es un grupo de la fórmula (VI)



en donde Y es un enlace directo, un grupo -CO- o un grupo NR^6 ,

5 en donde R^6

es -H o una cadena de carbonos C_1-C_{15} lineal o ramificada, saturada o insaturada, que puede estar interrumpida por 1-4 átomos de O, 1-3 grupos -NHCO, 1-3 grupos -CONH, 1-2 grupos -SO₂, 1-2 átomos de azufre, 1-3 grupos -NH o 1-2 grupos fenileno, que opcionalmente pueden estar sustituidos con 1-2 grupos OH, 1-2 grupos NH₂, 1-2 grupos -COOH o 1-2 grupos -SO₃H,

10

y que está opcionalmente sustituida con 1-10 grupos OH, 1-5 grupos -COOH, 1-2 grupos -SO₃H, 1-5 grupos NH₂, 1-5 grupos alcoxi C_1-C_4 ,

15

y G es -O- o -SO₂-,

s y s' son, de modo independiente entre sí, 1 ó 2, t es 0 ó 1 y

p representa el sitio de unión de X con L y ξ representa el sitio de unión de X con R_f .

20

En una forma preferida de realización, R^6 es H o un grupo alquilo C_1-C_6 , que puede estar interrumpido por 1-3 átomos de O y que puede estar sustituido con 1-4 grupos -OH.

En una forma de realización de particular preferencia,

25 R^6 es un grupo alquilo C_1-C_4 .

En una forma preferida de realización, G es el grupo -O-.

En una forma de realización de particular preferencia, $t = 0$.

5 En una forma preferida de realización, W es un enlace
e directo.

En una forma preferida de realización, el radical R unido con el ligador L a través de -CO-, -NR⁷- o un enlace directo es una cadena de carbonos con 1-30 átomos de C que
10 está interrumpida por 1 a 10 átomos de oxígeno y/o que está
sustituida con 1-10 grupos OH.

En una forma de realización de particular preferencia, R es una cadena de carbonos C₁-C₁₂ unida con L a través de -CO-, -NR⁷- o un enlace directo que está interrumpida por 1 a
15 6 átomos de oxígeno y/o que está sustituida con 1-6 grupos
OH.

Si el compuesto según la invención está determinado para usar en el diagnóstico por RMN, el ion metálico del grupo emisor de señales debe ser paramagnético. Son en especial
20 los iones di- y trivalentes de los elementos de los números
atómicos 21-29, 42, 44 y 58-70. Los iones apropiados son, p.ej., el ion cromo (III), hierro (II), cobalto (II), níquel (II), cobre (II), praseodimio (III), neodimio (III), samario (III) e iterbio (III). Por su fuerte momento magnético, se
25 prefieren muy especialmente los iones gadolinio (III), ter-

bio (III), disprosio (III), holmio (III), erbio (III), hierro (III) y manganeso (II).

Para usar los compuestos según la invención en la medicina nuclear (radiodiagnóstico y radioterapia), el ion metálico debe ser radiactivo. Son apropiados, por ejemplo, radioisótopos de los elementos con los números atómicos 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 y 77. Se prefieren tecnecio, galio, indio, renio e itrio.

Si el compuesto según la invención está determinado para usar en el diagnóstico por rayos X, el ion metálico deriva con preferencia de un elemento de un número atómico superior, para poder lograr una suficiente absorción de los rayos X. Se halló que, para este fin, son apropiados medios de diagnóstico que contienen una sal complejizada fisiológicamente tolerable con iones metálicos de elementos de los números atómicos 25, 26 y 39 y 57-83.

Se prefieren iones manganeso (II), hierro (II), hierro (III), praseodimio (III), neodimio (III), samario (III), gadolinio (III), iterbio (III)- o bismuto (III), en especial iones disprosio (III) e iones itrio (III).

En R^1 , los átomos de hidrógeno ácidos opcionalmente existentes, es decir, aquellos que no fueron sustituidos con el ion central, pueden estar opcionalmente reemplazados de forma total o parcial por cationes de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos inorgánicos y/u orgánicos.

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

10 Los compuestos de la fórmula general I de especial preferencia son aquellos con el macrociclo K de la fórmula general II.

El radical U en el complejo metálico K es, con preferencia, $-\text{CH}_2-$ o $\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, en donde ω es el sitio de unión con $-\text{CO}-$.

En una forma preferida de realización, U^2 es una cadena alquileo C_1-C_6 que está opcionalmente interrumpida por 1 a 2 grupos $-\text{NHCO}$ y/o 1 a 2 átomos de O, y que puede estar sustituida con 1 a 3 grupos $-\text{OH}$.

20 El radical U^2 en el complejo metálico K es en especial, con preferencia,

- un grupo alquileo lineal con 1 a 6 átomos de C, en especial 2, 3 ó 4 átomos de C, o
- un grupo alquileo lineal con 1 a 6 átomos de C, en especial 2, 3 ó 4 átomos de C, que está interrumpido por 1

átomo de O, o

- un grupo alquileo lineal con 1 a 6 átomos de C, en especial 2, 3 ó 4 átomos de C, que contiene un grupo -NHCO-.

5 En una forma de realización de particular preferencia, U^2 es un grupo etileno.

Los grupos alquilo R^2 y R^3 en el macrociclo de la fórmula general II pueden ser de cadena lineal o ramificada. A modo de ejemplo se mencionan metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, n-pentilo, 10 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo. Con preferencia, R^2 y R^3 son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

En una forma de realización de preferencia muy especial, 15 R^2 es metilo y R^3 es hidrógeno.

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

En otra forma preferida de realización de la invención, 20 R es un radical monosacárido con 5 ó 6 átomos de C, con preferencia glucosa, manosa, galactosa, ribosa, arabinosa o xilosa o sus desoxiazúcares tales como, por ejemplo, 6-desoxigalactosa (fucosa) o 6-desoximansa (ramnosa) o sus derivados peralquilados. Se prefieren en especial glucosa, 25 manosa y galactosa, en especial manosa.

En otra forma preferida de realización de la presente invención, R está seleccionado de uno de los siguientes radicales:

- $$\begin{array}{l}
 -C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_pR' \\
 5 \quad -C(O)CH_2OCH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2 \\
 \quad -C(O)CH_2OCH_2CH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2 \\
 \quad -R'R'N[(CH_2)_2O]_pR' \\
 \quad -N\{[(CH_2)_2O]_pR'\}_2 \\
 \quad -R'R'NCH_2CH(OH)CH_2OH \\
 10 \quad -N[CH_2CH(OH)CH_2OH]_2 \\
 \quad -R'R'NCH(CH_2OH)CH(OH)CH_2OH \\
 \quad -N[CH(CH_2OH)CH(OH)CH_2OH]_2 \\
 \quad -R'R'NCH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2 \\
 \quad -R'R'NCH_2CH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2 \\
 15 \quad -R'R'NCH_2CH_2OCH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2 \\
 \quad -R'R'NCH_2CH_2OCH_2CH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2 \\
 \quad -N\{CH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2\}_2 \\
 \quad -N\{CH_2CH[CH_2OCH(CH_2OR')_2]_2\}_2 \\
 \quad -R'R'NCH_2CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH_2OH \\
 20 \quad -N[CH_2CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH(OH)CH_2OH]_2
 \end{array}$$

y un complejo de la fórmula (II), con Q en el significado de un enlace directo,

en donde R^1 , R^2 , R^3 y U están definidos como antes para la fórmula (II),

25 p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9

R' es H o CH_3 y R'' es H o un radical alquilo C_1 a C_4 .

Con preferencia, p es 1, 2, 3 ó 4.

Los radicales polares aquí enumerados son productos comerciales o se obtienen de acuerdo con los métodos descritos
5 en la literatura.

Cassel et al., *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 5, 875-896

Whitessides et al., *JACS*, 1994, 5057-5062

Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1980, 858-862

Liu et al., *Chem. Commun.*, 2002, 594

10 Mitchell et al., *Heterocyclic Chem.*, 1984, 697-699

Bartsch et al., *J. Org. Chem.*, 1984, 4076-4078

Keana et al., *J. Org. Chem.*, 1983, 2647-2654

En una forma de realización de preferencia muy especial, R es un radical unido a través de $-CO-$ con L de la
15 fórmula: $-C(O)CH_2O[(CH_2)_2O]_pR'$

Con p y R' en el significado indicado con anterioridad, en especial R' es preferentemente el grupo CH_3 .

En otra forma preferida de realización, Q tiene el significado de un grupo seleccionado de:

20 $\delta-CO-(CH_2)_{n''}-\epsilon$

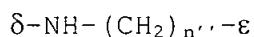
en donde

n'' es un número entero de 1 y 5, y

y L tiene al mismo tiempo el significado de un grupo de la fórmula IXa o IXb.

25 En otra forma preferida de realización, Q tiene el sig-

nificado de un grupo seleccionado de:



en donde

n'' es un número entero de 1 y 5, y

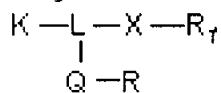
5 y L tiene al mismo tiempo el significado de un grupo IXc.

De los compuestos de la fórmula general I según la invención se prefieren, además, aquellos en los que R_f es $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$; es decir, E en la fórmula $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$ es un átomo de flúor. n son preferentemente los números 4-15. Son muy especialmente preferidos los radicales $-\text{C}_4\text{F}_9$, $-\text{C}_6\text{F}_{13}$, $-\text{C}_8\text{F}_{17}$, $-\text{C}_{12}\text{F}_{25}$ y $-\text{C}_{14}\text{F}_{29}$, así como los radicales de los compuestos mencionados en los ejemplos.

El radical L con contenido de nitrógeno en la fórmula general I, que representa la "estructura", es en una forma preferida de realización de la invención el radical aminoácido (Vc).

En otra forma preferida de realización, el radical L con contenido de nitrógeno en la fórmula general I representa un radical diamina de la fórmula (IXb) o (IXa).

20 Los complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo con estructura de ligador con contenido de nitrógeno de la fórmula general I

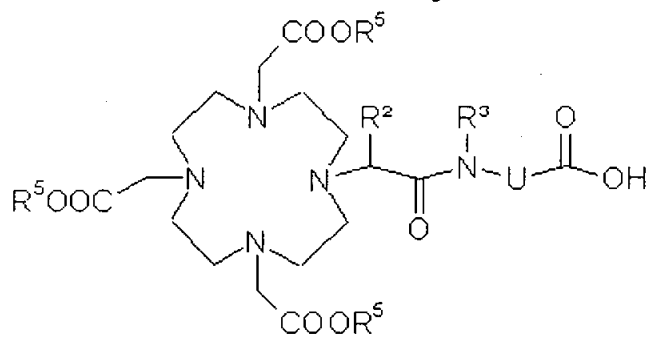


(I)

con K en el significado de un complejo metálico de las fór-

mulas generales II a IV y L, Q, X, R, R_f, en el significado indicado con anterioridad,

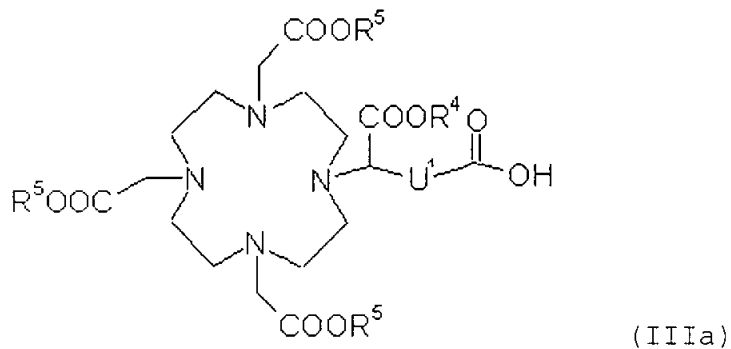
se preparan haciendo reaccionar de una manera en sí conocida un ácido carboxílico de la fórmula general IIa



5

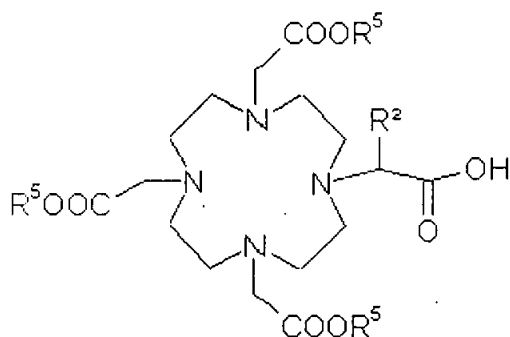
en donde R⁵ es un equivalente de iones metálicos de los números atómicos 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83 o un grupo protector de carboxilo, y R², R³ y U tienen el significado mencionado

10 o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIa



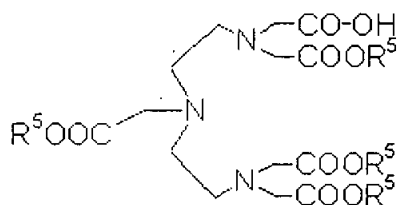
en donde R⁴, R⁵ y U¹ tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IVa

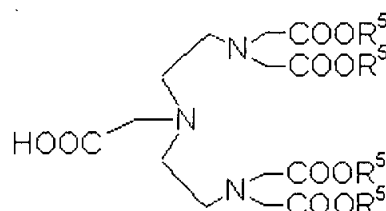


(IVa)

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

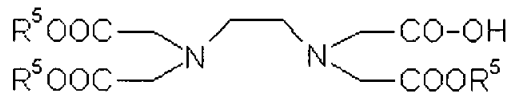


(Va)



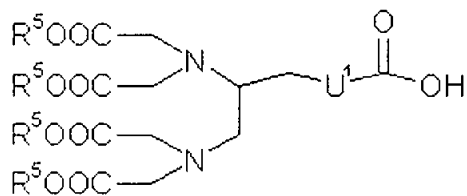
(Vb)

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



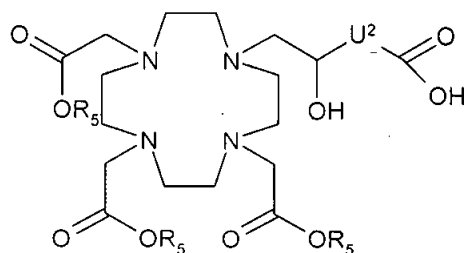
(VIa)

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



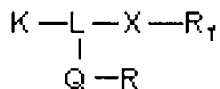
(VIIa)

en donde R^5 y U^1 tienen los significados mencionados,



(VIIIa)

en donde R^5 y U^2 tienen los significados mencionados,
 en forma opcionalmente activada con una amina de la fórmula
 general XI



(XI)

en donde L, R, R_f , Q y X, tienen el significado indicado con
 anterioridad, en una reacción de acoplamiento y opcionalmen-
 te posterior separación de grupos protectores opcionalmente
 presentes en un complejo metálico de la fórmula general I

10 o

cuando R^5 tiene el significado de un grupo protector, se
 hace reaccionar después de la separación de estos grupos
 protectores en una etapa posterior de una manera en sí cono-
 cida con al menos un óxido metálico o una sal metálica de un
 15 elemento de los números atómicos 21-29, 31-33, 37-39, 42-44,
 49 ó 57-83, y luego, si se desea, opcionalmente se sustitu-
 yen átomos de hidrógeno ácidos presentes por cationes de ba-
 ses, aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inor-
 gánicos.

20

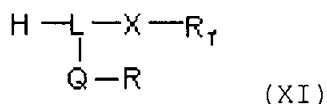
Este procedimiento para la preparación de amidas de

ácido carboxílico de complejos metálicos se conoce del documento DE 196 52 386.

La mezcla aplicada en la reacción de acoplamiento de ácido carboxílico de complejo metálico IIIb que contiene
5 grupos carboxi y/o hidroxí opcionalmente existentes en forma protegida, y al menos una sustancia solubilizante en una cantidad de hasta 5, con preferencia 0,5-2 equivalentes molares respecto del ácido carboxílico respecto del ácido carboxílico de complejo metálico se puede preparar ya sea en
10 una etapa de reacción previa (por ejemplo por evaporación, liofilización o secado por pulverización de una solución de los componentes acuosa o miscible con agua o por precipitación con un solvente orgánico en una solución de este tipo) y aislar y luego hacerla reaccionar en DMSO con un reactivo
15 separador de agua y opcionalmente un auxiliar de acoplamiento, ya sea se puede formar *in situ* opcionalmente por adición de sustancias solubilizantes a la suspensión de DMSO de ácido carboxílico de complejo metálico, reactivo separador de agua y opcionalmente un auxiliar de acoplamiento.

20 La solución de reacción preparada de acuerdo con este procedimiento se mantiene, para el tratamiento previo (activación ácida) durante 1 a 24, con preferencia 3 a 12 horas a temperaturas de 0 a 50°C, con preferencia a temperatura ambiente.

25 Luego se añade una amina de la fórmula general XI



en donde los radicales L, R, R_f, Q, y X tienen los significados indicados con anterioridad, sin solvente o disuelta, por ejemplo, en dimetilsulfóxido, alcoholes tales como, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol o sus mezclas, formamida, dimetilformamida, agua o mezclas de los solventes enumerados, con preferencia en dimetilsulfóxido, en agua o en solventes mezclados con agua. Para el acoplamiento amidico, se mantiene la solución de reacción obtenida de esta manera a temperaturas de 0 a 70° C, con preferencia de 30 a 60° C, durante 1 a 48, con preferencia durante 8 a 24 horas.

En algunos casos resultó ventajoso aplicar la amina en la reacción en forma de sus sales, por ejemplo como bromhidrato o clorhidrato. Para liberar la amina, se añade una base tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, tripropilamina, tributilamina, hidróxido de litio, carbonato de litio, hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

Los grupos protectores opcionalmente aún presentes se separan luego.

El aislamiento del producto de reacción se produce de acuerdo con métodos conocidos por el especialista, con preferencia por precipitación con solventes orgánicos, con preferencia acetona, 2-butanona, éter dietílico, ácido acético,

éter metil-t.-butílico, isopropanol o sus mezclas. La posterior purificación se puede llevar a cabo, p.ej., por cromatografía, cristalización o ultrafiltración.

Como sustancias solubilizantes son apropiadas las sales
5 alcalinas, alcalinotérreas, de triálquilamonio, de tetraálquilamonio, ureas, N-hidroxiimidazidas, hidroxiariltriazoles, fenoles sustituidos y sales de aminas heterocíclicas. Se mencionan, a modo de ejemplo: cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio, bromuro de sodio, yoduro de sodio,
10 metansulfonato de litio, metansulfonato de sodio, p-toluensulfonato de litio, p-toluensulfonato de sodio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, cloruro de sodio, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, yoduro de magnesio, p-toluensulfonato de tetraetilamonio, p-toluensulfonato de tetrametilamonio,
15 p-toluensulfonato de piridinio, p-toluensulfonato de trietilamonio, ácido 2-morfolinoetilsulfónico, 4-nitrofenol, 3,5-dinitrofenol, 2,4-diclorofenol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, urea, tetrametilurea, N-metilpirrolidona, formamida, así como ureas cíclicas, en
20 donde se prefieren las primeras cinco mencionadas.

Como reactivos separadores de agua sirven todos los agentes conocidos por el especialista. Se mencionan, a modo de ejemplo, carbodiimidazidas y reactivos de onio tales como, p.ej., diciclohexilcarbodiimida (DCCI), hidroxiclóruo de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), hexafluoro-

25

rofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), con preferencia DCCI.

En la literatura se describen, por ejemplo, los siguientes procedimientos apropiados:

- ♦ Activación de ácidos carboxílicos. Síntesis en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volumen XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (y J. Chem. Research (S) 1996, 302).
- 10 ♦ Activación con carbodiimidas. R. Schwizer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- ♦ E. Wünsch et al., B. 100: 173 (1967).
- ♦ Activación con carbodiimidas/hidroxisuccinimida: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) así como J. Org. Chem. 53:
15 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ♦ Método con anhídrido, 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. prot. Res., 26: 493 (1985) y J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547
20 (1951).
- ♦ Método con imidazolidina: B. F. Gisin, R. B. Menifield, D. C. Tosteen, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- ♦ Métodos con cloruro de ácido, cloruro de tionilo: Helv., 42: 1653 (1959).
- 25 ♦ Cloruro de oxalilo: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Como auxiliares de acoplamiento para usar opcionalmente son apropiados todos los conocidos por el especialista (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). A modo de ejemplo se mencionan 4-nitrofenol, N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidrox-7-azabenzotriazol, 3,5-dinitrofenol y pentafluorofenol. Se prefieren 4-nitrofenol y N-hidroxisuccinimida, se prefiere en este caso el primer reactivo mencionado.

La separación de los grupos protectores se produce de acuerdo con procedimientos conocidos por el especialista, por ejemplo, por hidrólisis, hidrogenólisis, saponificación alcalina de los ésteres con álcali en solución acuosa-alcohólica a temperaturas de 0° a 50° C, saponificación ácida con ácidos minerales o, en el caso de por ejemplo éster ter.-butilicos, con ayuda de ácido trifluoroacético. [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1991], en el caso de ésteres bencílicos con hidrógeno/paladio/carbón.

Los ácidos carboxílicos utilizados de las fórmulas generales IIa a VIIa son compuestos conocidos o bien se preparan de acuerdo con procedimientos descritos en los ejemplos, ver los documentos DE 10040381 y DE 10040858. De esta manera, se conoce la preparación de los ácidos carboxílicos de

la fórmula general IIa del documento DE 196 52 386. Los ácidos carboxílicos empleados de la fórmula general VIIa se preparan tal como se describe en el documento WO 95/17451.

Los ácidos sacáricos perbencilados empleados como sustancias de partida cuando R es un mono- o un oligosacárido se pueden preparar análogamente a Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 N.º. 24, p. 3634 ff. De esta manera, se produce, por ejemplo, la preparación del ácido 1-O-acético de perbencil-glucosa a través de 2 etapas, vía tricloroacetimidato y reacción con éster etílico de ácido hidroxiaacético, catálisis de BF_3 en THF y posterior saponificación con NaOH en MeOH/THF.

En un procedimiento ventajoso, tal como se describe en el documento DE 10040381, también se preparan los ácidos sacáricos perbencilados aplicados como sustancias de partida disolviendo 1-OH-azúcar perbencilada en un solvente orgánico no miscible con agua y haciéndola reaccionar con un reactivo de alquilación de la fórmula general XI



en donde Nu es un nucleófilo, L representa $-(\text{CH}_2)_n$, (en donde $n = 1-5$), $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ o $-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-$, y Sg representa un grupo protector, en presencia de una base y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase. Como nucleófilo pueden estar contenidos en el reactivo de alquilación de la fórmula general

XVIII, por ejemplo, los radicales -Cl, -Br, -J, -OTs, -OMs, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₄F₉ u -OSO₂C₈F₁₇.

En el caso del grupo protector se trata de un grupo protector de ácidos usual. Estos grupos protectores son familiares para el especialista (Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., Nueva York 1991).

La reacción según la invención se puede realizar a temperaturas de 0-50°C, con preferencia de 0°C a temperatura ambiente. Los tiempos de reacción oscilan entre 10 minutos y 24 horas, con preferencia entre 20 minutos y 12 horas.

La base se añade ya sea en forma sólida, con preferencia en polvo fino, o como solución acuosa al 10-70%, con preferencia al 30-50%. Como bases preferidas sirven NaOH y KOH.

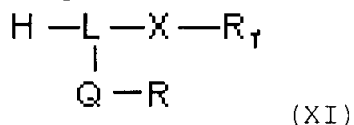
Como solventes orgánicos no miscibles con agua se pueden emplear en el procedimiento de alquilación según la invención, por ejemplo, tolueno, benceno, CF₃-benceno, hexano, ciclohexano, éter dietílico, tetrahidrofurano, diclorometano, MTB o sus mezclas.

Como catalizadores de transferencia de fase sirven, en el procedimiento según la invención, las sales de amonio cuaternario o de fosfonio conocidas para tal fin o también éteres corona tales como, por ejemplo, [15]-corona-5 o [18]-corona-6. Se tienen en cuenta preferentemente las sales de

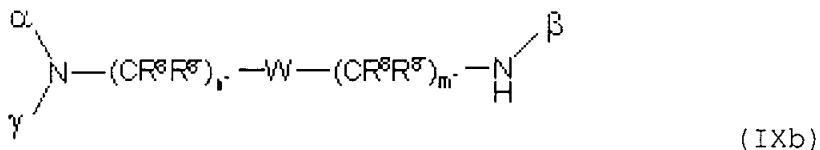
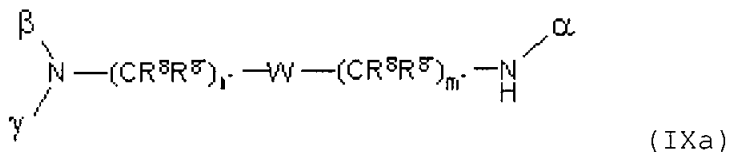
amonio cuaternario con cuatro grupos de hidrocarburos iguales o diferentes en el catión, seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo. Los grupos de hidrocarburos en el catión deben ser lo suficientemente grandes como para garantizar una buena solubilidad del reactivo de alquilación en el solvente orgánico. Según la invención, se prefiere emplear en especial $N(\text{butil})_4^+-\text{Cl}^-$, $N(\text{butil})_4^+-\text{HSO}_4^-$, pero también $N(\text{metil})_4^+-\text{Cl}^-$.

De forma análoga también se pueden preparar los correspondientes ácidos de polietilenglicol protegidos terminales.

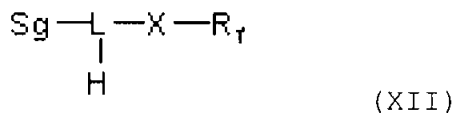
Se preparan los compuestos de la fórmula general (XI)



con L en el significado de



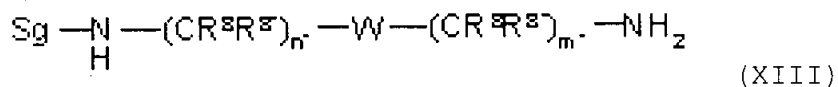
al hacer reaccionar los ácidos carboxílicos hidrofílicos R antes descritos de acuerdo con métodos de la formación de amida conocidos por el especialista con aminas de la fórmula general (XII)



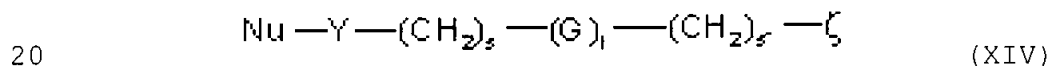
con Sg en el significado de un grupo protector y L, X y Rf en el significado indicado con anterioridad.

La separación de los grupos protectores se realiza de acuerdo con los métodos conocidos por el especialista, por ejemplo, por hidrólisis, hidrogenólisis, saponificación alcalina de los ésteres con álcali en solución acuosa-alcohólica a temperaturas de 0° a 50°C, saponificación ácida con ácidos minerales o, en el caso de ésteres ter.-butílicos, con ayuda de ácido trifluoroacético. [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1991], en el caso de ésteres bencílicos, con hidrógeno/paladio/carbón.

Se preparan los compuestos de la fórmula general (XII) al hacer reaccionar diaminas monoprotegidas de la fórmula general (XIII)



con R^B, R^{B'}, n', W y m' en el significado indicado con anterioridad y con Sg en el significado de un grupo protector con nucleófilos perfluorados de la fórmula general (XIV)



con Y, G, s, s' y ζ en el significado indicado con anterioridad, en donde Nu es un nucleófugo, en presencia de una base y opcionalmente un catalizador de transferencia de fase. Como nucleófugos pueden estar contenidos en el reactivo de

alquilación de la fórmula general XVIII, por ejemplo, los radicales -Cl, -Br, -J, -OTs, -OMs, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₄F₉ u -OSO₂C₈F₁₇.

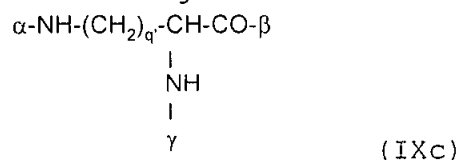
Los nucleófugos perfluorados conocidos de la fórmula
5 general (XIV), así como otras sustancias con contenido de perfluoroalquilo y su preparación se describen en las siguientes publicaciones:

- J.G.Riess, *Journal of Drug Targeting*, 1994, Vol. 2, pp. 455-468;
- 10 J.B.Nivet et al., *Eur.J.Med.Chem.*, 1991, Vol. 26, pp. 953-960;
- M.P. Krafft et al., *Angew. Chem.*, 1994, Vol. 106, No. 10, pp. 1146-1148;
- M. Lanier et al., *Tetrahedron Letters*, 1995, Vol. 36, No.
15 14, pp. 2491-2492;
- F.Guillod et al., *Carbohydrate Research*, 1994, Vol. 261, pp. 37-55;
- S. Achilefu et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1995, Vol. 70, pp. 19-26;
- 20 L. Clary et al., *Tetrahedron*, 1995, Vol. 51, No. 47, pp. 13073-13088;
- F. Szoni et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1989, Vol. 42, pp. 59-68;
- H.Wu et al., *Supramolecular Chemistry*, 1994, Vol. 3, pp.
25 175-180;

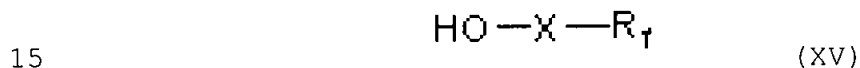
- F. Guileri et al., *Angew. Chem.* 1994, Vol. 106, No. 14, pp. 1583-1585;
- M.-P. Krafft et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, Vol. 26, pp. 545-550;
- 5 J. Greiner et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1992, Vol. 56, pp. 285-293;
- A. Milius et al., *Carbohydrate Research*, 1992, Vol. 229, pp. 323-336;
- J. Riess et al., *Colloids and Surfaces A*, 1994, Vol. 84, pp. 33-48;
- 10 G. Merhi et al., *J. Med. Chem.*, 1996, Vol. 39, pp. 4483-4488;
- V. Cirkva et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1997, Vol. 83, pp. 151-158;
- A. Ould Amanetoullah et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1997, Vol. 84, pp. 149-153;
- 15 J. Chen et al., *Inorg. Chem.*, 1996, Vol. 35, pp. 1590-161;
- L. Clary et al., *Tetrahedron Letters*, 1995, Vol. 36, No. 4, pp. 539-542;
- MM. Chaabouni et al., *Journal of Fluorine Chemistry*, 1990, Vol. 46, pp. 307-315;
- 20 A. Milius et al., *New J. Chem.*, 1991, Vol. 15, pp. 337-344;
- M.P. Krafft et al., *New J. Chem.*, 1990, Vol. 14, pp. 869-875;
- J.B. Nivet et al., *New J. Chem.*, 1994, Vol. 18, pp. 861-869;
- C. Santaella et al., *New J. Chem.*, 1991, Vol. 15, pp. 685-692;
- 25 C. Santaella et al., *New J. Chem.*, 1992, Vol. 16, pp. 399-404;

A. Milius et al., New J. Chem., 1992, Vol. 16, pp. 771-773;
 F. Szönyi et al., Journal of Fluorine Chemistry, 1991, Vol.
 55, pp. 85-92;
 C. Santaella et al., Angew. Chem., 1991, Vol. 103, No. 5,
 5 pp. 584-586;
 M.-P. Krafft et al., Angew. Chem., 1993, Vol. 105, No. 5,
 pp. 783-785;
 EP 0 548 096 B1.

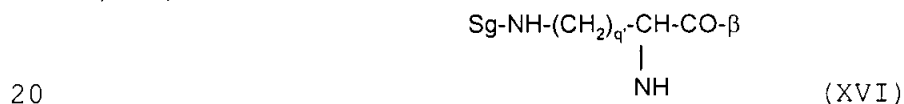
Se preparan los compuestos de la fórmula general (XI)
 10 con L en el significado de



con q, α , β y γ en el significado indicado con anterioridad,
 al hacer reaccionar ácidos carboxílicos perfluorados de la
 fórmula general (XV)



con X y R_f en el significado indicado con anterioridad,
 de acuerdo con los métodos de la formación de amidas conoci-
 dos por el especialista con aminas de la fórmula general
 (XVI)



con q, β en el significado indicado con anterioridad y con
 Sg en el significado de un grupo protector.

La separación de los grupos protectores se realiza de acuerdo con los métodos conocidos por el especialista, por ejemplo, por hidrólisis, hidrogenólisis, saponificación alcalina de los ésteres con álcali en solución acuosa-
 5 alcoholica a temperaturas de 0° a 50° C, saponificación ácida con ácidos minerales o, en el caso de ésteres ter.-butílicos, con ayuda de ácido trifluoroacético. [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition; T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1991], en
 10 el caso de ésteres bencílicos, con hidrógeno/paladio/carbón.

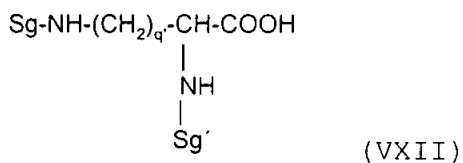
La preparación de compuestos de la fórmula general (XV) se describe en las citas bibliográficas antes indicadas para la preparación de compuestos perfluorados.

Se preparan los compuestos de la fórmula general (XVI)

$$\text{Sg-NH-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH-CO-}\beta$$



con q, β en el significado indicado con anterioridad y con Sg en el significado de un grupo protector al hacer reaccionar las aminas hidrofílicas R antes descritas de acuerdo con los métodos de la formación de amidas conocidos por el especialista con ácidos carboxílicos de la fórmula general
 20 (XVII)



con q en el significado indicado con anterioridad y con Sg y

Sg' en el significado de un grupo protector, en donde Sg y Sg' son separables de forma diferente.

La separación de los grupos protectores se realiza de acuerdo con los métodos conocidos por el especialista, por ejemplo, por hidrólisis, hidrogenólisis, saponificación alcalina de los ésteres con álcali en solución acuosa-alcohólica a temperaturas de 0° a 50°C, saponificación ácida con ácidos minerales o, en el caso de ésteres ter.-butílicos, con ayuda de ácido trifluoroacético. [Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. Nueva York, 1991], en el caso de ésteres bencílicos, con hidrógeno/paladio/carbón.

Estos aminoácidos doblemente protegidos de la fórmula general (XVII) son productos de venta en comercios (Bachem).

Los compuestos según la invención son especialmente apropiados para usar en el diagnóstico por RMN y rayos X, en el radiodiagnóstico y la radioterapia, así como en la linfografía MRT y la representación de la acumulación de sangre por imágenes. Los complejos metálicos con contenido de perfluoroalquilo son especialmente apropiados para usar en la tomografía por resonancia magnética nuclear (MRT) para representar diversas estructuras fisiológicas y patofisiológicas y así para mejorar las informaciones de diagnóstico, por ejemplo, de la localización y el grado de la enfermedad, para la selección y el control del éxito de una terapia diri-

gida y para la prevención de enfermedades y trastornos.

En una forma de realización de particular preferencia, las sustancias según la invención se usan para la linfografía MRT.

5 En otra forma de realización de especial preferencia, las sustancias según la invención se usan para la representación de la acumulación de sangre por imágenes.

Las enfermedades y trastornos apropiados comprenden enfermedades tumorales, en especial la detección y la caracterización de tumores primarios, metástasis distantes, metástasis de ganglios linfáticos, así como necrosis, enfermedades cardiocirculatorias, en especial alteraciones del diámetro de la vasculatura como estenosis y aneurismas, aterosclerosis por detección de la placa aterosclerótica, enfermedades tromboembólicas, infartos, necrosis, inflamaciones, en especial artritis, osteomielitis, colitis ulcerosa, así como daños nerviosos.

En una forma de realización de particular preferencia, las sustancias según la invención se aplican para la representación por imágenes de necrosis o tumores.

También son objeto de la invención los agentes farmacéuticos que al menos contienen un compuesto fisiológicamente tolerable según la invención, opcionalmente con los aditivos usuales en galénica.

25 Los compuestos de la presente invención se caracterizan

por una excelente tolerancia y, al mismo tiempo, extraordinarias propiedades para la representación por imágenes. Así son particularmente muy apropiados para la aplicación sistémica en la MRT, en especial en la linfografía MRT y en la
5 representación del tumor por imágenes.

La preparación de los agentes farmacéuticos según la invención se realiza de un modo en sí conocido, al suspender o disolver los compuestos complejizados según la invención - opcionalmente con el agregado de aditivos usuales en galénica- en un medio acuoso y luego esterilizar opcionalmente la
10 suspensión o solución. Los aditivos apropiados son, por ejemplo, buffers fisiológicamente inocuos (tal como, por ejemplo, trometamina), aditivos de formadores de complejos o complejos débiles (como, por ejemplo ácido dietilentriaminopentaacético o los complejos de Ca que corresponden a
15 los complejos metálicos según la invención) o -en caso de ser necesario- electrolitos como, por ejemplo, cloruro de sodio o -en caso de ser necesario- antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico.

20 Si para la administración enteral o parenteral u otras finalidades se desean suspensiones o soluciones de los fármacos según la invención en agua o solución fisiológica, se mezclan con uno o varios excipientes usuales en galénica [p.ej., metilcelulosa, lactosa, manita] y/o agentes tensioactivos [p.ej., lecitina, Tween®, Myrj®] y/o compuestos
25

aromatizantes para corregir el sabor [por ejemplo, aceites esenciales].

En principio, también es posible preparar los agentes farmacéuticos sin aislar los complejos. En todo caso, se deberá extremar el cuidado al realizar la formación de quelatos para que los complejos según la invención queden prácticamente libres de iones metálicos de acción tóxica, no complejizados.

Esto se puede garantizar, por ejemplo, con ayuda de indicadores de color como anaranjado de xilenol por titulaciones de control durante el procedimiento de preparación. Por ello, la invención también se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos complejizados y a sus sales. Como última seguridad resta una purificación del complejo aislado.

En caso de aplicación in vivo de los fármacos según la invención, éstos se pueden administrar junto con un portador apropiado como, p.ej., suero o solución fisiológica y junto con otra proteína como, p.ej., albúmina de suero humana (HSA).

Los fármacos según la invención se aplican usualmente por vía parenteral, con preferencia i. v. También se pueden aplicar por vía intravasal o intersticial/intracutánea según se deban investigar los vasos o los tejidos del cuerpo.

Los agentes farmacéuticos según la invención contienen con preferencia 0,1 μmol - 2 mol/l del complejo y, en gene-

ral, se dosifican en cantidades de 0,0001 - 5 mmol/kg.

Los fármacos según la invención cumplen las múltiples condiciones para la idoneidad como medio de contraste en la tomografía por resonancia magnética nuclear. De esta manera, son especialmente apropiados para mejorar en cuanto a su fuerza informativa, después de una aplicación oral o parenteral, por aumento de la intensidad de la señal la imagen obtenida con ayuda del tomógrafo de resonancia magnética nuclear. Además, muestran la alta eficacia que es necesaria para cargar al organismo con la menor cantidad posible de sustancias extrañas y la excelente tolerancia que es necesaria para conservar el carácter no invasivo de las pruebas.

La buena solubilidad en agua y la baja osmolaridad de los fármacos según la invención permiten preparar soluciones altamente concentradas, mantener así la carga del volumen del circuito en límites justificables y compensar la dilución con los fluidos del cuerpo. Además, los fármacos según la invención presentan no sólo una gran estabilidad in vitro, sino también una estabilidad sorprendentemente alta in vivo, de modo que se produce una liberación o un intercambio de los iones unidos en los complejos -en sí tóxicos- solo extremadamente lenta dentro de un período en el que los nuevos medios de contraste se vuelven a secretar por completo.

En general, los fármacos según la invención se dosifican para la aplicación como medios de diagnóstico de RMN en

cantidades de 0,0001-5 mmol/kg, con preferencia 0,005 - 0,5 mmol/kg.

Además, los compuestos complejizados según la invención se pueden usar ventajosamente como reactivos de susceptibilidad y como reactivos de desplazamiento para la espectroscopia de RMN in vivo.

Los agentes según la invención son apropiados como radiodiagnóstico en virtud de sus favorables propiedades radiactivas y la buena estabilidad de sus compuestos complejizados contenidos. Los detalles de una aplicación y dosificación de este tipo se describen, por ejemplo, en "Radiotracers for Medical Applications", CRC-Press, Boca Ratón, Florida.

Los compuestos y los fármacos según la invención también se pueden emplear en la tomografía por emisión de positrones, que utiliza isótopos emisores de positrones como, p.ej., ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{68}Ga e ^{86}Y (Heiss, W. D.; Phelps, M. E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983).

Las pruebas histológicas confirman una hiperpermeabilidad microvascular regional.

Por ello, también se pueden usar los medios de contraste según la invención para la representación de la permeabilidad capilar anormal.

Los compuestos según la invención se caracterizan sobre

todo porque se eliminan completamente del cuerpo y así tienen una excelente tolerancia. De esta manera, se pueden aprovechar las excelentes propiedades para la representación por imágenes y conservar el carácter no invasivo del diagnóstico.

Como las sustancias según la invención se acumulan en los tumores malignos (no hay difusión en el tejido sano, pero sí una alta permeabilidad de los vasos tumorales), también pueden servir de sustento para la radioterapia de tumores malignos. Ésta se distingue del correspondiente diagnóstico sólo por la cantidad y el tipo del isótopo utilizado. En este caso, la finalidad es la destrucción de células tumorales por radiación energética de onda corta con el menor alcance posible. Para ello se utilizan las interacciones de los metales contenidos en los complejos (como, p.ej., hierro o gadolinio) con radiaciones ionizantes (p.ej., rayos X) o con rayos de neutrones. Mediante este efecto se eleva significativamente la dosis de rayos locales en el sitio donde se halla el complejo metálico (p.ej., en tumores). A fin de generar la misma dosis de rayos en el tejido maligno, al usar estos complejos metálicos se reduce considerablemente la carga de los rayos para el tejido sano y así se evitan efectos colaterales perjudiciales para los pacientes. Los conjugados de complejos metálicos según la invención son apropiados, por este motivo, como sustancia radiosensibilizante en

la radioterapia de tumores malignos (p.ej., aprovechamiento de efectos de Mössbauer o en la terapia de captura de neutrones). Los iones emisores β apropiados son, por ejemplo, ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga e ^{90}Y . Los iones emisores α apropiados que presentan tiempos de vida media escasos son, por ejemplo, ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi y ^{214}Bi , prefiriendo ^{212}Bi . Un ion emisor de fotones y electrones apropiado es ^{158}Gd , que se puede obtener a partir de ^{157}Gd por captura de neutrones.

10 Si el fármaco según la invención está determinado para utilizarlo en la variante propuesta por R. L. Mills et al. (Nature Vol. 336, (1988), p. 787] de radioterapia, el ion central debe derivar de un isótopo de Mößbauer tal como, por ejemplo, ^{57}Fe o ^{151}Eu .

15 En el caso de una aplicación in vivo de los fármacos según la invención, éstos se pueden administrar junto con un portador apropiado tal como, por ejemplo, suero o solución fisiológica y junto con otra proteína como, por ejemplo, albúmina de suero humana. En este caso, la dosis depende del tipo de trastorno celular, el ion metálico utilizado y el tipo de método de formación de imágenes.

Los fármacos según la invención se aplican usualmente por vía parenteral, con preferencia i. v. También se pueden aplicar -tal como ya se mencionó- por vía intravasal o intersticial/intracutánea, según deban investigarse vasos o

25

tejidos corporales.

Los fármacos según la invención son adecuados excelentemente como medios de contraste para rayos X, debiendo destacar en especial que no se pueden reconocer con ellos signos de reacciones de tipo anafilácticas conocidos de los medios de contraste con contenido de yodo en pruebas bioquímicas-farmacológicas. Son especialmente valiosos por las favorables propiedades de absorción en áreas de mayores tensiones de los tubos para técnicas digitales de sustracción.

En general, los fármacos según la invención se dosifican para la aplicación como medios de contraste para rayos X por analogía a, por ejemplo, diatrizoato de meglumina en cantidades de 0,1 - 5 mmol/kg, con preferencia de 0,25 - 1 mmol/kg.

La expresión "equivalente de iones metálicos" tal como se utiliza en la solicitud es un término usual y conocido por el especialista en el área de la química de los complejos. Un equivalente de iones metálicos es un equivalente en iones metálicos que, en lugar de hidrógeno, se puede unir a por ejemplo un grupo carboxilato. A modo de ejemplo, un Gd^{3+} se puede unir a 3 grupos carboxilato, es decir, $1/3 Gd^{3+}$ corresponde al equivalente de metales iónicos R^1 en la fórmula (II), (III), (IV) o (V) cuando el metal es gadolinio.

Ejemplos

Ejemplo 1

a) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-aza-perfluorotridecilamina

A 54,22 g (100 mmol) de éster (1H,1H,2H,2H-perfluorodecílico) del ácido metansulfónico (Bartsch et al., *Tetrahedron*, **2000**, 3291-3302) en 500 ml de acetonitrilo se añaden
 23,31 g (120 mmol) de N-benciloxicarbonil-etilendiamina (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) y 10,2 g (100 mmol) de trietilamina y se agita durante 48 horas a 60°C. La solución de reacción se filtra de componentes insolubles, se
 10 evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 32,8 g (51 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

15	calc.:	C 37,51	H 2,68	N 4,37	F 50,44
	exp.:	C 37,82	H 2,74	N 4,29	F 50,27

b) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranosil]-acetamida

20 A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 18,70 g (31,23 mmol) de 1-O- α -d-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranososa (preparada de acuerdo con el documento WO 99/01160 A1) y 3,59 g (31,23 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetil-
 25 formamida se añaden a 0 °C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclo-

hexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 29,8 g (78 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 55,09	H 4,38	N 2,29	F 26,45
10 exp.:	C 55,27	H 4,40	N 2,24	F 26,31

c) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(1-O- α -d-manopiranosil)-acetamida, sal de ácido metansulfónico

A una solución de 29 g (23,75 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1b en 500 ml de etanol se añaden 2,29 g (23,75 mmol) de ácido metansulfónico, así como 4,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 19,5 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

20 Análisis elemental:

calc.:	C 30,67	H 3,31	N 3,41	F 39,27
exp.:	C 31,01	H 3,29	N 3,33	F 39,04

d) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(1-O- α -d-

manopiranosil)-acetamida; complejo de Gd

Se disuelven 18,7 g (22,72 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c, 2,61 g (22,72 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,93 g (45,44 mmol) de cloruro de litio y 14,31 g (22,72 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetra-azaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 5,86 g (28,4 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, así como 2,30 g (22,72 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 22,3 g (68 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,0 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.:	C 35,01	H 3,84	N 7,33	F 24,14	Gd 11,75
exp.:	C 35,21	H 3,89	N 7,27	F 24,09	Gd 11,61

Ejemplo 2

a) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecilamina, complejo de Gd

Se disuelven 10,0 g (15,62 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a, 1,80 g (15,62 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,33 g (31,34 mmol) de cloruro de litio y 9,84 g (15,62 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-
 5 3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 150 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,03 g (19,52 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura
 10 ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de éter dietílico y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol/amoníaco acuoso 10 : 5 : 1).

Rendimiento 16,4 g (79 % del teórico) de un sólido incoloro

15 Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,4 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 37,41 H 3,62 N 7,83 F 25,80 Gd 12,56

exp.: C 37,69 H 3,56 N 7,91 F 25,64 Gd 12,37

b) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxilato-
 20 metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecilamina, complejo de Gd, sal de ácido metansulfónico

A una solución de 16 g (12,08 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 2a en 300 ml de etanol se añaden 1,16 g
 25 (12,08 mmol) de ácido metansulfónico, así como 2,0 g de ca-

talizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento 15,8 g (cuantitativo) de un sólido incoloro

5 Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,0 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 31,66 H 3,57 N 8,08 F 26,60 Gd 12,95

exp.: C 31,88 H 3,59 N 8,14 F 26,42 Gd 12,69

c) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxilato-
10 metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-
aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecil-N-2-(1-O- α -d-
manopiranosil)-acetamida, complejo de Gd

A una solución de 8,9 g (6,66 mmol) del compuesto del
título del Ejemplo 2b y 3,99 g (6,66 mmol) 1-O- α -d-
15 carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranososa (prepara-
da de acuerdo con el documento WO 99/01160 A1) y 767 mg
(6,66 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 100 ml de dimetilfor-
mamida se añaden a 0 °C 1,72 g (8,33 mmol) de diciclohexil-
carbodiimida, así como 674 mg (6,66 mmol) de trietilamina,
20 se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a tempera-
tura ambiente. Se filtra de la urea producida y el filtrado
se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve
en 100 ml de metanol, se mezcla con 2,0 g de catalizador de
paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a tempera-
25 tura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se

evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se toma en un poco de agua, se filtra de componentes insolubles, y el filtrado luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

5 Rendimiento 6,1 g (64 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,2 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 35,01 H 3,84 N 7,33 F 24,14 Gd 11,75

exp.: C 35,23 H 3,88 N 7,27 F 24,01 Gd 11,59

10 **Ejemplo 3**

a) Ácido [1,3-bis-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-prop-2-il]-acético

30,02 g (50 mmol) de 1,3-bis-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-propan-2-ol (Cassel et al., Eur. J.

15 Org. Chem., **2001**, 5, 875-896) y 5,6 g (100 mmol) de hidróxido de potasio en polvo fino, así como una cantidad catalítica (1 g) de hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio en 250 ml de tolueno se añaden a 0 °C 14,62 g (75 mmol) de ter-

butiléster del ácido bromoacético y se agita durante 2 h a esta temperatura así como 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 500 ml éster etílico del ácido acético y 300 ml de agua. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 300 ml de agua por vez, luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad.

25 El residuo se suspende en una mezcla compuesta por

400 ml de metanol y lejía de sosa 0,5 M en la relación 2:1 y luego se calienta durante 12 h hasta 60 °C. La mezcla de reacción se neutraliza para elaborar por mezcla con resina de intercambio iónico Amberlite IR 120 (forma H⁺), se filtra del intercambiador, se evapora hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/hexano 1 : 3).

Rendimiento: 23,5 g (71 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

10 calc.: C 71,10 H 7,04

exp.: C 71,29 H 7,21

b) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-2-[1,3-bis-(2-benciloxi-1-benciloximetiletoksi)-prop-2-oxi]-acetamida

15 A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 20,57 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 3a y 3,59 g (31,23 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita
20 ta durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 28,7 g (72 % del teórico) de un aceite viscoso
25 incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 55,32 H 4,80 N 2,19 F 25,21

exp.: C 55,56 H 4,87 N 2,13 F 26,07

c) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[1,3-
 5 bis-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-prop-2-oxi]-
 acetamida, sal de ácido metansulfónico

A una solución de 26 g (20,29 mmol) del compuesto del
 título del Ejemplo 3b en 500 ml de etanol se añaden 1,96 g
 (20,29 mmol) de ácido metansulfónico así como 4,0 g de cata-
 10 lizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h
 a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el fil-
 trado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 17,9 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

15 calc.: C 32,66 H 4,00 N 3,17 F 36,59

exp.: C 32,89 H 4,10 N 3,11 F 36,41

d) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaci-
 clododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-
 aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[1,3-bis-(2-
 20 hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-prop-2-oxi]-acetamida, com-
 plejo de Gd

Se disuelven 16,8 g (19,07 mmol) del compuesto del tí-
 tulo del Ejemplo 3c, 2,19 g (19,07 mmol) de N-hidroxisuc-
 cinimida, 1,62 g (38,14 mmol) de cloruro de litio y 14,31 g
 25 (19,07 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-

3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaci-
 clododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering
 AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de
 dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,92 g (23,84 mmol) de
 5 diciclohexilcarbodiimida, así como 1,93 g (19,07 mmol) de
 trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente.
 Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita du-
 rante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se puri-
 fica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua /
 10 acetonitrilo).

Rendimiento 20,6 g (72 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,7 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.:	C 36,06	H 4,25	N 7,01	F 23,10	Gd 11,25
15 exp.:	C 36,34	H 4,32	N 6,97	F 22,88	Gd 11,17

Ejemplo 4

a) 1,4,7-{tris(carboxilatometil)-10-[(3-aza-4-oxo-hexan-5-
 il)-N-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxi-
 latometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-
 20 3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecilamid)}-
 1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd

Se disuelven 8,1 g (6,31 mmol) del compuesto del título
 del Ejemplo 2b, 726 mg (6,31 mmol) de N-hidroxisuccinimida,
 535 mg (12,62 mmol) de cloruro de litio y 3,97 g (6,31 mmol)
 25 de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-

170

5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 1,63 g (7,89 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, así como 639 mg (6,31 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

10 Rendimiento 6,5 g (56 % del teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,8 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 34,72 H 3,90 N 9,72 F 18,67 Gd 18,18

exp.: C 34,94 H 3,94 N 9,67 F 18,59 Gd 18,01

15 **Ejemplo 5**

a) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida

A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 5,57 g (31,23 mmol) de ácido [2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acético (Aldrich) y 3,59 g (31,23 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se

cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 19,8 g (79 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

5 Análisis elemental:

calc.: C 40,51 H 3,65 N 3,50 F 40,35

exp.: C 40,62 H 3,68 N 3,53 F 40,09

b) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida, sal de ácido metansulfónico

10 co

A una solución de 19 g (23,73 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 5a en 500 ml de etanol se añaden 2,28 g (23,73 mmol) de ácido metansulfónico así como 4,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

15

Rendimiento: 18,1 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 31,51 H 3,57 N 3,67 F 42,36

20 exp.: C 31,77 H 3,59 N 3,54 F 42,05

c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida, complejo de Gd

25 Se disuelven 17,2 g (22,51 mmol) del compuesto del tí-

tulo del Ejemplo 5b, 2,59 g (22,51 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,91 g (45,02 mmol) de cloruro de litio y 14,18 g (22,51 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-

5 tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 5,81 g (28,14 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 2,28 g (22,51 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h
10 a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 21,5 g (70 % del teórico) de un sólido incoloro

15 Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,4 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 35,71 H 4,02 N 7,67 F 25,72 Gd 12,30

exp.: C 35,79 H 4,07 N 7,59 F 25,63 Gd 12,27

Ejemplo 6

20 a) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-3-aza-4-oxa-6-oxo-perfluorohexadecilamina

A 52,22 g (100 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecanoico (preparado de acuerdo con el documento EP 01/08498) en 500 ml de diclorometano se añaden 17,8 g
25 (140 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 14 h a

temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 400 ml de diclorometano, se mezcla a 0 °C con 23,31 g (120 mmol) de N-benciloxicarbonil-etilendiamina (Atwell et al., Synthesis, **1984**, 1032-1033) y
 5 10,2 g (100 mmol) de trietilamina y se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 400 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agita bien durante 15 min. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se
 10 cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/hexano 1 : 2).

Rendimiento: 49,7 g (71 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

	calc.:	C 37,84	H 2,74	N 4,01	F 46,25
15	exp.:	C 38,02	H 2,76	N 3,97	F 46,12

b) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,7H,7H,
 8H,8H-3-aza-6-oxo-perfluorohexadecilamina

Se mezclan 48,5 g (69,45 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 6a en 150 ml de THF con 50 ml de dimetilsulfuro
 20 de borano 10 M (en THF) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se enfría hasta 0 °C, se añaden gota a gota 100 ml de metanol, se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 300 ml de etanol/50 ml de ácido clorhídrico 1 M y
 25 se agita durante 14 h a 40 °C. Se evapora al vacío hasta se-

quedad, se toma el residuo en 300 ml de lejía de sosa al 5% y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo
 5 se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 39,8 g (84 % del teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental:

	calc.:	C 38,61	H 3,09	N 4,09	F 47,19
10	exp.:	C 38,88	H 3,14	N 4,06	F 46,87

c) N-[2-(Benciloxycarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida

A una solución de 20 g (29,22 mmol) del compuesto del
 15 título del Ejemplo 6b y 5,21 g (29,22 mmol) de ácido [2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acético (Aldrich) y 3,36 g (29,22 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 7,54 g (36,53 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a tem-
 20 peratura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 18,3 g (74 % del teórico) de un aceite viscoso
 25 incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 41,24 H 3,94 N 3,32 F 38,24

exp.: C 41,42 H 3,98 N 3,33 F 38,21

d) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoro-
5 rotridecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida, sal de
ácido metansulfónico

A una solución de 17,5 g (20,72 mmol) del compuesto del
título del Ejemplo 6c en 300 ml de etanol se añaden 2,0 g
(20,72 mmol) de ácido metansulfónico así como 3,0 g de cata-
10 lizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h
a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el fil-
trado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 16,7 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

15 calc.: C 32,76 H 3,87 N 3,47 F 40,04

exp.: C 32,99 H 3,98 N 3,35 F 39,84

e) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-
dodecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-ami-
noetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotride-
20 cil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 14,8 g (18,30 mmol) del compuesto del tí-
tulo del Ejemplo 6d, 2,11 g (18,30 mmol) de N-hidro-
xisuccinimida, 1,55 g (36,60 mmol) de cloruro de litio y
11,52 g (18,30 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-
25 carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-

• tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,72 g (22,88 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, así como
 5 1,85 g (18,30 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

10 Rendimiento 16,6 g (64 % del teórico) de un sólido incoloro
 Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,9 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,34 H 4,19 N 7,42 F 24,43 Gd 11,89

exp.: C 36,49 H 4,27 N 7,36 F 24,28 Gd 11,78

15 **Ejemplo 7**

a) 6-N-Benciloxycarbonil-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisina

Se disuelven 25 g (31,31 mmol) de éster metílico de 6-N-benciloxycarbonil-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-

20 oxaperfluorotridecanoil)-L-lisina (preparado de acuerdo con el documento EP 03/07274) en 200 ml de metanol y 50 ml de solución 2 N de hidróxido de potasio y se agita durante 18 h a temperatura ambiente. Se acidifica con ácido clorhídrico 2 N, se evapora hasta sequedad y el residuo se cromatografía
 25 en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 22,4 g (91 % del teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

	calc.:	C 39,81	H 3,21	N 3,57	F 41,17
5	exp.:	C 40,07	H 3,27	N 3,49	F 41,05

b) [1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranosil]-acetamida

A 40 g (66,81 mmol) de 1-O- α -d-carbonilmetil-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranososa (preparada de acuerdo con el documento WO 99/01160 A1) en 300 ml de diclorometano se añaden
 10 11,45 g (90 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 400 ml de diclorometano, se introduce gas amoníaco a 0 °C durante aproximadamente 2 h en la solución y se agita durante 4 h a temperatura ambien-
 15 te. La solución de reacción se mezcla con 400 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se agita bien durante 15 min. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/
 20 co/hexano 1 : 2).

Rendimiento: 34,1 g (85 % del teórico) de un aceite incoloro

Análisis elemental:

	calc.:	C 72,34	H 6,58	N 2,34
	exp.:	C 72,69	H 6,54	N 2,39

25 c) 2-[1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranosil]-

etilamina

Se mezclan 33 g (55,21 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7b en 100 ml de THF con 30 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en THF) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se enfría hasta 0 °C, se añaden gota a gota 100 ml de metanol, se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una mezcla de 200 ml de etanol/100 ml de etanolamina y se agita durante 14 h a 60 °C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se toma el residuo en 300 ml de lejía de sosa al 5% y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 26,2 g (81 % del teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental:

calc.: C 74,08 H 7,08 N 2,40

exp.: C 74,55 H 7,19 N 2,31

d) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-{2-[1-O- α -d-(2,3,4,6-tetra-O-bencil)manopiranosil]-etil}-amida

A una solución de 15 g (19,12 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7a y 11,16 g (19,12 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7c y 2,20 g (19,12 mmol) de N-

180

hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 4,93 g (23,90 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se
 5 evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 19,2 g (74 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

10 Análisis elemental:

calc.: C 55,15 H 4,78 N 3,11 F 23,92

exp.: C 55,32 H 4,82 N 3,09 F 23,74

e) 2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-[2-(1-O- α -d-manopiranosil)-etil]-amida

15 A una solución de 18,5 g (13,70 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7d en 200 ml de etanol se añaden 2,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

20 Rendimiento: 11,8 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 36,50 H 4,01 N 4,91 F 37,75

exp.: C 36,79 H 3,98 N 4,87 F 37,84

f) 6-N-[1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-

25

N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-
[2-{1-O- α -D-manopiranosil)-etil]-amida, complejo de Gd

Se disuelven 11,0 g (12,86 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7e, 1,48 g (12,86 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,09 g (25,72 mmol) de cloruro de litio y 8,10 g (12,86 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 3,32 g (16,08 mmol) de diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 13,0 g (64 % del teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,9 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.:	C 36,84	H 4,26	N 7,64	F 22,01	Gd 10,72
exp.:	C 37,03	H 4,31	N 7,59	F 21,95	Gd 10,62

Ejemplo 8

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-{[N-(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-N-metil}-amida

A una solución de 15 g (19,12 mmol) del compuesto del

título del Ejemplo 7a y 5,6 g (28,68 mmol) de N-metilglucamina (Aldrich) y 2,20 g (19,12 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 4,93 g (23,90 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita
 5 durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 5 : 1).
 Rendimiento: 9,4 g (51 % del teórico) de un aceite viscoso
 10 incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 41,22	H 4,19	N 4,37	F 33,58
exp.:	C 41,47	H 4,30	N 4,29	F 33,35

b) 2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-
 15 lisin-([N-(2S,3R,4R,5R),-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-N-metil)-amida

A una solución de 9,0 g (9,39 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 8a en 100 ml de etanol se añaden 1,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante
 20 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 7,8 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 36,29	H 4,14	N 5,08	F 39,03
25 exp.:	C 36,44	H 4,17	N 4,98	F 38,86

c) 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-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-{[N-(2S,3R,4R,5R),-2,3,4,5,6-pentahidroxihexil]-N-metil}-amida, complejo de Gd

Se disuelven 7,0 g (8,46 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 8b, 974 mg (8,46 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 717 mg (16,92 mmol) de cloruro de litio y 5,33 g (8,46 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 2,18 g (10,57 mmol) de diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo). Rendimiento 7,4 g (57 % del teórico) de un sólido incoloro. Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,1 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):
 calc.: C 36,72 H 4,34 N 7,79 F 22,44 Gd 10,93
 exp.: C 36,87 H 4,36 N 7,72 F 22,48 Gd 10,94

Ejemplo 9

a) 6-N-Benciloxicarbonil-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-(2-{2-[2-(2-

metoxietoxi)-etoxi]-etoxi)-etil)-amida

A una solución de 15 g (19,12 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 7a y 3,97 g (19,12 mmol) de (2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-amina (Whitessides et al.,
 5 JACS, 1994, 5057-5062) y 2,20 g (19,12 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 4,93 g (23,90 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora
 10 al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 12,2 g (82 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

15	calc.:	C 43,17	H 4,55	N 4,32	F 33,17
	exp.:	C 43,36	H 4,61	N 4,27	F 33,00

b) 2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-L-lisin-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-amida

A una solución de 11,5 g (11,81 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 9a en 100 ml de etanol se añaden 1,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante
 20 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 9,95 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

25 Análisis elemental:

calc.: C 38,63 H 4,56 N 5,00 F 38,47

exp.: C 38,75 H 4,61 N 4,93 F 38,27

c) 6-N-[1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-

tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-

5 5-il)]-2-N-(2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxaperfluorotridecanoil)-

L-lisin-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-etil)-

amida, complejo de Gd

Se disuelven 9,0 g (10,72 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 9b, 1,23 g (10,72 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 909 mg (21,44 mmol) de cloruro de litio y 6,75 g (10,72 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se añaden 2,76 g (13,4 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 10,1 g (62 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,0 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,21 H 4,17 N 6,87 F 22,65 Gd 11,03

25 exp.: C 36,41 H 4,22 N 6,79 F 22,58 Gd 10,92

Ejemplo 10

a) Ácido 2H,2H,4H,4H,-3-oxa-perfluorododecanoico

A 100 g (222,17 mmol) de 1H,1H-perfluoro-1-nonanol (Apollo) y 24,9 g (444 mmol) de hidróxido de potasio en polvo fino así como una cantidad catalítica (2 g) de hidrógeno-sulfato de tetra-n-butilamonio en 800 ml de tolueno se añaden a 0 °C 64,96 g (333,26 mmol) de ter-butiléster del ácido bromoacético y se agita durante 2 h a esta temperatura así como 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 1500 ml éster etílico del ácido acético y 800 ml de agua. La fase orgánica se separa y se lava dos veces con 500 ml de agua por vez, luego se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se suspende en una mezcla compuesta por 1200 ml de metanol y lejía de sosa 0,5 M en la relación 2:1 y luego se calienta durante 12 h hasta 60 °C. La mezcla de reacción se neutraliza para elaborar por mezcla con resina de intercambio iónico Amberlite IR 120 (forma H⁺), se filtra del intercambiador, se evapora hasta sequedad y se cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/hexano 1 : 3). Rendimiento: 87 g (77 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

calc.: C 26,00 H 0,99 F 63,56

exp.: C 26,22 H 1,01 F 63,42

b) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,5H,5H,7H,7H-3-aza-4-

oxa-6-oxo-perfluoropentadecilamina

A 50,81 g (100 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10a en 500 ml de diclorometano se añaden 17,8 g (140 mmol) de cloruro de oxalilo y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 400 ml de diclorometano, se mezcla a 0 °C con 23,31 g (120 mmol) de N-benciloxicarbonil-etilendiamina (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) y 10,2 g (100 mmol) de trietilamina y se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 400 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se agita bien durante 15 min. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/hexano 1 : 2).

Rendimiento: 46,5 g (68 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

calc.:	C 36,86	H 2,50	N 4,09	F 47,19
--------	---------	--------	--------	---------

exp.:	C 37,00	H 2,52	N 4,11	F 46,97
-------	---------	--------	--------	---------

c) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,7H,7H-3-aza-6-oxo-perfluoropentadecilamina

Se mezclan 45,5 g (66,40 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10b en 150 ml de THF con 50 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en THF) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se enfría hasta 0 °C, se añaden gota a gota 100 ml de meta-

nol, se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se
 evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una
 mezcla de 300 ml de etanol/50 ml de ácido clorhídrico 1 M y
 se agita durante 14 h a 40 °C. Se evapora al vacío hasta se-
 5 quedad, se toma el residuo en 300 ml de lejía de sosa al 5%
 y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez.
 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de
 magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo
 se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometa-
 10 no/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 35,2 g (79 % del teórico) de un sólido incoloro

Análisis elemental:

calc.: C 37,63 H 2,86 N 4,18 F 48,18

exp.: C 37,87 H 2,90 N 4,17 F 48,00

15 d) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-
 3-oxa-perfluorododecil)-2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-
 etoxi}-acetamida

A una solución de 20 g (29,83 mmol) del compuesto del
 título del Ejemplo 10c y 6,63 g (29,83 mmol) de ácido {2-[2-
 20 (2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Lie-
 bigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 3,43 g (29,83 mmol) de N-
 hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a
 0 °C 7,69 g (37,29 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se
 agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura
 25 ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se

evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20:1). Rendimiento: 20,1 g (77 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

5 Análisis elemental:

calc.: C 41,20 H 4,03 N 3,20 F 36,93

exp.: C 41,44 H 3,98 N 3,11 F 36,84

e) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluorododecil)-2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, sal de ácido metansulfónico

10 A una solución de 19,0 g (21,72 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10d en 300 ml de etanol se añaden 2,09 g (21,72 mmol) de ácido metansulfónico así como 3,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 18,2 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 33,02 H 3,98 N 3,35 F 38,61

20 exp.: C 33,41 H 3,96 N 3,25 F 38,44

f) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluorododecil)-2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

25

140

Se disuelven 15,8 g (18,9 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10e, 2,18 g (18,9 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,60 g (37,80 mmol) de cloruro de litio y 11,90 g (18,30 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-
5 3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,87 g (23,63 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, así como 1,91 g
10 (18,9 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

15 Rendimiento 16,7 g (61 % del teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,9 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,42 H 4,25 N 7,25 F 23,89 Gd 11,63

exp.: C 36,71 H 4,32 N 7,19 F 23,67 Gd 11,51

20 **Ejemplo 11**

a) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,5H,5H,7H,7H,8H,8H-3-aza-4-oxa-6-oxo-perfluorohexadecilamina

A 52,21 g (100 mmol) de ácido 2H,2H,4H,4H,5H,5H,-3-oxa-perfluorotridecanoico(Ejemplo 39g del documento EP 01/08498)
25 en 500 ml de diclorometano se añaden 17,8 g (140 mmol) de

cloruro de oxalilo y se agita durante 14 h a temperatura ambiente. Se evapora al vacío hasta sequedad, el residuo se disuelve en 400 ml de diclorometano, se mezcla a 0 °C con 23,31 g (120 mmol) de N-benciloxicarbonil-etilendiamina (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) y 10,2 g (100 mmol) de trietilamina y se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 400 ml de ácido clorhídrico 1 N, y se agita bien durante 15 min. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: éster etílico del ácido acético/hexano 1 : 2).

Rendimiento: 49,6 g (71 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

15	calc.:	C 37,84	H 2,74	N 4,01	F 46,25
	exp.:	C 37,99	H 2,81	N 4,05	F 45,96

b) 1-N-(Benciloxicarbonil)-

1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H, 7H, 7H, 8H, 8H-3-aza-6-oxo-perfluorohexadecilamina

20 Se mezclan 48,0 g (68,73 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11a en 150 ml de THF con 50 ml de dimetilsulfuro de borano 10 M (en THF) y se calienta a reflujo durante 5 h. Se enfría hasta 0 °C, se añaden gota a gota 100 ml de metanol, se agita durante 1 h a temperatura ambiente y luego se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se extrae en una

25

mezcla de 300 ml de etanol/50 ml de ácido clorhídrico 1 M y se agita durante 14 h a 40 °C. Se evapora al vacío hasta sequedad, se toma el residuo en 300 ml de lejía de sosa al 5% y se extrae tres veces con 300 ml de diclorometano por vez.

5 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 30,2 g (64 % del teórico) de un sólido incoloro

10 Análisis elemental:

calc.: C 36,61 H 3,09 N 4,09 F 47,19

exp.: C 36,77 H 3,14 N 4,02 F 46,99

c) N-[2-(Benciloxycarbonil)-aminoetil-N-

(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-2-(2-

15 [2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi]-acetamida

A una solución de 20 g (29,22 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11b y 6,49 g (29,22 mmol) de ácido {2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 3,29 g (29,22 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 7,42 g (36,59 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 20,3 g (78 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

	calc.:	C 41,90	H 4,20	N 3,15	F 36,35
5	exp.:	C 42,16	H 4,28	N 3,12	F 36,21

d) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, sal de ácido metansulfónico

A una solución de 19,0 g (21,38 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11c en 300 ml de etanol se añaden 2,06 g (21,38 mmol) de ácido metansulfónico así como 3,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

15 Rendimiento: 18,2 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

	calc.:	C 33,89	H 4,15	N 3,29	F 37,97
	exp.:	C 34,11	H 4,21	N 3,10	F 37,69

e) N-{[1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil}-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecil)-2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 15,8 g (18,55 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 11d, 2,14 g (18,55 mmol) de N-hidroxii-

succinimida, 1,57 g (37,10 mmol) de cloruro de litio y 11,68 g (18,55 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,78 g (23,19 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 1,88 g (18,55 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 19,8 g (73 % del teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,5 %

15 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,92 H 4,35 N 7,18 F 23,64 Gd 11,51

exp.: C 37,15 H 4,30 N 7,07 F 23,51 Gd 11,44

Ejemplo 12

a) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-acetamida

A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 8,32 g (31,23 mmol) de ácido (2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann.Chem.*, **1980**, 858-862) y 3,59 g (31,23 mmol)

de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 22,1 g (80 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

10 Análisis elemental:

calc.: C 41,90 H 4,20 N 3,15 F 36,35

exp.: C 42,14 H 4,26 N 3,11 F 36,12

b) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(2-(2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi)-etoxi)-acetamida, sal de ácido metansulfónico

15

A una solución de 21 g (23,63 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12a en 500 ml de etanol se añaden 2,28 g (23,63 mmol) de ácido metansulfónico así como 4,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

20

Rendimiento: 20,1 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 33,89 H 4,15 N 3,29 F 37,97

25 exp.: C 34,08 H 4,19 N 3,17 F 37,65

c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(2-{2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-acetamida, complejo de Gd

5 Se disuelven 16,9 g (19,88 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 12b, 2,29 g (19,88 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,68 g (39,76 mmol) de cloruro de litio y 12,52 g (19,88 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10°C se añaden 5,13 g (24,85 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 2,01 g (19,88 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se
10 vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 18,1 g (62 % del teórico) de un sólido incoloro

20 Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,8 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,92 H 4,35 N 7,18 F 23,64 Gd 11,51

exp.: C 37,11 H 4,38 N 7,09 F 23,51 Gd 11,44

Ejemplo 13

25 a) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-

perfluorodecil)-2-metoxiacetamida

A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 2,81 g (31,23 mmol) de ácido 2-metoxiacético (Aldrich) y 3,59 g (31,23 mmol) de N-
 5 hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía
 10 en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1). Rendimiento: 17,1 g (77 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 38,78	H 2,97	N 3,93	F 45,34
15 exp.:	C 38,94	H 3,01	N 3,88	F 45,22

b) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-metoxiacetamida, sal de ácido metansulfónico

A una solución de 16,5 g (23,16 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 13a en 500 ml de etanol se añaden 2,23 g
 20 (23,16 mmol) de ácido metansulfónico así como 4,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 15,1 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

25 Análisis elemental:

calc.: C 28,50 H 2,84 N 4,15 F 47,89

exp.: C 28,79 H 2,96 N 4,09 F 47,53

c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclo-
dodecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-

5 aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-metoxi-
acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 11,7 g (17,29 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 13b, 1,99 g (17,29 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,46 g (34,58 mmol) de cloruro de litio y
10 10,89 g (17,29 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden
15 4,46 g (21,6 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, así como 1,75 g (17,29 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente:
20 te: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 12,9 g (59 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,0 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 34,32 H 3,64 N 8,24 F 27,14 Gd 13,21

25 exp.: C 34,59 H 3,69 N 8,18 F 26,98 Gd 13,14

Ejemplo 14

a) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida

- 5 A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1a y 6,94 g (31,23 mmol) de ácido {2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 3,59 g (31,23 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a
- 10 0°C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20:1).
- 15 Rendimiento: 22,3 g (85 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 41,24	H 3,94	N 3,32	F 38,24
exp.:	C 41,37	H 3,99	N 3,27	F 38,11

- 20 b) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, sal de ácido metansulfónico

- A una solución de 21 g (24,86 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14a en 500 ml de etanol se añaden 2,40 g
- 25 (24,86 mmol) de ácido metansulfónico así como 4,0 g de cata-

200

lizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 20,1 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

5 Análisis elemental:

calc.: C 32,76 H 3,87 N 3,47 F 40,04

exp.: C 32,88 H 3,91 N 3,33 F 39,89

c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 11,4 g (14,08 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14b, 1,62 g (14,08 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,19 g (28,12 mmol) de cloruro de litio y 8,87 g (14,08 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 3,63 g (17,6 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 1,43 g (14,08 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 13,9 g (71 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,7 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,34 H 4,19 N 7,42 F 24,43 Gd 11,89

5 exp.: C 36,57 H 4,22 N 7,44 F 24,29 Gd 11,77

Ejemplo 15

a) N-[2-(Benciloxycarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(2-metoxietoxi)-acetamida

A una solución de 20 g (31,23 mmol) del compuesto del
 10 título del Ejemplo 1a y 4,19 g (31,23 mmol) de ácido (2-metoxietoxi)-acético (Aldrich) y 3,59 g (31,23 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a
 0 °C 8,05 g (39,04 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se
 agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura
 15 ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se
 evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatogra-
 fía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol
 20 : 1).

Rendimiento: 17,5 g (74 % del teórico) de un aceite viscoso
 20 incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 39,70 H 3,33 N 3,70 F 42,70

exp.: C 40,01 H 3,42 N 3,66 F 42,54

b) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(2-
 25 metoxietoxi)-acetamida, sal de ácido metansulfónico

A una solución de 17 g (22,47 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 15a en 500 ml de etanol se añaden 2,17 g (22,47 mmol) de ácido metansulfónico así como 3,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 16,2 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

	calc.:	C 30,09	H 3,23	N 3,90	F 44,96
10	exp.:	C 30,33	H 3,25	N 3,84	F 44,77

c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(2-metoxietoxi)-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 11,5 g (16,07 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 15b, 1,85 g (16,07 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,36 g (32,14 mmol) de cloruro de litio y 10,12 g (16,07 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,14 g (20,08 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 1,63 g (16,07 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante

10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 14,2 g (67 % del teórico) de un sólido incoloro

5 Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,0 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 35,04 H 3,84 N 7,95 F 26,17 Gd 12,74

exp.: C 35,38 H 3,88 N 7,91 F 25,99 Gd 12,63

Ejemplo 16

10 a) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,3H,3H,4H,4H,6H,6H,-4-
aza-perfluorotetradecilamina

A 54,22 g (100 mmol) de éster (1H,1H,2H,2H-perfluorodecílico) del ácido metansulfónico (Bartsch et al., *Tetrahedron*, **2000**, 3291-3302) en 500 ml de acetonitrilo se
15 añaden 25,0 g (120 mmol) de N-benciloxicarbonil-propilendiamina (Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) y 10,2 g (100 mmol) de trietilamina y se agita durante 48 horas a 60 °C. La solución de reacción se filtra de componentes insolubles, se evapora al vacío hasta sequedad y el
20 residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 40,7 g (62 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

calc.: C 38,55 H 2,93 N 4,28 F 49,36

25 exp.: C 38,73 H 2,89 N 4,17 F 49,11

b) N-[3-(Benciloxycarbonil)-aminopropil-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida

A una solución de 20 g (30,99 mmol) del compuesto del
 5 título del Ejemplo 16a y 6,89 g (30,99 mmol) de ácido {2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 3,56 g (30,99 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 7,99 g (38,74 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita
 10 ta durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1). Rendimiento: 21,5 g (81 % del teórico) de un aceite viscoso
 15 incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 41,97	H 4,11	N 3,26	F 37,62
exp.:	C 42,24	H 4,18	N 3,15	F 37,44

c) N-(3-Aminopropil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, sal de ácido
 20 metansulfónico

A una solución de 20 g (23,29 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 16b en 500 ml de etanol se añaden 2,25 g (23,29 mmol) de ácido metansulfónico así como 4,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h
 25

a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 19,2 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

5	calc.:	C 33,67	H 4,05	N 3,41	F 39,36
	exp.:	C 33,94	H 4,09	N 3,27	F 39,11

d) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-3-aminopropil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 11,3 g (13,80 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 16c, 1,59 g (13,80 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,17 g (27,60 mmol) de cloruro de litio y 8,79 g (13,80 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 3,59 g (17,4 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 1,40 g (13,80 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 12,9 g (66 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,0 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,86 H 4,30 N 7,34 F 24,17 Gd 11,77

exp.: C 36,99 H 4,37 N 7,31 F 24,01 Gd 11,69

5 Ejemplo 17

a) 1-N-(Benciloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,3H,3H,4H,4H,
6H,6H,7H,7H,-5-aza-perfluoropentadecilamina

A 54,22 g (100 mmol) de éster (1H,1H,2H,2H-perfluoro-
rodecílico) del ácido metansulfónico (Bartsch et al., *Tetra-*
10 *hedron*, **2000**, 3291-3302) en 500 ml de acetonitrilo se añaden
26,67 g (120 mmol) de N-benciloxicarbonil-butilendiamina
(Atwell et al., *Synthesis*, **1984**, 1032-1033) y 10,2 g
(100 mmol) de trietilamina y se agita durante 48 horas a
60 °C. La solución de reacción se filtra de componentes in-
15 solubles, se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se
cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 39,6 g (59 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

20 calc.: C 39,53 H 3,17 N 4,19 F 48,32

exp.: C 39,74 H 3,21 N 4,17 F 48,17

b) N-[4-(Benciloxicarbonil)-aminobutil-N-(1H,1H,2H,2H-
perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-
acetamida

25 A una solución de 20 g (29,92 mmol) del compuesto del

título del Ejemplo 17a y 6,65 g (29,92 mmol) de ácido {2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 3,44 g (29,92 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a
 5 0 °C 7,71 g (37,4 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).
 10 Rendimiento: 26,0 g (79 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 42,67	H 4,27	N 3,21	F 37,01
exp.:	C 42,85	H 4,30	N 3,16	F 36,87

15 c) N-(4-Aminobutil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida

A una solución de 20 g (22,92 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 17b en 500 ml de etanol se añaden 4,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante
 20 rante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 17,0 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 37,41	H 4,23	N 3,79	F 43,73
25 exp.:	C 37,59	H 4,29	N 3,74	F 43,61

d) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-4-aminobutil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-[-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi]-acetamida, complejo de Gd

5 Se disuelven 10 g (13,54 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 17c, 1,56 g (13,54 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,14 g (26,08 mmol) de cloruro de litio y 8,69 g (13,54 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 3,53 g (17,07 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se
10 agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 11,7 g (60 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,5 %

20 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 37,36 H 4,40 N 7,26 F 23,92 Gd 11,65

exp.: C 37,51 H 4,44 N 7,22 F 23,84 Gd 11,59

Ejemplo 18

a) N-[2-(Benciloxicarbonil)-aminoetil-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-

25 3-oxa-perfluorododecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-

acetamida

A una solución de 20 g (29,83 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 10c y 5,32 g (29,83 mmol) de ácido [2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acético (Aldrich) y 3,43 g (29,83 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 7,69 g (37,29 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 17,9 g (72 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

15	calc.:	C 40,49	H 3,76	N 3,37	F 38,89
	exp.:	C 40,62	H 3,81	N 3,38	F 38,77

b) N-(2-Aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluorododecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida, sal de ácido metansulfónico

20 A una solución de 17,0 g (20,50 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18c en 300 ml de etanol se añaden 1,98 g (20,50 mmol) de ácido metansulfónico así como 3,0 g de catalizador de paladio (Pd/C al 10%) y se hidrogena durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtra del catalizador y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

25

210

Rendimiento: 16,3 g (cuantitativo) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.: C 31,83 H 3,69 N 3,53 F 40,75

exp.: C 31,57 H 3,78 N 3,44 F 40,51

- 5 c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H-3-oxa-perfluorododecil)-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 14,5 g (18,30 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 18d, 2,11 g (18,30 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 1,55 g (36,60 mmol) de cloruro de litio y 11,52 g (18,30 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 10 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 200 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 4,72 g (22,88 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, así como 1,85 g (18,30 mmol) de trietilamina y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 17,6 g (69 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,1 %

25 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 35,81 H 4,06 N 7,50 F 24,69 Gd 12,02 .

exp.: C 36,04 H 4,11 N 7,49 F 24,52 Gd 11,94

Ejemplo 19

a) 1-N-(*ter*-butiloxicarbonil)-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H,

5 7H,7H,8H,8H-6-aza-3-oxaperfluorohexadecilamina

A 13,56 g (25 mmol) de éster (1H,1H,2H,2H-perfluoro-
decílico) del ácido metansulfónico (Bartsch et al., *Tetrahe-*
dron, **2000**, 3291-3302) en 150 ml de acetonitrilo se añaden
6,13 g (30 mmol) de N-*ter*-butiloxicarbonil-3-oxa-
10 pentilendiamina (Koenig et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**,
3004-3014) y 2,55 g (25 mmol) de trietilamina y se agita du-
rante 48 horas a 60 °C. La solución de reacción se filtra de
componentes insolubles, se evapora al vacío hasta sequedad y
el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: di-
15 clorometano/metanol 20 : 1).

Rendimiento: 10,9 g (67 % del teórico) de una cera incolora

Análisis elemental:

calc.: C 35,09 H 3,56 N 4,31 F 49,66

exp.: C 35,28 H 3,64 N 4,24 F 49,53

20 b) N-[5-(*ter*-butiloxicarbonil)-amino-3-oxapentil-N-

(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-
etoxi]-etoxi}-acetamida

A una solución de 10 g (15,38 mmol) del compuesto del
título del Ejemplo 19a y 3,42 g (15,38 mmol) de ácido {2-[2-
25 (2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Lie-*

biggs Ann. Chem., **1980**, 858-862) y 1,77 g (15,38 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C 3,97 g (19,23 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1). Rendimiento: 9,9 g (75 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

10 Análisis elemental:

calc.:	C 39,35	H 4,60	N 3,28	F 37,79
exp.:	C 39,57	H 4,66	N 3,16	F 36,55

c) N-(5-Amino-3-oxapentil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-
{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida

15 A una solución de 9,5 g (11,12 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19b en 100 ml de diclorometano se añaden a 0 °C 50 ml de ácido trifluoroacético y 3 h a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1).

Rendimiento: 7,8 g (93 % del teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

calc.:	C 36,62	H 4,14	N 3,71	F 42,81
exp.:	C 36,88	H 4,21	N 3,55	F 43,25

25 d) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-

tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-5-amino-3-oxapentil}-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

5 Se disuelven 7 g (9,28 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 19c, 1,07 g (9,28 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 787 mg (18,56 mmol) de cloruro de litio y 5,84 g (9,28 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetra-
10 azaciclododecano, complejo de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 2,39 g (11,6 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en
15 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).
Rendimiento 8,8 g (65 % del teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,5 %

20 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):
calc.: C 36,92 H 4,35 N 7,18 F 23,64 Gd 11,51
exp.: C 37,04 H 4,39 N 7,15 F 23,57 Gd 11,47

Ejemplo 20

a) 1-N-(ter-butiloxycarbonil)-1H,1H,2H,3H,4H,4H,6H,6H,7H,
25 7H,-5-aza-[2,3-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolanil)]-

perfluoropentadecilamina

A 13,56 g (25 mmol) de éster (1H,1H,2H,2H-perfluorodecílico) del ácido metansulfónico (Bartsch et al., *Tetrahedron*, **2000**, 3291-3302) en 150 ml de acetonitrilo se añaden
 5 7,81 g (30 mmol) de N-ter-butiloxicarbonil-[2,3-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolanil)]-butilendiamina [preparada a partir de (5-aminoetil-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-metilamina (ACROS) análogamente a la preparación de N-ter-butiloxicarbonil-3-oxa-pentilendiamina (Koenig et al., *Eur.*
 10 *J. Org. Chem.*, **2002**, 3004-3014)] y 2,55 g (25 mmol) de trietilamina y se agita durante 48 horas a 60 °C. La solución de reacción se filtra de componentes insolubles, se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1).

15 Rendimiento: 12,5 g (71 % del teórico) de una cera incolora
 Análisis elemental:

calc.:	C 37,40	H 3,85	N 3,97	F 45,72
exp.:	C 37,66	H 3,94	N 3,88	F 45,61

b) N-{4-(ter-butiloxicarbonil)-amino-[2,3-(2,2-dimetil-
 20 [1,3]-dioxolanil)]-butil}-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-
 2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida

A una solución de 10 g (14,16 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 20a y 3,15 g (14,16 mmol) de ácido {2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 1,63 g (14,16 mmol) de N-
 25

hidroxisuccinimida en 200 ml de dimetilformamida se añaden a 0 °C 3,65 g (17,7 mmol) de diciclohexilcarbodiimida, se agita durante 3 h a 0 °C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida, el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20 : 1). Rendimiento: 8,9 g (69 % del teórico) de un aceite viscoso incoloro.

Análisis elemental:

10	calc.:	C 40,89	H 4,76	N 3,08	F 35,47
	exp.:	C 40,97	H 4,85	N 3,00	F 35,37

c) N-(4-Amino-2,3-dihidroxibutil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida

15 A una solución de 8,2 g (9,00 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 20b en 100 ml de diclorometano se añaden a 0 °C 50 ml de ácido trifluoroacético y 3 h a temperatura ambiente. Se concentra al vacío hasta sequedad y el residuo se cromatografía en gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 10 : 1 a 2 : 1).

Rendimiento: 6,68 g (96 % del teórico) de un sólido incoloro.

Análisis elemental:

	calc.:	C 35,85	H 4,06	N 3,64	F 41,92
	exp.:	C 36,05	H 4,11	N 3,60	F 41,77

25 d) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-

tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-(4-amino-2,3-dihidroxiutil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

5 Se disuelven 6 g (7,79 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 20c, 897 mg (7,79 mmol) de N-hidroxisuccinimida, 660 mg (15,58 mmol) de cloruro de litio y 4,90 g (7,79 mmol) de 1,4,7-tris-(carboxilatometil)-10-[1-carboxi-3-aza-4-oxo-5-metilpentan-5-il]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo
10 de Gd (documento WO 98/24775, Schering AG, (Ejemplo 1)) bajo un ligero calentamiento en 100 ml de dimetilsulfóxido. A 10 °C se añaden 2,01 g (9,74 mmol) de diciclohexilcarbodiimida y se agita durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 2000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se
15 filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo). Rendimiento 6,9 g (59 % del teórico) de un sólido incoloro
Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,7 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

20 calc.: C 36,50 H 4,30 N 7,09 F 23,37 Gd 11,38
 exp.: C 36,71 H 4,35 N 7,02 F 23,41 Gd 11,29

Ejemplo 21

a) N-{[1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(butanoil-4-(R)-carboxilato-4-il)]-2-
25 aminoetil}-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-me-

toxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-acetamida, complejo de Gd sal monosódica y N-({1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(etano-[2-(R)-carboxilatoetil]-il)}-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-
 5 [2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi]-acetamida, complejo de Gd sal monosódica

Se disuelven 2,84 g (3,52 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14b, 448 mg (4,4 mmol) de trietilamina y 3,51 g (4,4 mmol) de monopentafluorofeniléster del ácido 2-
 10 (R)-2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il]pentandicarboxílico, complejo de Gd (documento WO 2005/0014154, EPIX PHARMACEUTICALS, INC., (Ejemplo 9: EP-2104-15-Pfp)) en 50 ml de dimetilsulfóxido, se mezclan con 356 mg (3,52 mmol) de trietilamina y se agitan durante
 15 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto se evaporan, se disuelven en agua, se
 20 neutralizan con lejía de sosa 0,1 N y luego se liofilizan. Rendimiento 2,03 g (39 % del teórico) de un sólido incoloro como mezcla de regioisómeros 3 : 2.

Contenido de agua (Karl-Fischer): 9,2 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

25 calc.: C 35,72 H 3,97 N 6,25 F 24,01 Gd 11,69

exp.: C 36,01 H 4,06 N 6,29 F 23,89 Gd 11,46

Ejemplo 22

a) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-10-N-(butanoil-4-(R)-carboxilato-4-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(1-O- α -d-manopiranosil)-acetamida, complejo de Gd sal monosódica y N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-10-N-(etano-[2-(R)-carboxilatoetil]-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(1-O- α -d-manopiranosil)-acetamida, complejo de Gd sal monosódica

Se disuelven 2,83 g (3,44 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 1c, 436 mg (4,3 mmol) de trietilamina y 3,43 g (4,3 mmol) de monopentafluorofeniléster del ácido 2-(R)-2-[4,7,10-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecan-1-il]pentandicarboxílico, complejo de Gd (documento WO 2005/0014154, EPIX PHARMACEUTICALS, INC., (Ejemplo 9: EP-2104-15-Pfp)) en 50 ml de dimetilsulfóxido, se mezclan con 348 mg (3,44 mmol) de trietilamina y se agitan durante 16 h a temperatura ambiente. Se vierte la solución en 1000 ml de acetona y se agita durante 10 min. Se filtra el sólido producido y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto se evaporan, se disuelven en agua, se neutralizan con lejía de sosa 0,1 N y luego se liofilizan.

Rendimiento 1,64 g (32 % del teórico) de un sólido incoloro como mezcla de regioisómeros 3 : 2.

Contenido de agua (Karl-Fischer): 8,8 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

5 calc.: C 34,42 H 3,63 N 6,17 F 23,73 Gd 11,55

exp.: C 34,66 H 3,60 N 6,09 F 23,78 Gd 11,39

Ejemplo 23

a) N-{{[1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaci-
clododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-
10 aminoetil}-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-
metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, sal trisódica

Se disuelven 10 g (7,13 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14c en una mezcla de 100 ml de agua y 30 ml de isopropanol, se mezclan con 2,25 g (24,96 mmol) de ácido
15 oxálico y se calientan durante 5 h hasta 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se purifica del sólido producido y luego por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto se evaporan, se disuelven en agua, se lleva con
20 lejía de sosa 0,1 N a un valor pH de 10 y luego se liofilizan

Rendimiento 7,39 g (77 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 8,2 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

25 calc.: C 38,94 H 4,49 N 7,95 F 26,18

220

exp.: C 39,03 H 4,44 N 7,98 F 25,89

b) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaci-
clododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-
aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-
5 metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Di

Se disuelven 2,0 g (1,49 mmol) del compuesto del título
del Ejemplo 23a en 50 ml de agua y 1 ml de ácido acético, se
mezclan con 441 mg (1,64 mmol) de cloruro de disprosio y se
agitan durante 6 h a 80°C. Se neutraliza con amoniaco, se
10 evapora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía
(RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 1,78 g (84 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,2 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

15 calc.: C 36,19 H 4,18 N 7,39 F 24,33 Dy 12,24

exp.: C 36,32 H 4,24 N 7,30 F 24,19 Dy 12,16

Ejemplo 24

a) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraazaci-
clododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-2-
20 aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-
metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Yb

Se disuelven 2,0 g (1,49 mmol) del compuesto del título
del Ejemplo 23a en 50 ml de agua y 1 ml de ácido acético, se
mezclan con 458 mg (1,64 mmol) de cloruro de iterbio y se
25 agitan durante 6 h a 80°C. Se neutraliza con amoniaco, se

evapora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 1,84 g (86 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,9 %

5 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 35,91 H 4,14 N 7,33 F 24,14 Yb 12,93

exp.: C 36,05 H 4,19 N 7,31 F 24,00 Yb 12,79

Ejemplo 25

a) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-tetraaza-
10 ciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-
2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-(-2-[2-(2-
metoxietoxi)-etoxi]-etoxi)-acetamida, complejo de Y

Se disuelven 2,0 g (1,49 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 23a en 50 ml de agua y 1 ml de ácido acético, se
15 mezclan con 320 mg (1,64 mmol) de cloruro de itrio y se agitan durante 6 h a 80 °C. Se neutraliza con amoníaco, se evapora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 1,56 g (79 % del teórico) de un sólido incoloro

20 Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,5 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 38,32 H 4,42 N 7,82 F 25,76 Y 7,09

exp.: C 38,56 H 4,51 N 7,88 F 25,65 Y 6,98

Ejemplo 26

25 a) 10-(5-oxo-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4,7-

tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano

A 12,0 g (34,6 mmol) de 1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan (DO3A) en 50 ml de agua se añaden 8,3 g (207,6 mmol) de hidróxido de sodio. A ello se
 5 vierte gota a gota una solución de 5,02 g (43,25 mmol) de ácido 3-oxiranilpropiónico (Dakoji et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 10971-10979) en 50 ml n-butanol/50 ml 2-propanol y se calienta la solución durante 24 horas hasta 80 °C. La solución de reacción se evapora al vacío hasta sequedad, el
 10 residuo se mezcla con 300 ml de agua y se regula a un valor pH de 3 con ácido clorhídrico 3 N. Luego se extrae tres veces con 200 ml de n-butanol por vez, las fases reunidas de butanol se evaporan al vacío hasta sequedad y el residuo se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de
 15 agua / acetonitrilo).

Rendimiento 13,6 g (79 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 10,4 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 51,34 H 7,26 N 12,60

20 exp.: C 51,63 H 7,05 N 12,44

b) 10-(5-oxo-tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, complejo de Gd

Se disuelven 12,0 g (24,2 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 26a en 100 ml de agua y 1 ml de ácido acético,
 25 co, se mezclan con 4,39 g (12,1 mmol) de óxido de gadolinio

y se agitan durante 6 h a 80 °C. La solución se filtra, se evapora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: grádiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 13,8 g (89 % del teórico) de un sólido incoloro

5 Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,5 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 38,12 H 4,88 N 9,36 Gd 26,26

exp.: C 38,26 H 4,89 N 9,21 Gd 26,09

c) N-([1,4,7-tris-(carboxilatometil)-1,4,7,10-

10 tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-4-hidroxi-5-il)]-2-aminoetil)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluorodecil)-2-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

Se disuelven 2,84 g (3,52 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 14b y 3,38 g (5,28 mmol) del compuesto del
15 título del Ejemplo 26b en 50 ml de metanol, se mezclan con 356 mg (3,52 mmol) de trietilamina y se agitan durante 48 h a una temperatura de 50 °C. Se evapora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

20 Rendimiento 3,27 g (66 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,9 %

Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 36,70 H 4,31 N 6,42 F 24,67 Gd 12,01

exp.: C 36,77 H 4,38 N 6,33 F 24,59 Gd 11,96

25 **Ejemplo 27**

a) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecil-N-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Gd

5 A una solución de 12,14 g (10 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 2b y 2,22 g (10 mmol) de ácido {2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acético (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) y 1,15 g (10 mmol) de N-hidroxisuccinimida en 100 ml de dimetilformamida se añaden a 0°C
 10 2,58 g (12,5 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida, así como 1,01 g (10 mmol) de trietilamina, se agita durante 3 h a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtra de la urea producida y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad. El residuo se toma en un poco de agua, se filtra de
 15 componentes insolubles, y el filtrado luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo).

Rendimiento 8,2 g (58 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 6,2 %

20 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):
 calc.: C 36,34 H 4,19 N 7,42 F 24,43 Gd 11,89
 exp.: C 36,55 H 4,27 N 7,33 F 24,21 Gd 11,70

Ejemplo 28

a) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-
 25 metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-

aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecil-N-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, sal trisódica

Se disuelven 10 g (7,11 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 27a en una mezcla de 100 ml de agua y 30 ml de isopropanol, se mezclan con 2,25 g (24,96 mmol) de ácido oxálico y se calienta durante 5 h hasta 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se purifica del sólido producido y luego por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto se evaporan, se disuelven en agua, se ajustan a un valor pH de 8 con lejía de sosa 0,1 N y luego se liofilizan.

Rendimiento 8,64 g (91 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 7,5 %

15 Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):

calc.: C 38,94 H 4,49 N 7,95 F 26,18

exp.: C 38,88 H 4,40 N 7,65 F 25,77

b) 1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-N-[1,4,7-tris-(carboxilato-metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-10-N-(pentanoil-3-aza-4-oxo-5-metil-5-il)]-perfluorotridecil-N-{-2-[2-(2-metoxietoxi)-etoxi]-etoxi}-acetamida, complejo de Y

Se disuelven 2,0 g (1,50 mmol) del compuesto del título del Ejemplo 28a en 50 ml de agua y 1 ml de ácido acético, se mezclan con 320 mg (1,64 mmol) de cloruro de itrio y se agitan durante 6 h a 80 °C. Se neutraliza con amoníaco, se eva-

pora hasta sequedad y luego se purifica por cromatografía (RP-18; eluyente: gradiente de agua / acetonitrilo).

Rendimiento 1,43 g (72 % del teórico) de un sólido incoloro

Contenido de agua (Karl-Fischer): 5,0 %

5 **Análisis elemental (referido a la sustancia anhidra):**

calc.: C 38,32 H 4,42 N 7,82 F 25,76 Y 7,09

exp.: C 38,48 H 4,55 N 7,75 F 25,66 Y 6,96

Ejemplo 29: Relaxividad

Los tiempos de relajación T1 y T2 de agua y plasma (de
10 ganado bovino) con las concentraciones crecientes allí con-
tenidas de los complejos de gadolinio de las sustancias del
título de los Ejemplos 1d, 5c, 14c, 15c se calcularon a 40
°C por medio de un espectrómetro de pulsos de RMN (Minispec
PC 20) a 0,47 T. Los resultados se reproducen en la Tabla 1.

15 **Ejemplo 30: Toxicidad aguda después de una única apli-
cación intravenosa en ratones (de orientación)**

Después de la aplicación intravenosa de los com-
plejos de gadolinio de las sustancias del título de los
Ejemplos 1d, 5c, 14c, 15c en ratones (n = 3; velocidad de
20 inyección: 2 ml/min) se determinó de manera orientada la to-
lerancia sistémica aguda (LD₅₀). Se ensayaron varias dosis
con un período de observación de 7 días. Las toxicidades
agudas esperables pueden verse en la Tab. 1.

**Ejemplo 31: Excreción en ratas después de una aplicación
25 intravenosa**

Después de la aplicación intravenosa de 50 μmol de gadolinio total/kg en kg de peso de los complejos de gadolinio de las sustancias del título de los Ejemplos 1d, 5c, 14c, 15c en ratas ($n=3$) se determinó de forma fraccionada el contenido de metal hasta 14 días después de la aplicación por medio de espectrometría de emisión atómica (ICP-AES) en los medios de excreción orina y heces, así como en el cuerpo (resto del cuerpo). Los resultados se reproducen en la Tabla 1.

10 **Ejemplo 32: Cinética plasmática en ratas después de una
 aplicación intravenosa**

Después de la aplicación intravenosa de 50 μmol de gadolinio total/kg en kg de peso de los complejos de gadolinio de las sustancias del título de los Ejemplos 1d, 5c, 14c, 15c en ratas ($n = 3$) se extrajeron muestras de sangre a través de un catéter en la arteria carótida común en momentos diferentes durante 8 a 24 h por vía p: i., se determinó el contenido de metal por medio de espectrometría de emisión atómica (ICP-AES) y se convirtió mediante un factor de conversión (0,625) a valores plasmáticos. A partir de las concentraciones plasmáticas se calculó el valor de vida media de eliminación por medio de un software especial (WinNonlin). Los resultados se reproducen en la Tabla 1.

25 **Ejemplo 33: Representación (MRT) de metástasis de gan-
 glios linfáticos y tumor primario después de la
 administración intravenosa del medio de contraste**

en conejos portador de tumor VX2

Las imágenes de las Figuras 1 y 2 muestran tomografías por MR de ganglios linfáticos ilíacos precontrastados así como hasta 24 h después de la aplicación intravenosa 50 μmol Gd/kg en kg de peso de la sustancia del título del Ejemplo 1d) en conejos con tumor VX2 implantado i. m. Las imágenes por turbo spin-echo con ponderación T_1 ponen de manifiesto el fuerte aumento de la señal en el tejido sano de los ganglios linfáticos en momentos precoces después de la aplicación de medios de contraste (15 a 60 min p.i.). Las zonas sin aumento de la señal dentro de los ganglios linfáticos se diagnosticaron como metástasis y se confirmaron histológicamente (coloración H/E de las resecciones de ganglio linfático) (Figura 1).

Sorprendentemente ya se pudo observar de inmediato después de la aplicación una neta mejora en el tumor primario (en especial en la periferia) (Figura 2). En momentos posteriores (24 h p.i.), esta mejora también se expande en dirección al centro del tumor.

Ejemplo 34: Imágenes MRT de placas ateroscleróticas después de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes de la Figura 3 muestran imágenes MR de la aorta 6 ó 24 h después de la aplicación intravenosa de 50 ó 100 μmol Gd/kg en kg de peso de las sustancias del título

del Ejemplo 1d) y Ejemplo 14c en conejos Watanabe (conejos WHHL; arterioesclerosis genéticamente inducida) y en animales de control sin arterioesclerosis (neozelandeses blancos). Las imágenes de inversión-recuperación con ponderación T_1 (IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4,0/120 ms, α 20°) ponen de manifiesto un fuerte aumento de la señal en las placas ateroscleróticas de los conejos WHHL, pero no en las imágenes de línea de base o en la pared de los vasos de los animales de control sanos. La localización de las placas, sobre todo en el cayado de la aorta y en las salidas de los vasos, fue comprobada por medio de la coloración Sudan 3. Por medio de este ensayo se pudo mostrar la idoneidad de los compuestos según la invención como marcadores para placas ateroscleróticas.

Ejemplo 35: Imagen MRT de lesiones inflamatorias y áreas necróticas después de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

Las imágenes de la Figura 4 muestran, a modo de ejemplo, imágenes MR de lesiones musculares inflamatorias y áreas necróticas en distintos momentos después de la aplicación intravenosa de 50 μ mol de Gd/kg en kg de peso de la sustancia del título del Ejemplo 14c en ratas. La inflamación/necrosis se indujo por aplicación intravenosa de rosa de Bengala (20 mg/kg; 24 h antes de la administración de medio de contraste) y radiación posterior de 20 minutos con

230

una lámpara de xenón. Las imágenes turbo spin-echo con ponderación T_1 (1,5 T; secuencia: T1-TSE; TR 451 ms, TE 8,7 ms) ponen de manifiesto el fuerte aumento de la señal en el tejido inflamatorio alterado en momentos precoces (hasta 5 60 min p.i.), así como el aumento retardado de la señal en la necrosis central a las 24 h p.i.

Ejemplo 36: Representación MRT de ganglios linfáticos después de la administración intravenosa del medio de contraste en ratas

10 Las figuras muestran, a modo de ejemplo, imágenes MR de ganglios linfáticos poplíteos en diferentes momentos después de la aplicación intravenosa de 50 μmol Gd/kg en kg de peso de la sustancia del título del Ejemplo 5c), la sustancia del título del Ejemplo 14c) y la sustancia del título del Ejem-
15 plo 15c) en ratas. Las imágenes turbo spin-echo con ponderación T_1 (1,5 T; secuencia: T1-TSE; TR 451 ms, TE 8,7 ms) ponen de manifiesto el fuerte aumento de la señal en el tejido funcional de los ganglios linfáticos en momentos precoces (hasta 60 min p.i.).

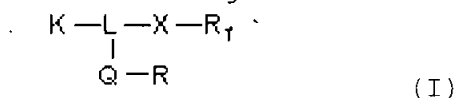
20 **Tab. 1:** Datos fisicoquímicos y experimentales respecto de las sustancias de ejemplo.

Compuesto del Ejemplo N.º	Relaxividad [l/(mmol*s)]	Retención en el cuerpo 14 d [%]	Tiempo de vida medio de elimina- ción en sangre	Contenido Gd sangre 24 h p.i. [%]	Ratón LD ₅₀ [mmol/kg]
1	R1(w): 22.7 R1(p): 25.8 R2(w): 15.8 R2(p): 29.8	0,0%	4.8 h	0,7%	> 10
5	R1(w): 18.9 R1(p): 24.8 R2(w): 23.9 R2(p): 32.8	0,0%	0.8 h	0,0%	
14	R1(w): 18.6 R1(p): 25.5 R2(w): 21.6 R2(p): 33.5	0,0%	1.1 h	0,0%	7,5
15	R1(w): 17.2 R1(p): 24.6 R2(w): 15.1 R2(p): 33.2	0,0%	4.8 h	0,2%	> 10

R1(w) = relaxividad R1 en agua; R1(p) = R1(w) = relaxividad
R1 en plasma; R2(w) = relaxividad R2 en agua; R2(p) =
R1(w) = relaxividad R2 en plasma;

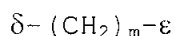
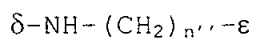
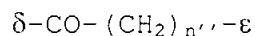
REIVINDICACIONES

1. Complejos con contenido de perfluoroalquilo con estructura de ligador con nitrógeno de la fórmula general I



en donde

- R representa un radical mono- u oligosacárido unido a través de 1-OH, en este caso Q tiene el significado de un grupo seleccionado de



en donde

- n'' es un número entero de 1 y 5, y m es un número entero de 1 y 6, y en donde δ indica el sitio de unión con el ligador L y ϵ indica el sitio de unión con el radical R;

o

- R tiene uno de los siguientes significados, entonces Q tiene el significado de un enlace directo: R significa un radical polar seleccionado de

- los complejos K de las fórmulas generales II a V, en donde R^1 significa aquí un átomo de hidró-

geno o un equivalente de ion metálico de los
números atómicos 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49
ó 57-83,

y los radicales R^2 , R^3 , R^4 , U y U^1 presentan el
significado indicado más abajo,

o

- una cadena de carbonos con 1-30 átomos de C unida
con el ligador L a través de $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^7-$ o un en-
lace directo,

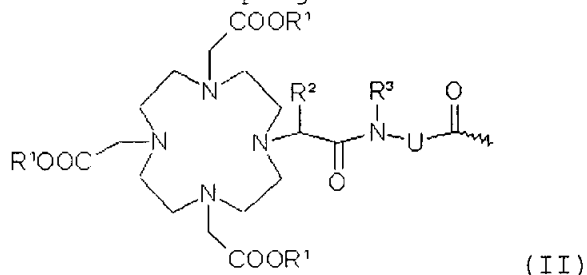
que puede ser lineal o ramificada, saturada o
insaturada, y que está opcionalmente inte-
rrumpida por 1-10 átomos de oxígeno, 1-5 gru-
pos $-\text{NHCO}$, 1-5 grupos $-\text{CONH}$, 1-2 átomos de
azufre, 1-5 grupos $-\text{NH}$ o 1-2 grupos fenileno,
que pueden estar opcionalmente sustituidos
con 1-2 grupos $-\text{OH}$, 1-2 grupos $-\text{NH}_2$, 1-2 gru-
pos $-\text{COOH}$ o 1-2 grupos $-\text{SO}_3\text{H}$,

y que está opcionalmente sustituida con 1-10
grupos $-\text{OH}$, 1-5 grupos $-\text{COOH}$, 1-2 grupos SO_3H , 1-5
grupos $-\text{NH}_2$, 1-5 grupos alcoxí C_1-C_4 ,

en donde R^7 es H o alquilo C_1-C_4 ,

R_f es una cadena de carbonos perfluorada, lineal o ramifica-
da, con la fórmula $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$, en la que E representa un áto-
mo de flúor, cloro, bromo, yodo o hidrógeno terminal y n
son los números 4-30,

K es un complejo metálico de la fórmula general II,



en donde

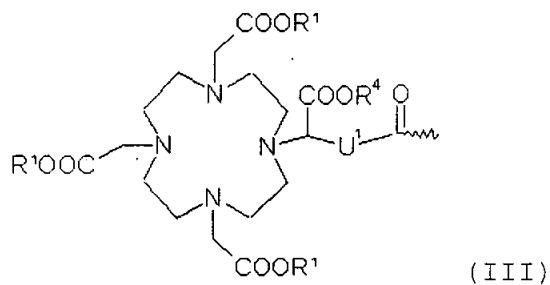
R^1 es un átomo de hidrógeno o un equivalente de iones
 5 metálicos de los números atómicos 21-29, 31-33,
 37-39, 42-44, 49 ó 57-83,
 con la condición de que al menos dos R^1 sean equi-
 valentes de iones metálicos

R^2 y R^3 representan, de modo independiente entre sí,
 10 hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , bencilo, fenilo, $-CH_2OH$ o
 $-CH_2OCH_3$ y

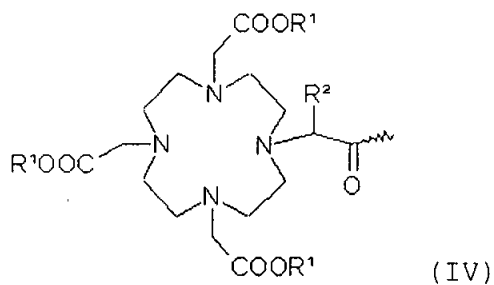
U representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$, $-(CH_2)_{1-5}-\omega$, un grupo fe-
 nileno, $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$, $-C_6H_4-$
 $(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ o un grupo alquileo
 15 C_1-C_{12} o $-(CH_2)_{7-12}-C_6H_4-O$ opcionalmente interrumpido
 por uno o varios átomos de oxígeno, 1 a 3 grupos -
 $NHCO-$, 1 a 3 grupos $-CONH$ y/o sustituido con 1 a 3
 grupos $-(CH_2)_{0-5}COOH$, en donde ω es el sitio de
 unión con $-CO-$,

20 o

de la fórmula general III

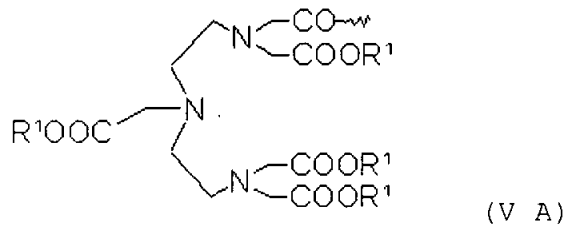


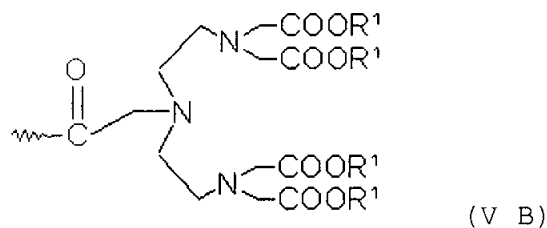
en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,
 R^4 representa hidrógeno o un equivalente de ion metálico
 mencionado en R^1 y U^1 representa $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ o un grupo -
 5 $(CH_2)_p-$, en donde ω es el sitio de unión con $-CO-$ y p' es un
 número entero entre 1 y 4.
 o de la fórmula general IV



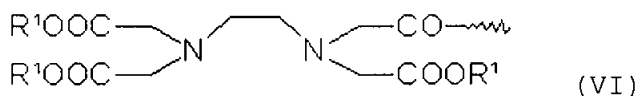
10 en donde R^1 y R^2 tienen el significado mencionado con ante-
 rioridad,

o de la fórmula general V A o V B

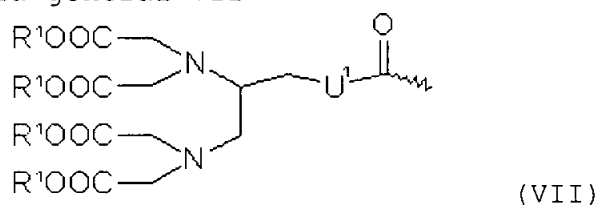




en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,
o de la fórmula general VI

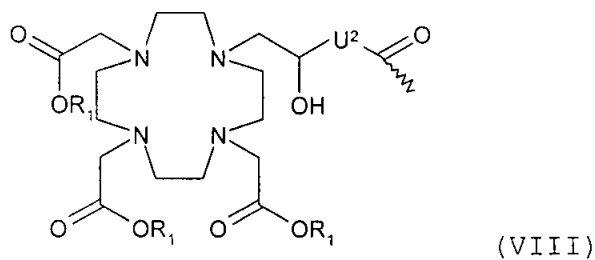


5 en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,
o de la fórmula general VII



en donde R^1 y U^1 tienen el significado mencionado con ante-
rioridad, en donde ω es el sitio de unión con $-CO-$

10 o de la fórmula general VIII

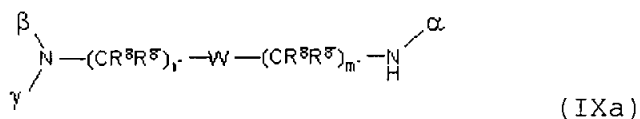


en donde R^1 tiene el significado indicado con anterioridad,
y U^2 representa un grupo alquileo C_1-C_{20} de cadena lineal o
ramificada, saturado o insaturado, que opcionalmente contie-
15 ne grupos imino, fenileno, fenilenoxi, fenilenimino, amida,
hidrazida, carbonilo, éster, átomos de oxígeno, azufre y/u

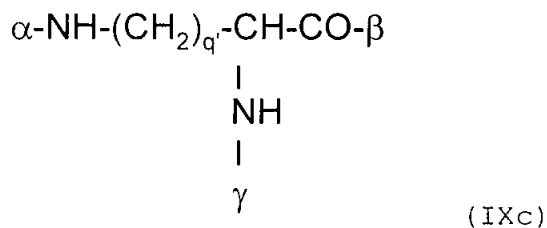
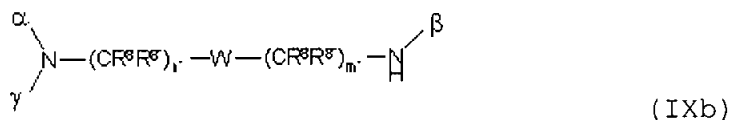
oxígeno, opcionalmente sustituido por grupos hidroxilo, mercapto, oxo, tioxo, carboxi, carboxialquilo, éster y/o amino, y en el radical K puede haber grupos ácidos eventualmente existentes, opcionalmente como sales de bases o aminoácidos o amidas de aminoácidos orgánicos y/o inorgánicos,

y

L representa un radical seleccionado de los siguientes radicales IXa) a IXc):



10



en donde n' y m' representan, de modo independiente entre sí, un número entero entre 0 y 4, y $m' + n' \geq 1$, y

15 R^8 y $R^{8'}$ son, de modo independiente entre sí, ya sea -H
u -OH, en donde en el caso de $m' + n' > 1$, cada grupo -
($CR^8R^{8'}$)- puede ser igual o diferente, y

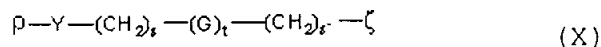
W es un enlace directo, -O- o un grupo fenileno, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxilo,

20 y q' es 1, 2, 3 ó 4,

en donde α es el sitio de unión de L con el complejo K, β es el sitio de unión de L con el radical Q y γ representa el sitio de unión del L con el radical X,

y

5 X es un grupo de la fórmula (VI)



en donde Y es un enlace directo, un grupo -CO- o un grupo NR^6 ,

10 en donde R^6 es -H o una cadena de carbonos C_1-C_{15} lineal o ramificada, saturada o insaturada que puede estar interrumpida por 1-4 átomos de O, 1-3 grupos -NHCO, 1-3 grupos -CONH, 1-2 grupos -SO₂, 1-2 átomos de azufre, 1-3 grupos -NH o 1-2 grupos fenileno, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1-2 grupos OH, 1-2 grupos
15 NH₂, 1-2 grupos -COOH o 1-2 grupos -SO₃H,

y que está opcionalmente sustituida con 1-10 grupos OH, 1-5 grupos -COOH, 1-2 grupos -SO₃H, 1-5 grupos NH₂, 1-5 grupos alcoxi C_1-C_4 ,

y G es -O- o -SO₂-,

20 s y s' son, de modo independiente entre sí, 1 ó 2, t es 0 ó 1 y

p representa el sitio de unión de X con L y ξ representa el sitio de unión de X con R_f .

2. Complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque el equivalente de iones metá-
25

licos R^1 es un elemento de los números atómicos 21-29, 39, 42, 44 ó 57-83.

3. Complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque el equivalente de iones metálicos R^1 es un elemento de los números atómicos 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 y 77.

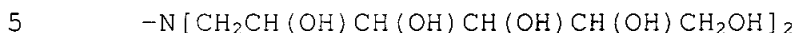
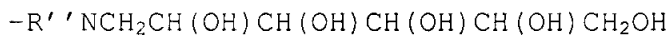
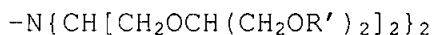
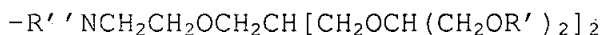
4. Complejos metálicos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R representa un radical de monosacárido de 5 a 6 átomos de C o su compuesto desoxi, con preferencia glucosa, manosa o galactosa.

5. Complejos metálicos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque

R es un radical seleccionado de:

- C(O)CH₂O[(CH₂)₂O]_pR'
- C(O)CH₂OCH[CH₂OCH(CH₂OR')₂]₂
- C(O)CH₂OCH₂CH[CH₂OCH(CH₂OR')₂]₂
- R' 'N[(CH₂)₂O]_pR'
- N{[(CH₂)₂O]_pR'}₂
- R' 'NCH₂CH(OH)CH₂OH
- N[CH₂CH(OH)CH₂OH]₂
- R' 'NCH(CH₂OH)CH(OH)CH₂OH
- N[CH(CH₂OH)CH(OH)CH₂OH]₂
- R' 'NCH[CH₂OCH(CH₂OR')₂]₂
- R' 'NCH₂CH[CH₂OCH(CH₂OR')₂]₂
- R' 'NCH₂CH₂OCH[CH₂OCH(CH₂OR')₂]₂

240



y un complejo de la fórmula (II),

en donde R^1 , R^2 , R^3 y U están definidos como en la reivindicación 1, y p es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9.

6. Complejos metálicos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque K es un complejo metálico de la fórmula general II.

7. Complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizados porque R^2 y R^3 son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

15 8. Complejos metálicos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque E en la fórmula $C_nF_{2n}E$ es un átomo de flúor.

9. Complejos metálicos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** porque L en la fórmula general I representa el radical lisina (Vc).

10. Complejos metálicos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** porque L en la fórmula general I representa un radical diamina (Va) o (Vb).

11. Complejos metálicos de acuerdo con una de las
25 reivindicaciones 1 a 10, **caracterizados** porque U en el com-

plejo metálico K representa $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$, en donde ω es el sitio de unión con $-\text{CO}-$.

12. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para utilizar en el diagnóstico por RMN y rayos X.

13. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 12 para la preparación de medios de contraste para la representación de infarto y necrosis.

14. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 3 para la preparación de medios de contraste para aplicar en radiodiagnóstico y radioterapia.

15. .Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para la linfografía en el diagnóstico de alteraciones del sistema linfático.

16. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias.

17. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para la representación de placas ateroscleróticas.

18. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para el diagnóstico de enfermedades cardiocirculatorias.

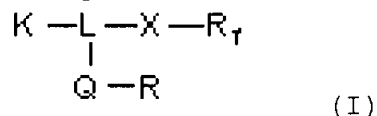
19. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la

reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para la representación de tumores.

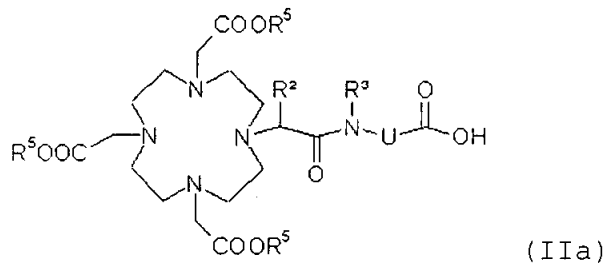
20. Uso de complejos metálicos de acuerdo con la reivindicación 2 para la preparación de medios de contraste para la representación de la acumulación de sangre por imágenes.

21. Agentes farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de tolerancia fisiológica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11, opcionalmente con los aditivos usuales en galénica.

22. Procedimiento para la preparación de complejos con contenido de perfluoroalquilo con estructura de ligando con nitrógeno de la fórmula general I



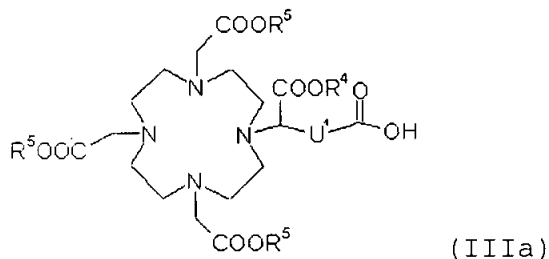
con K en el significado de un complejo metálico de las fórmulas generales II a IV de acuerdo con la reivindicación 1 y L, Q, X, R, R_f, en el significado de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula general IIa



en donde R⁵ es un equivalente de iones metálicos de los nú-

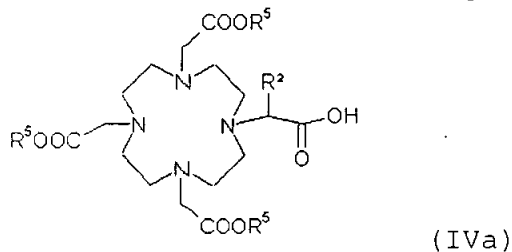
meros atómicos 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 ó 57-83 o un grupo protector de carboxilo, y R^2 , R^3 y U tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IIIa



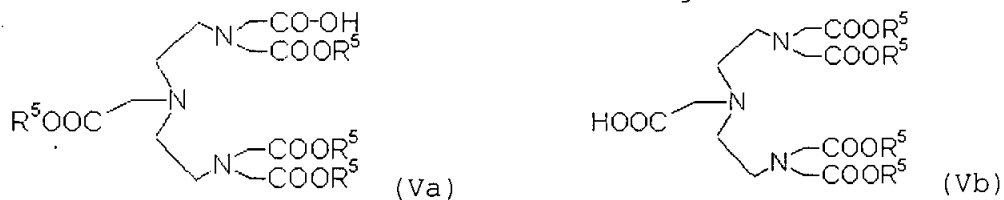
en donde R^4 , R^5 y U^1 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general IVa



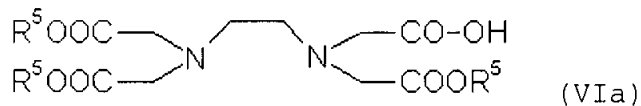
en donde R^5 y R^2 tienen el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general Va o Vb



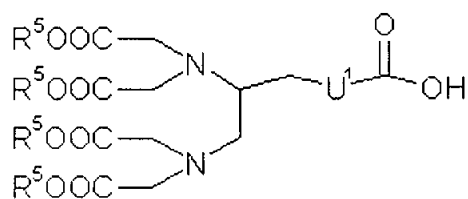
en donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIa



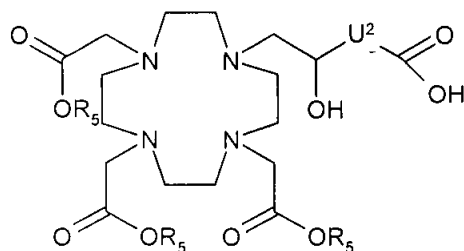
en donde R^5 tiene el significado mencionado

o un ácido carboxílico de la fórmula general VIIa



(VIIa)

en donde R^5 y U^1 tienen los significados mencionados,

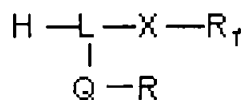


(VIIIa)

en donde R^5 tienen los significados mencionados,

5 y U^2 está definido como en la reivindicación 1,

en forma opcionalmente activada con una amina de la fórmula general X



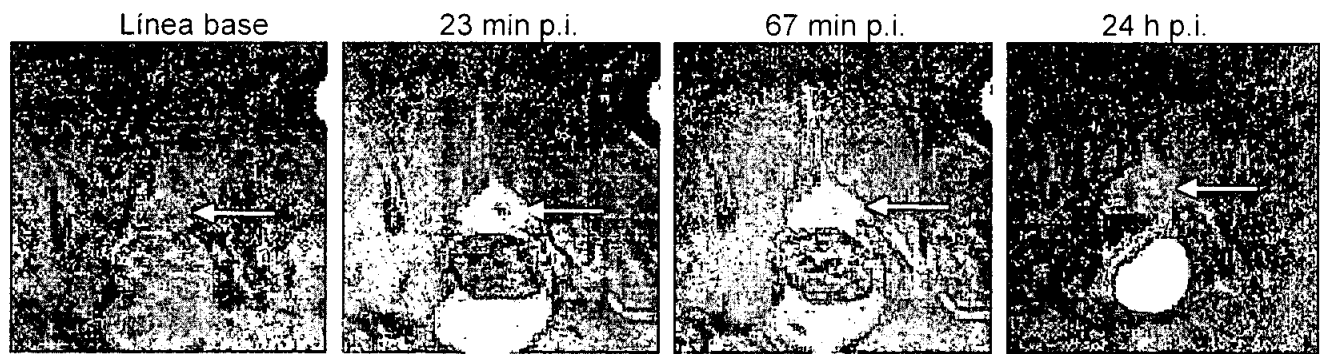
(XI)

en donde L, R, R_f , Q, y X tienen el significado indicado
 10 arriba en la reivindicación, en una reacción de acoplamiento
 y opcionalmente posterior separación de grupos protectores
 opcionalmente presentes en un complejo metálico de la fórmula general I

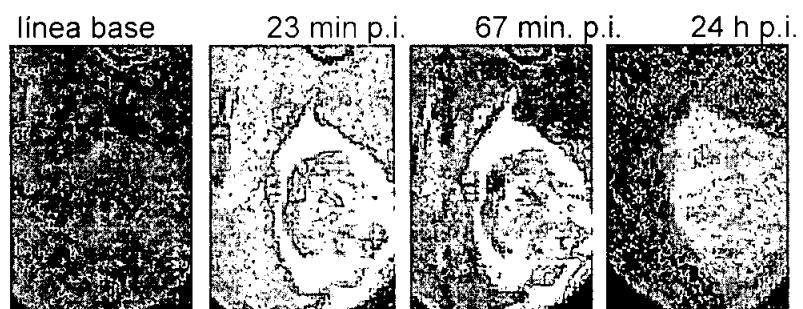
o

15 cuando R^5 tiene el significado de un grupo protector, se
 hace reaccionar después de la separación de estos grupos
 protectores en una etapa posterior de una manera en sí conocida
 con al menos un óxido metálico o una sal metálica de un

Figura 1

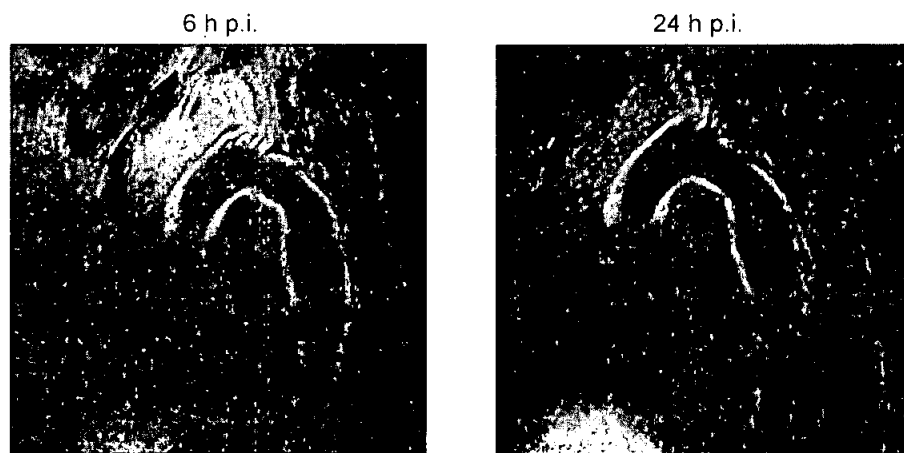


Sustancia del título del Ejemplo 1d; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE (flechas: ganglio linfático ilíaco con metástasis)

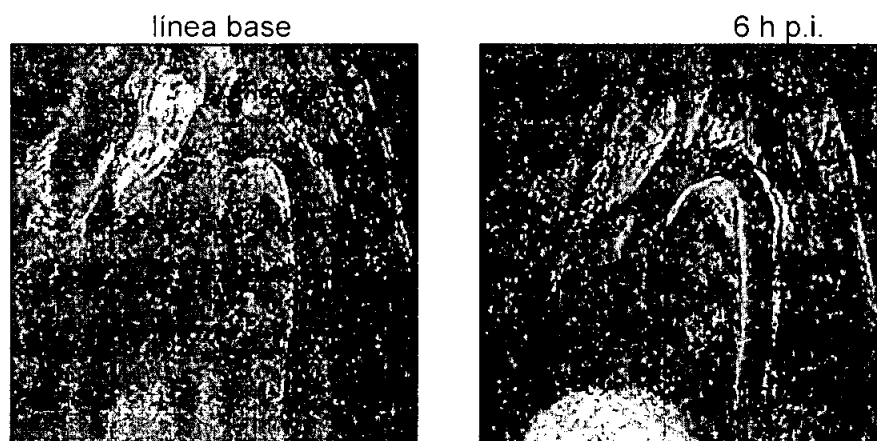
Figura 2

Sustancia del título del Ejemplo 1d; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE; tumor primario

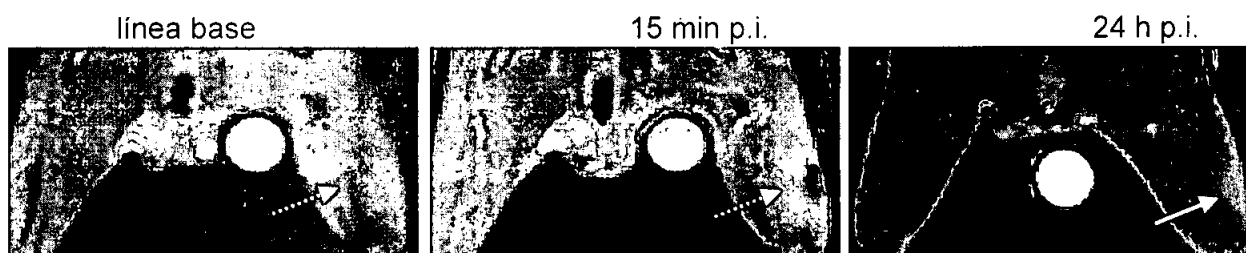
Figura 3



Sustancia del título del Ejemplo 1; conejo WHHL, 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4,0/120 ms, α 20°

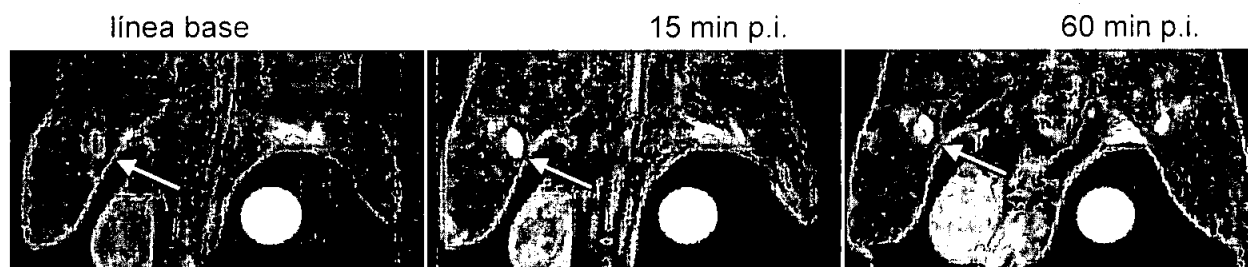


Sustancia del título del Ejemplo 14; conejo WHHL, 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4,0/120 ms, α 20°

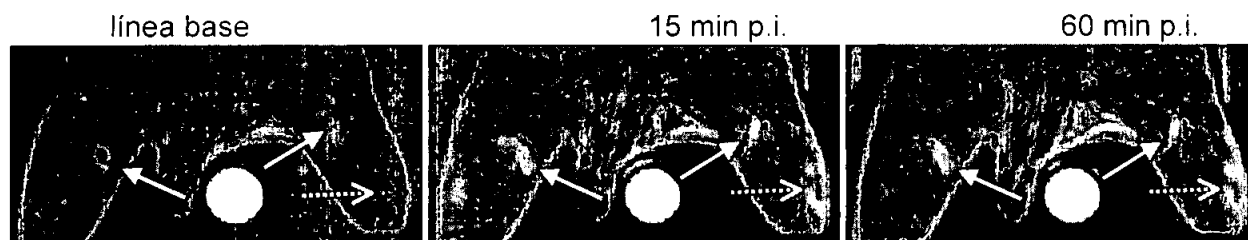
Figura 4

Sustancia del título del Ejemplo 14; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE = 451/8,7; TA 4:48; 24 h después de la inducción de la inflamación; flecha punteada: inflamación, flecha sólida: necrosis

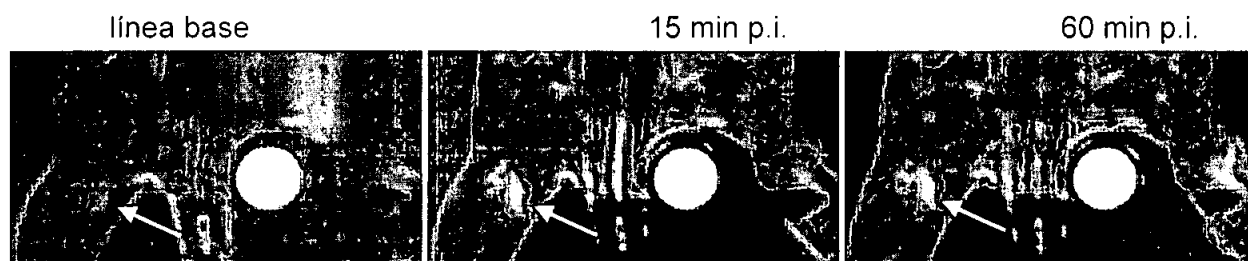
Figura 5



Sustancia del título del Ejemplo 5; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE = 451/8,7 ms; TA 3:49; rata con ganglios linfáticos estimulados; flechas: ganglio linfático poplíteo



Sustancia del título del Ejemplo 14; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE = 451/8,7 ms; TA 4:48; rata con ganglios linfáticos estimulados; flechas sólidas: ganglios linfáticos poplíteos; flechas punteadas: inflamación



Sustancia del título del Ejemplo 15; 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.; T1-TSE, TR/TE = 451/8,7 ms; TA 4:48; rata con ganglios linfáticos estimulados; flechas: ganglio linfático poplíteo

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT**Notificación de registro de
una modificación**(regla PCT 92bis.1 e
Instrucciones Administrativas, sección 422)

A:

TEIPEL, Stephan
Lederer & Keller
Prinzregentenstr. 16
80538 München
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año): 27 de septiembre de 2007 (27.09.2007)	
Referencia del solicitante o del agente: 53284AWO	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Solicitud Internacional N°: PCT/EP 2006/006777	Fecha de presentación (día/mes/año): 11 de julio de 2006 (11.07.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:		
☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común		
Nombre y dirección: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Müllestraße 178 13353 Berlin Alemania	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:		
☐ la persona ☒ el nombre ☐ el domicilio ☐ la nacionalidad ☐ la residencia		
Nombre y dirección: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Müllerstrasse 178 13353 Berlin ALEMANIA	País de Nacionalidad DE	País de Residencia DE
	Teléfono N°:	
	Facsímil N°:	
	Telex N°:	
3. Otras observaciones, si son necesarias:		
4. Se envía una copia de esta notificación a:		
☒ la Oficina receptora ☒ las Oficinas designadas concernientes ☐ el Organismo de Búsqueda Internacional ☐ las Oficinas seleccionadas concernientes ☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:		

La Oficina Internacional de WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Suiza	Funcionario autorizado: Blanc Veronique e-mail: Veronique.Blanc@wipo.int Teléfono N°: +41 22 338 96 66
Facsímil N°: +41 22 338 82 70	

08.10.2007

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TEIPEL, Stephan
Lederer & Keller
Prinzregentenstr. 16
80538 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

27 September 2007 (27.09.2007)

Applicant's or agent's file reference
53284AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2006/006777

International filing date (day/month/year)

11 July 2006 (11.07.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

SCHERING AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

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

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail Veronique.Blanc@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 96 66

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/LB/306 (October 2005)

I/DEGYKB760

144

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/006777

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D257/02 A61K49/06

Según la clasificación internacional de patentes (IPK) o la clasificación internacional la IPK

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07D 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)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 02/13875 A2 (SCHERING AG [DE]) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21) página 75; reivindicación 1 página 78 página 83; reivindicación 14	1-22
X	DE 199 14 101 C1 (SCHERING AG [DE]) 12 de octubre de 2000 (2000.10.12) páginas 30, 31; reivindicación 1 página 13, renglones 5-13	1-22

☐ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"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)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan 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

"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

"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

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional

30 de enero de 2007

Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional

07.02.2007

Nombre y Código Postal de ISA

European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario Apoderado

Jeanjean, Fabien

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/006777

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de unidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

Ver la hoja adjunta

1. ☒ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas de la protesta del solicitante y, cuando correspondía, del pago de la tasa de protesta
- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas de la protesta del solicitante, pero la correspondiente tasa de protesta no fue pagada en el plazo especificado en el requerimiento..
- ☐ Ninguna protesta acompañó el pago de las tasas de búsqueda adicionales.

146

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/006777

El Organismo de Búsqueda Internacional encontró que la solicitud internacional contiene múltiples (grupos de) invenciones, a saber:

1. Reivindicaciones 1-22 (parcialmente)

se refieren a complejos que contienen perfluoroalquilo que responden a la fórmula general (I), donde L representa un radical seleccionado de los radicales (IXa) y (IXb).

2. Reivindicaciones 1-22 (parcialmente)

se refieren a complejos que contienen perfluoroalquilo que responden a la fórmula general (I), donde L representa un radical (IXc).

147

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2006/006777

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda			Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes		Fecha de la publicación
WO	0213875	A2	21.02.2002	AU	7977701 A	25.02.2002
				BG	107541 A	10.01.2004
				BR	0113187 A	01.07.2003
				CA	2419259 A1	21.02.2002
				CN	1468113 A	14.01.2004
				CZ	20030341 A3	14.05.2003
				DE	10040858 A1	28.03.2002
				EE	200300060 A	15.12.2004
				EP	1307237 A2	07.05.2003
				HR	20030171 A2	30.06.2004
				HU	0300769 A2	29.09.2003
				JP	2004506026 T	26.02.2004
				MX	PA03001286 A	20.04.2004
				NO	20030649 A	11.04.2003
				NZ	524080 A	28.10.2005
				PL	365367 A1	27.12.2004
				RU	2289579 C2	20.12.2006
				SK	1552003 A3	11.09.2003
				UA	74004 C2	16.06.2003
				YU	10503 A	17.08.2006
				ZA	200301947 A	25.06.2004
DE	19914101	C1	12.10.2000	AT	305927 T	15.10.2005
				AU	773189 B2	20.05.2004
				AU	3289800 A	09.10.2000
				CA	2362703 A1	28.09.2000
				CN	1344262 A	10.04.2002
				DK	1163231 T3	13.02.2006
				WO	0056723 A1	28.09.2000
				EP	1163231 A1	19.12.2001
				ES	2250114 T3	16.04.2006
				HK	1045841 A1	13.10.2006
				HU	0200475 A2	29.05.2002
				JP	2002540105 T	26.11.2002
				NO	20014585 A	21.11.2001
				NZ	513907 A	28.09.2001
				ZA	200108575 A	20.01.2003

(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
25. Januar 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/009638 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07D 257/02 (2006.01) A61K 49/06 (2006.01)

(74) Anwälte: TEIPEL, Stephan usw.; Lederer & Keller,
Prinzregentenstr. 16, 80538 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/006777

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juli 2006 (11.07.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 033 902.6 15. Juli 2005 (15.07.2005) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AG [DE/DE]; Müllerstrasse 178,
13353 Berlin (DE). EPIX PHARMACEUTICALS INC.
[US/US]; 161 First Street, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHIRMER, Heiko
[DE/DE]; Görrestr. 20, 12161 Berlin (DE). WEINMANN,
Hanns-Joachim [DE/DE]; Westhofener Weg 23, 14129
Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer
Strasse 55, 12621 Berlin (DE). ZORN, Ludwig [DE/DE];
Osianderweg 45a, 13509 Berlin (DE). MISSELWITZ,
Bernd [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 8a, 16548
Glienicke (DE). MEDING, Jörg [DE/DE]; Triftstrasse
3, 13585 Berlin (DE). SCHMITT-WILLICH, Heribert
[DE/DE]; Waldenser Strasse 30, 10551 Berlin (DE).
BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Lepsiusstrasse 60, 12163
Berlin (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

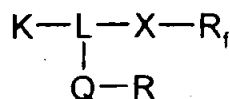
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 26. April 2007

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.

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

(54) Bezeichnung: PERFLUORALKYLHÄLTIGE KOMPLEXE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN
VERWENDUNG



pool imaging.

(57) Abstract: The invention relates to objects which are characterised in the claims, that is,
metal complexes containing perfluoroalkyl, comprising radicals of general formula I containing
nitrogen, to a method for the production and use thereof in the NMR field and x-ray diagnosis,
radiodiagnosis and radiotherapy, in addition to lymphography in the MRT field and for blood

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metallkomplexe mit stickstoffhaltigen Resten der allgemeinen Formel I, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, sowie in der MRT-Lymphographie und zum blood pool imaging.

WO 2007/009638 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/006777A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D257/02 A61K49/06

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)
C07D A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/13875 A2 (SCHERING AG [DE]) 21 February 2002 (2002-02-21) page 75; claim 1 page 78 page 83; claim 14	1-22
X	DE 199 14 101 C1 (SCHERING AG [DE]) 12 October 2000 (2000-10-12) pages 30,31; claim 1 page 13, lines 5-13	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family 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 January 2007

Date of mailing of the international search report

07/02/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/006777

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See the supplemental sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-22 (in part)

referring to complexes containing perfluoroalkyl of general formula (I) wherein L represents a radical selected from the radicals (IXa) and (IXb).

2. Claims 1-22 (in part)

referring to complexes containing perfluoroalkyl of general formula (I) wherein L represents a radical (IXc).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/006777

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0213875	A2	21-02-2002	AU	7977701 A	25-02-2002
			BG	107541 A	30-01-2004
			BR	0113187 A	01-07-2003
			CA	2419259 A1	21-02-2002
			CN	1468113 A	14-01-2004
			CZ	20030341 A3	14-05-2003
			DE	10040858 A1	28-03-2002
			EE	200300060 A	15-12-2004
			EP	1307237 A2	07-05-2003
			HR	20030171 A2	30-06-2004
			HU	0300769 A2	29-09-2003
			JP	2004506026 T	26-02-2004
			MX	PA03001286 A	20-04-2004
			NO	20030649 A	11-04-2003
			NZ	524080 A	28-10-2005
			PL	365367 A1	27-12-2004
			RU	2289579 C2	20-12-2006
			SK	1552003 A3	11-09-2003
			UA	74004 C2	16-06-2003
			YU	10503 A	17-08-2006
			ZA	200301947 A	25-06-2004
DE 19914101	C1	12-10-2000	AT	305927 T	15-10-2005
			AU	773189 B2	20-05-2004
			AU	3289800 A	09-10-2000
			CA	2362703 A1	28-09-2000
			CN	1344262 A	10-04-2002
			DK	1163231 T3	13-02-2006
			WO	0056723 A1	28-09-2000
			EP	1163231 A1	19-12-2001
			ES	2250114 T3	16-04-2006
			HK	1045841 A1	13-10-2006
			HU	0200475 A2	29-05-2002
			JP	2002540105 T	26-11-2002
			NO	20014585 A	21-11-2001
			NZ	513907 A	28-09-2001
			ZA	200108575 A	20-01-2003

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

103

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A

ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

ver formulario PCT/ISA/220

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/EP 2006/006777

11.07.2006

15.07.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK

INV. C07D257/02, A61K49/06

Solicitante

SCHERING AG

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo N° I Fundamento del informe
- ☐ Campo N° II Prioridad
- ☐ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☒ Campo N° IV Falta de unidad de la invención
- ☒ Campo N° V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
- ☐ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. PROCEDER

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea
d-80298 Múnich
Tel.: +49 89 2399-0; Tx: 523656 epmu d
Fax: 049 89 2399-4465

Fecha de confección de
este informe:
ver formulario
PCT/ISA/210

Funcionario autorizado

Jeanjean, Fabien

Teléfono N° +49 89 2399-2920

Formulario PCT/ISA/237 (carátula) (abril 2005)

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/006777

154

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al idioma, el informe se basa sobre
 - ☒ La solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma , el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. Con respecto a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:
 - a. Tipo de material
 - ☐ listado de secuencias
 - ☐ tablas del listado de secuencias
 - b. Forma del material
 - ☐ en forma escrita
 - ☐ en forma legible por computadora
 - c. Momento de la presentación
 - ☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada
 - ☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora
 - ☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4. Observaciones adicionales

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2006/006777

1/15

Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (formulario PCT/ISA/206) a pagar tasas adicionales, el solicitante, dentro de los correspondientes plazos:
 - ☒ ha pagado las tasas adicionales
 - ☐ ha pagado las tasas adicionales bajo protesta y, si correspondía, las tasas de protesta
 - ☐ ha pagado las tasas adicionales bajo protesta pero no pagó la correspondiente tasa de protesta
 - ☐ no ha pagado las tasas adicionales
2. ☐ Este Organismo encontró que no se cumplen los requisitos de unidad de la invención y opta por no requerir del solicitante el pago de tasas adicionales.
3. Este Organismo considera que los requisitos de unidad acordes con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3
 - ☐ se cumplen
 - ☒ no se cumplen por las siguientes razones:
ver hoja adjunta
4. En consecuencia, este informe ha sido confeccionado con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
 - ☒ todas las partes
 - ☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones N°:

Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bís.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad	Sí	Reivindicaciones:	1-22
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	1-22
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones:	1-22
	No	Reivindicaciones:	
2. Documentos y declaraciones:
ver hoja adjunta

56

Con respecto a la sección IV

Los diferentes inventos son:

- 1) Reivindicaciones 1 a 22 (parcialmente), con respecto a complejos que contienen perfluoroalquilos que responden a la fórmula general (I), donde L representa un radical seleccionado de los radicales (Ixa) y (Ixb).
- 2) Reivindicaciones 1-22 (parcialmente), con respecto a complejos que contienen perfluoroalquilos que responden a la fórmula general (I), donde L representa un radical (Ixc).

Por los siguientes motivos, estos inventos no se encuentran relacionados de manera de constituir una única idea inventiva general (regla PCT13.1): el documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano, da a conocer complejos que contienen perfluoroalquilos que responden a la fórmula general (I) (pág. 75, reivindicación 1), donde R_1 es una cadena de hidrocarburo que responde a la fórmula $-C_nH_{2n}E-$, K figura para complejos metálicos que responden a las fórmulas generales (II) a (VII), R representa un resto polar de los complejos K, Z figura para γ -c(O)CH₂O(CH₂)₂₋₈ y G representa el resto (a) (pág. 78), para ser utilizados en radiodiagnóstico y radioterapia (pág. 83, reivindicación 14). Los complejos de la reivindicación 1 de la presente solicitud se diferencian en que el lugar de enlace de L (equivalente a G en D1) con el resto X y con el resto Q (equivalentes a los restos Z y R en D1) están intercambiados con respecto a D1.

El objetivo fundamental de la presente solicitud puede ser considerado entonces como la disposición de complejos metálicos alternativos destinados a ser utilizados en radiodiagnóstico y radioterapia.

El atributo común esencial de las tres invenciones puede ser considerado de la siguiente manera: tres restos (K, X- R_1 y Q-R), de los cuales al menos dos están unidos directamente a un nitrógeno, están enlazados para formar un resto diamina. Este atributo técnico común esencial ya es conocido por medio de D1. Además, las dos invenciones no pertenecen a una categoría reconocida de compuestos químicos de los cuales se puede concebir que se comporten cualitativamente de la misma manera.

De acuerdo con D1, parece que las reivindicaciones no están relacionadas por medio de una única idea inventiva general.

Por lo tanto, no se da más la unidad requerida de la invención (regla PCT 13.1).

Con respecto a la sección V

Declaración fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1 = WO 02/13875

D2 = DE 19914101

157

2 Novedad

2.1 El objeto de las reivindicaciones 1 a 22 parece ser novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).

2.2 El documento D1 da a conocer (las indicaciones en paréntesis se refieren a este documento): complejos que contienen perfluoroalquilo que responden a la fórmula general (I) (pág. 75, reivindicación 1), donde R_1 es una cadena de hidrocarburo que responde a la fórmula $-C_nH_{2n}E-$, K figura para complejos metálicos que responden a las fórmulas generales (II) a (VII), R representa un resto polar de los complejos K, Z figura para $\gamma\text{-c(O)CH}_2\text{O(CH}_2)_2\text{-}\epsilon$ y G representa el resto (a) (pág. 78).

Primera invención: Los complejos de la primera invención se diferencian en que un nitrógeno del resto L (equivalente a G en D1) está enlazado dos veces al resto de la molécula.

Por ello, el objeto de la reivindicación 1 es novedoso con respecto a D1.

Segunda invención: Los complejos de la segunda invención se diferencian en que en que el lugar de enlace de L (equivalente a G en D1) con el resto X y con el resto Q (equivalentes a los restos Z y R en D1) están intercambiados con respecto a D1.

2.3 El documento D2 da a conocer (las indicaciones en paréntesis se refieren a este documento): complejos metálicos que responden a la fórmula I, donde K significa un complejo metálico que responde a la fórmula II, donde R^1 figura para un átomo de hidrógeno o un equivalente de ión metálico de los números de orden 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 o 57-83, R^2 y R^3 figuran para un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo $C_1\text{-}C_7$, L y U significan un grupo alquilo $C_1\text{-}C_{30}$, eventualmente interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, grupos 1-5-NH-CO-, A significa un grupo alquilo $C_1\text{-}C_{30}$, y R^1 figura para un resto alquilo perfluorado que responde a la fórmula $C_nF_{2n}X$, donde $4 \leq n \leq 20$ y X significa un átomo de flúor, cloro o iodo (pág. 30-31, reivindicación 1).

Primera invención: El objeto de la primera invención se diferencia de D2 en que L no contiene -CO- como miembro de la cadena.

Por ello, el objeto de la primera invención es novedoso con respecto a D2.

Segunda invención: El objeto de la segunda invención se diferencia de D2 en que L no contiene -CO- como miembro de la cadena.

Por ello, el objeto de la segunda invención es novedoso con respecto a D2.

3 Actividad inventiva

3.1 La presente invención no cumple los requisitos del artículo PCT 33(1) porque el objeto de las reivindicaciones 1-22 no descansa en una actividad inventiva en el sentido del artículo 33(3).

3.2 Primera invención

158

El documento D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano con respecto al objeto de la primera invención. El mismo da a conocer (las indicaciones en paréntesis se refieren a este documento): complejos metálicos que responden a la fórmula I, donde K significa un complejo metálico que responde a la fórmula II, donde R¹ figura para un átomo de hidrógeno o un equivalente de ión metálico de los números de orden 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 o 57-83, R² y R³ figuran para un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₇, L y U significan un grupo alquilo C₁C₃₀, eventualmente interrumpido por 1-10 átomos de oxígeno, grupos 1-5-NH-CO-, A significa un grupo alquilo C₁-C₃₀, y R¹ figura para un resto alquilo perfluorado que responde a la fórmula C_nF_{2n}X, donde 4 ≤ n ≤ 20 y X significa un átomo de flúor, cloro o yodo (pág. 30-31, reivindicación 1), los que pueden ser empleados en la elaboración de un medio de contraste para su aplicación en diagnóstica con NMR o Rayos X y son adecuados para radiodiagnóstica y radioterapia (pág. 13, renglones 5-13). El objeto de las reivindicaciones se diferencia de D2 en que L no contiene -CO- como miembro de la cadena, sino -CH₂-, -CHOH- o -C(COH)₂-. Por ello, el objetivo a resolver con la presente invención puede ser considerado entonces como la disposición de complejos metálicos alternativos destinados a ser utilizados en radiodiagnóstico y radioterapia.

Los miembros de cadena metileno e hidroximetileno son estructuralmente similares a una función -CO- y el hidroxicetal es también un equivalente químico de -CO-.

Para el experto sería evidente efectuar estas pequeñas modificaciones estructurales en los compuestos conocidos mediante D2.

Por lo consiguiente, la solución sugerida en la primera invención de la presente solicitud no puede considerarse entonces como inventiva (artículo PCT 33(3)).

3.3 Segunda invención

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano con respecto al objeto de la primera invención. El mismo da a conocer (las indicaciones en paréntesis se refieren a este documento): complejos que contienen perfluoroalquilos que responden a la fórmula general (I) (pág. 75, reivindicación 1), donde R_f es una cadena de hidrocarburo que responde a la fórmula -C_nH_{2n}E-, K figura para complejos metálicos que responden a las fórmulas generales (II) a (VII), R representa un resto polar de los complejos K, Z figura para γ-c(O)CH₂O(CH₂)_{2-ε} y G representa el resto (a) (pág. 78), para ser utilizados en radiodiagnóstico y radioterapia (pág. 83, reivindicación 14). Los complejos de la reivindicación 1 de la presente solicitud se diferencian en que el lugar de enlace de L (equivalente a G en D1) con el resto X y con el resto Q (equivalentes a los restos Z y R en D1) están intercambiados con respecto a D1.

El objetivo a resolver por la presente solicitud puede ser considerado entonces como la disposición de complejos metálicos alternativos destinados a ser utilizados en radiodiagnóstico y radioterapia.

La enseñanza de D1 no puede motivar en el experto la elaboración de los complejos reivindicados.

El objeto de la segunda invención descansa por ello en una actividad inventiva.

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA ADJUNTA)**

Solicitud Internacional N°

PCT/EP 2006/006777

En el caso de que la segunda invención deba ingresar en una fase europea, el objeto de la segunda invención puede ser examinado por amplitud confiable y suficiente apoyo en la descripción.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An:

siehe Formular PCT/ISA/220

PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED DER INTERNATIONALEN RECHERCHENBEHÖRDE (Regel 43bis.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)
210 (Blatt 2)

siehe Formular PCT/ISA/

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
siehe Formular PCT/ISA/220

WEITERES VORGEHEN
siehe Punkt 2 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/006777

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
11.07.2006

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
15.07.2005

Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC
INV. C07D257/02 A61K49/06

Anmelder
SCHERING AG

1. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- ☒ Feld Nr. I Grundlage des Bescheids
- ☐ Feld Nr. II Priorität
- ☐ Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- ☒ Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- ☒ Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- ☐ Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen
- ☐ Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- ☐ Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

2. WEITERES VORGEHEN

Wird ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt, so gilt dieser Bescheid als schriftlicher Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde ("IPEA"); dies trifft nicht zu, wenn der Anmelder eine andere Behörde als diese als IPEA wählt und die gewählte IPEA dem Internationalen Büro nach Regel 66.1bis b) mitgeteilt hat, dass schriftliche Bescheide dieser Internationalen Recherchenbehörde nicht anerkannt werden.

Wenn dieser Bescheid wie oben vorgesehen als schriftlicher Bescheid der IPEA gilt, so ist der Anmelder aufgefordert, bei der IPEA vor Ablauf von 3 Monaten ab dem Tag, an dem das Formblatt PCT/ISA/220 abgesandt wurde oder vor Ablauf von 22 Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft, eine schriftliche Stellungnahme und, wo dies angebracht ist, Änderungen einzureichen.

Weitere Optionen siehe Formblatt PCT/ISA/220.

3. Nähere Einzelheiten siehe die Anmerkungen zu Formblatt PCT/ISA/220.

Name und Postanschrift der
Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Datum der Fertigstellung
dieses Bescheids

siehe Formular
PCT/ISA/210

Bevollmächtigter Bediensteter

Jeanjean, Fabien

Tel. +49 89 2399-2920



220161

Feld Nr. I Grundlage des Bescheids

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache , bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (Regeln 12.3 a) und 23.1 b)).

2. Hinsichtlich der **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz**, die in der internationalen Anmeldung offenbart wurde und für die beanspruchte Erfindung erforderlich ist, ist der Bescheid auf folgender Grundlage erstellt worden:

a. Art des Materials

- ☐ Sequenzprotokoll
- ☐ Tabelle(n) zum Sequenzprotokoll

b. Form des Materials

- ☐ in Papierform
- ☐ in elektronischer Form

c. Zeitpunkt der Einreichung

- ☐ in der eingereichten internationalen Anmeldung enthalten
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in elektronischer Form eingereicht
- ☐ bei der Behörde nachträglich für die Zwecke der Recherche eingereicht

3. ☐ Wurden mehr als eine Version oder Kopie eines Sequenzprotokolls und/oder einer dazugehörigen Tabelle eingereicht, so sind zusätzlich die erforderlichen Erklärungen, dass die Information in den nachgereichten oder zusätzlichen Kopien mit der Information in der Anmeldung in der eingereichten Fassung übereinstimmt bzw. nicht über sie hinausgeht, vorgelegt worden.

4. Zusätzliche Bemerkungen:

27/162

Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. ☒ Auf die Aufforderung zur Zahlung zusätzlicher Gebühren (Formblatt PCT/ISA/206) hat der Anmelder innerhalb der maßgeblichen Frist
- ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch und gegebenenfalls die Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - ☐ die zusätzlichen Gebühren unter Widerspruch, nicht aber die entsprechende Widerspruchsgebühr entrichtet.
 - ☐ keine zusätzlichen Gebühren entrichtet.
2. ☐ Diese Behörde hat festgestellt, dass das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat beschlossen, den Anmelder nicht zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Diese Behörde ist der Meinung, dass das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung gemäß Regel 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist.
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher ist der Bescheid für die folgenden Teile der internationalen Anmeldung erstellt worden:
- ☒ alle Teile
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche mit folgenden Nummern beziehen:

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Regel 43bis.1 a) i) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit	Ja: Ansprüche 1-22 Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-22
Gewerbliche Anwendbarkeit	Ja: Ansprüche: 1-22 Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Zu Punkt IV.

Die verschiedenen Erfindungen sind:

- 1) Ansprüche 1 bis 22 (teilweise) bezogen auf Perfluoralkylhaltige Komplexe der allgemeinen Formel I, in der L einen Rest ausgewählt aus den Resten (Ixa) und (Ixb) darstellt
- 2) Ansprüche 1 bis 22 (teilweise) bezogen auf Perfluoralkylhaltige Komplexe der allgemeinen Formel I, in der L einen Rest (Ixc) darstellt.

Aus den folgenden Gründen hängen diese Erfindungen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):
das Dokument D1, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, offenbart perfluoralkylhaltige Komplexe der allgemeinen Formel I (S. 75, Anspruch 1), in der R_f eine Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nH_{2n}E-$ ist, K für Metallkomplexe von den allgemeinen Formeln (II) bis (VII) steht, R einen polaren Rest aus den Komplexen K darstellt, Z für γ - $c(O)CH_2O(CH_2)_2-\epsilon$ steht, und G den Rest (a) (S. 78) darstellt, zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie (S. 83, Anspruch 14). Die Komplexe des Anspruchs 1 der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich dadurch, daß die Anknüpfungsstelle von L (entsprechend G in D1) zum Rest X und zum Rest Q (entsprechend den Resten Z und R in D1) im Vergleich zu D1 vertauscht sind.

Die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe kann somit gesehen werden, in der Bereitstellung von alternativen Metallkomplexen zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie.

Das der drei Erfindungen gemeinsame wesentliche technische Merkmal kann folgendergestalt betrachtet: drei Reste (K, X- R_f und Q-R), von denen mindestens zwei direkt mit einem Stickstoff verbunden sind, sind zu einem Diamin Rest angeknüpft. Dieses gemeinsame wesentliche technische Merkmal ist schon von D1 bekannt. Außerdem gehören die zwei Erfindungen nicht zu einer anerkannten Kategorie von chemischen Verbindungen, von denen es zu erwarten ist, daß sie sich qualitativ in ähnlicher Weise benehmen.
Gemäß D1 scheint es, daß die Ansprüchen nicht durch eine einzige allgemeine

erfinderische Idee verbunden sind.

Die erforderliche Einheitlichkeit der Erfindung (Regel 13.1 PCT) ist damit insofern nicht mehr gegeben.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1 Es wird auf die folgende Dokumente verwiesen:

D1 = WO02/13875

D2 = DE19914101

2 Neuheit

2.1 Der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 22 scheint im Sinne von Artikel 33(2) PCT neu zu sein.

2.2 Dokument D1 offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument): perfluoralkylhaltige Komplexe der allgemeinen Formel I (S. 75, Anspruch 1), in der R_f eine Kohlenstoffkette mit der Formel $-C_nH_{2n}E-$ ist, K für Metallkomplexe von den allgemeinen Formeln (II) bis (VII) steht, R einen polaren Rest aus den Komplexen K darstellt, Z für $\gamma\text{-c(O)CH}_2\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{-}\epsilon$ steht, und G den Rest (a) (S. 78).

Erste Erfindung: Die Komplexe der ersten Erfindung unterscheiden sich dadurch, daß ein Stickstoff des Rests L (entsprechend G in D1) zu dem Rest der Moleküle zweimal verknüpft ist.

Der Gegenstand der ersten Erfindung ist daher neu gegenüber D1.

Zweite Erfindung: Die Komplexe der zweiten Erfindung unterscheiden sich dadurch, daß die Anknüpfungsstelle von L (entsprechend G in D1) zum Rest X und zum Rest Q (entsprechend den Resten Z und R in D1) im Vergleich zu D1 vertauscht sind.

Der Gegenstand der zweiten Erfindung ist daher neu gegenüber D1.

2.3 Dokument D2 offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument): Metallkomplexe der allgemeinen Formel I worin K einen Metallkomplex der Formel II, wobei R^1 für ein Wasserstoffatom oder ein Metalionäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 steht, R^2 und R^3 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_7 -Alkylgruppe stehen, bedeutet, L und U eine C_1 - C_{30} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5-NH-CO-Gruppen, bedeuten, A eine C_1 - C_{30} -Alkylgruppe bedeutet, und R^f einen perfluorierten Alkylrest der Formel $C_nF_{2n}X$, wobei $4 \leq n \leq 20$ ist und X für ein Fluoratom, Chloratom oder Iodatom steht, bedeutet (S. 30-31, Anspruch 1).

Erste Erfindung: Der Gegenstand der ersten Erfindung unterscheidet sich von D2 dadurch, daß L kein -CO- als Kettenglied beinhaltet.

Der Gegenstand der ersten Erfindung ist daher neu gegenüber D2.

Zweite Erfindung: Der Gegenstand der zweiten Erfindung unterscheidet sich von D2 dadurch, daß L kein -CO- als Kettenglied beinhaltet.

Der Gegenstand der zweiten Erfindung ist daher neu gegenüber D2.

3 Erfinderische Tätigkeit

3.1 Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1 bis 22 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

3.2 Erste Erfindung

Das Dokument D2 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand der ersten Erfindung angesehen. Es offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument): Metallkomplexe der allgemeinen Formel I worin K einen Metallkomplex der Formel II, wobei R^1 für ein Wasserstoffatom oder ein Metalionäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31, 32, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 steht, R^2 und R^3 für ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_7 -Alkylgruppe stehen, bedeutet, L und U eine C_1 - C_{30} -Alkylgruppe, die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5-NH-CO-Gruppen, bedeuten, A eine C_1 - C_{30} -Alkylgruppe bedeutet, und R^f einen perfluorierten Alkylrest der Formel $C_nF_{2n}X$, wobei $4 \leq n \leq 20$ ist und X für ein Fluoratom, Chloratom oder

Iodatom steht (S. 30-31, Anspruch 1), bedeutet, die zur Herstellung eines Kontrastmittels für die Anwendung in der NMR- und Röntgen-Diagnostik verwendet sein können und für die Radiodiagnostik und Radiotherapie geeignet sind (S. 13, Z. 5-13).

Der Gegenstand der Ansprüche unterscheidet sich von D2 dadurch, daß L kein -CO- als Kettenglied beinhaltet, sondern -CH₂-, -CHOH- oder -C(OH)₂-.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit in der Bereitstellung von alternativen Kontrastmittel für die Radiotherapie und Radiodiagnostik gesehen werden.

Die Methylen und Hydroxymethylen Kettenglieder sind einer -CO- Funktion strukturell ähnlich und das hydroxyketal ist auch ein chemisches Äquivalent von -CO-.

Für den Fachmann wäre es daher naheliegend, diese geringfügigen strukturellen Änderungen an den aus D2 bekannten Verbindungen vorzunehmen.

Die in der ersten Erfindung der vorliegenden Anmeldung vorgeschlagene Lösung kann aus diesen Gründen nicht als erfinderisch betrachtet werden (Artikel 33(3) PCT).

3.3 Zweite Erfindung

Das Dokument D1 wird als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand der ersten Erfindung angesehen. Es offenbart (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument): perfluoralkylhaltige Komplexe der allgemeinen Formel I (S. 75, Anspruch 1), in der R_i eine Kohlenstoffkette mit der Formel -C_nH_{2n}E- ist, K für Metallkomplexe von den allgemeinen Formeln (II) bis (VII) steht, R einen palaren Rest aus den Komplexen K darstellt, Z für γ -c(O)CH₂O(CH₂)₂-ε steht, und G den Rest (a) (S. 78) darstellt, zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie (S. 83, Anspruch 14). Die Komplexe des Anspruchs 1 der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich dadurch, daß die Anknüpfungsstelle von L (entsprechend G in D1) zum Rest X und zum Rest Q (entsprechend den Resten Z und R in D1) im Vergleich zu D1 vertauscht sind. Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit in der Bereitstellung von alternativen Kontrastmittel für die Radiotherapie und Radiodiagnostik gesehen werden.

Die Lehre von D1 würde den Fachmann nicht zur Herstellung der beanspruchten Komplexe veranlassen.

Dem Gegenstand der zweiten Erfindung liegt daher eine erfinderische Tätigkeit zugrunde. Falls die Anmeldung in die europäische Phase eintreten sollte, wird der Gegenstand der

**SCHRIFTLICHER BESCHEID
DER INTERNATIONALEN
RECHERCHEBEHÖRDE (BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/006777

zweiten Erfindung auf zulässige Breite und entsprechende Stütze aus der Beschreibung geprüft.



No. 08-002702- -00000-0000

Fecha: 2008-01-14 15:48:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 276



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

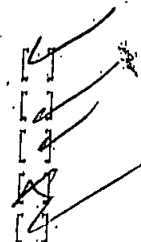
REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

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 presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []



COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 14 ENE. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
EPIX PHARMACEUTICALS INC

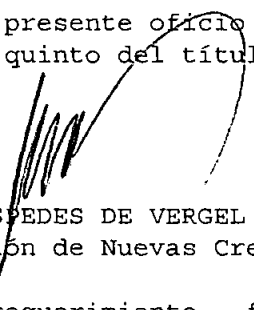
REFERENCIA	Radicación No.	8 2702
	Solicitud internacional	PCT/EP2006/006777
	Fecha inicio fase nacional	15/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1600

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:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.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 08 FEB. 2008
adpall