

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506631

(P2004-506631A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 H 15/26	C 0 7 H 15/26	4 C 0 5 7
A 6 1 K 49/00	A 6 1 K 49/00	A 4 C 0 8 4
A 6 1 K 49/04	A 6 1 K 49/04	A 4 C 0 8 5
A 6 1 K 51/00	A 6 1 K 49/02	A
	A 6 1 K 43/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 256 頁)		

(21) 出願番号	特願2002-519449 (P2002-519449)	(71) 出願人	390014166
(86) (22) 出願日	平成13年7月23日 (2001. 7. 23)		シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月10日 (2003. 2. 10)		Schering Aktiengesellschaft
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/008499		ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02002/014309		
(87) 国際公開日	平成14年2月21日 (2002. 2. 21)	(74) 代理人	100061815
(31) 優先権主張番号	100 40 381.6		弁理士 矢野 敏雄
(32) 優先日	平成12年8月11日 (2000. 8. 11)	(74) 代理人	100094798
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 山崎 利臣
		(74) 代理人	100099483
			弁理士 久野 琢也
		(74) 代理人	100114890
			弁理士 アインゼル・フェリックス＝ライ ンハルト
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体、その製造方法およびその使用

(57) 【要約】

一般式 (I) {式中、R は 1-OH または 1-SH-位を介して結合した単糖またはオリゴ糖残基を表し、R_f はペルフルオロ化された炭素鎖を表し、K は金属錯体でありかつ Y および Z はリンカー基を表す} で示される糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体は、静脈性リンパ管造影法に、腫瘍診断学におよび梗塞および壊死イメージングに適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

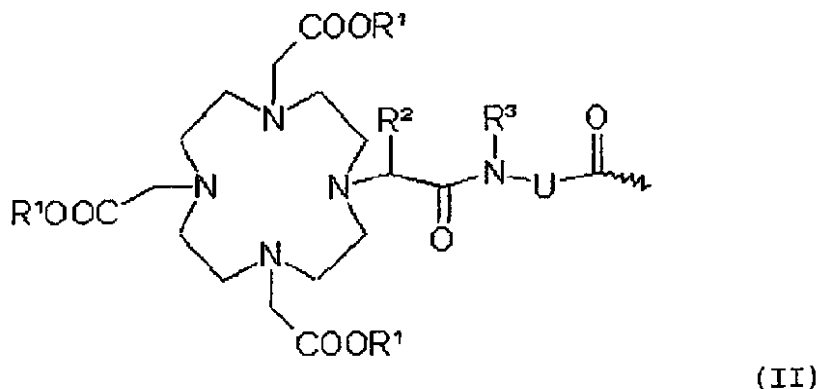
{式中、

R は 1-OH-位または 1-SH-位を介して結合した単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、

R_f は式 -C_nF_{2n}E で示される直鎖状または分枝鎖状のペルフルオロ化炭素鎖を表し、その際、E は末端のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子または水素原子を表し、かつ n は 4 ~ 30 の数を表し、

K は、一般式 I I

【化 2】



20

30

〔式中、

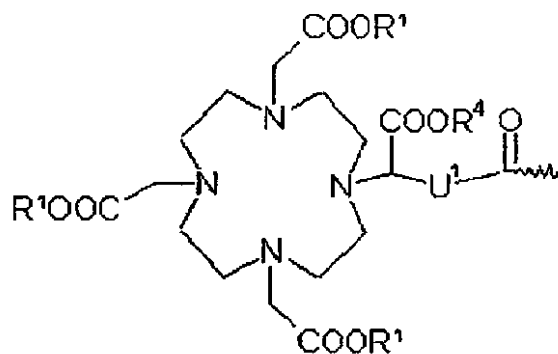
R¹ は水素原子または原子番号 21 ~ 29、31 ~ 33、37 ~ 39、42 ~ 44、49 または 57 ~ 83 の金属イオン当量を表し、ただし、少なくとも 2 つの R¹ は金属イオン当量を表し、

R² および R³ は互いに独立して水素、C₁ ~ C₇-アルキル、ベンジル、フェニル、-CH₂OH または -CH₂OCH₃ を表し、かつ

U は -C₆H₄-O-CH₂-ω-, -(CH₂)₁₋₅-ω-, フェニレン基、-CH₂-NHCO-CH₂-CH(CH₂COOH)-C₆H₄-ω-, -C₆H₄-(OCH₂CH₂)₀₋₁-N(CH₂COOH)-CH₂-ω または場合により 1 つもしくはそれ以上の酸素原子、1 ~ 3 個の -NHCO-基、1 ~ 3 個の -CONH-基により中断されたおよび/または 1 ~ 3 個の -(CH₂)₀₋₅COOH-基で置換された C₁ ~ C₁₂-アルキレン-基または C₇ ~ C₁₂-C₆H₄-O-基を表し、その際、ω は -CO- に結合する位置を表す] または一般式 I I I

40

【化 3】

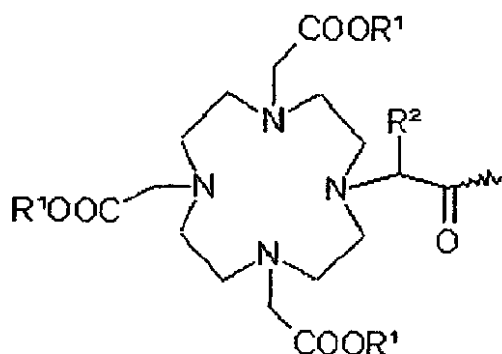


(III)

[式中、 R^1 は前記の意味を表し、 R^4 は水素または R^1 の項で挙げられた金属イオン当量を表し、かつ U^1 は $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega-$ を表し、その際、 ω は $-\text{CO}-$ に結合する位置を表す]

または一般式 I V

【化 4】

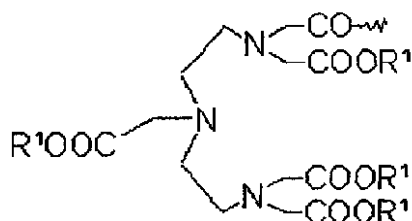


(IV)

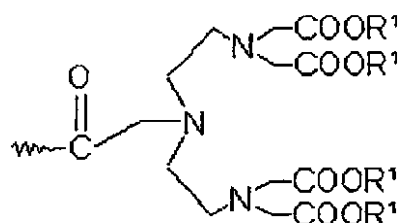
[式中、 R^1 および R^2 は前記の意味を表す]

または一般式 V A または V B

【化 5】



(V A)



(V B)

10

20

30

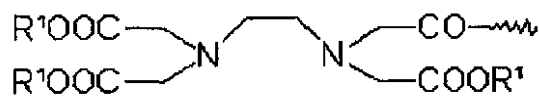
40

50

[式中、 R^1 は前記の意味を表す]

または一般式 V I

【化 6】

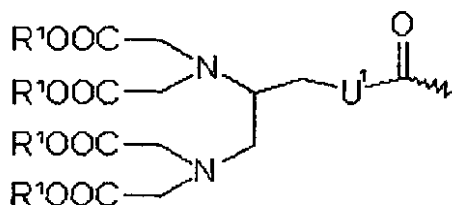


(VI)

[式中、 R^1 は前記の意味を表す]

または一般式 V I I

【化 7】



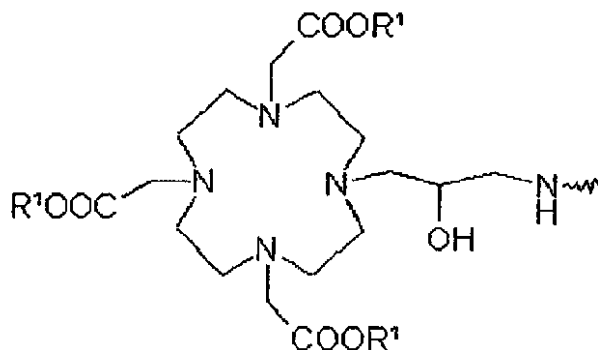
(VII)

[式中、 R^1 は前記の意味を表し、かつ

U^1 は $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ を表し、その際、 ω は $-CO-$ に結合する位置を表す]

または一般式 V I I I

【化 8】



(VIII)

[式中、 R^1 は前記の意味を表す] で示される金属錯体を表し、

かつ基 K 中に場合により存在する遊離酸基は、場合により有機および／または無機の塩基
またはアミノ酸もしくはアミノ酸アミドの塩として存在していてよく、G は、K が金属錯
体 I I ~ V I I を表す場合には、次の基 a) ~ j)

10

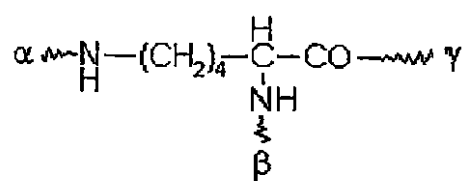
20

30

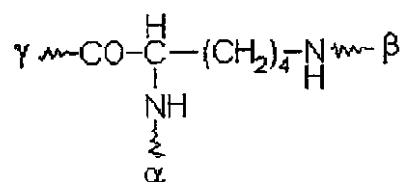
40

【化 9】

(a)

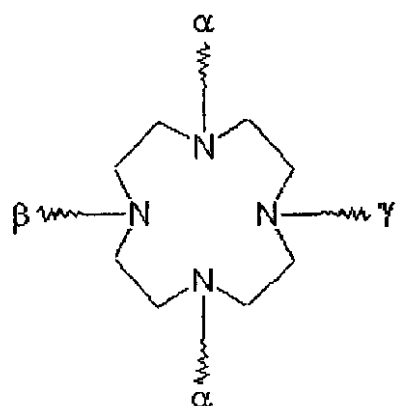


(b)



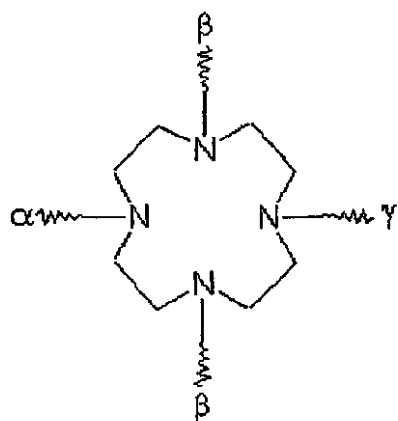
10

(c)



20

(d)

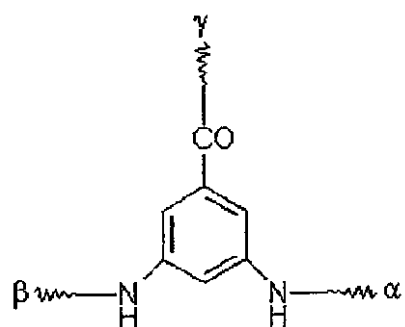


30

40

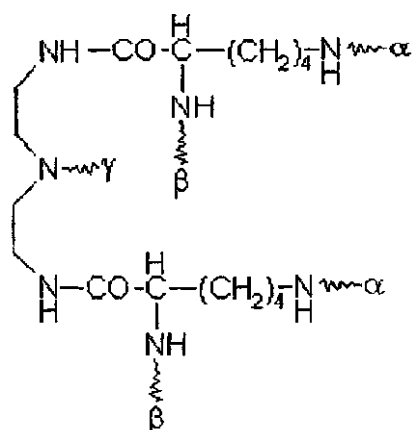
【化 10】

(e)



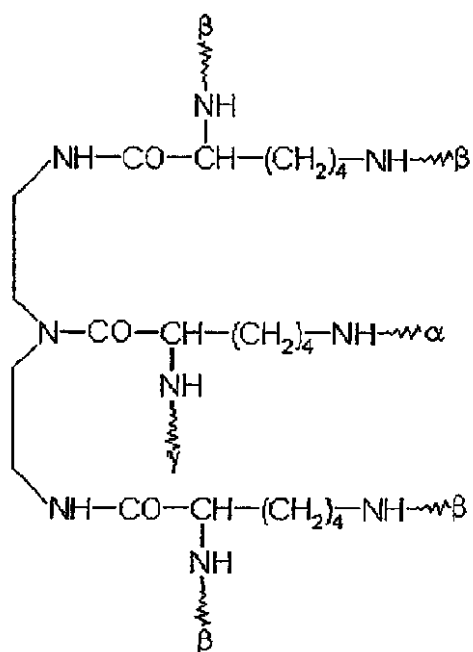
10

(f)



20

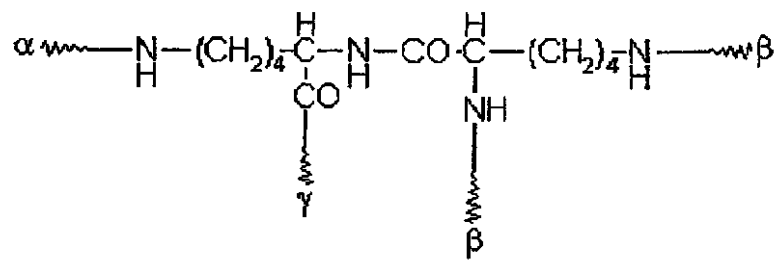
(g)



30

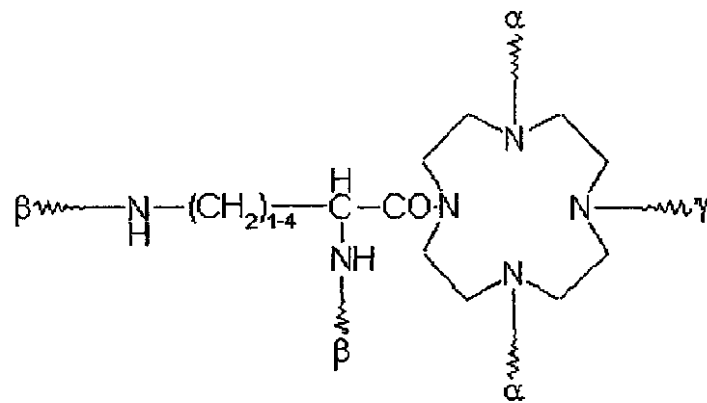
40

【化 1 1】
(h)



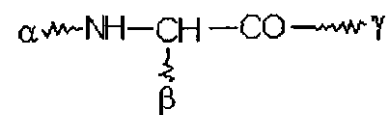
10

(i)



20

(j)

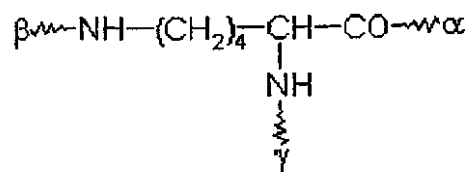


30

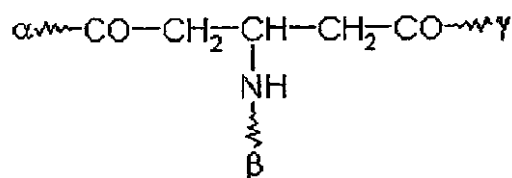
から選択された少なくとも三官能化された基を表し、かつ
Gは、Kが金属錯体V I I Iを表す場合には、k)またはl)

【化 1 2】

(k)



(1)

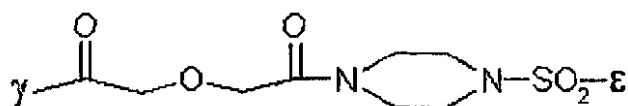
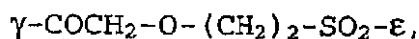
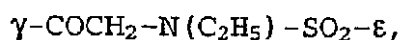


から選択された少なくとも三官能化された基を表し、その際、 α は錯体Kに結合するGの位置を表し、 β は基Yに結合するGの位置を表し、かつ γ は基Zに結合するGの位置を表し、

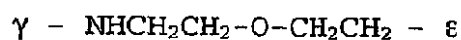
Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $\delta-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-\beta$ （式中、 n は1～5である）、 $\delta-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$ または $\delta-\text{CH}(\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CO}-\beta$ を表し、その際、 δ は糖残基Rに結合する位置を表し、かつ β は基Gに結合する位置を表し、

Zは

【化 1 3】



または



を表し、その際、 γ は基Gに結合するZの位置を表し、かつ ϵ はペルフルオロ化された基 R_f に結合するZの位置を表し、

かつ

1、mは互いに独立して1または2の整数を表し、かつ

pは1～4の整数を表す}で示される、糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体。

【請求項 2】

金属イオン当量 R^1 が原子番号 21～29、39、42、44 または 57～83 の元素である、請求項 1 記載の金属錯体。

【請求項 3】

金属イオン当量 R^1 が原子番号 27、29、31～33、37～39、43、49、62、64、70、75 および 77 の元素である、請求項 1 記載の金属錯体。

【請求項 4】

R が、炭素原子 5～6 個を有する単糖残基またはそのデオキシー化合物、好ましくはグルコース、マンノースまたはガラクトースを表す、請求項 1 から 3 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

10

【請求項 5】

K が一般式 I の金属錯体を表す、請求項 1 から 4 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

【請求項 6】

R^2 および R^3 が互いに独立して水素または $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表す、請求項 5 記載の金属錯体。

【請求項 7】

式 $-C_n F_{2-n} E$ 中の E がフッ素原子を表す、請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

【請求項 8】

一般式 I 中の G がリシン残基 (a) または (b) を表す、請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

20

【請求項 9】

一般式 I 中の Z が

【化 14】



を表し、その際、 γ は基 G に結合する Z の位置を表し、かつ ϵ はペルフルオロ化された基 R_f に結合する Z の位置を表す、請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

30

【請求項 10】

一般式 I 中の Y が $\delta-CH_2CO-\beta$ を表し、その際、 δ は糖残基 R に結合する位置を表し、かつ β は基 G に結合する位置を表す、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

【請求項 11】

金属錯体 K 中の U が $-CH_2-$ または $-C_6H_4-O-CH_2-$ を表し、その際、 ω は $-CO-$ に結合する位置を表す、請求項 1 から 10 までのいずれか 1 項記載の金属錯体。

【請求項 12】

NMR 診断およびレントゲン診断において使用するための造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属錯体の使用。

【請求項 13】

梗塞イメージングおよび壊死イメージングのための造影剤を製造するための請求項 1 2 記載の金属錯体の使用。

40

【請求項 14】

放射線診断および放射線療法において使用するための造影剤を製造するための請求項 3 記載の金属錯体の使用。

【請求項 15】

リンパ系の変化を診断するためのリンパ管造影法のための造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属錯体の使用。

【請求項 16】

間接リンパ管造影法において使用するための造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属

50

錯体の使用。

【請求項 17】

静脈性リンパ管造影法において使用するための造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属錯体の使用。

【請求項 18】

血管隙を描出するための造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属錯体の使用。

【請求項 19】

腫瘍イメージング用の造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属錯体の使用。

【請求項 20】

異常な毛細管透過性を描出するための造影剤を製造するための請求項 2 記載の金属錯体の使用。 10

【請求項 21】

請求項 1 から 11 までのいずれか 1 項記載の少なくとも 1 つの生理学的に適合性の化合物を、場合により生薬において常用の添加剤と共に含有している薬剤学的薬剤。

【請求項 22】

一般式 I

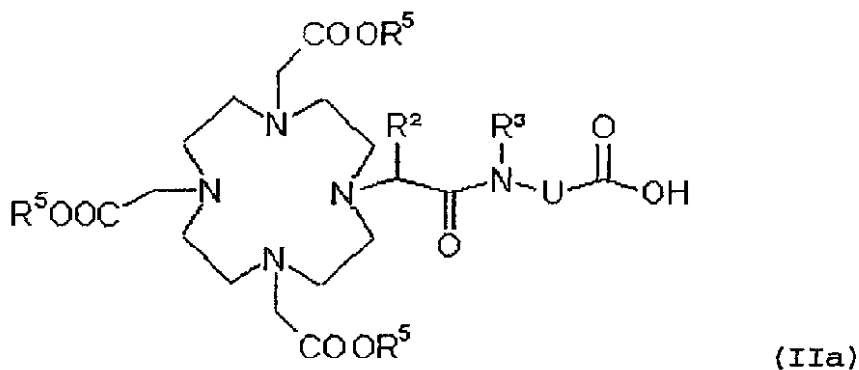
【化 15】



20

〔式中、Kは請求項 1 記載の一般式 I I ~ V I I の金属錯体の意味を表し、Gは請求項 1 記載の a) ~ j) の意味を表し、かつ Y、Z、R、R_f、m、p および l は請求項 1 記載の意味を表す〕で示される糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体の製造方法において、本来公知の方法で、一般式 I I a

【化 16】



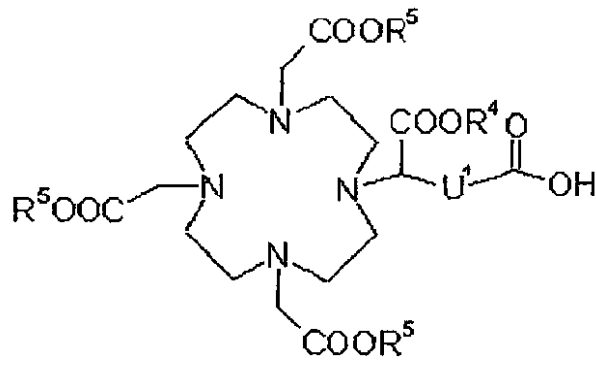
30

（式中、R⁵ は原子番号 21 ~ 29、31 ~ 33、37 ~ 39、42 ~ 44、49 または 57 ~ 83 の金属イオン当量またはカルボキシル保護基を表し、かつ R²、R³ および U は前記の意味を表す）で示されるカルボン酸

または一般式 I I I a

40

【化 1 7】

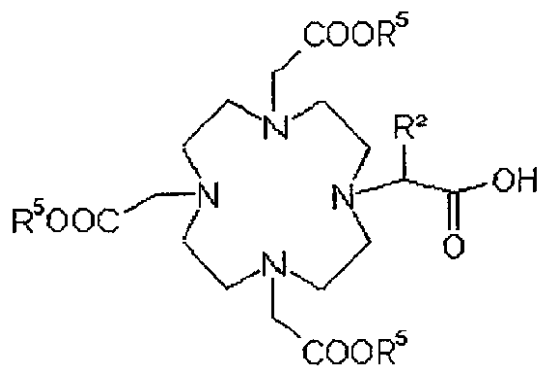


(IIIa)

10

(式中、 R^4 、 R^5 および U^1 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸
または一般式 I V a

【化 1 8】

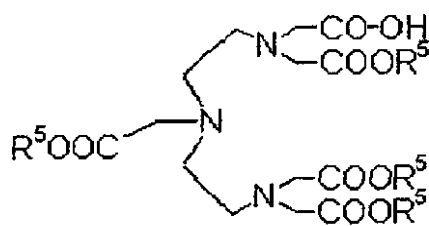


(IVa)

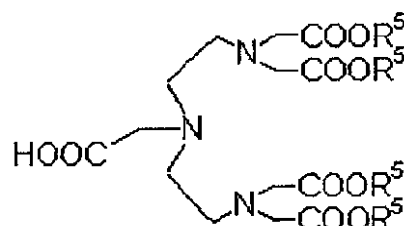
20

(式中、 R^5 および R^2 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸
または一般式 V a または V b

【化 1 9】



(Va)

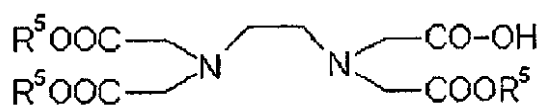


(Vb)

30

(式中、 R^5 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸
または一般式 V I a

【化 2 0】

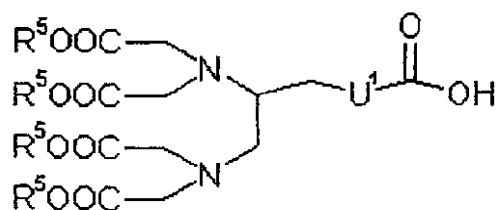


(VIa)

40

(式中、 R^5 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸
または一般式 V I I a

【化 2 1】



(VIIa)

(式中、 R^5 および U^1 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸を、
場合により活性化された形で一般式 I X

10

【化 2 2】



(式中、 G 、 R 、 R_f 、 Y 、 Z 、 m および p は上記の請求項に記載された意味を表す) で
示されるアミンと、カップリング反応および場合により存在する保護基の場合によるその
後の脱離において反応させて一般式 I の金属錯体を得るか

20

または

R^5 が保護基の意味を表す場合には、これらの保護基の脱離後に後続の段階において本来
公知の方法で原子番号 21～29、31～33、37～39、42～44、49 または 5
7～83 の元素の少なくとも 1 つの金属酸化物または金属塩と反応させ、かつ引き続いて
、所望の場合には、場合により存在する酸性水素原子を無機および／または有機の塩基、
アミノ酸またはアミノ酸アミドのカチオンにより置換する
ことを特徴とする、糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体の製造方法。

【請求項 2 3】

一般式 I

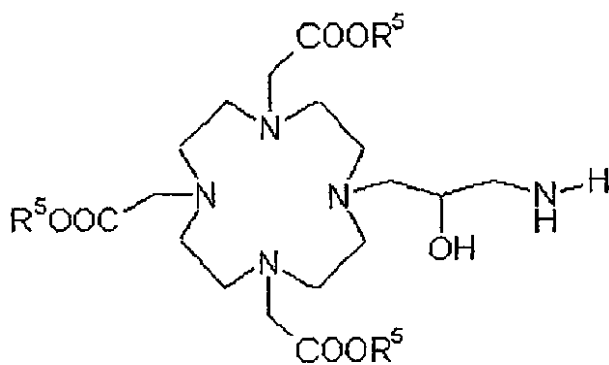
【化 2 3】



30

[式中、 K は請求項 1 記載の一般式 V I I I の金属錯体の意味を表し、 G は請求項 1 記載
の k) または l) の意味を表し、かつ Y 、 Z 、 R 、 R_f 、 m 、 p 、 l は請求項 1 記載の意
味を表す] で示される糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体の製造方法において
、
本来公知の方法で一般式 V I I I a

【化 2 4】



(VIIIa)

10

(式中、 R^5 は原子番号 21～29、31～33、37～39、42～44、49 または 57～83 の金属イオン当量またはカルボキシル保護基を表す) で示されるアミンを、
一般式 X

【化 2 5】



20

(式中、G、R、 R_f 、Y、Z、m および p は、上記の請求項に記載の意味を表す) で示される場合により活性化されたカルボン酸と、
カップリング反応および場合により存在する保護基の場合によるその後の脱離において反応させて一般式 I の金属錯体を得るか

または

R^5 が保護基の意味を表す場合には、これらの保護基の脱離後に後続の段階において本来公知の方法で原子番号 21～29、31～33、37～39、42～44、49 または 57～83 の元素の少なくとも 1 つの金属酸化物または金属塩と反応させ、かつ引き続いて、
所望の場合には、場合により存在する酸性水素原子を無機および／または有機の塩基、
アミノ酸またはアミノ酸アミドのカチオンにより置換する

30

ことを特徴とする、糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、特許請求の範囲に特徴付けられている対象、つまり一般式 I の糖残基を有するペルフルオロアルキル含有金属錯体、その製造方法ならびに NMR 診断およびレントゲン診断、放射線診断および放射線療法において、MRT-リンパ管造影法においてならびに血液プール剤 (blood-pool-agent) としてのその使用に関する。本発明による化合物は、かなり特別に、静脈性リンパ管造影法、腫瘍-診断学および梗塞-イメージングおよび壊死-イメージングに適している。

40

【0002】

核磁気共鳴において、元素水素に次いで元素フッ素は二番目に重要である。

【0003】

1) フッ素は水素の感度の 83% という高い感度を有する。

【0004】

2) フッ素は NMR-活性な同位体のみを有する。

【0005】

3) フッ素は水素に類似した共鳴周波数を有する-フッ素および水素は、同じ設備を用いて測定されることができる。

【0006】

50

4) フッ素は生物学的に不活性である。

【0007】

5) フッ素は生物学的材料中に存在せず(例外: 歯)、故に、妨害信号を含まないバックグラウンドでゾンデまたは造影剤として使用されることができる。

【0008】

これらの性質は、フッ素が、核磁気共鳴を用いる診断に関する特許文献において、基礎として広いスペースを占めるに至った: フッ素-19-イメージング、機能的診断、分光学。

【0009】

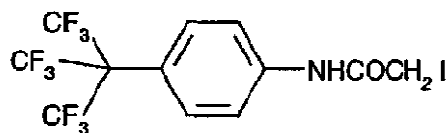
こうして、米国特許4,639,364号明細書(Mallinckrodt)には、フッ素-19-イメージング用の造影剤としてトリフルオロメタンスルホンアミド類が提案されている:



同様にドイツ連邦共和国特許(DE)第4203254号明細書(Max-Planck-Gesellschaft)は、フッ素-19-イメージングを扱っており、該明細書中にはアニリン誘導体が提案されている:

【0010】

【化26】



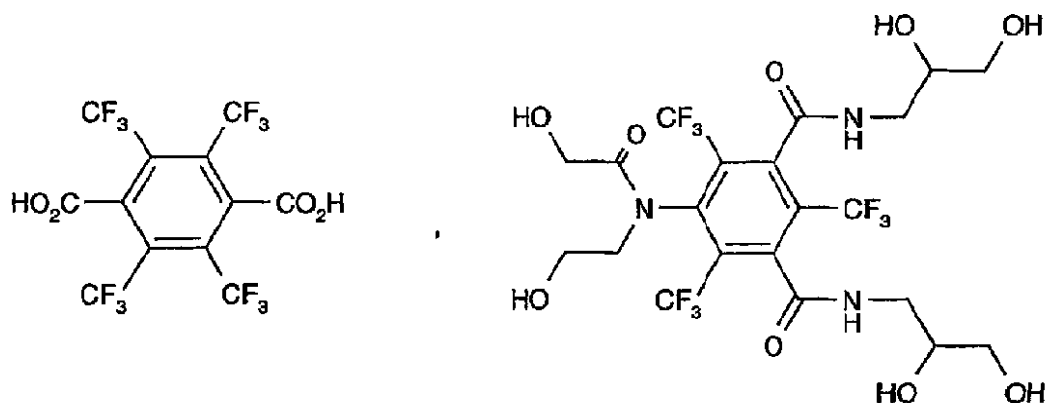
20

【0011】

フッ素-19-イメージングは、出願明細書WO 93/07907(Mallinckrodt)の対象であり、該明細書中には同様に造影剤としてのフェニル誘導体の特許の保護が請求されている:

【0012】

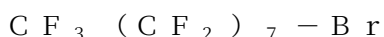
【化27】



40

【0013】

フッ素-19-イメージングについては、かなり単純な構造の化合物の特許の保護も請求されている。例えば、特許(US)第4,586,511号明細書(Children's Hospital Medical Center)にはペルフルオロオクチルブロミド

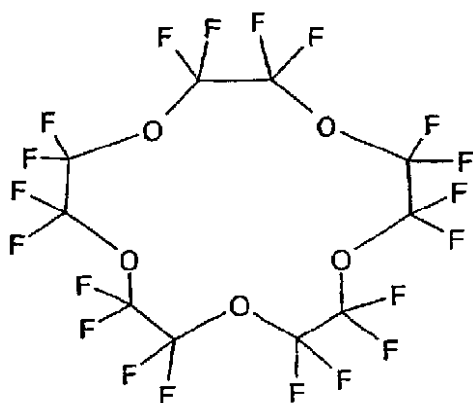


が、欧州特許(EP)第307863号明細書(Air Products)にはペルフルオロ-15-クラウン-5-エーテル

50

【0014】

【化28】



10

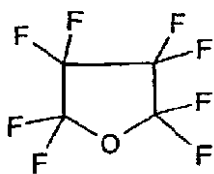
【0015】

が、および米国特許（US）第4,588,279号明細書（University of Cincinnati、Children's Hospital Research Foundation）にはペルフルオロカーボン化合物、例えばペルフルオロシクロノナンまたは一オクタン、ペルフルオロ化されたエーテル、例えばテトラヒドロフラン

【0016】

20

【化29】



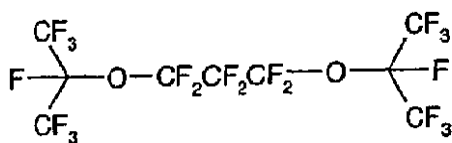
【0017】

またはジエーテル、例えばペルフルオロプロピレングリコールジエーテル

【0018】

30

【化30】



【0019】

が挙げられている。

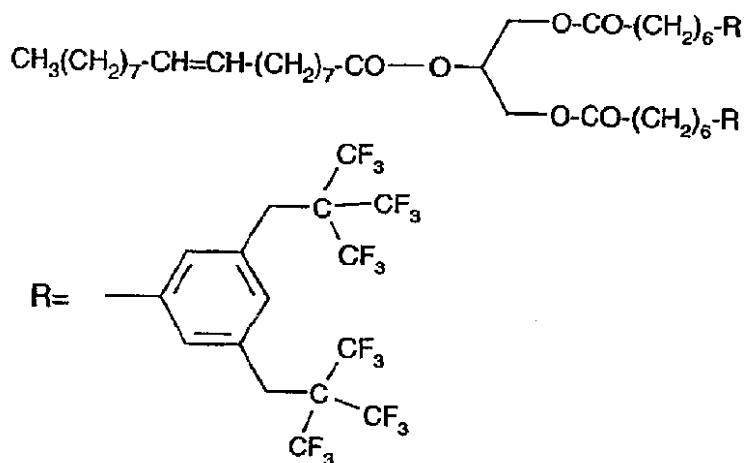
【0020】

同様に、フッ素-19-イメージングには、出願明細書WO 94/22368（Molecular Biosystems）に挙げられた化合物、例えば、フッ素含有基としてペルフルオロ-1H, 1H-ネオペンチル基を有する

40

【0021】

【化31】



10

【0022】

が利用される。

【0023】

拡張された診断上の利用を有する別の構造型が、米国特許（US）第5,362,478号明細書（VIVORX）に示されており、該明細書中にはイメージング目的用のフルオロカーボン／高分子シェルの組合せの特許の保護が請求されている。ペルフルオロノナンおよびヒト血清アルブミンが挙げられている。さらにまた、この組合せは、フッ素原子を、局所的な温度測定用のゾンデとしておよび酸素分圧の測定に使用するのに適していることが判明している。

20

【0024】

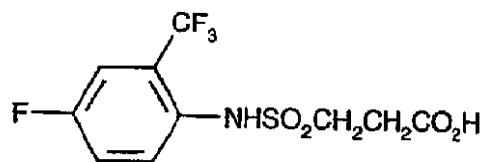
ペルフルオロカーボン類は、米国特許4,586,511号明細書にも酸素測定のために特許の保護が請求されている。

【0025】

ドイツ連邦共和国特許（DE）第4008179号明細書（Schering）には、pH-ゾンデとしてのフッ素含有ベンゼンスルホンアミド類の特許の保護が請求されている：

【0026】

【化32】



30

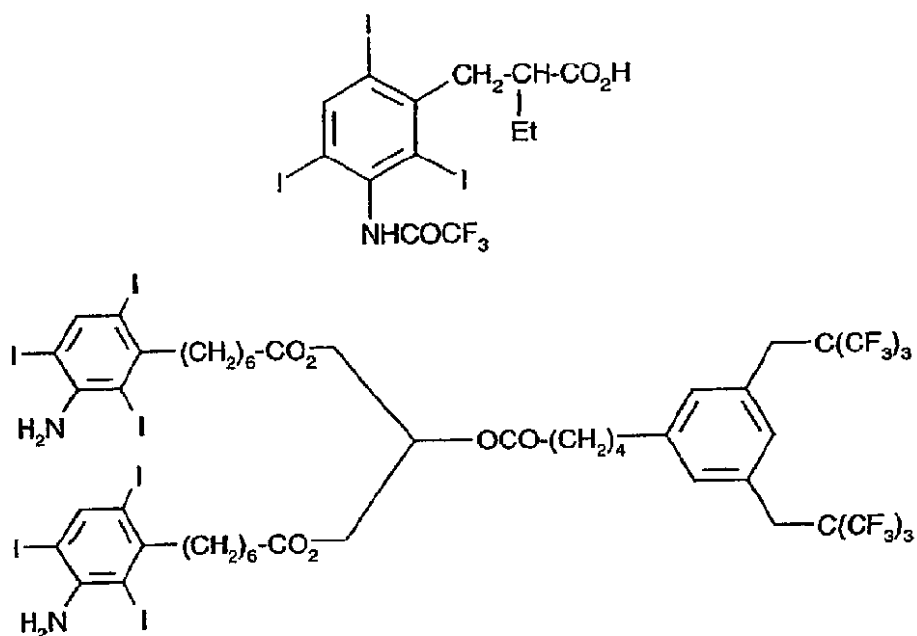
【0027】

NMR-診断学については、例えばWO 94/05335およびWO 94/22368（双方ともMolecular Biosystems）に、コントラスト増強剤としての、ヨウ素原子およびフッ素原子を含有する化合物の特許の保護も請求されている：

40

【0028】

【化33】



10

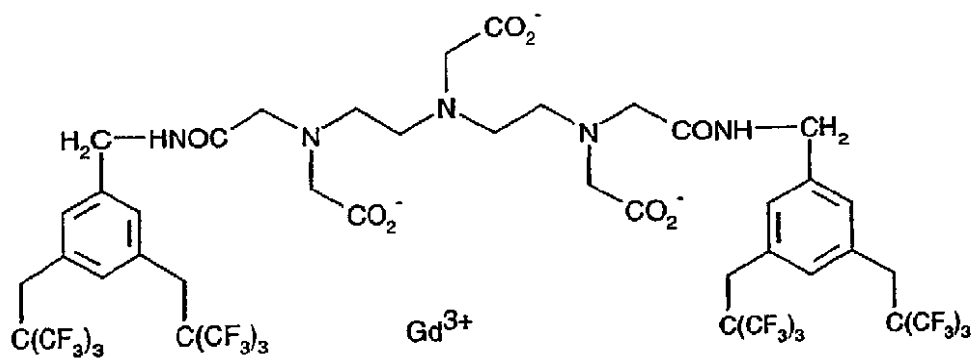
【0029】

フッ素-常磁性金属イオンの組合せも、フッ素-19-イメージングについて、しかも、
WO 94/22368 (Molecular Biosystems) には、例えば：

20

【0030】

【化34】



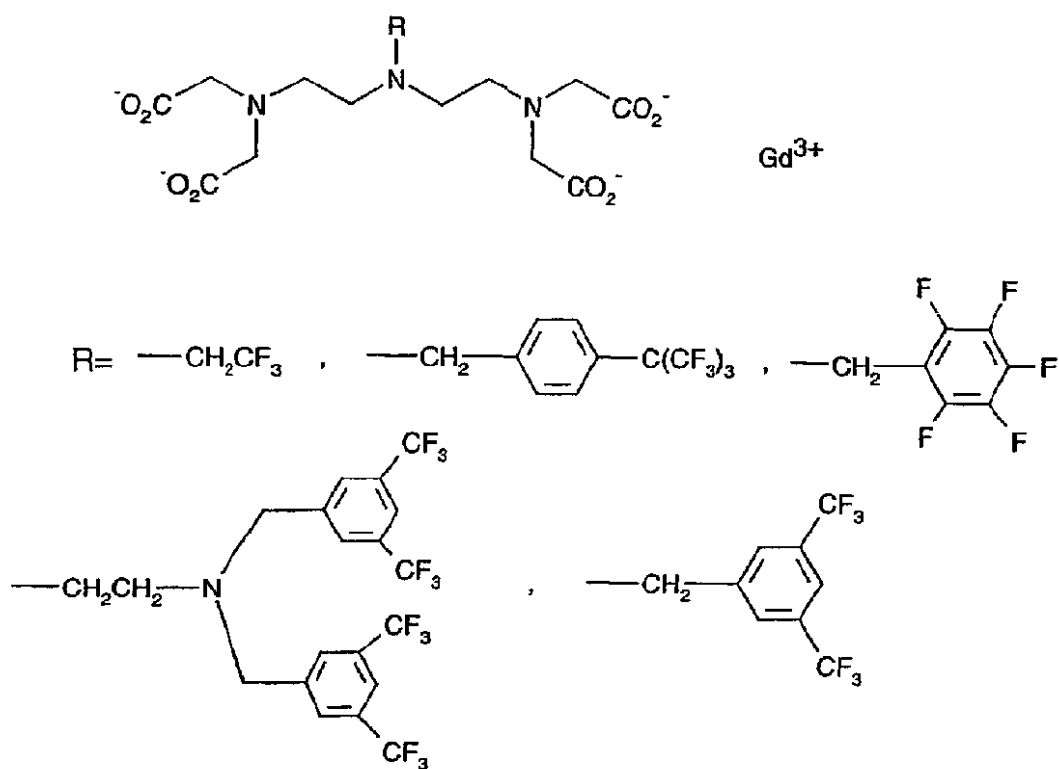
30

【0031】

を有する開鎖の錯体、
およびEP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) には、例
えば：

【0032】

【化35】



10

20

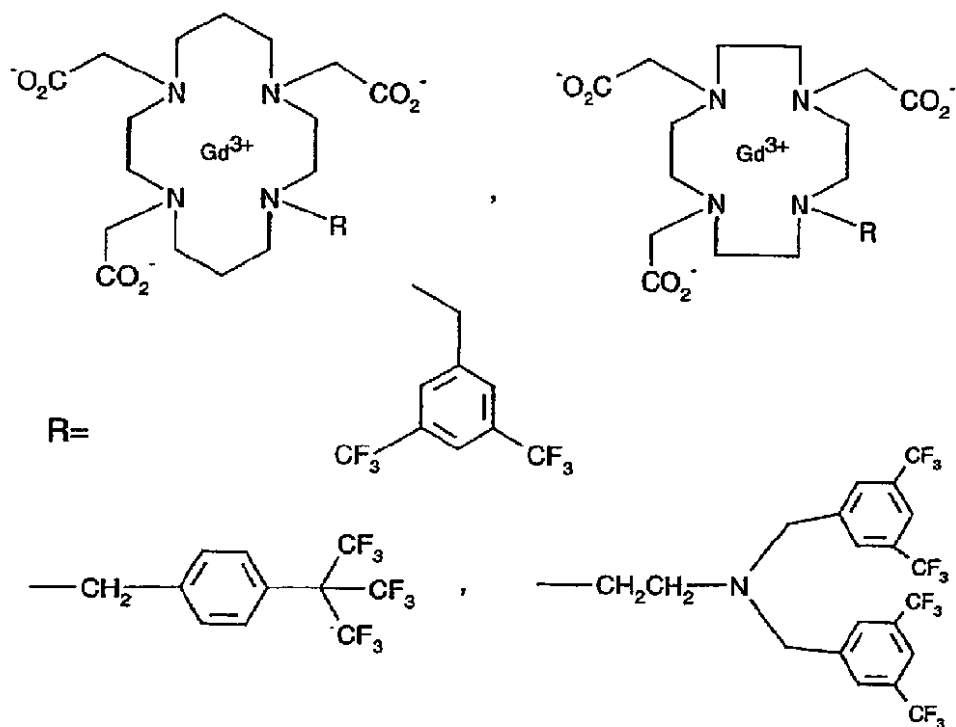
【0033】

を有する開鎖の錯体について、

しかしまた、例えばEP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha) に挙げられているような環式化合物

【0034】

【化36】



30

40

【0035】

についても、特許の保護が請求されている。

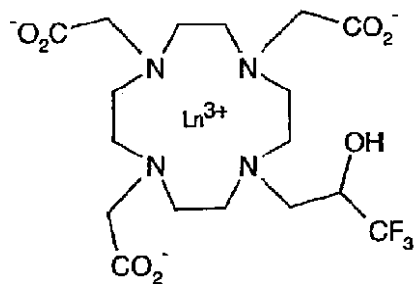
【0036】

50

フッ素原子－希土類金属の組合せは、NMR－分光温度測定についても D E 4 3 1 7 5 8 8 (S c h e r i n g) に特許の保護が請求されている：

【0037】

【化37】



Ln: 希土類 : La, Pr, Dy, Eu

10

【0038】

元素フッ素およびヨウ素を含有する化合物の場合に、双方の核の間の相互作用が起きないのに対して、フッ素および常磁性中心（ラジカル、金属イオン）を含有する化合物中では、フッ素核の緩和時間の短縮の形で現れる強力な相互作用が起きる。この効果の大きさは、金属イオンの不対電子の数 ($Gd^{3+} > Mn^{2+} > Fe^{3+} > Cu^{2+}$) および常磁性イオンと ^{19}F 原子との間の距離に依存する。

20

【0039】

存在している金属イオンの不対電子が多ければ多いほど、かつこれらがフッ素により近づけば近づくほど、フッ素核の緩和時間の短縮はますます大きくなる。

【0040】

常磁性イオンの距離の関数としての緩和時間の短縮は、奇数のスピン数を有する全ての核の場合に、例えばプロトンの場合にも現れ、故に、ガドリニウム化合物は、核スピン断層撮影法 (Kernspintomographie) における造影剤 (Magnevist^(R)、Prohance^(R)、Omniscan^(R)、Dotarem^(R)) として幅広く使用される。

30

【0041】

しかしながら、 ^1H -MR-イメージング (^1H -MRI) の場合に、プロトン、すなわち、とりわけ水のプロトンの緩和時間 T^1 または T^2 は測定され、かつフッ素核の緩和時間は測定されず、かつ撮像に使用される。緩和時間の短縮についての量的尺度は緩和状態 (Relaxivity) [$L/mmoll \cdot s$] である。緩和時間の短縮のために、常磁性イオンの錯体が成果をあげて使用される。次の表中に、幾つかの市販製剤の緩和状態が記載されている：

【0042】

【表1】

	水中の T^1 -緩和状態 [$L/mmoll \cdot s$, 39°C, 0.47 T]	血漿中の T^1 -緩和状態 [$L/mmoll \cdot s$, 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

40

【0043】

これらの化合物中ではプロトンとガドリニウムイオンとの間の相互作用のみが起こる。水

50

中のこの造影剤については、すなわち約 4 [L/mm ol · s] の緩和状態が観察される。

【0044】

すなわち、フッ素-核の短縮された緩和時間が利用されるフッ素-19-イメージング用のフッ素-化合物ならびに水のプロトンの緩和時間が測定されるフッ素を含有しない化合物が、MR-イメージングについては成果をあげて使用される。

【0045】

常磁性造影剤中へのペルフルオロカーボン含有基の導入の際に、すなわち、これまでフッ素-イメージング-化合物にのみ適していることが公知であった性質を、プロトン-イメージングに使用された化合物と組合せる際に、意外なことに、水のプロトンに関する緩和状態も急激に上昇する。この緩和状態は、ところで、幾つかの市販製品については前述の表に既に説明されたような 3.5 ~ 3.8 [L/mm ol · s] の値に比較して、10 ~ 50 [L/mm ol · s] の値を達成する。

10

【0046】

DE 196 03 033.1 からは、ペルフルオロアルキル含有金属錯体が既に公知である。しかしながら、これらの化合物は、全ての用途に満足のいくように使用可能ではない。こうして、依然として、悪性腫瘍、リンパ節および壊死性組織を描出するための造影剤の需要が存在する。

【0047】

悪性腫瘍は、所属リンパ節中へ積み重なって転移し、その際、複数のリンパ節位置 (Lymphknotenstation) も関与しうる。例えば、リンパ節転移は、悪性腫瘍を有する全ての患者の約 50 ~ 69 % 中に見出される (Elke, Lymphographie: Frommhold, Stender, Thurn (編)、Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis, IV 巻, Thieme Verlag Stuttgart, 第7版, 434-496, 1984)。リンパ節の転移性発病の診断は、悪性疾患の治療および予後に関して大きく重要である。最新の撮像法 (CT、US および MRI) を用いて、悪性腫瘍のリンパ性の瀉出 (Absiedlung) は、不十分に検出されるに過ぎない、それというの、たいいていリンパ節の大きさのみが診断基準として採用されうるからである。故に、肥大しないリンパ節 (< 2 cm) 中の小さな転移は、悪性発病のないリンパ節過形成と区別され得ない (Steinkamp 他、Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknotenvergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol. diagn. 33: 158, 1992)。

20

30

【0048】

特異的な造影剤を使用する際に、転移性発病および過形成性リンパ節を有するリンパ節が区別されることが望ましいであろう。

【0049】

直接レントゲン-リンパ管造影法 (調製されたリンパ管中への油性造影剤懸濁液の注入) は、僅かなリンパ流出位置 (Lymphabflusstation) を描出できるに過ぎず、僅かにまれに利用されるに過ぎない観血的方法として公知である。

40

【0050】

実験的には、間質適用後にリンパ流出を観察できるように、蛍光標識されたデキストラン類も動物実験において使用される。間質/皮内の適用後にリンパ路およびリンパ節を描出するのに一般に使われている全てのマーカーは、すなわち、粒状の性質を有する物質 (“微粒子物”、例えば乳濁液およびナノ結晶懸濁液) または大きなポリマーであることが共通している (WO 90/14846 も参照)。しかしながら、これまで記載された調製物は、不十分な診断上の効率を引き起こす該調製物の不足している局所的小および全身系の適合性ならびに該調製物の僅かなリンパ通路 (Lymphgängigkeit) に基

50

づき、未だに間接リンパ管造影法にとって最適に適していないことが判明している。

【0051】

リンパ節の描出は、がん患者の場合の転移性発病の早期検出にとって中心的に重要であるので、リンパ系の相応する変化を診断するためのリンパ特異的造影剤調製物の大きな需要が存在する。

【0052】

できるだけ高い造影剤負荷および高い安定性は、複数のリンパ位置 (L y m p h s t a t i o n) を経ての診断上重要でできるだけ一様なリンパ豊富化と同じように望ましい。生体全体の負荷は、造影剤の素早くかつ完全な排泄により、あまり維持されるべきではない。造影剤適用後僅かな時間内で既にできるだけ素早い作用開始は、放射線学上の実施にと

10

【0053】

とりわけ、1回の診断において一次腫瘍ならびに可能なリンパ節転移を描出することを可能にするリンパ特異的造影剤を提供することが望ましい。

【0054】

医学における他の重要な領域は、壊死または梗塞の検出、位置確認および監視である。例えば、心筋梗塞は、定常過程ではなく、むしろ、より長い期間 (数週間ないし数ヶ月) に亘っている動的過程である。疾患は、明確に互いに分けられるのではなく、むしろ部分的に重なっているほぼ3つの段階で経過する。第一段階、心筋梗塞の発展は、梗塞後の心内膜下から心筋への衝撃波 (波面現象) のような破壊が進行する24時間を含む。第二段階、既に存在している梗塞は、治癒過程としての繊維形成 (繊維症) が行われる領域の安定化を含む。第三段階、全治した梗塞は、全ての破壊された組織が繊維状の瘢痕組織により置き換えられた後に、始まる。この期間の間に、広範囲に亘る再構成が起こる。

20

【0055】

今日まで、生きている患者の心筋梗塞の急性期を診断可能にする正確でかつ信頼できる方法が公知ではなかった。心筋梗塞の評価にとって、梗塞の際に失われた組織の割合がどのくらい大きいのか、かつその損失がどの位置で行われたかを知ることが決定的に重要である、それというのも、この知識に治療の種類は依存するからである。

【0056】

梗塞は、心筋中だけではなくて、他の組織中、特に脳の中にも起こる。

30

【0057】

梗塞はある範囲内では治癒可能であるのに対して、壊死、局所的に限定された組織死の場合に、有害な後遺症のみが、残りの生体のために防止されうるかまたは少なくとも和らげられうるに過ぎない。壊死はいろいろな方法で生じうる：損傷、化学薬品、酸素不足によるかまたは放射線による。梗塞の場合のように、壊死の程度および種類の知識は、更なる医学的処置にとって重要である。

【0058】

既に早くから、故に、梗塞および壊死の位置確認を、非観血的方法、例えばシンチグラフィまたは核スピン断層撮影法での造影剤の使用により改善するという試験が行われていた。文献中では、ポルフィリン類を壊死イメージングに使用するという試験が、大きなスペースを占めている。しかしながら、獲得された結果は、矛盾した画像をもたらす。例えば、W i n k e l m a n および H o y e s により N a t u r e , 200, 903 (1967) に、マンガナー5, 10, 15, 20-テトラキス (4-スルホナトフェニル) -ポルフィリン (T P P S) が腫瘍の壊死性部分中で選択的に豊富化することが記載されている。

40

【0059】

それに反して、L y o n 他 (M a g n . R e s . M e d . 4, 24 (1987)) は、マンガナー T P P S が体中、しかも腎臓、肝臓、腫瘍中に分散し、かつ筋中に僅かな部分までで分散するに過ぎないことを観察した。その際、興味深いのは、腫瘍中の濃度が4日目にはじめてその最大を達成し、かつ該最大はまた、著者らが 0.12 mmol / k

50

gの用量を0.2mmol/kgに上昇させた後であるに過ぎないことである。故に、著者らは、腫瘍中へのTPPSの非特異的な吸収も述べている。そしてまた、Bockhurst他は、Acta Neurochir 60, 347 (1994, Suppl.)において、MnTPPSが腫瘍細胞に選択的に結合することを報告している。

【0060】

Foster他(J. Nucl. Med. 26, 756 (1985))は、それらとしては、111In-5, 10, 15, 20-テトラキス-(4-N-メチルピリジニウム)-ポルフィリン(TMPyP)が壊死性部分中ではなく、むしろ生きている辺縁層中に豊富化することを見出した。そこからポルフィリン-組織-相互作用が存在することを推論するのは、当然と思われるがしかし説得力はない。

10

【0061】

Circulation 90巻, No. 4, 部分2, 1468頁, Abstract No. 2512 (1994)において、Ni他は、これらがマンガナーテトラフェニルポルフィリン(Mn-TPP)およびガドリニウムメソポルフィリン(Gd-MP)を用いて梗塞領域を描出しうることを報告している。国際公開第WO 95/31219号パンフレットにおいては、双方の物質を梗塞イメージングおよび壊死イメージングに使用していた。著者MarchalおよびNiは(実施例3参照)、化合物Gd-MPについては梗塞-腎臓の金属含量が、梗塞しない器官の金属含量と同じように高かったが、しかしながら梗塞した組織の場合の心筋については(実施例1)9倍も大きかったことを記載している。梗塞した組織についてのMRIでの信号の強さの比が、健康な組織に比較して、双方の場合に2.10若しくは2.19で匹敵しうるほど高かったことは驚異的であった。別の金属ポルフィリン類は、出願明細書DE 19835082 (Scher-ing AG)に記載されている。

20

【0062】

ポルフィリン類は、皮膚中に沈着する傾向にあり、このことは光増感をまねく。増感は、数日間、それどころか数週間持続しうる。このことは、診断薬としてのポルフィリン類の使用の際に望ましくない副作用である。そのうえ、ポルフィリン類の治療指数は極めて小さいに過ぎない、それというのも、例えばMn-TPPSについては0.2mmol/kgの用量ではじめて作用が生じるが、しかしLD₅₀は既に0.5mmol/kgだからである。

30

【0063】

壊死イメージングおよび梗塞イメージング用のポルフィリン骨格から誘導されていない造影剤は、DE 19744003 (Scher-ing AG)、DE 19744004 (Scher-ing AG)およびWO 99/17809 (EP I X)に記載されている。しかし、これまで、造影剤として梗塞イメージングおよび壊死イメージングの際に満足のいくように使用されることができ化合物が未だにもたらされていない。

【0064】

故に、本発明の課題は、特にMRT-リンパ管造影法に、しかし腫瘍-診断学ならびに壊死イメージングおよび梗塞イメージングにも使用可能である造影剤を提供することであつた。

40

【0065】

本発明の課題は、一般式 I

【0066】

【化38】



【0067】

50

{式中、

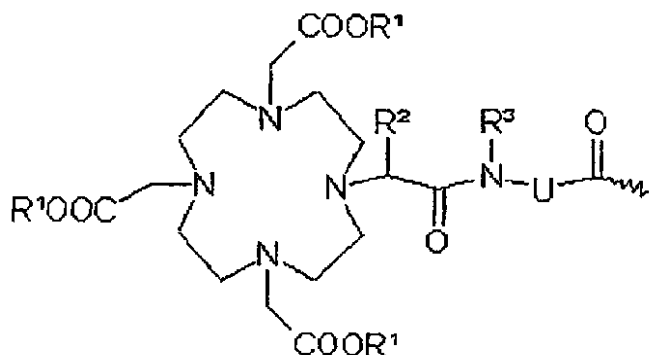
Rは1-OH-位または1-SH-位を介して結合した単糖残基またはオリゴ糖残基を表し、

R_f は式 $-C_nF_{2n}E$ で示される直鎖状または分枝鎖状のペルフルオロ化炭素鎖を表し、その際、Eは末端のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子または水素原子を表し、かつnは4~30の数を表し、

Kは一般式 I I

【0068】

【化39】



(II)

10

20

【0069】

[式中、

R^1 は水素原子または原子番号21~29、31~33、37~39、42~44、49または57~83の金属イオン当量を表すが、ただし、少なくとも2つの R^1 は金属イオン当量を表し、

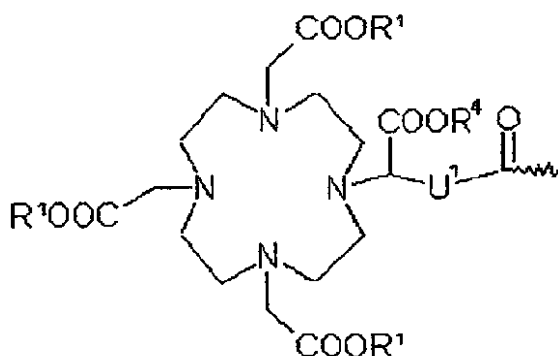
R^2 および R^3 は互いに独立して水素、 $C_1 \sim C_7$ -アルキル、ベンジル、フェニル、 $-CH_2OH$ または $-CH_2OCH_3$ を表し、かつ

Uは $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-\omega$ 、フェニレン基、 $-CH_2-NHCO-CH_2-CH(CH_2COOH)-C_6H_4-\omega-$ 、 $-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_{0-1}-N(CH_2COOH)-CH_2-\omega$ または場合により1つまたはそれ以上の酸素原子、1~3個の $-NHCO-$ 基、1~3個の $-CONH-$ 基により中断されたおよび/または1~3個の $-(CH_2)_{0-5}COOH$ -基で置換された $C_1 \sim C_{12}$ -アルキレン-基または $C_7 \sim C_{12}-C_6H_4-O-$ 基を表し、その際、 ω は $-CO-$ に結合する位置を表す]、または

一般式 I I I

【0070】

【化40】



(III)

40

【0071】

(式中、 R^1 は前記の意味を表し、 R^4 は水素または R^1 の項で挙げられた金属イオン当

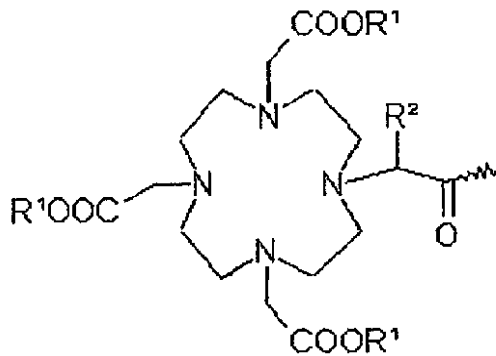
50

量を表し、かつ U^1 は $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ を表し、その際、 ω は $-CO-$ に結合する位置を表す)

または一般式 I V

【0072】

【化41】



10

(IV)

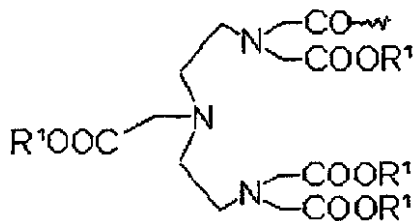
【0073】

(式中、 R^1 および R^2 は前記の意味を表す)

または一般式 V A または V B

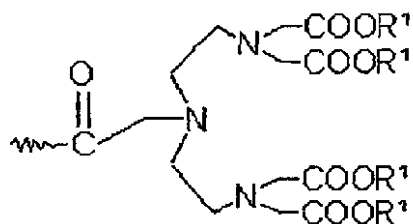
【0074】

【化42】



20

(V A)



30

(V B)

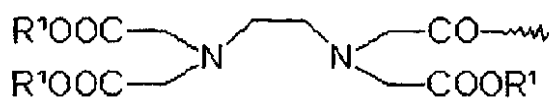
【0075】

(式中、 R^1 は前記の意味を表す)

または一般式 V I

【0076】

【化43】



40

(VI)

【0077】

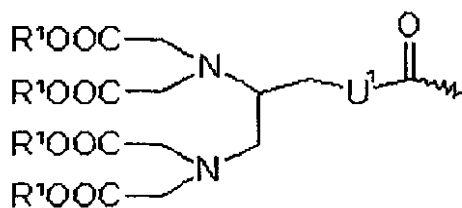
50

(式中、 R^1 は前記の意味を表す)

または一般式 V I I

【0078】

【化44】



(VII)

10

【0079】

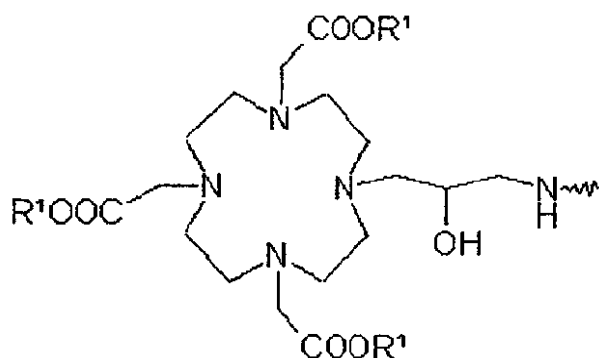
(式中、 R^1 は前記の意味を表し、かつ

U^1 は $-C_6H_4-O-CH_2-\omega-$ を表し、その際、 ω は $-CO-$ に結合する位置を表す)

または一般式 V I I I

【0080】

【化45】



(VIII)

20

【0081】

(式中、 R^1 は前記の意味を表す)で示される金属錯体を表し、

かつ基 K 中に場合により存在する遊離酸基は場合により有機および／または無機の塩基の塩またはアミノ酸またはアミノ酸アミドとして存在していてよく、

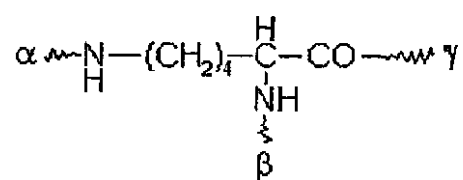
G は、K が金属錯体 I I ~ V I I を表す場合には、次の基 a) ~ j) から選択された少なくとも三官能化された基を表し

【0082】

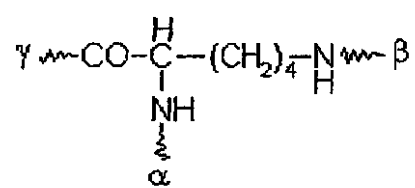
【化46】

30

(a)

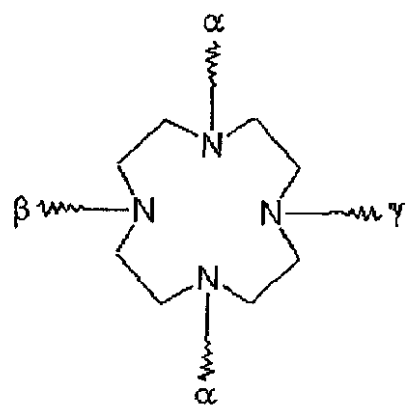


(b)



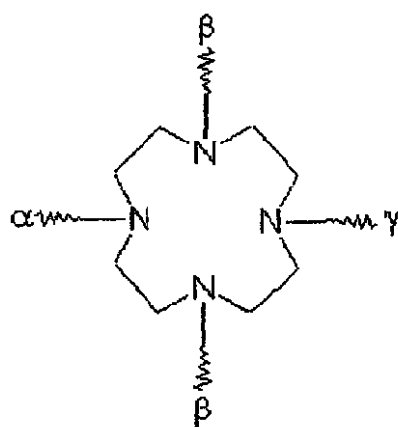
10

(c)



20

(d)



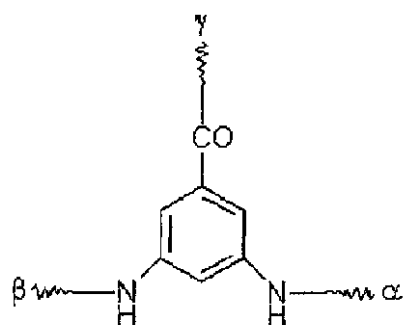
30

【 0 0 8 3 】

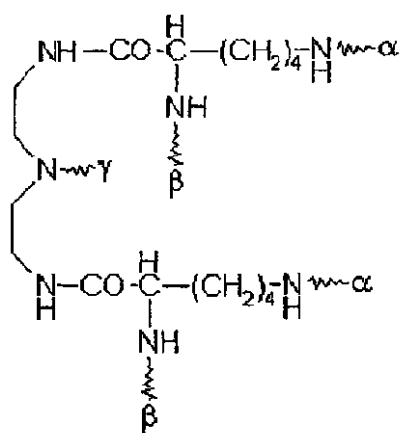
【 化 4 7 】

40

(e)



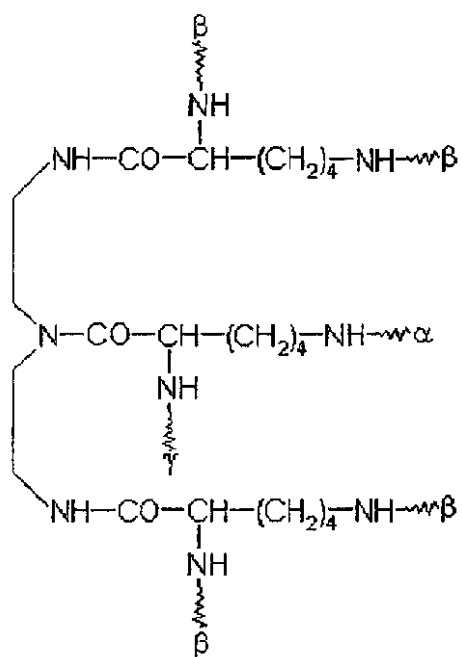
(f)



10

20

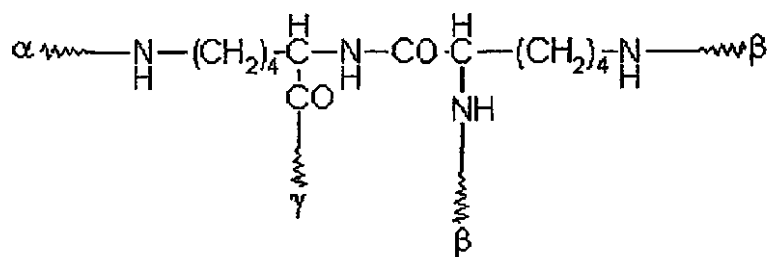
(g)



30

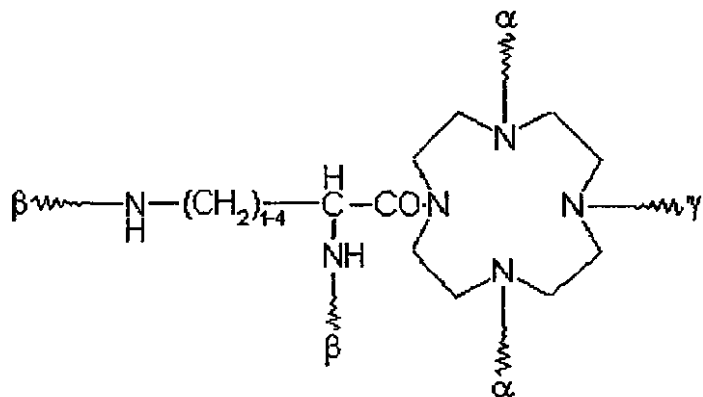
40

(h)



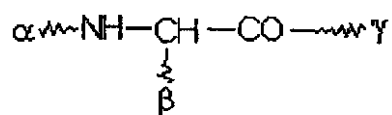
(i)

10



20

(j)



30

【0085】

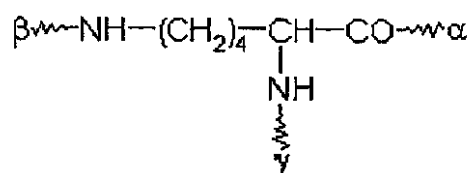
かつ

Gは、Kが金属錯体V I I Iを表す場合には、k) または l) から選択された少なくとも三官能化された基を表し、

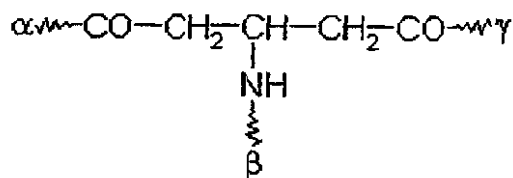
【0086】

【化49】

(k)



(1)



10

【0087】

その際、 α は錯体Kに結合するGの位置を表し、 β は基Yに結合するGの位置を表し、かつ γ は基Zに結合するGの位置を表し、

20

Yは $-\text{CH}_2-$ 、 $\delta - (\text{CH}_2)_n \text{CO} - \beta$ （式中、 n は1～5である）、 $\delta - \text{CH}_2 - \text{CHOH} - \text{CO} - \beta$ または $\delta - \text{CH}(\text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}) - \text{CHOH} - \text{CHOH} - \text{CO} - \beta$ を表し、その際、 δ は糖残基Rに結合する位置を表し、かつ β は基Gに結合する位置を表し、

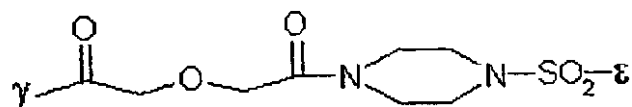
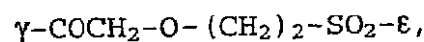
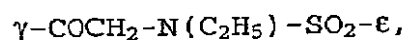
Zは

【0088】

【化50】

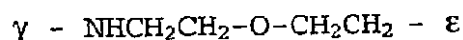


30



40

または



【0089】

を表し、その際、 γ は基Gに結合するZの位置を表し、かつ ϵ はペルフルオロ化された基 R_f に結合するZの位置を表し、

かつ

1、 m は互いに独立して1または2の整数を表し、かつ

p は1～4の整数を表す}で示される、糖残基を有するペルフルオロアルキル含有錯体に

50

より解決される。

【0090】

本発明による化合物をNMR-診断学において使用するつもりである場合には、信号を送る基の金属イオンが常磁性でなければならない。これらは、特に原子番号21～29、42、44および58～70の元素の二価および三価のイオンである。適したイオンは、例えばクロム(III)イオン、鉄(II)イオン、コバルト(II)イオン、ニッケル(II)イオン、銅(II)イオン、プラセオジウム(III)イオン、ネオジウム(III)イオン、サマリウム(III)イオンおよびイッテルビウム(III)イオンである。それらの強い磁気モーメントのために、ガドリニウム(III)イオン、テルビウム(III)イオン、ジスプロシウム(III)イオン、ホルミウム(III)イオン、エルビウム(III)イオン、鉄(III)イオンおよびマンガン(II)イオンが特に好ましい

10

【0091】

核医学(放射線診断および放射線療法)における本発明による化合物の使用のためには、金属イオンは放射性でなければならない。例えば原子番号27、29、31～33、37～39、43、49、62、64、70、75および77を有する元素の放射性同位体が適している。好ましくは、テクネチウム、ガリウム、インジウム、レニウムおよびイットリウムである。

【0092】

本発明による化合物をレントゲン-診断において使用するつもりである場合には、金属イオンは好ましくは、X線の十分な吸収を達成するために、より大きな原子番号の元素から誘導される。この目的には、原子番号25、26および39ならびに57～83の元素の金属イオンとの生理学的に適合性の錯塩を含有する診断薬が適していることが見出された。

20

【0093】

好ましくは、マンガン(II)イオン、鉄(II)イオン、鉄(III)イオン、プラセオジウム(III)イオン、ネオジウム(III)イオン、サマリウム(III)イオン、ガドリニウム(III)イオン、イッテルビウム(III)イオンまたはビスマス(III)イオン、特にジスプロシウム(III)イオンおよびイットリウム(III)イオンである。

30

【0094】

R¹ 中に場合により存在する酸性水素原子、すなわち、中心イオンにより置換されていない水素原子は、場合により無機および/または有機の塩基またはアミノ酸またはアミノ酸アミドのカチオンにより完全にかまたは部分的に置き換えられてよい。

【0095】

適した無機カチオンは、例えばリチウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンおよび特にナトリウムイオンである。有機塩基の適したカチオンは、とりわけ第一、第二または第三アミン、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、モルホリン、グルカミン、N,N-ジメチルグルカミンおよび特にN-メチルグルカミンのカチオンである。アミノ酸の適したカチオンは、例えばリシンのカチオン、アルギニンのカチオンおよびオルニチンのカチオンならびにそれとは別に酸性アミノ酸または中性アミノ酸のアミドである。

40

【0096】

一般式Iの特に好ましい化合物は、一般式IIの大環状化合物Kを有する化合物である。

【0097】

金属錯体K中の基Uは好ましくは-CH₂-またはC₆H₄-O-CH₂-ωを表し、その際、ωは-CO-に結合する位置を表す。

【0098】

一般式IIの大環状化合物中のアルキル基R² およびR³ は、直鎖状または分枝鎖状であってよい。例示的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル

50

、3-メチルブチル、1,2-ジメチルプロピルが挙げられる。好ましくは、 R^2 および R^3 は互いに独立して水素または $C_1 \sim C_4$ -アルキルを表す。

【0099】

大いに特に好ましい実施態様において、 R^2 はメチルを表し、かつ R^3 は水素を表す。

【0100】

一般式 I I の大環状化合物 K 中のベンジル基またはフェニル基 R^2 または R^3 は、環中で置換されていてもよい。

【0101】

一般式 I 中の基 R は、1-OH-位または 1-SH-位を介して結合した単糖残基またはオリゴ糖残基またはチオ糖残基を表し、その際、これは、本発明によれば、1つまたはそれ以上の OH-基の代わりに水素原子を含有するデオキシ糖であってもよい。本発明の好ましい実施態様において、R は、炭素原子 5 または 6 個を有する単糖残基、好ましくはグルコース、マンノース、ガラクトース、リボース、アラビノースまたはキシロースまたはそのデオキシ糖、例えば 6-デオキシガラクトース（フコース）または 6-デオキシマンノース（ラムノース）またはそのチオ糖を表し、その際、グルコース、マンノースおよびガラクトースが特に好ましい。

10

【0102】

本発明による一般式 I の化合物の中では、さらに R_f が $-C_n F_{2n+1}$ を表す化合物が好ましい。n は好ましくは 4 ~ 15 の数を表す。大いに特に好ましくは、基 $-C_4 F_9$ 、 $-C_6 F_{13}$ 、 $-C_8 F_{17}$ 、 $-C_{12} F_{25}$ および $-C_{14} F_{29}$ ならびに実施例に挙げられた化合物の基である。

20

【0103】

“骨格”を表す一般式 I 中の少なくとも三官能化された基 G は、本発明の好ましい実施態様において、リシン残基 (a) または (b) を表す。

【0104】

Y および Z は、一般式 I に記載されたリンカーを表し、その際、互いに独立して、Z については基

【0105】

【化 5 1】



30

【0106】

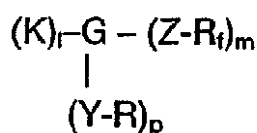
が好ましく、かつ Y については基 $\delta - CH_2 CO - \beta$ が好ましい。

【0107】

一般式 I

【0108】

【化 5 2】



(I)

40

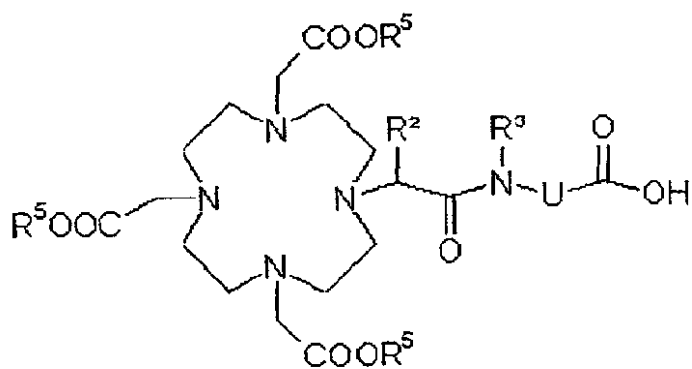
【0109】

〔式中、K は一般式 I I ~ V I I の金属錯体の意味を表し、かつ G は式 a) ~ j) の意味を表し、その際、Y、Z、R、 R_f 、m、p および l は前記の意味を表す〕で示される糖残基を有するペルフルオロアルキル含有金属錯体は、本来公知の方法で一般式 I I a

【0110】

【化 5 3】

50



10

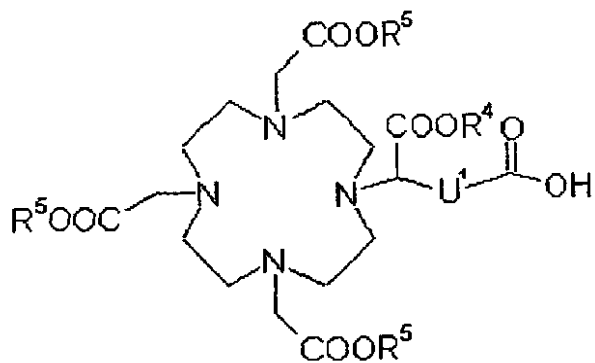
【0111】

(式中、 R^5 は原子番号 21～29、31～33、37～39、42～44、49 または 57～83 の金属イオン当量またはカルボキシル保護基を表し、かつ R^2 、 R^3 および U は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸

または一般式 IIIa

【0112】

【化54】



20

【0113】

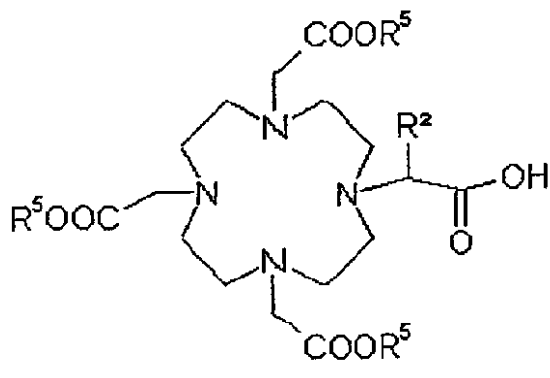
(式中、 R^4 、 R^5 および U^1 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸

30

または一般式 IVa

【0114】

【化55】



40

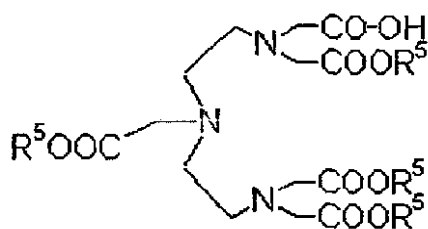
【0115】

(式中、 R^5 および R^2 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸

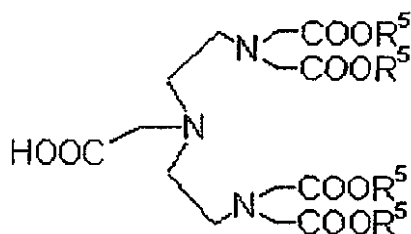
または一般式 Va または Vb

【0116】

【化56】



(Va)



(Vb)

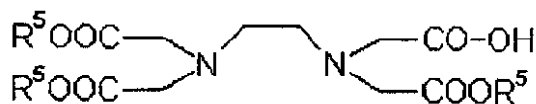
【0117】

(式中、 R^5 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸
または一般式 V I a

10

【0118】

【化57】



(VIa)

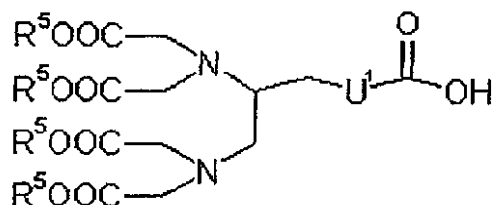
【0119】

(式中、 R^5 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸
または一般式 V I I a

20

【0120】

【化58】



(VIIa)

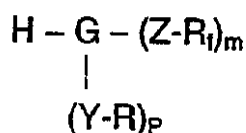
30

【0121】

(式中、 R^5 および U^1 は前記の意味を表す) で示されるカルボン酸を、
場合により活性化された形で一般式 I X

【0122】

【化59】



(IX)

40

【0123】

[式中、Gは式 a) ~ j) の意味を表し、かつ R 、 R_f 、 Y 、 Z 、 m および p は前記の意味を表す] で示されるアミンと、カップリング反応および場合により存在する保護基の場合によるその後の脱離において反応させて一般式 I の金属錯体を得るか
または

R^5 が保護基の意味を表す場合には、これらの保護基の脱離後に後続の段階において本来公知の方法で原子番号 21 ~ 29、31 ~ 33、37 ~ 39、42 ~ 44、49 または 57 ~ 83 の元素の少なくとも 1 つの金属酸化物または金属塩と反応させ、かつ引き続いて、所望の場合には、場合により存在する酸性水素原子を無機および/または有機の塩基、

50

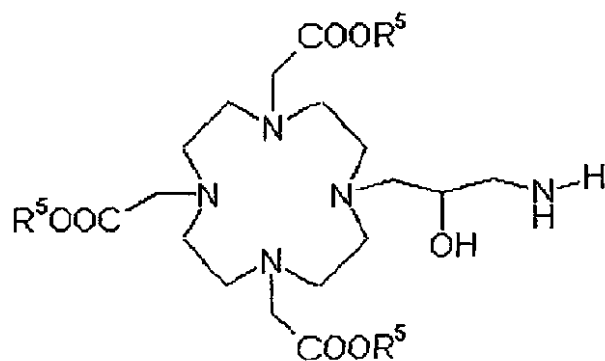
アミノ酸またはアミノ酸アミドのカチオンにより置換することによって、製造される。

【0124】

Kが一般式V I I Iの金属錯体の意味を表しかつGが式k)またはl)の意味を表す一般式Iの本発明による化合物は、本来公知の方法で一般式V I I I a

【0125】

【化60】



(VIIIa)

10

【0126】

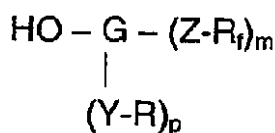
[式中、 R^5 は原子番号21～29、31～33、37～39、42～44、49または57～83の金属イオン当量またはカルボキシル保護基を表す]で示されるアミンを、

20

一般式X

【0127】

【化61】



(X)

【0128】

[式中、Gは式k)またはl)の意味を表し、かつR、 R_f 、Y、Z、mおよびpは前記の意味を表す]で示される場合により活性化されたカルボン酸と、カップリング反応および場合により存在する保護基の場合によるその後の脱離において反応させて一般式Iの金属錯体を得るか

30

または

R^5 が保護基の意味を表す場合には、これらの保護基の脱離後に後続の段階において本来公知の方法で原子番号21～29、31～33、37～39、42～44、49または57～83の元素の少なくとも1つの金属酸化物または金属塩と反応させて、かつ引き続いて、所望の場合には、場合により存在する酸性水素原子を無機および／または有機の塩基、アミノ酸またはアミノ酸アミドのカチオンにより置換することによって、製造される。

40

【0129】

使用された一般式I I a～V I I aのカルボン酸は、公知の化合物であるか、または実施例に記載された方法により製造される。例えば、一般式I I aのカルボン酸の製造は、DE 196 52 386から公知である。一般式I I I aのカルボン酸の製造は、本明細書の例3に類似して行われることができる。一般式I V aのカルボン酸の製造は、DE 197 28 954を引用可能である。

【0130】

一般式V Aの化合物の前駆物質は、EP 263 059に記載されている $\text{N}^3-(2,6\text{-ジオキソモルホリノエチル})-\text{N}^6-(\text{エトキシカルボニルメチル})-3,6\text{-ジアザオクタン二酸}$ である。

50

【0131】

一般式VBの化合物は、真ん中の窒素原子上にある酢酸を介して結合する異性体ジエチレントリアミン-五酢酸から誘導される。このDTPAは、特許DE 195 07 819およびDE 195 08 058に記載されている。

【0132】

一般式VIの化合物は、N-(カルボキシメチル)-N-[2-(2,6-ジオキソ-4-モルホリニル)-エチル]-グリシンから誘導され、その製造は、J. Am. Oil Chem. Soc. (1982), 59 (2), 104-107に記載されている。

【0133】

一般式VIIの化合物は、特許US 4, 622, 420に記載されている1-(4-カルボキシメトキシベンジル)-エチレンジアミン-四酢酸から誘導される。

【0134】

一般式IXのアミンおよび一般式Xのカルボン酸の製造は、本明細書の実施例に詳細に記載されており、かつ実施例に記載された方法に類似して行われることができる。一般式VIIIIaのアミンは公知の出発化合物である。

【0135】

出発物質として使用されたペルベンジル化糖酸は、Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 No. 24, 3634頁以降に類似して製造されることができる。こうして、例えばペルベンジルーグルコースからの1-O-酢酸の製造は、2工程、トリクロロアセトイミデートを介しておよびヒドロキシ酢酸エチルエステルとの反応、THF中のBF₃-触媒作用および引き続いてMeOH/THF中でのNaOHでのけん化を経て行われる。

【0136】

より有利な方法において、出発物質として使用されたペルベンジル化糖酸は、ペルベンジル化1-OH-糖が水と非混和性の有機溶剤中に溶解されかつ一般式XI

Nu-L-COO-Sg (XI)

[式中、Nuは脱離基(Nucleofug)を表し、Lは-(CH₂)_n、(式中、nは1~5である)、-CH₂-CHOH-、-CH(CHOH-CH₂OH)-CHOH-CHOH-であり、かつSgは保護基を表す]で示されるアルキル化試薬と、塩基および場合により相間移動触媒の存在で反応されることによって製造されることができる。脱離基として、一般式XIのアルキル化試薬中に、例えば基-Cl、-Br、-J、-OTs、-OMs、-OSO₂CF₃、-OSO₂C₄F₉、または-OSO₂C₈F₁₇が含まれていてよい。

【0137】

保護基は、常用の酸保護基である。これらの保護基は、当業者に十分周知である(Protective Groups in Organic Syntheses, second Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc., New York 1991)。

【0138】

本発明による反応は、0~50℃の温度、好ましくは0℃ないし室温で行われてよい。反応時間は、10分間~24時間、好ましくは20分間~12時間である。

【0139】

塩基は、固体の形で、好ましくは微細に粉碎されてか、または10~70%、好ましくは30~50%の水溶液として添加される。好ましい塩基としてNaOHおよびKOHが利用される。

【0140】

水と非混和性の有機溶剤として、本発明によるアルキル化法において、例えばトルエン、ベンゼン、CF₃-ベンゼン、ヘキサン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、MTBまたはその混合物が使用されてよい。

10

20

30

40

50

【0141】

相間移動触媒として、本発明による方法において、この目的に公知の第四アンモニウム塩またはホスホニウム塩またはクラウンエーテル、例えば[15]ークラウンー5または[18]ークラウンー6も利用される。好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルから選択されたカチオンの、同じかまたは異なる4個の炭化水素基を有する第四アンモニウム塩が該当する。カチオンの炭化水素基は、有機溶剤中でのアルキル化試薬の良好な溶解度を保証するために十分大きくなければならない。本発明によれば特に好ましくは、 $N(\text{ブチル})_4^+ - Cl^-$ 、 $N(\text{ブチル})_4^+ - HSO_4^-$ 、しかしまた $N(\text{メチル})_4^+ - Cl^-$ も使用される。

【0142】

本発明による金属錯体が、特にNMRー診断およびレントゲンー診断に、しかしまた放射線診断および放射線療法にも適していることが示されている。故に、本発明の対象は、NMR診断およびレントゲン診断における使用のため、特にリンパ管造影法のため、腫瘍診断学のためおよび梗塞ーイメージングおよび壊死ーイメージングのためならびに放射線診断および放射線療法において、造影剤を製造するための本発明による糖残基を有するペルフルオロアルキル含有金属錯体の使用でもある。本発明による化合物は、間質リンパ管造影法および特に静脈性リンパ管造影法における使用に卓越して適している。そのうえ、これらは、血管隙(Vasalarum)を描出するのにも(血液プール剤(blood-pool-agent s))利用されてもよい。

【0143】

本発明の対象は、少なくとも1つの生理学的に適合性の本発明による化合物を、場合により生薬において常用の添加剤と共に含有する薬剤学的薬剤でもある。

【0144】

本発明の化合物は、極めて良好な全身系の適合性および3つの連続したリンパ節位置中の高いリンパ節豊富化に傑出している(このことは特に静脈性リンパ管造影法にとって重要である)。故に、これらは、MRTーリンパ管造影法における使用に特に好適である。

【0145】

本発明による化合物は、脈管疾患の検出および位置確認にも卓越して適している、それというのも、これらの化合物は脈管内隙(Intravascularum)中への適用の際に、専らこの内隙中に分散するからである。本発明による化合物は、核スピン断層撮影法を用いて、血液が十分供給される組織を、血液が十分供給されない組織から区別すること、ひいては虚血を診断することが可能である。本発明による造影剤が使用される場合に、梗塞した組織もその貧血に基づき、周辺の健康な組織または虚血性組織から区別されうる。このことは、例えば、心筋梗塞を虚血と区別することが問題である場合に、特に重要である。

【0146】

これまで血液プール剤として使用された高分子化合物、例えばGd-DTPAーポリリシンに比べて、本発明による化合物は同様に、より高い T^1 ー緩和状態を示し、ひいてはNMRー撮像での信号の強さの上昇に傑出している。そのうえ、これらの化合物は、血管隙(Blutraum)中での延長された保持を有するので、これらは相対的に少ない用量(例えば $\leq 50 \mu\text{mol Gd/l}$ 体重の用量)でも適用されることができる。しかし、とりわけ、本発明による化合物は、素早くかつできる限り完全に体内から取り除かれる。

【0147】

さらに、本発明による化合物が高められた脈管透過性を有する領域中、例えば腫瘍中で豊富化することを示していた；これらは、組織の灌流に関する言明を可能にして、組織中の血液量を測定し、緩和時間若しくは血液の密度を選択的に短縮し、かつ血管の透過性を画像により描出する可能性を与える。そのような生理学的な情報は、細胞外造影剤、例えばGd-DTPA(Magnevist^(R))の使用により得られることはできない。これらの視点から、また、最新の撮像法での使用領域、核スピン断層撮影法およびコンピュータ断層撮影法：悪性腫瘍の特異的診断、細胞増殖抑制性、消炎性または血管拡張性の治

10

20

30

40

50

療での早期治療管理、より少なく灌流される領域の早期検出（例えば心筋において）、脈管疾患での血管造影法、および無菌性または感染性の炎症の検出および診断がもたらされる。

【0148】

本発明による薬剤学的薬剤の製造は、本来公知の方法で、本発明による錯化合物が一場合により生薬において常用の添加剤を添加しながら一水性媒体中に懸濁されるかまたは溶解され、かつ引き続いて懸濁液または溶液が場合により滅菌されることによって行われる。適した添加剤は、例えば生理学的に支障のない緩衝液（例えばトロメタミン）、錯化剤または弱い錯体の添加剤（例えばジエチレントリアミン五酢酸または本発明による金属錯体に相応するCa-錯体）または一必要な場合には一電解質、例えば塩化ナトリウムまたは一必要な場合には一酸化防止剤、例えばアスコルビン酸である。

10

【0149】

腸内投与若しくは非経口投与または他の目的のために、水または生理的食塩水中の本発明による薬剤の懸濁液または溶液が望ましい場合には、これらは、生薬において常用の1つまたはそれ以上の助剤〔例えばメチルセルロース、ラクトース、マンニトール〕および／または界面活性剤〔例えばレシチン類、Tween^(R)、Myrj^(R)〕および／または味覚矯正のための芳香物質〔例えば精油〕と混合される。

【0150】

原則として、本発明による薬剤学的薬剤を、錯体を単離せずに製造することも可能である。いずれにせよ、本発明による錯体が、実際には、錯化せずに有毒に作用する金属イオン

20

【0151】

このことは、例えば色指示薬、例えばキシレノールオレンジを用いて、製造方法の間のコントロール滴定により保証されることができる。故に、本発明は、錯化合物およびその塩の製造方法にも関する。後者の安全性としては、単離された錯体の精製のままである。

【0152】

本発明による薬剤の生体内適用の場合に、これらは、適した担持剤、例えば血清または生理的食塩水と共におよび他のタンパク質、例えばヒト血清アルブミン（HSA）と共に投与されてよい。

【0153】

本発明による薬剤は、通常、非経口的に、好ましくは静脈内に適用される。これらは、身体

30

の脈管または組織のどちらが検査されるべきであるかに応じて、脈管内または間質／皮内に適用されてもよい。

【0154】

本発明による薬剤学的薬剤は、好ましくは錯体0.1 μmol ~ 2 mol / lを含有し、かつ通例0.0001 ~ 5 mmol / kgの量で配量される。

【0155】

本発明による薬剤は、核スピン断層撮影法用の造影剤としての適性についていろいろな必要条件を満たす。例えば、経口適用または非経口適用後に、信号の強さの増強により核スピントモグラフを用いて得られた画像をその表現力において改善するのに卓越して適して

40

いる。さらに、これらは、身体にできるだけ僅少量の異物を負荷するのに必要である高い有効性、および検査の非観血的性質を維持するのに必要である良好な適合性を示す。

【0156】

本発明による薬剤の良好な水への溶解度および僅かな浸透圧重量モル濃度は、高濃縮溶液を製造すること、ひいては循環の体積負荷を許容しうる制限内で維持することおよび体液による希釈を相殺することを可能にする。さらに、本発明による薬剤は、試験管内だけで高い安定性を有するのではなく、生体内でも意外に高い安定性を有するので、錯体中に結合した一本来有毒の一イオンの遊離または交換は、新規の造影剤が完全に再び排泄される時間内で、極めてゆっくりに行われるに過ぎない。

【0157】

50

一般に、本発明による薬剤は、NMR-診断薬としての使用のために、 $0.0001 \sim 5 \text{ mmol/kg}$ 、好ましくは $0.005 \sim 0.5 \text{ mmol/kg}$ の量で配量される。

【0158】

さらに、本発明による錯化合物は、有利には、生体内-NMR-分光光学用の磁化率 (Susceptibility) -試薬としておよびシフト試薬として使用されることができる。

【0159】

本発明による薬剤は、その好都合な放射性およびそれらの薬剤中に含まれている錯化合物の良好な安定性に基づき、放射線診断薬としても適している。そのような使用および用量の詳細は、例えば“Radiotracers for Medical Applications”, CRC-Press, Boca Raton, Floridaに記載されている。

10

【0160】

本発明による化合物および薬剤は、陽電子放出性同位体、例えば ^{43}Sc 、 ^{44}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{55}Co 、 ^{68}Ga および ^{86}Y を使用するポジトロンエミッショントモグラフィにおいても使用されることができる (Heiss, W. D.; Phelps, M. E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983)。

【0161】

本発明による化合物は、意外なことに、血液脳関門を除いた領域中での悪性腫瘍および良性腫瘍を区別するのに適している。

20

【0162】

本発明による造影剤は、静脈内適用後に、高酸素症 (“急性毛細管孔 (akuter kapillärer Leoecher)”) および高酸素障害後の正常な内皮の完全性の回復を含めて) により引き起こされる、毛細管-完全性の変化の量的測定にも使用されることができる。

【0163】

組織学的検査は、局所の微小血管の過剰透過性を証明する。

【0164】

故に、本発明による造影剤は、異常な毛細管透過性を描出するのに使用されることができる。

30

【0165】

これらの造影剤は、これらが体内から完全に取り除かれ、ひいては良好に適合性であることにも傑出している。

【0166】

本発明による物質は、悪性腫瘍中に豊富化する (健康な組織中への拡散なし、しかし腫瘍脈管の高い浸透性) ので、これらは悪性腫瘍の放射線療法も支援することができる。これは、相応する診断学とは、使用される同位体の量および種類によってのみ異なる。目標は、その際、できるだけ僅かな飛程を有する高エネルギー短波長放射による腫瘍細胞の破壊である。このためには、錯体中に含まれている金属 (例えば鉄またはガドリニウム) と電離放射線 (例えばX線) とかまたは中性子線との相互作用が利用される。この効果により、金属錯体が存在する場所で (例えば腫瘍中で) の局所的放射線量は、著しく高められる。悪性組織中に同じ放射線量を発生させるために、そのような金属錯体の使用の際に健康な組織の放射線負荷がかなり低下されることができ、ひいては患者の負荷している副作用が回避されることができる。本発明による金属錯体-結合体は、故に、悪性腫瘍の放射線療法で (例えばメスバウアー効果の利用または中性子捕獲療法で) 放射線感受性物質としても適している。適した β -放出イオンは、例えば ^{46}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{48}Sc 、 ^{72}Ga 、 ^{73}Ga および ^{90}Y である。適した僅かな半減期を有している α -放出イオンは、例えば ^{211}Bi 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi および ^{214}Bi であり、その際、 ^{212}Bi

40

50

B i が好ましい。適した光子放出イオンおよび電子放出イオンは、 ^{157}Gd から中性子捕獲により得られうる ^{158}Gd である。

【0167】

本発明による薬剤を、R. L. Mills 他 (Nature 336 巻, (1988), 787 頁) により提案された放射線療法の変法において使用するつもりである場合には、中心イオンは、メスバウアー同位体、例えば ^{57}Fe または ^{151}Eu から誘導されなければならない。

【0168】

本発明による薬剤の生体内適用の場合に、これらの薬剤は、適した担持剤、例えば血清または生理的食塩水と共におよび他のタンパク質、例えばヒト血清アルブミンと共に投与されてよい。用量は、その際、細胞の障害の種類、利用される金属イオンおよび撮像法の種類に依存する。 10

【0169】

本発明による薬剤は、通常、非経口的に、好ましくは静脈内に適用される。これらは、身体脈管または身体組織のどちらが検査されるべきであるかに応じて、一既に論じたように一脈管内にかまたは間質／皮内に適用されることもできる。

【0170】

本発明による薬剤は、レントゲン造影剤として卓越して適しており、その際、特に、これらの薬剤を用いて、生化学的・薬理学的な検査におけるヨウ素含有造影剤から公知のアナフィラキシー様反応の徴候が検出され得ないことが強調されうる。これらは、より高い管電圧の範囲内での好都合な吸収性のために、デジタルサブトラクション技術にとって特に有益である。 20

【0171】

一般に、本発明による薬剤は、レントゲン造影剤としての使用のために、例えばメグルミン・ジアトリゾエートに類似して $0.1 \sim 5 \text{ mmol/kg}$ 、好ましくは $0.25 \sim 1 \text{ mmol/kg}$ の量で配量される。

【0172】

特に、本発明による化合物を用いて、細胞外造影剤よりもより高い血中濃度が達成される。これらは、静脈内適用後に脈管内隙中にのみ分散し、かつ故に細胞外造影剤に対して決定的な利点を有する。 30

【0173】

例 1

a) 2-N-トリフルオロアセチル-6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン
6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン 100.0 g (356.7 mmol)
を、トリフルオロ酢酸エチルエステル 1000 ml とエタノール 500 ml とから成る混合物中に溶解し、かつ室温で 24 時間に亘って攪拌した。これを蒸発させることで乾燥させ、残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化した。

【0174】

収率：無色結晶粉末 128.9 g (理論値の 96%)

融点：98.5°C 40

元素分析：

計算値：C 51.07 H 5.09 N 7.44 F 15.14

実測値：C 51.25 H 5.18 N 7.58 F 15.03

b) 2-N-トリフルオロアセチル-6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド テトラヒドロフラン 750 ml 中の例 1 a) からの標題化合物 125.0 g (332.0 mmol) および 1-ペルフルオロオクチルスルホニルピペラジン (DE19603033 にしたがって製造されたもの) 188.7 g (332.0 mmol) に、0°C で、EEDQ (2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-1-カルボン酸エチルエステル) 164.2 g (0.664 mmol) を添加し、かつ一晩に亘って室温で攪拌した。真空下で蒸発さ 50

せることによって乾燥させ、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：ジクロロメタン／メタノール＝２０：１）。

【０１７５】

収率：無色固体 ２８６．０ｇ（理論値の９３％）

融点：９２℃

元素分析：

計算値：C ３６．３０ H ２．８３ N ６．０５ F ４１．０５ S ３．４６

実測値：C ３６．１８ H ２．９４ N ５．９８ F ４０．８７ S ３．４０

c) ６－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－リシン－[１－（４－ペルフルオロオクチルスルホニル）－ピペラジン]－アミド

10

エタノール ２０００ｍｌ中の例１b)の標題化合物 ２８０．０ｇ（３０２．２ｍｏｌ）から成る溶液中において、アンモニアガスを０℃で１時間に亘って導入した。引き続いて０℃で４時間に亘って攪拌した。これを蒸発させることで乾燥させ、かつ残留物を水から攪拌分離した。固体を濾別し、５０℃で真空下で乾燥させた。

【０１７６】

収量：非晶質固体 ２４３．５ｇ（理論値の９７％）

元素分析：

計算値：C ３７．６０ H ３．２８ N ６．７５ F ３８．８９ S ３．８６

実測値：C ３７．５５ H ３．３３ N ６．６８ F ３８．７８ S ３．８１

d) ６－Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－２－Ｎ－[１－Ｏ－α－Ｄ－カルボニルメチル－（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－マンノピラノース）]－Ｌ－リシン－[１－（４－ペルフルオロオクチルスルホニル）－ピペラジン]－アミド

20

N，N－ジシクロヘキシルカルボジイミド ４１．２７ｇ（２００．０ｍｍｏｌ）を、ジメルホルミアミド ５００ｍｌ中に溶解された例１c)からの標題化合物 １００．０ｇ（１２０．４ｍｏｌ）、１－Ｏ－α－Ｄ－カルボキシメチル－２，３，４，６－テトラ－Ｏ－ベンジル－マンノピラノース ７２．１ｇ（１２０．４ｍｏｌ）およびN－ヒドロキシスクシンイミド １３．８６ｇ（１２０．４ｍｏｌ）から成る溶液に０℃で添加した。０℃で３時間に亘って攪拌し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿した尿素を濾別し、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥させ、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。

30

【０１７７】

（移動相：ジクロロメタン／エタノール＝２０：１）

収量：粘性の油 １３６．１ｇ（理論値の８７％）

元素分析：

計算値： C ５７．３２ H ４．８９ N ４．３１ F ２４．８６ S ２．４
７

実測値： C ５７．３８ H ５．０７ N ４．２２ F ２４．７８ S ２．３
９

e) ２－Ｎ－[１－Ｏ－α－Ｄ－カルボニルメチル－マンノピラノース]－Ｌ－リシン－

[（４－ペルフルオロオクチルスルホニル）－ピペラジン]－アミド

エタノール ２０００ｍｌ中に例１d)の標題化合物 １３０．０ｇ（１００．０ｍｍｏ
１）を溶解し、これにさらにパラジウム触媒（１０％Pd／C） １０．０ｇに添加した。室温で１２時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、かつこの濾液を真空下で蒸発させることで、乾燥させた。

40

【０１７８】

収量：無色固体 ９１．７ｇ（定量）

元素分析：

計算値： C ３４．０７ H ３．６３ N ６．１１ S ３．５０ F ３５．２
４

実測値： C ３３．９１ H ３．７２ N ６．０４ S ３．４０ F ３５．３
１

50

f) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキレートメチル)]-1, 4, 7-10-テトラアザシクロドデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド、Gd-錯体

例1 e) の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペン-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン Gd-錯体 34.35 g (54.55 mol) を、わずかな加熱下で、ジメチルスルホキシド 400 ml 中に溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を添加し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 3000 ml 中に装入し、かつ10分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続いてクロマトグラフィーによって精製した(RP-18 移動相: 水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

10

【0179】

収率: 75.9 g (理論値の91.0%) 無色固体

含水量: 8.6%

元素分析(無水物に対して):

計算値: C 35.34 H 4.09 N 8.24 S 2.10 F 21.1 20
2 Gd 10.28

実測値: C 35.28 H 4.15 N 8.19 S 2.15 F 21.03
Gd 10.14

例2

a) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-イル)]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]アミド Gd-錯体

例1 e) の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペン-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン Gd-錯体 34.35 g (54.55 mol) を、わずかな加熱下でジメチルスルホキシド 400 ml 中に溶解した。N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を10℃で添加し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 3000 ml 中に装入し、かつ10分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続きクロマトグラフィーによって精製した(PR-18 移動相: 水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

30

【0180】

収量: 無色固体 76.0 g (理論値の92.0%)

40

含水率: 6.88%

元素分析(無水物に対して):

計算値: C 34.90 H 3.93 N 8.32 S 2.21 F 21.3 3
3 Gd 10.38

実測値: C 34.81 H 4.02 N 8.27 S 2.09 F 21.2 2
2 Gd 10.19

例3

a) 2-[4-3-オキサプロピオン酸エチルエステル]-フェニル酢酸メチルエステル アセトン 2000 ml 中の4-ヒドロキシフェニル酢酸メチルエステル 200.0 g (1204.0 mmol)、炭酸ナトリウム 212.0 g (2000.0 mmol) に

50

、2-ブロム酢酸エチルエステル 233.8 g (1400.0 mmol) を添加し、かつ還流下で5時間に亘って還流させた。固体を濾別し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥させた。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相: n-ヘキサン/酢酸エチル = 15:1)。

【0181】

収量: 無色の油 288.5 g (理論値の95.0%)

元素分析:

計算値: C 61.90 H 6.39

実測値: C 61.75 H 6.51

b) 2-[4-(3-オキサプロピオン酸エチルエステル)]-フェニル-2-ブロム酢酸メチルエステル 10

三塩化炭素 2000 ml 中に溶解された例3a)の標題化合物 285.0 g (1130.0 mmol) に、N-ブロモスクシンイミド 201.0 g (1130.0 mmol) およびジベンゾイルペルオキシド 100.0 mg を添加し、かつ8時間に亘って還流した。氷浴中で冷却し、沈殿したスクシンイミドを濾別し、かつ真空下で濾液を蒸発させることによって乾燥させた。この残留物を、シリカゲル上で精製した (移動相: n-ヘキサン/アセトン = 15:1)。

【0182】

収量: 無色の粘性の油 359.2 g (理論値の96.0%)

元素分析:

計算値: C 47.28 H 4.57 Br 24.16

実測値: C 47.19 H 4.71 Br 24.05

c) 2-[4-(3-オキサプロピオン酸エチルエステル)]-フェニル-2-[1-(1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1-イル)]-酢酸メチルエステル

クロロホルム 6000 ml 中の1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン 603.0 g (3500.0 mmol) に、例3b)の標題化合物 350.0 g (1057.0 mmol) を添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。それぞれ3000 ml の水で、3回に亘って抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。この残留物をさらに精製することなく、すぐ次の反応に使用した (例3d)。

【0183】

収率: 448.0 g (定量的) 粘性の油

元素分析

計算値: C 59.70 H 8.11 N 13.26

実測値: C 59.58 H 8.20 N 13.18

d) 2-[4-(3-オキサプロピオン酸)]-フェニル-2-[1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-10-イル]-酢酸

例3c)の標題化合物 445.0 g (1053.0 mmol) およびクロロ酢酸 496.0 g (5270.0 mmol) を、水 4000 ml 中に溶解した。30%水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 に調整し、かつ70℃で8時間に亘って攪拌した。引き続いて、反応溶液の pH を、30%水酸化ナトリウム水溶液を混合することによって13に調整し、かつ30分に亘って還流させた。この溶液を、氷浴中で冷却し、かつ濃塩酸を添加することによって pH 1 にした。真空下での蒸発によって乾燥させた。この残留物をメタノール 4000 ml 中に入れ、かつ室温で1時間に亘って攪拌分離した。沈殿した食塩を濾別し、濾液を蒸発濃縮させることによって乾燥させ、かつ残留物を RP-18C 上で精製した (移動相: 水/エタノール/アセトニトリルからの勾配)。

【0184】

収量: 無色の固体 403.0 g (理論値の69.0%)

含水率: 10.2%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 51.98 H 6.18 N 10.10

実測値：C 51.80 H 6.31 N 10.01

e) 2-[4-(3-オキサプロピオン酸)]-フェニル-2-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-イル]-酢酸 Gd-錯体

水 2000 ml 中の例 3 d) の標題化合物 400 g (721.3 mmol) に、酸化ガドリニウム 130.73 g (360.65 mmol) を添加し、かつ 80 °C で 5 時間に亘って攪拌した。この溶液を濾別し、かつ濾液を凍結乾燥させた。

【0185】

収量：非晶質の固体 511 g (定量)

含水率：11.0%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 40.67 H 4.41 N 7.98 Gd 22.19

実測値：C 40.51 H 4.52 N 8.03 22.05

f) 6-N-[2-[4-(3-オキサプロピオニル)-フェニル]-2-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-イル]-酢酸]-2-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd-錯体 ナトリウム塩

例 1 e) の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および例 3 e) の標題化合物 38.66 g (54.55 mmol) を、わずかな加熱下で、ジメチルスルホキシド 400 ml 中で溶解させた。10 °C で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を添加し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続いてクロマトグラフィーによって精製した (RP-18; 移動相：水/エタノール/アセトニトリルからの勾配)。得られた生成物を、少量の水中で溶解し、かつ溶液の pH を水酸化ナトリウム水溶液を用いて 7.4 に調節した。引き続いて、生成物溶液を凍結乾燥させた。

【0186】

収量：無色の固体 79.1 g (理論値の 89%)

含水率：10.3%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 36.86 H 3.77 N 6.88 S 1.97 F 19.82 Gd 9.65

実測値：C 36.75 H 3.84 N 6.80 S 2.03 F 19.75 Gd 9.57

例 4

a) 6-N-[1, 4, 7-トリス(t-ブチルオキシカルボニルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-カルボニルメチル]-2-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

1, 4, 7-トリス(t-ブチルオキシカルボニルメチル)-10-カルボキシメチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン (WO 91/05762 によって製造された) 150.0 g (26.19 mmol)、例 1 e) からの標題化合物 24.0 g (26.19 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 3.01 g (26.19 mmol) を、ジメチルホルムアミド 150 ml 中に溶解し、かつ、0 °C で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.25 g (40.0 mmol) を添加した。これを室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿した尿素を濾別し、かつ真空下で濾液を蒸発することによ

10

20

30

40

50

って乾燥させた。この残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：ジクロロメタン／メタノール＝20：1）。

【0187】

収量：無色の固体 35.45 g（理論値の92.0%）

元素分析：

計算値：C 44.08 H 5.69 N 7.62 F 21.95 S 2.18

実測値：C 44.01 H 5.81 N 7.53 F 21.87 S 2.03

b) 6-N-[1, 4, 7-トリス（カルボキシレートメチル）]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-カルボニルメチル]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd-錯体 10

例4a)からの標題化合物 30.0 g（20.39 mmol）を、クロロホルム 50 ml中に溶解し、かつトリフルオロ酢酸 300 mlを添加した。これを室温で10分間に亘って攪拌した。これを真空下で蒸発することによって乾燥させ、かつ残留物を水300 ml中で溶解した。酸化ガドリニウム 3.69 g（10.19 mmol）を添加し、かつ80℃で5時間に亘って攪拌した。この溶液を真空下で蒸発させることによって乾燥させ、かつシリカゲル上で精製した（RP-18；移動相：水／エタノール／アセトニトリルから成る勾配）。

【0188】

収量：110 g（理論値の37.0%）無色かつ非晶質の固体物質 20

含水率：11.3%

元素分析（無水物で算定した）：

計算値：C 34.62 H 3.87 N 7.69 F 22.16 S 2.20 Gd 10.97

実測値：C 34.57 H 3.95 N 7.60 F 22.05 S 2.13 Gd 10.90

例5

a) 6-N-[3, 6, 9-トリス（カルボキシメチル）-3, 6, 9-トリアザウンデカンジオン酸-1-カルボキシ-11-オイル]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド 30

ジメチルホルムアミド100 ml／ピリジン30 ml中に溶解された、例1e)からの標題化合物 24.0 g（26.19 mmol）に、3-N-(2, 6-ジオキソモルホリノエチル)-6-N-(エトキシカルボニルメチル)-3, 6-ジアザオクタジオン酸 12.10 g（30.0 mmol）を添加し、かつ50℃で5時間に亘って攪拌した。これを、真空下で蒸発することによって乾燥させた。残留物を、水200 ml中に溶解し、かつ生じる溶液を20%水酸化ナトリウム水溶液を添加することによってpH13に調節した。これを、22℃で8時間に亘ってpH13で攪拌した。この溶液に濃塩酸を添加することによってpHを7.2にし、引き続いて真空下で蒸発濃縮することによって乾燥させた。残留物についてシリカゲルRP-18上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：水／エタノール／アセトニトリルから成る勾配）。 40

【0189】

収量：無色の固体 17.26 g（理論値の51.0%）

含水率：9.3%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 37.19 H 4.21 N 7.59 F 25.00 S 2.48

実測値：C 37.10 H 4.30 N 7.48 F 25.07 S 2.42

b) 6-N-[3, 6, 9-トリス（カルボキシレートメチル）-3, 6, 9-トリアザウンデカンジオン酸-1-カルボキシ-11-オイル]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチル 50

スルホニル)ーピペラジン]ーアミド Gd-錯体 ナトリウム塩
 水100ml中の例5a)からの標題化合物 10.0g (7.74mmol)に、酸化
 ガドリニウム 1.40g (3.87mmol)を添加し、かつ70℃で2時間に亘って
 攪拌した。この溶液を濾別した。濾液を2N水酸化ナトリウム溶液を用いてpH7.4に
 調整し、かつ凍結乾燥させた。

【0190】

収量：非晶質固体 11.36g (定量)

含水率：10.5%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 32.72 H 3.43 N 6.68 S 2.18 Gd 10.71 Na 1 10
 .57 F 22.00

実測値：C 32.65 H 3.51 N 6.71 S 2.08 Gd 10.61 Na 1
 .68 F 21.87

例6

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-[1,4,7-トリス(カルボキシレ
 ートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン]-10-(ペンタノイル
 -3アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-L-リシン-[1-(4-ペルフル
 オロオクチルスルホニル)ーピペラジン]ーアミド Gd錯体

例1c)の標題化合物 50.0g (60.20mmol)、N-ヒドロキシスクシンイ
 ミド 6.93g (60.20mmol)、塩化リチウム 5.09g (120.0mmol)および1,4,7-トリス[カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テ
 トラアザシクロドデカン-10-(ペンタノイル-3アザ-4-オキソ-5-メチル-5
 -イル) Gd錯体 37.91g (60.20mmol)を、わずかな加熱下で、ジメ
 チルスルホキシド 400ml中に溶解した。10℃で、N,N-ジシクロヘキシルカル
 ボジイミド 20.63g (100.0mmol)を添加し、引き続いて室温で一晩に亘
 って攪拌した。この溶液をアセトン3000ml中に入れ、10分間に亘って攪拌した。
 この沈殿した固体を濾別し、引き続いてクロマトグラフィーによって精製した(シリカゲ
 ルRP-18;移動相：水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

【0191】

収量：無色の固体 75.53g (理論値の87.0%)

含水率：10.1%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 37.38 H 3.84 N 8.74 S 2.22 F 22.39 Gd 10
 .90

実測値：C 37.39 H 4.02 N 8.70 S 2.16 F 22.29 Gd 10
 .75

b) 2-N-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1,4,7,10-
 テトラアザシクロドデカン-Gd-錯体、10-(ペンタノイル-3アザ-4-オキソ
 -5-メチル-5-イル)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル
)ーピペラジン]ーアミド

例1d)からの標題化合物 70.0g (48.53mmol)を、水500ml/エタ
 ノール100ml中に溶解し、その際、パラジウム触媒(10%Pd/C) 5.0gを
 混合し、かつ室温で、水素雰囲気下(1atm)で、もはや水素吸収が観察されなくなる
 まで水素化した。引き続いて、触媒を除去し、エタノールで徹底的に洗浄し(それぞれ7
 5mlで2回に亘って)、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥させた。この標題化
 合物は、強い粘性を有する無色の油として得られた。

【0192】

収量：63.5g (定量)

含水率：9.8%

元素分析(無水物に対して)：

30

40

50

計算値：C 37.48 H 3.84 N 8.74 S 2.22 F 22.39 Gd 10.90

実測値：C 37.39 H 4.03 N 8.65 S 2.20 F 22.31 Gd 10.78

c) 6-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)-2-N-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン Gd 錯体-10-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-L-リシン-[1-(4-ペンタフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 6 b) からの標題化合物 50.0 g (38.22 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 4.40 g (38.22 mmol)、塩化リチウム 3.39 g (80.0 mmol) および 1-O- α -D-カルボキシメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース 22.88 g (38.22 mmol) を、わずかな加熱下 (30~40℃) で、ジメチルスルホキシド 400 ml 中で溶解した。10℃で、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 10.32 g (50.0 mmol) を添加し、引き続いて、室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、10分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続いてクロマトグラフィーによって精製した (シリカゲル RP-18、移動相：水/エタノール/アセトニトリルからの勾配)

。

【0193】

収量：無色の固体 64.25 g (理論値の 89.0%) 無色の固体物質

含水率：10.9%

元素分析 (無水物に対して)：

計算値：C 46.42 H 4.54 N 6.67 S 1.70 F 17.10 Gd 8.33

実測値：C 46.36 H 4.71 N 6.60 S 1.61 F 17.19 Gd 8.21

d) 6-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)-2-N-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-1,4,8,10-テトラアザシクロデカン Gd-錯体-10-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 6 c) からの標題化合物 60.0 g (31.77 mmol) を、エタノール 500 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒 (10% Pd/C) 6.0 g と混合した。これを室温で水素雰囲気下で (1 atm)、水素吸収が観察されなくなるまで水素化した。引き続いて、触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に洗浄し (それぞれ 150 ml で 2 回に亘って)、かつ、真空下で蒸発させ乾燥状態にした。

【0194】

収量：無色の固体 48.55 g (定量)

含水率：3.9%

元素分析 (無水物に対して)：

計算値：C 35.37 H 4.02 N 8.25 S 2.10 F 21.13 Gd 10.29

実測値：C 35.28 H 4.13 N 8.17 S 2.03 F 21.05 Gd 10.20

例 7

a) 1,7-ビス-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン)

テトラヒドロフラン 300 ml 中の 1,7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-1,4

10

20

30

40

50

, 7, 10-テトラアザシクロドデカン 50.0 g (113.5 mmol) および 2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ酢酸 66.42 g (113.5 mmol) (DE19603033によって製造された)に、0℃で、EEDQ (2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-1-カルボン酸エチルエステル) 49.46 g (200.0 mmol)を添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発することによって乾燥させ、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相: ジクロロメタン/メタノール=20:1)。

【0195】

収量: 無色の固体 65.2 g (理論値の57%)

元素分析:

計算値: C 42.91 H 3.80 N 6.95 F 32.05 S 3.18

実測値: C 42.85 H 3.90 N 6.87 F 31.98 S 3.15

b) 1, 7-ビス-(ベンジルオキシ)-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-10-[1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

テトラヒドロフラン300 ml中の例7a)の標題化合物 60.0 g (59.53 mmol) および DE 19728954によって製造された1-O- α -D-カルボキシメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース 35.64 g (59.53 mmol)に、0℃で、EEDQ (2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-1-カルボン酸エチルエステル) 24.73 g (100 mmol)を添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥させ、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相: ジクロロメタン/メタノール=20:1)。

【0196】

収量: 無色の固体 76.6 g (理論値の81.0%)

元素分析:

計算値: C 54.44 H 4.70 N 4.41 F 20.33 S 2.02

実測値: C 54.37 H 4.81 N 4.35 F 20.27 S 1.96

c) 1-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-7-(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)-1, 4, 7, 10-テトラシクロドデカン

例7b)の標題化合物 70 g (44.07 mmol)を、エタノール800 ml中に溶解し、かつパラジウム触媒(10% Pd/C) 8 gを添加した。室温で水素化した。触媒を濾別し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。

【0197】

収量: 42.3 g (定量) 無色の固体

元素分析:

計算値: C 35.04 H 3.99 N 7.30 F 33.65 S 3.34

実測値: C 35.15 H 4.13 N 7.13 F 33.48 S 3.26

d) 1, 7-ビス-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-Gd-錯体-10-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-10-(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例7c)からの標題化合物 20 g (20.84 mmol)、塩化リチウム 5.09 g (120 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン Gd 錯体 37.78 g (60 mmol)を、わずかな加熱下で、ジメチルスルホキシド 400 ml中に溶解した。10℃で、EEDQ 29.67 g (

10

20

30

40

50

120 mmol) を添加し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続いてクロマトグラフィーによって精製した (シリカゲル RP-18 展開剤：水／エタノール／アセトニトリル)。

【0198】

収量：無色の固体 13.2 g (理論値の 29.0%)

含水率：11.8%

元素分析 (無水物に対して)：

計算値：C 36.31 H 4.34 N 9.62 S 1.47 F 14.79 Gd 14.41

実測値：C 36.24 H 4.27 N 9.58 S 1.51 F 14.85 Gd 14.25

例 8

a) 1, 7-ビス (ベンジルオキシカルボニル) -4- [2- (N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル) -アミノ] -アセチル-10- [ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル- [1, 4, 7, -トリス (カルボキシレートメチル) -Gd-錯体 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-イル] -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

例 7 a) の標題化合物 50.0 g (49.61 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 5.71 g (49.61 mmol)、塩化リチウム 4.24 g (100 mmol) および 1, 4, 7-トリス (カルボキシレートメチル) -10 (ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン Gd-錯体を、わずかな加熱下で、ジメチルスルホキシド 350 ml 中に溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 15.47 g (75 mmol) を添加し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 2000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続いてクロマトグラフィーによって精製した (シリカゲル RP-18、移動相：水／エタノール／アセトニトリルからの勾配)。

【0199】

収量：無色の固体物質 65.1 g (理論値の 81.0%)

含水率：7.9%

元素分析 (無水物に対して)：

計算値：C 40.79 H 4.11 N 8.65 S 1.98 F 19.94 Gd 9.72

実測値：C 40.71 H 4.20 N 8.58 S 2.03 F 19.87 Gd 9.68

b) 1- [2- (N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル) -アミノ] -アセチル-7- { -ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル- [トリス (カルボキシレートメチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-イル] -Gd-錯体} -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

例 8 a) からの標題化合物 60.0 g (37.05 mmol) を、エタノール 600 ml 中で溶解し、かつパラジウム触媒 (10% Pd/C) 6.0 g を添加した。室温で水素化をおこなった。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発濃縮させることで乾燥させた。

【0200】

収量：無色の固体 50.06 g (定量)

含水率：3.9%

元素分析 (無水物に対して)：

計算値：C 34.67 H 4.03 N 10.37 S 2.37 F 23.90 Gd 11.64

実測値：C 34.58 H 4.15 N 10.28 S 2.30 F 23.84 Gd 11.57

c) 1-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-4,10-ビス[1-O- α -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-7-{ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-10-イル]-Gd-錯体}-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

例 8 b) の標題化合物 40.0 g (29.60 mmol)、塩化リチウム 2.54 g (60.0 mmol) および 1-O- α -D-カルボキシメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース 44.9 g (75.0 mmol) を、わずかな加熱下で、ジメチルスルホキシド 300 ml 中に溶解した。10℃で、EEDQ 24.73 g (100.0 mmol) を添加し、引き続いて室温で一晩に亘って攪拌した。この溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、引き続いてカラムクロマトグラフィーによって精製した(シリカゲル RP-18 移動相：水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

【0201】

収量：無色の固体 31.98 g (理論値の 43.0%)

含水率：3.5%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 53.06 H 5.05 N 5.57 S 1.28 F 12.85 Gd 6.26

実測値：C 52.95 H 5.19 N 5.48 S 1.23 F 12.77 Gd 6.14

d) 1-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-4,10-ビス[1-O- α -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-7-{ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-10-イル]-Gd 錯体}-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン

例 8 c) の標題化合物 30.0 g (11.94 mmol) を、エタノール 300 ml / 水 30 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒(10% Pd/C) 4.0 g を添加した。室温で水素化し、触媒を濾別し、かつ真空下で蒸発させ乾燥状態にした。

【0202】

収量：無色の固体 21.39 g (定量)

含水率：3.4%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 36.87 H 4.39 N 7.82 S 1.79 F 18.03 Gd 8.78

実測値：C 36.80 H 4.50 N 7.85 S 1.68 F 17.91 Gd 8.70

例 9

a) 6-N-[3,6-ビス(カルボキシメチル)-オクタン-1,8-ジカルボン酸-1-カルボキシ-8-オイル]-2-N-(1-O- α -D-カルボキシメチル-マンノピラノース)-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

ジメチルホルムアミド 300 ml / ピリジン 100 ml 中に溶解された例 1 e) の標題化合物 27.5 g (30.0 mmol) に、エチレンジアミン-N, N, N', N'-テトラ酢酸二無水物 25.62 g (100.0 mmol) を添加し、かつ 50℃で 5 時間に亘って攪拌した。真空下で蒸発することによって乾燥状態にした。残留物を水 300

10

20

30

40

50

ml 中に溶解し、20%水酸化ナトリウム水溶液を添加することによって、pH 値を 10 に調節し、その後に塩基性生成物溶液を、濃塩酸を添加することによって pH 値を 3 にし、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル RP-18 上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：水／エタノール／アセトニトリルから成る勾配）。

【0203】

収量：無色の固体 18.22 g（理論値の 51.0%）

含水率：7.9%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 36.31 H 3.98 N 7.06 F 27.12 S 2.69

実測値：C 36.23 H 4.07 N 6.98 F 27.05 S 2.62

b) 6-N-[3, 6-ビス（カルボキシレートメチル）-オクタン-1, 8-ジカルボン酸-1-カルボキシレート-8-オイル-Mn-錯体 ナトリウム塩]-2-N-(1-O- α -D-カルボキシメチルマンノピラノース)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 9a) の標題化合物 10 g (8.397 mmol) を、水 200 ml 中に溶解した。炭酸マンガン(II) 965 mg (8.397 mmol) を添加し、かつ 60℃で 3 時間に亘って攪拌した。この溶液を、5%水酸化ナトリウム溶液で pH 7.4 に調整し、濾過し、引き続いて凍結乾燥させた。

【0204】

収量：無色の固体 10.52 g（理論値の 99.0%）

含水率：7.8%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 34.16 H 3.50 N 6.64 S 2.53 F 25.52 Mn 4.34 Na 1.82

実測値：C 34.06 H 3.61 N 6.58 S 2.47 F 25.47 Mn 4.30 Na 1.97

例 10

a) 1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- α , β -D-マンノピラノース

文献 [M. L. Wolfrom und A. Thompson in Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.) Academic Press, New York, Vol. II, 53, pp. 211-215, (1963)] で記載されたのと同様の方法で、 α , β -D-マンノピラノース 150 g (832.5 mmol) と、無水ピリジン 1500 ml および無水酢酸 1500 ml から成る混合物とを反応させ、後処理後に、上記に示された標題化合物 315 g (96.7%) が、粘性の無色の油の形で粗生成物として得られた。¹H-NMR 分光分析試験によって、このようにして得られた標題化合物は、 α -アノマーと β -アノマーとの比が 4:1 であることを測定することができた。上記標題化合物の α , β -アノマー分離は、以下の反応工程を実施することで省略される。

【0205】

元素分析：

計算値：C 49.21 H 5.68

実測値：C 49.12 H 5.78

b) 1-O- α -D-(5-エトキシカルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチルマンノピラノース

アリールグリコピラノシドの合成に関して記載した文献 [J. Conchie und G. A. Levvy in Methods in Carbohydrate Chemistry (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, 50

V o l . 1 1 , 9 0 , p p . 3 4 5 - 3 4 7 , (1 9 6 3)] と同様の方法で、 α , β - アノマー混合物として例 1 0 a) の標題化合物 1 5 6 . 2 g (4 0 0 m m o l) と、 β - ヒドロキシヘキサン酸エチルエステル 6 7 m l (4 0 0 m m o l) および塩化錫 - I V 6 0 . 8 m l (5 2 0 m m o l) を、全部で 1 , 2 - ジクロロエタン 6 0 0 m l 中で反応させることによって、カラムクロマトグラフィーでの精製 (溶離剤 : ヘキサン / 酢酸エチルエステル 2 : 1) の後に、前記標題化合物 1 0 0 . 0 5 g (理論値の 5 1 %) が無色の粘性の油として形成された。このようにして得られた標題化合物は $^1\text{H-NMR}$ - 分光分析試験によれば、前記標題化合物の精製された α - アノマーのみであった。

【 0 2 0 6 】

元素分析 :

計算値 : C 5 2 . 9 4 H 6 . 7 7

実測値 : C 5 2 . 8 0 H 6 . 7 8

c) 1 - O - α - D - (5 - カルボキシ) - ペンチル - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - マンノピラノース

ジオキサン 2 0 0 m l 中の例 1 0 b) の標題化合物 1 4 1 . 0 g (2 8 9 m m o l) の攪拌された懸濁液を、室温で、かつ同時に激しい攪拌下で、少量ずつ微粉碎された水酸化カリウム粉末 全部で 2 3 8 . 5 g (4 . 2 6 m o l) と混合させた。攪拌を容易にするために、反応混合物と一緒にさらにジオキサン 2 0 0 m l と混合し、このようにして得られた懸濁液を引き続き沸点まで加熱し、かつこの温度で、全部で 3 7 2 m l (3 . 1 2 8 m o l) の臭化ベンジルを 2 時間に亘って滴加し混合した。1 1 0 $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間に亘って、引き続いて室温で 1 2 時間に亘っての反応時間の後に、反応混合物を後処理の目的で、全部で 2 . 5 l の氷水中にゆっくりと注ぎ入れ、引き続いて水相を、完全にジエチルエーテルで抽出した。このようにして得られたエーテル相の洗浄後、引き続いての硫酸ナトリウム上での乾燥の後に塩を吸引除去し、かつジエチルエーテルを真空下で除去した。引き続いて過剰量の臭化ベンジルを、油圧ポンプ中で定量的に、油浴温度 1 8 0 $^{\circ}\text{C}$ で、反応混合物から留去した。このようにして得られた樹脂状の油状残留物を、シリカゲル上で溶離剤としての酢酸エチルエステル / ヘキサン (1 : 1 0) を使用することによって精製した。

【 0 2 0 7 】

収量 : 無色かつ極度に粘性の油の形での前記標題化合物 1 7 2 . 2 g (理論値の 9 1 . 0 %)

元素分析 :

計算値 : C 7 5 . 6 8 H 7 . 1 6

実測値 : C 7 5 . 7 9 H 7 . 0 4

d) 6 - N - ベンジルオキシカルボニル - 2 - N - [1 - O - α - D - (5 - カルボニル) - ペンチル - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O - ベンジル - マンノピラノース] - L - リシン - [1 - (4 - ペルフルオロオクチルスルホニル) - ピペラジン] - アミド

例 1 0 c) で製造されたカルボン酸 1 0 0 . 0 g (1 3 4 . 0 m m o l) および N - ヒドロキシスクシンイミド 3 2 . 4 g (2 8 1 . 4 m m o l) を、ジメチルホルムアミド 5 0 0 m l 中で溶解し、かつ 0 $^{\circ}\text{C}$ で、全部で 5 8 . 0 g (2 8 1 . 4 m m o l) の N , N ' - ジシクロヘキシルカルボジイミドと少量ずつ混合し、かつこの温度で 3 時間に亘ってさらに攪拌した。このようにして製造した活性エステル溶液に、ジメチルホルムアミド 3 0 0 m l 中に溶解した 0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却された、例 1 c) からの標題化合物 1 1 1 . 3 g (1 3 4 . 0 m m o l) の溶液を滴加し、かつ 0 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間に亘って、かつ室温で 1 2 時間に亘って攪拌した。後処理のために、沈殿したジシクロヘキシル尿素を留去し、引き続いて溶剤を乾燥させた。このようにして得られた残留物についてその後にシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相 : ジクロロメタン / エタノール 2 0 : 1 ; クロマトグラフィーを、エタノール割合の連続的な増加を含む溶剤勾配を使用しておこなった) 。

【 0 2 0 8 】

収量：無色かつ強い粘性を有する油の形での標題化合物 132.5 g (理論値の67.4%)

元素分析：

計算値：C 54.02 H 4.88 N 3.82 F 22.01 S 2.19

実測値：C 53.87 H 4.85 N 4.02 F 22.55 S 2.06

e) 2-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)ペンチルーマンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド
エタノール800ml中で、10d)で製造された化合物 120.0 g (81.77 mmol)を溶解し、パールマン触媒(Pearlman's catalyst)(Pd 20%、C) 4.5 gを混合し、かつ室温で水素雰囲気下(1 atm)で、水素吸収が
もはや観察されなくなるまで水素化した(約8時間)。触媒を吸収除去し、エタノールで
徹底的に洗浄し(約200ml)、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。
標題化合物は、強い粘性の無色の油として得られた。

10

【0209】

収量：78.5 g (理論値の98.7%)

元素分析：

計算値：C 37.04 H 4.25 N 5.76 F 33.20 S 3.30

実測値：C 36.96 H 4.85 N 5.41 F 34.13 S 3.22

f) 2-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)ペンチルーマンノピラノース]-6-N-[1,4,7-トリス-(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド
Gd-錯体 DE19728954C1において例31h)として記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリ酢酸のGd-錯体である、99.8 g (158.4 mmol) (例10e)で使用されたアミノ成分に対して2.2モル等量)および塩化リチウム無水物 6.7 g (158.4 mmol)を、40℃で、無水ジメチルスルホキシド800ml中で攪拌しながら溶解させた。この温度で、引き続いて、無水ジメチルスルホキシド250ml中に溶解した全部で18.2 g (158.4 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミド、および例10e)の標題化合物 70.0 g (71.96 mmol)と混合した。室温に冷却した後に、反応溶液を、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 32.7 g (158.4 mmol)と一緒に混合し、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液を、引き続いて十分なアセトンで、前記に示された標題化合物が完全に沈殿するまで混合し、沈殿を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつこの濾液をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カットオフ：3000 Da)上で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。引き続いてこの濃縮物を凍結乾燥させた。

20

30

【0210】

収量：無色の凍結乾燥物として93.0 g (理論値の81.6%)

含水率(Karl-Fischer)：9.53%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 37.15 H 4.39 N 7.96 F 20.38 S 2.02 Gd 9.92

実測値：C 36.92 H 4.50 N 7.68 F 19.77 S 1.91 Gd 10.08

例11

a) 2-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)ペンチルーマンノピラノース]-6-N-{2-[4-(3-オキサプロピオニル)-フェニル]-2-[1,4,7-トリス-(カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-10-イル]-酢酸}-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペ

40

50

ラジン]ーアミド Gd 錯体 ナトリウム塩 無水ジメチルスルホキシド 15 ml 中の例 3 e) の標題化合物 5.0 g (9.06 mmol) の攪拌された懸濁液を、70℃で、塩化リチウム 0.68 g (15.9 mmol) と一緒に混合した。70℃で30分に亘っての攪拌の後に、現時点で透明な反応溶液を少量ずつ、全部で1.83 g (15.9 mmol) のN-ヒドロキシスクシンイミドと一緒に混合し、かつ反応混合物をさらに1時間に亘ってこの温度で維持した。0℃に冷却した後に、ジシクロヘキシルカルボジイミド 4.52 g (23.85 mmol) と混合し、かつこの反応溶液をさらに0℃で1時間に亘って、その後に22℃で12時間に亘って攪拌した。このようにして得られた例 3 e) の標題化合物であるN-ヒドロキシスクシンイミドエステルの反応溶液に、22℃で、無水ジメチルスルホキシド 15 ml 中の例 10 e) の標題化合物 4.0 g (4.12 mmol) の溶液を滴加し、かつさらに12時間に亘って室温でさらに攪拌した。後処理のために、この反応溶液を22℃で、アセトン900 ml 中に滴加し、その際、標題化合物が無色の沈殿物として沈殿した。この沈殿物を吸引除去し、蒸留水200 ml 中に溶解し、引き続いて1モルの水酸化ナトリウムを用いて、この溶液のpH値を正確に7.2に調整した。このようにして得られた水性生成物溶液を、YM3ー限外濾過膜 (AMICON^(R) ; カットオフ: 3000 Da) 上で、脱塩および低分子量成分の除去のために3回に亘って限外濾過した。このようにして得られた残留物をその後に凍結乾燥した。

10

【0211】

収量: 含水率 7.38%を有する無色の凍結乾燥物 6.33 g (使用されたアミノ成分に対して理論値の92.4%)

20

元素分析 (無水物に対して):

計算値: C 38.48 H 4.13 N 6.65 F 19.16 S 1.90 Gd 9.33 Na 1.36

実測値: C 39.52 H 4.12 N 6.67 F 19.70 S 1.89 Gd 9.30 Na 1.41

例 12

a) 3, 5-ビス-ベンジルオキシカルボニルアミノ-安息香酸-N-(3-オキサ-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデシル)ーアミド 乾燥テトラヒドロフラン 125 ml および乾燥ジオキサン 125 ml からなる溶剤混合物中に、3, 5-ビス-ベンジルオキシカルボニルアミノ-安息香酸 (次の文献にしたがって合成されたもの: Skulnick, Harvey I. Johnson, Paul D.; Aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D.; ら.; J. Med. Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164) 20 g (47.5 mmol) およびトリエチルアミン 4.78 g (47.5 mmol) を溶解した。-15℃に冷却した後に、乾燥テトラヒドロフラン 30 ml 中のイソブチルクロロホルメート 6.56 g (48 mmol) の溶液を、ゆっくりと攪拌下で滴加し、その際、内部温度は-10℃を下廻るように維持した。-15℃で15分に亘っての反応時間の後に、これに-20℃で、乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 中の1-アミノ-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-3オキサ-ペルフルオロトリデカン 58.6 g (47.5 mmol) の溶液を滴加した。-15℃で1時間に亘って、さらに室温で2時間に亘っての反応時間の後に、この反応溶液を真空下で蒸発濃縮し乾燥状態にした。存在する残留物を、酢酸エステル 300 ml 中に装入し、かつそれぞれ飽和炭酸水素ナトリウム溶液 200 ml で2回に亘って、さらには水 300 ml で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルエステルを真空下で除去した。存在する油状残留物を、シリカゲル上で、ジクロロメタン/ヘキサン/2-プロパノール (10:5:1) を溶離剤として用いて精製した。

30

40

【0212】

収量: 無色の油としての標題化合物 36.2 g (理論値の82.5%)

元素分析:

50

計算値：C 46.82 H 3.27 N 4.55 F 34.97

実測値：C 47.21 H 3.31 N 4.61 F 34.48

b) 3, 5-ジアミノ安息香酸-N-(3-オキサー-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデシル)-アミド

エタノール 300 ml 中に、12a) で製造されたアミド 30.0 g (32.4 mmol) を溶解し、かつパールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.2 g を混合した。水素吸収がもはや観察されなくなるまで、水素雰囲気下で (1 atm) 室温で水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に後洗浄し (約 300 ml)、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。標題化合物が、強い粘性の黄色がかった油として得られた。

10

【0213】

収量：20.12 g (理論値の 94.8%)

元素分析：

計算値：C 36.66 H 2.77 N 6.41 F 49.28

実測値：C 36.07 H 2.87 N 6.23 F 49.43

c) 3-N-[-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーマンノピラノース)-5-アミノ安息香酸-N-(3-オキサー-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデシル)-アミド

1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4-テトラ-O-ベンジルー α -D-マンノピラノシド [DE 19728954 C1 に記載されたように製造した] 10.95 g (18.30 mmol) を、ジメチルホルムアミド 150 ml 中に溶解し、かつ、全部で 2.09 g (18.3 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドと混合した。0℃で冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド 3.78 g (18.3 mmol) を添加した。0℃で1時間に亘って、引き続いて室温で4時間に亘って攪拌した。0℃に濃縮した後に、ジメチルホルムアミド 350 ml 中に例 12b) で記載されたジアミノ化合物 24.0 g (36.6 mmol、装入されたカルボン酸に対して2モル等量) から成る溶液を、3時間に亘って滴加した。引き続いて、さらに0℃で1時間に亘って、その後に、室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にし、かつ残留物を、酢酸エチルエステル 300 ml 中に入れた。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液をそれぞれ 100 ml の 5% 水性ソーダ溶液で2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発濃縮させることによって乾燥させた。残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 13:1)。標題化合物 16.8 g (使用されたカルボン酸に対して理論値の 74.3%) が無色の油の形で得られた。ヘキサン/イソプロパノール 5:1 に対する溶離剤組成物の極性を高めることによって、引き続いてクロマトグラフィー画分中に、全部で 10.15 g の未反応のジアミノ化合物 12b) を回収し、この場合、これはさらに前記に示された反応工程において再度反応させることができる。

20

30

【0214】

元素分析：

計算値：C 54.42 H 4.40 N 3.40 F 26.13

実測値：C 54.32 H 4.49 N 3.48 F 25.94

d) 3-N-[-(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)]-5-アミノ安息香酸-N-(3-オキサー-1H, 1H, 2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデシル)-アミド

例 12b) で記載された標題化合物を合成するための方法と同様の方法で、例 12c) からの標題化合物 12.0 g (9.70 mmol) の水素化分解を、エタノール/水 (9:1) 混合物中で、パールマン触媒 (Pd 20%、C) 0.5 g を用いておこない、後処理の後に、前記に示された標題化合物 8.08 g (理論値の 96.7%) が黄色がかった粘性の油として得られた。

40

【0215】

50

元素分析：

計算値：C 37.64 H 3.28 N 4.88 F 37.49

実測値：C 37.32 H 3.17 N 4.97 F 37.55

e) 3-N-(1-O- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)-5-N-{2-[4-(3-オキサピロピオニル)-フェニル]-2-[1,4,7-トリス-(カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-10-イル]-酢酸}-安息香酸-N-(3-オキサ-1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-ペルフルオロトリデシル)-アミド Gd-錯体 ナトリウム塩

例3e)で記載されたGd-錯体 13.6g (19.2mmol; 例12d)からの使用されたアミノ成分に対して2.2モル等量)および塩化リチウム無水物 0.81g (19.2mmol)を、40℃でジメチルスルホキシド無水物 100ml中に、攪拌下で溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 50ml中に溶解された、全部で2.2g (19.2mmol) N-ヒドロキシスクシンイミドおよび例12d)の標題化合物 7.5g (8.7mmol)を混合した。室温で冷却した後に、この反応溶液を、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.96g (19.2mmol)と混合させ、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液を引き続いて、前記に示された標題化合物が完全に沈殿するまで、十分なアセトンと混合させ、沈殿物を攪拌除去し、水中に装入し、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3 限外濾過膜(カットオフ 3000Da)で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。引き続いてこの残留物を凍結乾燥させた。

【0216】

収量：無色の凍結乾燥物 11.51g (理論値の84.5%)

含水率(Karl-Fischer)：6.77%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 40.05 H 3.94 N 6.29 F 20.71 Gd 10.08 Na 1.47

実測値：C 39.98 H 4.00 N 6.31 F 20.73 Gd 10.11 Na 1.42

例13

a) 3,5-ビス-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-1-{N-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]}-ベンズアミド

乾燥テトラヒドロフラン 60mlおよび乾燥ジオキサン 70mlから成る溶剤混合物中で、3,5-ビスベンジルオキシカルボニルアミノ-安息香酸(次の文献によるもの：Schulnick, Harvey I.; Johnson, Paul D.; aristoff, Paul A.; Morris, Jeanette K.; Lovasz, Kristine D. et al.; J. Med. Chem.; 40; 7; 1997; 1149-1164) 10g (23.74mmol)およびトリエチルアミン 2.39g (23.75mmol)を溶解した。-15℃に冷却した後に、これに乾燥テトラヒドロフラン 20ml中のイソブチルクロロホルメート 3.28g (24mmol)の溶液を、攪拌しながら滴加し、その際、内部温度は-10℃を上廻ることはなかった。-15℃で15分に亘っての反応時間の後に、これに、-20℃で、乾燥テトラヒドロフラン 50ml中のペルフルオロオクチルスルホニルピペラジン 23.0g (23.75mmol)およびトリエチルアミン 2.39g (23.75mmol)の溶液を滴加した。-15℃で1時間に亘って、さらには室温で2時間に亘っての反応時間の後に、反応溶液を真空下で蒸発濃縮させることによって乾燥状態にした。存在する残留物を、酢酸エチルエステル 200ml中に入れ、かつそれぞれ100mlの飽和炭酸水素ナトリウムで2回に亘って、さらには300mlの水で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルエステルを真空下で除去した。残っている油状の残留物をシリカゲル上で、溶離剤としてジクロロメタン/ヘキサン/2-プロパノール(15:5:1)を用いて精製した。

【0217】

収量：無色の油としての標題化合物 18.35 g (理論値の79.6%)

元素分析：

計算値：C 43.31 H 2.80 N 5.77 F 33.27 S 3.30

実測値：C 43.21 H 2.75 N 5.61 F 33.38 S 3.22

b) 3, 5-ジアミノ-1-{N-[1-(4-ペルフルオロオクチル)-ピペラジン]}-ベンズアミド

エタノール100ml中で、13a)で製造されたアミド 9.70 g (10.0 mmol)を溶解し、かつ、パールマン触媒 (Pd 20%, C) 0.4 gを混合した。水素吸収が観察されなくなるまで、室温で水素雰囲気下 (1 atm) で水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に後洗浄し (約150 ml) および真空下で蒸発濃縮させることによって乾燥状態にした。標題化合物は、強い粘性の黄色がかった油として得られた。

【0218】

収量：6.9 g (理論値の98.2%)

元素分析：

計算値：C 32.49 H 2.15 N 7.98 F 45.98 S 4.56

実測値：C 32.56 H 2.17 N 8.09 F 45.63 S 4.61

c) 5-アミノ-3-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)-安息香酸-N-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4, -テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド [DE 19728954 C1で記載のようにして製造した] 5.48 g (9.15 mmol)を、ジメチルホルムアミド 100 ml中に溶解し、かつ、全部で1.04 g (9.15 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミドと混合した。0℃に冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド 1.89 g (9.15 mmol)を添加した。0℃で1時間に亘って、引き続いて室温で4時間に亘って攪拌した。再度0℃に冷却した後、3時間以内に、ジメチルホルムアミド 250 ml中に溶解された、例13b)で記載されたジアミノ化合物 12.85 g (18.30 mmol、使用されたカルボン酸に対して2モル等量)から成る溶液をこれにゆっくりと3時間に亘って滴加した。引き続いて、さらに0℃で1時間に亘って、その後に、室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にし、かつ残留物を、酢酸エチルエステル 100 ml中に装入した。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液をそれぞれ100 mlの5%水性ソーダ溶液で2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 13:1)。標題化合物 8.14 g (使用されたカルボン酸に対して理論値の69.4%)が、無色の油の形で得られた。クロマトグラフィー中で6:1の溶離剤組成物 (n-ヘキサン/イソプロパノール)の極性を高めることによって、引き続いてのクロマトグラフィー画分中でさらに全部で4.36 gの未反応のジアミノ化合物13b)を回収し、この場合、これは、前記に挙げられた反応工程中で再度反応させることができる。

【0219】

元素分析：

計算値：C 51.49 H 4.01 N 4.37 F 25.17 S 2.50

実測値：C 51.60 H 4.19 N 4.28 F 25.14 S 2.44

d) 5-アミノ-3-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)-安息香酸-N-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例13b)で記載された標題化合物の合成と同様の方法で、例13c)からの標題化合物 6.4 g (5.0 mmol)の水素化を、パールマン触媒 (Pd 20%, C)を用いて、エタノール/水 (8:1)混合物中で行い、後処理後に、前記に示された標題化合物

4. 43 g (理論値の96.2%)が、黄色がかった粘性の油の形で得られた。

【0220】

元素分析：

計算値：C 35.15 H 2.95 N 6.07 F 35.01 S 3.48

実測値：C 35.32 H 3.02 N 5.89 F 35.05 S 3.58

e) 3-N-(1-O- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)-5-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシラートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン]-安息香酸-N-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd-錯体 DE19728954C1中例31h)で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリ酢酸のGd-錯体 5.54 g (8.8 mmol; 例13d)で使用されたアミノ成分に対して2.2モル等量)および塩化リチウム無水物 0.37 g (8.8 mmol)を、40℃で、ジメチルスルホキシド無水物 60 ml中で、攪拌しながら溶解させ、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 40 ml中に溶解された全部で1.01 g (8.8 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミドおよび例13d)の標題化合物 3.7 g (4.0 mmol)と一緒に混合させた。室温に冷却した後に、この反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.82 g (8.8 mmol)と混合し、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。この得られた懸濁液を、引き続いて、前記に示された標題化合物が完全に沈殿するまで、十分なアセトンを混合し、沈殿物を除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3 限外濾過膜(カットオフ 3000 Da)上で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。引き続いて残留物を凍結乾燥させた。

【0221】

収量：無色の凍結乾燥物 5.36 g (理論値の87.4%)

含水率(Karl-Fischer)：6.77%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 36.01 H 3.61 N 8.22 F 21.05 Gd 10.25 S 2.09

実測値：C 35.87 H 3.70 N 8.22 F 20.91 Gd 10.18 S 2.16

例14

a) 1, 4, 7-トリアザヘプタン-1, 7-ビス-(2-N-トリフルオロアセチル-6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン)-ジアミド

例1a)で製造されたカルボン酸 100 g (107.9 mmol)およびN-ヒドロキシスクシンイミド 26.1 g (226.59 mmol)を、ジメチルホルムアミド 500 ml中に溶解し、かつ0℃で、全部で46.7 g (226.59 mmol)のN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを少量ずつ混合し、かつ、この温度で3時間に亘って攪拌した。このようにして得られた活性化された溶液に、ジメチルホルムアミド 60 ml中に溶解されたジエチレントリアミン 5.57 g (53.95 mmol)の0℃に冷却された溶液を滴加し、かつ0℃で2時間に亘って、さらに室温で12時間に亘って攪拌した。後処理のために、沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、引き続いて溶剤を蒸留し乾燥物にした。このようにして得られた残留物を引き続いてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：ジクロロメタン/エタノール 15:1; クロマトグラフィーは、エタノールの割合の連続的な増加を含む溶剤勾配を用いておこなった)。

【0222】

収量：無色の強い粘性を有する油としての標題化合物 26.0 g (使用されたアミン成分に対して理論値の58.8%)

元素分析：

計算値：C 52.74 H 5.78 N 11.96 F 13.90

実測値：C 52.66 H 5.89 N 11.88 F 14.02

b) 1, 4, 7-トリアザヘプタン-1, 7-ビス-(2-N-トリフルオアセチル-6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン)-ジアミド-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル テトラヒドロフラン 150 ml およびクロロホルム 15 ml から成る混合物中に溶解された、14 a) で製造されたジアミド 20 g (24.4 mmol) から成る溶液中に、0℃で、窒素雰囲気下で、テトラヒドロフラン 50 ml 中に溶解された2-[N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ酢酸 (DE 19603033によって製造されたもの) 16.18 g (27.0 mmol) を添加した。引き続いて、0℃で、全部で18.0 g (36.6 mmol) の EEDQ [2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン] を少量ずつ添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌させ、引き続いて真空下で蒸発濃縮させた。残留する油について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 15:1)。標題化合物 24.74 g (使用された第2アミンに対して理論値の72.4%) が、無色の油の形で得られた。

【0223】

元素分析：

計算値：C 42.01 H 3.96 F 31.19 N 8.00 S 2.29

実測値：C 41.92 H 4.07 F 31.22 N 7.87 S 2.34

c) 1, 7-ビス-(6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン)-ジアミド-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-1, 4, 7-トリアザヘプタン

エタノール 100 ml 中に、例 14 b) で製造された標題化合物 22.0 g (15.7 mmol) を溶解し、かつこの溶液中に0℃で40分に亘ってアンモニアガスを装入した。引き続いて、0℃でさらに4時間に亘って、さらに室温で3時間に亘って攪拌し、かつ真空下で、40℃の浴温度で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。存在する油状残留物を、溶離剤としてジクロロメタン/ヘキサン/2-プロパノール(20:10:1)を使用することで、シリカゲル上で精製した。

【0224】

収量：無色であり強い粘性を有する油としての前記に挙げられた標題化合物 12.92 g (理論値の98.4%)

元素分析：

計算値：C 44.22 H 4.64 N 9.38 S 2.68 F 27.03

実測値：C 44.31 H 4.72 N 9.30 S 2.74 F 26.99

d) 1, 7-ビス-[6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)-L-リシン]-ジアミド-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-1, 4, 7-トリアザヘプタン
1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4-テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド [DE 19728954 C1として記載のように製造したもの] 5.47 g (9.15 mmol) を、ジメチルホルムアミド 80 ml 中に溶解し、かつ全部で1.05 g (9.15 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドと一緒に混合した。0℃に冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド 1.9 g (9.15 mmol) を添加した。これを、0℃で1時間に亘って、かつ室温で4時間に亘って攪拌した。0℃に冷却し、例 14 c) に記載されており、かつジメチルホルムアミド 50 ml 中に溶解された、アミノ化合物 7.65 g (9.15 mmol) から成る溶液を、ゆっくりと3時間の範囲内で滴加した。その後、0℃でさらに1時間に亘って、その後室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にし、かつ残留物を酢酸エチル 100 ml 中に入れた。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液をそれぞれ5%のソーダ水溶液 50 ml で2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発濃縮させることによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフ

ィーをおこなった（移動相：n-ヘキサン／イソプロパノール 20：1）。標題化合物 17.01 g（使用されたカルボン酸に対して理論値の78.9%）が、無色の油の形で得られた。

【0225】

元素分析：

計算値：C 59.13 H 5.43 N 4.76 F 13.71 S 1.36

実測値：C 59.22 H 5.39 N 4.85 F 13.70 S 1.40

e) 1, 7-ビス-[2-N-(1-O- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)-L-リシン]-ジアミド-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-1, 4, 7-トリアザヘプタン

例14d)で製造されたアミド 15.0 g (6.36 mmol)を、エタノール150 ml中に溶解し、かつこれをパールマン触媒(Pd 20%、C) 0.5 gと一緒に混合した。室温で、水素雰囲気(1 atm)下で、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、徹底的にエタノールで再度洗浄し(約100 ml)、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。標題化合物が強い粘性の黄色がかった油として得られた。

【0226】

収量：8.54 g (理論値の97.2%)

元素分析：

計算値：C 39.13 H 5.04 N 8.11 F 23.38 S 2.32 実測値：C 39.07 H 4.98 N 8.18 F 23.40 S 2.30

f) 1, 7-ビス-[2-N-(1-O- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)-6-N-[1, 4, 7, -トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン]-L-リシン]-ジアミド-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-1, 4, 7-トリアザヘプタン ジガドリウム錯体 ジメチルスルホキシド無水物 75 ml中のDE19728954の例31h)で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸のGd錯体 5.7 g (9.06 mmol)の攪拌された懸濁液を、70℃で塩化リチウム 0.68 g (15.9 mmol)と混合した。70℃で30分に亘っての攪拌の後に、現時点で透明な反応溶液を、少量ずつ全部で1.83 g (15.9 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミドと混合させ、かつ反応混合物をこの温度でさらに1時間に亘って維持した。0℃に冷却した後に、これをジシクロヘキシルカルボジイミド 4.52 g (23.85 mmol)と一緒に混合し、かつ反応溶液をさらに1時間に亘って0℃に攪拌し、引き続いて22℃で12時間に亘って攪拌した。このようにして得られた10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸 Gd錯体のN-ヒドロキシスクシンイミドエステルの反応溶液を、ここで22℃でジメチルスルホキシド無水物15 ml中の例14e)の標題化合物 2.84 g (2.06 mmol)の溶液で滴加し、かつさらに室温で12時間に亘って攪拌した。後処理のために、反応溶液を、22℃でアセトン500 ml中に滴加し、これによって標題化合物が無色沈殿物として沈殿した。この沈殿物を吸引除去し、蒸留水 200 ml中に溶解し、かつ、YM-3-限外濾過膜(AMICON^(R)：カットオフ：3000 Da)で3回に亘って、脱塩および低分子量成分を分離する目的で限外濾過した。このようにして得られた残留物を凍結乾燥させた。

【0227】

収量：含水率 8.98%を有する無色の凍結乾燥物として4.80 g (使用されたアミン成分に対して理論値の89.6%)

元素分析(無水物に対して)

計算値：C 38.28 H 4.84 N 9.68 F 12.40 S 1.23 Gd 12

. 07

実測値：C 38.20 H 4.91 N 9.77 F 12.45 S 1.19 Gd 12.10

例 15

a) 1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-{3-オキサーペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5 [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

テトラヒドロフラン 150 ml 中に溶解された、例 15 e) の標題化合物 16.56 g (24.4 mmol) を、0℃で、窒素雰囲気下で、テトラヒドロフラン 150 ml およびクロロホルム 15 ml から成る混合物中に溶解された 1, 7-ビス[ベンジルオキシカルボニル]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン 10.75 g (24.4 mmol) の溶液に添加した。その後に、全部で 18.0 g (36.6 mmol) の EEDQ [2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン] を、少量ずつ 0℃で添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌し、その後に真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。残留する油について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 12:1)。モノアミド 17.22 g (使用された第 2 アミンに対して理論値の 64.3%) およびジアミド 3.8 g (理論値の 8.8%) を副生成物として得た。標題化合物は無色の油の形で単離された。

【0228】

元素分析：

計算値：C 43.41 H 3.92 F 29.18 N 7.59 S 2.60

実測値：C 43.52 H 4.07 F 29.24 N 7.67 S 2.55

b) 1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-{3-オキサーペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-10-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例 10 c) で製造されたカルボン酸 10.0 g (13.4 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 3.24 g (28.1 mmol) を、ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解し、かつ 0℃で全部で 5.8 g (28.1 mmol) の N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドと少量ずつ混合し、かつこの温度で 3 時間に亘って攪拌した。ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解された例 15 a) の標題化合物 14.83 g (13.4 mmol) の 0℃に冷却された溶液を、このようにして製造された活性エステル溶液に滴加し、かつ 0℃で 2 時間に亘って、かつ室温で 12 時間に亘って攪拌した。後処理のために、沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ溶剤を乾燥状態が達成されるまで吸引した。その後に、このようにして得られた残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：ジクロロメタン/酢酸エチル 20:1; クロマトグラフィーを、酢酸エチルの割合の連続的な増加を有する溶剤勾配を用いておこなった)。

【0229】

収量：無色かつ強い粘性を有する油の形の標題化合物 18.3 g (理論値の 78.2%)

元素分析：

計算値 C 55.11 H 5.03 N 4.82 F 18.52 S 1.84

実測値 C 54.87 H 4.85 N 4.92 F 18.55 S 1.86

c) 1-{3-オキサーペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-7-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-マンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例 1 4 b) で製造された化合物 17.0 g (9.75 mmol) を、エタノール 150 ml 中に溶解し、パールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.0 g と一緒に混合し、かつ室温で水素雰囲気下で (1 atm)、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に再度洗浄し (それぞれ 75 ml で 2 回)、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。標題化合物は強い粘性を有する無色の油として得られた。

【0230】

収量: 10.76 g (理論値の 99.9%)

元素分析:

計算値: C 38.78 H 4.61 N 7.54 F 28.97 S 2.88

10

実測値: C 38.86 H 4.65 N 7.41 F 29.02 S 2.92

d) 1, 7-ビス-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-Gd-錯体-10-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)-4-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-2-オキサアセチル]-10-[1-O- α -D-6-カルボニルペンチルマンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン DE 19728954C1 中例 31h) で記載された、Gd 錯体としての 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリ酢酸 24.86 g (39.46 mmol; 15c) のアミン成分に対して 4.4 モル等量) および塩化リチウム無水物 1.67 g (39.46 mmol) を、攪拌しながらジメチルスルホキシド無水物 200 ml 中で、40 °C で溶解し、かつこの温度で、全部で 4.53 g (39.46 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミド 4.53 g (39.46 mmol) および例 1 4 c) からの標題化合物 10.0 g (8.97 mmol) を、ジメチルスルホキシド無水物 100 ml 中で溶解した。室温に冷却した後に、反応混合物を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.14 g (39.46 mmol) と一緒に混合し、かつ室温で 12 時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液をその後に、十分なアセトンと一緒に、前記に示された標題化合物が完全に沈殿するまで混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AMICON^(R) YM-3-限外濾過膜 (カットオフ: 3000 Da) で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。その後 30

【0231】

収量: 無色の凍結乾燥物 16.37 g (理論値の 79.3%)

含水率 (Karl-Fischer): 7.65%

元素分析 (無水物に対して):

計算値: C 38.01 H 4.61 N 9.58 F 13.81 S 1.37 Gd 13.45

実測値: C 37.92 H 4.55 N 9.58 F 13.77 S 1.31 Gd 13.48

e) 3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-モノ-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド 40

1-ペルフルオロオクチルピペラジン 25 g (44.0 mmol) を、テトラヒドロフラン 150 ml 中に溶解し、かつ室温で、全部で 5.1 g (44.0 mmol) のジグリコール酸無水物と混合し、かつこのようにして得られた反応溶液を 12 時間に亘って還流した。室温に冷却した後に、蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ存在する油状残留物についてシリカゲル上で、溶離剤としてのジクロロメタン/2-プロパノール (16:1) を用いて精製した。

【0232】

収量: 無色かつ粘性の油の形の 前記に示された 標題化合物 27.94 g (理論値の 92.8%)

50

元素分析：

計算値：C 58.52 H 4.27 N 1.98 S 2.26 F 22.80

実測値：C 58.42 H 4.41 N 1.80 S 2.28 F 23.02

例 16

b) 1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-{3-オキサーペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-[10-[1-O-β-D-6-カルボニルペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-グリコピラノース]]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン)

1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4-テトラ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシド [DE 19728954 C1で記載されたようにして製造した] 68.5 g (91.79 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン 750 ml 中で溶解し、その後にトリエチルアミン 9.25 g (91.79 mmol) を添加した。反応溶液を-15℃~-20℃に冷却した後に、乾燥テトラヒドロフラン 150 ml 中のイソブチルクロロホルメート 12.64 g (92.5 mmol) の溶液をこの温度で、攪拌しながら滴加し、その際、液滴の添加速度は、内部温度が-10℃を上廻らない程度に選択することができる。-15℃で15分に亘っての反応時間の後に、例 15 a) の標題化合物 101.6 g (91.79 mmol) およびトリエチルアミン 9.25 g (91.79 mmol) の溶液をその後に、溶液として、乾燥テトラヒドロフラン 500 ml 中にゆっくりと-20℃で滴加した。-15℃で1時間に亘って、および室温で2時間に亘っての反応時間の後に、反応溶液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。存在する残留物を酢酸エチル 450 ml 中に入れ、それぞれ 300 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回に亘って洗浄し、かつ水 400 ml で1回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルを真空下で吸引除去した。存在する油状残留物を、シリカゲル上でジクロロメタン/ヘキサン/2-プロパノール(10:20:1)を溶離剤として用いることによって精製した。

【0233】

収量：無色の強い粘性の油の形での前記標題化合物 130.6 g (理論値の81.6%)

元素分析：

計算値：C 55.11 H 5.03 N 4.82 F 18.52 S 1.84

実測値：C 55.20 H 5.09 N 4.91 F 18.48 S 1.80

b) 1-{3-オキサーペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-7-[1-O-α-D-(5-カルボニル)-ペンチル-マンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例 16 a) で製造された化合物 110.0 g (63.08 mmol) を、エタノール 1000 ml 中に溶解し、パールマン触媒(Pd 20%、C) 5.0 g で混合し、かつ、定量的な水素吸収量に達するまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで再洗浄し、かつ真空下で蒸発させることで乾燥状態にした。標題化合物が無色粘性の油として得られた。

【0234】

収量：92.61 g (理論値の99.5%)

元素分析：

計算値：C 52.10 H 5.12 N 5.70 F 21.89 S 2.17

実測値：C 52.20 H 5.09 N 5.71 F 21.87 S 2.20

b) 1, 7-ビス-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-4-{3-オキサーペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}]-10-[1-O-α-D-(5-カルボニル)-ペンチル-マンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

ルーマンノピラノース] - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン ジガドリウム錯体 DE 19728954 中例 31h) で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリ酢酸の Gd 錯体 55.4 g [例 31h) で使用されたジアミン成分に対して 4.4 モル等量] 55.4 g および塩化リチウム無水物 3.7 g (88.0 mmol) を、40℃でジメチルスルホキシド無水物 500 ml 中で攪拌しながら溶解し、かつこの温度で全部で 10.1 g (88.0 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドおよび 29.5 g (20.0 mmol) の例 16b) からの標題化合物と混合させ、ジメチルスルホキシド無水物 200 ml 中に溶解した。室温に冷却した後に、反応溶液を N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 18.2 g (88.0 mmol) と混合させ、かつ室温で 12 時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液をその後に、前記に挙げられた標題化合物が完全に沈殿するまで、十分な量のアセトンと混合させ、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過膜 (カットオフ 3000 Da) を用いて脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。その後に残留物を凍結乾燥させた。

【0235】

収量：無色の凍結乾燥物として 35.96 g (理論値の 76.9%)

含水率 (Karl-Fischer) : 5.98%

元素分析 (無水物に対して) :

計算値 : C 38.01 H 4.61 N 8.22 F 13.81 Gd 13.45 S 1.37

実測値 : C 37.87 H 4.70 N 8.22 F 13.90 Gd 13.48 S 1.36

例 17

b) 5-(エトキシカルボニル)ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- α -D-マンノピラノシド

アリールグルコピラノシドを合成することに関する文献中 [J. Conchie and G. A. Levvy in *Methods in Carbohydrate Chemistry* (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 90, pp. 345-347, (1963)] で示されたのと同様の方法で、全部で 600 ml の 1, 2-ジクロロエタン中で、 α , β (α , β 比 = 4 : 1) -アノマー混合物 [1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- α , β -D-マンノピラノース、たとえば、M. L. Wolfrom and A. Thompson in *Methods in Carbohydrate Chemistry* (R. L. Whistler, M. L. Wolfrom and J. N. BeMiller, Eds.), Academic Press, New York, Vol. II, 53, p. 211-215, (1963)] と、6-ヒドロキシヘキサン酸エチルエステル 67 ml (400 mmol) および塩化錫 (IV) 60.8 ml (520 mmol) とを反応させ、カラムクロマトグラフィーによる精製後に、結果として前記標題化合物が無色粘性の油として 100.05 g (理論値の 51%) 形成された。このようにして得られた標題化合物の ¹H-NMR-分光分析試験によれば、前記に示された標題化合物が純粋な α -アノマーのみであることが示された。

【0236】

元素分析 :

計算値 C 52.94 H 6.77

実測値 C 52.80 H 6.78

例 17

b) 5-(カルボキシ)ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド

ジオキサン 200 ml 中の例 17 a) の標題化合物 141.0 g (289 mmol) の攪拌懸濁液を室温でかつ同時に激しく攪拌しながら、全部で 238.5 g (4.26 mol) の微粉末の水酸化カリウム粉末と少量ずつ混合した。攪拌を容易にするために、反応混合物をさらにジオキサン 200 ml と混合し、かつこのようにして得られた懸濁液をその後沸点まで加熱し、かつこの温度で全部で 372 ml (3.128 mol) の臭化ベンジルを少量ずつ 2 時間に亘って滴加した。110℃で 4 時間に亘って、引き続いて室温で 12 時間に亘っての反応時間の後に、反応混合物をゆっくりと、後処理の目的のために、全部で 2.5 l の氷水中にゆっくりと注ぎ入れ、引き続いて水相を、ジエチルエーテルで完全に抽出した。このようにして得られたエーテル相を洗浄し、引き続いてエーテル相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつジエチルエーテルを真空下で除去した。過剰量の臭化ベンジルをその後反応混合物から、油ポンプバキューム中で、定量的に、油浴温度 180℃で留去した。このようにして得られた、樹脂状の油状残留物をシリカゲル上で、酢酸エチル／ヘキサン (1:10) を溶離剤として用いて精製した。

10

【0237】

収量：無色で極めて粘性の強い油の形での前記標題化合物 172.2 g (理論値の 91.0%)

元素分析：

計算値：C 75.68 H 7.16

実測値：C 75.79 H 7.04

20

b) 5-[(カルボキシ)-ペンチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド] N-ヒドロキシスクシンイミドエステル

例 17 b) の標題化合物 60.0 g (91.5 mmol) を、ジメチルホルムアミド 750 ml 中に溶解し、かつ、全部で 10.4 g (91.5 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドと一緒に混合した。0℃に冷却し、ジシクロヘキシルカルボジイミド 18.9 g (91.5 mmol) を添加した。1 時間に亘って 0℃で、その後に室温で 4 時間に亘って攪拌した。溶剤を真空下で吸引除去し、かつ存在する残留物を酢酸エチル 1000 ml と一緒に混合し、かつ 0℃に冷却した。沈殿した尿素を濾別し、かつ得られた濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。このようにして得られた樹脂状の油状残留物を、シリカゲル上で酢酸エチル／ヘキサン (1:20) を溶離剤として用いて精製した。

30

【0238】

収量：無色の粘性油の形での前記標題化合物 61.23 g (理論値の 89.0%)

元素分析：

計算値：C 70.29 H 6.57 N 1.86

実測値：C 70.39 H 5.64 N 1.91

b) 2,6-ビス-{[6-N_ξ-2-N_α-]-[1-O- α -D-6-J アルボニル-ペンチル-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル)-マンノピラノース]}-L-リシン}-メチルエステル ジメチルホルムアミド 150 ml 中の例 17 c) からの標題化合物 27.51 g (36.6 mmol) の溶液を、0℃に冷却された、L-リシンメチルエステルジヒドロクロリド (Bachem Company から商業的に入手可能である) 4.26 g (18.30 mmol; 使用されたカルボン酸に対して 0.5 モル等量) およびジメチルホルムアミド 100 ml 中のトリエチルアミン 4.05 g (40.26 mmol) から成る溶液に滴加した。添加が完了した後に、0℃でさらに 1 時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発することによって乾燥状態にし、残留物を酢酸エチル 300 ml 中に入れた。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液をそれぞれ 5% ソーダ水溶液 100 ml で 2 回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相：n-ヘキサン／イソプロパノール 25:1)。標題化合物 39.56 g (理論値の 75.4%) が無色の油の形で

40

50

得られた。

【0239】

元素分析：

計算値：C 72.88 H 7.31 N 1.95

実測値：C 72.90 H 7.29 N 2.02

b) 2, 6-ビス-[6-N ξ -2-N α -[1-O- α -D-6-カルボニル-ペンチル-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル)-マンノピラノース]]-L-リシン
例17d)で製造された化合物 30.0 g (20.92 mmol)を、エタノール150 ml中に溶解した。蒸留水 10 ml中の水酸化ナトリウム4 g (100.0 mmol)の溶液をその後に添加し、かつ50℃で3時間に亘って攪拌した。薄層クロマトグラフィーによれば、鹼化は定量的であった。蒸発することによって真空下で乾燥状態にし、かつ存在する残留物を酢酸エチル300 ml中に入れ、かつ有機相をそれぞれ希釈されたクエン酸水溶液100 mlで2回に亘って抽出した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、濾過し、蒸発させることによって真空下で乾燥状態にした。残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 13:1)。標題化合物 25.56 g (理論値の88.5%)を無色の油の形で得た。

10

【0240】

元素分析：

計算値：C 72.88 H 7.31 N 1.95

実測値：C 72.78 H 7.33 N 1.96

b) 2, 6-ビス-[6-N ξ -2-N α -[1-O- α -D-6-カルボニル-ペンチル-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル)-マンノピラノース]-L-リシン]-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル

20

例17e)の標題化合物 14.0 g (9.15 mmol)を、ジメチルホルムアミド100 ml中で溶解し、かつ全部で1.04 g (9.15 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミドと一緒に混合した。0℃に冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド1.89 g (9.15 mmol)を添加した。0℃で1時間に亘って、さらに室温で4時間に亘って攪拌した。その後に溶剤を真空下で吸収除去し、存在する残留物を酢酸エチル100 mlと一緒に混合し、かつ0℃に冷却した。沈殿された尿素を濾別し、かつ得られた濾液を蒸発させ、真空下で乾燥状態にした。このようにして得られた樹脂状の油状残留物をシリカゲル上で、溶離剤として酢酸エチル/n-ヘキサン(1:20)を用いて精製した。

30

【0241】

収量：無色かつ粘性の油の形で前記に示された標題化合物 12.94 g (理論値の92.4%)

元素分析：

計算値：C 71.40 H 7.05 N 2.74

実測値：C 71.39 H 7.14 N 2.81

g) 2, 6-N, N'-ビス[1-O- α -D-(6-カルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-L-リシン-1, 7-(1, 4, 7-トリアザヘプタン)-ジアミン ジメチルホルムアミド 100 ml中の例17f)の標題化合物14.0 g (9.15 mmol; 使用されたアミンに対して2モル等量)から成る溶液を、0℃に冷却された、ジメチルホルムアミド 25 ml中のジエチレントリアミン 0.47 g (4.57 mmol)の溶液に、ゆっくりと滴加した。添加を終了した後に、0℃でさらに1時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。真空下での蒸発によって乾燥状態にし、かつ、残留物を酢酸エチル200 ml中に入れた。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液を5%ソーダ水溶液それぞれ50 mlで2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させることで乾燥状態にした。残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 25:1)。標題化合物 9.53 g (理論値の71.4

40

50

%) が、無色の油として得られた。

【0242】

元素分析：

計算値：C 72.79 H 7.42 N 3.36

実測値：C 72.90 H 7.39 N 3.32

h) 2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-6-N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-リシン-メチルエステル 20.8 g (35.6 mmol) およびトリエチレンアミン 3.60 g (35.6 mmol) を、ジメチルホルムアミド 200 ml 中に溶解し、かつ、N-ヒドロキシスクシンイミド 4.09 g (35.6 mmol) を添加した。0℃に冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド 7.34 g (35.6 mmol) を添加した。0℃で1時間に亘って、その後に室温で4時間に亘って攪拌した。0℃に冷却し、かつ、ジメチルホルムアミド 100 ml 中の6-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リシン-メチルエステル-塩酸塩 11.77 g (35.6 mmol) およびトリエチルアミン 4.0 g (40.0 mmol) を、10分に亘って滴加した。0℃で1時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ残留物を酢酸エチル 100 ml 中に入れた。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液を、それぞれ5%ソーダ水溶液 100 ml で2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。無色の油 27.43 g (理論値の88.0%) が得られた。

【0243】

元素分析：

計算値：C 38.41 H 3.45 N 4.80 F 36.89 S 3.66

実測値：C 38.45 H 3.38 M 4.88 F 37.02 S 3.71

i) 2-Nα-{[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)]-アミノ-アセチル}-6-Nξ-(ベンジルオキシカルボニル)-L-リシン 例 17 h) 下で製造された化合物 25.0 g (28.55 mmol) をエタノール 150 ml 中に溶解した。その後に蒸留水 10 ml 中の水酸化ナトリウム 4 g (100.0 mmol) の溶液をこれに添加し、かつ50℃で3時間に亘って攪拌した。薄層クロマトグラフィーによれば、鹼化は定量的であった。真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ存在する残留物を、酢酸エチル 300 ml 中に入れ、かつ有機相をそれぞれ希釈されたクエン酸水溶液 100 ml で2回に亘って抽出した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、濾過し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 10:1)。標題化合物 22.73 g (理論値の92.4%) が無色の油の形で得られた。

【0244】

元素分析：

計算値：C 37.64 H 3.28 N 4.88 F 37.49 S 3.72

実測値：C 37.65 H 3.38 N 4.88 F 37.52 S 3.73

j) 1, 4, 7-トリアザヘプタン-4-{2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-6-N-ベンジルオキシカルボニル}-L-リシン-アミド-1, 7-ビス{2, 6-N, N'-ビス[1-O-α-D-(5-カルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルマンノピラノース]-L-リシン-ジアミド}

例 17 i) の標題化合物 15.33 g (17.8 mmol) およびトリエチルアミン 1.80 g (17.8 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン 250 ml 中に溶解した。反応溶液を-15℃~-20℃に冷却した後に、乾燥テトラヒドロフラン 50 ml 中

に溶解し、イソブチルクロロホルメート 4.92 g (35.6 mmol) の溶液を、ゆっくりとこの温度で攪拌しながら滴加し、その際、滴加速度は内部温度が -10°C を上廻ることがない程度に選択されてもよい。 -15°C で15分に亘っての反応時間の後に、乾燥テトラヒドロフラン300 ml中の例17 g)の標題化合物52.0 g (17.8 mmol) およびトリエチルアミン 1.80 g (17.8 mmol) をその後にゆっくりと -20°C で滴加した。 -15°C で1時間に亘って、かつ室温で2時間に亘っての反応時間の後に、反応溶液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。存在する残留物を酢酸エチル500 ml中に入れ、かつ飽和炭酸水素ナトリウム溶液それぞれ200 mlで2回に亘って洗浄し、かつ水200 mlで1回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルを真空下で除去した。存在する油状残留物をシリカゲル上で、溶離剤として酢酸エチル/ n -ヘキサン(1:20)を用いて精製した。 10

【0245】

収量：無色の強い粘性を有する油としての前記標題化合物 54.6 g (理論値の81.6%)

元素分析：

計算値：C 65.09 H 6.45 N 3.72 F 8.58 S 0.85

実測値：C 65.13 H 4.41 N 3.69 F 8.52 S 0.90

k) 1, 4, 7-トリアザヘプタン-4-{2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル}-L-リシン-アミド-1, 7-ビス{2, 6-N, N'-ビス[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-マンノピラノース]-L-リシン-ジアミド} 20

例17 j)からの化合物 50.0 g (13.28 mmol)を、エタノール500 ml中に溶解し、パールマン触媒(Pd 20%、C) 4.0 gと混合し、かつ室温で水素雰囲気下(1 atm)で、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノール(約400 ml)で徹底的に再洗浄し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。標題化合物が強い粘性を有する無色の油として得られた。

【0246】

収量：26.85 g (理論値の93.0%)

元素分析：

計算値：C 45.85 H 6.35 N 6.44 F 14.86 S 1.47 30

実測値：C 45.76 H 6.35 N 6.41 F 14.92 S 1.39

l) 1, 4, 7-トリアザヘプタン-4-{2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン]-L-リシン-アミド-1, 7-ビス{2, 6-N, N'-ビス[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-マンノピラノース]-L-リシン-ジアミド} ガドリウム錯体 DE19728954 C1の例31 h)で記載された 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸のGd錯体 5.54 g (8.8 mmol; 使用された例17 k)のアミン成分に対して 40
2.2モル等量)および塩化リチウム無水物 0.37 g (8.8 mmol)をジメチルスルホキシド無水物 60 ml中で、攪拌しながら 40°C で溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物40 ml中に溶解された、全部で1.01 g (8.8 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミドおよび1.84 g (4.0 mmol)の例17 k)の標題化合物を混合した。室温に冷却した後に、反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.82 g (8.8 mmol)と混合し、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液をその後に、十分なアセトンと一緒に、前記に挙げられた標題化合物が完全に沈殿するまで混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カットオフ 3000 Da)で脱塩し、低分子量成分を除去した。その後に残留物を凍結 50

乾燥させた。

【0247】

収量：無色の凍結乾燥物 8.77 g (理論値の78.7%)

含水率 (Karl-Fischer) : 4.43%

元素分析 (無水物として) :

計算値 C 43.98 H 5.97 N 7.54 F 11.59 Gd 5.64 S 1.15

実測値 : C 43.97 H 6.02 N 7.62 F 11.61 Gd 10.18 S 1.15

例18

a) 2-N α -6-N ξ -ビス-[1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-L-リシン]-メチルエステル
1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4, -テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド [DE 19728954 C1で記載されたように製造した] 10.95 g (18.30 mmol) を、ジメチルホルムアミド 150 ml 中に溶解し、かつ全部で 2.09 g (18.3 mmol) のN-ヒドロキシスクシンイミドと一緒に混合した。0℃に冷却した後に、ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.78 g (18.3 mmol) を添加した。0℃で1時間に亘って、その後に室温で4時間に亘って攪拌した。0℃に冷却し、1時間に亘って、ジメチルホルムアミド 70 ml 中のL-リシンメチルエステル-ジヒドロクロリド (Bachem Companyから商業的に入手可能である) 2.13 g (9.15 mmol; 使用されたカルボン酸に対して0.5モル等量) およびトリエチルアミン 2.02 g (20.13 mmol) から成る溶液を添加した。添加が終了した後に、0℃でさらに1時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ残留物を酢酸エチル 300 ml 中に入れる。沈殿した尿素を濾別し、かつ濾液を5%ソーダ水溶液それぞれ 100 ml で、2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール 25:1)。標題化合物 10.05 g (理論値の82.3%) が、無色の油の形で得られた。

【0248】

元素分析:

計算値: C 71.94 H 6.79 N 2.10

実測値: C 71.90 H 6.79 N 2.09

b) 2-N α -6-N ξ -ビス-[1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-L-リシン

例17e)で記載されたのと同様の方法で、前記標題化合物を合成をおこない、例18a)の標題化合物 15 g (11.23 mmol) のメチルエステル鹼化によって、結果として、前記標題化合物 13.89 g (理論値の93.6%) が、無色の粘性の油の形で形成された。

【0249】

元素分析:

計算値: C 71.80 H 6.71 N 2.12

実測値: C 71.84 H 6.69 N 2.15

c) 2-N α -6-N ξ -ビス-[1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-L-リシン-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル

例18d)の標題化合物 12.09 g (9.15 mmol) を、ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解し、全部で 1.04 g (9.15 mmol) のN-ヒドロキシスクシンイミドと一緒に混合する。0℃に冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド 1.89 g (9.15 mmol) を添加した。0℃で1時間に亘って、その後に室温で4時間

10

20

30

40

50

に亘って攪拌した。その後に溶剤を真空下で除去し、かつ存在する残留物を酢酸エチル 100 ml で混合し、かつ 0 °C に冷却した。沈殿した尿素を濾別し、かつ得られた濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。このようにして得られた樹脂状の油状残留物をシリカゲル上で、溶離剤として酢酸エチル／n-ヘキサン（1：20）を用いて精製した。

【0250】

収量：無色の粘性油の形での前記標題化合物 12.24 g（理論値の94.4%）

元素分析：

計算値：C 70.27 H 6.47 N 2.96

実測値：C 70.31 H 6.44 N 3.01

d) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N- { [2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーマンノピラノース)-L-リシル-} -L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン] -アミド

例18c)で製造された、カルボン酸-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル 19.0 g (13.4 mmol) を、ジメチルホルムアミド 75 ml 中に溶解し、かつ 0 °C に冷却された、ジメチルホルムアミド 50.0 ml 中に溶解された例1c)からの標題化合物 11.13 g (13.4 mmol) の溶液を滴加混合した。生じる反応溶液を、0 °C でさらに2時間に亘って、室温で12時間に亘って攪拌した。後処理のために、沈殿したジシクロヘキシル尿素を濾別し、その後に溶剤を真空下で乾燥状態に達するまで吸引除去した。このようにして得られた残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった [移動相：ジクロロメタン／エタノール 28：1、クロマトグラフィーを、クロマトグラフィーの過程で連続的に増加させて使用される極性の溶離成分（ここではエタノール）の割合を含む溶剤の勾配によっておこなった]。

【0251】

収量：無色の強い粘性を有する油の形での標題化合物 25.28 g（理論値の88.4%）

元素分析：

計算値：C 59.10 H 5.34 N 3.94 F 15.13 S 1.50

実測値：C 59.18 H 5.35 N 4.02 F 15.15 S 1.56

e) 2-N- { [2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチルーマンノピラノース)] } -L-リシル-L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン] -アミド

例18d)で製造された化合物 20.0 g (9.37 mmol) を、エタノール 200 ml 中に溶解し、パールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.5 g と一緒に混合し、かつ室温で、水素圧 (1 atm) 下で、もはや水素吸収が観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールでこれを徹底的に再度洗浄し（それぞれ約 100 ml で2回に亘って）、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした、標題化合物は、強い粘性の無色の油として得られた。

【0252】

収量：11.62 g（理論値の97.0%）

元素分析：

計算値：C 38.50 H 4.65 N 6.57 F 25.25 S 2.51

実測値：C 50.18 H 5.35 N 4.02 F 15.15 S 1.56

e) 2-N- { [2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチルーマンノピラノース)] -L-リシン-L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン] -アミド }

例18d)で製造された化合物 20.0 g (9.37 mmol) を、エタノール 200 ml 中に溶解し、かつパールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.5 g と一緒に混合し、かつ室温で、水素圧 (1 atm) 下で、水素吸収がもはやされなくなるまで水素化した。

触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に後洗浄し（それぞれ約 100 ml で 2 回に亘って）、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。標題化合物が強い粘性を有する無色の油として得られた。

【0253】

収量：11.62 g（理論値の 97.0%）

元素分析：

計算値：C 38.50 H 4.65 N 6.57 F 25.25 S 2.51

実測値：C 38.46 H 4.65 N 6.51 F 25.23 S 2.52

e) 2-N- { [2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)] } -L-リシル-L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン] -アミド 10

例 18 d) で製造された化合物 20.0 g (9.37 mmol) を、エタノール 200 ml 中に溶解し、パールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.5 g で混合し、かつ水素圧 (1 atm) 下で室温で、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に後洗浄し、蒸発することによって真空下で乾燥状態にした。標題化合物は、強い粘性を有する無色の油として得られた。

【0254】

収量：11.62 g（理論値の 97.0%）

元素分析：

計算値：C 38.50 H 4.65 N 6.57 F 25.25 S 2.51 20

実測値：C 38.46 H 4.65 N 6.51 F 25.23 S 2.52

f) 6-N- [1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン]-2-N- { [2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)] -L-リシル } -L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)ピペラジン-アミド Gd 錯体 DE 19728954 C1 中で例 31 h) で記載された 10-(4-カルボニル-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸の Gd 錯体 9.98 g (15.84 mmol; 使用された例 18 e) のアミン成分に対して 2.2 モル等量) および塩化リチウム無水物 0.67 g (15.84 mmol) を、40 °C でジメチルスルホキシド無水物中で、攪拌しながら溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 50 ml 中に溶解した、全部で 1.82 g (15.84 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドおよび例 18 e) の標題化合物 9.19 g (7.19 mmol) と一緒に混合した。室温に冷却した後に、反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.27 g (15.84 mmol) と一緒に混合し、かつ 12 時間に亘って室温で攪拌した。得られた懸濁液をその後に、前記に示された標題化合物が完全に沈殿するまで、十分なアセトンと一緒に混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過膜 (カットオフ: 3000 Da) で脱塩し、可能である場合には、なおも存在する低分子量成分を同時に取り除いた。その後に残留物を凍結乾燥させた。 30 40

【0255】

収量：無色の凍結乾燥物 11.85 g（理論値の 87.2%）

含水率 (Karls-Fischer) : 5.54 %

元素分析 (無水物に対して) :

計算値：C 38.12 H 4.64 N 8.15 F 20.38 S 1.70 Gd 8.32

実測値：C 38.16 H 4.59 N 8.18 F 20.37 S 1.68 Gd 8.28

例 19

a) 1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-(3-オキサ-2H, 2H, 4H 50

， 4 H， 5 H， 5 H－ペルフルオロトリデカノイル）－1， 4， 7， 10－テトラアザシクロドデカン

テトラヒドロフラン 150 ml 中に溶解した例 19 g) からの標題化合物 12.74 g (24.4 mmol) を、0℃で、窒素雰囲気下で、テトラヒドロフラン 150 ml およびクロロホルム 15 ml から成る混合物中に溶解された、1， 7－ビス－[ベンジルオキシカルボニル]－1， 4， 7， 10－テトラアザシクロドデカン 10.75 g (24.4 mmol) の溶液に添加した。その後に、全部で 18.0 g (36.6 mmol) の EEDQ [2－エトキシ－1－エトキシカルボニル－1， 2－ジヒドロキノリン] 18.0 g (36.6 mmol) を、0℃で少量ずつ添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌し、その後に、真空下で蒸発させることによって濃縮した。残存する油についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：n－ヘキサン／イソプロパノール 16：1）。モノアミド 15.89 g（使用された sec－アミンに対して理論値の 69.0%）およびジアミド 3.8 g（理論値の 8.8%）が副生成物として得られた。標題化合物を、無色の油の形で単離した。

【0256】

元素分析：

計算値：C 45.77 H 3.95 F 34.19 N 5.93

実測値：C 45.72 H 4.01 F 34.22 N 5.88

b) 1， 7－ビス（ベンジルオキシカルボニル）－4－（3－オキサ－2 H， 2 H， 4 H， 4 H， 5 H， 5 H－ペルフルオロトリデカノイル）－10－[1－S－α－D－（2－カルボニル）－エチル－2， 3， 4， 6－テトラ－O－アセチル－モノピラノース]－1， 4， 7， 10－テトラアザシクロドデカン

3－（2， 3， 4， 6－テトラ－O－アセチル－1－チオ－α－D－マンノピラノシル）－プロピオン酸－N－ヒドロキシスクシンイミドエステル（J. Haensler et al., Bioconjugate Chem. 4, 85, (1993); Chipowsky, S., and Lee, Y. C. (1973), Synthesis of 1-Thio-aldosides; Carbohydrate Research 31, 339-346) を、ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解し、かつ 0℃で、ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解した例 19 a) の標題化合物 12.65 g (13.4 mmol) の 0℃に冷却された溶液を、少量ずつ滴加した。0℃で 2 時間に亘って、その後に室温で 12 時間に亘って攪拌した。後処理のために、溶剤を乾燥状態が達成されるまで、真空下で吸引除去し、かつこのようにして得られた残留物について、その後にシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：ジクロロメタン／酢酸エチル 20：1；クロマトグラフィーを、酢酸エチルの割合を連続的に増加させた溶剤勾配を用いて実施した）。

【0257】

収量：無色および強い粘性の油の形での標題化合物 16.23 g（理論値の 88.9%）

元素分析：

実測値：C 46.70 H 4.36 N 4.11 F 23.69 S 2.35

計算値：C 46.66 H 4.35 N 4.12 F 23.65 S 2.30

c) 1－（3－オキサ－2 H， 2 H， 4 H， 4 H， 5 H， 5 H－ペルフルオロトリデカノイル）－7－[1－S－α－D－（2－カルボニル）－エチル－2， 3， 4， 6－テトラ－O－アセチル－マンノピラノース]－1， 4， 7， 10－テトラアザシクロドデカン 例 19 b) で製造された化合物 15.0 g (11.0 mmol) を、エタノール 150 ml 中で溶解し、パールマン触媒（Pd 20%、C）1.0 g と混合し、かつ室温で水素雰囲気下（1 atm）で、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に後洗浄し（それぞれ 75 ml で 2 回に亘って）、かつ蒸発によって真空下で乾燥状態にした。標題化合物が、強い粘性を有する無色の油として得られた。

【0258】

収量：11.56 g（理論値の96.0%）

元素分析：

計算値：C 40.59 H 4.33 N 5.12 F 29.50 S 2.93

実測値：C 40.63 H 4.35 N 5.11 F 29.52 S 2.92

d) 1-(3-オキサ-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデカノイル)-7-[1-S- α -D-(2-カルボニル)-エチルマンノピラノース]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

例19c)の標題化合物 10.0 g (9.13 mmol) を無水メタノール 100 ml 中に懸濁し、5℃で触媒量のメタン酸ナトリウムと混合した。室温で3時間に亘っての反応時間の後に、すべて薄層のクロマトグラフィーによる反応のプロットの試験（溶離剤；クロロホルム／メタノール4：1）は、定量的な反応を示した。後処理の目的のために、現時点において透明な反応溶液において、アンバーライトIR120（H⁺の形）-カチオン交換樹脂で混合することによって中性化し、交換体を吸引除去し、メタノールで再度洗浄し、かつこのようにして得られたメタノール性濾液を、真空下で、乾燥状態に達するまで吸引除去した。得られた油状残留物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーによって精製した（移動相：ジクロロメタン／n-ヘキサン／酢酸エチル 15：20：1；クロマトグラフィーを、酢酸エチルの割合を連続的に増加させる溶剤勾配を用いておこなった）。標題化合物の¹H-NMR-分光分析試験の後に、D-マンノピラノースのアノマー中心の α -構造の存在を、カップリング定数 $J^{1,2} = 0.9 \text{ Hz}$ の大きさに基づいて正確に設定した。この α -構造は、アノマー中心の底面に存在する構造であり、すなわち、形成されうる標題化合物の β -構造アノマーの量は、以下の¹H-NMR-分光分析検出の範囲内にある。したがって、前記に示された標題化合物は、純粋な α -構造のアノマー形でのみで示される。

【0259】

収量：無色および強い粘性を有する油の形の標題化合物 8.28 g（理論値の98.0%）

元素分析：

計算値：C 37.59 H 4.24 N 6.05 F 34.85 S 3.46

実測値：C 37.57 H 4.28 N 6.02 F 34.85 S 3.44

e) 1-(3-オキサ-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデカノイル)-7-[1-S- α -D-(2-カルボニル)-エチルマンノピラノース]-4, 10-ビス[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン ジガドリウム錯体 DE19728954C1中で例31h)で記載された10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリ酢酸 Gd 錯体 2.84 g [(3.94 mmol)；19d)で使用されたジアミンに対して4.4モル等量] および塩化リチウム無水物 167 mg (3.94 mmol) を、40℃で、ジメチルスルホキシド無水物 40 ml 中で、攪拌しながら溶解し、かつこの温度で全部で453 mg (3.94 mmol) のN-ヒドロキシスクシンイミドおよび例19d)の標題化合物 980 mg (0.895 mmol) を、ジメチルスルホキシド無水物 10 ml 中に溶解した。室温に冷却した後に、反応混合物をN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 814 mg (3.946 mmol) と混合し、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液をその後に、前記に示された標題化合物の沈殿が完了するまで、十分なアセトンと一緒に混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜 カットオフ 3000 Da) で脱塩し、低分子量成分を除去した。その後に残留物を凍結乾燥させた。

【0260】

収量：無色の凍結乾燥物 1.32 g（理論値の69.1%）

10

20

30

40

50

含水率 (K a r l - F i s c h e r) : 7 . 6 5 %

元素分析 (無水物に対して) :

計算値 : C 3 7 . 4 3 H 4 . 4 5 N 9 . 1 2 F 1 5 . 0 2 S 1 . 4 9 G d 1 4 . 6 3

実測値 : C 3 7 . 4 2 H 4 . 5 0 N 9 . 1 8 F 1 5 . 0 7 S 1 . 5 1 G d 1 4 . 5 8

f) 3-オキサ-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデカン酸-
-ブチルエステル

1H, 1H, 2H, 2H-ペルフルオロ-1-デカノール 25.0 g (53.8 mmol) [Lancaster Companyから商業的に入手可能である]を、無水トルエン 250 ml中に溶解し、かつ室温で、触媒量(約0.75 g)のテトラ-N-ブチル-硫酸水素アンモニウムと混合させた。その後に、全部で7.55 g(使用されたアルコール成分に対して2.5モル等量)の微粉化した水酸化カリウム粉末を、0℃で添加し、引き続いてブromo酢酸-tert-ブチルエステル 15.73 g (80.7 mmol; 使用されたアルコール成分に対して1.5等量)を添加し、さらに2時間に亘って0℃で攪拌した。このようにして得られた反応溶液を、室温で12時間に亘って攪拌し、後処理の目的のために、全部で500 mlの酢酸エチルおよび250 mlの水と混合した。有機層を分離し、水で2回に亘って洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、塩を吸引除去し、かつ溶剤を真空下で吸引除去した。存在する油状残留物をシリカゲル上で酢酸エチル/ヘキサン(1:10)を溶離剤として用いて精製した。

10

20

【0261】

収量: 無色の強い粘性を有する油としての前記標題化合物 26.3 g (理論値の84.6%)

元素分析:

計算値 : C 3 3 . 2 3 H 2 . 6 1 F 5 5 . 8 5

実測値 : C 3 3 . 2 9 H 2 . 6 1 F 5 5 . 9 0

g) 3-オキサ-2H, 2H, 4H, 4H, 5H, 5H-ペルフルオロトリデカンカルボン酸

例19 f)からの標題化合物 20.0 g (34.58 mmol)を、メタノールおよび0.5モルの水酸化ナトリウム溶液を2:1から成る混合物 200 ml中に、室温で攪拌しながら懸濁させ、その後に、これを60℃に加熱した。60℃で12時間に亘っての反応時間の後に、現時点で透明な反応混合物を、後処理のためにアンバーライトIR120 (H⁺形)-カチオン交換樹脂を混合させることによって中性化し、交換体を吸引除去し、かつこのようにして得られたメタノール性水性濾液を真空下で蒸発させ乾燥状態にした。得られた非晶質の油状残留物を、シリカゲル上で、酢酸エチル/n-ヘキサン(1:3)を溶離剤として使用して精製した。

30

【0262】

収量: 無色および強い粘性の油としての前記標題化合物 16.0 g (理論値の88.6%)

元素分析:

計算値 : C 2 7 . 6 0 H 1 . 3 5 F 6 1 . 8 5

実測値 : C 2 7 . 5 8 H 1 . 3 6 F 6 1 . 9 0

例20

a) 6-ベンジルオキシカルボニル-2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-メチルエステル

テトラヒドロフラン50 ml中に溶解された2-[N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ酢酸 (DE19603033によって製造された) 16.18 g (27.0 mmol)に、テトラヒドロフラン150 ml、クロロホルム15 mlおよびトリエチルアミン 2.62 g (26.0 mmol)から成る混合物中に溶解されたと一カルボニルオキシベンジル-L-リシンメチルエステル塩酸塩 (Bachmann Co

40

50

m p a n y から商業的に入手可能) 8.0 g (24.4 mmol) を、0℃で窒素雰囲気下で滴加した。その後に、EEDQ [2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン] 全部で18.0 g (36.6 mmol) を、0℃で少量ずつ滴加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。その後に、真空下で蒸発濃縮させ、存在する油についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール 15:1)。標題化合物の17.0 g (使用される第1アミンに対して、理論値の79.6%) が無色の油の形で得られた。

【0263】

元素分析:

計算値: C 38.41 H 3.45 F 36.89 N 4.80 S 3.66

10

実測値: C 38.42 H 3.47 F 36.92 N 4.87 S 3.64

b) 2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-メチルエステル

例20a) から製造された化合物 15.0 g (20.23 mmol) を、エタノール 200 ml 中に溶解し、かつパールマン触媒(活性炭素上 Pd 20%) 800 mg と一緒に混合し、かつ、算定された水素量が吸収されるまで水素化された。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に繰り返し洗浄し、かつ真空下で乾燥状態に蒸発させた。標題化合物が無色の油として得られた。

【0264】

収量: 14.68 g (理論値の97.9%)

20

元素分析:

計算値: C 32.40 H 3.26 F 43.56 N 5.67 S 4.32

実測値: C 32.42 H 3.27 F 43.60 N 5.67 S 4.34

c) 6-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)-2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-メチルエステル

1-カルボキシメチルオキシ-2,3,4-テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド [DE19728954C1で記載されたようにして製造したもの] 21.31 g (35.6 mmol) およびトリエチルアミン 3.60 g (35.6 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン 500 ml 中に溶解した。反応溶液を-15℃~-20℃に冷却した後に、乾燥テトラヒドロフラン 75 ml 中のイソブチルクロロホルメート 4.92 g (35.6 mmol) の溶液を、この温度で攪拌しながらゆっくりと滴加し、その際、滴加速度は、内部温度が-10℃を上廻らない程度に選択される。-15℃で15分に亘っての反応時間の後に、乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 中の、例20b) の標題化合物 26.39 g (35.6 mmol) およびトリエチルアミン 3.60 g (35.6 mmol) の溶液をその後に、-20℃でゆっくりと滴加した。-15℃で1時間に亘って、かつ室温で2時間に亘っての反応時間の後に、反応溶液を蒸発させ、真空下で乾燥状態にした。存在する残留物を、酢酸エチル 250 ml 中に入れ、かつそれぞれ100 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、かつ水 200 ml で1回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルを真空下で吸引除去した。存在する油状残留物を、酢酸エチル/n-ヘキサン(1:10)を溶離剤として用いてシリカゲル上で精製した。

30

40

【0265】

収量: 無色かつ強い粘性の油としての前記標題化合物 38.12 g (理論値の81.0%)

元素分析:

計算値: C 49.92 H 3.92 N 2.53 F 29.18 S 2.90

実測値: C 49.99 H 4.11 N 2.69 F 29.22 S 3.01

d) 6-(1-O- α -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース) 2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-

50

アミノ]ーアセチルーLーリシン

例20c)で製造された化合物 27.65 g (20.92 mmol) をメタノール 250 ml 中に溶解した。蒸留水 10 ml 中の水酸化ナトリウム 4.0 g (100.0 mmol) の溶液をその後にこれに添加し、かつ 50 °C で 3 時間に亘って攪拌した。反応の過程を、薄層クロマトグラフィーを用いてチェックした後に、メチルエステルの鹸化は、すでに定量的に生じていた。真空中で蒸発させることによって乾燥状態にし、存在する残留物を酢酸エチル 300 ml 中に入れ、かつ有機相を希釈された水性クエン酸溶液それぞれ 100 ml で、2 回に亘って抽出した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、これを濾過し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥物にした。得られた残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相: n-ヘキサン/クロロホルム/イソプロパノール 15:10:1)。標題化合物 24.31 g (理論値の 88.9%) が、無色の粘性の油の形で得られた。

10

【0266】

元素分析:

計算値: C 51.46 H 4.70 N 3.21 F 24.71 S 2.45

実測値: C 51.49 H 4.71 N 3.19 F 24.72 S 2.41

e) 6-(1-O- α -D-カルボニルメチルーマンノピラノース)-2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]ーアセチルーLーリシン

例20d)の標題化合物 20.0 g (15.30 mmol) を、2-プロパノール 250 ml と水 25 ml とから成る混合物中に溶解し、かつパラジウム触媒 1.0 g (活性炭上 10% Pd) と一緒に混合した。室温で 12 時間に亘って、水素圧 1 atm で水素化した。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発させ乾燥状態にした。残留物をメタノール 200 ml 中に溶解し、かつ反応生成物を、全部でジエチルエーテル 800 ml と一緒に混合することによって沈殿した。このようにして得られた固体を吸引除去した後に、この固体を 50 °C で真空下で乾燥させた。

20

【0267】

収量: 非晶質固体 14.32 g (理論値の 99.0%)

元素分析:

計算値: C 35.56 H 3.84 N 4.44 S 3.39 F 34.15

実測値: C 35.58 H 3.81 N 4.45 S 3.40 F 34.17

30

f) 6-(1-O- α -D-カルボニルメチルーマンノピラノース)-2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]ーアセチルーLーリシン-N-{2-ヒドロキシ-3-アミノプロプ-3-イル-[1,4,7-トリス(カルボキシラートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-10-イル]}ーアミド Gd 錯体

例20e)の標題化合物 7.48 g (7.91 mmol) を、ジメチルスルホキシド 50 ml 中に 40 °C で溶解し、かつ、N-ヒドロキシスクシンイミド 1.00 g (8.70 mmol) を添加した。20 °C に冷却し、かつジシクロヘキシルカルボジイミド 1.795 g (8.7 mmol) を添加した。20 °C で 1 時間に亘って、その後に 40 °C で 4 時間に亘って攪拌した。その後に、ジメチルスルホキシド 20 ml 中の 10-(2-ヒドロキシ-3-アミノプロピル)-4,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン [WO 92/02051 のように製造されたもの] のガドリウム錯体 4.53 g (7.91 mmol) から成る溶液を、この温度で 10 分間に亘って滴加した。40 °C で 1 時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。このようにして得られた懸濁液をその後に十分なアセトンと一緒に、前記標題化合物の沈殿が完了するまで混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過膜 (カットオフ 3000 Da) を用いて脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。残留物をその後に乾燥凍結した。

40

【0268】

50

収量：無色の凍結乾燥物 9.71 g (理論値の81.7%)

含水率 (Karl-Fischer) : 3.97%

元素分析 (無水物に対して) :

計算値 : C 35.16 H 4.16 N 7.45 F 21.48 Gd 10.46 S 2.13

実測値 : C 35.17 H 4.20 N 7.42 F 21.49 Gd 10.48 S 2.09

例 21

a) 6-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-2N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロ
10 オクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-メチルエステル

例 10c) で記載された 5-(カルボキシ)ペンチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド 5.23 g (8.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.3 g (8.0 mmol) および 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルロニウムテトラフルオロボラート (TBTU; Pebo c Limited, UK) 2.6 g (8.0 mmol) を、DMF 75 ml 中に溶解し、かつ 15 分に亘って攪拌した。その後この溶液を N-エチルジイソプロピルアミン 5.16 ml (30 mmol) と例 20b) で記載されたアミン 5.93 g (8.0 mmol) を一緒に混合し、かつ室温で 1.5 日間に亘って攪拌した。後処理のために、溶剤を、乾燥状態に達するまで真空下で吸引除去し、このようにして得られた
20 残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相 : ジクロロメタン/酢酸エチル 30:1、クロマトグラフィーを酢酸エチルの割合の連続的な増加を有する溶剤の勾配を用いて実施した。)。

【0269】

収量：無色かつ強い粘性を有する油の形での標題化合物 9.70 g (理論値の88.0%)

元素分析 :

計算値 : C 52.29 H 4.97 N 3.05 F 23.43 S 2.33

実測値 : C 52.33 H 4.95 N 3.12 F 23.50 S 2.30

b) 6-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-2N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロ
30 オクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン

例 21a) で製造された化合物 9.0 g (12.40 mmol) を、メタノール 150 ml 中に溶解した。その後蒸留水 15 ml 中の水酸化ナトリウム 2.48 g (62.0 mmol) の溶液をこれに添加し、かつ 50 °C で 3 時間に亘って攪拌した。反応の過程を、薄層クロマトグラフィーによって試験した後に、メチルエステル鹼化がすでに示された反応時間の後に、定量的に生じていた。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥物にし、かつ存在する残留物を酢酸エチル 300 ml 中に入れ、かつ有機相をそれぞれ希釈された、クエン酸水溶液で 2 回に亘って抽出した。硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、
40 濾別し、真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。

【0270】

このようにして得られた残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相 : n-ヘキサン/クロロホルム/イソプロパノール 25:10:1)。標題化合物 15.88 g (理論値の93.9%) が、無色の強い粘性を有する油の形で得られた。

【0271】

元素分析 :

計算値 : C 51.95 H 4.88 N 3.08 F 23.67 S 2.35

実測値 : C 51.99 H 4.91 N 3.09 F 23.70 S 2.33

c) 6-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-マンノピラノース]- 50

2 N- [2- (N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル) -アミノ] -アセチル-L-リシン

例 2 1 b) の標題化合物 13.0 g (9.52 mmol) を、2-プロパノール 150 ml および水 25 ml から成る混合物中に溶解し、かつパラジウム触媒 (活性炭上の 10% Pd) 1.0 g を添加した。1 atm の水素圧で室温で 12 時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で乾燥状態にした。得られた残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相: n-ヘキサン/クロロホルム/イソプロパノール 15:10:1)。標題化合物 9.09 g (理論値の 95.1%) が、無色の強い粘性を有する油の形で得られた。

【0272】

10

元素分析:

計算値: C 37.10 H 4.22 N 4.19 F 32.18 S 3.10

実測値: C 37.09 H 4.21 N 4.19 F 32.20 S 3.13

d) 6-N- [1-O-α-D- (5-カルボニル) -ペンチル-マンノピラノース] -2 N- [2- (N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル) -アミノ] -アセチル-L-リシン-N- { 2-ヒドロキシ-プロプ-3-イル- [1, 4, 7-トリス (カルボキシレートメチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-イル] } -アミド Gd 錯体

例 2 1 c) の標題化合物 7.93 g (7.91 mmol) を 40℃ で、ジメチルスルホキシド 75 ml 中に溶解し、かつ N-ヒドロキシスクシンイミド 1.00 g (8.70 mmol) と一緒に混合した。室温に冷却した後に、全部で 1.795 g (8.7 mmol) のジシクロヘキシルカルボジイミドを添加した。20℃ で 1 時間に亘って、その後に 40℃ で 4 時間に亘って攪拌した。ジメチルスルホキシド 20 ml 中の 10- (2-ヒドロキシ-3-アミノプロピル) -4, 7, 10-トリス (カルボキシメチル) -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカンのガドリウム錯体 [WO97/02051 のように製造したもの] 4.53 g (7.91 mmol) をその後に、40℃ で 10 分に亘って、例 2 1 c) の標題化合物の活性エステルの溶液に滴加した。40℃ で 1 時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。このようにして得られた懸濁液をその後に、前記標題化合物が完全に沈殿するまで、アセトン/2-プロパノール (2:1) から成る混合物の十分な量と混合し、沈殿物を吸引除去し、酢酸エチルで繰り返し洗浄し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過 (カットオフ 3000 Da) で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。その後に残留物を凍結乾燥させた。

20

30

【0273】

収量: 無色の凍結乾燥物 9.71 g (理論値の 78.8%)

含水率 (Karl-Fischer): 6.65%

元素分析 (無水物に対して):

計算値: C 36.97 H 4.52 N 7.19 F 20.71 Gd 10.08 S 2.06

実測値: C 37.02 H 4.50 N 7.22 F 20.69 Gd 10.08 S 2.09

40

例 2 2

a) 6-N- { 4- [2, 3-ビス- (N, N-ビス (t-ブチルオキシカルボニルメチル) -アミノ) -プロピル] -フェニル } -3-オキサ-プロピオニル-2-N- (1-α-D-カルボニルメチル-マンノピラノース) L-リシン- [1- (4-ペルフルオロオクチルスルホニル) -ピペラジン] -アミド

1- (4-カルボキシメトキシベンジル) -EDTA のテトラ-tert-butyl-エステル (US 4622420 からの引用) 5.25 g (7.72 mmol) およびトリエチルアミン 781 mg (7.72 mmol) を塩化メチレン 50 ml 中に溶解した。-15℃ で、塩化メチレン 10 ml 中のイソブチルクロロホルメート 1.16 g (8.5 mmol)

50

）から成る溶液を5分間に亘って滴加し、かつ -15°C でさらに20分に亘って攪拌した。その後に、溶液を -25°C に冷却し、かつテトラヒドロフラン70ml中の例10e)の標題化合物 7.07g (7.72mmol) およびトリエチルアミン 2.12g (21.0mmol) から成る溶液を、30分に亘って滴加し、引き続いて -15°C でさらに30分に亘って攪拌し、その後に攪拌を室温で一晩に亘って続けた。後処理のために、溶剤を真空下で吸引除去し、かつ存在する油性の残留物をクロロホルム250ml中に入れた。クロロホルム相を10%塩化アンモニウム水溶液それぞれ100mlで2回に亘って抽出し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相: 塩化メチレン/エタノール=20:1)。

10

【0274】

収量: 無色かつ極めて粘性の油 9.60g (理論値の79.0%)

元素分析:

計算値: C 46.39 H 5.55 N 5.32 F 20.45 S 2.03

実測値: C 46.42 H 5.51 N 5.29 F 20.49 S 2.09

b) 6-N-{4-[2,3-ビス(カルボキシメチル)-アミノ]-プロピル}-フェニル}-3-オキサプロピオニル-2-N-(1- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)フルオロオクチルスルホニル]-ピペラジン]-アミド

例22a)で製造された標題化合物 9.0g (5.70mmol)を、メタノール150ml中で溶解した。蒸留水 25ml中の水酸化ナトリウム 4.0g (100.0mmol)の溶液をその後にこれに添加し、 60°C で6時間に亘って攪拌した。反応物の過程を、薄層クロマトグラフィーによって試験した後に、テトラ-*t*-ブチルエステルの鹼化がすでに前記反応時間の後に生じていた。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にし、かつ存在する残留物をジメチルスルホキシド50ml中に入れ、その後にアセトン/酢酸エチル(1:1)から成る混合物の十分な量と一緒に、前記標題化合物の沈殿が完了するまで混合し、このようにして得られた沈殿物を吸引除去し、酢酸エチルでよく繰り返し洗浄し、乾燥し、水中に入れ、生成物溶液のpHを、1モル塩酸で3.5に調整し、場合によっては存在する不溶成分を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カットオフ: 3000Da)で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。その後

20

30

【0275】

収量: 無色の凍結乾燥物 6.76g (理論値の87.6%)

含水率(Karl-Fischer): 3.30%

元素分析(無水物に対して):

計算値: C 39.89 H 4.09 N 6.20 F 23.84 S 2.37

実測値: C 39.92 H 4.15 N 6.22 F 23.92 S 2.29

c) 6-N-{4-[2,3-ビス-(N,N-ビス(カルボキシレートメチル)-アミノ)プロピル]-フェニル}-3-オキサプロピオニル-2-N-(1- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Mn錯体、二ナトリウム塩

40

例22b)の標題化合物 3.0g (2.22mmol)を、沸点で、水/エタノール(3:1)混合物 150ml中に溶解し、かつ 80°C で少量ずつ炭酸マンガン(II) 0.25g (2.22mmol)と混合させた。その後に、得られた反応溶液を、5時間に亘って還流した。室温に冷却した後に、溶剤混合物を、真空中で完全に吸引除去し、かつ存在する残留物を、蒸留水/*n*-ブタノール(1:1) 200mlから成る混合物中で溶解した。徹底的に攪拌しながら、1N水酸化ナトリウム水溶液と一緒に混合することによって、pH 7.2に調整した。*n*-ブタノールを完全に真空下で留去した後に、残存する水相をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カットオフ 3000Da)で脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。その後残留物を凍結乾燥させた。

50

【0276】

収量：無色の凍結乾燥物 3.19 g (理論値の99.0%)

含水量 (Karl Fischer) : 5.08%

元素分析 (無水物に対して) :

計算値 : C 37.23 H 3.54 F 22.25 Mn 3.78 N 5.79 Na
3.17 S 2.21

実測値 : C 37.30 H 3.49 F 22.29 Mn 3.81 N 5.76 Na
3.19 S 2.18

例23

a) 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-グルタル酸-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-モノアミド 10

無水テトラヒドロフラン 150 ml 中の 3-N-(ベンジルオキシカルボニル)-グルタル酸無水物 25.0 g (94.96 mmol) の攪拌溶液 [Hatanaka, Minoru; Yamamoto, Yu-ichi; Nitta, Hjime; Ishimaru, Toshiyasu; TELEAY; Tetrahedron Lett.; EN; 22; 39; 1981; 3883-3886;] に、テトラヒドロフラン 150 ml 中の 1-ペルフルオロオクチルスルホニルピペラジン 53.97 g (95.0 mmol) の溶液を攪拌しながら滴加混合し、このようにして得られた反応溶液を 12 時間に亘って還流させた。室温に冷却した後に、乾燥状態に蒸発させ、かつ存在する油状残留物をシリカゲル上で、溶離剤としてジクロロメタン/2-プロパノール (20: 20

1) を用いて精製した。

【0277】

収量：無色の粘性の油の形での前記標題化合物 75.80 g (理論値の96.0%)

元素分析 :

計算値 : C 36.11 H 2.67 N 5.05

実測値 : C 36.12 H 2.61 N 5.08 S 3.88 F 38.82

b) 3-アミノ-グルタル酸-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-モノアミド

例23b) で製造された化合物 31.50 g (37.88 mmol) を、エタノール 300 ml 中に溶解し、パールマン触媒 (Pd 20%、C) 2.5 g と一緒に混合し、かつ定量的な水素吸収量に達するまで水素圧 1 atm で水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで繰り返し洗浄し、かつ真空下で蒸発することによって乾燥状態にした。標題化合物が、白みがかった黄色の粘性を有する油として得られた。 30

【0278】

収量 : 25.22 g (理論値の95.5%)

元素分析 :

計算値 : C 29.28 H 2.31 N 6.03 S 4.06 F 46.31

実測値 : C 29.32 H 2.29 N 6.08 S 4.08 F 46.28

c) 3-N-(1- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)-グルタル酸-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-モノアミド 40

1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4-テトラ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシド [DE 19728954 C1 で記載されたようにして製造したもの] 21.52 g (18.96 mmol) を、室温で、ジメチルホルムアミド無水物 100 ml 中に溶解し、かつ 0°C で N-ヒドロキシスクシンイミド 2.56 g (22.2 mmol) と一緒に混合し、引き続いてジシクロヘキシルカルボジイミド 4.55 g (22.2 mmol) と混合した。0°C で 60 分に亘って、かつ 22°C で 3 時間に亘っての反応の後に、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、このようにして得られた前記標題化合物の透明な活性エステル溶液をゆっくりと 0°C で、ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解した例 23b) の化合物 13.22 g (18.96 mmol) の攪拌溶液に滴加した。室温で 1 50

2 時間に亘っての反応時間の後に、溶剤を真空下で除去し、かつ残存する残留物を酢酸エチル 300 ml 中に入れ、尿素を濾別し、かつ有機性濾液をそれぞれ 100 ml の飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回に亘って洗浄し、かつ 100 ml の 10% クエン酸水溶液で 1 回、さらに 200 ml の水で 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルを真空下で吸引除去した。存在する油状残留物を、シリカゲル上で、溶離剤として酢酸エチル／n-ヘキサン (1:15) を用いて精製した。

【0279】

収量：無色の強い粘性を有する油としての前記標題化合物 21.39 g (理論値の 88.3%)

元素分析：

計算値：C 49.81 H 4.10 N 3.29 F 25.27 S 2.51

実測値：C 49.89 H 4.11 N 3.32 F 25.22 S 2.51

d) 3-N-(1- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)グルタル酸-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-モノアミド 例 23c) の標題化合物 19.55 g (15.30 mmol) を、2-プロパノール 250 ml と水 25 ml とから成る混合物中で溶解し、かつパラジウム触媒 1.5 g (活性炭上の 10% Pd) と一緒に混合した。室温で、かつ 1 atm の水素圧下で、12 時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物をメタノール 200 ml 中に溶解させ、かつ反応生成物を全部で 800 ml のジエチルエーテルと一緒に混合させることによって沈殿させる。このようにして得られた固体を吸引除去し、かつこの固体を真空下で 40°C で乾燥させた。

【0280】

収量：非晶質固体 17.49 g (理論値の 97.5%)

元素分析：

計算値：C 32.73 H 3.08 N 4.58 S 3.49 F 35.20

実測値：C 32.68 H 3.15 N 4.55 S 3.50 F 35.17

e) 3-N-(1- α -D-カルボニルメチルマンノピラノース)-グルタル酸-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド-5-N-{2-ヒドロキシ-プロプ-3-イル-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-10-イル]}-アミド Gd 錯体 例 23d) の標題化合物 14.43 g (15.84 mmol) および塩化リチウム無水物 0.67 g (15.84 mmol) をジメチルスルホキシド無水物 100 ml 中で 40°C で攪拌しながら溶解し、かつこの温度で、全部で 1.82 g (15.84 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミド 1.82 g (15.84 mmol) およびジメチルスルホキシド 50 ml 中の 10-(2-ヒドロキシ-3-アミノプロピル)-4,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカニンのガドリウム錯体 9.08 g (15.84 mmol) の溶液を混合した。室温に冷却した後に、反応混合物を、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.27 g (15.84 mmol) 3.27 g と一緒に、室温で 12 時間に亘って攪拌した。その後に得られた懸濁液を、前記標題化合物が完全に沈殿するまで十分な量のアセトンと混合させ、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過膜 (カットオフ 3000 Da) を用いて脱塩し、なおも低分子量成分が存在する場合には同時に除去する。その後に残留物を凍結乾燥させる。

【0281】

収量：無色の凍結乾燥物として 18.71 g (理論値の 80.2%)

含水率 (Karls-Fischer) : 4.87%

元素分析 (無水物に対して) :

計算値：C 34.24 H 3.83 N 7.61 F 21.92 S 2.18 Gd 10

. 6 7

実測値：C 3 4 . 2 6 H 3 . 7 9 N 7 . 5 8 F 2 1 . 8 7 S 2 . 1 8 G d 1 0

. 6 8

例 2 4

1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-10-[2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース)]-L-リシル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン テトラヒドロフラン 250 ml 中に溶解された例 18 c) の標題化合物 33.04 g (25.0 mmol) を、テトラヒドロフラン 150 ml およびクロロホルム 15 ml から成る混合物中の、例 15 a) 下で製造された sec-アミン 27.0 g (24.4 mmol) から成る溶液に、0℃で、窒素雰囲気下で混合した。その後に、全部で 18.0 g (36.6 mmol) の EEDQ [2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン] を、0℃で少量ずつ添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。その後に、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ存在する油についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 25:1)。標題化合物 45.87 g (使用された sec-アミンに対して、理論値の 78.0%) が無色の固体の形で得られた。

10

【0282】

元素分析：

計算値：C 59.30 H 5.39 F 13.40 N 4.65 S 1.33

実測値：C 59.32 H 5.37 F 13.37 N 4.70 S 1.34

b) 1-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-7-[2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)]-L-リシル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例 24 a) で製造された標題化合物 24.1 g (10.0 mmol) を、エタノール 250 ml 中に溶解し、かつパールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.4 g と一緒に混合した。定量的な水素吸収量が達成されるまで水素化し、その後に触媒を吸引除去し、徹底的にエタノールで繰り返し洗浄し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。生成物が黄色がかった極めて粘性の強い油として得られた。

20

30

【0283】

収量：12.08 g (理論値の 90.1%)

元素分析：

計算値：C 39.72 H 4.89 F 22.73 N 7.88 S 2.26

実測値：C 39.72 H 4.87 F 22.77 N 7.90 S 2.24

c) 1-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-7-[2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース)]-L-リシル-4, 10-ビス[1, 4, 7-トリス(カルボキレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン ジガドリウム錯体 DE19728954C1 中で例 31 h) で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸の Gd 錯体 5.54 g [8.8 mmol; 使用された例 24 b) のアミン成分に対して 2.2 モル等量] および塩化リチウム無水物 (0.37 g、8.8 mmol) を、ジメチルスルホキシド無水物 60 ml 中で 40℃で攪拌しながら溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 40 ml 中に溶解された、全部で 1.01 g (8.8 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドおよび 5.68 (4.0 mmol) の例 24 b) の標題化合物と一緒に混合した。室温に冷却した後に、反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.

40

50

82 g (8.8 mmol)と一緒に混合し、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。その後得られた懸濁液を、前記標題化合物の沈殿が完了するまで、十分な量のアセトンと一緒に混合し、沈殿を吸収除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を、AMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カットオフ 3000 Da)を用いて脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。残留物をその後に凍結乾燥させた。

【0284】

収量：無色の凍結乾燥物 8.52 g (使用されたジアミン成分に対して、理論値の80.6%)

含水率(Karl-Fischer)：6.09%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 38.61 H 4.76 N 9.53 F 12.21 Gd 11.89 S 1.12

実測値：C 38.57 H 4.82 N 9.52 F 12.21 Gd 11.93 S 1.15

例25

a) 1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-10-{2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルマンノピラノース)}-L-リシル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

テトラヒドロフラン 250 ml中の例17e)からの標題化合物 35.80 g (25.0 mmol)を、窒素雰囲気下で0℃で、テトラヒドロフラン150 mlおよびクロロホルム15 mlから成る混合物中で、例15a)で製造された、sec-アミン 27.0 g (24.4 mmol)からなる溶液に添加した。その後に、全部で18.0 g (36.6 mmol)のEEDQ[2-エトキシ-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン]を、0℃で少量ずつ添加し、かつ、室温で一晩に亘って攪拌した。その後に、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ残留する油について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘキサン/イソプロパノール 20:1)。標題化合物 49.48 g (使用されたsec-アミンに対して、理論値の80.4%)が無色の油の形で得られた。

【0285】

元素分析：

計算値：C 60.47 H 5.79 F 12.80 N 4.44 S 1.27

実測値：C 60.52 H 5.77 F 12.77 N 4.50 S 1.30

b) 1-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-7-[2, 6-N, N'-ビス(1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチルマンノピラノース)]-L-リシル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン

例25a)で製造された標題化合物 25.2 g (10.0 mmol)を、エタノール 250 ml中に溶解し、かつパールマン触媒(Pd 20%、C)と一緒に混合した。定量的な水素吸収量が達成されるまで水素化し、その後に触媒を吸引除去し、徹底的にエタノールで繰り返し洗浄し、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。生成物が黄色の極めて粘性の高い油として得られた。

【0286】

収量：14.11 g (理論値の92.5%)

元素分析：

計算値：C 49.60 H 7.20 F 21.17 N 7.34 S 2.10

実測値：C 49.62 H 7.17 F 21.20 N 7.30 S 2.14

c) 1-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-7-[2, 6-N, N'

'ービス(1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチルーマンノピラノース)]-L-
 リシル-4, 10-ビス[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(
 3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)]-1, 4, 7, 10-
 テトラアザシクロデカン ジガドリウム錯体 DE19728954C1で記載された
 、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7,
 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-トリ酢酸のGd錯体 5.54g [8.
 8mmol; 使用された例25b)のアミノ成分に対して2.2モル等量] 5.54g
 を、40℃で、ジメチルスルホキシド無水物60ml中に、攪拌しながら溶解し、かつこ
 の温度で、ジメチルスルホキシド無水物40ml中に溶解された全部でN-ヒドロキシス
 クシンイミド 1.01g (8.8mmol) および例25b)の標題化合物 6.10 10
 g (4.0mmol)を混合した。室温に冷却した後に、反応溶液を、N, N'-ジシク
 ロヘキシルイミド 1.82g (8.8mmol)と一緒に混合し、かつ室温で12時間
 に亘って攪拌した。その後に、得られた懸濁液を、前記化合物が完全に沈殿するまで、十
 分な量のアセトンと一緒に混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶の
 ジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カ
 ットオフ 3000Da)を用いて脱塩し、かつ低分子量成分を除去した。その後に残留
 物を凍結乾燥させた。

【0287】

収量：無色の凍結乾燥物 9.26g (使用されたジアミン成分に対して、理論値の84
 .0%) 20

含水率(Karl-Fischer)：5.89%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C40.52 H5.16 N9.15 F11.72 Gd11.41 S1
 1.6

実測値：C40.57 H5.20 N9.12 F11.69 Gd11.43 S1
 .18

例26

a) 6-N-tert-ブチルオキシカルボニル-2-N-ベンジルオキシカルボニル-L-リ
 シン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド 30
 α -N-(ベンジルオキシカルボニル)- ξ -N'-(tert-ブチルオキシカルボニ
 ル)-L-リシン(Bachem Companyから商業的に入手可能) 19.02
 g (50.0mmol)を、無水テトラヒドロフラン 150ml中に溶解した。乾燥テ
 トラヒドロフラン 75ml中に溶解されたカルボニルジイミダゾール 8.31g (5
 0.0mmol) およびトリエチルアミン 5.03g (50.0mmol)を、0℃で
 滴加し、攪拌をこの温度で10分に亘って続けた。その後に、乾燥テトラヒドロフラン
 250ml中のペルフルオロオクチルスルホニル-ピペラジン 48.42g (50.0
 mmol) およびトリエチルアミン 5.03g (50.0mmol)の溶液を、0℃で
 滴加した。一晚に亘って攪拌した後に、テトラヒドロフランを真空下で吸引除去し、かつ
 残存する油について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：n-ヘ
 キサン/イソプロパノール 15:1)。標題化合物 49.48g (使用されたsec 40
 -アミンに対して、理論値の80.4%)が、無色の油の形で得られた。

【0288】

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C40.01 H3.79 N6.02 F34.70 S3.45

実測値：C40.07 H3.82 N6.02 F34.67 S3.48

b) 6-N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオク
 チルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例26a)の標題化合物 30.0g (32.2mmol)を、イソプロパノール300
 ml中に溶解し、かつパールマン触媒 1.5gと一緒に混合した(炭素上の20%水酸
 化パラジウム)。室温で10時間に亘って水素化し、その際、反応の過程を薄層クロマト 50

グラフィーによって試験した後に、ベンジルオキシカルボニル保護基の水素化分解は、定量的に、たとえ前記反応時間の後であっても実施される。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発濃縮させることに乾燥状態にした。存在する残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：*n*-ヘキサン／イソプロパノール 25：1）。標題化合物 25.13 g（理論値の98.0%）が無色の油として得られた。

【0289】

元素分析：

計算値：C 34.68 H 3.67 F 40.55 N 7.03 S 4.03

実測値：C 34.72 H 3.70 F 40.60 N 7.01 S 3.98

c) 6-N-*t*-ブチルオキシカルボニル-2-N-[1-S- α -D-(2-カルボニル)-エチル-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-マンノピロノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド 10
3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-チオ- α -D-マンノピラノシル)-プロピオン酸 (J. Haensler et al., Bioconjugate Chem. 4, 85, (1993); Chipowsky, S. and Lee, Y. C. (1973), Synthesis of 1-Thio-aldosides; Carbohydrate Research 31, 339-346) 15.53 g (35.60 mmol) およびトリエチルアミン 3.60 g (35.60 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン 300 ml 中に溶解した。反応溶液を-15℃~-20℃に冷却した後に、乾燥テトラヒドロフラン 75 ml 中のイソブチルクロロホルメート 4.92 g (35.60 mmol) の溶液をゆっくりとこの温度で攪拌しながら滴加し、その際、滴加速度は、内部温度が-10℃を上廻らない程度に選択されてもよい。-15℃で15分に亘っての反応時間の後に、乾燥テトラヒドロフラン 200 ml 中の例 22 b) の標題化合物 28.35 g (35.60 mmol) およびトリエチルアミン 3.60 g (35.60 mmol) の溶液をその後ゆっくりと20℃で滴加した。-15℃で1時間に亘って、かつ室温で2時間に亘っての反応時間の後に、反応溶液を真空下で蒸発濃縮させることによって乾燥状態にした。存在する残留物を酢酸エチル 250 ml 中に入れ、かつ飽和炭酸水素ナトリウム溶液それぞれ100 ml で2回に亘って洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた後に、塩を吸引除去し、かつ酢酸を真空下で吸引除去した。存在する油状残留物についてシリカゲル上で、溶離剤として酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1：25) を用いてクロマトグラフィーをおこなった。 20 30

【0290】

収量：無色の強い粘性を有する油としての前記標題化合物 34.21 g（理論値の79.1%）

元素分析：

計算値：C 39.54 H 4.23 N 4.61 F 26.58 S 5.28

実測値：C 39.49 H 4.21 N 4.59 F 26.52 S 5.31

d) 6-N-*t*-ブチルオキシカルボニル-2-N-[1-S- α -D-(2-カルボニル)-エチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド 40

例 26 c) の標題化合物 29.93 g (24.64 mmol) を、無水メタノール 400 ml 中に懸濁し、かつ5℃で触媒量のメタン酸ナトリウムと混合した。室温で3時間に亘っての反応時間の後に、さらに反応の過程の薄層クロマトグラフィーによる試験によって（溶離剤：クロロホルム／メタノール=9：1）も定量的反応が示された。後処理の目的のために、現段階において透明な交換体をアンバーライト^(R) IR120 (H⁺型) カチオン交換樹脂と混合させることによって中性化し、吸引除去し、かつこのようにして得られたメタノール性濾液を真空下で、乾燥状態が達成されるまで吸引除去した。得られた非晶質残留物を、シリカゲル上で溶離剤として2-プロパノール／酢酸エチル／*n*-ヘキサン (1：1：15) を用いてクロマトグラフィーをおこなった。

【0291】

収量：無色の粘性の油 23.42 g (理論値の90.8%)

元素分析：

計算値：C 36.72 H 4.14 N 5.35 E 30.85 S 6.13

実測値：C 36.69 H 4.11 N 5.35 F 30.82 S 6.11

e) 2-N-[1-S- α -D-(2-カルボニル)-エチルマンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例26d)の標題化合物 20.93 g (20.0 mmol)を、トリフルオロ酢酸 50 mlおよびジクロロメタン100 mlから成る混合物中で、0℃で激しく攪拌しながら溶解し、かつこの温度で10分に亘って攪拌した。その後に、真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にし、かつ残留物を水150 ml中に入れた。この水性生成物溶液のpHを、水酸化ナトリウム水溶液 2モル等量を滴加することによって9.5に調整した。水性生成物溶液を、AMICON^(R) YM-3限外濾過膜で脱塩し(カットオフ：3000 Da)かつなおも存在する低分子量成分を同時に除去した。その後に残留物を凍結乾燥した。

【0292】

収量：無色の凍結乾燥物としての遊離アミン 17.79 g (理論値の94.2%)

含水率(Karl-Fischer)：3.09%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 34.26 H 3.73 N 5.92 F 34.12 S 6.77

実測値：C 34.26 H 3.79 N 5.88 F 34.07 S 6.80

f) 2-N-[1-S- α -D-(2-カルボニル)-エーテルマンノピラノース]-6-N-[1,4,7-トリス(カルボキシラートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド ガドリウム錯体 DE19728954C1中例31h)で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリ酢酸のGd錯体 5.54 g [(8.8 mmol、例26e)のアミン成分に対して2.2モル等量)]および塩化リチウム無水物

0.37 g (8.8 mmol)を、40℃でジメチルスルホキシド無水物60 ml中に攪拌しながら溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 40 ml中に溶解された、全部で1.01 g (8.8 mmol)のN-ヒドロキシスクシンイミドおよび例26e)の標題化合物 3.78 g (4.0 mmol)を混合した。室温に冷却した後に、反応溶液をN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.82 g (8.8 mmol)と混合し、かつ室温で12時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液を、前記標題化合物の沈殿が完了するまで、十分な量のアセトンと一緒に混合し、残留物を吸引除去し、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液をAMICON^(R) YM-3限外濾過膜(カットオフ 3000 Da)で脱塩し、低分子量成分を除去した。その後に残留物を凍結乾燥させた。

【0293】

収量：無色の凍結乾燥物 5.17 g (理論値の83.0%)

含水率(Karl-Fischer)：4.43%

元素分析(無水物に対して)：

実測値：C 35.45 H 4.07 N 8.09 F 20.72 Gd 10.09 S 4.11

計算値：C 35.50 H 4.01 N 8.12 F 20.68 Gd 10.13 S 4.14

例27

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-(1-O- β -D-カルボニルメチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジルグルコピラノース)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド DE19728954C

1 中で記載された例 4 6 a) の標題化合物 [1-カルボキシメチルオキシ-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グリコピラノシド] 8.02 g (13.4 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 3.24 g (28.14 mmol) を、ジメチルホルムアミド 100 ml 中に溶解し、かつ全部で 5.80 g (28.14 mmol) の N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを少量ずつ 0℃ で混合した。この温度で 3 時間に亘って攪拌した。ジメチルホルムアミド 50 ml 中に溶解された、0℃ に冷却した例 1 c) からの標題化合物 11.13 g (13.4 mmol) の溶液を、このようにして製造された活性エステル溶液に滴加し、かつ 0℃ で 2 時間に亘って、さらに室温で 12 時間に亘って攪拌した。後処理のために、沈殿されたジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつその後に溶剤を乾燥状態が達成されるまで吸引除去した。このようにして得られた残留物について、その後にシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相: ジクロロメタン/エタノール、20:1; クロマトグラフィーをエタノール含量の連続的な増加を含む溶剤勾配を用いておこなった)。

10

【0294】

収量: 無色かつ粘性の強い油の形での標題化合物 12.67 g (理論値の 67.0%)

元素分析:

計算値: C 52.77 H 4.50 N 3.97 F 22.89 S 2.27

実測値: C 52.75 H 4.61 N 3.98 F 22.94 S 2.26

b) 2-N-(1-O-β-D-カルボニルメチル-グルコピラノース)-L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド 20

例 2 7 a) で製造された化合物 11.52 g (8.17 mmol) を、エタノール 100 ml 中に溶解し、パールマン触媒 (Pd 20%, C) 0.5 g と一緒に混合し、かつ室温で、水素雰囲気下 (1 atm) で、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に繰り返し洗浄し (それぞれ約 40 ml で 3 回に亘って)、かつ真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にした。標題化合物が強い粘性を有する無色の油の形で得られた。

【0295】

収量: 7.36 g (理論値の 98.4%)

元素分析:

計算値: C 34.07 H 3.63 N 6.11 F 35.24 S 3.50

実測値: C 34.11 H 3.59 N 6.08 F 35.23 S 3.52

c) 2-N-(1-O-β-D-カルボニルメチル-グルコピラノース)-6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン]-L-リシン- [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体 DE 19728954 C 1 中例 3 1 h) に記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸 9.98 g [(15.84 mmol; 使用された例 2 7 b) アミン成分に対して 2.2 モル等量] および塩化リチウム無水物 0.67 g (15.84 mmol) を、攪拌しながら 40℃ で 80 ml 中に溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 30 ml 中に溶解された、全部で 1.82 g (15.84 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミド および例 2 7 b) の標題化合物 7.25 g (7.19 mmol) と混合させた。室温に冷却した後に、反応溶液を N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 3.27 g (15.84 mmol) と混合し、室温で 12 時間に亘って攪拌した。その後に得られた懸濁液を、前記標題化合物が完全に沈殿するまで、十分な量のアセトンと一緒に混合し、沈殿を吸引除去し、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過膜 (カットオフ: 3000 Da) で脱塩し、低分子量成分を除去した。その後に濾液を凍結乾燥させた。

30

40

【0296】

50

収量：無色の凍結乾燥物 9.11 g (理論値の83.0%)

含水率 (Karl-Fischer) : 4.02 %

元素分析 (無水物に対して) :

計算値 : C 35.37 H 4.02 N 8.25 F 21.13 S 2.10 Gd 10.29

実測値 : C 35.42 H 4.07 N 8.18 F 21.09 S 2.06 Gd 10.34

例 28

a) 2-N-トリフルオロアセチル-L-リシン [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 1 b) で製造された化合物 10.0 g (11.46 mmol) を、エタノール 100 ml 中に溶解し、パールマン触媒 (Pd 20%, C) 1.0 g と一緒に混合し、かつ、定量的な水素吸収が達成されるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで繰り返し洗浄し、かつ真空下で蒸発濃縮し乾燥状態にした。標題化合物が粘性の無色の油として得られた。

【0297】

収量 : 8.85 g (理論値の97.5%)

元素分析 :

計算値 : C 30.31 H 2.54 N 7.07 F 47.95 S 4.05

実測値 : C 30.36 H 2.50 N 7.11 F 47.99 S 4.00

b) 2-N-トリフルオロアセチル-6-N-[1-O-α-D-(5-カルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-L-リシン [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

ジメチルホルムアミド 150 ml 中の例 17 c) の標題化合物 27.51 g (36.6 mmol) の溶液を、0℃に冷却された、ジメチルホルムアミド 100 ml 中の例 28 a) の標題化合物 29.0 g (36.6 mmol) およびトリエチルアミン 4.05 g (40.26 mmol) から成る溶液に滴加した。添加を完了した後に、0℃でさらに1時間に亘って、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発濃縮することによって乾燥状態にし、かつ残留物を酢酸エチル 300 ml 中に入れた。不溶の成分を濾別し、かつ濾液を5%水性ソーダ溶液それぞれ100 ml で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相 : n-ヘキサン/イソプロパノール 25:1)。標題化合物 42.05 g (理論値の80.4%) が無色の油の形で得られた。

【0298】

元素分析 :

計算値 : C 50.42 H 4.51 N 7.96 F 26.59 S 2.24

実測値 : C 50.38 H 4.50 N 7.91 F 26.62 S 2.20

c) 6-N-[1-O-α-D-(5-カルボニル)-ペンチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-マンノピラノース]-L-リシン [1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 28 b) 下で製造された化合物 20.0 g (14.0 mmol) を、エタノール 150 ml 中に溶解した。その後に、蒸留水 25 ml 中の水酸化ナトリウム 2.8 g (70.0 mmol) の溶液を添加し、50℃で0.5時間に亘って攪拌した。薄層クロマトグラフィーによれば、この時点での保護基の切断はすでに定量的に生じていた。真空下で乾燥状態に蒸発させ、痕跡量の水を、エタノールでの反復的な共蒸留 (codistillation) によって除去した。残留物について、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相 : n-ヘキサン/イソプロパノール 20:1)。標題化合物 16.66 g (理論値の89.3%) が無色の油の形で得られた。

【0299】

10

20

30

40

50

元素分析：

計算値：C 52.25 H 4.91 N 4.20 F 24.22 S 2.41

実測値：C 52.30 H 4.90 N 4.18 F 24.22 S 2.38

d) 6-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチルーマンノピラノース]-
L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 28 c) で製造された化合物 15.0 g (11.25 mmol) を、エタノールと水
とから成る 10:1 の混合物 150 ml 中に溶解させ、かつパールマン触媒 1.0 g (
Pd 20% C) と一緒に混合した。その後に、定量的な水素吸収量が、室温で、水素圧
1 atm で達成されるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノール/水 (10:1)
で再度洗浄し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。標題化合物が、粘 10
性の無色の油として得られた。

【0300】

収量：10.77 g (理論値の 98.4%)

元素分析：

計算値：C 37.04 H 4.25 N 5.76 F 33.20 S 3.30

実測値：C 37.06 H 4.20 N 5.18 F 33.19 S 3.30

e) 6-N-[1-O- α -D-(5-カルボニル)-ペンチルーマンノピラノース]-
2-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オ
キソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロド
デカン]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-
アミド Gd 錯体 DE 19728954 C1 の例 31 h) で記載された、10-(4
-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラ
アザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸の Gd 錯体 5.54 g [(8.8 mmol
; 使用された例 28 d) のアミン成分に対して 2.2 モル等量)] 5.54 g および塩
化リチウム無水物 0.37 g (8.8 mmol) を、攪拌しながらジメチルスルホキシド
無水物 60 ml 中に溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド 60 ml 中に溶
解された、全部で 1.01 g (8.8 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドおよび
3.89 g (4.0 mmol) の例 28 d) の標題化合物と一緒に混合した。室温に冷却
した後に、反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.82 g (8.
8 mmol) と一緒に混合し、かつ室温で 12 時間に亘って攪拌した。その後に、得られ 30
た懸濁液を、前記標題化合物の沈殿が完了するまで、十分なアセトンと一緒に混合し、沈
殿物を吸引除去し、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ濾液を AM
I CON^(R) YM-3 限外濾過膜 (カットオフ: 3000 Da) で脱塩し、低分子量成
分を除去した。その後に残留物を凍結乾燥させた。

【0301】

収量：無色の凍結乾燥物として 4.81 g (理論値の 75.9%)

含水率 (Karls-Fischer) : 8.98%

元素分析 (無水物に対して) :

計算値：C 37.15 H 4.39 N 7.96 F 20.38 Gd 9.92 S 2.
02 40

実測値：C 37.27 H 4.40 N 8.02 F 20.31 Gd 10.00 S 1.
.98

例 29

a) 1, 7-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-4-(1-O- β -D-カルボニルメ
チル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーガラクトピラノース)-10-{3-オ
キサ-ペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオ
クチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロド
デカン

テトラヒドロフラン 250 ml 中に溶解された、例 17 e) の標題化合物 35.80 g
(25.0 mmol) を、テトラヒドロフラン 150 ml およびクロロホルム 15 ml 50

から成る混合物中の例 15 a) で製造された s e c -アミン 27.0 g (24.4 mmol) から成る溶液に、0℃でかつ窒素雰囲気下で添加した。その後に、E E D Q [2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン] 全量 18.0 g (36.6 mmol) を少量ずつ、0℃で添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。その後に、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつ残留する油についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール 20:1)。標題化合物 32.11 g (使用された s e c -アミンに対して理論値の 78.0%) が無色の油の形で得られた。

【0302】

元素分析:

計算値: C 54.09 H 4.72 F 19.14 N 4.98 S 1.90

実測値: C 54.12 H 4.77 F 19.17 N 5.03 S 1.90

b) 1-(1-O-β-D-カルボニルメチル-ガラクトピラノース)-7-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例 29 a) で製造された標題化合物 30.0 g (17.77 mmol) を、エタノール 250 ml 中に溶解し、かつパールマン触媒 (Pd 20%/C) 3.0 g と一緒に混合した。定量的な水素吸収量に達するまで水素化し、その後に触媒を吸引除去し、エタノールで徹底的に再度洗浄し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。生成物が、黄色がかった極めて粘性の固体として得られた。

【0303】

収量: 17.89 g (理論値の 95.1%)

元素分析:

計算値: C 36.30 H 4.09 F 30.50 N 7.94 S 3.03

実測値: C 36.26 H 4.12 F 30.46 N 7.90 S 3.04

c) 1-(1-O-β-D-カルボニルメチル-ガラクトピラノース)-7-{3-オキサペンタン-1, 5-ジカルボン酸-1-オイル-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド}-4, 10-ビス[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン ジーガドリウム錯体 D E 19728954 C 1 で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-トリ酢酸の G d 錯体 5.54 g [8.8 mmol; 使用された例 29 b) のアミン成分に対して 4.4 モル等量] および塩化リチウム無水物 0.37 g (8.8 mmol) を、攪拌しながら 40℃で、ジメチルスルホキシド無水物 60 ml 中に溶解し、かつこの温度で、ジメチルスルホキシド無水物 25 ml 中に溶解した全部で 1.01 g (8.08 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミド および 2.11 g (2.0 mmol) の例 29 b) の標題化合物と混合した。室温に冷却した後に、反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.82 g (8.8 mmol) と一緒に混合し、かつ室温で 12 時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液をその後に、前記標題化合物の沈殿が完了するまで十分な量のアセトンと混合し、沈殿物を吸引除去し、乾燥させ、水中に入れ、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別し、かつ尿素を、A M I C O N ^(R) Y M-3 限外濾過膜 (カットオフ: 3000 Da) で濾別し、かつ低分子量成分を取り除いた。その後に残留物を凍結乾燥させた。

【0304】

収量: 無色の凍結乾燥物として 3.29 g (理論値の 72.2%; 使用されたアミン成分に対して)

含水率 (K a r l - F i s c h e r) : 5.99%

元素分析 (無水物に対して):

10

20

30

40

50

計算値：C 36.84 H 4.37 N 9.82 F 14.15 Gd 19.63 S 1.40

実測値：C 36.87 H 4.40 N 9.82 F 14.09 Gd 19.59 S 1.38

例 30

a) 3-(1-O- α -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーマンノピラノース)-2-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリン-メチルエステル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルー α -D-マンノピラノース (F. Kong et al., J. Carbohydr. Chem.; 16; 6; 1997; 877-890) 21.42 g (39.61 mmol) を、乾燥アセトニトリル 500 ml 中に溶解した。反応溶液を 5℃ に冷却した後に、アセトニトリル 30 ml 中のトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル 13.23 g (59.52 mmol) の溶液、引き続いてアセトニトリル 50 ml 中の N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリンメチルエステル 20.06 g (79.21 mmol) (Bachem Company から商業的に入手可能) 20.06 g (79.21 mmol) から成る溶液を、ゆっくりとこの温度で攪拌しながら滴加し、その際、滴加速度は、内部温度が 10℃ を上廻らない程度に選択されてもよい。室温で 15 時間に亘る反応時間の後に、反応溶液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。存在する残留物を、酢酸エチル 250 ml 中に入れ、かつそれぞれ飽和炭酸水素ナトリウム溶液 100 ml で 2 回に亘って洗浄し、かつ水 200 ml で 1 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、塩を吸引除去し、かつ酢酸エチルを真空下で除去した。存在する油状残留物をシリカゲル上で、酢酸エチル/n-ヘキサン (1:5) 溶離剤として使用することで精製した。

【0305】

収量：無色の油としての前記標題化合物 23.60 g (理論値の 76.8%) 元素分析：

計算値：C 71.21 H 6.37 N 1.81

実測値：C 71.19 H 6.41 N 1.79

b) 3-(1-O- α -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーマンノピラノース)-2-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリン

例 30 e) で製造された化合物 10.0 g (12.90 mmol) を、メタノール 20 ml、水 20 ml およびテトラヒドロフラン 50 ml から成る混合物中で溶解した。

【0306】

蒸留水 25 ml 中に溶解した、水酸化リチウム 0.47 g (19.35 mmol) をその後に、室温で添加し、その後に 60℃ で 6 時間に亘って攪拌した。反応の過程を、薄層クロマトグラフィー (溶離剤：塩化メチレン/メタノール 10:1) によって試験した後に、例 30 a) のメチルエステルの鹼化が、前記反応時間の後にすでに定量的に生じていた。後処理の目的のために、生成物溶液を蒸発させ、真空下で乾燥状態にし、かつ残留物を加熱した (約 60℃) 酢酸エチル 250 ml 中に入れた。その後にこのようにして得られた酢酸エチル相を、それぞれ 15% の塩酸水溶液 50 ml で 2 回に亘って洗浄し、かつ蒸留水 100 ml で 1 回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、かつ真空下で蒸発することによって乾燥状態にした。残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相：n-ヘキサン/酢酸エチル 5:1)。標題化合物 8.40 g (理論値の 85.7%) が、無色の油の形で得られた。

【0307】

元素分析：

計算値：C 70.94 H 6.22 N 1.84

実測値：C 70.97 H 6.30 N 1.78

c) 3-(1-O- α -D-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジルーマンノピラノース)-2-N-ベンジルオキシカルボニル-L-セリン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)ピペラジン]アミド

テトラヒドロフラン 50 ml 中で溶解された例 30 b) で製造されたカルボン酸 20.57 g (27.0 mmol) を、テトラヒドロフラン 150 ml およびクロロホルム 15 ml から成る混合物中に溶解された、1-ペルフルオロスルホニルピペラジン (DE 19603033 によって製造された) 13.86 g (24.40 mmol) に、0℃で窒素雰囲気下で添加した。その後に、EEDQ [2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン] 全部で 18.0 g (36.60 mmol) を 0℃で少量ずつ滴加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。後処理の目的のために、反応溶液を、真空下で蒸発させることによって濃縮し、かつ残留する極めて粘性の油をシリカゲル上で、n-ヘキサン/イソプロパノール (15:1) 混合物を溶離剤系として用いることで、クロマトグラフィーをおこなった。標題化合物 17.0 g (使用された第1アミンに対して、理論値の 79.6%) が無色の粘性の油の形で得られた。

10

【0308】

元素分析：

計算値：C 51.35 H 4.23 N 3.15 F 25.65 S 2.41

実測値：C 51.48 H 4.27 N 3.10 F 25.71 S 2.35

d) 3-(1-O- α -D-マンノピラノース)-L-セリン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)ピペラジン]-アミド

例 30 c) で製造された化合物 15.0 g (11.41 mmol) を、エタノール 200 ml 中で溶解し、かつパールマン触媒 (Pd 20%、C) 1.5 g と一緒に混合した。その後に、反応溶液を室温で水素圧 (1 atm) 下で、水素吸収がもはや観察されなくなるまで水素化した (約 8 時間)。後処理の後に、後処理を吸引除去し、徹底的にエタノールで徹底的に再度洗浄し (それぞれ約 100 ml で 2 回に亘って)、かつ生成物を含有するエタノール性濾液を蒸発させることによって、真空下で乾燥状態にした。標題化合物が、強い粘性を有する無色の油として得られた。

20

【0309】

収量：8.79 g (理論値の 94.0%)

元素分析：

計算値：C 30.78 H 3.20 N 5.13 F 39.41 S 3.91

実測値：C 30.87 H 3.14 N 5.19 F 39.50 S 3.88

e) 3-(1-O- α -D-マンノピラノース)-2-N-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン]-L-セリン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)ピペラジン]-アミド Gd 錯体 DE 19728954 C 1 中例 31 h) で記載された、ジメチルスルホキシド無水物 75 ml 中の 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリ酢酸の Gd 錯体の攪拌された懸濁液 5.7 g [9.06 mmol; 使用された例 30 d) 標題化合物 (第1アミン) に対して 1.5 モル等量に相当する] を、70℃で、塩化リチウム 0.68 g (15.9 mmol) と混合した。70℃で 30 分に亘って攪拌した後に、現時点において透明な反応溶液に、少量ずつ全部で 1.83 g (15.9 mmol) の N-ヒドロキシスクシンイミドを混合し、かつ反応混合物を 70℃でさらに 1 時間に亘って維持した。反応溶液を 10℃に冷却した後に、ジシクロヘキシルカルボジイミド 4.52 g (23.85 mmol) と混合し、かつ反応溶液をさらに 1 時間に亘って 0℃で攪拌し、引き続いて 22℃で 12 時間に亘って攪拌した。このようにして得られた、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリ酢酸の Gd 錯体の N-ヒドロキシスクシンイミドの溶液を、22℃で少量ずつ、ジメチルスルホキシド無水物 15 ml 中の、例 30 d) の標題化合物 4.94 g (6.03 mmol) の溶液と一緒に混合し、かつ室温でさらに 12 時間に亘って攪拌した。後処理の後に、反応溶液をゆっくりと 22℃で、アセトン 250 ml および 2-プロパノール 250 ml とから成る溶剤混合物中に滴加し、その際、10℃で 12 時間後に、標題化合

30

40

50

物が完全に、軽く黄色がかった油として沈殿した。上清の溶離剤混合物を注意深くデカントし、かつ油状生成物を蒸留水200ml中に入れ、その際、この油状生成物は、完全に、前記標題化合物の軽く黄色がかった水性溶液が観察される程度に溶解した。水性生成物溶液を連続的に、最初にメンブレンフィルターを用いて濾過し、その後に、脱塩および低分子量成分を分離する目的のために、3回に亘って、YM3-限外濾過膜（AMICON^(R)：カットオフ：3000Da）で限外濾過した。このようにして得られた残留物をその後に凍結乾燥させた。

【0310】

収量：含水率7.65%を有する無色の凍結乾燥物 8.63g（例30dの標題化合物に対して、理論値の80.2%）

元素分析（無水物として）：

計算値：C 33.57 H 3.80 N 7.83 F 22.57 Gd 10.99 S 2.24

実測値：C 33.57 H 3.76 N 7.82 F 22.63 Gd 11.06 S 2.18

例31

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-[O-β-D-ガラクトピラノシル(1→4)-グルコノシル]-L-リシン-[1-4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

ジメチルスルホキシド無水物40ml中のO-β-D-ガラクトピラノシル-(1→4)-D-グルコノ-1,5-ラクトン[lactopbionolactone; production according to: (a) Williams, T. J.; Plessas, N. R.; Goldstein, I. J. Carbohydr. Res. 1978, 67, C1. (b) Kobayashi, K.; Sumitomo, H.; Ina, Y. Polym. J. 1985, 17, 567, (c) Hiromi Kitano, Katsuko Sohda, and Ayako Kosaka, Bioconjugate Chem. 1995, 6 131-134]の溶液13.3g(37.2mmol)を、ジメチルスルホキシド無水物40ml中の標題化合物1c) 4.98g(6.0mmol)の攪拌溶液に、室温で滴加した。このようにして得られた反応溶液をその後に、40℃で14時間に亘って攪拌した。後処理のために、無水2-プロパノール 500mlで室温で混合し、かつ製造された無色の沈殿物を、G4フリットを用いて吸引除去し、かつ徹底的に、無水2-プロパノール 全部で250mlで繰り返し洗浄した。このようにして得られた固体をここで蒸留水300ml中に溶解し、かつYM3-限外濾過膜（AMICON^(R)：カットオフ：3000Da）を用いて、全部で3回に亘って限外濾過した。過剰量のラクトビオノラクトンおよび場合によっては存在する好ましい生成物の低分子量成分の双方を、3回に亘って繰り返される限外濾過工程によって分離される。限外濾過膜中に存在する残留物をその後に、完全に、蒸留水300ml中に溶解し、かつ凍結乾燥した。

【0311】

収量：無色の凍結乾燥物として6.51g（理論値の92.7%）

含水率：10.03%

元素分析（無水物に対して）

計算値：C 38.98 H 4.05 N 4.79 F 27.58 S 2.74

実測値：C 39.04 H 4.09 N 4.84 F 27.61 S 2.71

b) 2-N-[O-β-D-ガラクトピラノシル(1→4)グリコシル]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例31a)で製造された化合物 5.0g(4.27mmol)を、エタノール100ml中に溶解し、パールマン触媒(Pd20%、C)0.5gと一緒に混合し、かつ水素圧1atmで、定量的な酸素吸収量が達成されるまで水素化した。触媒を吸引除去し、エタノールで再度洗浄し、かつ真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。標題化合

10

20

30

40

50

物が無色の粘性の油として得られた。

【0312】

収量：4.36 g（理論値の98.5%）

元素分析：

計算値：C 34.76 H 3.99 N 5.40 F 31.51 S 3.09

実測値：C 34.78 H 4.04 N 5.34 F 31.51 S 3.15

c) 2-N-[O-β-D-ガラクトピラノシル(1→4)グルコシル]-6-N-[1,4,7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル-ペンタノイル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体 DE19728954C1 中例 31h) で記載された、10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカン-1,4,7-トリ酢酸の Gd 錯体 5.54 g [(8.8 mmol; 使用された例 31b) のアミン成分に対して 2.2 モル等量] および塩化リチウム無水物 0.37 g (8.8 mmol) を、攪拌しながら、ジメチルスルホキシド無水物 60 ml 中に、40℃で溶解し、かつこの温度で、全部で 1.01 g (8.8 mmol) の N-ヒドロキスクシンイミドおよびジメチルスルホキシド無水物 60 ml 中に溶解された、例 31b) の標題化合物 3.85 g (4.0 mmol) を混合させた。室温に冷却した後に、反応溶液を、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.82 g (8.8 mmol) と一緒に混合し、かつ室温で 12 時間に亘って攪拌した。得られた懸濁液をその後に、十分なアセトン/2-プロパノール(1:1)と一緒に、前記標題化合物が完全に沈殿するまで混合させ、かつ残留物を吸引除去した。このようにして得られた沈殿物をその後に、水 300 ml 中に入れ、かつ不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別した。濾液を AMICON^(R) YM-3 限外濾過膜(カットオフ: 3000 Da)で、3 回に亘って限外濾過した。過剰量の Gd 錯体および場合によっては存在する低分子量成分の双方を、3 回に亘っておこなわれる限外濾過工程によって好ましい生成物から分離される。超濾過中で存在する残留物は、その後に、完全に蒸留水 500 ml 中に溶解させ、かつ凍結乾燥させた。

【0313】

収量：無色の凍結乾燥物 4.64 g（理論値の70.4%）

含水率(Karl-Fischer): 10.08%

元素分析(無水物に対して)：

計算値；C 35.70 H 4.22 N 7.65 F 19.59 Gd 9.54 S 1.95

実測値；C 35.77 H 4.17 N 7.71 F 19.61 Gd 9.60 S 1.99

例 32

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-(2,3,4,5-ペンタヒドロキシ-ヘキサノイル)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

テトラヒドロフラン 50 ml 中の 5-グルコノラクトン 21.45 g (120.4 mmol) から成る溶液を、乾燥テトラヒドロフラン 500 ml 中に例 1c) の標題化合物 100.0 g (120.4 mmol) から成る溶液に、50℃で滴加した。60℃で 3 時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。蒸発させることによって真空下で乾燥状態にし、残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相: ジクロロメタン/エタノール=20:1)。

【0314】

収量：粘性の油 98.37 g（理論値の82%）

元素分析：

計算値：C 38.10 H 3.70 F 32.02 N 5.55 S 3.18

実測値：C 38.22 H 3.79 F 32.02 N 5.42 S 3.29

b) 2-N-(2, 3, 4, 5-ペンタヒドロキシーヘキサノイル)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 3 2 a) の標題化合物 100.9 g (100.0 mmol) を、エタノール 2000 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒 (10% Pd/C) 10.0 g をこれに添加した。室温で 12 時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、かる濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。

【0315】

収量：無色固体 87.46 g (定量的)

元素分析：

計算値 C 32.96 H 3.57 N 6.41 S 3.67 F 36.93

実測値 C 32.91 H 3.72 N 6.34 S 3.50 F 36.78

c) 6-N-[1, 4, 7, -トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体

例 1 e) の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイニド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペント-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン Gd 錯体を、ジメチルスルホキシド 400 ml 中に、わずかに攪拌しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を添加し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した (RP-18 移動相：水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

【0316】

収量：無色の油 75.9 g (理論値の 91.0 g)

含水率：8.6%

元素分析 (無水物に対して)

計算値：C 35.34 H 4.09 N 8.24 S 2.10 F 21.12 Gd 10.28

実測値：C 35.28 H 4.15 N 8.19 S 2.15 F 21.03 Gd 10.14

例 3 3

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-(2, 3, 4, 5-ペンチルヒドロキシーヘキサノイル)-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

テトラヒドロフラン 50 ml 中の 5-グルコノラクトン 21.45 g (120.4 mmol) から成る溶液を、50℃で、乾燥テトラヒドロフラン 500 ml 中の例 1 c) の標題化合物 100.0 g (120.4 mmol) とトリエチルアミン 12.18 g (120.4 mmol) とから成る溶液に滴加した。60℃で 3 時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。5% 塩酸水溶液 400 ml をその後にこれに添加し、室温で 5 分間に亘って攪拌し、塩化ナトリウムと一緒に混合し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、残留物についてシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相：ジクロロメタン/エタノール=20:1)。

【0317】

収量：粘性の油 100.97 g (理論値の 82%)

10

20

30

40

50

元素分析：

計算値：C 37.58 H 3.45 F 31.58 N 5.48 S 3.14

実測値：C 37.72 H 3.59 F 31.72 N 5.42 S 3.29

b) 2-N-(2, 3, 4, 5-ペンタヒドロキシーヘキサノイル)-L-リシン-1-[(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例 3 2 a) の標題化合物 100.9 g (100.0 mmol) を、エタノール 2000 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒 10.0 g (10% Pd/C) をこれに添加した。室温で 12 時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。

【0318】

収量：無色の固体 87.46 g (定量的)

元素分析：

計算値：C 32.96 H 3.57 N 6.41 S 3.67 F 36.93

実測値：C 32.91 H 3.72 N 6.34 S 3.50 F 36.78

c) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-マンノピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体

例 1 e) の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペンタ-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン Gd 錯体 34.35 g (54.55 mmol) を、ジメチルスルホキシド 400 ml 中でわずかに加熱しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を添加し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液を、アセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分間に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した (RP-18 移動相：水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

【0319】

収量：無色の固体 75.9 g (理論値の 91.0%)

含水率：8.6%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 35.34 H 4.09 N 8.24 S 2.10 F 21.12 Gd 10.28

実測値：C 35.28 H 4.15 N 8.19 S 2.15 F 21.03 Gd 10.14

例 1 f) の条件下で、マンノースをグルコースまたはガラクトースと置き換えた。

【0320】

例 3 4

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-グルコピラノース)]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 41.27 g (200.0 mmol) を、0℃で、ジメチルホルムアミド 500 ml 中に溶解された例 1 c) の標題化合物 100.0 g (120.4 mmol)、1-O- α -D-カルボキシメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-グルコピラノース 72.1 g (120.4 mmol) および M-ヒドロキシスクシンイミド 13.86 g (120.4 mmol) の溶液に添加した。0℃で 3 時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿した尿素を濾別し、濾液を真空下で蒸発することによって乾燥状態にし、シリカゲル上でクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

をおこなった（移動相：ジクロロメタン／エタノール＝20：1）。

【0321】

収量：粘性の油 136.1 g（理論値の87%）

元素分析：

計算値：C 57.32 H 4.89 N 4.31 F 24.86 S 2.47

実測値：C 57.48 H 5.04 N 4.20 F 24.69 S 2.38

b) 2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチルグルコピラノース]-L-リシン-1-[(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例34b)の標題化合物 130.0 g (100.0 mmol)を、エタノール 2000 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒 (10% Pd/C) をこれに添加した。室温で12時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。 10

【0322】

収量：無色の固体 91.7 g（定量的）

元素分析：

計算値：C 34.07 H 3.63 N 6.11 S 3.50 F 35.24

実測値：C 33.92 H 3.71 N 6.02 S 3.42 F 35.33

c) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチルグルコピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体 20

例34b)の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペンタ-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン Gd 錯体 34.35 g (54.55 mmol) を、ジメチルスルホキシド 400 ml 中に、わずかに加熱しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を添加し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ10分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した（RP-18 移動相：水／エタノール／アセトニトリルから成る勾配）。 30

【0323】

収量：無色の固体 75.9 g（理論値の91.0%）

含水率：8.6%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 35.34 H 4.09 N 8.24 S 2.10 F 21.12 Gd 10.28

実測値：C 35.26 H 4.18 N 8.14 S 2.158 F 21.01 Gd 10.13 40

例35

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-ガラクトピラノース)]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 20.64 g (100.0 mmol) を 0℃で、ジメチルホルムアミド 500 ml 中に溶解された、例1c)の標題化合物 50.0 g (60.2 mmol)、1-O- α -D-カルボキシメチル-2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-ガラクトピラノース 36.05 g (60.2 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 6.93 g (60.2 mmol) から成る溶液に添加した。0℃で3時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿した尿素を濾別し 50

、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：ジクロロメタン／エタノール＝20：1）。

【0324】

収量：粘性の油 68.1 g（理論値の87%）

元素分析：

計算値：C 57.32 H 4.89 N 4.31 F 24.86 S 2.47

実測値：C 57.47 H 5.05 N 4.19 F 24.72 S 2.29

b) 2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-ガラクトピラノース]-L-リシン-1-[(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

例35a)の標題化合物 65.0 g (50.0 mmol)を、エタノール1000 ml中に溶解し、パラジウム触媒(10% Pd/C) 5.0 gをこれに添加した。室温で12時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。

【0325】

収量：無色の固体 45.85 g（定量的）

元素分析：

計算値：C 34.07 H 3.63 N 6.11 3.50 F 35.24

実測値：C 33.93 H 3.74 N 6.01 S 3.39 F 35.05

c) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-ガラクトピラノース]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd錯体

例35b)の標題化合物 50.0 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol)および1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペンタ-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン Gd錯体 34.35 g (54.55 mmol)を、ジメチルスルホキシド 400 ml中にわずかに加熱しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol)を添加し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液をアセトン 3000 ml中に注ぎ入れ、かつ10分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した(RP-18 移動相：水／エタノール／アセトニトリルから成る勾配)。

【0326】

収量：無色の固体 37.95 g（理論値の91.0%）

含水率：8.6%

元素分析（無水物に対して）

計算値：C 35.34 H 4.09 N 8.24 S 2.10 F 21.12 Gd 10.28

実測値：C 35.22 H 4.17 N 8.18 S 2.19 F 20.91 Gd 10.12

例36

a) N-トリフルオロアセチル-L-グルタミン酸-モノ-ベンジルエステル

L-グルタミン酸-モノ-ベンジルエステル 100 g (421.5 mmol)を、トリフルオロ酢酸エチルエステル 1000 ml／エタノール 500 mlから成る混合物中に溶解し、かつ室温で24時間に亘って攪拌した。蒸発することによって乾燥状態にし、残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化した。

【0327】

収量：無色の結晶化粉末 140.47 g（理論値の96%）

元素分析：

計算値：C 50.46 H 4.23 F 17.10 N 4.20

実測値：C 51.30 H 4.18 F 17.03 N 4.28

b) 2-N-トリフルオロアセチル-L-グルタミン酸-モノ-ベンジルエステル-5-N-(メチル)-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.25 g (40 mmol) を 0℃で、ジメチルホルムアミド 150 ml 中に溶解された例 36 a の標題化合物 24.9 g (24.08 mmol)、N-メチルグルカミン 2 x g (24.08 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 2.77 g (24.08 mmol) から成る溶液に添加した。0℃で3時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿した尿素を濾別し、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：ジクロロメタン/エタノール=20:1)。

10

【0328】

収量：粘性の油 109.40 g (理論値の89%)

元素分析：

計算値：C 51.43 H 5.51 F 13.56 N 6.66

実測値：C 51.22 H 5.41 F 13.40 N 6.75

c) N-トリフルオロアセチル-L-グルタミン酸-N-(メチル)-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド

例 36 b) の標題化合物 77.33 g (15.15 mmol) をエタノール 500 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒 (10% Pd/C) 3 g を添加した。これを室温で水素化した。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。

20

【0329】

収量：無色の固体 43.0 g (定量的)

元素分析：

計算値：C 40.01 H 5.19 F 17.26 N 8.48

実測値：C 39.84 H 5.13 F 17.09 N 8.68

d) トリフルオロアセチル-L-グルタミン酸-5-N-(メチル)-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミドピペラジン]-アミド

EEDQ (2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-1-カルボン酸エチルエステル) 16.42 g (66.4 mmol) を 0℃で、テトラヒドロフラン 80 ml 中の例 36 c) の標題化合物 10.96 g (33.2 mmol) および 1-ペルフルオロオクチルスルホニル-ピペラジン 18.87 g (33.2 mmol) (DE19603033 によって製造された) に添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：ジクロロメタン/メタノール=20:1)。

30

【0330】

収量：無色固体 28.67 g (理論値の92%)

元素分析：

計算値：C 39.61 H 2.89 F 35.66 N 6.19 S 3.54

実測値：C 39.68 H 2.74 F 35.81 N 6.13 S 3.40

e) L-グルタミン酸-5-N-(メチル)-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

アンモニアガスを、0℃で1時間に亘って、エタノール 200 ml 中の例 36 d) の標題化合物 28.36 g (30.22 mmol) から成る溶液に添加した。その後に、0℃で4時間に亘って攪拌した。蒸発させることによって乾燥状態にし、残留物を水から攪拌除去した。固体を濾別し、真空下で乾燥させた(50℃)。

40

【0331】

収量：無色固体 24.19 g (理論値の95%)

50

元素分析：

計算値：C 41.12 H 2.89 F 35.66 N 6.19 S 3.54

実測値：C 41.15 H 2.83 F 35.78 N 6.28 S 3.71

f) N-[1, 4, 7, -トリス(カルボキシレートメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-L-グルタミン酸-5-N-(メチル)-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド-5-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体

例 36e) の標題化合物 20.43 g (24.25 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 2.79 g (24.25 mmol)、塩化リチウム 2.12 g (50 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-[(3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-ペンタン酸]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン Gd 錯体 15.27 g (24.25 mmol) を、ジメチルスルホキシド 200 ml 中にわずかに加熱しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.25 g (40 mmol) を添加し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した(シリカゲル RP-18 移動相：水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)。

【0332】

収量：無色の固体 28.45 g (理論値の 79%)

含水率：11.0%

元素分析(無水物に対して)：

計算値：C 34.41 H 3.83 F 23.13 N 9.03 S 2.30 Gd 11.26

実測値：C 34.34 H 3.98 F 23.29 N 9.19 S 2.15 Gd 11.07

例 37

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-(2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-グルクロン酸-ベンジルエステル)]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド

N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 41.27 g (200.0 mmol) を、0℃で、ジメチルホルムアミド 500 ml 中に溶解された、例 1c) の標題化合物 100.0 g (120.4 mmol)、1-O- α -D-カルボキシメチル-2, 3, 4-トリ-O-ベンジル-グルクロン酸ベンジルエステル 73.77 g (120.4 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 13.86 g (120.4 mmol) から成る溶液に添加した。これを 0℃で 3 時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿した尿素を濾別し、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった(移動相：ジクロロメタン/エタノール=20:1)。

【0333】

収量：粘性の油 147.58 g (理論値の 86%)

元素分析：

計算値：C 52.25 H 4.31 N 3.93 F 22.66 S 2.45

実測値：C 52.38 H 4.17 N 4.12 F 22.78 S 2.39

b) 2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-グルクロン酸]-L-リシン-1-[(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)ピペラジン]-アミド

例 37a) の標題化合物 142.52 g (100.0 mmol) をエタノール 2000 ml 中に溶解し、かつパラジウム触媒(10% Pd/C) 10.0 g をこれに添加した。室温で 12 時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、濾液を真空下で蒸発させることによって乾燥状態にした。

【0334】

収量：無色の固体 93.06 g (定量的)

元素分析：

計算値：C 33.56 H 3.36 N 6.02 S 3.45 F 34.71

実測値：C 33.31 H 3.42 N 6.04 S 3.40 F 35.51

c) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)-2-N-[1-O- α -D-カルボニルメチル-グルクロン酸]-L-リシン-[1-(4-ペルフルオロオクチルスルホニル)-ピペラジン]-アミド Gd 錯体 ナトリウム塩

例37b)の標題化合物 50.76 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol) および 1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペンタ-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン Gd 錯体 34.35 g (54.55 mmol) を、ジメチルスクホキシド 400 ml 中に、わずかに加熱しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol) を添加し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液をアセトン 3000 ml 中に注ぎ入れ、かつ 10 分に亘って攪拌した。沈殿した固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した (RP-18 移動相：水/エタノール/アセトニトリルから成る勾配)

収量：無色の固体の 75.149 g (理論値の 88.0%)

含水率：8.6%

元素分析 (無水物に対して)

計算値：C 34.53 H 3.80 N 8.05 Na 1.47 S 2.05 F 20.63 Gd 10.05

実測値：C 34.38 H 3.95 N 8.19 Na 1.63 S 2.15 F 20.83 Gd 10.14

例38

a) 6-N-ベンジルオキシカルボニル)-2-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン

EE DQ (2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン-1-カルボン酸エチルエステル) 49.46 g (200.0 mmol) を、0℃で、テトラヒドロフラン 300 ml 中の 6-N-ベンジルオキシカルボニル)-L-リシン 31.820 g (113.5 mmol) および 2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ酢酸 66.42 g (113.5 mmol) (DE 19603033 によって製造された) に添加し、かつ室温で一晩に亘って攪拌した。真空下で蒸発させることによって乾燥状態にし、かつシリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった (移動相：ジクロロメタン/メタノール = 20 : 1)。

【0335】

収量：無色固体 55.79 g (理論値の 58%)

元素分析：

計算値：C 36.85 H 3.09 N 4.96 F 38.11 S 3.78

実測値：C 36.85 H 3.19 N 4.87 F 38.28 S 3.95

b) 6-N-ベンジルオキシカルボニル)-2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-N-メチル-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシ-ヘキシル)-アミド

N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 20.64 g (100.0 mmol) を 0℃で、ジメチルホルムアミド 250 ml 中に溶解した、例38a)の標題化合物 51.02 g (60.2 mmol)、N-メチル-グルカミン 11.75 g (60.2 mmol) および N-ヒドロキシスクシンイミド 6.93 g (60.2 mmol) の溶液に添加した

。これを0℃で3時間に亘って攪拌し、その後に室温で一晩に亘って攪拌した。沈殿された尿素を濾別し、濾液を真空下で乾燥状態にすることによって蒸発させ、かつ、シリカゲル上でクロマトグラフィーをおこなった（移動相：ジクロロメタン／エタノール＝20：1）。

【0336】

収量：粘性の油 53.05 g（理論値の86%）

元素分析：

計算値：C 38.68 H 4.03 N 5.47 F 31.52 S 3.13

実測値：C 38.49 H 4.17 N 5.32 F 31.70 S 3.29

c) 2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-N-メチル-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド

例38b)の標題化合物102.48 g (100.0 mmol)を、エタノール2000 ml中に溶解し、かつパラジウム触媒 10.0 g (10% Pd/C)を添加した。室温で12時間に亘って水素化した。触媒を濾別し、かつ濾液を真空下で蒸発することによって乾燥状態にした。

【0337】

収量：無色の固体 89.06 g（定量的）

元素分析：

計算値：C 33.72 H 3.96 N 6.29 S 3.60 F 36.26

実測値：C 33.91 H 3.82 N 6.14 S 3.47 F 36.31

d) 6-N-[1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-10-N-(ペンタノイル-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-5-イル)]-2-N-[2-(N-エチル-N-ペルフルオロオクチルスルホニル)-アミノ]-アセチル-L-リシン-N-メチル-N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキシル)-アミド Gd錯体

例38c)の標題化合物 48.58 g (54.55 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド 6.28 g (54.55 mmol)、塩化リチウム 4.62 g (109.0 mmol)および1, 4, 7-トリス(カルボキシレートメチル)-10-(カルボキシ-3-アザ-4-オキソ-5-メチル-ペンタ-5-イル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン Gd錯体 34.35 g (54.55 mmol)を、ジメチルスルホキシド 400 ml中でわずかに加熱しながら溶解した。10℃で、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 16.88 g (81.8 mmol)を添加し、かつその後に室温で一晩に亘って攪拌した。溶液をアセトン3000 ml中に注ぎ入れ、かつ10分に亘って攪拌した。沈殿された固体を濾別し、その後にクロマトグラフィーによって精製した（RP-18 移動相：水／エタノール／アセトニトリルから成る勾配）。

【0338】

収量：無色の固体 73.27 g（理論値の89.4%）

含水率：8.6%

元素分析（無水物に対して）：

計算値：C 35.18 H 4.23 N 4.23 S 2.13 F 21.50 Gd 10.47

実測値：C 35.28 H 4.15 N 4.19 S 2.18 F 21.33 Gd 10.61

例39：

本発明による例1の造影剤を、前立腺ガンを有するラットへ静脈内投与した後の器官における分布（腫瘍およびリンパ節濃縮物を含む）

ラット（Cop-inbreeding Dunning R3327 MAT-Lu 前立腺ガンを12日前に筋内（i.m.）移植したもの）に、例1の標題化合物を、全体重1 kg 当たりガドリウム 225 μmolの量で静脈内投与した後に、種々の器官、腫瘍

10

20

30

40

50

およびリンパ節（腸間膜リンパ節および末梢リンパ節から集めたもの）中での金属含有量を、投与後10分、1時間および24時間で測定した（MW±SD、n=3）。

【0339】

【表2】

	例1の標題化合物					
	Gd濃度 [μmol/l]			全組織あたりの投与量%		
	注入後10分	注入後1時間	注入後24時間	注入後10分	注入後1時間	注入後24時間
肝臓	387 ± 26	364 ± 8	746 ± 34	5.46±0.16	5.81 ± 0.16	11.65 ± 0.97
脾臓	548 ± 22	487 ± 25	645 ± 27	0.39±0.03	0.39 ± 0.02	0.57 ± 0.03
膵臓	229 ± 27	199 ± 30	130 ± 13	0.26±0.05	0.21 ± 0.05	0.17 ± 0.02
腎臓	2081±537	883 ± 94	1178 ± 139	5.02±1.29	2.15 ± 0.23	2.97 ± 0.21
肺	837 ± 32	658 ± 29	370 ± 34	1.69±0.06	1.38 ± 0.08	0.73 ± 0.04
心臓	438 ± 29	289 ± 24	131 ± 9	0.46±0.01	0.31 ± 0.03	0.14 ± 0.02
脳	47 ± 13	26 ± 5	14 ± 2	0.15±0.03	0.08 ± 0.02	0.04 ± 0.00
筋肉**	99 ± 5	78 ± 1	36 ± 1	0.11±0.03	0.09 ± 0.03	0.04 ± 0.00
腫瘍	185 ± 36	184 ± 13	199 ± 19	0.28±0.10	0.21 ± 0.02	0.31 ± 0.01
腿節	184 ± 4	127 ± 9	87 ± 6	0.65±0.01	0.46 ± 0.03	0.31 ± 0.03
腸間膜リンパ節	359 ± 72	697 ± 42	854 ± 135	0.11±0.04	0.24 ± 0.02	0.32 ± 0.04
末梢リンパ節	229 ± 15	436 ± 44	373 ± 24	0.10±0.01	0.20 ± 0.03	0.18 ± 0.01
胃(空)	231 ± 10	219 ± 46	138 ± 9	0.57±0.04	0.54 ± 0.12	0.37 ± 0.06
腸(空)	342 ± 16	409 ± 67	243 ± 22	2.91±0.18	3.41 ± 1.02	2.14 ± 0.14
血液*	1665±110	825 ± 67	214 ± 9	42.9±2.59	21.4 ± 1.78	1.78 ± 0.03
胴体の残りの部分****	-- --	-- --	225 ± 31	5	7	30.83 ± 4.05
尿 0-24時間	-- --	-- --	94 ± 20	-- --	-- --	20.20 ± 4.41
便 0-24時間	-- --	-- --	3128 ± 204	-- --	-- --	21.85 ± 1.46

* 58ml 血液/体重kg

** 右下脚筋肉からの組織試料のみ

*** 10分後および60分後でのすべての器官の合計、ただし、胴体の残りの部分は除く

**** 血液の残分を含む胴体の残りの部分

【0340】

例40：

本発明による例1の造影剤を、VX2-腫瘍を有するウサギに静脈内投与した用後のリンパ節の視覚化（MRT）

図1は、VX-2 腫瘍を筋内移植されたラビットにおける、造影前および例1の標題化合物を体重1kg当たり200 μmol 静脈内投与した後24時間までの、腸骨リンパ節のMR画像を示す。T₁-荷重勾配エコー画像（1.5T；シークエンス：MP範囲：TR11.1ms，TE4.3ms，α15°）は、健康なリンパ節組織中で強いシグナルが生じることを示している。リンパ節の範囲内でのシグナルを生じない領域は転移を示し、かつ組織的に確認された（リンパ節切片のH/E染色）。しかしながら、造影剤投与後（24時間後）に、驚くべきことにシグナルの逆転が観察された。健康なリンパ節組織中で生じるシグナルは減少し、その一方で転移では著しいシグナルを示していた。

【0341】

驚くべきことに、投与後すぐに原発腫瘍での著しい増加が観察された（特に、末端部に）。その後（24時間後）に、この増強は、腫瘍の中心部からさらに広がった。

【0342】

例41：

ラットに、本発明による例1の造影剤を静脈内投与した後の梗塞の視覚化（MRT）

図2は、急性心筋梗塞を誘発されたラットに、例1の標題化合物を、体重1kg当たりGd 100 μmol を静脈内投与した24時間後における、心臓のMR画像（生体内および剖検）を示す。T_i-荷重スピンエコー画像（1.5T；TR：400ms，TE：6

10

20

30

40

50

ms ; NA : 4 ; マトリックス : 1 2 8 * 1 2 8 ; 層厚 : 2 . 5 mm) は、梗塞領域中で強力なシグナルが生じることを示した。急性心筋梗塞は、N B T 染色を用いて確認された。

【図面の簡単な説明】

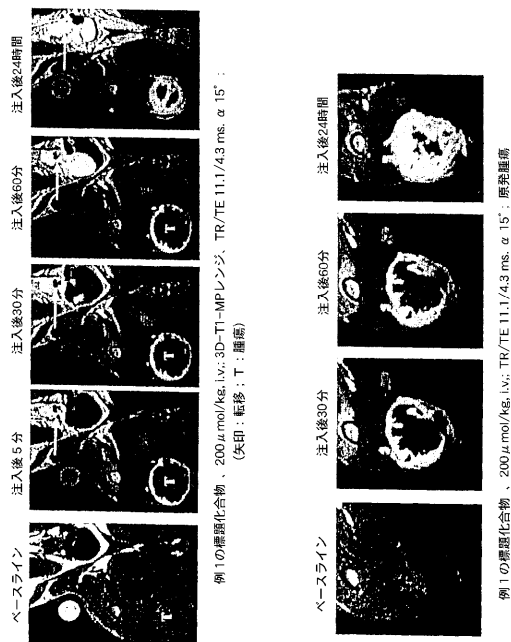
【図 1】

本発明による例 1 の造影剤を投与した後のリンパ節を示す図。

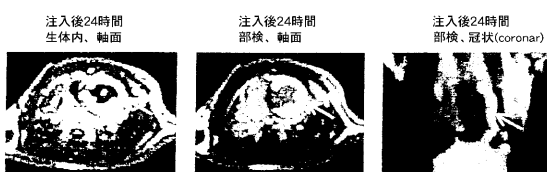
【図 2】

本発明による例 1 の造影剤を投与した後の梗塞部を示す図。

【図 1】



【図 2】



例1の標置化合物、100μmol/kg i.v.; T1-SE, TR/TE 400/6 ms; 矢印：心筋梗塞

【国際公開パンフレット】

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Februar 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/14309 A1

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

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08499

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 40 381.6 11. August 2000 (11.08.2000) DE

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

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

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

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

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

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

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

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

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

WO 02/14309 A1

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

Beschreibung

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

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

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

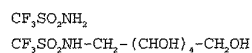
WO 02/14309

2

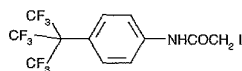
PCT/EP01/08499

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

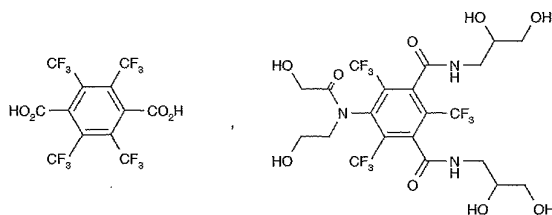
So werden in dem US Patent 4,639,364 (Mallinckrodt) Trifluormethansulfonamide als Kontrastmittel für das Fluor-19-imaging vorgeschlagen:



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



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



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

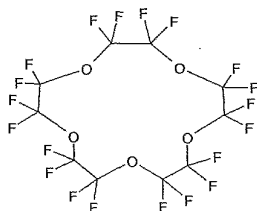
WO 02/14309

3

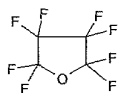
PCT/EP01/08499

CF₃(CF₂)₇-Br

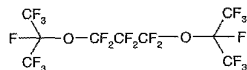
genannt,
im Europäischen Patent EP 307863 (Air Products) der Perfluor-
15-krone-5-ether



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



oder Diether wie der Perfluor-propylenglycol-diether

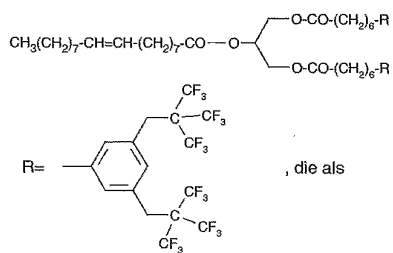


Ebenfalls für das Fluor-19-imaging dienen die in der Anmeldung
WO 94/22368 (Molecular Biosystems) genannten Verbindungen z.B.

WO 02/14309

PCT/EP01/08499

4

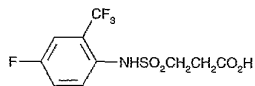


fluorhaltigen Rest die Perfluor-1H, 1H-neopentylgruppe besitzen.

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

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

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

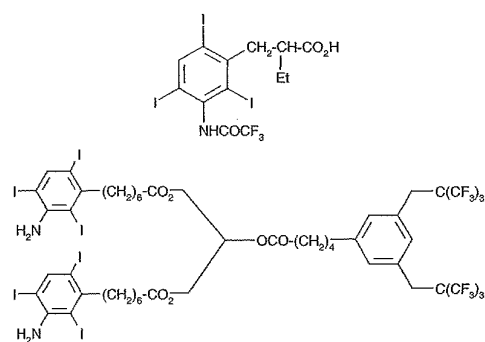


Für die NMR-Diagnostik werden auch Verbindungen, die Jod- und Fluoratome enthalten, als kontrastverstärkende Mittel beansprucht, so in WO 94/05335 und WO 94/22368 (beide Molecular Biosystems):

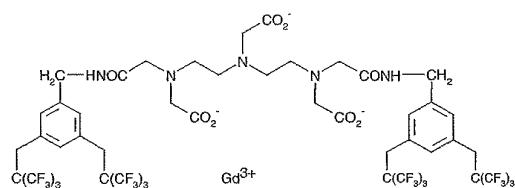
WO 02/14309

PCT/EP01/08499

5



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

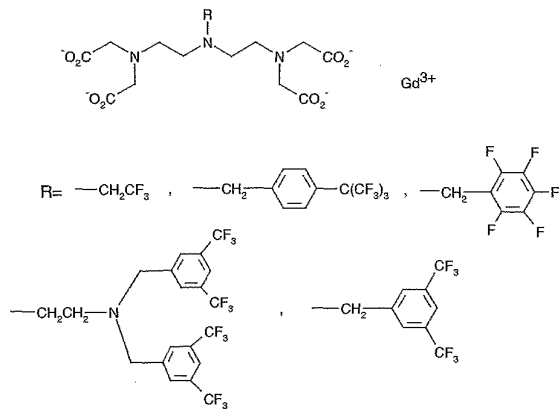


und in EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha) mit z.B.:

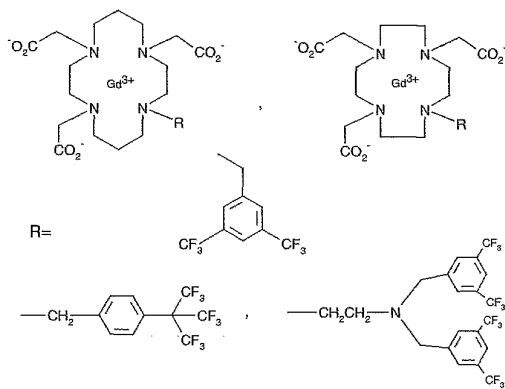
WO 02/14309

6

PCT/EP01/08499



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



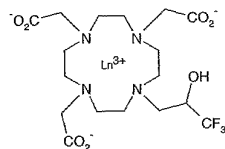
genannt werden.

WO 02/14309

7

PCT/EP01/08499

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



Ln: Seltene Erde: La, Pr, Dy, Eu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aus DE 196 03 033.1 sind bereits perfluoralkylhaltige Metallkomplexe bekannt. Diese Verbindungen sind jedoch nicht für alle Anwendungen befriedigend einsetzbar. So besteht nach wie vor ein Bedarf an Kontrastmitteln für die Darstellung von malignen Tumoren, von Lymphknoten und von nekrotischem Gewebe.

Maligne Tumoren metastasieren gehäuft in regionale Lymphknoten, wobei auch mehrere Lymphknotenstationen beteiligt sein können. So werden Lymphknotenmetastasen in etwa 50 - 69% aller Patienten mit malignen Tumoren gefunden (Eike, 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.

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 nichtinvasiven Verfahren wie Szintigraphie oder Kernspintomographie zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild. So beschreiben Winkelmann und Hoyes in

Nature, 200, 903 (1967), daß sich Mangan-5,10,15,20-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)-porphyrin (TPPS) selektiv im nekrotischen Teil eines Tumors anreichert.

Lyon et al. (Magn. Res. Med. 4, 24 (1987)) dagegen beobachteten, daß sich Mangan-TPPS im Körper verteilt, und zwar in Niere, Leber, Tumor und nur zu einem geringen Teil in den Muskeln. Interessant ist dabei, daß die Konzentration im Tumor erst am 4. Tag ihr Maximum erreicht und das auch nur, nachdem die Autoren die Dosis von 0.12 mmol/kg auf 0.2 mmol/kg gesteigert hatten. Die Autoren sprechen daher auch von einer nichtspezifischen Aufnahme des TPPS in den Tumor. Bockhurst et al. wiederum berichten in Acta Neurochir 60, 347 (1994, Suppl.), daß MnTPPS selektiv an Tumorzellen bindet.

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

In Circulation Vol. 90, No. 4, Teil 2, Seite 1468, Abstract No. 2512 (1994) berichten Ni et al., daß sie mit einem Mangan-Tetraphenyl-Porphyrin (Mn-TTP) und einem Gadolinium-Mesoporphyrin (Gd-MP) Infarktbereiche darstellen können. In der internationalen Patentanmeldung WO 95/31219 wurden beide Substanzen zum Infarkt- und Nekroseimaging eingesetzt. Die Autoren Marchal und Ni schreiben (siehe Beispiel 3), daß für die Verbindung Gd-MP der Metallgehalt der Infarkt-Niere ähnlich hoch war wie der des nichtinfarzierten Organs, daß er jedoch für das Myokard beim infarzierten Gewebe (Beispiel 1) neunmal so groß war. Erstaunlich war, daß das Verhältnis der Signalintensitäten beim MRI für infarziertes im Vergleich zum gesunden Gewebe in beiden Fällen mit 2.10 bzw. 2.19 vergleichbar hoch war. Weitere Metalloporphyrine sind in der Anmeldung DE 19835082 (Schering AG) beschrieben worden.

WO 02/14309

13

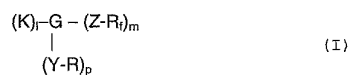
PCT/EP01/08499

Porphyrine neigen dazu, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung führt. Die Sensibilisierung kann Tage, ja sogar Wochen andauern. Dies ist ein unerwünschter Nebeneffekt bei der Verwendung von Porphyrinen als Diagnostika. Außerdem ist der therapeutische Index für die Porphyrine nur sehr klein, da z.B. für Mn-TPPS eine Wirkung erst bei einer Dosis von 0.2 mmol/kg einsetzt, die LD₅₀ aber bereits bei 0.5 mmol/kg liegt.

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

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

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



in der

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

R_f eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel -C_nF_{2n}E ist, in der E ein

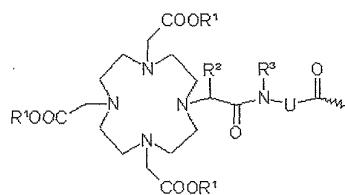
WO 02/14309

14

PCT/EP01/08499

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

R¹ 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 R¹ für Metallionenäquivalente stehen

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

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

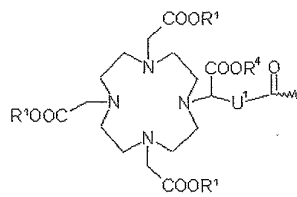
oder

der allgemeinen Formel III

WO 02/14309

15

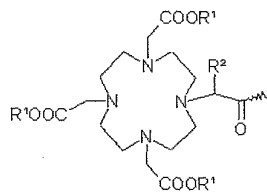
PCT/EP01/08499



(III)

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

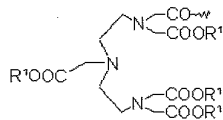
oder der allgemeinen Formel IV



(IV)

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

oder der allgemeinen Formel V A oder V B

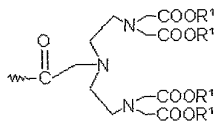


(V A)

WO 02/14309

16

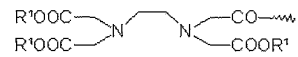
PCT/EP01/08499



(V B)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

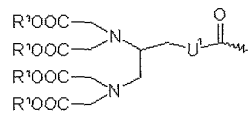
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat und

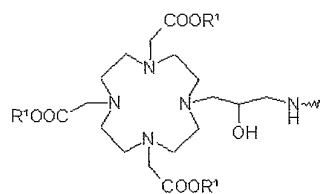
U¹ -C₆H₄-O-CH₂-ω- darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an -CO- bedeutet

oder der allgemeinen Formel VIII

WO 02/14309

17

PCT/EP01/08499



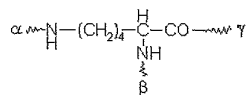
(VIII)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

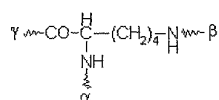
und im Rest K gegebenenfalls vorhandene freie Säuregruppen gegebenenfalls als Salze organischer und/oder anorganischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide vorliegen können,

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

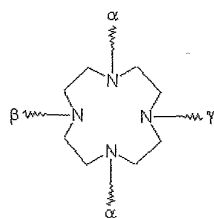
(a)



(b)



(c)



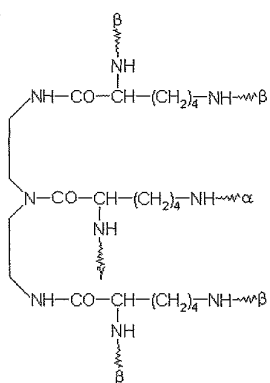
$$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CO}-\underset{\text{NH}}{\underset{\beta}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_4\text{NH}-\alpha \\ | \\ \text{N}-\gamma \\ | \\ \text{NH}-\text{CO}-\underset{\text{NH}}{\underset{\beta}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_4\text{NH}-\alpha \end{array}$$

WO 02/14309

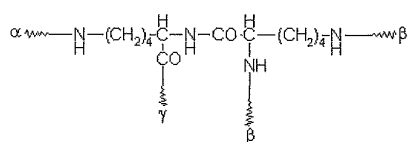
19

PCT/EP01/08499

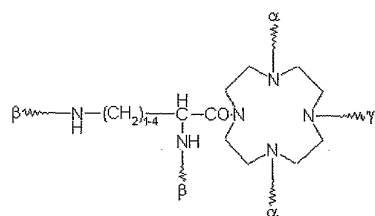
(g)



(h)



(i)

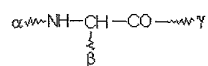


WO 02/14309

20

PCT/EP01/08499

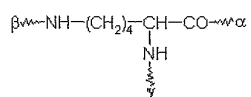
(j)



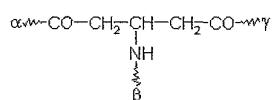
und

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

(k)



(l)



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

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

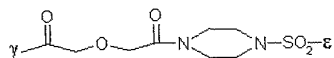
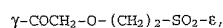
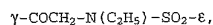
Z für



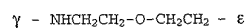
WO 02/14309

21

PCT/EP01/08499



oder



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

und

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

p die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet,

gelöst.

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

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen in der Nuklearmedizin (Radiagnostik 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 acide Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sein.

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

WO 02/14309

23

PCT/EP01/08499

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.

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

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

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

Der Rest R in der allgemeinen Formel I bedeutet einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest oder Thiozuckerrest, wobei es sich hierbei erfindungsgemäß auch um Desoxyzucker handeln kann, die anstelle einer oder mehrerer OH-Gruppen ein H-atom enthalten. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bedeutet R einen Monosaccharidrest mit 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Glucose, Mannose, Galactose, Ribose, Arabinose oder Xylose oder deren Desoxyzucker wie beispielsweise 6-Desoxygalactose (Fucose) oder 6-Desoxymannose (Rhamnose) oder deren Thiozucker, wobei Glucose, Mannose und Galactose besonders bevorzugt sind.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin solche bevorzugt, in denen R_k $-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$

WO 02/14309

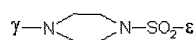
24

PCT/EP01/08499

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

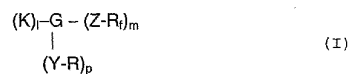
Der mindestens dreifach funktionalisierte Rest G in der allgemeinen Formel I, der das „Gerüst“ darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung den Lysinrest (a) oder (b).

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



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

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I

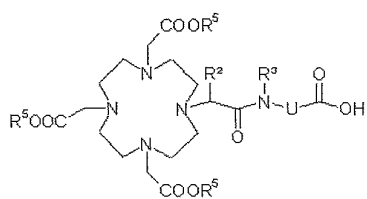


mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formeln II bis VII und G in der Bedeutung der Formeln a) bis j), wobei Y, Z, R, R_f , m, p und l die oben genannte Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa

WO 02/14309

25

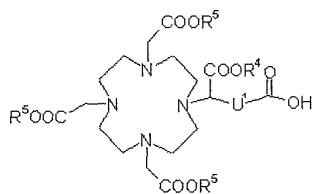
PCT/EP01/08499



(IIa)

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

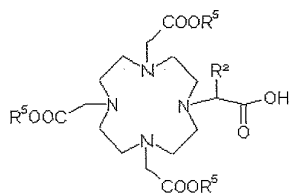
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



(IVa)

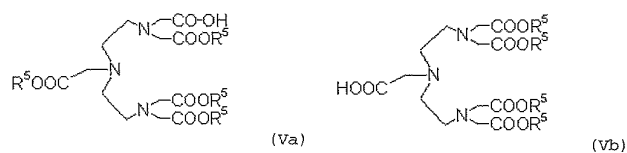
WO 02/14309

26

PCT/EP01/08499

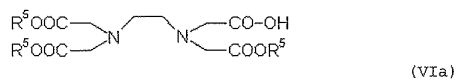
worin R^5 und R^2 die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



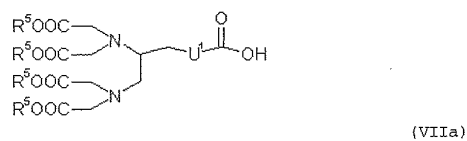
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



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

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel IX



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

WO 02/14309

27

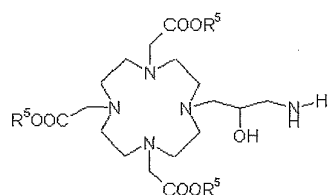
PCT/EP01/08499

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 acide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

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



(VIIIfa)

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

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel X



worin G die Bedeutung der Formeln k) oder l) hat und R, R_f, Y, Z, m und p die angegebenen Bedeutungen haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umgesetzt

oder

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

Die eingesetzten Carbonsäuren der allgemeinen Formeln IIa bis VIIa sind entweder bekannte Verbindungen oder werden nach den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt. So ist die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IIa aus DE 196 52 386 bekannt. Die Herstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel IIIa kann in Analogie zu Beispiel 3 der vorliegenden Anmeldung erfolgen. Die Herstellung der Carbonsäuren der allgemeinen Formel IVa ist DE 197 28 954 entnehmbar.

Vorstufe für Verbindungen der allgemeinen Formel VA ist die N³-(2,6-Dioxomorpholinoethyl)-N⁶-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6-diaza-octandisäure, die in EP 263 059 beschrieben ist.

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

WO 02/14309

29

PCT/EP01/08499

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

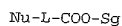
Verbindungen der allgemeinen Formel VI leiten sich vom N-(Carboxymethyl)-N-[2-(2,6-dioxo-4-morpholinyl)-ethyl]-glycin ab, dessen Herstellung in J. Am. Oil. Chem. Soc. (1982), 59 (2), 104-107, beschrieben ist.

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

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

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

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


$$(\text{XI}),$$

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

in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransfer-Katalysators umgesetzt werden. Als Nucleofug können im Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XI beispielsweise die Reste $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OTs$, $-OMs$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_4F_9$ oder $-OSO_2C_8F_{17}$ enthalten sein.

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine sehr gute systemische Verträglichkeit und eine hohe Lymphknotenanreicherung in drei aufeinanderfolgenden Lymphknotenstationen aus (was besonders für die i.v. Lymphographie

wichtig ist). Sie sind damit besonders gut geeignet für die Anwendung in der MRT-Lymphographie.

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

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

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

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

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen - gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze - in wässrigem Medium suspendiert oder löst und anschließend die Suspension oder Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern 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 μ Mol - 2 Mol/l des Komplexes und werden in der Regel in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg dosiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorragend dazu geeignet, nach oraler oder parenteraler Applikation durch Erhöhung der Signalintensität das mit Hilfe des Kernspintomographen

erhaltene Bild in seiner Aussagekraft zu verbessern. Ferner zeigen sie die hohe Wirksamkeit, die notwendig ist, um den Körper mit möglichst geringen Mengen an Fremdstoffen zu belasten, und die gute Verträglichkeit, die notwendig ist, um den nichtinvasiven Charakter der Untersuchungen aufrechtzuerhalten.

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

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

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

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Kontrastmittel können nach intravenöser Applikation auch zur quantitativen Bestimmung von Änderungen der Kapillar-Integrität, hervorgerufen durch Hyperoxie (einschließlich "akuter kapillarer Löcher" und Wiederherstellung der normalen endothelialen Integrität nach hyperoxischer Schädigung) verwendet werden.

Histologische Untersuchungen bestätigen eine regionale mikrovaskuläre Hyperpermeabilität.

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

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

Da sich die erfindungsgemäßen Substanzen in malignen Tumoren anreichern (keine Diffusion in gesunde Gewebe, aber hohe Durchlässigkeit von Tumorgefäßen), können sie auch die Strahlentherapie von malignen Tumoren unterstützen. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Hierzu werden Wechselwirkungen der in den Komplexen enthaltenen Metalle (wie z.B. Eisen oder Gadolinium) mit ionisierenden

Strahlungen (z.B. Röntgenstrahlen) oder mit Neutronenstrahlen ausgenutzt. Durch diesen Effekt wird die lokale Strahlendosis am Ort, wo sich der Metallkomplex befindet (z.B. in Tumoren) signifikant erhöht. Um die gleiche Strahlendosis im malignen Gewebe zu erzeugen, kann bei Anwendung solcher Metallkomplexe die Strahlenbelastung für gesunde Gewebe erheblich reduziert und damit belastende Nebenwirkungen für die Patienten vermieden werden. Die erfindungsgemäßen Metallkomplex-Konjugate eignen sich deshalb auch als radiosensibilisierende Substanz bei Strahlentherapie von malignen Tumoren (z.B. Ausnutzen von Mössbauer-Effekten oder bei Neutroneneinfangtherapie). Geeignete β -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga und ^{90}Y . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

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

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

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

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

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

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

Beispiel 1

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

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

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

Schmelzpunkt: 98,5 °C .

Elementaranalyse :

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

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

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

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

Schmelzpunkt: 92 °C .

Elementaranalyse:

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

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

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

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

WO 02/14309

40

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse:

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

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl – 2-N-[1-O- α -D -carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-L-lysine]-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

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

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

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

Elementaranalyse:

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

e) 2-N-[1-O- α -D-Carbonylmethyl-mannopyranose]-L-lysine-1-[(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

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

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

Elementaranalyse:

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

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

WO 02/14309

41

PCT/EP01/08499

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

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

Wassergehalt: 8,6 %.

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 8,19	S 2,15	F 21,03	Gd 10,14

Beispiel 2

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

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

Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

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

Wassergehalt: 6,88 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 3

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

Zu 200,0 g (1204,0 mmol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester, 212,0 g (2000,0 mmol)

Natriumcarbonat in 2000 ml Aceton gibt man 233,8 g (1400,0 mmol) 2-

Bromessigsäureethylester und kocht 5 Stunden unter Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab

und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel

chromatographiert. (Laufmittel: n-Hexan / Essigsäureethylester = 15:1).

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

Elementaranalyse:

ber.: C 61,90 H 6,39

gef.: C 61,75 H 6,51

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

Zu 285,0 g (1130,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a), gelöst in 2000 ml

Tetrachlorkohlenstoff, gibt man 201,0 g (1130,0 mmol) N-Bromsuccinimid und 100,0 mg

Dibenzoylperoxid und kocht acht Stunden unter Rückfluß. Man kühlt im Eisbad, filtriert das

ausgefallene Succinimid ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der

Rückstand wird an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: n-Hexan / Aceton = 15 : 1).

Ausbeute: 359,2 g (96,0 % der Theorie) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 47,28 H 4,57 Br 24,16

gef.: C 47,19 H 4,71 Br 24,05

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

Zu 603,0 g (3500,0 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, in 6000 ml Chloroform gibt man

350,0 g (1057,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b) und rührt über Nacht bei

Raumtemperatur. Man extrahiert 3 mal mit jeweils 3000 ml Wasser, trocknet die organische

Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird

ohne weitere Aufreinigung in die nächste Reaktion (Beispiel 3d) eingesetzt.

Ausbeute : 448,0 g (quantitativ) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 59,70 H 8,11 N 13,26

gef.: C 59,58 H 8,20 N 13,18

d) 2-[4-(3-Oxapropionsäure)]-phenyl-2-[1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure
 445,0 g (1053,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3c) und 496,0 g (5270,0 mmol) Chloressigsäure werden in 4000 ml Wasser gelöst. Man stellt mit 30 %iger wässriger Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 und rührt 8 Stunden bei 70°C. Anschließend stellt man den pH-Wert der Reaktionslösung durch Versetzen mit 30 %iger wässriger Natronlauge auf 13 ein und kocht 30 Minuten unter Rückfluß. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und durch Zugabe von konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gestellt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 4000 ml Methanol aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt. Man filtriert vom ausgefallenen Kochsalz ab, dampft das Filtrat zur Trockene ein und reinigt den Rückstand an RP-18 C (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 403,0 g (69,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,2 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

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

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

Ausbeute: 511 g (quantitativ) eines amorphen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,0 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 40,67 H 4,41 N 7,98 Gd 22,19

gef.: C 40,51 H 4,52 N 8,03 Gd 22,05

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

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e), 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 4,62 g (109,0 mmol) Lithiumchlorid und 38,66 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3e) werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 16,88 g (81,8 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser/Ethanol/Acetonitril). Man löst das erhaltene Produkt in wenig Wasser und stellt mit wässriger Natronlauge den pH-Wert der Lösung auf 7,4 ein. Anschließend wird die Produktlösung gefriertrocknet.

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

Wassergehalt: 10,3 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 4

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

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 44,08	H 5,69	N 7,62	F 21,95	S 2,18
gef.:	C 44,01	H 5,81	N 7,53	F 21,87	S 2,03

WO 02/14309

45

PCT/EP01/08499

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

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

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

Wassergehalt : 11,3 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 5

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

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

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

Wassergehalt: 9,3 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

WO 02/14309

46

PCT/EP01/08499

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

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

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

Wassergehalt: 10,5 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 6

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

50,0 g (60,20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), 6,93 g (60,20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5,09 g (120,0 mmol) Lithiumchlorid und 37,91 g (60,20 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl), Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 20,63 g (100,0 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 75,53 g (87,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,1 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

WO 02/14309

47

PCT/EP01/08499

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

Ausbeute: 63,5 g (quantitativ).

Wassergehalt: 9,8 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

c) 6-N-(1-O- α -D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex-10-(pentanoyl-3-aza-4oxo-5-methyl-5yl)]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid
50,0 g (38,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b), 4,40 g (38,22 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3,39 g (80,0 mmol) Lithiumchlorid und 22,88 g (38,22 mmol) 1-O- α -D-Carboxymethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose werden unter leichter Erwärmung (30 bis 40 °C) in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 10,32 g (50,0 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man giesst die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 64,25 g (89,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 10,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

WO 02/14309

48

PCT/EP01/08499

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

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

Wassergehalt : 3,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 7

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

49

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

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

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

70 g (44,07 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b werden in 800 ml Ethanol gelöst und 8 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein .

Ausbeute: 42,3 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

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

20 g (20,84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c, 5,09g (120 mmol) Lithiumchlorid und 37,78 g (60 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) - 10-pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5yl)- 1,4,7,10- tetraazacyclododecan ,Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 29,67 g (120 mmol) EEDQ hinzu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur.Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18 , Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute : 13,2 g (29,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 11,8% .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 8

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

50,0 g (49,61 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a), 5,71 g (49,61 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 4,24 g (100 mmol) Lithiumchlorid und 31,24 g (49,61 mmol) 1,4,7-Tris(carboxylatomethyl)-10(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 350 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 15,47 g (75 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 65,1 g (81,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

60,0 g (37,05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a) werden in 600 ml Ethanol gelöst und 6,0 g Palladium Katalysator (10% Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 50,06 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 3,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

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

40,0 g (29,60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b), 2,54 g (60,0 mmol)

Lithiumchlorid und 44,9 g (75,0 mmol) 1-O- α -D –Carboxymethyl –2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose werden unter leichter Erwärmung in 300 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 24,73 g (100,0 mmol) EEDQ hinzu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel : Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 31,98 g (43,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt : 3,5 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

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

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

Wassergehalt: 3,4 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 9

a) 6-N-[3,6-Bis(carboxymethyl) –octan-1,8-dicarbonsäure- 1-carboxy-8-oyl]-2-N- (1-O- α -D-carboxymethyl – mannopyranose)-lysine – [1-(4-perfluorooctylsulfonyl) –piperazin] – amid
Zu 27,5 g (30,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e), gelöst in 300 ml Dimethylformamid / 100ml Pyridin, gibt man 25,62 g (100,0 mmol) Ethylendiamin-N, N, N',

N' - tetraessigsäuredianhydrid und rührt 5 Stunden bei 50°C. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 300 ml Wasser gelöst, durch Zugabe von 20% iger wässriger Natronlauge auf einen pH Wert von 10 gestellt und anschließend wird die basische Produktlösung durch Zugabe von. konz. Salzsäure auf einen pH Wert von 3 gebracht und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

Ausbeute: 18,22 g (51,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,9 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

b) 6-N-[3,6-Bis (carboxylatomethyl)-octan-1,8-dicarbonsäure – 1- carboxylato-8-oyl- Mn-Komplex, Natriumsalz] – 2-N-(1-O- α -D- carboxymethyl – mannopyranose) –L-lysin – [1-(4-perfluorooctylsulfonyl) –piperazin] – amid

10 g (8,397 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a) werden in 200 ml Wasser gelöst. Man gibt 965 mg (8,397 mmol) Mangan (II) carbonat zu und rührt 3 Stunden auf 60°C. Die Lösung wird mit 5% iger wässriger Natronlauge auf einen pH Wert von 7,4 gestellt, filtriert und anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 10,52 g (99,0 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt: 7,8 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 10

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

phase und dem anschließenden Trocknen der selbigen über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 172,2 g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68 H 7,16

gef.: C 75,79 H 7,04

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

Ausbeute: 132,5 g (67,4 % d.Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 54.02 H 4.88 N 3.82 F 22.01 S 2.19

gef.: C 53.87 H 4.85 N 4.02 F 22.55 S 2.06

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

WO 02/14309

55

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

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

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

99,8 g (158,4 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 10e) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 6,7 g wasserfreies Lithiumchlorid (158,4 mmol) werden bei 40 °C in 800 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst. Bei dieser Temperatur wird im Anschluss mit insgesamt 18,2 g (158,4 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 70,0 g (71,96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e), gelöst in 250 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 32,7 g (158,4 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 93,0 g (81,6 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 9,53 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

WO 02/14309

56

PCT/EP01/08499

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

Beispiel 11

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

Eine gerührte Suspension von 5,0 g (9,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Reaktionslösung des N-Hydroxysuccinimidesters der Titelverbindung aus Beispiel 3e) wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 4,0 g (4,12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in 900 ml Aceton eingetropft, wobei die Titelverbindung als farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und anschließend mit 1 molarer Natronlauge der pH-Wert dieser Lösung auf genau 7,2 eingestellt. Die so erhaltene wässrige Produktlösung wird über eine YM3-Ultrafiltrationsmembran (AMICON® : cut off : 3000 Da) zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

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

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 12

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

58

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

Elementaranalyse:

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

e) 3-N-(1-O- α -D-Carbonylmethyl-mannopyranose)-5-N-(2-[4-(3-oxapropionyl)-phenyl]-2-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-yl]-essigsäure)-benzoesäure-N-(3-oxa-1H,1H,2H,2H,4H,4H, 5H,5H-perfluortridecyl)-amid, Gd-Komplex, Natriumsalz
13,6 g (19,2 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 12d)) des unter Beispiel 3e) beschriebenen Gd-Komplexes und 0,81 g wasserfreies Lithiumchlorid (19,2 mmol) werden bei 40 °C in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 2,2 g (19,2 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 7,5g (8,7 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12d), gelöst in 50 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,96 g (19,2 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.
Ausbeute: 11,51 g (84,5 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.
H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,77 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,05	H 3,94	N 6,29	F 20,71	Gd 10,08	Na 1,47
gef.:	C 39,98	H 4,00	N 6,31	F 20,73	Gd 10,11	Na 1,42

Beispiel 13

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

WO 02/14309

61

PCT/EP01/08499

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

WO 02/14309

62

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

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

5,54 g (8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 13d)) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40 °C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,7 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13d), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 5,36 g (87,4 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,77 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36,01	H 3,61	N 8,22	F 21,05	Gd 10,25	S 2,09
gef.:	C 35,87	H 3,70	N 8,22	F 20,91	Gd 10,18	S 2,16

Beispiel 14

a) 1,4,7-Triazaheptan-1,7-Bis-(2-N-trifluoracetyl -6-N- benzyloxycarbonyl-L-lysin)-diamid 100 g (107,9 mmol) der unter Beispiel 1a) hergestellten Carbonsäure und 26,1 g (226,59 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 500 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit insgesamt 46,7 g (226,59 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid portionsweise versetzt und es wird 3 Stunden bei dieser Temperatur nachgeführt. Zu der so hergestellten Aktivester-Lösung gibt man eine auf 0°C gekühlte Lösung von 5,57 g (53,95 mmol) Diethylentriamin, gelöst in 60 ml Dimethylformamid tropfenweise hinzu und rührt 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne ab. Der so erhaltene Rückstand wird anschließend an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 15:1; die Durchführung der Chromatographie erfolgte unter Verwendung eines Solvensgradienten mit kontinuierlicher Zunahme des Ethanolanteils). Ausbeute: 26,0 g (58,8 % d.Th., bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente) der Titelverbindung in Form eines farblosen und stark viskosen Öls.

Elementaranalyse:

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

In 100 ml Ethanol werden 22,0 g (15,7 mmol) der unter Beispiel 14b) hergestellten Titelverbindung gelöst und man leitet bei 0°C in diese Lösung für 40 Minuten Ammoniakgas ein. Anschließend wird weitere 4 Stunden bei 0°C gerührt sowie 3 Stunden bei Raumtemperatur und engt bei 40°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne ein. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Hexan/2-Propanol (20:10:1) als Eluent gereinigt. Ausbeute: 12,92 g (98,4 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung als farbloses und stark viskoses Öl.

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

65

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

Eine gerührte Suspension von 5,7 g (9,06 mmol) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure in 75 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Reaktionslösung des N-Hydroxysuccinimidesters des Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 2,84 g (2,06 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14e) in 15 ml absolutem Dimethylsulfoxid versetzt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur

nachgeführt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung bei 22°C in 500 ml Aceton eingetropft, wobei die Titelverbindung als farbloser Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 200 ml destilliertem Wasser gelöst und über eine YM3-

Ultrafiltrationsmembran (AMICON[®]; cut off: 3000 Da) zum Zwecke des Entsalzens und der Abtrennung von niedermolekularen Bestandteilen dreimal ultrafiltriert. Das so erhaltene Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

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

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,28	H 4,84	N 9,68	F 12,40	S 1,23	Gd 12,07
gef.:	C 38,20	H 4,91	N 9,77	F 12,45	S 1,19	Gd 12,10

Beispiel 15

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

In eine Lösung von 10,75 g (24,4 mmol) 1,7-Bis-[benzyloxycarbonyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, gelöst in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 16,56 g (24,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15e), gelöst in 150 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben.

Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und engt anschließend im Vakuum ein. Das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 12:1). Man erhält 17,22 g (64,3 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.- Amin) des Monoamids sowie 3,8 g (8,8 % d. Th.) des Diamids als Nebenprodukt. Die Titelverbindung wird in Form eines farblosen Öls isoliert.

Elementaranalyse:

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

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

WO 02/14309

67

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 55,11	H 5,03	N 4,82	F 18,52	S 1,84
gef.:	C 54,87	H 4,85	N 4,92	F 18,55	S 1,86

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

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,78	H 4,61	N 7,54	F 28,97	S 2,88
gef.:	C 38,86	H 4,65	N 7,41	F 29,02	S 2,92

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

acetyl-2-oxa-acetyl]-10-[1-O- α -D-6-carbonylpentyl-mannopyranose]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
 24,86 g (39,46 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente 15c) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 1,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (39,46 mmol) werden bei 40 °C in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 4,53 g (39,46 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 10,0 g (8,97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c), gelöst in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 8,14 g (39,46 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off :3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 16,37 g (79,3 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.
 H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 7,65 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,01	H 4,61	N 9,58	F 13,81	S 1,37	Gd 13,45
gef.:	C 37,92	H 4,55	N 9,58	F 13,77	S 1,31	Gd 13,48

e) 3-Oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-mono-[1-(4-perfluoroctylsulfonyl)-piperazin]-amid
 25 g (44,0 mmol) 1-Perfluoroctylsulfonylpiperazin werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei Raumtemperatur mit insgesamt 5,1 g (44,0 mmol) Diglycolsäureanhydrid versetzt und die so erhaltene Reaktionslösung für 12 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingeengt und der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan /2-Propanol (16:1) als Eluent gereinigt
 Ausbeute: 27,94 g (92,8 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

WO 02/14309

69

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse:

ber.:	C 58,52	H 4,27	N 1,98	S 2,26	F 22,80
gef.:	C 58,42	H 4,41	N 1,80	S 2,28	F 23,02

Beispiel 16

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

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

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

Elementaranalyse:

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

WO 02/14309

70

PCT/EP01/08499

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

55,4 g [88,0 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente aus Beispiel 13d)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 3,7 g wasserfreies Lithiumchlorid (88,0 mmol) werden bei 40 °C in 500 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 10,1 g (88,0 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 29,5 g (20,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b), gelöst in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 18,2 g (88,0 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 35,96 g (76,9 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,98 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

WO 02/14309

71

PCT/EP01/08499

ber.: C 38,01	H 4,61	N 8,22	F 13,81	Gd 13,45	S 1,37
gef.: C 37,87	H 4,70	N 8,22	F 13,90	Gd 13,48	S 1,36

Beispiel 17b) 5-(Ethoxycarbonyl)pentyl-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosid

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

Elementaranalyse:

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

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

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

Anschluß vollständig mit Diethylether extrahiert. Nach dem Waschen der so erhaltenen Etherphase und dem anschließenden Trocknen der Etherphase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Diethylether im Vakuum abgezogen. Überschüssiges Benzylbromid wird anschließend im Ölpumpenvakuum quantitativ bei einer Ölbadtemperatur von 180 °C aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert. Der so erhaltene, harzig-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Hexan (1:10) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 172,2 g (91,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und äußerst viskosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 75,68 H 7,16

gef.: C 75,79 H 7,04

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

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

Ausbeute: 61,23 g (89,0 % d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 70,29 H 6,57 N 1,86

gef.: C 70,39 H 5,64 N 1,91

- b) 2,6-Bis-(6-N_e-2-N _{α} -[1-O- α -D-6-carboxy-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]-L-lysin)-methylester

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

WO 02/14309

73

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

b) 2,6-Bis-[6-N₆-2-N_α-[1-0-α-D-6-carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]]-L-lysine

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

Elementaranalyse:

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

b) 2,6-Bis-[6-N₆-2-N_α-[1-0-α-D-6-Carbony-pentyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)-mannopyranose]]-L-lysine]-N-hydroxysuccinimide

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

WO 02/14309

74

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

Elementaranalyse:

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

h) 2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl-6-N-(benzyloxycarbonyl)-L-lysine-methylester

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

WO 02/14309

75

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

b) 2-N α -{[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino-acetyl]-6-N ϵ -(benzyloxycarbonyl)-L-lysin

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

Elementaranalyse:

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

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

WO 02/14309

76

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

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

k) 1,4,7-Triazaheptan-4-{2-N-[2-(N-ethyl-N-perfluorooctylsulfonyl)-amino]-acetyl}-L-lysinamid-1,7-bis[2,6-N,N'-bis[1-O- α -D-(5-carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-L-lysin-diamid] In 500 ml Ethanol werden 50,0 g (13,28 mmol) der unter 17j) hergestellten Verbindung gelöst, mit 4,0 g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (ca. 400 ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 45,85	H 6,35	N 6,44	F 14,86	S 1,47
gef.:	C 45,76	H 6,35	N 6,41	F 14,92	S 1,39

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

5,54 g (8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 17k) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40 °C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 1,84 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17k), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 8,77 g (78,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,43 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 43,98	H 5,97	N 7,54	F 11,59	Gd 5,64	S 1,15
gef.:	C 43,97	H 6,02	N 7,62	F 11,61	Gd 10,18	S 1,15

Beispiel 18

a) 2-N α -6-N ϵ -Bis-[1-O- α -D-Carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose]-L-lysine-methylester

10,95 g (18,30 mmol) 1-Carboxymethoxy-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosid [Darstellung wie in der Patentschrift DE 197 28 954 C1 beschrieben] werden in 150 ml Dimethylformamid gelöst und mit insgesamt 2,09 g (18,3 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf 0 °C ab und gibt 3,78 g (18,3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zu. Es wird eine Stunde bei 0 °C und anschließend 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man

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

Elementaranalyse:

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

79

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

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

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-([2,6-N,N'-bis(1-O- α -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)]-L-lysyl)-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid
19,0 g (13,4 mmol) des unter Beispiel 18c) hergestellten Carbonsäure-N-Hydroxysuccinimidesters werden in 75 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 11,13 g (13,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c) , gelöst in 50,0 ml Dimethylformamid , tropfenweise versetzt . Man rührt die resultierende Reaktionslösung noch 2 Stunden bei 0°C sowie 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung filtriert man vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab und zieht das Lösungsmittel anschließend bis zur Trockne im Vakuum ab. Der so erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert [Laufmittel: Dichlormethan / Ethanol 28:1 ; die Durchführung der Chromatographie erfolgt hier unter Verwendung eines Solvensgradienten mit einem im Chromatographieverlauf kontinuierlich zunehmenden , Anteil an der eingesetzten polaren Eluentkomponente (hier: Ethanol)].

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

80

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,50	H 4,65	N 6,57	F 25,25	S 2,51
gef.:	C 38,46	H 4,65	N 6,51	F 25,23	S 2,52

f) 6-N-[1,4,7-tris (carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-2-N -{[2,6-N,N'-bis(1-O- α -D - carbonylmethyl-mannopyranose)]-L-lysyl]-L-lysine-[1-(4-perfluorocetyl-sulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex
9,98 g (15,84 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 18e) des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,67 g wasserfreies Lithiumchlorid (15,84 mmol) werden bei 40 °C in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 9,19 g (7,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18e), gelöst in 50 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und und dabei gleichzeitig von möglichen , noch vorhandenen niedermolekularen Bestandteilen , gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

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

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,54 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,12	H 4,64	N 8,15	F 20,38	S 1,70	Gd 8,32
gef.:	C 38,16	H 4,59	N 8,18	F 20,37	S 1,68	Gd 8,28

Beispiel 19

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

82

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 46,70	H 4,36	N 4,11	F 23,69	S 2,35
gef.:	C 46,66	H 4,35	N 4,12	F 23,65	S 2,30

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

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 40,59	H 4,33	N 5,12	F 29,50	S 2,93
gef.:	C 40,63	H 4,35	N 5,11	F 29,52	S 2,92

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

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

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

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

Elementaranalyse :

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

e) 1-(3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluorotridecanoyl)-7-[1-S- α -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-4,10-bis[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Digadolinium-Komplex
2,48 g [(3,94 mmol); 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente 19d)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 167 mg wasserfreies Lithiumchlorid (3,94 mmol) werden bei 40 °C in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 453 mg (3,94 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 980 mg (0,895 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19d), gelöst in 10 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 814 mg (3,946 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 1,32 g (69,1 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.
 H_2O -Gehalt (Karl-Fischer): 7,65 %

WO 02/14309

84

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

f) 3-Oxa-2H,2H,4H,4H,5H,5H-perfluoridecansäure-t-butylester

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

20,0 g (34,58 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 19f) werden in 200 ml eines Gemisches, bestehend aus Methanol und 0,5 molarer Natronlauge im Verhältnis von 2:1 unter Rühren bei Raumtemperatur suspendiert und anschließend auf 60 °C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 12 h bei 60 °C wird das nun klare Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolisch-wässrige Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene amorph-ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3) als Eluent gereinigt.

WO 02/14309

85

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

Beispiel 20

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

87

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

88

PCT/EP01/08499

Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051] in 20 ml Dimethylsulfoxid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 40°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,71 g (81,7 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,97 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 21

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

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

Elementaranalyse:

WO 02/14309

89

PCT/EP01/08499

ber.:	C 52,29	H 4,97	N 3,05	F 23,43	S 2,33
gef.:	C 52,33	H 4,95	N 3,12	F 23,50	S 2,30

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

7,93 g (7,91 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 21c) werden bei 40 °C in 75 ml Dimethylsulfoxid gelöst und es wird mit 1,00 g (8,70 mol) N-Hydroxysuccinimid versetzt. Man kühlt auf Raumtemperatur ab und gibt insgesamt 1,795 g (8,7 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Es wird eine Stunde bei 20°C und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Zu dieser Lösung des Aktivesters der Titelverbindung aus Beispiel 21c) tropft man anschließend bei 40°C innerhalb von 10 Minuten eine Lösung, bestehend aus 4,53 g (7,91 mmol) des Gadolinium-Komplexes von 10-(2-Hydroxy-3-aminopropyl)-4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecanin [zur Darstellung vergleiche: WO 97/02051], in 20 ml Dimethylsulfoxid hinzu. Man rührt eine Stunde bei 40°C, dann über Nacht bei Raumtemperatur. Die so erhaltene Suspension wird anschließend mit der ausreichenden Menge eines Gemisches aus Aceton / 2-Propanol (2:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen, getrocknet, in Wasser aufgenommen, vom unlöslichen Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 9,71 g (78,8 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 6,65 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 22

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

5,25 g (7,72 mmol) des Tetra-t.bu-esters der 1-(4-Carboxymethoxybenzyl)-EDTA (Lit.: Patent, US 4622420) und 781 mg (7,72 mmol) Triethylamin werden in 50 ml Methylchlorid gelöst. Bei -15°C tropft man eine Lösung aus 1,16 g (8,5 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 10 ml Methylchlorid innerhalb 5 Minuten hinzu und rührt

noch weitere 20 Minuten bei -15°C. Anschließend kühlt man die Lösung auf -25°C ab und tropft eine Lösung, bestehend aus 7,07 g (7,72 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10e) und 2,12 g (21,0 mmol) Triethylamin, in 70 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 30 Minuten hinzu und rührt im Anschluß noch 30 Minuten bei -15°C und anschließend noch über Nacht bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende ölige Rückstand in 250 ml Chloroform aufgenommen. Man extrahiert die Chloroformphase zweimal mit je 100 ml einer 10 %igen wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Methylchlorid/Ethanol= 20:1).

Ausbeute: 9,60 g (79,0 % d. Th.) eines farblosen und sehr zähen Öls.

Elementaranalyse:

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

b) 6-N-[4-[2,3-Bis-(N,N-bis(carboxymethyl)-amino)-propyl]-phenyl]-3-oxa-propionyl-2-N-(1- α -D-carboxymethyl-mannopyranose) L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

In 150 ml Methanol werden 9,0 g (5,70 mmol) der unter Beispiel 22a) hergestellten Verbindung gelöst. Man gibt dann die Lösung von 4,0 g (100,0 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml destilliertem Wasser dazu und rührt 6 Stunden bei 60°C. Nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie ist die Verseifung des tetra-*t*-butylesters nach oben genannter Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt. Man engt im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den verbliebenen Rückstand in 50 ml Dimethylsulfoxid in der Wärme auf und anschließend wird mit der ausreichenden Menge eines Gemisches aus Aceton / Essigsäureethylester (1:1) bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der so erhaltene Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäureethylester gut nachgewaschen, getrocknet, in Wasser aufgenommen, der pH-Wert der Produktlösung mittels 1 molarer Salzsäure auf 3,5 eingestellt, von möglicherweise vorliegenden unlöslichen Bestandteilen abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off: 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 6,76 g (87,6 % d. Th.) als farbloses Lyophilisat.

WO 02/14309

92

PCT/EP01/08499

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,30 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

3,0 g (2,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22b) werden in 150 ml eines Wasser/Ethanol (3:1)-Gemisch in der Siedehitze gelöst und bei 80°C portionweise mit 0,25 g (2,22 mmol) Mangan-II-carbonat versetzt. Anschließend wird die so erhaltene Reaktionslösung für 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum vollständig abgezogen und der verbleibende Rückstand in einem Gemisch aus 200 ml destilliertem Wasser /n-Butanol (1:1) gelöst. Unter kräftigem Rühren wird durch Versetzen mit 1 N Natronlauge ein pH-Wert von 7,2 eingestellt. Nach dem vollständigen Abziehen des n-Butanols im Vakuum wird die verbleibende wässrige Phase über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet.

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

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,08 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 23

a) 3-Benzoyloxycarbonylamino-glutarsäure-[1-(4-perfluorocetylsulfonyl)-piperazin]-monoamid
Eine gerührte Lösung von 25,0 g (94,96 mmol) 3-N-(Benzoyloxycarbonyl)-glutarsäure-anhydrid [Synthese gemäß : Hatanaka, Minoru; Yamamoto, Yu-ichi; Nitta, Hajime; Ishimaru, Toshiyasu; TELEAY; Tetrahedron Lett.; EN; 22; 39; 1981; 3883-3886;] in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Rühren mit einer Lösung von 53,97 g (95,0 mmol) 1-Perfluorocetylsulfonylpiperazin in 150 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und die so erhaltene Reaktionslösung für 12 h am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf

WO 02/14309

93

PCT/EP01/08499

Raumtemperatur wird bis zur Trockne eingeeengt und der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan /2-Propanol (20:1) als Eluent gereinigt.

Ausbeute: 75,80 g (96,0% d. Th.) der oben genannten Titelverbindung in Form eines farblosen und viskosen Öls.

Elementaranalyse:

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

b) 3-Amino-glutarsäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

In 300 ml Ethanol werden 31,50 g (37,88 mmol) der unter 23b) hergestellten Verbindung gelöst, mit 2,5g Pearlman-Katalysator (Pd 20 %, C) versetzt und bis zur quantitativen Aufnahme von Wasserstoff bei 1 Atmosphäre Wasserstoffdruck hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht mit Ethanol nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als weißlich-gelbes, viskoses Öl erhalten.

Ausbeute: 25,22 g (95,5 % d. Th.)

Elementaranalyse:

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

c) 3-N-(1- α -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)-glutarsäure-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-monoamid

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

WO 02/14309

94

PCT/EP01/08499

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

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

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,87 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 34,24	H 3,83	N 7,61	F 21,92	S 2,18	Gd 10,67
gef.:	C 34,26	H 3,79	N 7,58	F 21,87	S 2,18	Gd 10,68

Beispiel 24

1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-10-[2,6-N,N'-bis(1-O- α -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-mannopyranose)]-L-lysyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 15a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 33,04g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 18c) , gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren . Man engt anschließend im Vakuum zur Trockne ein und das verbleibende Öl wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 45,87 g (78,0 % d. Th., bezogen auf eingesetztes sec.-Amin) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

5,54 g [8,8 mmol; 2.2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 24b)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und wasserfreies Lithiumchlorid (0,37 g , 8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 5,68 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 24b), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 8,52g (80,6 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 6.09 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38,61	H 4,76	N 9,53	F 12,21	Gd 11,89	S 1,12
gef.:	C 38,57	H 4,82	N 9,52	F 12,21	Gd 11,93	S 1,15

Beispiel 25

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

WO 02/14309

98

PCT/EP01/08499

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

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

5,54 g [8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 25b)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und wasserfreies Lithiumchlorid (0,37 g , 8,8 mmol) werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 6,10 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25b), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 9,26 g (84,0 % d. Th.; bezogen auf die eingesetzte Diaminkomponente) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,89 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40,52	H 5,16	N 9,15	F 11,72	Gd 11,41	S 1,16
gef.:	C 40,57	H 5,20	N 9,12	F 11,69	Gd 11,43	S 1,18

Beispiel 26

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

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

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

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

b) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid 30,0g (32,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26a) werden in 300ml Isopropanol gelöst und mit 1,5 g Pearlman-Katalysator (20% Palladiumhydroxid auf Kohle) versetzt. Man hydriert für 10 Stunden bei Raumtemperatur, wobei nach Kontrolle des Reaktionsverlaufes mittels Dünnschichtchromatographie die Hydrogenolytische Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe nach der oben genannten Reaktionszeit bereits quantitativ erfolgt ist. Man filtriert vom Katalysator ab und engt das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der verbliebene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. (Laufmittel: n-Hexan/Isopropanol 25:1). Man erhält 25,13g (98,0% d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

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

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

d) 6-N-t-Butyloxycarbonyl-2-N-[1-S- α -D-(2-carbonyl)-ethyl-mannopyranose]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid
29,93 g (24,64 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 26c) werden in 400 ml absolutem Methanol suspendiert und bei 5 °C mit einer katalytischen Menge Natriummethanolat versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 3h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle (Eluent: Chloroform/ Methanol = 9:1) des Reaktionsverlaufs bereits quantitative Umsetzung an. Zum Zwecke der Aufarbeitung wird die nun klare Reaktionslösung durch Versetzen mit Amberlite® IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abgesaugt und das so erhaltene methanolische Filtrat im Vakuum bis zur Trockne abgezogen. Der erhaltene amorphe

WO 02/14309

101

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse :

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

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

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

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

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 3,09 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

5,54 g [(8,8 mmol, 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 26e)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g wasserfreies Lithiumchlorid (8,8 mmol) werden bei 40°C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,78 g (4,0 mmol)

der Titelverbindung aus Beispiel 26e), gelöst in 40 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off 3000 Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 5,17 g (83,0 % d.Th.) als farblores Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 4,43 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 27

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

WO 02/14309

103

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse:

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

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

In 100 ml Ethanol werden 11,52 g (8,17 mmol) der unter 27a) hergestellten Verbindung gelöst, mit 0,5 g Pearlman-Katalysator (Pd 20% , C) versetzt und solange bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre (1atm) hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Man saugt vom Katalysator ab, wäscht gründlich mit Ethanol nach (dreimal mit jeweils ca. 40ml) und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die Titelverbindung wird als stark viskoses und farbloses Öl erhalten.

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

Elementaranalyse:

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

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

9,98 g [(15,84 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 27b)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h)

beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,67 g (15,84 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40°C in 80 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,82 g (15,84 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 7,25 g (7,19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 27b), gelöst in 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 3,27 g (15,84 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3

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

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

H₂O-Gehalt (nach Karl-Fischer): 4,02 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 28

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

WO 02/14309

105

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse:

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

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

perfluorocetylsulfonyl)-piperazin]-amid

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

e) 6-N-[1-O- α -D-(5-Carbonyl)-pentyl-mannopyranose]-2-N-[1,4,7-tris(carboxylatomethyl)-10-(3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl-pentanoyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex
 5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 28d)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40° C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,89 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28d), gelöst in 60ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung versetzt, der Niederschlag abgesaugt, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3 Ultrafiltrationsmembran (cut off : 3000Da) entsalzt und von niedermolekularen Bestandteilen gereinigt. Das Retentat wird anschließend gefriergetrocknet. Ausbeute: 4,81 g (75,9 %d.Th.) als farbloses Lyophilisat.

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 8,98 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37,15	H 4,39	N 7,96	F 20,38	Gd 9,92	S 2,02
gef.:	C 37,27	H 4,40	N 8,02	F 20,31	Gd 10,00	S 1,98

Beispiel 29

a) 1,7-Bis(benzoyloxycarbonyl)-4-(1-O- β -D-carbonylmethyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-galactopyranose)-10-{3-oxa-pentan-1,5-dicarbonsäure-1-oyl-5-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid}-1,4,7,10-tetraazacyclododecan
 In eine Lösung aus 27,0 g (24,4 mmol) des unter Beispiel 15a) hergestellten sec. Amins, in einem Gemisch aus 150 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Chloroform, werden bei 0°C und unter Stickstoffatmosphäre 35,80 g (25,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 17e), gelöst in 250 ml Tetrahydrofuran, hinzugegeben. Anschließend gibt man bei 0°C insgesamt 18,0 g (36,6 mmol) EEDQ [2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin] portionsweise hinzu und läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man engt

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

5,54 g [8,8 mmol; 4,4 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 29b)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40 C° in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 2,11 g (2,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 29b), gelöst in 25 ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1,82 g (8,8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wird anschließend mit ausreichend Aceton bis zur vollständigen Fällung der oben genannten Titelverbindung

versetzt, der Niederschlag abgesaugt, getrocknet, in Wasser aufgenommen, von unlöslichem Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und das Filtrat über eine AMICON® YM-3

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

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

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 5,99 % .

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 30

a) 3-(1-O- α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzoyloxycarbonyl-L-serinmethylester

In 500 ml trockenem Acetonitril werden 21,42 g (39,61 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranose (Darstellung gemäß: F. Kong et al., J. Carbohydr. Chem. ; 16; 6 ; 1997 ; 877-890) gelöst. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 5°C tropft man bei dieser

Temperatur unter Rühren langsam eine Lösung von 13,23 g (59,52 mmol)

Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester in 30 ml Acetonitril, gefolgt von einer Lösung aus 20,06 g (79,21 mmol) N-Benzoyloxycarbonyl-L-serinmethylester (kommerziell erhältlich bei der Firma Bachem) in 50 ml Acetonitril, hinzu, wobei die

Zutropfgeschwindigkeit so zu wählen ist, daß eine Innentemperatur von 10°C nicht überschritten wird. Nach einer Reaktionszeit von 15 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum bis zur Trockne eingedunstet. Der verbleibende Rückstand wird in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und zweimal mit je 100 ml gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung sowie einmal mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird vom Salz abgesaugt und der Essigsäureethylester im Vakuum abgezogen. Der verbleibende ölige Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / n-Hexan (1:5) als Eluent gereinigt.

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

Elementaranalyse:

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

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

Elementaranalyse:

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

c) 3-(1-O- α -D-2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-mannopyranose)-2-N-benzyloxycarbonyl-L-serin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)piperazin]-amid

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

WO 02/14309

110

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

Eine gerührte Suspension von 5,7 g [9,06 mmol; entsprechend 1,5 Molequivalenten bezüglich der eingesetzten Titelverbindung (primäres Amin) aus Beispiel 30d)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure in 75 ml absolutem Dimethylsulfoxid wird bei 70°C mit 0,68 g (15,9 mmol) Lithiumchlorid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei 70°C wird die nun klare Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 1,83 g (15,9 mmol) N-Hydroxysuccinimid versetzt und das Reaktionsgemisch noch 1 Stunde bei 70 °C gehalten. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf 10°C wird mit 4,52 g (23,85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und die Reaktionslösung noch 1 weitere Stunde bei 0°C, gefolgt von 12 Stunden bei 22°C, gerührt. Die so erhaltene Lösung des N-Hydroxysuccinimidesters des Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure wird nun bei 22°C tropfenweise mit einer Lösung von 4,94 g (6,03 mmol) der Titelver-

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

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

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 31

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[O-β-D-galactopyranosyl (1→4)-glucosyl]-L-lysin-[1-(4-perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

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

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

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

Wassergehalt: 10,03 %

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

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

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

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

Elementaranalyse :

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

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

5,54 g [(8,8 mmol; 2,2 Molequivalente bezogen auf die eingesetzte Aminkomponente aus Beispiel 31b)] des in der Patentanmeldung DE 197 28 954 C1 unter Beispiel 31h) beschriebenen Gd-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure und 0,37 g (8,8 mmol) wasserfreies Lithiumchlorid werden bei 40° C in 60 ml absolutem Dimethylsulfoxid unter Rühren gelöst und bei dieser Temperatur mit insgesamt 1,01 g (8,8 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 3,85 g (4,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31b), gelöst in 60ml absolutem Dimethylsulfoxid, versetzt.

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

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

H₂O-Gehalt (Karl-Fischer): 10,08 %.

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

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

Beispiel 32

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

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

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 38,10	H 3,70	F 32,02	N 5,55	S 3,18
gef.:	C 38,22	H 3,79	F 32,02	N 5,42	S 3,29

WO 02/14309

114

PCT/EP01/08499

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F 36,93
gef.:	C 32,91	H 3,72	N 6,34	S 3,50	F 36,78

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

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e) , 6,28 g (54,55 mmol) N-
Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris
(carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-
tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml

Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) N,N-
Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man
gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird
abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient
aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

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

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 8,19	S 2,15	F 21,03	Gd 10,14

Beispiel 33

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl – 2-N-(2,3,4,5-pentahydroxy-hexanoyl)-L-lysine-1-[(4-
perfluorooctylsulfonyl)-piperazin]-amid

WO 02/14309

115

PCT/EP01/08499

Zu einer Lösung aus 100,0 g (120,4 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c), und 12,18 g (120,4 mmol) Triethylamin in 500 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man bei 50° C eine Lösung aus 21,45 g (120,4 mol) 5-Gluconolacton in 50 ml Tetrahydrofuran. Man rührt 3 Stunden bei 60° C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Dann gibt man 400 ml 5 % ige aqu. .

Salzsäure dazu, rührt 5 Minuten bei Raumtemperatur, versetzt mit Natriumchlorid, trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Magnesiumsulfat, dampft sie im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel .

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

Ausbeute: 100,97 g (82 % der Theorie) eines zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37,58	H 3,45	F 31,58	N 5,48	S 3,14
gef.:	C 37,72	H 3,59	F 31,72	N 5,42	S 3,29

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

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 32,96	H 3,57	N 6,41	S 3,67	F 36,93
gef.:	C 32,91	H 3,72	N 6,34	S 3,50	F 36,78

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

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

WO 02/14309

116

PCT/EP01/08499

abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

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

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

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

gef.: C 35,28 H 4,15 N 8,19 S 2,15 F 21,03 Gd 10,14

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

Beispiel 34

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

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

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

Elementaranalyse:

ber.: C 57,32 H 4,89 N 4,31 F 24,86 S 2,47

gef.: C 57,48 H 5,04 N 4,20 F 24,69 S 2,38

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09	N 8,24	S 2,10	F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,26	H 4,18	N 8,14	S 2,158	F 21,01	Gd 10,13

Beispiel 35

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

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

WO 02/14309

118

PCT/EP01/08499

g (100,0 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid hinzu. Man rührt 3 Stunden bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel.

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

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

Elementaranalyse:

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

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

65,0 g (50,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35a) werden in 1000 ml Ethanol gelöst und es werden 5,0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) hinzu gegeben. Man hydriert 12 Stunden bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

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

Elementaranalyse:

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

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

50,0 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35b), 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy-3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml

Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) N,N-

Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril).

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

Wassergehalt: 8,6 %.

WO 02/14309

119

PCT/EP01/08499

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,34	H 4,09 N 8,24 S 2,10 F 21,12	Gd 10,28
gef.:	C 35,22	H 4,17 N 8,18 S 2,19 F 20,91	Gd 10,12

Beispiel 36

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

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

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

Elementaranalyse:

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

b) 2-N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-mono-benzylester-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid

Zu einer Lösung aus 24,9 g (24,08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36a, 2x g (24,08 mmol) N-Methylglucamin und 2,77 g (24,08 mmol) N-Hydroxysuccinimid, gelöst in 150 ml Dimethylformamid, gibt man bei 0° C 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt 3 Stunden bei 0° C, anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert am Kieselgel (Laufmittel: = Dichlormethan / Ethanol = 20:1).

Ausbeute: 109,40 g (89% der Theorie) eines zähen öls.

Elementaranalyse :

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

c) N-Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid

WO 02/14309

120

PCT/EP01/08499

77,33g (15,15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36b werden in 500 ml Ethanol gelöst und 3 g Palladium-Katalysator (10 % Pd / C) zugegeben. Man hydriert bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Ausbeute: 43,0 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

d) Trifluoracetyl-L-glutaminsäure-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid-[1-(4-perfluorocetylsulfonyl)-piperazin]-amidpiperazin]-amid

Zu 10,96g (33,2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36c und 18,87g (33,2 mmol) 1-Perfluorocetylsulfonyl - piperazin , (hergestellt nach DE 19603033) in 80 ml Tetrahydrofuran, gibt man bei 0° C 16,42 g (66,4 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Laufmittel : Dichlormethan / Methanol =20:1) . Ausbeute: 28,67 g (92 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

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

e) L-Glutaminsäure-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid-- [1- (4-perfluorocetylsulfonyl)- piperazin] - amid

In eine Lösung aus 28,36 g (30,22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36d in 200 ml Ethanol, leitet man bei 0° C für eine Stunde Ammoniak-Gas ein. Man rührt anschließend 4 Stunden bei 0° C. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum (50° C). Ausbeute : 24,19 g (95 % der Theorie) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

WO 02/14309

121

PCT/EP01/08499

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

f) N-[1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) -1,4,7,10- tetraazacyclododecan-10 -(pentanoyl- 3-aza-4- oxo- 5- methyl- 5-yl)] -L-glutaminsäure-5-N-(methyl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-amid-5- [1-(4-perfluorocetyl-sulfonyl)-piperazin]-amid, Gd-Komplex

20,43 g (24,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36e 2,79 g (24,25 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2,12 g (50 mmol) Lithiumchlorid und 15,27g (24,25 mmol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl) - 10 -[(3-aza- 4- oxo- 5- methyl- 5-yl)]- pentansäure]-1,4,7,10- tetraazacyclododecan, Gd-Komplex werden unter leichter Erwärmung in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10° C gibt man 8,25 g (40 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (Kieselgel RP-18, Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril). Ausbeute: 28,45 g (79 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs. Wassergehalt: 11,0 %

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet)

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

Beispiel 37

a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl - 2-N-[1-O- α -D -carbonylmethyl-(2,3,4 -tri O benzyl-glucuronsäure-benzylester]-L-lysin-[1-(4-perfluorocetyl-sulfonyl)-piperazin]-amid

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

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

Elementaranalyse:

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

b) 2-N-[1-O- α -D-Carbonylmethyl-glucuronsäure]-L-lysin-1-[(4-perfluorocetyl)sulfonyl]-piperazin]-amid

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

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

Elementaranalyse:

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

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

50,76 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37b) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

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

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 34,53	H 3,80	N 8,05	Na 1,47	S 2,05	F 20,63	Gd 10,05
gef.:	C 34,38	H 3,95	N 8,19	Na 1,63	S 2,15	F 20,83	Gd 10,14

Beispiel 38**a) 6-N-Benzoyloxycarbonyl- 2-[2-(N-ethyl-N-perfluoroctylsulfonyl)-amino] -acetyl-L-lysin**

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

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

Elementaranalyse:

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

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

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

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

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

Elementaranalyse:

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

WO 02/14309

124

PCT/EP01/08499

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

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

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

Elementaranalyse:

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

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

48,58 g (54,55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 38c) , 6,28 g (54,55 mmol) N-Hydroxysuccinimid , 4,62 g (109,0 mol) Lithiumchlorid und 34,35 g (54,55 mol) 1,4,7-Tris (carboxylatomethyl)-10- (carboxy – 3-aza-4-oxo-5-methyl-pent-5-yl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex, werden unter leichter Erwärmung in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10°C gibt man 16,88 g (81,8 mol) N,N -Dicyclohexylcarbodiimid zu und rührt anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 3000 ml Aceton und rührt 10 Minuten. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend durch Chromatographie gereinigt (RP-18 Laufmittel: Gradient aus Wasser / Ethanol / Acetonitril) .

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

Wassergehalt : 8,6 % .

Elementaranalyse (auf wasserfreie Substanz berechnet):

ber.:	C 35,18	H 4,23	N 4,23	S 2,13	F 21,50	Gd 10,47
gef.:	C 35,28	H 4,15	N 4,19	S 2,18	F 21,33	Gd 10,61

Beispiel 39

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

Nach intravenöser Applikation von 225 μmol Gesamtgadolinium/kg KGW der Titelverbindung aus Beispiel 1 in Ratten (Cop-Inzucht, mit 12 Tage zuvor i.m. implantiertem Prostatakarzinom Dunning R3327 MAT-Lu) wurde 10 Minuten, 1 und 24 Stunden nach Applikation der Metallgehalt in verschiedenen Organen, im Tumor sowie in den Lymphknoten (gepoolt als mesenteriale und periphere Lymphknoten) bestimmt (MW $\pm$ SD, n=3).

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

* 58ml Blut/kg KGW

** nur Gewebeanteil v. rechten Unterschenkelmuskel

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

**** Restkörper beinhaltet auch Restblut

Beispiel 40:

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

Die Abbildungen in Fig. 1 zeigen MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 200 μ mol Gd/kg KGW der Titelverbindung aus Beispiel 1 in Kaninchen mit i.m. implantiertem VX2-Tumor. Die T₁-gewichteten Gradientenecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: MPRange; TR 11.1 ms, TE 4.3 ms, α 15°) verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe. Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt. Zu späten Zeitpunkten (24 h) nach Kontrastmittelapplikation konnte dagegen überraschenderweise eine Signalumkehr beobachtet werden. Der Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe war reduziert, wohingegen die Metastase jetzt einen deutlichen Signalanstieg aufwies. Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ein deutliches Enhancement des Primärtumors (besonders der Peripherie) beobachtet werden. Zu späteren Zeitpunkten (24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus.

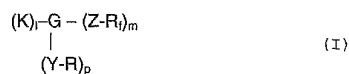
Beispiel 41:

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

Die Abbildungen in Fig. 2 zeigen MR-Aufnahmen des Herzen (in vivo und post mortem) 24 h nach intravenöser Applikation von 100 μ mol Gd/kg KGW der Titelverbindung aus Beispiel 1 in Ratten mit akut induziertem Herzinfarkt. Die T₁-gewichteten Spin-Echo-Aufnahmen (1.5 T; TR: 400 ms, TE: 6 ms; NA: 4; Matrix: 128*128; Schichtdicke: 2.5 mm) verdeutlichen den starken Signalanstieg im Infarktareal. Die erfolgreiche Induktion eines akuten Myokardinfarkts wurde mittels NBT-Färbung bestätigt.

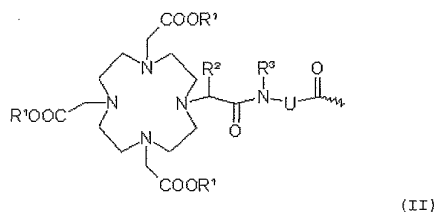
Patentansprüche

1. Perfluoralkylhaltige Komplexe mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I



in der

- R einen über die 1-OH- oder 1-SH-Position gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt,
- R_f eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel -C_nF_{2n}E ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,
- K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



in der

- R¹ 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 R¹ für Metallionenäquivalente stehen
- R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₇-Alkyl, Benzyl, Phenyl, -CH₂OH oder -CH₂OCH₃ darstellen und

WO 02/14309

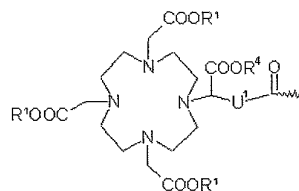
128

PCT/EP01/08499

U $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega-$, $-(\text{CH}_2)_{1-5}-\omega$, eine Phenylengruppe, $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{C}_6\text{H}_4-\omega-$, $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{0-1}-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{CH}_2-\omega$ oder eine gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, 1 bis 3-NHCO-, 1 bis 3-CONH-gruppen unterbrochene und/oder mit 1 bis 3- $(\text{CH}_2)_{0-5}\text{COOH}$ -Gruppen substituierte C_1-C_{12} -Alkylen- oder $\text{C}_7-\text{C}_{12}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}$ -Gruppe darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ steht,

oder

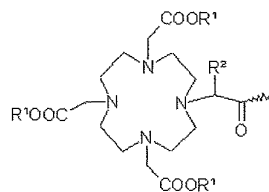
der allgemeinen Formel III



(III)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, R^2 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und $\text{U}^1 - \text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\omega$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-\text{CO}-$ bedeutet

oder der allgemeinen Formel IV



(IV)

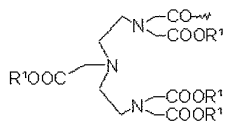
WO 02/14309

129

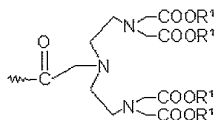
PCT/EP01/08499

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

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



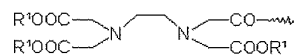
(V A)



(V B)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

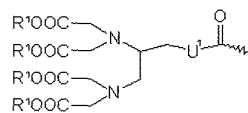
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

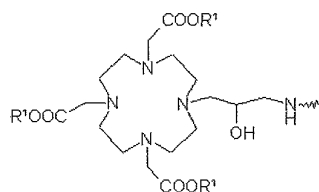
WO 02/14309

130

PCT/EP01/08499

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

oder der allgemeinen Formel VIII



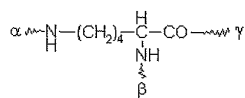
(VIII)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

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

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

(a)

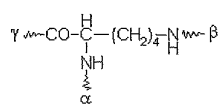


(b)

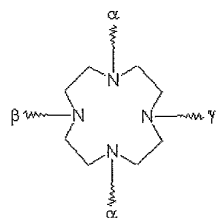
WO 02/14309

131

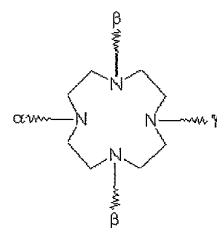
PCT/EP01/08499



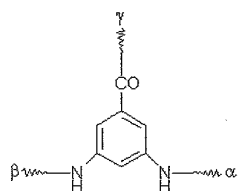
(c)



(d)



(e)

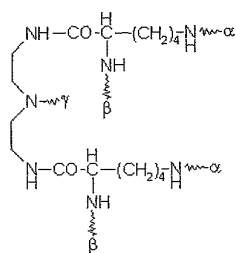


WO 02/14309

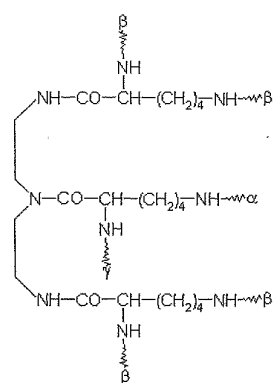
132

PCT/EP01/08499

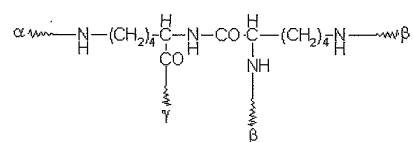
(f)



(g)



(h)

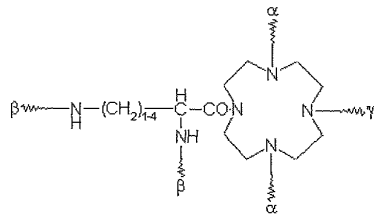


WO 02/14309

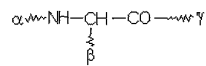
133

PCT/EP01/08499

(i)



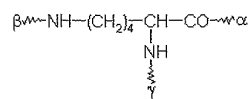
(j)



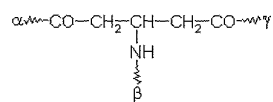
und

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

(k)



(l)



WO 02/14309

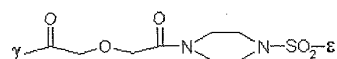
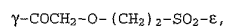
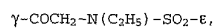
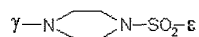
134

PCT/EP01/08499

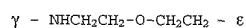
wobei α die Bindungsstelle von G an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von G zum Rest Y ist und γ die Bindungsstelle von G zum Rest Z darstellt

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

Z für



oder



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

und

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

p die ganzen Zahlen 1 bis 4 bedeutet.

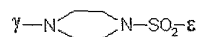
2. Metallkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Metallionenäquivalent R^1 ein Element der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 ist.
3. Metallkomplexe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Metallionenäquivalent R^1 ein Element der Ordnungszahlen 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77 ist.
4. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R einen Monosaccharidrest mit 5 bis 6 C-Atomen oder dessen Desoxy-Verbindung darstellt, vorzugsweise Glucose, Mannose oder Galactose.
5. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht.
6. Metallkomplexe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten.
7. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß E in der Formel $-C_nF_{2n}E$ ein Fluoratom bedeutet.
8. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß G in der allgemeinen Formel I den Lysinrest (a) oder (b) darstellt.

WO 02/14309

136

PCT/EP01/08499

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



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

10. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 9,
dadurch gekennzeichnet, daß
Y in der allgemeinen Formel I $\delta\text{-CH}_2\text{CO-}\beta$ bedeutet, wobei δ die Bindungsstelle zum Zuckerrest R darstellt und β die Bindungsstelle zum Rest G darstellt.
11. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
dadurch gekennzeichnet, daß
U im Metallkomplex K $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2-$ ω darstellt,
wobei ω für die Bindungsstelle an $-\text{CO-}$ steht.
12. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur
Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der NMR-
und Röntgendiagnostik.
13. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 12 zur
Herstellung von Kontrastmitteln zum Infarkt- und Nekrose-
Imaging.
14. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 3 zur
Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der
Radiodiagnostik und Radiotherapie.

WO 02/14309

137

PCT/EP01/08499

15. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Lymphographie zur Diagnose von Veränderungen des Lymphsystems.
16. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Anwendung in der indirekten Lymphographie.
17. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Anwendung in der i.v. Lymphographie.
18. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Darstellung des Vasalraumes.
19. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für das Tumorimaging.
20. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Darstellung abnormer Kapillar-Permeabilität.
21. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
22. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I

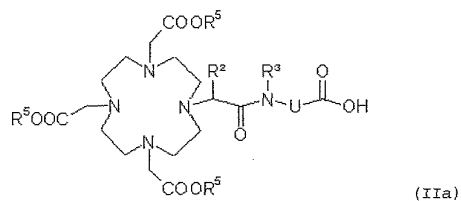


WO 02/14309

138

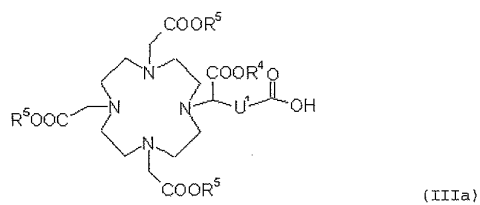
PCT/EP01/08499

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



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



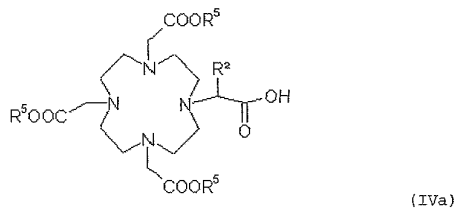
worin R⁴, R⁵ und U¹ die genannte Bedeutung haben

WO 02/14309

139

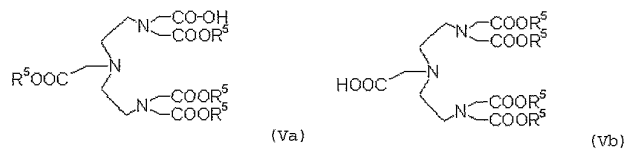
PCT/EP01/08499

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



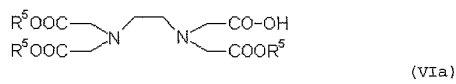
worin R^5 und R^2 die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



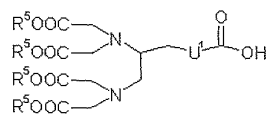
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



WO 02/14309

140

PCT/EP01/08499

(VIIa)

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



in der G, R, R_f , Y, Z, m und p die oben im Anspruch angegebene
Bedeutung haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls
nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutz-
gruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I
umsetzt

oder

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

23. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Kom-
plexen mit Zuckerresten der allgemeinen Formel I



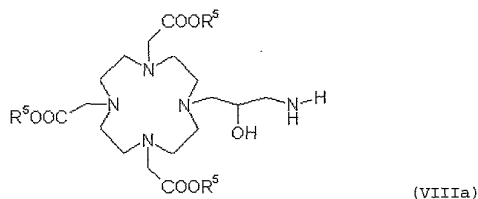
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen
Formel VIII gemäß Anspruch 1, G in der Bedeutung k) oder l)
gemäß Anspruch 1 und Y, Z, R, R_f , m, p, l in der Bedeutung
gemäß Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß

WO 02/14309

141

PCT/EP01/08499

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



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

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel X



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

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

oder

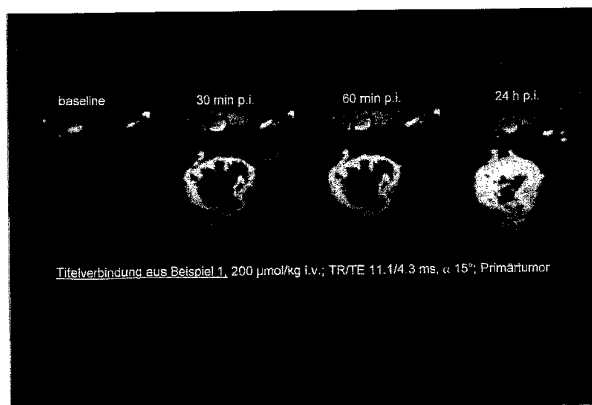
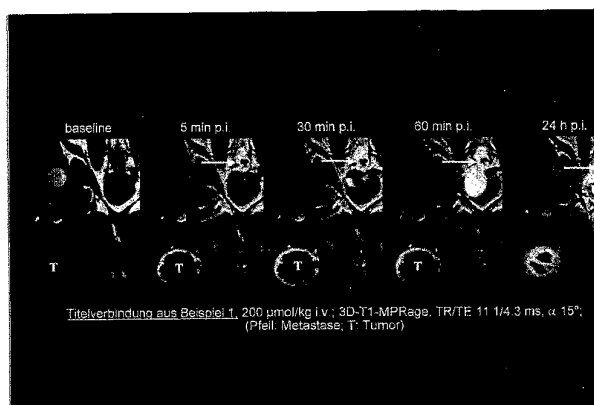
wenn R^5 die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt, und anschließend, falls gewünscht,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

WO 02/14309

PCT/EP01/08499

1/2

Fig. 1

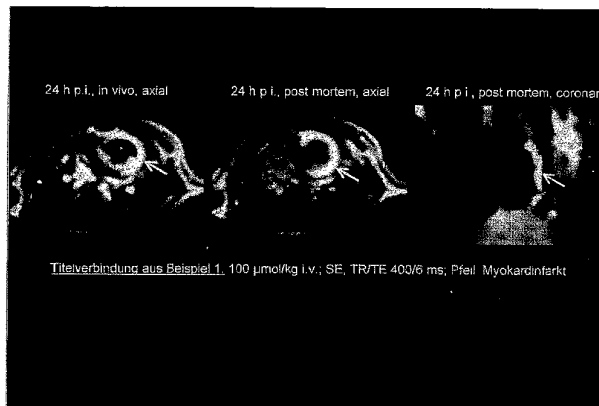


WO 02/14309

PCT/EP01/08499

2/2

Fig. 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In
		Application No
		PCT/EP 01/08499
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D405/14 C07D257/02 A61P43/00 A61K31/555		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24 July 1997 (1997-07-24) abstract; claim 1	1-23
A	WO 99 01161 A (SCHERING AG) 14 January 1999 (1999-01-14) the whole document	1-23
A	US 5 707 604 A (RANNEY DAVID F) 13 January 1998 (1998-01-13) the whole document	1-23
A	EP 0 707 857 A (NIHON MEDIPHYSICS CO LTD) 24 April 1996 (1996-04-24) the whole document	1-23
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone ** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 January 2002		18/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5516 Patonissan 2 NL - 2280 LV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 551 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fritz, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In PCT/EP 01/08499
C-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 804 163 A (GIBBY WENDELL A ET AL) 8 September 1998 (1998-09-08) the whole document	1-23

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

PCT/EP 01/08499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19603033 A	24-07-1997	DE 19603033 A1	24-07-1997
		AU 716788 B2	09-03-2000
		AU 1597797 A	11-08-1997
		BG 62914 B1	30-11-2000
		BG 102632 A	30-06-1999
		BR 9707053 A	20-07-1999
		CA 2243316 A1	24-07-1997
		CN 1209754 A	03-03-1999
		CZ 9802263 A3	11-11-1998
		EE 9800204 A	15-12-1998
		WO 9726017 A2	24-07-1997
		EP 0874645 A2	04-11-1998
		HU 9901295 A2	28-07-1999
		JP 2000506511 T	30-05-2000
		NO 983287 A	21-09-1998
		PL 327931 A1	04-01-1999
		SK 99098 A3	02-12-1998
WO 9901161 A	14-01-1999	DE 19729013 A1	04-02-1999
		AU 8623698 A	25-01-1999
		WO 9901161 A1	14-01-1999
		EP 0993306 A1	19-04-2000
		ZA 9805895 A	16-04-1999
US 5707604 A	13-01-1998	US 5672334 A	30-09-1997
		US 5336762 A	09-08-1994
		US 4925678 A	15-05-1990
		AT 204482 T	15-09-2001
		AU 696166 B2	03-09-1998
		AU 1262995 A	13-06-1995
		AU 688838 B2	19-03-1998
		AU 1332495 A	13-06-1995
		CA 2177468 A1	01-06-1995
		CA 2177470 A1	01-06-1995
		DE 69428052 D1	27-09-2001
		EP 0731713 A1	18-09-1996
		EP 0726781 A1	21-08-1996
		JP 9509400 T	22-09-1997
		JP 9509650 T	30-09-1997
		NZ 277415 A	22-09-1997
		NZ 277928 A	26-01-1998
		WO 9514492 A2	01-06-1995
		WO 9514491 A2	01-06-1995
		AT 90554 T	15-07-1993
		AU 607494 B2	07-03-1991
		AU 1627588 A	02-11-1988
		CA 1324080 A1	09-11-1993
		DE 3881881 D1	22-07-1993
		DE 3881881 T2	16-12-1993
		EP 0352295 A1	31-01-1990
		JP 2886171 B2	26-04-1999
		JP 4504404 T	06-08-1992
		WO 8807365 A2	06-10-1988
		US 5108759 A	28-04-1992
EP 0707857 A	24-04-1996	AU 688119 B2	05-03-1998
		AU 3436295 A	02-05-1996
		CA 2160819 A1	22-04-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 01/08499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0707857 A		EP 0707857 A1	24-04-1996
		FI 954967 A	22-04-1996
		IL 115670 A	30-11-1999
		JP 3170192 B2	28-05-2001
		JP 8208525 A	13-08-1996
		NO 954183 A	22-04-1996
		NO 982233 A	22-04-1996
		NZ 280272 A	26-11-1996
		US 5863518 A	26-01-1999
		ZA 9508789 A	29-05-1996
US 5804163 A	08-09-1998	US 5330743 A	19-07-1994
		US 5466439 A	14-11-1995

Form PCT/ISA210 (patent family sheet) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		I Ies Aktenzeichen PCT/EP 01/08499
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D405/14 C07D257/02 A61P43/00 A61K31/555		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 03 033 A (SCHERING AG) 24. Juli 1997 (1997-07-24) Zusammenfassung; Anspruch 1	1-23
A	WO 99 01161 A (SCHERING AG) 14. Januar 1999 (1999-01-14) das ganze Dokument	1-23
A	US 5 707 604 A (RANNEY DAVID F) 13. Januar 1998 (1998-01-13) das ganze Dokument	1-23
A	EP 0 707 857 A (NIHON MEDIPHYSICS CO LTD) 24. April 1996 (1996-04-24) das ganze Dokument	1-23
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 10. Januar 2002		Abschlussdatum des internationalen Recherchenberichts 18/01/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5616 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 940-2640, Tx: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 940-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Fritz, M

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

i
uales Aktenzeichen
PCT/EP 01/08499

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	US 5 804 163 A (GIBBY WENDELL A ET AL) 8. September 1998 (1998-09-08) das ganze Dokument -----	1-23

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Vernehmungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 01/08499

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19603033 A	24-07-1997	DE 19603033 A1 AU 716788 B2 AU 1597797 A BG 62914 B1 BG 102632 A BR 9707053 A CA 2243316 A1 CN 1209754 A CZ 9802263 A3 EE 9800204 A WO 9726017 A2 EP 0874645 A2 HU 9901295 A2 JP 2000506511 T NO 983287 A PL 327931 A1 SK 99098 A3	24-07-1997 09-03-2000 11-08-1997 30-11-2000 30-06-1999 20-07-1999 24-07-1997 03-03-1999 11-11-1998 15-12-1998 24-07-1997 04-11-1998 28-07-1999 30-05-2000 21-09-1998 04-01-1999 02-12-1998
WO 9901161 A	14-01-1999	DE 19729013 A1 AU 8623698 A WO 9901161 A1 EP 0993306 A1 ZA 9805895 A	04-02-1999 25-01-1999 14-01-1999 19-04-2000 16-04-1999
US 5707604 A	13-01-1998	US 5672334 A US 5336762 A US 4925678 A AT 204482 T AU 696166 B2 AU 1262995 A AU 688838 B2 AU 1332495 A CA 2177468 A1 CA 2177470 A1 DE 69428052 D1 EP 0731713 A1 EP 0726781 A1 JP 9509400 T JP 9509650 T NZ 277415 A NZ 277928 A WO 9514492 A2 WO 9514491 A2 AT 90554 T AU 607494 B2 AU 1627588 A CA 1324080 A1 DE 3881881 D1 DE 3881881 T2 EP 0352295 A1 JP 2886171 B2 JP 4504404 T WO 8807365 A2 US 5108759 A	30-09-1997 09-08-1994 15-05-1990 15-09-2001 03-09-1998 13-06-1995 19-03-1998 13-06-1995 01-06-1995 01-06-1995 27-09-2001 18-09-1996 21-08-1996 22-09-1997 30-09-1997 22-09-1997 26-01-1998 01-06-1995 01-06-1995 15-07-1993 07-03-1991 02-11-1988 09-11-1993 22-07-1993 16-12-1993 31-01-1990 26-04-1999 06-08-1992 06-10-1988 28-04-1992
EP 0707857 A	24-04-1996	AU 688119 B2 AU 3436295 A CA 2160819 A1	05-03-1998 02-05-1996 22-04-1996

Formblatt PCT/ASIA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1998)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte	Aktenzeichen
PCT/EP	01/08499

Im Recherchenbericht angeführtes Patentsdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0707857 A		EP 0707857 A1	24-04-1996
		FI 954967 A	22-04-1996
		IL 115670 A	30-11-1999
		JP 3170192 B2	28-05-2001
		JP 8208525 A	13-08-1996
		NO 954183 A	22-04-1996
		NO 982233 A	22-04-1996
		NZ 280272 A	26-11-1996
		US 5863518 A	26-01-1999
		ZA 9508789 A	29-05-1996
US 5804163 A	08-09-1998	US 5330743 A	19-07-1994
		US 5466439 A	14-11-1995

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(74)代理人 230100044

弁護士 ラインハルト・アインゼル

(72)発明者 ヨハネス ブラツェーク

ドイツ連邦共和国 ベルリン グロットカウアー シュトラーセ 5 5

(72)発明者 ペーター マレスキ

ドイツ連邦共和国 ベルリン コロニーシュトラーセ 3 6

(72)発明者 ウルリヒ ニートバラ

ドイツ連邦共和国 ベルリン ゴスラーシュトラーセ 2 8 アー

(72)発明者 ベルント ラデューヒェル

ドイツ連邦共和国 ベルリン ゴランツシュトラーセ 1 3 2

(72)発明者 ハンスーヨアヒム ヴァインマン

ドイツ連邦共和国 ベルリン ヴェストホーフェナー ヴェーク 2 3

(72)発明者 ベルント ミセルヴィッツ

ドイツ連邦共和国 グリーニッケ メッツァー シュトラーセ 4

F ターム(参考) 4C057 AA18 BB02 BB04 DD01 JJ55

4C084 AA12 CA59 MA66 NA14 ZB262

4C085 HH03 HH05 HH07 KA10 KB03 KB07 KB15 LL01 LL03 LL07

LL18