PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : **C07D 487/22, C07B 59/00 A61K 49/00, 31/40 // (C07D 487/22, 257:00, 209:00 C07D 209:00, 209:00, 209:00)**	**A1**	**(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:** **WO 94/07894** **(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:** 14. April 1994 (14.04.94)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02645

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. September 1993 (28.09.93)

(30) Prioritätsdaten:
P 42 32 925.6 28. September 1992 (28.09.92) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US):* INSTITUT FÜR DIAGNOSTIKFORSCHUNG GMBH [DE/DE]; Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin (DE).

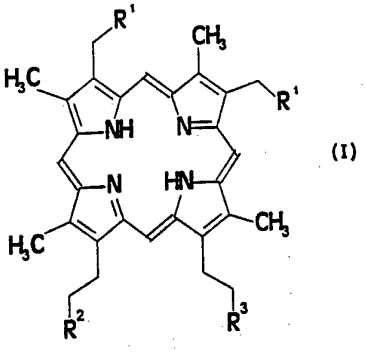
(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US) :* HILGER, Christoph-Stephan [DE/DE]; Torfstrasse 16, D-13353 Berlin (DE). MAIER, Franz-Karl [DE/DE]; Quellweg 27, D-13629 Berlin (DE). GRIES, Heinz [DE/DE]; Helmstedter Strasse 19, D-10717 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Goßlerstrasse 28A, D-12161 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Clayallee 64, D-14195 Berlin (DE). LEE-VAUPEL, Mary [KR/DE]; Damaschkestrasse 23, D-10711 Berlin (DE). EBERT, Wolfgang [DE/DE]; Hortensienstrasse 64, D-12203 Berlin (DE). CONRAD, Jürgen [DE/DE]; Ahornstrasse 28, D-12163 Berlin (DE). GAIDA, Josef [DE/DE]; Wilhelmshavener Strasse 22, D-10551 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

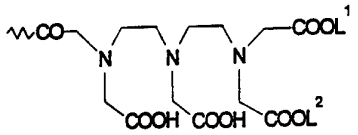
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: 3-,8-SUBSTITUTED DEUTEROPORPHYRINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICALS CONTAINING THEM AND METHODS OF PRODUCING THEM

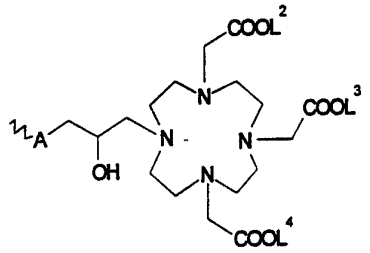
(54) Bezeichnung: 3-,8-SUBSTITUIERTE DEUTEROPORPHYRINDERIVATE, DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG



(I)



(IIa)



(IIb)

(57) Abstract

Porphyrine-complex compounds consisting of a ligand of formula (I) and at least one ion of an element of atomic number 21-32, 37-39, 42-51 or 57-83, wherein R^2 stands for R^3, a -CO-Z group or a $-(NH)_o-(A)_q-NH-D$ group, R^3 stands for a $-(C=M)(NR^4)_o-(A)_q-(NR^5)-K$ group, and K stands for a complexing agent of general formula (IIa) or (IIb), pharmaceuticals containing these compounds, their use in diagnostics and therapy as well as methods of producing them.

(57) Zusammenfassung

Porphyrin-Komplex-Verbindungen bestehend aus einem Liganden der Formel (I) sowie mindestens einem Ion eines Elementes der Ordnungszahl 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83, worin R^2 für R^3, eine Gruppe -CO-Z oder eine Gruppe $-(NH)_o-(A)_q-NH-D$ steht, R^3 für eine Gruppe $-(C=M)(NR^4)_o-(A)_q-(NR^5)-K$ steht, und K für einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb), diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in Diagnostik und Therapie sowie Verfahren zur Herstellung dieser Mittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	**FI**	Finnland	**MR**	Mauritanien
AU	Australien	**FR**	Frankreich	**MW**	Malawi
BB	Barbados	**GA**	Gabon	**NE**	Niger
BE	Belgien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**NL**	Niederlande
BF	Burkina Faso	**GN**	Guinea	**NO**	Norwegen
BG	Bulgarien	**GR**	Griechenland	**NZ**	Neuseeland
BJ	Benin	**HU**	Ungarn	**PL**	Polen
BR	Brasilien	**IE**	Irland	**PT**	Portugal
BY	Belarus	**IT**	Italien	**RO**	Rumänien
CA	Kanada	**JP**	Japan	**RU**	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SD**	Sudan
CG	Kongo	**KR**	Republik Korea	**SE**	Schweden
CH	Schweiz	**KZ**	Kasachstan	**SI**	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Senegal
CN	China	**LU**	Luxemburg	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LV**	Lettland	**TG**	Togo
CZ	Tschechischen Republik	**MC**	Monaco	**UA**	Ukraine
DE	Deutschland	**MG**	Madagaskar	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	**ML**	Mali	**UZ**	Usbekistan
ES	Spanien	**MN**	Mongolei	**VN**	Vietnam

3-, 8- substituierte Deuteroporphyrinderivate, diese enthaltende pharmazeutische Mittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Porphyrin-Komplexverbindungen mit verschiedenen Substituenten in den Positionen 3, 8, 13 und 17 des Porphyringerüstes, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel, ihre Verwendung in der Diagnostik sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Die Anwendung von Komplexbildnern oder Komplexen bzw. deren Salzen in der Medizin ist seit langem bekannt. Als Beispiele seien genannt:
Komplexbildner als Stabilisatoren pharmazeutischer Präparate, Komplexe und deren Salze als Hilfsmittel zur Verabreichung schlecht löslicher Ionen (z.B. Eisen), Komplexbildner und Komplexe (bevorzugt Calcium- oder Zink-), gegebenenfalls als Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, als Antidots zur Entgiftung bei versehentlicher Inkorporation von Schwermetallen oder deren radioaktiven Isotopen und Komplexbildner als Hilfsmittel in der Nuklearmedizin unter Verwendung radioaktiver Isotope wie ^{99m}Tc für die Szintigraphie.

In den Patentschriften EP 0 071 564, EP 0 139 934 und DE 34 01 052 sind Komplexe und Komplexsalze als Diagnostika, vorwiegend als NMR-Diagnostika, vorgestellt worden. Sie erfüllen jedoch noch nicht optimal alle Anforderungen, die die relative Wirksamkeit eines NMR-Kontrastmittels bestimmen, von denen beispielsweise zu nennen sind:
Eine günstige Relaxivität, so daß das Kontrastmittel in möglichst geringen Konzentrationen die Relaxationszeiten der Protonen im Gewebewasser und anderer für die NMR relevanter Kerne (wie Phosphor, Fluor, Natrium) in vivo erniedrigt und beispielsweise die Lokalisation von Tumoren durch Erhöhung der Signalintensität des mit Hilfe des Kernspintomographen erhaltenen Bildes ermöglicht; eine möglichst selektive Anreicherung und/oder Retention des Kontrastmittels im Zielorgan; ausreichende Wasserlöslichkeit; hohe Wirksamkeit; gute Verträglichkeit; gute chemische und biochemische Stabilität.

Für die Bildgebung relevant sind dabei vor allem die beiden erstgenannten Punkte. Da die Relaxationszeiten zwischen den Geweben sich meistens nur um den Faktor 2-3 unterscheiden (T.E. Budinger und P.C. Lauterbur, Science 226, pp 288-298, 1984; J.M.S. Hutchinson und F.W. Smith in Nuclear Magnetic Resonance Imaging Edit.

C.L. Partain et. al., pp 231-249, Saunders, New York 1983) und die Komplexe und Komplexsalze der genannten Patentschriften im allgemeinen mit dem Nachteil behaftet sind, daß sie sich nur relativ unspezifisch im Extrazellulärraum verteilen und daher nicht immer eine Erkennung pathologisch veränderter Gewebe ermöglichen, besteht ein Bedarf nach vor allem selektiv-bindenden, tumorspezifischen Verbindungen, die sich in der Diagnostik und Strahlentherapie verwenden lassen.

Es ist nun seit einigen Jahren bekannt, daß sich Porphyrinderivate selektiv in menschlichen und tierischen Tumoren anreichern (D. Kessel und T.-H. Chou, Cancer Res. 43, pp 1994-1999, 1983, P. Hambright, Bioinorg. Chem. 5, pp 87-92, 1975; R. Lipson et al., Cancer 20, pp. 2250-2257, 1967; D.Sanderson et al., Cancer 30, pp. 1368-1372, 1972). Erste Ansätze, diese Verbindungsklasse auch als Diagnostika einzusetzen sind ebenfalls beschrieben worden (J. Winkelmann et al., Cancer Research 27, pp. 2060-2064, 1967; N.J. Patronas et al., Cancer Treatment Reports 70, pp. 391-395, 1986).

Die bisher beschriebenen Verbindungen sind jedoch weit davon entfernt die oben genannten Kriterien zufriedenstellend zu erfüllen; besondere Aufmerksamkeit verlangt immer noch ihre mangelnde Anreicherung in den Zielorganen. Eine Verbesserung dieser Eigenschaft sollte gleichzeitig die bestehenden Probleme mit der Toxizität und Verträglichkeit der vorbekannten Verbindungen reduzieren helfen.

In der Patentanmeldung EP 0 355 041 werden substituierte Hämatoporphyrin-Komplexverbindungen beschrieben, die Anwendung in der Diagnostik und Therapie finden.

Zwar zeigen diese Verbindungen ein gutes Anreicherungsverhalten in verschiedenen Zielorganen, jedoch weisen die beschriebenen Verbindungen bei der Verwendung als NMR-Diagnostika ein noch nicht völlig befriedigendes Verhältnis zwischen der für eine optimale Bildgebung erforderlichen Dosis und der letalen Dosis auf. Auch haben HämatoporphyrinDerivate den Nachteil, daß die beiden pseudobenzylischen OH-Gruppen in den Hydroxyethylseitenketten eliminieren können.

In der Patentschrift EP 0 071 569 werden NMR-Diagnostika auf der Basis von DTPA-Komplexen beschrieben, die zwar einen günstigen Sicherheitsabstand aufweisen, jedoch relativ schnell ausgeschieden werden, wodurch der verbleibende Untersuchungszeitraum mit optimalem Enhancement nur kurz ist.

Für das Tumor Imaging mit Radioisotopen sind Derivate des Deuteroporphyrins vorgeschlagen worden, die als zusätzliche komplexbildende Gruppen Polyaminopolycarbonsäuren über Ethylenglycolbrücken an das Porphyringerüst gebunden enthalten (Photochemistry and Photobiology Vol. 46, pp 783-788 (1987)). Solche Porphyrinester sind jedoch für eine parenterale Anwendung am Patienten - insbesondere für die NMR-Diagnostik - wenig geeignet, da die daraus erhältlichen Injektionslösungen weder hitzesterilisierbar noch über eine ausreichenden Zeitraum lagerfähig sind.

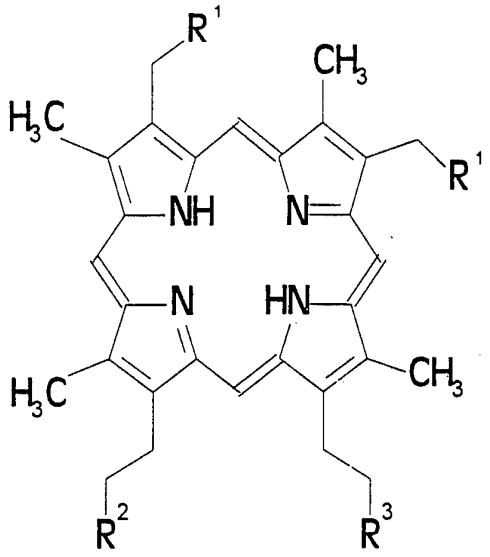
Es besteht daher weiterhin für vielfältige Zwecke ein Bedarf an stabilen, gut löslichen, aber auch besser verträglichen, selektiver bindenden, über eine größere chemische Variationsbreite der Substiuenten (die z.B. den Einbau anderer Metalle als Mangan bzw. mehrerer, auch unterschiedlicher, Metalle ermöglicht und damit gleichzeitig auch zu einer Steuerung der Eigenschaften und Anwendungen der Verbindungen führt) verfügenden Komplexverbindungen, die z.B. für die Diagnostik und Therapie von Tumoren geeignet sind.

Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, derartige Verbindungen und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutischen Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen.

Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß sich Porphyrin-Komplexverbindungen, bestehend aus einem Porphyrinliganden, mindestens einem Ion eines Elements der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83 sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR- und Radio-Diagnostika sowie Radio-Therapeutika eignen.

Die erfindunggemäßen Porphyrin-Komplexverbindungen bestehen aus einem Liganden der allgemeinen Formel I



(I)

sowie mindestens einem Ion eines Elementes der Ordnungszahl 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83, worin

R^1 für ein Wasserstoffatom, für einen geradkettigen C_1-C_6-Alkylrest, einen C_7-C_{12}-Aralkylrest oder für eine Gruppe OR' worin

R' ein Wasserstoffatom oder ein C_1-C_3-Alkylrest ist, steht,

R^2 für R^3, eine Gruppe -CO-Z oder eine Gruppe $-(NH)_o-(A)_q-NH-D$ steht, worin

Z eine Gruppe -OL ist, mit L in der Bedeutung eines anorganischen oder organischen Kations oder eines C_1-C_4-Alkylrestes ist,

A eine Phenylenoxy- oder eine durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochene C_1-C_{12}-Alkylen- oder C_7-C_{12} Aralkylengruppe bedeutet,

o und q unabhängig voneinander die Ziffern 0 oder 1 bedeuten und

D ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-CO-A-(COOL)_o-(H)_m$ bedeutet, mit m gleich 0 oder 1 und unter der Maßgabe, daß die Summe aus m und o gleich 1 ist,

R^3 für eine Gruppe $-(C=M)(NR^4)_o-(A)_q-(NR^5)-K$ steht,

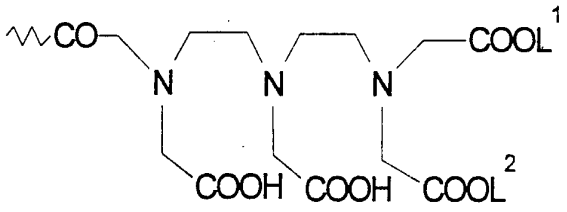
worin M für ein Sauerstoffatom oder für zwei Wasserstoffatome steht,

R^4 eine Gruppe $-(A)_q-H$ bedeutet und

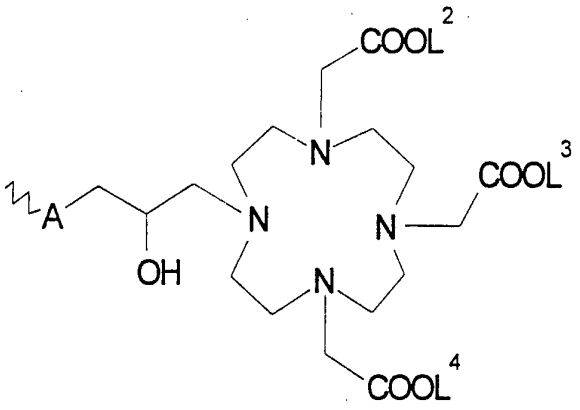
K einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb) bedeutet und wobei R^5, für den Fall, daß K ein Komplexbildner der Formel (IIa) ist die gleiche Bedeutung wie R^4 hat und R^5 für den Fall, daß K ein Komplexbildner der Formel (IIb) ist, die gleiche Bedeutung wie D hat,

mit der Maßgabe, daß eine direkte Sauerstoff-Stickstoff Bindung nicht zugelassen ist,

und K für einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb)



(IIa)



(IIb)

steht, mit L^1 in der Bedeutung eines C_1-C_6-Alkyl-Restes oder eines anorganischen oder organischen Kations und worin

L^2, L^3 und L^4 unabhängig voneinander die Bedeutung von L^1 oder eines Wasserstoffatoms haben, unter der Maßgabe, daß im Komplexbildner mindestens zwei freie Carbonsäuregruppen vorliegen,

sowie gegebenenfalls weitere Anionen zum Ausgleich der Ladungen im Metalloporphyrin.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen umfassen insgesamt drei Gruppen von Verbindungen.

a) Verbindungen, die ein Metallion im Porphyrin enthalten,

b) Verbindungen, die mindestens ein Metallion im Komplexbildner-Rest K enthalten und

c) Verbindungen, die sowohl Metallionen im Porphyrin als auch im Komplex bildnerrest K gebunden enthalten, wobei die Metallionen unterschiedlich sein können.

Für die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel in der NMR-Diagnostik müssen paramagnetische Metallionen im Komplex vorhanden sein. Dies sind insbesondere zwei und dreiwertige Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21-29, 42, 44 und 57-

70. Geeignete Ionen sind beispielsweise Chrom(III)-, Mangan(II)-, Mangan(III)-, Eisen(III)-, Cobalt(II)-, Cobalt (III), Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(II)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion. Wegen ihres hohen magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)- und Eisen(III)-ion.

Für die Radiodiagnostik und Radiotherapie sind Komplexe geeignet, die als Zentralatom ein Radioisotop der Elemente 27, 29-32, 37-39, 42-51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 enthalten.

Soll die Anreicherung z.B. eines Yttrium-90 markierten Komplexes bei Verwendung in der Radio-Therapie, NMR-diagnostisch kontrolliert werden, so eignen sich Komplexe die neben dem Radioisotop als weiteres Metallion ein paramagnetisches Metallion, bevorzugt ein Gadolinium-Ion, enthalten.
Auf diese Weise gelingt es, Diagnostik und Therapie mit Hilfe der erfindungsgemäßen Komplexkonjugate zu kombinieren.

Ein wesentlicher Vorteil der erfindungsgemäßen, den Komplexbildnerbildnerrest K enthaltenden Metallkomplexe ist, daß bei diesen der von den Metallionen bewirkte diagnostische Effekt durch den Einbau weiterer Metallionen verstärkt werden kann.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Komplexe gegenüber den bislang bekannten, strukturell ähnlichen Verbindungen eine deutlich höhere Relaxivität. Da die Relaxivität als ein Maß für die Kontrastmittelwirksamkeit einer Verbindung angesehen werden kann, gelingt bei Verwendung der erfindunggemäßen Komplexe im Bereich der NMR-Diagnostik eine vergleichbare, positive Signalbeeinflussung schon bei einer niedrigen Dosis. Dadurch vergrößert sich der Sicherheitsabstand signifikant, für den als Richtwert das Produkt aus Relaxivität und Verträglichkeit angesehen werden kann.

Auch die übrigen Anforderungen, wie z.B. eine hohe Selektivität und Anreicherung erfüllen die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen in hervorragenden Maße. Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Komplexverbindungen können überraschenderweise nicht nur Tumorgewebe und einzelne Organe, wie zum Beispiel Leber und Nieren, sondern auch Blutgefäße ohne Anwendung spezieller Puls-Sequenzen in vivo dargestellt werden, womit sie unter anderem als Perfusionsagentien Verwendung finden können.

Als Beispiel für die im Porphyringerüst gebundenen Ionen seien die Metalle Mangan, Eisen, Cobalt, Nickel, Kupfer, Zink und Technetium genannt. Bevorzugt sind die Metalle Eisen, Technetium, Zink und insbesondere Mangan.

Sofern eines der im Porphyrin gebundenen Ionen in einer höheren Oxidationsstufe als +2 vorliegt, so wird (werden) die überschüssige(n) Ladung(en) z.B. durch Anionen von organischen oder anorganischen Säuren, bevorzugt durch Acetat-, Chlorid-, Oxid- oder Nitrid-Ionen ausgeglichen.

Als Beispiel für die an den Komplexbildner K gebundenen Ionen seien die Übergangsmetalle der Ordnungszahlen 21-30, 37, 39, und 43 sowie die Elemente 57-83 genannt. Bevorzugt ist das Gadolinium-, Dysprosium-, Holmium, Erbium- und das Mangan-Ion.

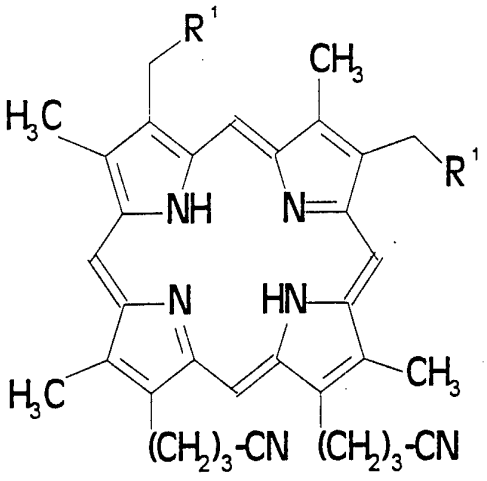
Gewünschtenfalls können die Carboxylgruppen, die nicht für die Komplexierung der Metallionen benötigt werden, als Ester, als Amide oder als Salze anorganischer oder organischer Basen vorliegen. Geeignete Esterreste sind solche mit 1 bis 6 C-Atomen vorzugsweise die Ethylester; geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithium- und das Kalium-Ion und insbesondere das Natrium-Ion. Geeignete Kationen organischer Basen sind solche von primären sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin insbesondere das Meglumin.

Als Beispiele für die Gruppe $-(NR^4)_o-(A)_q-(NR^5)-$, die quasi als "Linker" zwischen dem Porphyringerüst und dem Komplexbildner K dient, seien beispielhaft genannt die -NHNH-, $-NH(CH_2)_2NH-$, $-NH(CH_2)_3NH-$, $-NH(CH_2)_4NH-$, $-NH(CH_2)_2O(CH_2)_2NH-$, $-NH-CH_2-C_6H_4-CH_2-NH-$ und die $-CH_2-O-C_6H_4-NH-$ Gruppe.

Als Komplexbildnerreste K seien vorzugsweise Derivate der Diethylentriaminpentaessigsäure und der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure genannt, die über einen "Linker" an das jeweilige Porphyrin gebunden sind.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Komplexverbindungen erfolgt dadurch, daß man durch

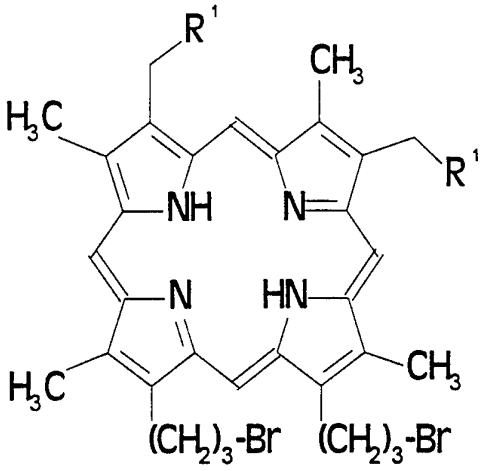
a) Reduktion eines Porphyrins der allgemeinen Formel (IIIa)



(IIIa)

oder durch

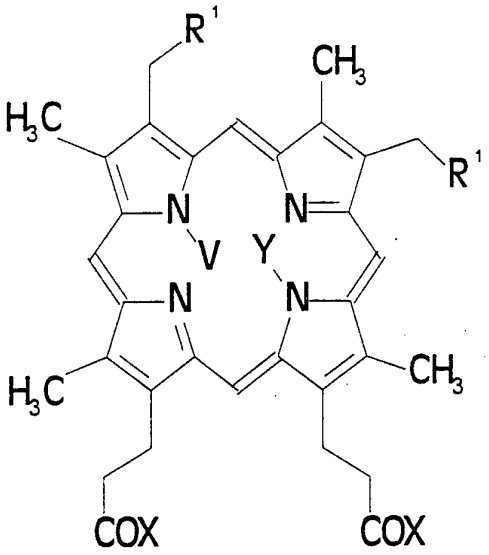
b) Umsetzung eines Porphyrins der allgemeinen Formel (IIIb)



(IIIb)

mit Aminophenol, oder durch

c) Umsetzung eines Porphyrins der allgemeinen Formel (IIIc)



(IIIc)

worin R^1 die angegebene Bedeutung hat,

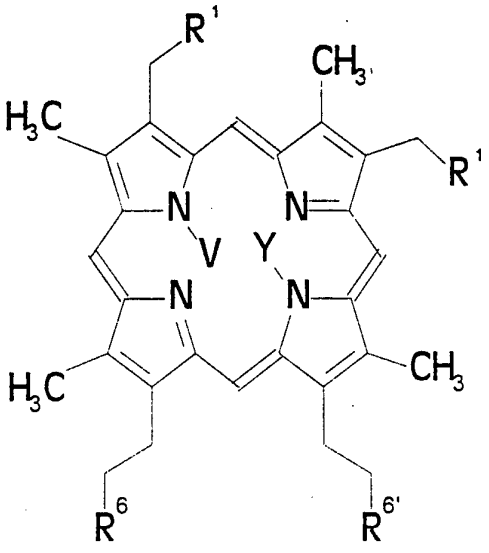
V und Y jeweils für ein Wasserstoffatom oder gemeinsam für ein mehrwertiges Metall-Ion eines Elementes der Ordnungszahl 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83 , vorzugsweise für ein Zink-(II)- oder ein Mangan-(III)-ion stehen und

X für ein Halogenatom, eine Gruppe -OR' oder für eine Gruppe -O-COOR' mit R' in der genannten Bedeutung steht,

mit Verbindungen $H\text{-}NR^4\text{-}(A)_q\text{-}NR^4\text{-}H$,

worin A, R^4 und q die angegebene Bedeutung haben,

gewünschtenfalls anschließende Reduktion der Carbonylgruppen oder Hofmann´schen Abbau des Amids zunächst ein Porphyrin der allgemeinen Formel IV



(IV)

erhält,

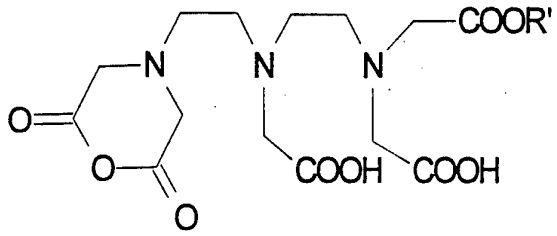
worin R^6 für eine Gruppe $-(C=M)-(NR^4)_o-(A)_q-NR^4-H$ steht,

worin M, R^4, A, o und q die angegebene Bedeutung haben und

worin $R^{6'}$ die gleiche Bedeutung wie R^6 hat oder für eine Gruppe -OR' steht,

das anschließend

a) mit einem Komplexbildner der allgemeinen Formel V,

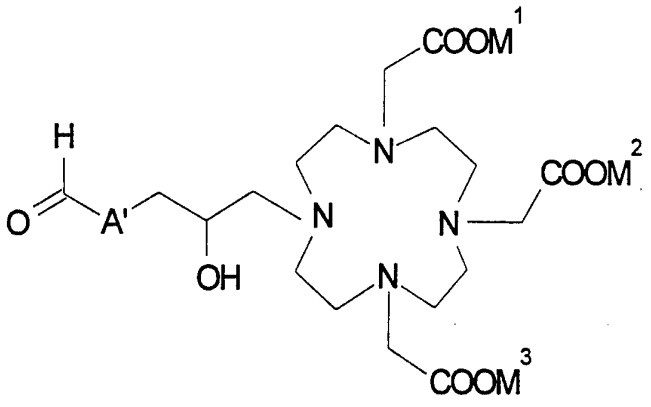


(V)

worin R' die angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird und gewünschtenfalls die vorhandenen Estergruppen verseift werden

oder

b) mit einer Verbindung der Formel VI



(VI)

worin A' eine um ein Kohlenstoffatom verkürzte Gruppe A ist und M^1, M^2 und M^3 unabhängig voneinander für R' oder ein Metallionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83 stehen, unter den Bedingungen einer reduktiven Aminierung umgesetzt wird, danach das so erhaltene Produkt - gegebenenfalls nach vollständiger oder teilweiser Abspaltung der Estergruppen - mit (einem) Metalloxid(en) oder Metallsalz(en) der Elemente der oben genannten Ordnungszahlen umsetzt, anschließend mit einem Reagenz Nucleofug-D' acyliert, (wobei die letztgenannten Schritte vertauscht werden können) worin D' die unter D angegebene Bedeutung hat, unter der Maßgabe, daß D' nicht für Wasserstoff steht und abschließend gewünschtenfalls eventuell noch vorhandene acide Wasserstoffe durch Kationen anorganischer oder organischer Basen vollständig oder teilweise substituiert.

Als Nucleofug-D' seien beispielhaft genannt Acetylchlorid, Acetanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid oder Diglycolsäureanhydrid.

Somit erfolgt die Funktionalisierung der C-13 und C-17 Seitenketten zu C-13,17-Amino- oder Amidoalkyl-substituierten Porphyrin-Derivaten (die als Edukte für die erfindungsgemäßen Porphyrinkomplexe, die den Komplexbildner K enthalten, dienen) entweder durch

a) Reduktion des betreffenden 13,17-Bis-(3-cyanopropyl)-porphyrins zum Amin in an sich bekannter Weise, zum Beispiel mit Lithiumborhydrid/Trimethylsilylchlorid in einem organischen polaren Ether, vorzugsweise Tetrahydrofuran (A. Giannis, K. Sandhoff, Angew. Chem.; **101** (1989) 220/22) oder

b) Umsetzung des betreffenden 13,17-Bis-(3-brompropyl)-porphyrins mit einem Aminophenol in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid oder

c) Umsetzung der gewünschten C-13,17-Propionsäureketten-tragenden Porphyrine, die gegebenenfalls in aktiver Form z.B. als Säurechloride, Ester oder gemischte Anhydride vorliegen können, gewünschtenfalls anstelle der pyrrolischen Wasserstoffe bereits ein Metallatom enthalten, mit gegebenenfalls substituierten Hydrazinen oder mit endständigen Alkylendiaminen, die gegebenenfalls durch einen C_1-C_6 Alkyl-, Aryl- oder C_7-C_{12} Aralkyl-Rest substituiert sein können und von denen eine Aminogruppe gegebenenfalls z.B. in Form des Carbobenzoxy- oder t-Butoxycarbonylrestes geschützt ist. Die Entfernung der Schutzgruppen erfolgt anschließend nach literaturbekannten Methoden, z.B. durch Hydrierung oder Behandlung mit Trifluoressigsäure bzw. mit Salzsäure/Eisessig.

Sollen unsymetrisch substituierte Porphyrine hergestellt werden, d.h. Porphyrine in denen die Reste R^2 und R^3 ungleich sind, so kann dies über die Reaktionszeit und die Stöchiometrie gesteuert werden.

Die Einführung des Komplexbildner-Restes K der allgemeinen Formel IIa in die so funktionalisierten C-13, C-17 Amino- oder Amidoalkyl-substituierten Porphyrin-Derivate erfolgt in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit den entsprechenden Säureanhydriden in flüssiger Phase. Geeignete Reaktionsmedien sind beispielsweise Wasser, dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base, wie Alkali- oder Erdalkali-hydroxide und -carbonate und tertiäre Amine wie z.B. Trimethylamin, Triethylamin, N,N'-Dimethylaminopyridin.

Geeignete Reaktionstemperaturen liegen zwischen -10 und 120°C, vorzugsweise zwischen 0 und 50°C.

Die Einführung des Restes K der allgemeinen Formel IIb erfolgt in an sich bekannter Weise, indem ein entsprechendes Vorprodukt , das gegebenenfalls bereits durch ein Metall substituiert sein kann, durch Glycolspaltung (z.B. mit Perjodat) zunächst zu einem Aldehyd der allgemeinen Formel VI umgesetzt wird und anschließend mit dem betreffenden C-13, C-17 Amino- oder Amidoalkyl-substituierten Porphyrin-Derivat umgesetzt wird. Diesem Reaktionsschritt schließt sich eine Reduktion z.B. mit Natriumcyanoborhydrid an.

Verbleibende sekundäre Amine können durch Umsetzung mit aktivierten Säurederivaten (Nucleofug-D') acyliert werden.

Die Einführung der gewünschten Metalle (z.B. Mn, Fe, Co, Ni, Cu , Zn, Tc, Sm, Eu, Gd, Bi) in die Porphyrine erfolgt nach literaturbekannten Methoden (The Porphyrins, ed. D. Dolphin, Academic Press, New York 1980, Vol. V, p. 459), wobei im wesentlichen zu nennen sind:
a) die Substitution der pyrrolischen NH's (durch Erwärmen des metallfreien Liganden mit dem entsprechenden Metallsalz , vorzugsweise dem Acetat, gegebenenfalls unter Zusatz von säurepuffernden Mitteln, wie z.B. Natriumacetat , in einem polaren Lösungsmittel) oder
b) die "Umkomplexierung", bei der ein bereits vom Liganden komplexiertes Metall durch das gewünschte Metall verdrängt wird.
Als Lösungsmittel sind vor allem polare Solventien, wie z.B. Methanol, Eisessig, Dimethylformamid, Chloroform und Wasser geeignet.

Die Einführung des Porphyrinmetalls kann vor oder nach Anknüpfung des Komplexbildner-Restes K sowie auch vor oder nach Chelatisierung dieses Komplexbildners mit einem Metall erfolgen. Dadurch wird eine besonders flexible Vorgehensweise für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht, so daß z.B. Metall-Isotope geringer Halbwertszeit (zum Beispiel 99m-Technetium), sei es in den Porphyrinliganden oder in den Komplexbildner, erst im letzten Syntheseschritt eingeführt werden können.
Die Chelatisierung des Restes K erfolgt in literaturbekannter Weise (siehe z.B. DE 34 01 052) indem das Metalloxid oder -salz (z.B. das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des jeweils gewünschten Metalls, in polaren Lösungsmitteln wie Wasser oder wäßrigen Alkoholen suspendiert oder gelöst wird und mit der

entsprechenden Menge des komplexbildenden Liganden umgesetzt wird. Soweit gewünscht, können vorhandene acide Wasserstoffatome oder Säuregruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert werden.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen wie z.B. Alkali- oder Erdalkali-hydroxiden, -carbonaten oder -bicarbonaten und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie z.B. Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie z.B. Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ur-sprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wäßriger Lösung oder Suspension soviel der gewünschten Basen zusetzen, daß der Neutralpunkt erreicht wird. Die erhaltene Lösung kann anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt werden. Häufig ist es von Vorteil, die gebildeten Neutralsalze durch Zugabe von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie zum Beispiel niederen Alkoholen (z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol), niederen Ketonen (z.B. Aceton), polaren Ethern (z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan) auszufällen und so leicht zu isolierende und gut zu reinigende Kristallisate zu erhalten. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die gewünschte Base bereits während der Komplexbildung der Reaktionsmischung zuzusetzen und dadurch einen Verfahrensschritt einzusparen.

Enthalten die sauren Komplexverbindungen mehrere freie acide Gruppen, so ist es oft zweckmäßig, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

Dies kann beispielsweise geschehen, indem man den komplexbildenden Liganden in wäßriger Suspension oder Lösung mit dem Oxid oder Salz des das Zentralion liefernden Elements und der Hälfte des zur neutralisation benötigten Menge einer organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert, es gewünschtenfalls reinigt und dann zur vollständigen Neutralisation mit der benötigten Menge anorganischer Base versetzt. Die Reihenfolge der Basenzugabe kann auch umgekehrt werden.

Eine andere Möglichkeit, zu neutralen Komplexverbindungen zu kommen, besteht darin, die verbleibenden Säuregruppen im Komplex ganz oder teilweise in Ester zu

überführen. Dies kann durch nachträgliche Reaktion am fertigen Komplex geschehen (z.B. durch erschöpfende Umsetzung der freien Carboxy-Gruppen mit Dimethylsulfat).

Im Falle der Verwendung von Radioisotope enthaltenden Komplexverbindungen kann deren Herstellung nach den in "Radiotracers for Medical Applications", Volume 1, CRC-Press, Boca Raton, Florida beschriebenen Methoden vorgenommen werden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel erfolgt ebenfalls 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 z.B. Tromethamin), geringe Zusätze von Komplexbildnern (wie z.B. Diethylentriaminpentaessigsäure) oder, falls erforderlich, Elektrolyte wie z. B. Natriumchlorid oder, falls erforderlich, Antioxidantien wie z.B. Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder in physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) (z.B. Methylcellulose, Lactose, Mannit) und/oder Tensid(en) (z.B. Lecithine, Tween®, Myrj®) und/oder Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel auch ohne Isolierung der Komplexsalze herzustellen. In jedem Fall muß besondere Sorgfalt darauf verwendet werden, die Chelatbildung so vorzunehmen, daß die erfindungsgemäßen Salze und Salzlösungen 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 Komplexsalzes.

Um unerwünschte Photoreaktionen der Porphyrine zu vermeiden, sollten die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel möglichst unter Lichtausschluß gelagert und gehandhabt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise 20 µMol/L bis 200 mmol/L des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von 0,01 µMol bis 2 mMol/kg Körpergewicht dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt.

Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung
1. in der NMR-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen der Elemente mit den Ordnungszahlen 21-30, 42, 44 und 57-83;
2. in der Radiodiagnostik und -Therapie in Form ihrer Komplexe mit den Isotopen der Elemente mit den Ordnungszahlen 27, 29-32, 37-39, 42-51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83.

Die erfindungsgemäßen Mittel erfüllen die vielfältigen Voraussetzungen für die Eignung als Kontrastmittel für die Kernspintomographie. So sind sie hervorrragend dazu geeignet, nach enteraler 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 der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch 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 nicht konvalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, zu vernachlässigen ist.

Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology **142,** 619 (1984) diskutiert.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind aufgrund ihrer günstigen radioaktiven Eigenschaften und der guten Stabilität der in ihnen enthaltenen Komplexverbindungen auch als Radiodiagnostika geeignet. Details bezüglich der Anwendung und Dosierung der radioaktive Metallionen tragenden erfindungsgemäßen Komplexverbindungen im Bereich der Radiodiagnostik, werden z.B. in "Radiotracers for Medical Applications", CRS-Press, Boca Raton, Florida beschrieben.

Eine weitere bildgebende Methode mit Radioisotopen ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc, ^{44}Sc, ^{52}Fe, ^{55}Co und ^{68}Ga verwendet (Heiss, W.D., Phelps, M.E., Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in der Radioimmuno- oder Strahlentherapie verwendet werden. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Art und die Menge des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Geeignete ß-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 z.B. ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{214}Bi, wobei das ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes photonen- und elektronenemittierendes 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 (müssen) sich das (die) komplexierte(n) Ion(en) von einem Mößbauer-Isotop wie beispielsweise ^{57}Fe oder ^{151}Eu ableiten.

Bei der in vivo Applikation der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel können diese zusammen mit geeigneten Trägern wie z.B. Serum oder pysiologischer Kochsalzlösung und zusammen mit einem anderen Protein wie z.B. Human Serum Albumin verabreicht werden. Die Dosierung ist dabei abhängig von der Art der zellulären Störung, dem benutzten Metallion und der Art der Methode, z.B. Brachytherapie.

Die erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel werden parenteral appliziert.

Details der Anwendung von Radiotherapeutika werden z.B. in R.W. Kozak et al. TIBTEC, Oktober 1986, 262 diskutiert.

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1

a) N,N'-Bis[9-carboxy-2,5-bis(carboxymethyl)-8-(ethoxycarboxymethyl-2,5,8-triazanonyl-carbamoyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandi-säure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 595 mg (1 mmol) Mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazid (hergestellt analog zu H. Fischer, E. Haarer und F. Stadler, Z. Physiol. Chem. 241, 209 (1936) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether und n-Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,21 g (86,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 56,56	H 6,62	N 13,99	O 22,83	ber.
C 56,25	H 6,89	N 13,70		

b) N,N'-Bis[9-carboxylato-2.5-bis(carboxylatomethyl)-8-(ethoxycarboxymethyl-2,5,8-triazononyl-carbamoyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,40 g (1 mmol) des unter Beispiel 1a hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2n wäßriger Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und 2n wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der ph-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerüht. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,01 g (59,1 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46,36	H 5,07	N 11,47	Gd 18,39	O 18,71 ber.
C 46,08	H 5,29	N 11,27	Gd 18,05	

c) N,N'-Bis[9-Carboxylato-2,5,8-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonyl-carbamoyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,4 g (1 mmol) des unter Beispiel 1a hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 1b beschrieben, mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,19 g (70,1 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 43,88	H 4,51	Gd 18,53	Na 2,71	O 18,85 ber.
C 43,71	H 4,30	Gd 18,28	Na 2,80	

Beispiel 2

a) N,N'-Bis[13-Carboxy-4-oxo-6,9-bis-(carboxymethyl)-12-(ethoxycarboxymethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 650,9 mg (1 mmol) N,N'-Bis(2-aminoethyl)-mesoporphyrin-IX-diamid (hergestellt analog zu H. Fischer, E. Haarer und F. Stadler, Z. Physiol. Chem. 241, 209 (1936)) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgeschiedene Feststoff wird mit Diethylether und Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).

Ausbeute: 1,21 g (82,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 57,68	H 6,92	N 13,45	O 21,95	ber.
C 57,39	H 7,18	N 13,22		

b) N,N'-Bis[13-Carboxy-4-oxo-6,9-bis-(carboxymethyl)-12-(ethoxycarboxymethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,458 g (1 mmol) des unter Beispiel 2a hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2n wäßriger Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd, portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und 2n wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,33 g (73,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 47,61	H 5,37	N 11,10	Gd 17,81	O 18,12	ber.
C 47,32	H 5,52	N 10,85	Gd 17,69		

c) N,N'-Bis[13-Carboxylato-4-oxo-6,8,12-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,458 g (1 mmol) des unter Beispiel 2a hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bis Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 2b beschrieben mit 894,2 mg (2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 980 mg (55,9 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,20	H 4,83	N 11,18	Gd 17,93	Na 2,62	O 18,24	ber.
C 44,92	H 5,09	N 10,99	Gd 17,71	Na 2,71		

Beispiel 3

a) N,N'-Bis-(3-Aminopropyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

1 g (1,68 mmol) Mesoporphyrin-IX-dimethylester werden im Bombenrohr in 300 ml 1,3-Diaminopropan und 200 ml absolutem Pyridin suspendiert. Nach Überschichten mit Stickstoff wird im Bombenrohr 3 Tage auf 150°C erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand wiederholt aus Pyridin/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 930 mg (81,5 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 70,76	H 8,02	N 16,50	O 4,71	ber.
C 70,49	H 8,12	N 16,31		

b) N,N'-Bis[14-Carboxy-5-oxo-7,10-bis-(carboxymethyl)-13-(ethoxycarboxymethyl)-4,7,10,13-tetraazatetradecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 679 mg (1 mmol) N,N'-Bis(3-Aminopropyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid (Beispiel 3a) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgeschiedene Feststoff wird mit Diethylether und Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).

Ausbeute: 1,20 g (80,8 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 58,21	H 7,06	N 13,20	O 21,40	ber.
C 57,93	H 7,24	N 13,01		

c) N,N'-Bis[14-Carboxylato-5-oxo-7,10-bis-(carboxylatomethyl)-13-(ethoxycarboxymethyl)-4,7,10,13-tetraazatetradecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,49 g (1 mmol) des unter Beispiel 3b) hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2n wäßriger Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd, portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und 2n wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,01 g (56,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,20	H 5,51	N 10,93	Gd 17,53	O 17,83	ber.
C 47,95	H 5,71	N 10,71	Gd 17,24		

d) N,N'-Bis[14-Carboxylato-5-oxo-7,10,13-tris-(carboxylatomethyl)-4,7,10,13-tetraazatetradecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,49 g (1 mmol) des unter Beispiel 3b) hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 3c beschrieben mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 935 mg (52,5 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,83	H 4,98	N 11,00	Gd 17,65	Na 2,58	O 17,96	ber.
C 45,58	H 5,13	N 10,79	Gd 17,45	Na 2,72		

Beispiel 4

a) N,N'-Bis(4-Aminobutyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

1 g (168 mmol) Mesoporphyrin-IX-dimethylester werden im Bombenrohr in 300 ml geschmolzenem 1,4-Diaminobutan und 200 ml absolutem Pyridin suspendiert. Nach Überschichten mit Stickstoff wird im Bombenrohr 3 Tage auf 150°C erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit 500 ml Diethylether, filtriert den ausgeschiedenen Feststoff ab und wäscht mit reichlich Diethylether nach. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Pyridin/Diethylether gereinigt. Ausbeute: 953 mg (80,21 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 71,35	H 8,27	N 15,85	O 4,53	ber.
C 71,08	H 8,10	N 15,57		

b) N,N'-Bis[15-Carboxy-6-oxo-8,11-bis-(carboxymethyl)-14-(ethoxycarboxymethyl)-5,8,11,14-tetraazapentadecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 707 mg (1 mmol) N,N'-Bis-(4-Aminobutyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid (Beispiel 4a) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verreiben. Der ausgeschiedene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether und Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: Tetrahydrofuran/H_2O; Tetrahydrofuran: 0-30 %). Ausbeute: 1,24 g (81,9 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 58,72	H 7,19	N 12,95	O 21,14	ber.
C 58,51	H 7,28	N 12,68		

c) N,N'-Bis[15-Carboxylato-6-oxo-8,11-bis-(carboxylatomethyl)-14-(ethoxycarboxymethyl)-5,8,11,14-tetraazapentadecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,51 g (1 mmol) des unter Beispiel 4b hergestelliten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2n wäßriger Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd, portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und 2n wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert .
(Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,31 g (71,9 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,78	H 5,64	N 10,76	Gd 17,26	O 17,56	ber.
C 48,49	H 5,83	N 10,48	Gd 17,06		

d) N,N'-Bis[15-Carboxylato-6-oxo-8,11,14-tris-(carboxylatomethyl)-5,8,11,14-tetraazapentadecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,51 g (1 mmol) des unter Beispiel 4b hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 4c beschrieben mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,29 g (71,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46,45	H 5,12	N 10,83	Gd 17,37	Na 2,54	O 17,68	ber.
C 46,42	H 5,23	N 10,75	Gd 17,27	Na 2,61		

Beispiel 5

a) N,N'-Bis(5-Aminopentyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

1 g (1,68 mmol) Mesoporphyrin-IX-dimethylester werden im Bombenrohr in 300 ml geschmolzenem 1,5-Diaminopentan und 200 ml absolutem Pyridin suspendiert. Nach überschichten mit Stickstoff wird im Bombenrohr 3 Tage auf 150°C erhitzt. Man dampft im Feinvakuum ein, versetzt den Rückstand mit 500 ml Diethylether, filtriert den ausgeschiedenen Feststoff ab und wäscht mit reichlich Diethylether nach. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Pyridin/Diethylether gereinigt.
Ausbeute: 932 mg (75,5 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 71,90	H 8,50	N 15,24	O 4,35	ber.
C 71,92	H 8,35	N 14,99		

b) N,N'-Bis[16-Carboxy-7-oxo-9,12-bis-(carboxymethyl)-15-(ethoxycarboxymethyl)-6,9,12,15-tetraazahexadecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 735 mg (1 mmol) N,N'-Bis(5-Aminopentyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid (Beispiel 5a) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether und Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: Tetrahydrofuran/H2O; Tetrahydrofuran: 0-30 %)

Ausbeute: 1,31 g (85,0 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 59,21	H 7,32	N 12,72	O 20,75	ber.
C 59,00	H 7,51	N 12,47		

c) N,N'-Bis[16-Carboxylato-7-oxo-9,12-bis-(carboxylatomethyl)-15-(ethoxycarboxymethyl)-6,9,12,15-tetraazahexadecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,54 g (1 mmol) des unter Beispiel 5b hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2n wäßriger Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd, portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und 2n wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: Tetrahydrofuran/H_2O; Tetrahydrofuran: 0-30 %)
Ausbeute: 1,26 g (68,1 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 49,34	H 5,77	N 10,60	Gd 17,00	O 17,29	ber.
C 49,08	H 6,02	N 10,41	Gd 16,73		

d) N,N'-Bis[16-Carboxylato-7-oxo-9,12,15-tris-(carboxylatomethyl)-6,9,12,15-tetraazahexadecyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,54 g (1 mmol) des unter Beispiel 5b hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 5c beschrieben, mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,49 g (81,1 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 47,05	H 5,26	N 10,67	Gd 17,11	Na 2,50	O 17,11 ber.
C 39,87	H 5,45	N 10,38	Gd 17,01	Na 2,73	

Beispiel 6

a) N,N'-Bis-(4-Aminomethylbenzyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

1 g (1,68 mmol) Mesoporphyrin-IX-dimethylester werden in 300 ml geschmolzenem p-Xylylendiamin und 200 ml absolutem Pyridin im Bombenrohr suspendiert. Nach überschichten mit Stickstoff wird das Reaktionsgemisch 3 Tage bei 150°C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird das Pyridin und der Überschuß an p-Xylylendiamin im Feinvakuum abdestilliert und der Rückstand wiederholt aus Pyridin/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 921 mg (68,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 74,78	H 7,28	N 13,95	O 3,98	ber.
C 74,51	H 7,15	N 13,78		

b) N,N'-Bis{4-[12-Carboxy-3-oxo-5,8-bis-(carboxymethyl)-11-(ethoxycarboxymethyl)-2,5,8,11-tetraazadodecyl]benzyl}-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylestermonoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 803 mg (1 mmol) N,N'-Bis-(4-Aminomethylbenzyl)-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid (Beispiel 6a) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgeschiedene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether und Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: Tetrahydrofuran/H_2O; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 923 mg (57,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver
Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 61,18	H 6,76	N 12,18	O 19,88	ber.
C 61,02	H 6,92	N 11,98		

c) N,N'-Bis{4-[12-Carboxy-3-oxo-5,8-bis-(carboxylatomethyl)-11-(ethoxycarboxymethyl)-2,5,8,11-tetraazadodecyl]benzyl}-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,61 g (1 mmol) des unter Beispiel 6b hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 2n wäßriger Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und 2n wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: Tetrahydrofuran/H_2O; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 985 mg (51,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 51,34	H 5,36	N 10,22	Gd 16,39	O 16,68	ber.
C 51,08	H 5,47	N 9,91	Gd 16,22		

d) N,N'-Bis{4-[12-carboxylato-3-oxo-5,8,11-tris-(carboxylatomethyl)-2,5,8,11-tetraazadodecyl]benzyl}-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,61 g (1 mmol) des unter Beispiel 6b hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 6c beschrieben mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,23 g (64,5 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 49,15	H 4,87	N 10,29	Gd 16,50	Na 2,41	O 16,79	ber.
C 48,98	H 4,95	N 10,12	Gd 16,31	Na 2,53		

Beispiel 7

a) N,N'-Bis-butyl-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

1 g (1,68 mmol) Mesoporphyrin-IX-dimethylester werden im Bombenrohr in 100 ml absolutem Pyridin und 300 ml n-Butylamin suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff und erhitzt das Reaktionsgemisch drei Tage auf 150°C. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 500 ml Chloroform aufgenommen, dreimal mit 100 ml 10%iger wäßriger Citronensäure, dreimal mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Reinigung des Amids erfolgt durch Chromatographie an Aluminiumoxid (Eluens: Chloroform/Methanol 99:1).

Ausbeute: 1,03 g (90,5 % d. Th.) violettes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 74,52	H 8,34	N 12,41	O 4,73	ber.
C 74,28	H 8,44	N 12,32		

b) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis(n-butylaminopropyl)-porphyrin

677 mg (1 mmol) N,N'-Bis-butyl-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid (Beispiel 7a) werden unter Stickstoffatmosphäre in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man versetzt mit 350 mg (16,1 mmol) Lithiumborhydrid, 2 ml Trimethylsilylchlorid und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion werden 20 ml Methanol und anschließend 200 ml Wasser zugetropft, mit 2 molarer Salzsäure pH 1 eingestellt, 0,5 Stunden gerührt, mit 2 molarer wäßriger Natriumhydroxidlösung pH 13 eingestellt und erneut 0,5 Stunden gerührt. Man extrahiert das Reaktionsprodukt dreimal mit 100 ml Chloroform und trocknet die organische Phase über

Natriumsulfat. Die Reinigung des Amins geschieht durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Chloroform/Methanol; Methanol: 0-50 %).
Ausbeute: 362 mg (55,8 % d. Th.) violettes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 77,73	H 9,32	N 12,95	ber.
C 77,48	H 9,30	N 12,76	

c) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis[4,7,10,13-tetraaza-4-butyl-5-oxo-7,10,13-tris(carboxymethyl)-13-ethoxycarboxymethyl-tridecyl]-porphyrin

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 649 mg (1 mmol) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis(n-butylaminopropyl)-porphyrin (Beispiel 7b) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch drei Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether und n-Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1.05 g (72,1 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 61,05	H 7,62	N 11,55	O 19,78	ber.
C 60,89	H 7,72	N 11,31		

d) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis-[4,7,10,13-tetraaza-4-butyl-5-oxo-7,10,13-tris(carboxylatomethyl)-13-ethoxycarboxymethyl-tridecyl]-porphyrin, Digadoliniumkomplex

1,46 (1 mmol) des unter Beispiel 7c hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweimolarer Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd, portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweimolare Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des

Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 721 mg (40,9 % d. Th.), rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 50,38	H 5,94	N 9,53	Gd 17,83	O 16,32	ber.
C 50,02	H 5,99	N 9,38	Gd 17,73		

e) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis[4,7,10,13-tetraaza-4-butyl-5-oxo-7,10,13,13,-tetra(carboxylatomethyl)-tridecyl]-porphyrin, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,46 g (1 mmol) des unter Beispiel 7c hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 7d beschrieben mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,32 g (75,3 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 47,99	H 5,41	N 9,59	Gd 17,95	Na 2,62	O 16,44	ber.
C 47,76	H 5,63	N 9,31	Gd 17,81	Na 2,79		

Beispiel 8

a) N,N'-Bis-benzyl-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid

1 g (1,68 mmol) Mesoporphyrin-IX-dimethylester werden in 500 ml Benzylamin unter Stickstoffatmosphäre 48 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach beendeter Reaktion wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 500 ml Chloroform aufgenommen, die organische Phase dreimal mit 150 ml 5 %iger wässriger Citronensäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man kristallisiert aus Chloroform/Methanol.

Ausbeute: 920 mg (73,5 % d. Th.) rotviolettes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 77,39	H 7,04	N 11,28	ber.
C 77,41	H 6,93	N 11,42	

b) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis(benzylaminopropyl)-porphyrin

745 mg (1 mmol) N,N'-Bis-benzyl-mesoporphyrin-13,17-diamid werden unter Stickstoffatmosphäre in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man versetzt mit 350 mg (16,1 mmol) Lithiumborhydrid, 2 ml Trimethylsilylchlorid und rührt das resultierende Reaktionsgemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion werden 20 ml Methanol und anschließend 200 ml Wasser zugetropft, mit 2 molarer Salzsäure pH 1 eingestellt, 0,5 Stunden gerührt, mit 2 molarer Natronlauge pH 13 eingestellt und erneut 0,5 Stunden gerührt. Man extrahiert das Reaktionsprodukt dreimal mit 100 ml Chloroform und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Die Reinigung des Amins geschieht durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Chloroform/Methanol; Methanol: 0-50 %). Ausbeute: 425 mg (59,3 % d. Th.) rotviolettes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 80,41	H 7,87	N 11,72	ber.
C 80,20	H 7,92	N 11,45	

c) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis[4,7,10,13-tetraaza-4-benzyl-5-oxo-7,10,13-tris(carboxymethyl)-13-ethoxycarboxymethyl-tridecyl]-porphyrin

806,8 mg (2 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)ethyl]-3,6-diazactandisäure (DTPA-monoethylester-monoanhydrid) werden in 250 ml absolutem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,01 g (10 mmol) Triethylamin und 717mg (1 mmol) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis(benzylaminopropyl)porphyrin (Beispiel 8b) zu und rührt das resultierende Reaktionsgemisch drei Tage bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das verbleibende Öl mit 500 ml Diethylether verrieben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether und n-Hexan gewaschen. Zur Reinigung wird an

Kieselgel RP-18 chromatographiert (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,25 g (82 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 63,06	H 7,01	N 11,03	O 18,90	ber.
C 62,89	H 7,14	N 11,18		

d) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis[4,7,10,13-tetraaza-4-benzyl-5-oxo-7,10,13-tris(carboxylatomethyl)-13-ethoxycarboxymethyl-tridecyl]-porphyrin, Digadoliniumkomplex

1,52 g (1 mmol) des unter Beispiel 8c hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweimolarer Natronlauge wird pH 7 eingestellt und abwechselnd, portionsweise 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweimolare Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel RP-18 chromatographiert. (Eluens: H_2O/Tetrahydrofuran; Tetrahydrofuran: 0-30 %).
Ausbeute: 1,01 g (55,1 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 52,44	H 5,50	N 9,17	Gd 17,16	O 15,72	ber.
C 52,17	H 5,81	N 9,03	Gd 17,02		

e) 3,8-Diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-13,17-bis[4,7,10,13-tetraaza-4-benzyl-5-oxo-7,10,13,13-tetra(carboxylatomethyl)-tridecyl]-porphyrin, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,52 g (1 mmol) des unter Beispiel 8c hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer, wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollzogener Verseifung der Estergruppen wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 8d beschrieben, mit 894,2 mg (2,2 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.

Ausbeute: 1,12 g (61,5 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 50,15	H 4,98	N 9,23	Gd 17,28	Na 2,53	O 15,82	ber.
C 50,02	H 4,99	N 9,05	Gd 17,03	Na 2,68		

Beispiel 9

a) 10-[2,6,7-Trihydroxy-4-oxa-heptyl]-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

19,56 g (103,92 mmol) 2,2-Dimethyl-4-(2',3'-epoxy)-propoxy-methyl-1,3-dioxolan und 10 g (28,86 mmol) 1,4,7-Triscarboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (=DO3A) werden in einer Mischung aus 50 ml Dioxan/80 ml Wasser gelöst, und der pH-Wert mit 6N Kalilauge auf pH 10 gebracht. Man rührt 24 Stunden bei 70°C. Man dampft zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 200 ml Wasser/50 ml Methanol auf und extrahiert 2 mal mit 100 ml tert.-Butyl-methylether. Die wäßrige Lösung wird mit 5N-Salzsäure auf pH 3 gestellt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 200 ml Methanol/80 ml Dichlormethan ausgekocht (extrahiert). Man kühlt im Eisbad ab und filtriert vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 45 ml Wasser/20 ml Ethanol gelöst und anschließend auf eine Säule aus Poly-(4-vinylpyridin) gegeben. Das Produkt wird mit einer Lösung aus Ethanol/Wasser 1:3 eluiert. Nach Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand an einer Reversed Phase-Säule (RP-18/Laufmittel, Gradient aus Wasser/Tetrahydrofuran) chromatographiert. Nach Eindampfen der Hauptfraktion erhält man 10,13 g (71 % d. Th.) eines stark hygroskopischen, glasigen Feststoffes.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,57	H 7,74	N 11,33 ber.
C 48,46	H 7,81	N 11,24

b) Gd-Komplex des 10-(2,6,7-Trihydroxy-4-oxa-heptyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans

8,56 g (17,3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a werden in 50 ml entionisiertem Wasser gelöst und 3,13 g (8,65 mmol) Gadoliniumoxid zugesetzt. Es wird 3 Stunden auf 90°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird eine Stunde mit 3 ml saurem Ionenaustauscher (AMB 252c) und 3 ml schwach basischem Austauscher (IRA 67) gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet.
Ausbeute: 11,0 g (98 % d. Th.) eines farblosen amorphen Pulvers

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 37,03	H 5,44	N 8,64	Gd 24,24	ber.
C 37,00	H 5,51	N 8,57	Gd 24,18	

In analoger Weise erhält man mit Yttriumoxid den entsprechenden Yttrium-Komplex des 10-(2,6,7-Trihydroxy-4-oxa-heptyl)-1,4,7-tris-carboxymethyl-1,4,7,10-tetraazacyclododecans.

c) N,N'-Bis{4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecyl}-5-hydroxy-3-oxahexylamino}-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

3,89 g (6 mmol) des Gd-Komplexes aus Beispiel 9b werden in 40 ml Methanol gelöst, mit 2,57 g (12 mmol) Natriumperiodat versetzt und 4 Stunden unter Lichtausschluß verrührt. Dann wird vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Der Rückstand wird mit 500 ml absolutem Dimethylformamid versetzt. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 6,06 g (60 mmol) Triethylamin und 1,78 g (3 mmol) Mesoporphyrin-IX-13,17-dihydrazid zu und läßt 3 Tage bei Raumtemperatur rühren. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit 75 ml Puffer pH 9,0 (Riedel de Haen, Borax/HCl), gibt 1,13 g (18 mmol) Natriumcyanoborhydrid zu und läßt nochmals 6 Tage unter Stickstoff bei Raumtemperatur rühren. Nach Chromatographie der neutralen Lösung an Kieselgel RP-18 erhält man 2,8 g (52 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,20	H 5,73	N 12,49	Gd 17,52	ber.
C 48,38	H 5,90	N 12,27	Gd 17,63	

Aus dem Yttriumkomplex (Beispiel 9b) erhält man in analoger Weise den Di-Yttriumkomplex.

d) N,N'-Bis{4,7,10-tris(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecyl}-5-hydoxy-3-oxahexyl-(1'-oxo-3'-oxa-4'-carboxylatobutyl)-amino}-mesoporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

2,5 g (1,41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9c werden in 200 ml N,N-Dimethylfomamid gelöst und 10 ml Pyridin zugesetzt. Dann gibt man 3,48 g (30 mmol) Diglykolsäureanhydrid zu und rührt 4 Tage bei Raumtemperatur. Man engt im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand mit 20 ml 20 %iger wässriger Essigsäure auf und dampft erneut zur Trockene ein. Der Rückstand wird an Kieselgel RP-18 chromatographiert. Die Hauptfraktionen werden vereinigt und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 200 ml Wasser gelöst und der pH-Wert der Lösung mit 0,1 N Natronlauge auf pH 7,2 eingestellt. Die Lösung wird filtiert und das Filtrat getrocknet. Man erhält 2,17 g (75 % d. Th.) eines rotbraunes Pulvers.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,74	H 5,41	N 10,94	Gd 15,35	Na 2,24	ber.
C 45,51	H 5,60	N 10,72	Gd 15,14	Na 2,01	

Beispiel 10

a) 3,8-Bis-(hydroxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester

1,00 g (1,67 mmol) 3,8-Diformyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester (H. Fischer, K.O. Deilmann, Hoppe Seyler's Z.phys.Chem. 280, 186-216 (1944)) werden in einem Gemisch aus 700 ml Chloroform und 300 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und unter Rühren portionsweise mit 1,00 g (26,43 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Man läßt den Ansatz auf Raumtemperatur aufwärmen, neutralisiert mit halbkonzentrierter Essigsäure und engt im Vakuum bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft und aus Methylenchlorid/Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 0,92 g (92 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 68,21	H 6,40	N 9,36	O 16,03	ber.
C 68,01	H 6,35	N 9,22		

b) 3,8-Bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester

0,90 g (1,44 mmol) 3,8-Bis-(hydroxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester (Beispiel 10a) werden in einem Gemisch aus 40 ml Orthoameisensäure-trimethylester, 40 ml Methanol und 8 ml Schwefelsäure 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Eindampfen wird der feste Rückstand aus Methylenchlorid/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 0,78 g (86 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 68,90	H 6,75	N 8,94	O 15,32	ber.
C 68,81	H 6,71	N 8,85		

c) N,N'-Bis-(2-aminoethyl)-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid

0,70 g (1,12 mmol) 3,8-Bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester (Beispiel 10b) werden im Autoklaven in einem Gemisch aus 80 ml Pyridin und 20 ml 1,2-Diaminoethan nach überschichten mit Stickstoff 24 Stunden auf 150°C erhitzt. Man dampft den Ansatz bis zur Trockne ein und reinigt das feste Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Pyridin/Diethylether.
Ausbeute: 0,63 g (83 % d. Th.) rotbraunes Pulver
Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 66,84	H 7,38	N 16,41	O 9,37	ber.
C 66,68	H 7,11	N 16,42		

d) N,N'-Bis-[13-carboxy-4-oxo-6,9-bis-(carboxymethyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid

0,71 g (1,76 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 0,89 g (8,80 mmol) Triethylamin und 0,60 g (0,88 mmol) N,N'-Bis-(2-aminoethyl)-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid (Beispiel 10c) zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,09 g (83 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 56,44	H 6,77	N 13,16	O 23,63	ber.
C 56,18	H 6,63	N 13,27		

e) N,N'-Bis-[13-carboxylato-4-oxo-6,9-bis-(carboxylatomethyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,00 g (0,67 mmol) des unter Beispiel 10d) hergestellten Liganden werden in 250 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,60 g (1,47 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 0,87 g (72 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46,76	H 5,27	Gd 17,49	N 10,91	O 19,58	ber.
C 46,54	H 5,23	Gd 17,42	N 10,75		

f) N,N'-Bis-[13-carboxylato-4-oxo-6,9,12-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-(tetraazatridecyl)-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,00 g (0,67 mmol) des unter Beispiel 10d hergestellten Liganden werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10normaler wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 10e beschrieben, mit 0,60 g (1,47 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,01 g (84 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 44,39	H 4,74	N 10.98	Gd 17,61	Na 2,57	O 19,71 ber.
C 44,17	H 4,68	N 10,89	Gd 17,65	Na 2,63	

Beispiel 11

a) N-(2-Aminoethyl)-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-monoamid-monomethylester (Isomerengemisch)

0,70 g (1,12 mmol) 3,8-Bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester (Beispiel 10 b) werden im Autoklaven in einem Gemisch aus 90 ml Pyridin und 10 ml 1,2-Diaminoethan nach überschichten mit Stickstoff 12 Stunden lang auf 150°C erhitzt. Man dampft den Ansatz ein und reinigt das feste Rohprodukt durch Umkristallisation aus Pyridin/Diethylether.
Ausbeute: 0,56 g (86 % d. Th.) rotbraunes Pulver

b) N-(2-Aminoethyl)-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-monoamid-mononatriumsalz (Isomerengemisch)

0,50 g (0,75 mmol) der unter Beispiel 11a hergestellten Verbindung werden in einem Gemisch aus 100 ml Pyridin und 100 ml einnormaler Natronlauge zwei Stunden bei 50°C gerührt; dann wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird

in 100 ml Wasser suspendiert, die Suspension mit 0,1 normaler Salzsäure neutralisiert, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.
Ausbeute: 0,41 g (81 % d. Th.) rotbraunes Pulver

c) N-[13-carboxy-4-oxo-6,9-bis-(carboxymethyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-monoamid-Natriumsalz (Isomerengemisch)

0,24 g (0,60 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 0,30 g (3,00 mmol) Triethylamin und 0,40 g (0,60 mmol) der in Beispiel 11b hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand in wenig Wasser suspendiert, durch Zugabe von zweinormaler Natronlauge bei pH 7,2 gelöst, über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 0,37 g (58 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 58,58	H 6,43	N 11,82	Na 2,16	O 21,01	ber.
C 58,49	H 6,40	N 11,58	Na 2,35		

d) N-[13-carboxylato-4-oxo-6,9-bis-(carboxylatomethyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-monoamid, Gadoliniumkomplex, Natriumsalz (Isomerengemisch)

0,35 g (0,33 mmol) des unter Beispiel 11c hergestellten Liganden werden in 100 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,15 g (0,36 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Nachdem alles Gadoliniumacetat zugesetzt ist, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der

Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 0,33 g (81 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 51,18	H 5,37	N 10,33	Na 1,88	Gd 12,89	O 18,35 ber.
C 50,88	H 5,35	N 10,24	Na 1,91	Gd 12,90	

e) N-[13-carboxylato-4-oxo-6,9,12-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-monoamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz (Isomerengemisch)

0,35 g (0,33 mmol) des unter Beispiel 12c hergestellten Liganden werden in 100 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7 eingestellt und wie unter Beispiel 11d beschrieben, mit 0,15 g (0,36 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 0,33 g (83 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 49,46	H 4,98	N 10,38	Na 3,79	Gd 12,95	O 18,45	ber.
C 49,35	H 5,06	N 10,27	Na 3,85	Gd 12,89		

Beispiel 12

a) Mangan(III)-[N,N'-Bis-(2-aminoethyl)-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid]-acetat

0,60 g (0,88 mmol) der in Beispiel 10c hergestellten Verbindung werden mit 3,00 g Mangan(II)-acetat eine Stunde in 120 ml Essigsäure unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wird aus Pyridin/Diethylether umkristallisiert.
Ausbeute: 0,64 g (91 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 60,45	H 6,47	Mn 6,91	N 14,10	O 12,08 ber.
C 60,18	H 6,51	Mn 6,90	N 13,97	

b) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[13-carboxy-4-oxo-6,9-bis-(carboxymethyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deutero-porphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat

0,61 g (1,50 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonomethylester) werden in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 0,76 g (7,50 mmol) Triethylamin und 0,60 g (0,75 mmol) der in Beispiel 12a hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 1,01 g (84 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 54,00	H 6,36	Mn 3,43	N 12,24	O 23,98	ber.
C 53,79	H 6,31	Mn 3,11	N 12,03		

c) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[13-carboxylato-4-oxo-6,9-bis-(carboxylatomethyl)-12-(ethoxycarbonylmethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deutero-porphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat, Digadoliniumkomplex

1,00 g (0,62 mmol) des unter Beispiel 12b hergestellten Liganden werden in 250 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,55 g (1,36 mmol) Gadoliniumacetat und zweinormale Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 0,85 g (72 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,28	H 5,01	N 10,27	Gd 16,47	Mn 2,88	O 20,10	ber.
C 45,07	H 4,88	N 10,16	Gd 16,51	Mn 2,80		

d) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[13-carboxylato-4-oxo-6,9,12-tris-(carboxylatomethyl)-3,6,9,12-tetraazatridecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,00 g (0,52 mmol) des unter Beispiel 12b hergestellten Liganden werden in 250 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 12c beschrieben, mit 0,47 (1,15 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert und gereinigt.
Ausbeute: 80 g (81 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 43,03	H 4,51	N 10,33	Na 2,42	Gd 16,57	Mn 2,89	O 20,23	ber.
C 42,88	H 4,36	N 10,30	Na 2,24	Gd 16,49	Mn 2,82		

Beispiel 13

a) 3,8-Bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-dihydrazid

1,00 g (1,60 mmol) der unter Beispiel 10b hergestellten Verbindung werden in 80 ml wasserfreiem Pyridin unter Argon gelöst und mit 15 ml Hydrazin versetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in halbkonzentrierter wäßriger Salzsäure eingerührt und mit 6 normaler Natronlauge zum Einstellen von pH 7,0 versetzt.. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Pyridin/Ether umkristallisiert.
Ausbeute: 0,81 g (81 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 65,16	H 6,75	N 17,88	O 10,21	ber.
C 64,87	H 6,62	N 17,64		

b) N,N'-Bis-[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid

0,90 g (2,23 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 250 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 0,9 g (11,17 mmol) Triethylamin und 0,70 g (1,12 mmol) der unter Beispiel 13a hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,35 g (84 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 55,30	H 6,47	N 13,68	O 24,55	ber.
C 55,01	H 6,42	N 13,36		

c) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,30 g (0,91 mmol) des unter Beispiel 13b hergestellten Liganden werden in 250 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweimolarer wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,80 g (2,00 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,27 g (80 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,51	H 4,98	N 11,26	Gd 18,05	O 20,21	ber.
C 45,43	H 4,86	N 10,97	Gd 17,87		

d) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7,10-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(methoxymethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,00 g (0,70 mmol) des unter Beispiel 13b hergestellten Liganden werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 13c beschrieben, mit 0,62 g (1,53 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 0,86 g (71 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 43,05	H 4,42	N 11,34	Na 2,65	Gd 18,18	O 20,35
ber.					
C 42,88	H 4,31	N 11,12	Na 2,71	Gd 18,09	

Beispiel 14

a) Zn-[3,8-Bis-(1-propenyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester]

2,48 g (6,69 mmol) Ethyltriphenylphosphoniumbromid in 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,43 g (6,69 mmol) nButyllithium versetzt. Nach vollständiger Umsetzung gibt man 2,00 g (3,04 mmol) Zn-[3,8-Diformyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester] (Kevin M. Smith, Eugene M. Fujinari, Kevin C. Langry, Daniel W. Parish and Hani D. Tabba, J. Am. Chem. Soc. 105, 6638-6646 (1983) zu und rührt zwei Stunden lang nach. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid und halbkonzentrierter, wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an

Aluminiumoxid (Merck, Aktivitätsstufe 2-3) mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,78 g (86 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 66,91	H 5,91	N 8,21	Zn 9,58	O 9,38	ber.
C 66,62	H 5,79	N 8,07	Zn 9,55		

b) 3,8-Bis-(n-propyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylether

1,70 g (2,49 mmol) des unter Beispiel 14a hergestellten Verbindung werden unter den zur Darstellung von Mesoporphyrin-IX-dimethylester aus Protoporphyrin-IX-dimethylester angewandten Bedingungen (H. Muir u. A. Neuberger, Biochem. J., 45, 163 (1949)) unter gleichzeitiger Entmetallierung katalytisch hydriert bis das UV-Spektrum dem Etio-Typ entspricht und entsprechend dieser Literaturvorschrift aufgearbeitet und umkristallisiert.
Ausbeute: 1,42 g (92 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 73,28	H 7,44	N 9,00	O 10,28	ber.
C 72,97	H 7,38	N 8,85		

c) 3,8-Bis-(n-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-dihydrazid

1,40 g (2,25 mmol) der unter Beispiel 14b hergestellten Verbindung werden in 110 ml wasserfreien Pyridin unter Argon gelöst und mit 20 ml Hydrazin versetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei 20°C wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in halbkonzentrierte wässrige Salzsäure eingerührt und mit 6normaler Natronlauge durch Einstellen von pH 7,0 wieder gefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Pyridin/Ether umkristallisiert.
Ausbeute: 1,25 g (89 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 69,43	H 7,44	N 17,99	O 5,38	ber.
C 69,19	H 7,37	N 17,65		

d) N,N'-Bis-[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid

1,56 g (3,86 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 250 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,95 g (19,30 mmol) Triethylamin und 1,20 g (1,93 mmol) der unter Beispiel 14c hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 4,75 g (86 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 57,13	H 6,77	N 13,72	O 22,38	ber.
C 56,86	H 6,69	N 13,65		

e) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

4,70 g (3,29 mmol) des unter Beispiel 14d hergestellten Liganden werden in 1000 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 2,94 g (7,24 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydat und zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 4,35 g (76 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46,99	H 5,22	N 11,28	Gd 18,09	O 18,41	ber.
C 46,75	H 5,16	N 11,02	Gd 18,02		

f) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7,10-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-X-(1-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

2,00 g (1,40 mmol) des unter Beispiel 14d hergestellten Liganden werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 14e beschrieben, mit 1,36 g (3,08 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert und gereinigt.
Ausbeute: 1,80 g (75 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 44,54	H 4,67	N 11,36	Gd 18,22	O 18,54	ber.
C 44,26	H 4,57	N 11,13	Gd 18,13		

Beispiel 15

a) Zink(II)-[3,8-Bis-(1-butenyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester]

2,58 g (6,69 mmol) Propyltriphenylphosphoniumbromid in 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,43 g (6,69 mmol) Butylithium versetzt. Nach vollständiger Umsetzung zum Ylid gibt man 2,00 g (3,04 mmol) Zn-[3,8-Diformyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester] (Kevin M. Smith, Eugene M. Fujinari, Kevin C. Langry, Daniel W. Parish and Hani D. Tabba, J. Am. Chem. Soc. 105, 6638-6646 (1983)) und rührt zwei Stunden lang nach. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid und halbkonzentrierter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an Aluminiumoxid (Merck, Aktivitätsstufe 2-3) mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,75 g (81 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 67,65	H 62,44	N 7,89	Zn 9,20	O 9,01	ber.
C 67,41	H 62,27	N 7,63	Zn 9,15		

b) 3,8-Bis-(n-butyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester

1,6 g (2,25 mmol) der unter Beispiel 15a hergestellten Verbindung werden unter den zur Darstellung von Mesoporphyrin-IX-dimethylester aus Protoporphyrin-IX-dimethylester angewandten Bedingungen (H. Muir u. A. Neuberger, Biochem. J., 45, 163 (1949)) unter gleichzeitiger Entmetallierung katalytisch hydriert bis das UV-Spektrum dem Etio-Typ entspricht und entsprechend dieser Literaturvorschrift aufgearbeitet und umkristallisiert.

Ausbeute: 1,39 g (95 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 73,82	H 7,74	N 8,61	O 9,83	ber.
C 73,55	H 7,62	N 8,48		

c) 3,8-Bis-(n-butyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-dihydrazid

1,30 g (2,00 mmol) der unter Beispiel 15b hergestellten Verbindung werden in 100 ml wasserfreien Pyridin unter Argon gelöst und mit 20 ml Hydrazin versetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei 20°C wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in halbkonzentrierte wäßrige Salzsäure eingerührt und mit 6normaler Natronlauge durch Einstellen von pH 7,0 wieder gefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Pyridin/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,18 g (91 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 70,13	H 7,74	N 17,22	O 4,92	ber.
C 69,85	H 7,68	M 17,01		

d) N,N'-Bis-[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-butyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid

1,24 g (3,07 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,55 g (15,36 mmol) Triethylamin und 1,00 g (1,54 mmol) der unter Beispiel 15c hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 2,00 g (89 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 57,68	H 6,91	N 13,45	O 21,95	ber.
C 57,38	H 6,77	N 13,19		

e) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-butyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,00 g (0,69 mmol) des unter Beispiel 15d hergestellten Liganden werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,62 g (1,52 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 0,87 g (71 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 47,61	H 5,36	N 11,10	Gd 17,81	O 18,12	ber.
C 47,65	H 5,51	N 11,23	Gd 17,71		

f) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-butyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,00 g (0,69 mmol) des unter Beispiel 15d hergestellten Liganden werden in 200 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 15e beschrieben, mit 0,62 g (1,52 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert und gereinigt.
Ausbeute: 0,88 g (73 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,20	H 4,83	N 11,18	Na 2,61	Gd 17,93	O 18,25
	ber.				
C 44,93	H 4,76	N 11,01	Na 2,52	Gd 17,82	

Beispiel 16

a) Zink(II)-[3,8-Bis-(1-heptenyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester]

2,86 g (6,69 mmol) Hexyltriphenylphosphoniumbromid in 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,43 g (6,69 mmol) Butylithium versetzt. Nach vollständiger Umsetzung zum Ylid gibt man 2,00 g (3,04 mmol) Zn-[3,8-Diformyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester] (Kevin M. Smith, Eugene M. Fujinari, Kevin C. Langry, Daniel W. Parish and Hani D. Tabba, J. Am. Chem. Soc. 105, 6638-6646 (1983)) zu und rührt zwei Stunden lang nach. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend abgezogen und mit Methylenchlorid und halbkonzentrierter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und an Aluminiumoxid (Merck, Aktivitätsstufe 2-3) mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,91 g (79 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 69,56	H 7,11	N 7,05	Zn 8,23	O 8,06	ber.
C 69,11	H 6,88	N 6,79	Zn 8,16		

b) 3,8-Bis-(n-heptyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester

1,50 g (1,89 mmol) der unter Beispiel 16a hergestellten Verbindung werden unter den zur Darstellung von Mesoporphyrin-IX-dimethylester aus Protoporphyrin-IX-dimethylester angewandten Bedingungen (H. Muir u. A. Neuberger, Biochem. J., 45, 163 (1949)) unter gleichzeitiger Entmetallierung katalytisch hydriert bis das UV-Spektrum dem Etio-Typ entspricht und entsprechend dieser Literaturvorschrift aufgearbeitet und umkristallisiert.

Ausbeute: 1,32 g (95 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 75,17	H 8,50	N 7,62	O 8,71	ber.
C 74,83	H 8,39	N 7,37		

c) 3,8-Bis-(1-heptyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-dihydrazid

1,30 g (1,77 mmol) der unter Beispiel 16b hergestellten Verbindung werden in 100 ml wasserfreien Pyridin unter Argon gelöst und mit 20 ml Hydrazin versetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei 20°C wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in halbkonzentrierte wässrige Salzsäure eingerührt und mit 6normaler Natronlauge durch Einstellen von pH 7,0 wieder gefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Pyridin/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 1,14 g (88 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 71,90	H 8,50	N 15,24	O 4,35	ber.
C 71,78	H 8,39	N 14,97		

d) N,N'-Bis-[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)--1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-heptyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid

1,21 g (3,00 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-diaxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester werden in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,52 g (15,00 mmol) Triethylamin und 1,10 g (1,50 mmol) der unter Beispiel 16 c hergestellt Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 2,06 g (89 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 59,21	H 7,32	N 12,72	O 20,75	ber.
C 58,97	H 7,11	N 12,61		

e) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-ethoxycarbonylmethyl-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-heptyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex

1,00 g (0,65 mmol) des unter Beispiel 16d hergestellten Liganden werden in 300 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,58 g (1,43 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 0,87 g (72 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 49,34	H 5,77	N 10,60	Gd 17,00	O 17,29	ber.
C 49,07	H 5,68	N 10 42	Gd 16,89		

f) N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7,10-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(n-heptyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,00 g (0,65 mmol) des unter Beispiel 16d hergestellten Liganden werden in 300 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 16e beschrieben, mit 0,58 g (1,43 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert und gereinigt.
Ausbeute: 0,91 g (76 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 47,05	H 5,26	N 10,67	Na 2,49	Gd 17,11	O 17,41 ber.
C 46,86	H 5,07	N 10,42	Na 2,51	Gd 17,09	

Beispiel 17

a) Zink(II)-[3,8-Bis-(2-phenylethenyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester]

2,60 g (6,69 mmol) Benzyltriphenylphosphoniumchlorid in 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,43 g (6,69 mmol) Butyllithium versetzt. Nach vollständiger Umsetzung zum Ylid gibt man 2,00 g (3,04 mmol) Zn-[3,8-Diformyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester] (Kevin M. Smith, Eugene M. Fujinari, Kevin C. Langry, Daniel W. Parish and Hani D. Tabba, J. Am. Chem. Soc. 105, 6638-6646 (1983)) und rührt zwei Stunden lang nach. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid und halbkonzentrierter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, über Aluminiumoxid (Merck, Aktivitätsstufe 2-3) mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert und das Eluat zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 2,23 g (91 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 71,51	H 5,50	N 6,95	Zn 8,11	O 7,94	ber.
C 71,24	H 5,39	N 6,68	Zn 8,06		

b) Zink(II)-[3,8-Bis-(2-phenylethyl)-deuteroporphyrin-IX-dihydrazid]

2,10 g (2,60 mmol) der unter Beispiel 17a hergestellten Verbindung werden in 130 ml Pyridin gelöst und mit 30 ml Hydrazin versetzt. Nach 3 Tagen Rühren im offenen Kolben bei 20°C wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, im Vakuum getrocknet und aus Pyridin/Ether umkristallisiert.
Ausbeute: 1,96 g (93 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 68,19	H 5,97	N 13,83	Zn 8,07	O 3,95	ber.
C 67,86	H 5,83	N 13,61	Zn 7,94		

c) Mangan(III)-[3,8-Bis-(2-phenylethyl)-deuteroporphyrin-IX-dihydrazid]-acetat

1,90 g (2,34 mmol) der unter Beispiel 17b hergestellten Verbindung werden mit 9,50 g Mangan(II)acetat eine Stunde in 500 ml Essigsäure unter Rückfluß gekocht. Dann wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt wird aus Dimethylformamid umkristallisiert.
Ausbeute: 1,65 g (82 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 67,12	H 5,98	Mn 6,40	N 13,05	O 7,45	ber.
C 66,93	H 5,91	Mn 6,32	N 12,89		

d) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(2-phenylethyl)-deutero-porphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat

1,41 g (3,49 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 250 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,77 g (17,50 mmol) Triethylamin und 1,50 g (1,75 mmol) der unter Beispiel 17c hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 2,10 g (72 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 57,69	H 6,11	N 11,77	Mn 3,30	O 21,13	ber.
C 57,42	H 5,99	N 11,61	Mn 3,24		

e) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7,10-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(2-phenylethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

2,00 g (1,20 mmol) des unter Beispiel 17d hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser suspendiert. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird pH 7,0 eingestellt, 1,06 g (2,64 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat zugesetzt und durch Zugabe von 2normaler Natronlauge der pH-Wert auf 7,0 gehalten. Nach Rühren über Nacht wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,62 g (69 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46,53	H 4,37	N 10,00	Gd 16,03	Mn 2,80	Na 2,33	O 17,94	ber.
C 46,33	H 4,28	N 9,86	Gd 17,86	Mn 2,67	Na 2,41		

Beispiel 18

a) Zink(II)-[3,8-Bis-(2-(napht-1-yl)-ethenyl)-deuteroporphyrin-IX-dimethylester]

3,23 g (6,69 mmol) Napht-1-yl-methyl-triphenylphosphoniumbromid in 600 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,43 g (6,69 mmol) Butyllithium versetzt. Nach vollständiger Umsetzung zum Ylid gibt man 2,00 g (3,04 mmol) Zn-[3,8-Diformyl-deuteroporphyrin-IX-dimethylester] (Kevin M. Smith, Eugene M. Fujinari, Kevin C. Langry, Daniel W. Parish and Hani D. Tabba, J. Am. Chem. Soc. 105, 6638-6646 (1983)) zu und rührt zwei Stunden lang nach. Nach Zugabe von 30 ml Methanol wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehend abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid und halbkonzentrierter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, an Aluminiumoxid (Merck, Aktivitätsstufe 2-3) mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert und das Eluat zur Trockne eingeengt.

Ausbeute: 2,53 g (92 %) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 74,21	H 5,34	N 6,18	Zn 7,21	O 7,06	ber.
C 74,00	H 5,19	N 5,99	Zn 7,11		

b) Zink(II)-[3,8-Bis-(2-(napht-1-yl)-ethyl)-deuteroporphyrin-IX-dihydrazid]

2,50 g (2,76 mmol) der unter Beispiel 18a hergestellten Verbindung werden in 130 ml Pyridin gelöst und mit 30 ml Hydrazin versetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur im offenen Kolben bei 20°C wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, im Vakuum getrocknet und aus Pyridin/Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,39 g (95 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 71,24	H 5,76	N 12,31	Zn 7,18	O 3,51	ber.
C 70,93	H 5,59	N 12,01	Zn 7,09		

c) Zink(II)-{N,N'-Bis[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(2-(napht-1-yl)-ethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}

1,77 g (4,40 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 300 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 2,20 g (21,75 mmol) Triethylamin und 2,00 g (2,20 mmol) der unter Beispiel 18b hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 2,91 g (77 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 60,15	H 5,99	N 11,42	Zn 3,81	O 18,63	ber.
C 59,89	H 5,81	N 11,26	Zn 3,72		

d) Zink(II)-{N,N'-Bis[11-carboxylato-2-oxo-4,7,10-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(2-(napht-1-yl)-ethyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}, Digadoliniumcomplex, Dinatriumsalz

2,00 g (1,16 mmol) des unter Beispiel 18c hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser suspendiert. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird pH 7,0 eingestellt, 1,06 g (2,64 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat zugesetzt und durch Zugabe von 2normaler Natronlauge der pH-Wert auf 7,0 gehalten. Nach Rühren über Nacht wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,47 g (63 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,92	H 4,31	N 9,74	Na 2,27	Gd 15,62	Zn 3,25	O 15,89	ber.
C 48,66	H 4,21	N 9,48	Na 2,31	Gd 15,46	Zn 3,18		

Beispiel 19

a) 13,17-Bis-(4-aminobutyl)-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin

2,00 g (3,59 mmol) 13,17-Bis-(3-cyanopropyl)-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylprophyrin werden portionsweise zu dem aus 0,32 g (14,5 mmol) Lithiumborhydrid und 3,18 g (29,0 mmol) Trimethylsilylchlorid gebildetem Reduktionsmittel (A. Giannis, K. Sandhoff, Angewandte Chemie 101 Nr. 2, 220-222 (1989)) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gegeben und unter Argon 24 Stunden bei 25°C gerührt. Falls per Dünnschichtchromatographie noch Edukt nachweisbar ist, wird weiteres Reduktionsmittel zugesetzt und weitergerührt. Zur Aufarbeitung tropft man vorsichtig
20 ml Methanol zu, stellt mit halbkonzentrierter Salzsäure pH 1,0 ein und läßt eine Stunde rühren. Anschließend wird der Ansatz durch Zugabe von 20 ml 30 %iger Natronlauge stark alkalisch gestellt, 30 Minuten gerührt und zweimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der rotbraune, feste Rückstand wird als Rohprodukt weiterverwendet.
Ausbeute: 1,80 g (89 % d. Th.) rotbrauner Feststoff

b) 13,17-Bis-[4-N-(benzyloxycarbonyl)-aminobutyl]-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethyl-porphyrin

50 mg (0,09 mmol) der unter Beispiel 19a hergestellten Verbindung werden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst. Zu der bei -10°C unter Argon gerührten Lösung tropft man 34 mg (0,20 mmol) Benzyloxycarbonylchlorid zu und läßt den Ansatz bei Raumtemperatur 12 Stunden weiterrühren. Dann zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt im Methylenchlorid auf und schüttelt einmal mit zweinormaler Citronensäurelösung und einmal mit konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung aus und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Man filtriert, engt ein,

chromatographiert an Aluminiumoxid mit Methylenchlorid/Methanol und dampft zur Trockne ein.
Ausbeute: 61 mg (81 % d. Th.) rotbrauner Feststoff

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 74,97	H 7,26	N 10,09	O 7,68	ber.
C 74,76	H 7,19	N 9,88		

c) 13,17-Bis-[15-carboxy-6-oxo-8,11-bis-(carboxymethyl)-14-(ethoxycarbonylmethyl)-5,8,11,14-tetraazapentadecyl]-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin

1,21 g (3,00 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,52 g (15,00 mmol) Triethylamin und 0,85 g (1,50 mmol) der unter Beispiel 19a hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum eingedampft.
Ausbeute: 1,50 g (73 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 59,55	H 7,20	N 12,25	O 21,00	ber.
C 59,41	H 7,14	N 12,13		

d) 13,17-Bis-[15-carboxylato-6-oxo-8,11-bis-(carboxylatomethyl)-14-(ethoxycarbonylmethyl)-5,8,11,14-tetraazapentadecyl]-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin, Digadoliniumkomplex

1,20 g (0,87 mmol) des unter Beispiel 19c hergestellten Liganden werden in 400 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wässriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,78 g (1,91 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wässrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand über

Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und das Eluat im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,01 g (69 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,62	H 5,52	Gd 18,72	N 10,10	O 17,14	ber.
C 48,46	H 5,47	Gd 18,75	N 9,83		

e) 13,17-Bis-[15-carboxylato-6-oxo-8,11,14-tris-(carboxylatomethyl)-5,8,11,14-tetraazapentadecyl]-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

0,90 g (0,66 mmol) des unter Beispiel 19c hergestellten Liganden werden in 300 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13,0 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 19d beschrieben, mit 0,59 g (1,44 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert und gereinigt.

Ausbeute: 0,91 g (83 % d. Th.) rotbraunes Pulver
Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 46,09	H 4,96	Gd 18,86	N 10,08	Na 2,75	O 17,27	ber.
C 45,85	H 4,87	Gd 18,72	N 9,84	Na 2.54		

Beispiel 20

a) 13,17-Bis-[4-(4-aminophenyl)-4-oxabutyl]-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin

3,28 g (30,10 mmol) 4-Aminophenol und 1,69 g (30,10 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid unter Argon 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 2,00 g (3,01 mmol) 13,17-Bis-(3-brompropyl)-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin (CA RN 112635-99-1) versetzt. Nach 30 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird filtriert, im Vakuum weitgehend eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und jeweils einmal mit Wasser und mit gesättigter wässriger

Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft und der Rückstand an Aluminiumoxid mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Nach dem Eindampfen erhält man das Produkt als rotbraunen Feststoff, der aus Methylenchlorid/Ether umkristallisiert werden kann.
Ausbeute: 1,97 g (91 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 76,64	H 7,27	N 11,66	O 4,44	ber.
C 76,48	H 7,21	N 11,54		

b) 13,17-Bis-{4-(4-(11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl)-phenyl]-4-oxabutyl}-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin

1,21 g (3,00 mmol) 3-Ethoxy-carbonylmethyl-6-[2-(2,6-dioxomorpholino)-ethyl]-3,6-diazaoctandisäure (DTPA-Monoanhydridmonoethylester) werden in 200 ml wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert. Man überschichtet mit Stickstoff, setzt 1,52 g (15,00 mmol) Triethylamin und 1,08 g (1,50 mmol) der unter Beispiel 20a hergestellten Verbindung zu und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert und im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,89 g (82 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 61,32	H 6,73	N 11,00	O 20,95	ber.
C 61,09	H 6,64	N 10,87		

c) 13,17-Bis-{4-(4-(11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl)-phenyl]-4-oxabutyl}-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin, Digadoliniumkomplex

1,50 g (0,98 mmol) des unter Beispiel 20b hergestellten Liganden werden in 350 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler wäßriger Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 0,88 g (2,16 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und

zweinormale wäßrige Natronlauge zugesetzt, so daß der pH-Wert des Reaktionsgemisches stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert. Das Eluat wird im Vakuum zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 1,44 g (80 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 51,02	H 5,27	Gd 17,13	N 9,15	O 17,43	ber.
C 50,83	H 5,18	Gd 17,11	N 8,94		

d) 13,17-Bis-{4-(4-(11-carboxylato-2-oxo-4,7,10-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl)-phenyl]-4-oxabutyl}-3,8-diethyl-2,7,12,18-tetramethylporphyrin, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,50 g (0,98 mmol) des unter Beispiel 20b hergestellten Liganden werden in 350 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10molarer wäßriger Natronlauge wird pH 13,0 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 20c beschrieben, mit 0,88 g 2,16 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert, aufgearbeitet und gereinigt.
Ausbeute: 1,41 g (79 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 48,73	H 4,75	Gd 17,24	N 9,22	Na 2,51	O 17,54	ber.
C 48,61	H 4,72	Gd 17,25	N 9,13	Na 2,39		

Beispiel 21

a) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[11-carboxy-2-oxo-4,7-bis-(carboxymethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(1-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat

2,00 g (1,40 mmol) des unter Beispiel 14d hergestellten Liganden und 10,00 g Mangan(II)acetat-Tetrahydrat wurden in 150 ml Essigsäure eine Stunde lang unter

Rückfluß gekocht. Man dampft im Vakuum bis zur Trockne ein und chromatographiert den Rückstand in einem Gemisch aus Dichlormethan, Methanol, Essigsäure und Wasser. Die produkthaltigen Fraktionen ergeben nach dem Eindampfen und Trocknen im Vakuum ein feinkristallines, rotbraunes Pulver.
Ausbeute: 2,01 g (93 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 54,54	H 6,34	Mn 3,56	N 12,72	O 22,83	ber.
C 54,63	H 6,41	Mn 3,42	N 12,58		

b) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(1-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat, Digadoliniumkomplex

1,92 g (1,25 mmol) des unter Beispiel 21a hergestellten Liganden werden in 300 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von zweinormaler Natronlauge wird pH 7,0 eingestellt, portionsweise 1,18 g (2,90 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat und zweinormale wässrige Natronlauge angesetzt, so daß der pH-Wert stets zwischen 6,8 und 7,2 pendelt. Ist alles Gadoliniumacetat zugesetzt, wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand über Kieselgel RP-18 mit Wasser/Tetrahydrofuran chromatographiert. Die im Produkt enthaltenden Fraktionen werden im Vakuum zur Trockne eingedampft.
Ausbeute: 1,89 g (82 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 45,45	H 4,96	Gd 17,00	Mn 2,97	N 10,60	O 19,03	ber.
C 45,22	H 4,83	Gd 16,89	Mn 3,05	N 10,50		

c) Mangan(III)-{N,N'-Bis-[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis-(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis-(1-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetat, Digadoliniumkomplex, Dinatriumsalz

1,55 g (1,01 mmol) des unter Beispiel 21a hergestellten Manganporphyrins werden in 150 ml Wasser gelöst. Durch Zugabe von 10 molarer wässriger Natronlauge wird pH 13 eingestellt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach

vollständiger Verseifung des Esters wird mit konzentrierter Salzsäure pH 7,0 eingestellt und wie unter Beispiel 21b beschrieben, mit 0,90 g (2,21 mmol) Gadoliniumacetat-tetrahydrat komplexiert und gereinigt.
Ausbeute: 1,45 g (78 % d. Th.) rotbraunes Pulver

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

C 43,13	H 4,44	Gd 17,11	Mn 2,99	N 10,67	Na 2,50	O 19,15 ber.
C 43,24	H 4,52	Gd 17,03	Mn 2,84	N 10,39	Na 2,81	

Beispiel 22

a) 9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Coloncarcinomen (HT 29, WiDr) wurden je 0.1 mmol/kg des Mesoporhpyrinderivats Beispiel 1b (10 mmol/l gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i.v. appliziert. Nach 0.5 h, 3 h und 24 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht berechnet.

Tabelle 1
% der Dosis/g Organ

	über 0.5 Std. MW ± S	über 3 Std. MW ± S	über 24 Std. MW ± S
Blut	19.34 ± 1.06	6.11 ± 1.13	0.21± 0.04
Leber	9.26 ± 0.10	8.68 ± 0.53	10.47 ±. 0.64
Nieren	42.29 ± 7.05	6.71 ± 0.79	3.93 ± 1.01
Milz	7.02 ± 0.53	3.21 ± 0.46	3.85 ± 0.63
Muskel	3.13 ± 0.68	0.85 ± 0.15	0.53 ± 0.04
Darm	3.53 ± 0.07	2.03 ± 0.13	0.95 ± 0.30
Haut	8.63 ± 0.91	2.81 ± 0.30	2.71 ± 0.42
Lunge	13.83 ± 1.43	4.57 ± 0.67	1.84 ± 0.38
HT29-Tumor	4.80 ± 1.23	3.03 ± 0.22	1.95 ± 0.52
WiDr-Tumor	4.54 ± 3.37	3.23 ± 0.95	2,71 ± 0.57
Restkörper	4.84 ± 0.48	1.57 ± 0.21	1.20 ± 0.45

Schon 0.5 h p.i. beträgt die Konzentration in der Leber 10 % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht. Während in allen anderen untersuchten Geweben die Konzentration innerhalb von 24 h drastisch abfällt, bleibt die Porphyrinkonzentration im Lebergewebe konstant bei 10 %.

Tabelle 2:
Mittelwerte (Enhancement):

Zeit (min)	HT29	WiDr	Leber	Niere	Muskel
0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
5	1,36	1,16	1,43	2,89	1,41
15	1,49	1,16	1,43	2,70	1,41
30	1,54	1,18	1,40	2,65	1,39
45	1,55	1,25	1,42	2,79	1,40
60	1,59	1,05	1,38	2,56	1,29
75	1,97	1,23	1,51	2,53	1,47
90	1,51	1,28	1,43	2,40	1,50
120	1,64	1,22	1,47	2,15	1,34
24 h	1,05	1,64	1,19	1,51	1,24

Schon 5 min p.i. zeigte sich eine deutliche Signalintensitätssteigerung im Lebergewebe und nach 30 min im untersuchten Tumor. Der maximale Enhancement (Leber: +50 %, Tumor: +100 %) wurde 75 min p.i. erreicht. Im Muskel als Referenzgewebe war dagegen nur eine geringe Änderung festzustellen. In den Nieren war eine stärkere Signalintensitätänderung festzustellen.

Beispiel 23

a) An einem Bruker Biospec Kernspintomographen (2.35 Tesla) wurde die Signalintenstätsänderung in verschiedenen Geweben von tumortragenden (HT29-Coloncarcinom) Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) nach i. v. Gabe von 0.05 mmol/kg der Verbindung nach Beispiel 1c (10 mmol/l, pH 7.2; 37°C in Aqua bidest.) untersucht. Die Messung erfolgt mit einer multi slice single echo Sequenz (MSSE). Aufnahmeparameter: TR: 400 ms, TE: 30 ms, Schichtdicke: 4 mm, Number of averages: 4/slice, Matrix 256^2. Nach einer Voraufnahme wurden 0.05 mmol/kg der Substanz appliziert und die Signalintensitätsänderung (bezogen auf einen internen Standard) 5, 15, 30, 45, 60, 75, 90 und 120 min p.i. untersucht.

Tabelle 3:
Enhancement nach intravenöser Applikation von 0.05 mmol/kg Körpergewicht

Zeit (min)	Leber	Muskel	HT 29	Niere
0	100	100	100	100
5	122 ± 31	119 ± 8	116 ± 19	185 ± 34
60	164 ± 22	129 ± 7	128 ± 21	240 ± 26
90	202 ± 37	143 ± 21	148 ± 22	248 ± 18
120	194 ± 33	147 ± 17	155 ± 30	246 ± 6
150	197 ± 17	146 ± 8	167 ± 29	225 ± 12
180	212 ± 9	157 ± 8	161 ± 22	212 ± 16

Schon 5 min p.i. zeigte sich eine deutliche Signalintensitätsteigerung im Lebergewebe, während in Tumor und Muskel als Referenzgewebe nur eine geringe Änderung festzustellen war. Dieser Effekt blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums bestehen. Lediglich in den Nieren ist bis 3 h p.i. eine noch stärkere Signalintensitätsänderung festzustellen.

b) An einem Bruker Biospec Kernspintomographen (2.35 Tesla) wurde die Signalintensitätsänderung in verschiedenen Geweben von Ratten mit einem DMBA-induziertem Mamacarcinom nach i.v. Gabe von 0.05 mmol/kg bzw. 0.1 mmol Verbindung Beispiel 1c (20 mmol/l, pH 7.2; 37°C in Aqua bidest.) untersucht. Die Messungen erfolgten mit einer multi slice variable echo Sequenz (MSVE). Aufnahmeparameter: TR: 400 ms, TE: 25 ms, Schichtdicke: 4 mm, Number of averages: 4/slice, Matrix 256^2.
Nach einer Voraufnahme wurden 0.05 mmol/kg bzw. 0.1 mmol/kg der Substanz appliziert und die Signalintensitätsänderung (bezogen auf einen internen Standard) untersucht.
Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt. Die ^{1}H-NMR-Bilder vom DMBA-induzierten Mammacarcinom nach Gabe von 0,1 mmol/Kg i.v. nach 5 Minuten bzw. 3 oder 24 Stunden p.i. sind in Figur 1 wiedergegeben.

Tabelle 4:
Enhancement nach intravenöser Applikation von 0,05 mmol/kg (Mittelwerte)

Zeit (min)	Tumor	Leber	Niere	Muskel
0	1,00	1,00	1,00	1,00
5	1,88	1,48	2,57	1,34
15	1,97	1,29	2,81	1,26
30	1,71	1,42	2,94	1,22
45	1,71	1,49	2,84	1,12
60	1,50	1,52	2,53	1,10
75	1,71	1,50	2,47	1,04
90	1,62	1,53	2,15	1,11
105	1,75	1,63	2,63	1,07
160	1,69	1,47	2,38	1,07
180	1,67	1,57	2,54	1,02
24h	1,31	0,93	1,17	1,07

Tabelle 5:
Enhancement nach intravenöser Applikation von 0,1 mmol/kg (Mittelwerte)

Zeit (min)	Tumor	Leber	Niere	Muskel
0	1,00	1,00	1,00	1,00
1	2,48	1,55	1,16	1,46
15	2,40	1,61	2,36	1,30
26	2,41	1,45	2,33	1,37
40	2,34	1,51	2,38	1,23
60	2,34	1,36	1,86	1,23
71	2,36	1,62	1,66	1,17
85	2,39	1,48	1,64	1,32
115	2,38	1,62	2,43	1,23
150	2,31	1,48	2,27	1,17
180	2,38	1,59	2,18	1,22
24h	2,02	1,33	0,94	1,15

Schon 5 min p.i. zeigte sich eine deutliche Signalintensitätssteigerung im Lebergewebe und insbesondere in den untersuchten Tumoren. Im Muskel als Referenzgewebe war dagegen nur eine geringe Änderung festzustellen. Dieser Effekt blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums (bis 24 h p.i.) bestehen. Lediglich in den Nieren ist nach Applikation von 0,05 mmol/kg eine stärkere Signalintensitätsänderung festzustellen.

c) An einem Bruker Biospec Kernspintomographen (2.35 Tesla) wurde die Signalintensitätsänderung in verschiedenen Geweben von tumortragenden

(Novikoff-Hepatom, i.m.) Nacktratten (LEW/Mol rnu/rnu) nach einmaliger intravenöser Applikation von 0.1 mmol/kg Verbindung Beispiel 1 c (20 mmol/l; pH 7.2-7.4, 37°C in Tris/NaCl-Puffer) untersucht. Die Messungen erfolgten mit einer multi slice single echo Sequenz (MSSE). Aufnahmeparameter: TR: 412 ms, TE: 25 ms, Schichtdicke: 4 mm, Number of averages: 4/slice, Matrix 256^2. Nach einer Voraufnahme wurden jeweils 0.1 mmol/kg der Substanz in eine Caudalvene appliziert und die Signalintensitätsänderungen (bezogen auf einen mitgemessenen Standard) im Abstand von 15 bzw. 30 min bis 180 min p. i. untersucht. Angegeben sind die relativen Intensitäten bezogen auf die jeweiligen Ausgangsintensität (=1.00 gesetzt).

Tabelle 6:
gemitteltes Enhancement n = 3:

Zeit (min)	Tumor MW ± S	Leber MW ± S	Niere MW ± S	Muskel MW ± S
0	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
1	1,63 ± 0,24	1,43 ± 0,24	1,67 ± 0,35	1,60 ± 0,01
15	1,71 ± 0,19	1,34 ± 0,22	2,13 ± 0,28	1,54 ± 0,06
30	1,72 ± 0,23	1,31 ± 0,21	2,14 ± 0,38	1,47 ± 0,08
45	1,79 ± 0,21	1,17 ± 0,16	2,10 ± 0,30	1,41 ± 0,10
60	1,78 ± 0,24	1,31 ± 0,09	2,12 ± 0,19	1,33 ± 0,05
75	1,64 ± 0,17	1,37 ± 0,05	1,93 ± 0,19	1,37 ± 0,01
90	1,75 ± 0,27	1,22 ± 0,24	1,96 ± 0,08	1,24 ± 0,03
120	1,77 ± 0,23	1,23 ± 0,07	1,92 ± 0,33	1,28 ± 0,08
150	1,73 ± 0,23	1,16 ± 0,22	1,86 ± 0,18	1,20 ± 0,06
180	1,85 ± 0,09	1,07 ± 0,20	1,84 ± 0,24	1,15 ± 0,04
190	1,45 ± 0,00	1,27 ± 0,00	1,73 ± 0,00	1,21 ± 0,00

Direkt nach Applikation zeigte sich in den untersuchten Geweben ein deutlicher Anstieg in der Signalintensität (± 60 %). Während aber in Leber und Muskel nach 2-3 h fast wieder die Anfangsintensität erreicht war, blieb die Intensität im Tumor während des Beobachtungszeitraums nahezu unverändert hoch. Die Substanz wird offensichtlich überwiegend renal eliminiert. Die Signalintensität in den Nieren lag deshalb bis 150 min hoch über der, die in den Tumoren bestimmt werden konnte.

d) An einem Bruker Biospec Kernspintomographen (2.35 Tesla) wurde die Signalintensitätänderung in verschiedenen Geweben von tumortragenden (HT29- und WiDr-Coloncarcinom) Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) nach i. v. Gabe von 0.5 mmol/kg Verbindung Beispiel 1c (10 mmol/l, pH 7.2; 37°C in Aqua bidest.)

untersucht. Die Messung erfolgt mit einer multi slice single echo Sequenz (MSSE). Aufnahmeparameter: TR: 400 ms, TE: 30 ms, Schichtdicke: 4 mm, Number of averages: 4/slice, Matrix 256^2. Nach einer Voraufnahme wurden 0.5 mmol/kg der Substanz appliziert und die Signalintensitätsänderung bis 180 min p. i. untersucht.

Schon 5 min p. i. zeigte sich eine deutliche Signalintensitätssteigerung im Lebergewebe und in den beiden untersuchten Tumoren. Im Muskel als Referenzgewebe war dagegen ein geringerer Signalanstieg festzustellen. Dieser Effekt blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums bestehen. Figur 2 zeigt das ^{1}H-NMR-Bild des WiDr-Coloncarcinom nach 5, 82 bzw. 180 Minuten p.i., Figur 3 das des HT29-Carcinoms.

e) 9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Coloncarcinomen (HT 29 und WiDr) wurden je 0.1 mmol/kg des Deuteroporphyrinderivats Verbindung nach Beispiel 1 c (10 mmol/l gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i. v. appliziert. Nach 0.5 h, 3 h und 24 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht berechnet. Außerdem wurden die Geweberelaxationszeiten T1 und T2 bestimmt (Bruker minispec pc 120).

Tabelle 7:
% der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht

	0.5 Std	3 Std.	24 Std.
Blut	4,78 ± 0,77	2,60 ± 0.91	0,13 ± 0,15
Leber	1,87 ± 0,71	2,03 ± 0.34	2,05 ± 0,00
Nieren	4,06 ± 1,01	4,47 ± 1,63	4,20 ± 0,27
Milz	1,31 ± 1,20	0,62 ± 0,19	0,63 ± 0,06
Muskel	0.38 ± 0,14	0,35 ± 0,02	0,10 ± 0,02
Darm	0.32 ± 0,09	0,49 ± 0,07	1,56 ± 0,65
Haut	2,80 ± 0,71	1,61 ± 0,14	0,65 ± 0,12
Lunge	2,45 ± 0,14	1,71 ± 0,37	0,16 ± 0,03
HT29-Tumor	1,09 ± 0,14	1,46 ± 0,22	0,86 ± 0,14
WiDr-Tumor	1,51 ± 0,20	1,25 ± 0,16	0,58 ± 0,02
Restkörper	1,13 ± 0.04	0,58 ± 0,07	0,26 ± 0,04

Aufgrund der hohen Relaxivity der Verbindung (17,86 l $mmol^{-1}s^{-1}$) konnten trotz relativ niedriger Gewebekonzentrationen in beiden Tumoren deutlich verkürzte

T1-Geweberelaxionszeiten gemessen werden (Faktor 2-3). Diese Verkürzung der Relaxationszeiten soll zumindest bis 3 h p.i. für ein Enhancement im NMR-Imagingexperiment (T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz) ausreichen.

Tabelle 8:
Geweberelaxationszeit T_1

T_1 (ms)	0,5 Std.	3 Std.	24 Std.
Leber	220 ± 20	220 ± 30	260 ± 10
Nieren	160 ± 10	230 ± 30	240 ± 20
Muskel	500 ± 40	560 ± 40	660 ± 10
HT29-Tumor	410 ± 30	440 ± 70	540 ± 20
WiDr-Tumor	320 ± 40	430 ± 50	640 ± 10

T_1 (ms)	Kontrolle
Leber	380 ± 30
Nieren	500 ± 20
Muskel	580 ± 10
HT29-Tumor	840 ± 50
WiDr-Tumor	760 ± 100

Tabelle 9:
Geweberelaxationszeit T_2

T_2(ms)	0,5 Std.	3 Std.	24 Std.
Leber	34 ± 3	42 ± 2	48 ± 7
Nieren	42 ± 1	47 ± 5	54 ± 10
Muskel	32 ± 1	36 ± 3	31 ± 1
HT29-Tumor	81 ± 4	72 ± 8	83 ± 7
WiDr-Tumor	67 ± 7	72 ± 7	85 ± 2

T_2 (ms)	Kontrolle
Leber	51 ± 2
Nieren	69 ± 4
Muskel	58 ± 5
HT29-Tumor	101 ± 8
WiDr-Tumor	118 ± 19

f) 9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Carcinomen (HT29, WiDr und MATLu) wurden je 0.1 mmol/kg des Deuteroporphyrinderivats Beispiel 1c (10 mmol/L gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i.v. appliziert. Nach 2 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden

nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht berechnet. Außerdem wurden die Geweberelaxationszeiten T1 und T2 bestimmt (Bruker minispec pc 120). Zur Bestimmung der Leerwerte wurden Kontrolltiere ohne KM-Applikation entsprechend untersucht

Tabelle10:
% der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht

	HT 29	WiDr	MATLu
Blut	2,74 ± 0,90	2,13 ± 0,01	1,14 ± 0,10
Leber	1,49 ± 0,17	1,28 ± 0,07	0,97 ± 0,11
Nieren	6,23 ± 1,80	4,23 ± 0,19	2,73 ± 0,33
Milz	0,64 ± 0,21	0,44 ± 0,04	0,31 ± 0,06
Muskel	0,24 ± 0,11	0,19 ± 0,03	0,26 ± 0,10
Darm	1,18 ± 0,22	0,73 ± 0,34	0,68 ± 0,08
Haut	1,34 ± 0,52	0,87 ± 0,13	0,41 ± 0,38
Lunge	2,09 ± 0,42	1,54 ± 0,09	3,69 ± 3,58
HT29	1,00 ± 0,27		
WiDr		0,83 ± 0,05	
MATLu			1,92 ± 2,09
Restkörper	0,54 ±	0,4 ± 0,04	0,27 ± 0,01

In allen drei Tumoren konnten, u.a. aufgrund der hohen Relaxivity der Verbindung (17,86 l $mmol^{-1}s^{-1}$), deutlich verkürzte T1-Geweberelaxationszeiten gemessen werden (Faktor 2-3). Im Prostatacarcinom (MATLu) war die Gewebekonzentration und der Effekt auf die Geweberelaxationszeiten tendenziell größer als in den Coloncarcinomen (HT29 und WiDr). Die Verkürzung der Relaxationszeiten soll in allen untersuchten Tumoren für ein Enhancement im NMR-Imagingexperiment (T1-gewichtete Spin-Echo-Sequenz) ausreichen.

Tabelle 11:
Geweberelaxationszeit T_1

T_1 (ms)	HT 29	WiDr	MATLu
Leber	174 ± 8	180 ± 30	191 ± 10
Nieren	150 ± 12	159 ± 30	171 ± 20
Muskel	489 ± 57	508 ± 40	506 ± 10
HT29-Tumor	375 ± 32		
WiDr-Tumor		358 ± 70	
MATLu			361 ± 65

T_1 (ms)	Kontrolle
Leber	380 ± 30
Nieren	500 ± 20
Muskel	580 ± 10
HT29-Tumor	840 ± 50
WiDr-Tumor	760 ± 100
MATLu	1024 ± 22

Tabelle 12:
Geweberelaxationszeit T_2

T_2(ms)	HT 29	WiDr	MATLu
Leber	42 ± 2	53 ± 5	51 ± 2
Nieren	59 ± 3	64 ± 2	60 ± 1
Muskel	56 ± 2	62 ± 3	54 ± 2
HT29-Tumor	94 ± 7		
WiDr-Tumor		110 ± 9	
MATLu			102 ± 10

T_2 (ms)	Kontrolle
Leber	51 ± 2
Nieren	69 ± 4
Muskel	58 ± 5
HT29-Tumor	101 ± 8
WiDr-Tumor	118 ± 19
MATLu	142 ± 14

Beispiel 24

An einem Bruker Biospec Kernspintomographen (2.35 Tesla) wurde die Signalintenstätsänderung in verschiedenen Geweben von tumortragenden (HT29- und WiDr-Coloncarcinom) Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) nach i. v. Gabe von 0.05 mmol/kg der Verbindung nach Beispiel 2c (10 mmol/l, pH 7.2; 37°C in Aqua bidest.) untersucht. Die Messung erfolgt mit einer multi slice single echo Sequnz (MSSE). Aufnahmeparameter: TR: 400 ms, TE: 30 ms, Schichtdicke: 4 mm, Number of averages: 4/slice, Matrix 256^2. Nach einer Voraufnahme wurden 0.05 mmol/kg der Substanz appliziert und die Signalintensitätsänderung (bezogen auf einen internen Standard) 5, 30, 60, 120 und 180 min p.i. untersucht.

Tabelle 13:
Enhancement nach intravenöser Applikation von 0.05 mmol/kg Körpergewicht

Zeit (min)	Leber	Muskel	HT 29	WiDr	Niere
0	100	100	100	100	100
5	173 ± 31	143 ± 23	171 ± 14	165 ± 39	169 ± 45
30	157 ± 30	157 ± 29	169 ± 14	170 ± 32	211 ± 33
60	170 ± 16	120 ± 8	168 ± 12	153 ± 33	207 ± 31
120	179 ± 37	126 ± 10	178 ± 32	153 ± 0	191 ± 37
180	167 ± 7	112 ± 9	136 ± 23	117 ± 33	136 ± 25

Schon 5 min p.i. zeigte sich eine deutliche Signalintensitätsteigerung im Lebergewebe und in den beiden untersuchten Tumoren. Im Muskel als Referenzgewebe war dagegen nur eine geringe Änderung festzustellen. Dieser Effekt blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums bestehen. Der größte Signalintensitätsunterschied ist 2 h p.i. bzw. 3 h p.i. festzustellen. Lediglich in den Nieren ist bis 2 h p.i. eine noch stärkere Signalintensitätsänderung festzustellen.

Beispiel 25

9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Coloncarcinomen (HT 29, WiDr) wurden je 0.1 mmol/kg des Mesoporphyrinderivats Beispiel 8e (10 mmol/l gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i.v. appliziert. Nach 0.5 h, 3 h und 24 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro g Gewebefrischgewicht berechnet.

Tabelle 14:
% der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht

	über 0.5 Std. MW ± S	über 3 Std. MW ± S	über 24 Std.MW ± S
Blut	23.59 ± 1.54	13.84 ± 1.34	2.82
Leber	8.94 ± 0.24	15.12 ± 0.23	29.73
Nieren	18.90 ± 1.65	22.68 ± 1.39	22.69
Milz	6.67 ± 0.60	7.45 ± 0.72	11.34
Muskel	2.39 ± 0.18	1.64 ± 0.01	1.13
Darm	3.08 ± 0.36	3.23 ± 0.26	4.63
Haut	5.17 ± 0.68	6.67 ± 1.04	5.26
Lunge	13.99 ± 0.61	8.46 ± 1.35	4.69
Ht29-Tumor	2.57 ± 0.31	3.31 ± 0.27	2.84
WiDr-Tumor	2.90 ± 0.21	4.12 ± 0.32	3.93
Restkörper	3.65 ± 0.18	3.88 ± 0.97	2.48

Während im Lebergewebe von 10 % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht (0.5 h p.i.) auf rund 30 % der Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht innerhalb von 24 h p.i. ansteigt, sinken die Gewebekonzentrationen in allen anderen Geweben innerhalb von 24 h ab oder bleiben zumindest konstant.Die Leber weist damit 24 h p.i. die absolut höchste Gewebekonzentration aller untersuchten Gewebe auf.

Beispiel 26

9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Coloncarcinomen (HT 29, WiDr) wurden je 0.1 mmol/kg des Mesoporphyrinderivats Beispiel 16f (10 mmol/l gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i.v. appliziert. Nach 0.5 h und 3 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro g Gewebefrischgewicht berechnet.

Tabelle 15:
% der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht (% d. Dosis/g Organ)

	über 0.5 Std. MW ± S	über 3 Std. MW ± S
Blut	30,68 ± 0,85	11,63 ± 4,46
Leber	20,91 ± 9,96	27,93 ± 2,57
Nieren	8,40 ± 1,58	9,72 ± 1,80
Milz	11,31 ± 1,51	15,50 ± 2,96
Muskel	3,53 ± 0,88	3,31 ± 2,90
Darm	2,06 ± 0,67	2,75 ± 0,30
Haut	4,17 ± 1,35	7,12 ± 1,45
Lunge	21,54 ± 0,94	15,28 ± 2,68
Ht29-Tumor	4,47 ± 2,06	3,16 ± 0,95
WiDr-Tumor	3,24 ± 1,23	6,30 ± 2,22
Restkörper	3,69 ± 0,95	3,91 ± 0,43

Die Leber zeigte rund 21 bzw. 28 % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht 0.5 bzw. 3 h p.i. die stärkste Anreichung aller untersuchten Gewebe.

Beispiel 27

9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Coloncarcinomen (HT 29, WiDr) wurden je 0.1 mmol/kg des Mesoporphyrinderivats Beisp. 18d (10 mmol/l gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i.v. appliziert. Nach 0.5 h und 3 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht berechnet.

Tabelle 16:
% der appliziertenDosis pro Gramm Gewebefrischgewicht

	über 0.5 Std. MW ± S	über 3 Std. MW ± S
Blut	24,44 ± 2,32	16,95 ± 1,53
Leber	13,28 ± 2,90	16,89 ± 1,15
Nieren	11,74 ± 2,38	20,41 ± 1,88
Milz	7,52 ± 0,40	10,82 ± 0,87
Muskel	0,89 ± 0,17	1,04 ± 0,06
Darm	4,93 ± 0,90	2,31 ± 0,28
Haut	3,71 ± 0,52	4,46 ± 0,53
Lunge	17,70 ± 2,50	17,56 ± 3,34
Ht29-Tumor	1,48 ± 0,28	3,53 ± 0,52
WiDr-Tumor	1,94 ± 0,78	4,50 ± 0,98
Restkörper	2,38 ± 0,27	2,43 ± 0,13

Mit rund 14 bzw. 17 % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht 0.5 bzw. 3 h p.i. zeigt die untersuchte Substanz eine Anreichung im Lebergewebe. In den anderen untersuchten Geweben, mit Ausnahme der Niere, liegen die Gewebekonzentrationen zum Teil erheblich niedriger (Faktor 5 bis 10).

Beispiel 28

9 Nacktmäusen (Balb/c nu/nu) mit subcutan implantierten Coloncarcinomen (HT 29, WiDr) wurden je 0.1 mmol/kg des Mesoporphyrinderivats Beisp. 19e (10 mmol/l gelöst in Aqua bidest., pH 7.2, 37°C) i.v. appliziert. Nach 0.5 h, 3 h und 24 h wurden die Tiere getötet und präpariert. Die Gewebekonzentrationen wurden nach entsprechender Aufarbeitung (HNO_3 konz.) mittels ICP-AES bestimmt und auf % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht berechnet.

Tabelle 17:
% der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht

	über 0.5 Std. MW ± S	über 3 Std. MW ± S	über 24 Std. MW ± S
Blut	11,68 ± 2,18	4,13 ± 3,62	0,06 ± 0,01
Leber	15,07 ± 1,35	13,75 ± 1,54	10,43 ± 1,56
Nieren	26,52 ± 9,65	9,98 ± 0,50	7,87 ± 0,54
Milz	7,38 ± 2,40	4,41 ± 1,41	4,00 ± 1,71
Muskel	1,79 ± 0,34	0,35 ±0,09	0,17 ± 0,07
Darm	2,56 ± 0,50	5,43 ± 1,08	0,61 ± 0,43
Haut	7,13 ± 1,95	2,68 ± 0,39	1,26 ± 0,12
Lunge	10,14 ± 1,53	2,51 ± 0,36	0,69 ± 0,13
Ht29-Tumor	3,86 ± 1,06	2,22 ± 0,31	0,99 ± 0,33
WiDr-Tumor	6,15 ± 2,27	5,45 ± 6,63	1,95 ± 0,54
Restkörper	3,37 ± 0,51	1,18 ± 3,06	0,62 ± 0,27

Außer in der Leber sinken die Gewebekonzentration innerhalb von 24 h rasch ab (Faktor 5 - 20 gegenüber 0.5 h p.i.). Mit rund 14 bzw 10 % der applizierten Dosis pro Gramm Gewebefrischgewicht weist die Leber 3 h bzw. 24 h p.i. die absolut höchste Gewebekonzentrationen aller untersuchten Geweben auf.

Beispiel 29

An einem Siemens Magneton® (1,5 Tesla; 64 MHz) wurde die Signalintensität in verschiedenen Geweben eines tumortragenden Kaninchen [Hasen-Kaninchen, Wulf, weibl. ≈ 4 kg KGW (n=3), Tumor VX-2-Carcinom, ca. 3 Wochen vor Versuchsbeginn, intramuskulär implantiert] nach der Gabe von 0,0025 mmol/kg KGW i.v. (entspricht 0,05 mmol/kg Gadolinium) der erfindungsgemäßen Verbindung hergestellt nach Beispiel 1c untersucht. Die Messung erfolgte mit folgenden Aufnahmeparametern:
T_1-betonte Spin-Echo-Technik: T_R: 350 ms, T_E: 15 ms, Schichtorientierung: coronar, Schichtdicke 3 mm, Number of Averages: 4 pro Schicht, Field of View: 150 mm. Matrix: 256^2, 4-6 Schichten 1 Echo pro Aufnahmesequenz.

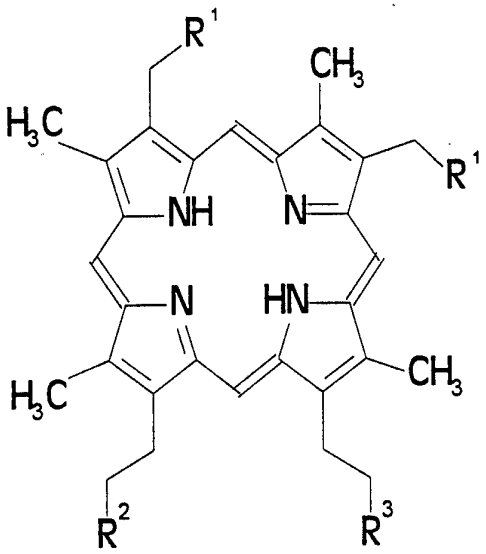
Die Applikation führte zu einem guten langanhaltenden Enhancement und zwar sowohl im implantierten Tumor als auch in der Mehrzahl der Lymphknoten auf der tumortragenden Seite. Aufgrund des ausgeprägten Enhancements in diesen Lymphknoten bzw. Lymphknotenarealen, nach Applikation der erfindungsgemäßen Verbindung konnte daher ein Metastasen-Befall der Lymphknoten diagnostiziert

werden. Die histologische Untersuchung der Lymphknoten bestätigte die Ergebnisse der MR-tomographischen Untersuchung.

Die relativen Signalintensitäten in verschiedenen Geweben sind in Figur 4 dargestellt. Die Ausgangssignalintensität (= $Sl_{praekontrast}$) in den verschiedenen Geweben wurde jeweils gleich 1 gesetzt.

Patentansprüche

1. Porphyrin-Komplex-Verbindungen bestehend aus einem Liganden der allgemeinen Formel I



(I)

sowie mindestens einem Ion eines Elementes der Ordnungszahl 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83, worin

R^1 für ein Wasserstoffatom, für einen geradkettigen C_1-C_6-Alkylrest, einen C_7-C_{12}-Aralkylrest oder für eine Gruppe OR' worin

R' ein Wasserstoffatom oder ein C_1-C_3-Alkylrest ist, steht,

R^2 für R^3, eine Gruppe -CO-Z oder eine Gruppe $-(NH)_o-(A)_q-NH-D$ steht, worin

Z eine Gruppe -OL ist, mit L in der Bedeutung eines anorganischen oder organischen Kations oder eines C_1-C_4-Alkylrestes ist,

A eine Phenylenoxy- oder eine durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochene C_1-C_{12}-Alkylen- oder C_7-C_{12} Aralkylengruppe bedeutet,

o und q unabhängig voneinander die Ziffern 0 oder 1 bedeuten und

D ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-CO-A-(COOL)_o-(H)_m$ bedeutet, mit m gleich 0 oder 1 und unter der Maßgabe, daß die Summe aus m und o gleich 1 ist,

R^3 für eine Gruppe $-(C=M)(NR^4)_o-(A)_q-(NR^5)-K$ steht,

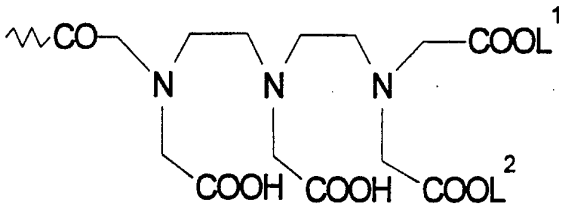
worin M für ein Sauerstoffatom oder für zwei Wasserstoffatome steht,

R^4 eine Gruppe $-(A)_q-H$ bedeutet und

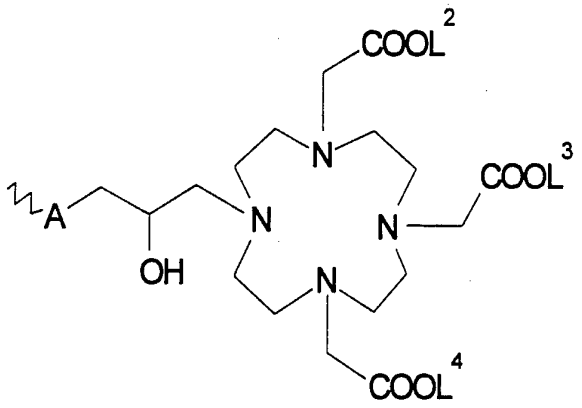
K einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb) bedeutet und

wobei R^5, für den Fall, daß K ein Komplexbildner der Formel (IIa) ist die

gleiche Bedeutung wie R^4 hat und R^5 für den Fall, daß K ein Komplexbildner der Formel (IIb) ist, die gleiche Bedeutung wie D hat,
mit der Maßgabe, daß eine direkte Sauerstoff-Stickstoff Bindung nicht zugelassen ist,
und K für einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb)



(IIa)



(IIb)

steht, mit L^1 in der Bedeutung eines C_1-C_6-Alkyl-Restes oder eines anorganischen oder organischen Kations und worin
L^2, L^3 und L^4 unabhängig voneinander die Bedeutung von L^1 oder eines Wasserstoffatoms haben, unter der Maßgabe, daß im Komplexbildner mindestens zwei freie Carbonsäuregruppen vorliegen,
sowie zum Ausgleich gegebenenfalls vorhandener Ladungen im Metalloporphyrin weitere Anionen.

2. Komplex-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Porphyrin-System ein Metallion enthält.

3. Komplex-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Porphyrin-System kein Metallion enthält.

4. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich das Dinatriumsalz des Digadoliniumkomplexes des N,N'-Bis[9-carboxylato-2,5,8-tris(carboxylatomethyl)-2,5,8-triazanonyl-carbamoyl]-mesoporphyrin-IX-13,17-diamids.

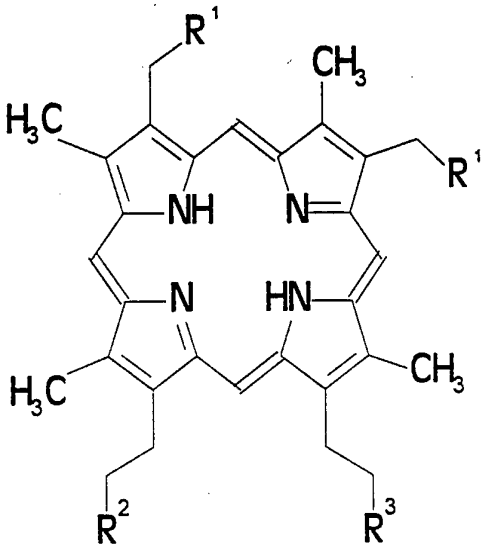
5. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich das Dinatriumsalz des Digadoliniumkomplexes des Mangan(III)-{N,N'-Bis[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis(1-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetats.

6. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich der Digadoliniumkomplex des Mangan(III)-{N,N'-Bis[11-carboxylato-2-oxo-4,7-bis(carboxylatomethyl)-10-(ethoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazaundecyl]-3,8-bis(1-propyl)-deuteroporphyrin-IX-13,17-diamid}-acetats.

7. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine Komplex-Verbindung nach Anspruch 1, gegebenenfalls mit in der Galenik üblichen Zusätzen.

8. Verwendung von mindestens einem Metallkomplex gemäß Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die NMR- oder Radiodiagnostik sowie für die Radiotherapie.

9. Verfahren zur Herstellung von Porphyrin-Komplex-Verbindungen bestehend aus einem Liganden der allgemeinen Formel I



(I)

sowie mindestens einem Ion eines Elementes der Ordnungszahl 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83, worin

R^1 für ein Wasserstoffatom, für einen geradkettigen C_1-C_6-Alkylrest, einen C_7-C_{12}-Aralkylrest oder für eine Gruppe OR' worin

R' ein Wasserstoffatom oder ein C_1-C_3-Alkylrest ist, steht,

R^2 für R^3, eine Gruppe -CO-Z oder eine Gruppe $-(NH)_o-(A)_q-NH-D$ steht, worin

Z eine Gruppe -OL ist, mit L in der Bedeutung eines anorganischen oder organischen Kations oder eines C_1-C_4-Alkylrestes ist,

A eine Phenylenoxy- oder eine durch ein oder mehrere Sauerstoffatome unterbrochene C_1-C_{12}-Alkylen- oder C_7-C_{12} Aralkylengruppe bedeutet,

o und q unabhängig voneinander die Ziffern 0 oder 1 bedeutet und

D ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-CO-A-(COOL)_o-(H)_m$ bedeutet, mit m gleich 0 oder 1 und unter der Maßgabe, daß die Summe aus m und o gleich 1 ist,

R^3 für eine Gruppe $-(C=M)(NR^4)_o-(A)_q-(NR^5)-K$ steht,

worin M für ein Sauerstoffatom oder für zwei Wasserstoffatome steht,

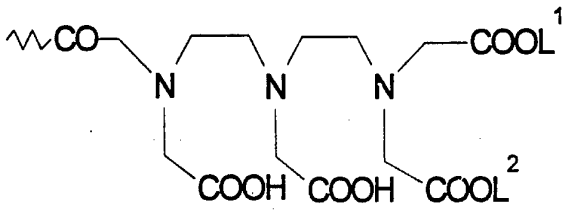
R^4 eine Gruppe $-(A)_q-H$ bedeutet und

K einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb) bedeutet und

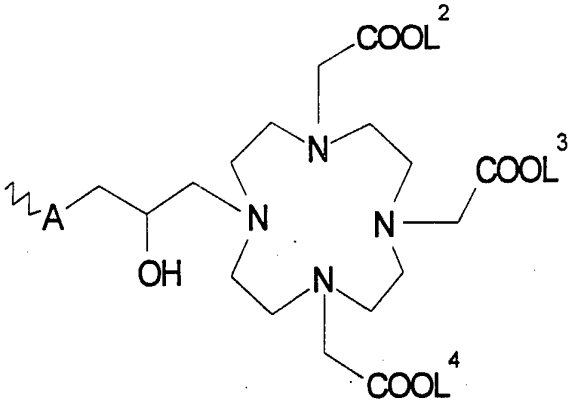
wobei R^5, für den Fall, daß K ein Komplexbildner der Formel (IIa) ist die gleiche Bedeutung wie R^4 hat und R^5 für den Fall, daß K ein Komplexbildner der Formel (IIb) ist, die gleiche Bedeutung wie D hat,

mit der Maßgabe, daß eine direkte Sauerstoff-Stickstoff Bindung nicht zugelassen ist,

und K für einen Komplexbildner der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb)



(IIa)



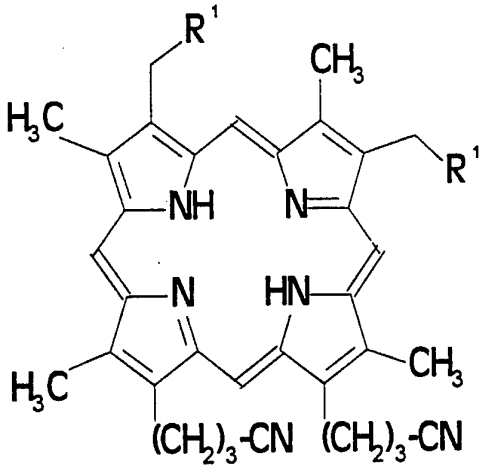
(IIb)

steht, mit L^1 in der Bedeutung eines C_1-C_6-Alkyl-Restes oder eines anorganischen oder organischen Kations und worin

L^2, L^3 und L^4 unabhängig voneinander die Bedeutung von L^1 oder eines Wasserstoffatoms haben, unter der Maßgabe, daß im Komplexbildner mindestens zwei freie Carbonsäuregruppen vorliegen,

sowie gegebenenfalls weitere Anionen zum Ausgleich der Ladungen im Metalloporphyrin, dadurch gekennzeichnet, daß man durch

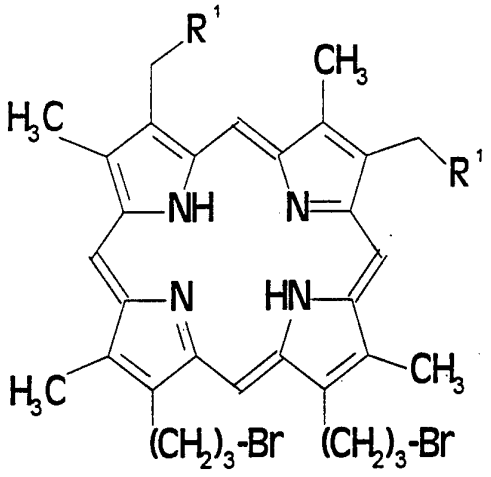
a) Reduktion eines Porphyrins der allgemeinen Formel (IIIa)



(IIIa)

oder durch

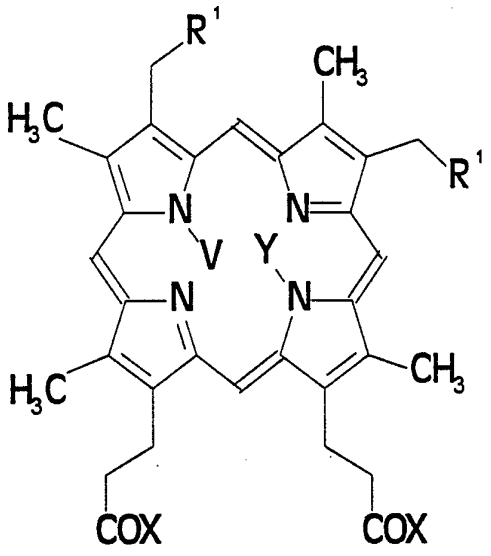
b) Umsetzung eines Porphyrins der allgemeinen Formel (IIIb)



(IIIb)

mit Aminophenol, oder durch

c) Umsetzung eines Porphyrins der allgemeinen Formel (IIIc)



(IIIc)

worin R^1 die angegebene Bedeutung hat,

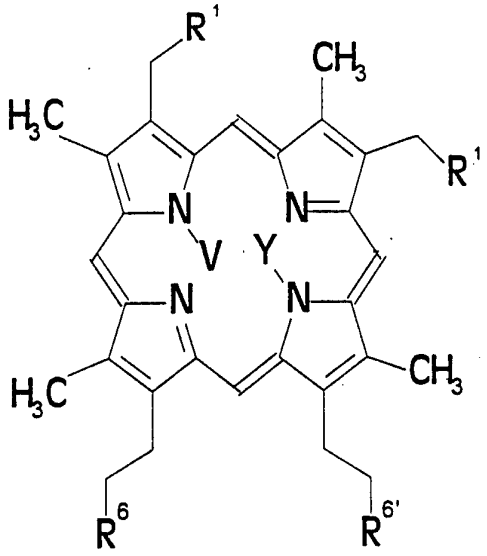
V und Y jeweils für ein Wasserstoffatom oder gemeinsam für ein mehrwertiges Metall-Ion eines Elementes der Ordnungszahl 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83 , vorzugsweise für ein Zink-(II)- oder ein Mangan-(III)-ion stehen und

X für ein Halogenatom, eine Gruppe -OR' oder für eine Gruppe -O-COOR' mit R' in der genannten Bedeutung steht,

mit Verbindungen $H\text{-}NR^4\text{-}(A)_q\text{-}NR^4\text{-}H$,

worin A, R^4 und q die angegebene Bedeutung haben,

gewünschtenfalls anschließende Reduktion der Carbonylgruppen oder Hofmann´schen Abbau des Amids zunächst ein Porphyrin der allgemeinen Formel IV



(IV)

erhält,

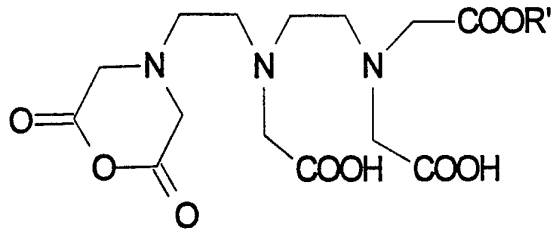
worin R^6 für eine Gruppe $-(C=M)-(NR^4)_o-(A)_q-NR^4-H$ steht,

worin M, R^4, A, o und q die angegebene Bedeutung haben und

worin $R^{6'}$ die gleiche Bedeutung wie R^6 hat oder für eine Gruppe -OR' steht,

das anschließend

a) mit einem Komplexbildner der allgemeinen Formel V,

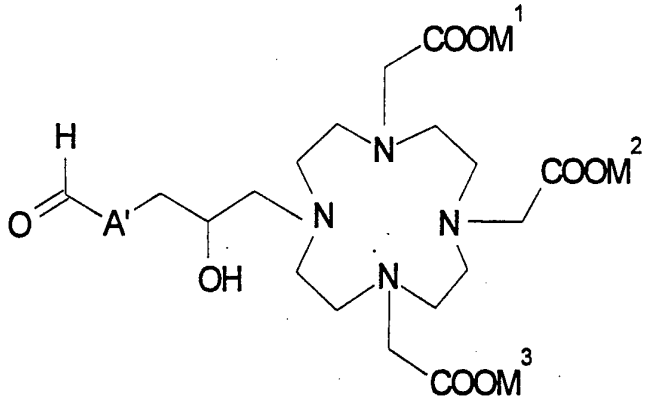


(V)

worin R' die angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird und gewünschtenfalls die vorhandenen Estergruppen verseift werden

oder

b) mit einer Verbindung der Formel VI



(VI)

worin A' eine um ein Kohlenstoffatom verkürzte Gruppe A ist und M^1, M^2 und M^3 unabhängig voneinander für R' oder ein Metallionenäquivalent der Elemente der Ordnungszahlen 21-32, 37-39, 42-51 oder 57-83 stehen,

unter den Bedingungen einer reduktiven Aminierung umgesetzt wird, danach das so erhaltene Produkt - gegebenenfalls nach vollständiger oder teilweiser Abspaltung der Estergruppen - mit (einem) Metalloxid(en) oder Metallsalz(en) der Elemente der oben genannten Ordnungszahlen umsetzt, anschließend mit einem Reagenz Nucleofug-D' acyliert, (wobei die letztgenannten Schritte vertauscht werden können) worin D' die unter D angegebene Bedeutung hat, unter der Maßgabe, daß D' nicht für Wasserstoff steht und abschließend gewünschtenfalls eventuell noch vorhandene acide Wasserstoffe durch Kationen anorganischer oder organischer Basen vollständig oder teilweise substituiert.

10. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Komplexverbindung, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.

Fig. 1

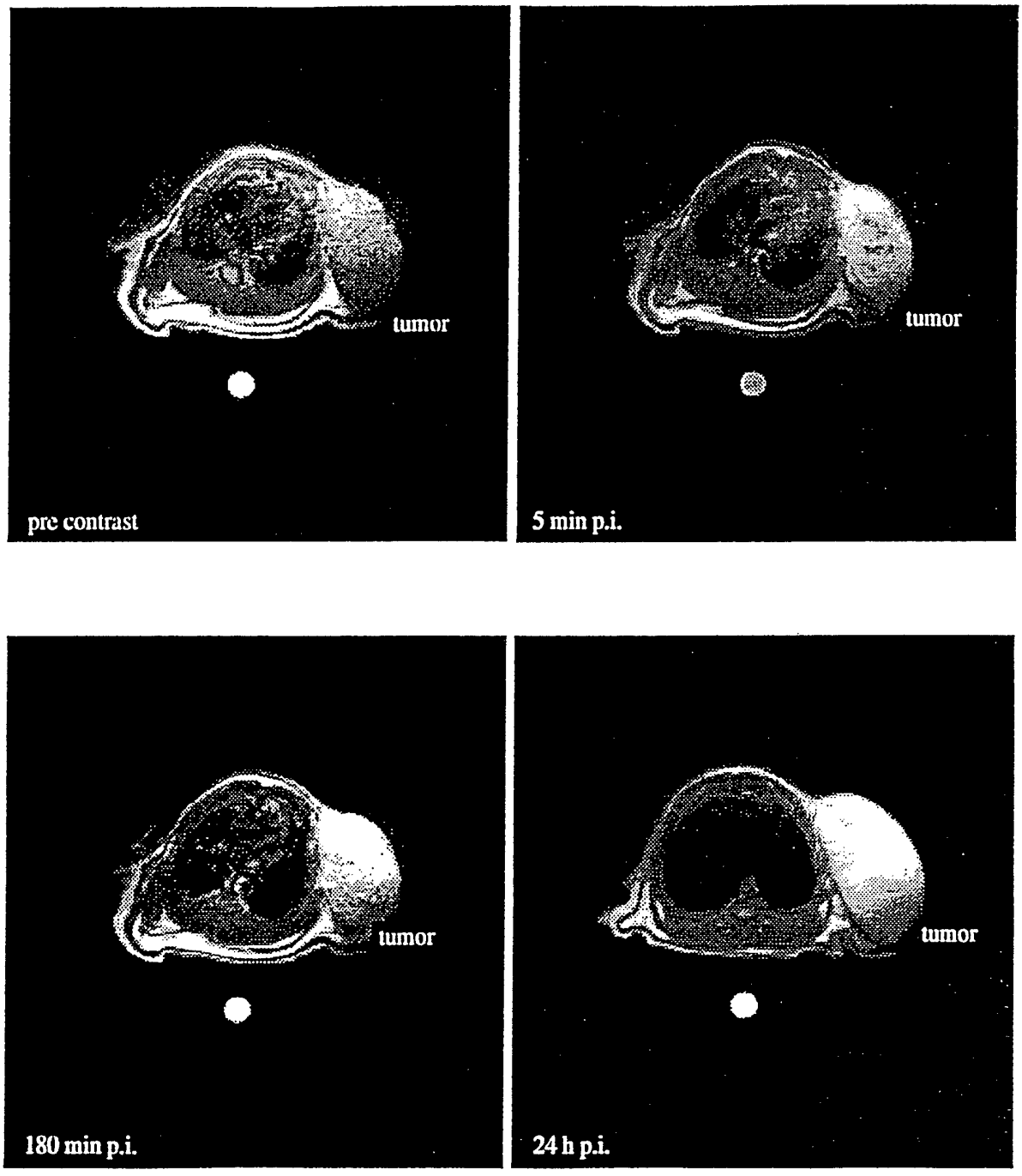

tumor
pre contrast
tumor
5 min p.i.
tumor
180 min p.i.
tumor
24 h p.i.

Fig. 2

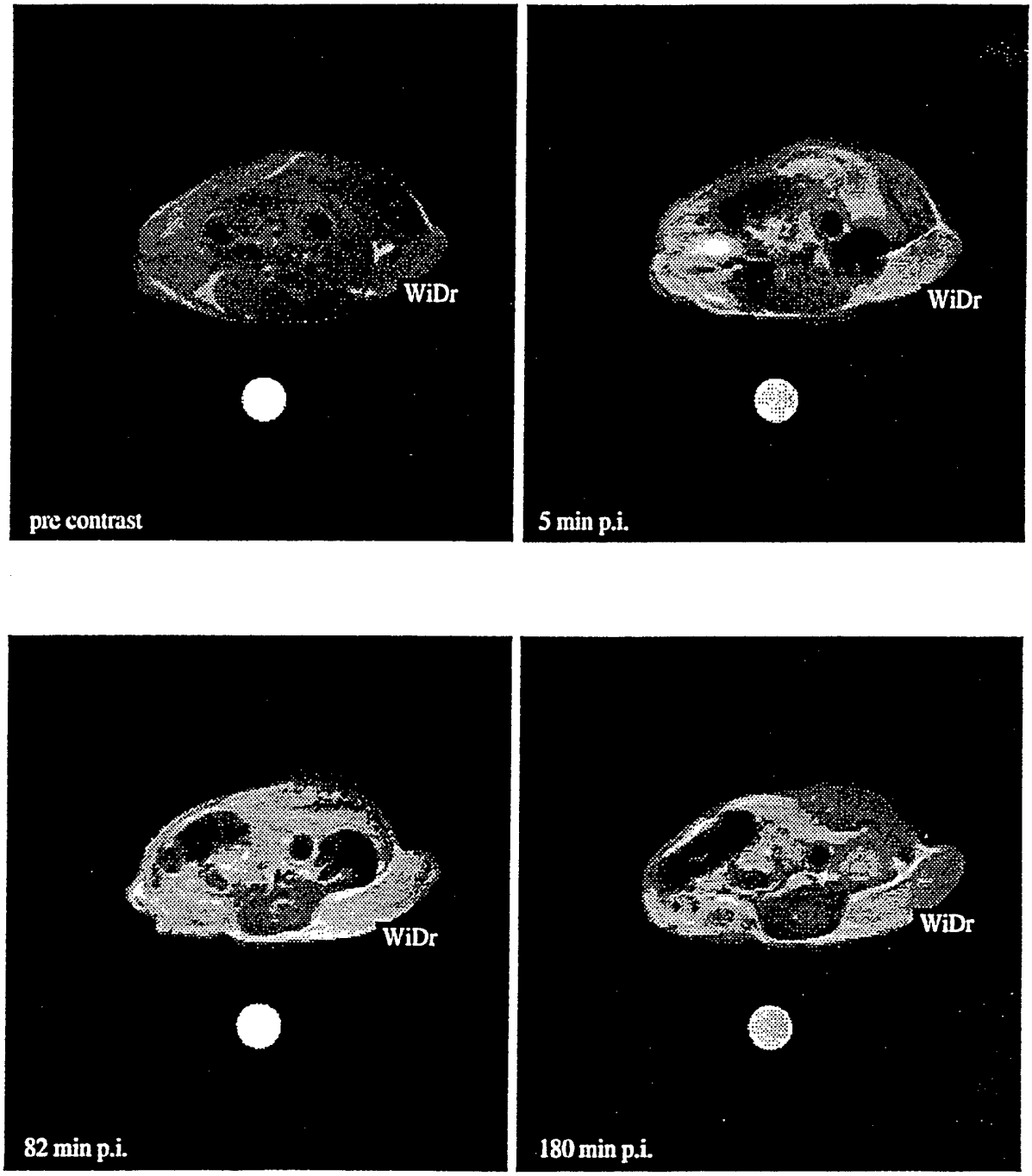
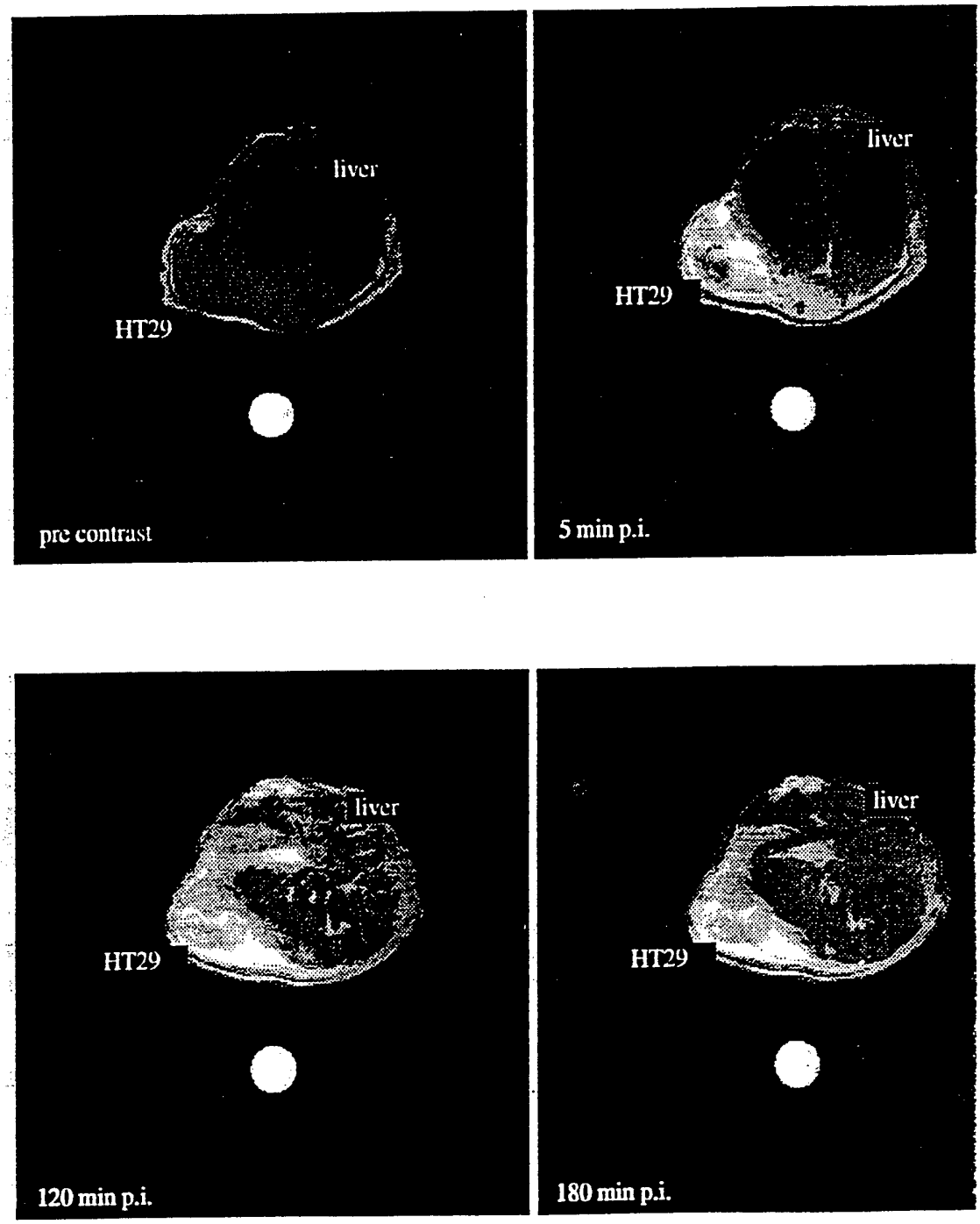


Fig. 3


liver
HT29
pre contrast
liver
HT29
5 min p.i.
liver
HT29
120 min p.i.
liver
HT29
180 min p.i.

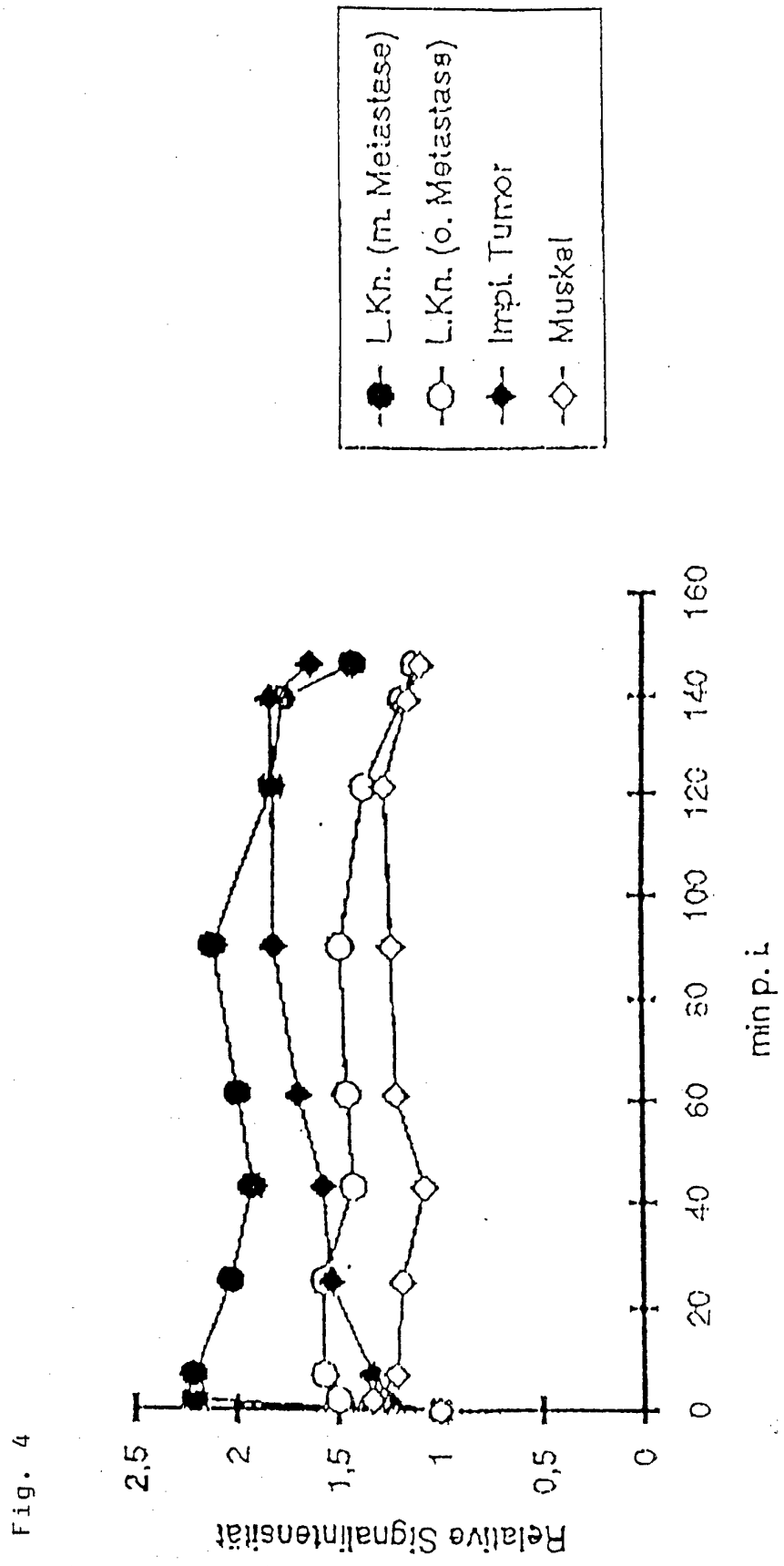

L.Kn. (m. Metastase)
L.Kn. (o. Metastase)
Impl. Tumor
Muskel
Relative Signalintensität
2,5
2
1,5
1
0,5
0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
min p.i.

Fig. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/02645

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D487/22 C07B59/00 A61K49/00 A61K31/40 /
/(C07D487/22,257:00,209:00,209:00,209:00,209:00)

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 5 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 355 041 (SCHERING) 21 February 1990 cited in the application see claims 1,2,6,7	1,7,8

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 December 1993	28. 02. 94

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 93/02645

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0355041	21-02-90	DE-A-	3827940	01-03-90
		AU-B-	622470	09-04-92
		AU-A-	3957089	15-02-90
		JP-A-	2160789	20-06-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/02645

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D487/22 C07B59/00 A61K49/00 A61K31/40 /
/(C07D487/22,257:00,209:00,209:00,209:00,209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 355 041 (SCHERING) 21. Februar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,2,6,7	1,7,8

☐ 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. Dezember 1993	28. 02. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/02645

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0355041	21-02-90	DE-A-	3827940	01-03-90
		AU-B-	622470	09-04-92
		AU-A-	3957089	15-02-90
		JP-A-	2160789	20-06-90