

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2008 (24.07.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/087017 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 49/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/000285

(22) Internationales Anmeldedatum:
16. Januar 2008 (16.01.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 002 726.7 18. Januar 2007 (18.01.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE). **EPIX PHARMACEUTICALS INC.** [US/US]; 4 Maguire Road, Lexington, MA 02421 (US).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHMITT-WILLICH, Heribert** [DE/DE]; Waldenser Strasse 30, 10551 Berlin (DE). **SCHIRMER, Heiko** [DE/DE]; Görrestrasse 20, 12161 Berlin (DE). **MISSELWITZ, Bernd** [DE/DE]; Heinrich-Heine-Strasse 8a, 16548 Glienicke

(DE). **WEINMANN, Hanns-Joachim** [DE/DE]; Westhofener Weg 23, 14129 Berlin (DE). **CARAVAN, Peter** [US/US]; 151 Walden Street, Cambridge, MA 02141 (US).

(74) Anwalt: **TEIPEL, Stephan**; Lederer & Keller, Prinzregentenstrasse 16, 80538 München (DE).

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL CASCADE POLYMER COMPLEXES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL AGENTS CONTAINING THE SAME

(54) Bezeichnung: NEUE KASKADEN-POLYMER-KOMPLEXE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to novel cascade polymer complexes, to agents containing said compounds, to the use of said complexes in NMR diagnostics and to methods for producing said compounds and agents. The complex forming cascade polymer complexes according to the invention can be described by the following general formula (I): $R - L - A - \{ X - [Y - (Z - \{ W - K_w \}_z)_y]_x \}_{a-1}$, in which R represents an HSA binding unit, L represents a linker or a bond, A represents a cascade core of base multiplicity a containing nitrogen, X and Y independently of one another represent a direct bond or a cascade reproduction unit of reproduction multiplicity x or y, Z and W independently of one another represent a direct bond or a cascade reproduction unit of reproduction multiplicity z or w, K represents the group of a complex former, a represents the numbers 2 to 12, and x, y, z and w represent independently of one another the numbers 1 to 4, with the proviso that exactly one multiplicity of base multiplicity a of the cascade core A represents exactly one bond site to L and with the proviso that the cascade polymer complexes in the complex former groups K contain in total at least 4 ions of an element of the atomic number 20 to 29, 39, 42 to 44 or 57 to 83 and optionally comprise cations of inorganic and/or organic bases, amino acids or amino acid amides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Kaskaden-Polymer-Komplexe, diese Verbindungen enthaltende Mittel, die Verwendung der Komplexe in der NMR-Diagnostik sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel. Die erfindungsgemäßen komplexbildenden Kaskaden-Polymer-Komplexe lassen sich durch die allgemeine Formel (I) beschreiben: $R - L - A - \{ X - [Y - (Z - \{ W - K_w \}_z)_y]_x \}_{a-1}$ wobei R = für eine HSA-bindende Einheit, L = für einen Linker oder eine Bindung, A = für einen stickstoffhaltigen Kaskadenkern der Basismultiplizität a, X und Y = unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität x bzw. y, Z und W = unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität z bzw. w, K = für den Rest eines Komplexbildners, a = für die Ziffern 2 bis 12, und x, y, z und w = unabhängig voneinander für die Ziffern 1 bis 4 stehen, mit der Maßgabe, dass genau eine Multiplizität der Basismultiplizität a des Kaskadenkerns A genau eine Bindungsstelle zu L darstellt, und mit der Maßgabe, dass die Kaskaden-Polymer-Komplexe in den Komplexbildner-Resten K insgesamt mindestens 4 Ionen eines Elements der Ordnungszahl 20 bis 29, 39, 42 bis 44 oder 57 bis 83 enthalten und gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide umfassen.

WO 2008/087017 A2



BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

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

**Neue Kaskaden-Polymer-Komplexe,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Mittel**

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Kaskaden-Polymer-Komplexe, diese Verbindungen enthaltende Mittel, die Verwendung der Komplexe in der Diagnostik sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Mittel.

Die zur Zeit klinisch eingesetzten Kontrastmittel für das moderne bildgebende Verfahren Kernspintomographie (MRI oder NMR) [z.B. Magnevist[®], oder ProHance[®]] verteilen sich im gesamten extrazellulären Raum des Körpers (Intravasalraum und Interstitium). Dieser Verteilungsraum umfasst etwa 20 % des Körpervolumens.

Extrazelluläre MRI-Kontrastmittel sind klinisch zuerst erfolgreich bei der Diagnostik von zerebralen und spinalen Krankheitsprozessen eingesetzt worden, da sich hier eine ganz besondere Situation hinsichtlich des regionalen Verteilungsraumes ergibt. Im Gehirn und im Rückenmark können extrazelluläre Kontrastmittel im gesunden Gewebe aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht den Intravasalraum verlassen. Bei krankhaften Prozessen mit Störung der Blut-Hirn-Schranke (z.B. maligne Tumoren, Entzündungen, demyelinisierende Erkrankungen etc.) entstehen innerhalb des Hirns dann Regionen mit erhöhter Blutgefäß-Durchlässigkeit (Permeabilität) für diese extrazellulären Kontrastmittel (Schmiedl et al., MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media, Magn. Reson. Med. 22: 288, 1991). Durch das Ausnutzen dieser Störung der Gefäßpermeabilität kann erkranktes Gewebe mit hohem Kontrast gegenüber dem gesunden Gewebe erkannt werden.

Außerhalb des Gehirns und des Rückenmarkes gibt es allerdings eine solche Permeabilitätsbarriere für die oben genannten Kontrastmittel nicht (Canty et al., First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space. Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84: 2071, 1991). Damit ist die

Anreicherung des Kontrastmittels nicht mehr abhängig von der Gefäßpermeabilität, sondern nur noch von der Größe des extrazellulären Raumes im entsprechenden Gewebe. Eine Abgrenzung der Gefäße gegenüber dem umliegenden interstitiellen Raum bei Anwendung dieser Kontrastmittel ist nicht möglich.

Besonders für die Darstellung von Gefäßen wäre ein Kontrastmittel wünschenswert, das sich ausschließlich im vasalen Raum (Gefäßraum) verteilt. Ein solches blood-pool-agent soll es ermöglichen, mit Hilfe der Kernspintomographie gut durchblutetes von schlecht durchblutetem Gewebe abzugrenzen und somit eine Ischämie zu diagnostizieren. Auch infarziertes Gewebe ließe sich aufgrund seiner Anämie vom umliegenden gesunden oder ischämischen Gewebe abgrenzen, wenn ein vasales Kontrastmittel angewandt wird. Dies ist von besonderer Bedeutung, wenn es z.B. darum geht, einen Herzinfarkt von einer Ischämie zu unterscheiden.

Bisher müssen sich die meisten der Patienten, bei denen Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht (diese Erkrankung ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern), invasiven diagnostischen Untersuchungen unterziehen. In der Angiographie wird zur Zeit vor allem die Röntgen-Diagnostik mit Hilfe von jodhaltigen Kontrastmitteln angewandt. Diese Untersuchungen sind mit verschiedenen Nachteilen behaftet: sie sind mit dem Risiko der Strahlenbelastung verbunden, sowie mit Unannehmlichkeiten und Belastungen, die vor allem daher kommen, dass die jodhaltigen Kontrastmittel, verglichen mit NMR-Kontrastmitteln, in sehr viel höherer Konzentration angewandt werden müssen.

Es besteht daher ein Bedarf an NMR-Kontrastmitteln, die den vasalen Raum markieren können (blood-pool-agent). Diese Verbindungen sollen sich durch eine gute Verträglichkeit und durch eine hohe Wirksamkeit (hohe Steigerung der Signalintensität bei MRI) auszeichnen.

Der Ansatz, zumindest einen Teil dieser Probleme durch Verwendung von Komplexbildnern, die an Makro- oder Biomoleküle gebunden sind, zu lösen, war bisher nur sehr begrenzt erfolgreich.

So ist beispielsweise die Anzahl paramagnetischer Zentren in den Komplexen, die in den Europäischen Patentanmeldungen Nr. 0 088 695 und Nr. 0 150 844 beschrieben sind, für eine zufriedenstellende Bildgebung nicht ausreichend.

Erhöht man die Anzahl der benötigten Metallionen durch mehrfache Einführung komplexierender Einheiten in ein makromolekulares Biomolekül, so ist das mit einer nicht tolerierbaren Beeinträchtigung der Affinität und/oder Spezifität dieses Biomoleküls verbunden [J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)].

Makromoleküle können generell als Kontrastmittel für die Angiographie geeignet sein. Albumin-GdDTPA (Radiology 1987; 162: 205) z.B. zeigt jedoch 24 Stunden nach intravenöser Injektion bei der Ratte eine Anreicherung im Lebergewebe, die fast 30 % der Dosis ausmacht. Außerdem werden in 24 Stunden nur 20 % der Dosis eliminiert.

Das Makromolekül Polylysin-GdDTPA (Europäische Patentanmeldung, Publikations-Nr. 0 233 619) erwies sich ebenfalls geeignet als blood-pool-agent. Diese Verbindung besteht jedoch herstellungsbedingt aus einem Gemisch von Molekülen verschiedener Größe. Bei Ausscheidungsversuchen bei der Ratte konnte gezeigt werden, dass dieses Makromolekül unverändert durch glomeruläre Filtration über die Niere ausgeschieden wird. Synthesebedingt kann Polylysin-GdDTPA aber auch Makromoleküle enthalten, die so groß sind, dass sie bei der glomerulären Filtration die Kapillaren der Niere nicht passieren können und somit im Körper zurückbleiben.

Auch makromolekulare Kontrastmittel auf der Basis von Kohlenhydraten, z.B. Dextran, sind beschrieben worden (Europäische Patentanmeldung, Publikations-Nr. 0 326 226). Der Nachteil dieser Verbindungen liegt darin, dass diese in der Regel nur ca. 5 % des signalverstärkenden paramagnetischen Kations tragen.

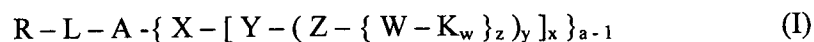
Die in der Europäischen Patentanmeldung Nr. 0 430 863 beschriebenen Polymere stellen bereits einen Schritt auf dem Wege zu blood-pool-agents dar, da sie nicht mehr die für die vorher erwähnten Polymere charakteristische Heterogenität bezüglich Größe und Molmasse aufweisen. Sie lassen jedoch immer noch Wünsche im Hinblick auf eine verlängerte Verweildauer im Blut, vollständige Ausscheidung, Verträglichkeit und/oder Wirksamkeit offen.

Einen weiteren Fortschritt auf dem Weg zu MR blood-pool-agents stellt die Europäische Patentschrift EP 0 836 485 (Schmitt-Willich et al.) dar, da sie gut verträgliche und vollständig ausscheidbare Polymere beschreibt. Weiterhin wünschenswert ist jedoch, besonders in der Verwendung als Coronar-Angiographie-Kontrastmittel und bei Anwendung höherer Magnetfelder wie z.B. 1.5 oder 3 Tesla, eine höhere Konzentration und gegebenenfalls eine höhere Verweildauer der Gadolinium-Komplexe im Blut.

Es bestand daher die Aufgabe, neue diagnostische Mittel vor allem zur Erkennung und Lokalisierung von Gefäßkrankheiten, die die genannten Nachteile nicht besitzen, zur Verfügung zu stellen. Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, dass sich Komplexe, die ein stickstoffhaltiges, mit komplexbildenden Liganden versehenes Kaskaden-Polymer, mindestens 4 Ionen eines Elements der Ordnungszahlen 20 - 29, 39, 42, 44 oder 57 - 83, eine HSA-bindende Einheit, gegebenenfalls einen Linker, sowie gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide umfassen und gegebenenfalls acylierte Aminogruppen enthalten, überraschenderweise hervorragend zur Herstellung von NMR-Diagnostika ohne die genannten Nachteile aufzuweisen, eignen.

Die erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe lassen sich durch die allgemeine Formel I beschreiben



wobei

R = für eine HSA-bindende Einheit,

L = für einen Linker oder eine Bindung,

A = für einen stickstoffhaltigen Kaskadenkern der Basismultiplizität a,

X und Y = unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität x bzw. y,

Z und W = unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität z bzw. w,

K = für den Rest eines Komplexbildners,

a = für die Ziffern 2 bis 12, und

x, y, z und w = unabhängig voneinander für die Ziffern 1 bis 4 stehen,

mit der Maßgabe, dass genau eine Multiplizität der Basismultiplizität a des Kaskadenkerns A genau eine Bindungsstelle zu L darstellt,

und

mit der Maßgabe, dass die Kaskaden-Polymer-Komplexe in den Komplexbildner-Resten K insgesamt mindestens 4 Ionen eines Elements der Ordnungszahl 20 bis 29, 39, 42 bis 44 oder 57 bis 83 enthalten und gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide umfassen.

Bevorzugt sind solche Verbindungen gemäß Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass für das Produkt der Multiplizitäten gilt

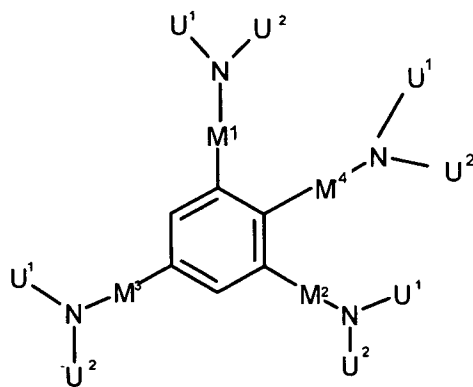
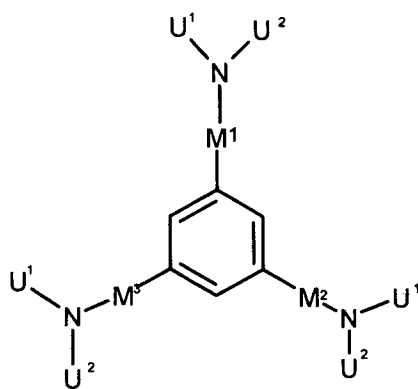
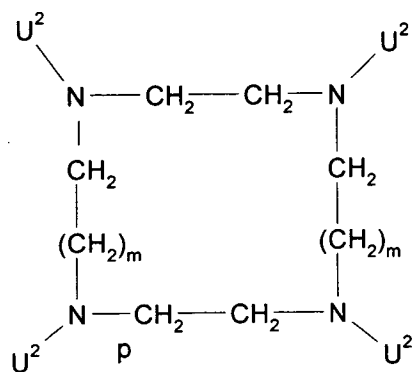
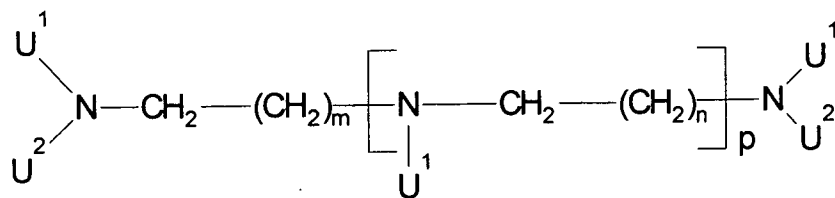
$$4 \leq (a - 1) * x * y * z * w \leq 64.$$

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen gemäß Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass für das Produkt der Multiplizitäten gilt

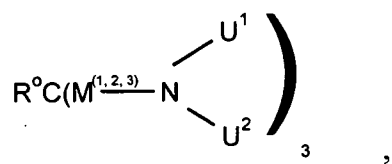
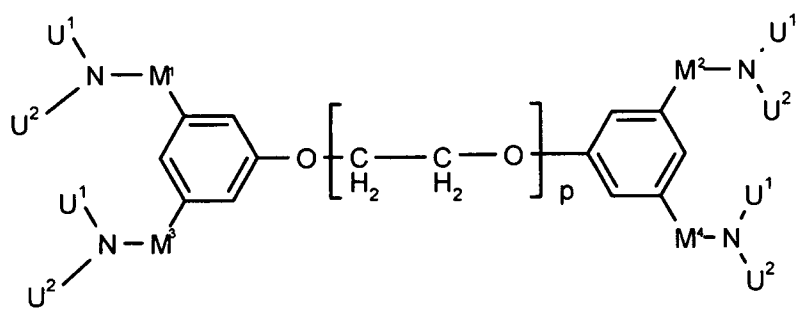
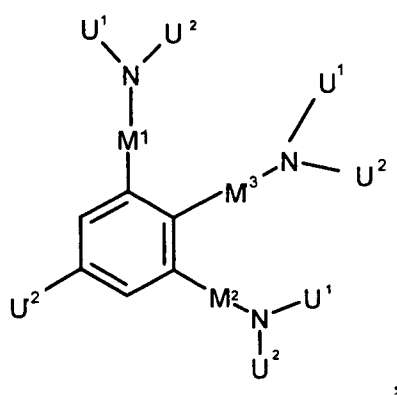
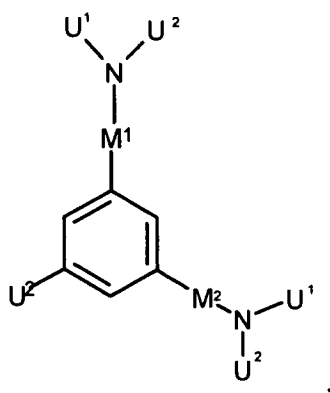
$$8 \leq (a - 1) * x * y * z * w \leq 48.$$

Als Kaskadenkern A sind geeignet:

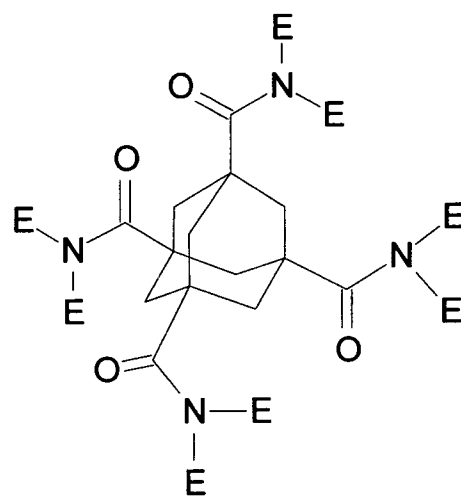
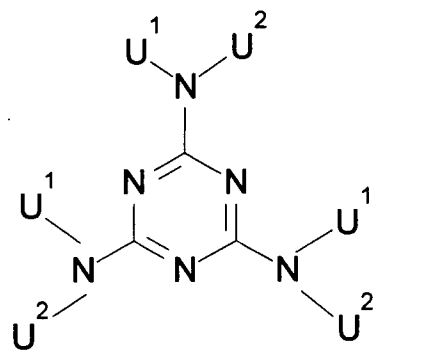
Stickstoffatom,



7



8



worin

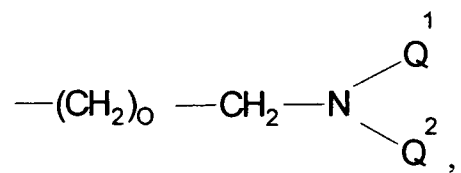
m und n für die Ziffern 1 bis 10,

p für die Ziffern 0 bis 10,

U¹ für Q¹ oder E,

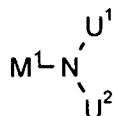
U² für Q² oder E mit

E in der Bedeutung der Gruppe



wobei

- o für die Ziffern 1 bis 6,
- Q^1 für ein Wasserstoffatom oder Q^2 und
- Q^2 für eine direkte Bindung
- M^1, M^2, M^3, M^4 unabhängig voneinander für eine direkte Bindung, eine C_1 - C_{10} -Alkylkette, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatome unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls mit 1 bis 2 Oxogruppen substituiert ist,
- R^0 für einen verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_{10} -Alkylrest, eine Nitro-, Amino-, Carbonsäuregruppe oder für



stehen,

wobei die Anzahl Q^2 der Basismultiplizität a entspricht und mit der Maßgabe, dass genau ein Q^2 eine Bindung zu L darstellt.

Den einfachsten Fall eines Kaskadenkerns stellt das Stickstoffatom dar, dessen drei Bindungen (Basismultiplizität $a = 3$) in einer ersten "inneren Schicht" (Generation 1) von zwei Reproduktionseinheiten X bzw. Y (wenn X für eine direkte Bindung steht) bzw. Z (wenn X und Y jeweils für eine direkte Bindung stehen) besetzt sind; anders formuliert: die drei Wasserstoffatome des zugrundeliegenden Kaskadenstarters Ammoniak $A(H)_a = NH_3$ sind durch zwei Reproduktionseinheiten X bzw. Y bzw. Z und durch eine direkte Bindung zu L substituiert worden. Die in den oben beschriebenen Beispielen für den Kaskadenkern A enthaltene Anzahl an Q^2 (sofern Q^2 in dem jeweiligen Kaskadenkern A vorkommt) gibt dabei die Basismultiplizität a wieder.

Die Reproduktionseinheiten X , Y , Z und W enthalten $-NQ^1Q^2$ -Gruppen, worin Q^1 ein Wasserstoffatom oder Q^2 und Q^2 eine direkte Bindung bedeuten. Die in der jeweiligen Reproduktionseinheit (z.B. X) enthaltene Anzahl an Q^2 entspricht der Reproduktionsmulti-

plizität dieser Einheit (z.B. x im Falle von X). Das Produkt der Multiplizitäten $(a-1) \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w$ gibt die Anzahl der im Kaskadenpolymeren gebundenen Komplexbildner-Reste K an. Die erfindungsgemäßen Polymere enthalten mindestens 4 und höchstens 64 Reste K im Molekül, die jeweils ein bis maximal drei (im Falle von zweiwertigen Ionen), vorzugsweise ein Ion, eines Elements der oben genannten Ordnungszahlen binden können.

Die letzte Generation, d.h. die an die Komplexbildner-Reste K gebundene Reproduktionseinheit W ist über NH -Gruppen ($-NQ^1Q^2$ mit Q^1 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms und $Q^2 =$ direkte Bindung) an K gebunden, während die vorangehenden Reproduktionseinheiten sowohl über NHQ^2 -Gruppen (z.B. durch Acylierungsreaktionen) als auch über NQ^2Q^2 -Gruppen (z.B. durch Alkylierungsreaktionen) miteinander verknüpft sein können.

Die erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe weisen maximal 10 Generationen auf (d.h. es können auch mehr als jeweils nur eine der Reproduktionseinheiten X , Y und Z im Molekül vorhanden sein), vorzugsweise jedoch 2 bis 5 Generationen, wobei mindestens zwei der Reproduktionseinheiten im Molekül unterschiedlich sind.

Als bevorzugte Kaskadenkerne A seien diejenigen angeführt, die unter die oben genannten allgemeinen Formeln fallen, wenn

m	für die Ziffern 1 - 3, besonders bevorzugt für die Ziffer 1,
n	für die Ziffern 1 - 3, besonders bevorzugt für die Ziffer 1,
p	für die Ziffern 0 - 3, besonders bevorzugt für die Ziffer 1,
o	für die Ziffer 1,
M^1, M^2, M^3, M^4	unabhängig voneinander für eine direkte Bindung, $-CH_2-$, $-CO-$ oder $-CH_2CO-$ Gruppe und
R^0	für eine $-CH_2NU^1U^2-$, CH_3- oder NO_2- Gruppe

steht.

Als weitere bevorzugte Kaskadenstarter A seien z.B. aufgeführt:

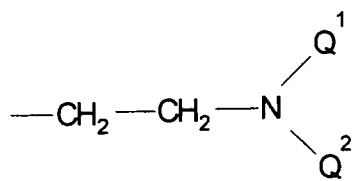
Tris(aminoethyl)amin,
Tris(aminopropyl)amin,
Diethylentriamin,
Triethylentetramin,
Tetraethylenpentamin,
1,3,5-Tris(aminomethyl)benzol,
Trimesinsäuretriamid,
Aminoisophthalsäurebisamid,
3,5-Bis(2-amino-ethoxy)-benzamid,
3,5-Bis(3-aminopropoxy)-benzamid,
3,5-Bis(2-amino-ethoxy)-anilin,
3,5-Bis(3-amino-propoxy)-anilin,
3,4,5-Tris(2-aminoethoxy)-benzamid,
3,4,5-Tris(3-aminopropoxy)-benzamid,
3,4,5-Tris(2-aminoethoxy)-anilin,
3,4,5-Tris(3-amino-propoxy)-anilin,
3,5-Diamino-1-benzamid,
1,4,7-Triazacyclononan,
1,4,7,10-Tetraazacyclododecan,
1,4,7,10,13-Pentaazacyclopentadecan,
1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan,
1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecan,
1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-Decaazacyclotriacontan,
Tetrakis(aminomethyl)methan,
1,1,1-Tris(aminomethyl)ethan,
Tris(aminopropyl)-nitromethan,
2,4,6-Triamino-1,3,5-triazin,
Lysinamid,
Ornithinamid,

Glutaminsäurediamid,
Asparaginsäurediamid,
Diaminopropansäureamid.

In besonders bevorzugten Verbindungen gemäß Formel I ist A ausgewählt aus:

Aminoisophthalsäurebisamid,
3,5-Bis(2-amino-ethoxy)-benzamid,
3,5-Bis(3-aminopropoxy)-benzamid,
3,5-Bis(2-amino-ethoxy)-anilin,
3,5-Bis(3-amino-propoxy)-anilin,
3,4,5-Tris(2-aminoethoxy)-benzamid,
3,4,5-Tris(3-aminopropoxy)-benzamid,
3,4,5-Tris(2-aminoethoxy)-anilin,
3,4,5-Tris(3-amino-propoxy)-anilin,
3,5-Diamino-1-benzamid,
Lysinamid,
Ornithinamid,
Glutaminsäurediamid,
Asparaginsäurediamid,
Diaminopropansäureamid.

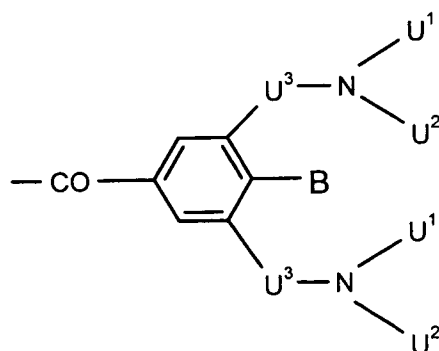
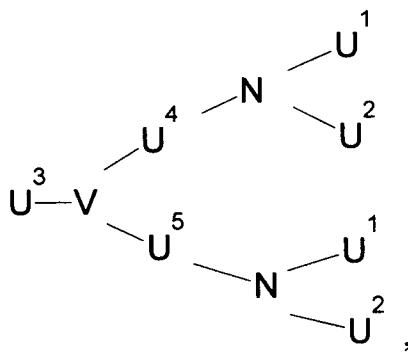
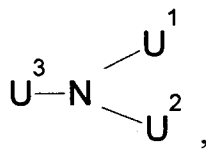
Es sei darauf hingewiesen, dass die Definition als Kaskadenkern A und damit die Trennung von Kaskadenkern und erster Reproduktionseinheit bzw. Linker rein formal und damit unabhängig von dem tatsächlichen synthetischen Aufbau der gewünschten Kaskaden-Polymer-Komplexe gewählt werden kann. So kann man z.B. Tris(aminoethyl)-amin sowohl selbst als Kaskadenkern A (vergleiche die erste für A angegebene allgemeine Formel mit $m = n = p = 1$, $U^1 = E$ mit o in der Bedeutung der Ziffer 1 und $U^1 = U^2 = Q^2$) aber auch als Stickstoffatom (= Kaskadenkern A), das als erste Generation zwei Reproduktionseinheiten und eine Verbindung zum Linker mit jeweils folgender Strukturformel



(vergleiche die Definition von E) aufweist, ansehen.

Die Kaskadenreproduktionseinheiten X, Y, Z und W werden unabhängig voneinander durch

E,

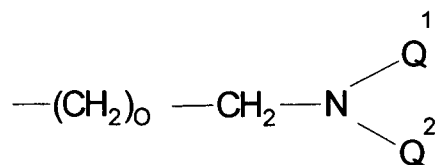


bestimmt,

worin

U¹ für Q¹ oder E,

U² für Q² oder E mit
E in der Bedeutung der Gruppe



wobei

o für die Ziffern 1 bis 6,

Q¹ für ein Wasserstoffatom oder Q²,

Q² für eine direkte Bindung,

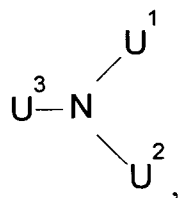
U³ für eine C₁-C₂₀-Alkylenkette, die gegebenenfalls durch 1 bis 10 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 -N(CO)_q-R²-, 1 bis 2 Phenyl- und/oder 1 bis 2 Phenylenoxyreste unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch 1 bis 2 Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, C₁-C₅-Alkylcarboxy-, C₁-C₅-Alkoxy-, Hydroxy-, C₁-C₅-alkylgruppen substituiert ist,

wobei

q für die Ziffern 0 oder 1 und

R² für ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder einen Ethylrest, der gegebenenfalls mit 1 - 2 Hydroxy- oder 1 Carboxygruppe(n) substituiert ist,

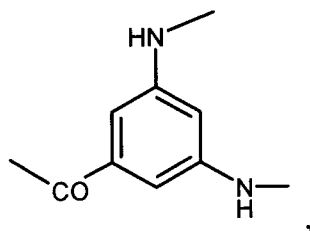
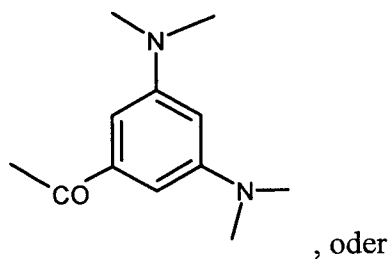
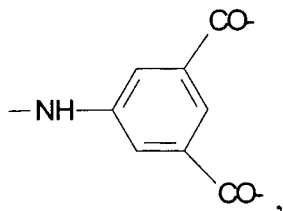
B für ein Wasserstoffatom oder die Gruppe



V für die Methingruppe $\begin{array}{c} | \\ \text{---CH} \\ | \end{array}$, wenn gleichzeitig U⁴
eine direkte Bindung

oder die Gruppe M bedeutet und U⁵ eine der Bedeutungen von U³ besitzt oder

V für eine der folgenden Gruppen



wenn gleichzeitig U⁴ und U⁵ identisch sind und die direkte Bindung oder die Gruppe M bedeuten,

wobei M eine direkte Bindung bedeutet oder eine C₁-C₁₀-Alkylenkette, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatome unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls mit 1 bis 2 Oxogruppen substituiert ist,

stehen.

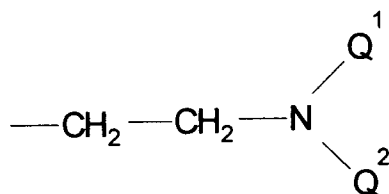
Bevorzugte Kaskadenreproduktionseinheiten X, Y, Z und W sind diejenigen, bei denen in den oben genannten allgemeinen Formeln

der Rest U^3 für eine direkte Bindung, $-\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CONHC}_6\text{H}_4-$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{COCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$, oder $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$,

der Rest U^4 für eine direkte Bindung oder für $-\text{CH}_2\text{CO}-$,

der Rest U^5 für eine direkte Bindung, für $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{COOH})-$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,

der Rest E für eine Gruppe



steht.

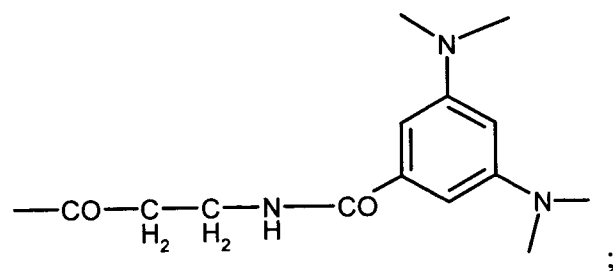
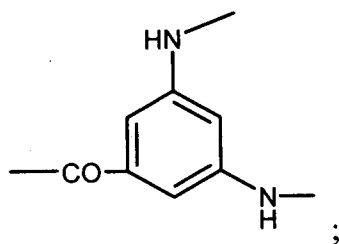
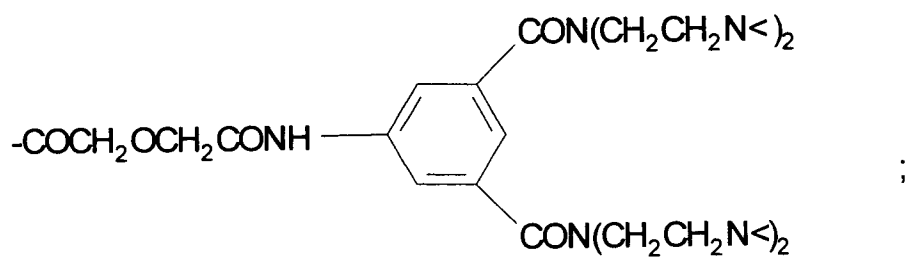
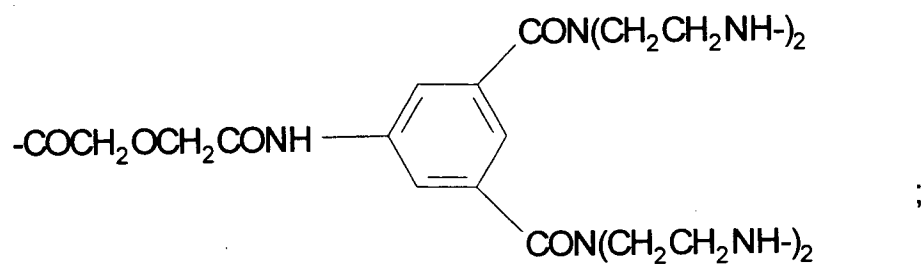
Als beispielhaft genannte Kaskadenreproduktionseinheiten X, Y, Z und W seien angeführt:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$;
 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5\text{-NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6\text{-NH}-$;
 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2\text{-N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3\text{-N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{-N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5\text{-N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6\text{-N}<$;
 $-\text{COCH}(\text{NH})-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$; $-\text{COCH}(\text{N}<)(\text{CH}_2)_4\text{N}<$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{NH}-$; $-\text{COCH}_2\text{N}<$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;

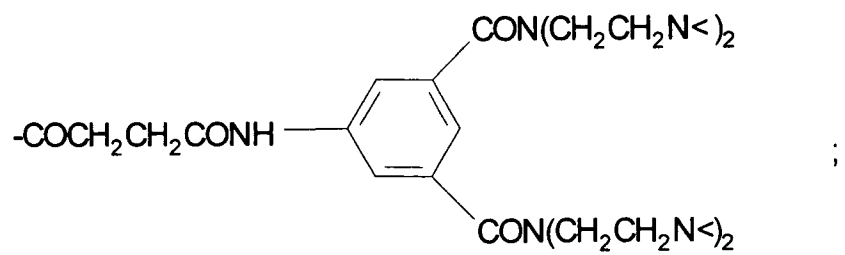
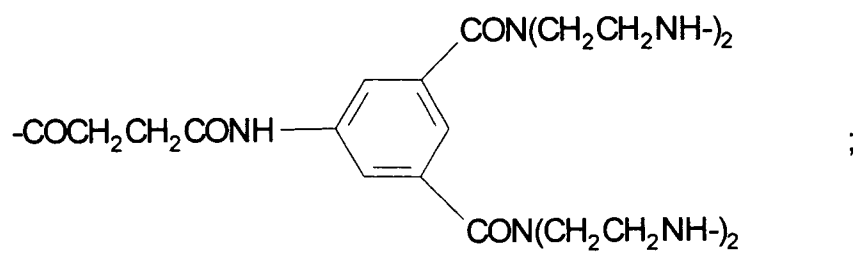
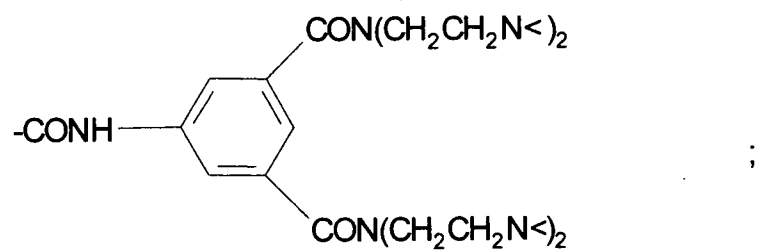
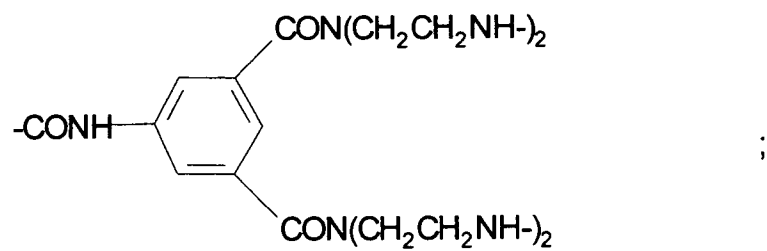
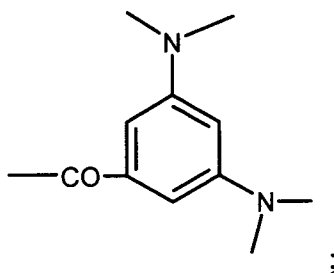
-CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-) ₂]₂;

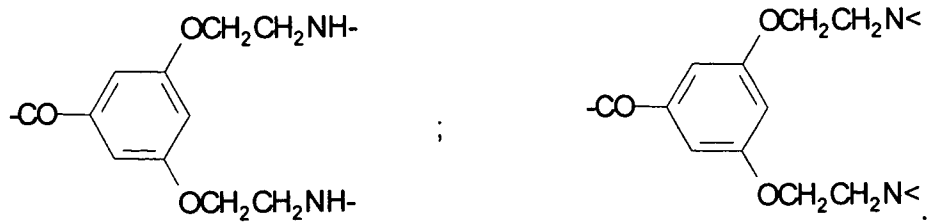
-CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<) ₂]₂;

-COCH(NH-)CH(COOH)NH-; -COCH(N<)CH(COOH)N<;

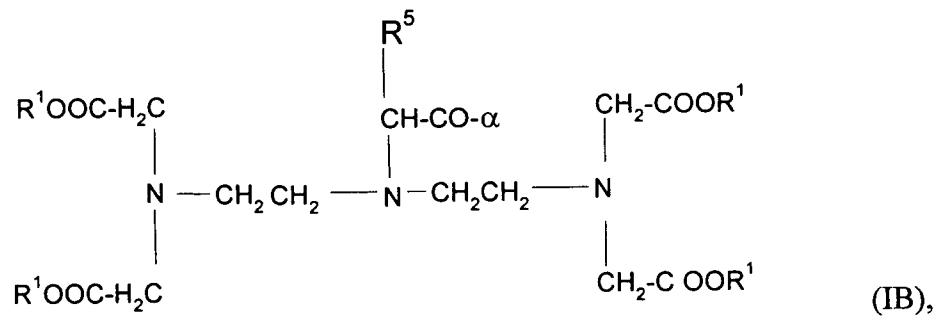
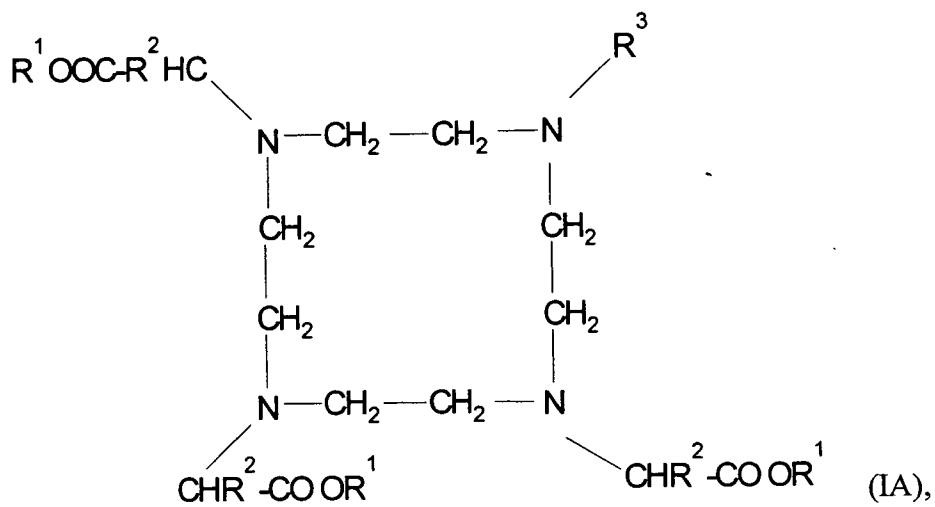


18

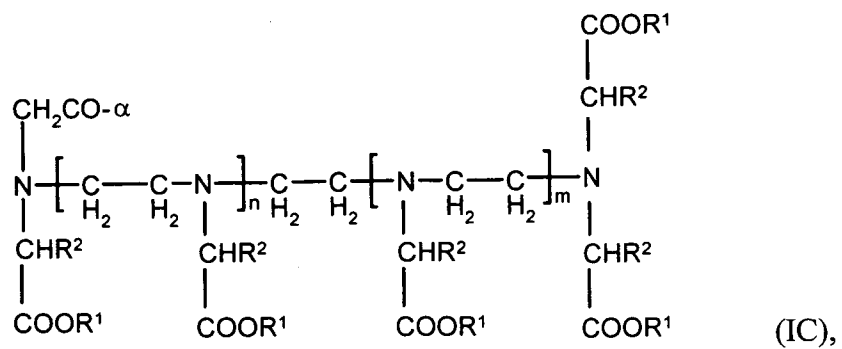




Die Komplexbildner-Reste K werden durch die allgemeinen Formeln IA, IB und IC beschrieben:



und



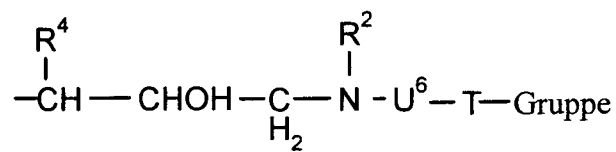
worin

n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4 stehen und wobei die Summe aus n und m nicht größer ist als 4,

R¹ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metall-
ionenäquivalent der Ordnungszahlen 20 - 29, 39, 42 - 44 oder 57 - 83,

R² für ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder einen Ethylrest, der
gegebenenfalls mit 1 - 2 Hydroxy- oder 1 Carboxygruppe(n)
substituiert ist,

R³ für eine
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -\text{CH} - \text{CO} - \text{N} - \text{U}^6 - \text{T} - \text{Gruppe} \end{array}$$
, oder eine



R⁴ für iso-Propyl, Cyclohexyl, eine geradkettige, verzweigte, gesättigte
oder ungesättigte C₁-C₃₀-Alkylkette, die gegebenenfalls durch 1 - 10
Sauerstoffatome, 1 Phenyl-, 1 Phenylenoxygruppen unterbrochen
und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1
Phenylgruppe(n) substituiert ist,

R⁵ für ein Wasserstoffatom oder für R⁴,

U⁶ für eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3
Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-,

1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-, 1 Harnstoff-, 1-Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoff-Atom(e) enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₂₀-Alkylengruppe, wobei die gegebenenfalls enthaltenden Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können,

T für eine -CO- α -, -NHCO- α - oder -NHCS- α -Gruppe und

α für die Bindungsstelle an die terminalen Stickstoffatome der letzten Generation, der Reproduktionseinheit W

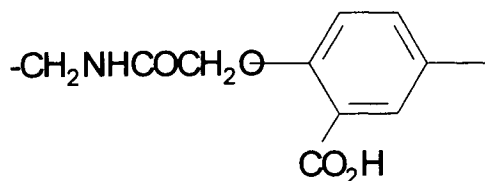
stehen.

Als bevorzugte Komplexbildner-Reste K seien diejenigen genannt, bei denen in der oben angegebenen Formel IA die für U⁶ stehende C₁-C₂₀-, bevorzugt C₁-C₁₂-, Alkylenkette die Gruppen

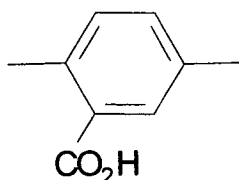
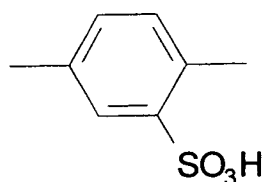
-CH₂-, -CH₂NHCO-, -NHCOCH₂O-, -NHCOCH₂OC₆H₄-, -N(CH₂CO₂H)-, -NHCOCH₂C₆H₄-, -NHCSNHC₆H₄-, -CH₂OC₆H₄-, -CH₂CH₂O-, enthält und/oder durch die Gruppen -COOH, -CH₂COOH substituiert ist.

Als Beispiele für U⁶ seien folgende Gruppen angeführt:

-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C₆H₄-, -C₆H₁₀-, -CH₂C₆H₅-,
-CH₂NHCOCH₂CH(CH₂CO₂H)-C₆H₄-,
-CH₂NHCOCH₂OCH₂-,
-CH₂NHCOCH₂C₆H₄-,



$-\text{CH}_2\text{NHCSNH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,



Als Beispiele für R^4 seien folgende Gruppen angegeben:

iso-Propyl, Cyclohexyl, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_6\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$.

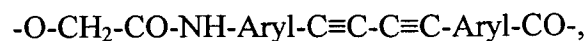
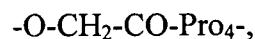
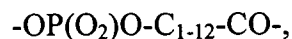
Ist das erfindungsgemäße Mittel zur Anwendung in der NMR-Diagnostik bestimmt, so muss das Zentralion des Komplexsalzes paramagnetisch sein. Dies sind insbesondere die zwei- und dreiwertigen Ionen der Elemente der Ordnungszahlen 21 - 29, 42, 44 und 58 - 70. Geeignete Ionen sind beispielsweise das Chrom(III)-, Eisen(II)-, Cobalt(II)-, Nickel(II)-, Kupfer(II)-, Praseodym(III)-, Neodym(III)-, Samarium(III)- und Ytterbium(III)-ion.

Wegen ihres sehr starken magnetischen Moments sind besonders bevorzugt das Gadolinium(III)-, Terbium(III)-, Dysprosium(III)-, Holmium(III)-, Erbium(III)-, Mangan(II)- und Eisen(III)-ion.

Die Funktion der Struktur L besteht darin die beiden funktionalen Einheiten R und A miteinander zu verbinden. L kann dabei für eine direkte Bindung oder einen Linker stehen. Der Begriff Linker für die Zwecke dieser Erfindung beinhaltet jede chemische Struktur welche auf einer Seite kovalent an die HSA-bindende Einheit R und auf der anderen Seite an den stickstoffhaltigen Kaskadenkern A gebunden ist und somit R mit A verbindet. Damit ist die Bedeutung des Begriffs Linker funktional definiert und umfasst eine große Zahl verschiedenster chemischer Verbindungen. Der verständige Fachmann kann auf Grund seines Fachwissens ohne unzumutbaren Aufwand eine große Zahl von verschiedensten Linker-Strukturen synthetisieren, die die erfindungsgemäße Funktion der Verbindung von R mit A erfüllen. Der Fachmann braucht dazu lediglich Routineexperimente durchzuführen.

Bevorzugte Linker-Strukturen L beinhalten eine direkte Bindung, geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffketten mit einem bis 30 Kohlenstoffatomen, welche unterbrochen und/oder substituiert sein können. Sind die Kohlenstoffketten des Linkers unterbrochen, so sind sie bevorzugt durch ein oder mehrere zyklische oder heterozyklische Kohlenstoffgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff-, Schwefel- und/oder Phosphoratome unterbrochen, welche gegebenenfalls selbst weitere Atome, wie z.B. Wasserstoff oder Sauerstoff, oder Gruppen gebunden haben können. Linker im Sinne dieser Erfindung können auch eine oder mehrere Aminosäuren beinhalten.

Bei besonders bevorzugten Verbindungen gemäß Formel I, ist L ausgewählt aus:
eine direkte Bindung,



-CO-NH-CH₂-CH₂-,

wobei Pro für die Aminosäure Prolin steht.

Dabei sind die Linker L so orientiert, wie unten angegeben:

R -O-CH₂-CO-NH-(CH₂-CH₂-O)₁₋₁₀-CH₂-CH₂-CO- A,

R -O-CH₂-CO- A,

R -O-CH₂-CO-NH-C₁₋₁₂-CO- A,

R -CO- A,

R -OP(O₂)O-C₁₋₁₂-CO- A,

R -O-CH₂-CO-Pro₄- A,

R -CO-NH-CH₂-CH₂- A,

R -O-CH₂-CO-NH-Aryl-C≡C-Aryl-CO- A.

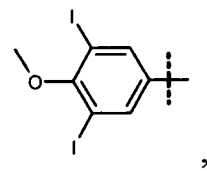
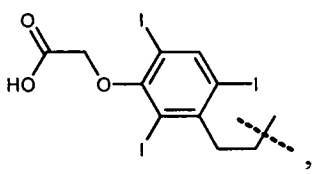
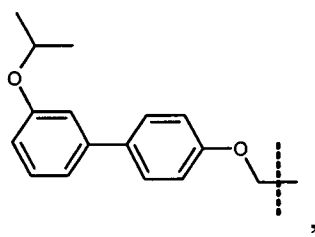
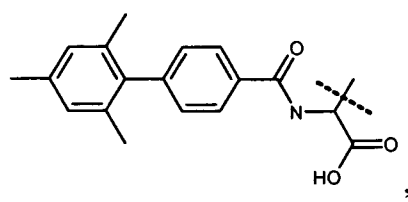
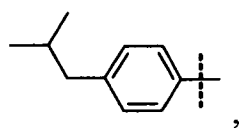
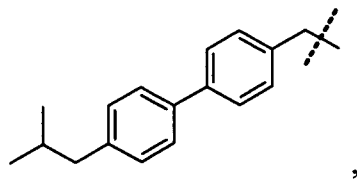
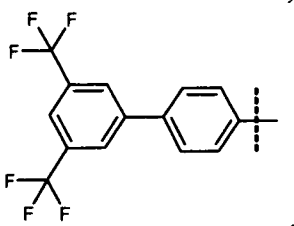
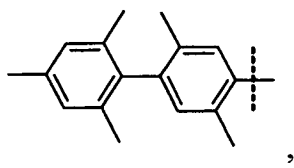
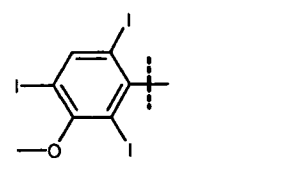
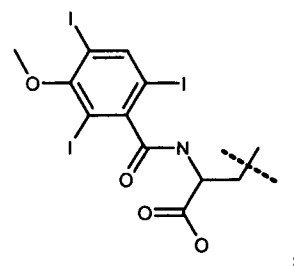
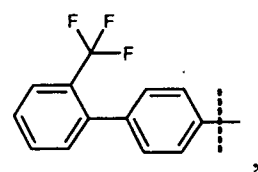
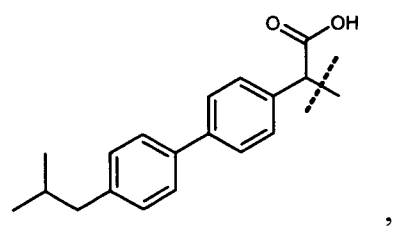
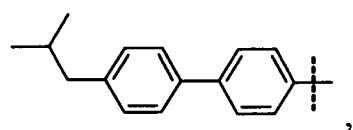
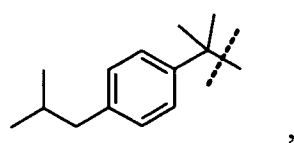
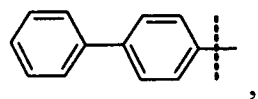
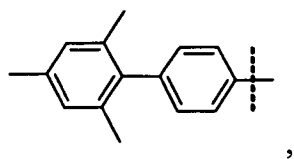
Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß Formel I beinhalten eine HSA-bindende Einheit R, welche eine chemische Struktur ist, die an das Protein humanes Serumalbumin (HSA) bindet und eine direkte Bindung an L aufweist.

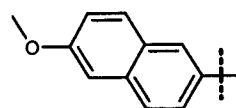
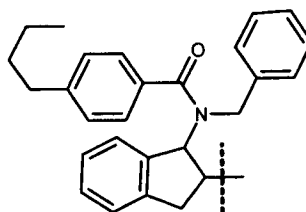
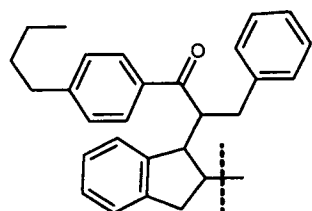
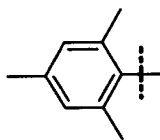
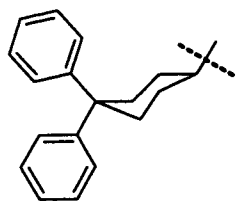
In bevorzugten Verbindungen nach Formel I weist R ein Molekulargewicht von nicht größer als 2,000 Da auf.

In besonders bevorzugten Verbindungen nach Formel I weist R mindestens eine bestimmte Bindungsaffinität an HSA auf, wobei die Inhibitionskonstante K_i kleiner oder gleich 50 μM ist, gemessen nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode aus der US Patent Anmeldung mit der Veröffentlichungsnummer US 2004/0254119 (West et al., US Anmeldenummer US 10/487,025).

Insbesondere bevorzugt weist R eine K_i von kleiner oder gleich 15 μM auf.

Als geeignete HSA-bindende Gruppen R seien beispielhaft aufgeführt:





Die erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe enthalten mindestens 4 Ionen eines Elements der oben genannten Ordnungszahl.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I enthalten mindestens 8 Ionen eines Elements der oben genannten Ordnungszahl.

Die restlichen aciden Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden ersetzt sein.

Geeignete anorganische Kationen sind beispielsweise das Lithiumion, das Kaliumion, das Calciumion, das Magnesiumion und insbesondere das Natriumion. Geeignete Kationen organischer Basen sind unter anderem solche von primären, sekundären oder tertiären Aminen, wie zum Beispiel Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, N,N-Dimethylglucamin und insbesondere N-Methylglucamin. Geeignete Kationen von Aminosäuren sind beispielsweise die des Lysins, des Arginins und des Ornithins sowie die Amide ansonsten saurer oder neutraler Aminosäuren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch eine hohe Blutkonzentration besonders zu bestimmten Zeitpunkten aus. Dies ist von Vorteil bei der Wahl von geeigneten Bildgebungszeitpunkten und erlaubt ein günstigeres Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis besonders zu frühen und mittleren Bildgebungszeitpunkten im Vergleich zu Verbindungen wie sie in dem Europäischen Patent EP 0 836 485 beschrieben sind.

Besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen für den Einsatz als Coronar-Angiographie-Kontrastmittel und bei NMR-Anwendungen mittels höherer Magnetfeldstärken wie z. B. 1.5 oder 3 Tesla.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die ein Molekulargewicht von 5.000 - 60.000 Da, vorzugsweise 5.000 - 40.000 Da, besitzen, weisen die geschilderten gewünschten Eigenschaften auf. Sie enthalten die für ihre Verwendung benötigte große Anzahl von Metallionen im Komplex stabil gebunden.

Sie reichern sich in Gebieten mit erhöhter Gefäßpermeabilität, wie z.B. in Tumoren, an, erlauben Aussagen über die Perfusion von Geweben, geben die Möglichkeit, das Blutvolumen in Geweben zu bestimmen, die Relaxationszeiten bzw. Densitäten des Blutes selektiv zu verkürzen, und die Permeabilität der Blutgefäße bildlich darzustellen. Solche physiologischen Informationen sind nicht durch den Einsatz von extrazellulären Kontrastmitteln, wie z.B. Gd-DTPA [Magnevist®], zu erhalten. Aus diesen Gesichtspunkten ergeben sich auch die Einsatzgebiete bei den modernen bildgebenden Verfahren Kernspintomographie und Computertomographie: spezifischere Diagnose von malignen Tumoren, frühe Therapiekontrolle bei zytostatischer, antiphlogistischer oder vaso-dilatativer Therapie, frühe Erkennung von minderperfundierten Gebieten (z.B. im Myokard), Angiographie bei Gefäßerkrankungen, und Erkennung und Diagnose von (sterilen oder infektiösen) Entzündungen.

Die erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe besitzen im Vergleich zu bekannten Kaskaden-Polymer-Komplexen, wie sie in dem Europäischen Patent EP 0 836 485 beschrieben sind, überraschende Eigenschaften. Diese überraschenden Eigenschaften

erlauben eine noch flexiblere Wahl der Bildgebungszeitpunkte und ein günstigeres Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis, besonders zu bestimmten Bildgebungszeitpunkten. Besonders überraschend im Vergleich zu den bekannten Kaskaden-Polymer-Komplexen aus EP 0 836 485 ist vor allem, dass, obwohl die hier vorgestellten erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe einen Polymerarm weniger aufweisen als die bekannten Kaskaden-Komplexe und damit im Vergleich eher kleiner sind, diese also eher zur Extravasation neigen sollten, die neuen erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe sogar eine deutlich verbesserte Verweildauer im Blut aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe eignen sich auch hervorragend für die (interstitielle und i.v.) Lymphographie.

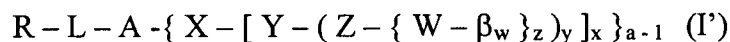
Als weitere Vorteile gegenüber bekannten Kontrastmitteln, wie z.B. Gd-DTPA [Magnevist®], muss die höhere Effektivität als Kontrastmittel für die Kernspintomographie (höhere Relaxivität) hervorgehoben werden, was zu einer deutlichen Reduktion der diagnostisch notwendigen Dosis führt. Gleichzeitig können die erfindungsgemäßen Kontrastmittel als Lösungen isoosmolar zum Blut formuliert werden und verringern dadurch die osmotische Belastung des Körpers, was sich in einer verringerten Toxizität der Substanz (höhere toxische Schwelle) niederschlägt. Geringere Dosen und höhere toxische Schwelle führen zu einer signifikanten Erhöhung der Sicherheit von Kontrastmittelanwendungen bei modernen bildgebenden Verfahren.

Im Vergleich zu den makromolekularen Kontrastmitteln auf der Basis von Kohlenhydraten, z.B. Dextran (Europäische Patentanmeldung, Publikations-Nr. 0 326 226), die - wie erwähnt - in der Regel nur ca. 5 % des signalverstärkenden paramagnetischen Kations tragen, weisen die erfindungsgemäßen Polymer-Komplexe einen Gehalt von in der Regel ca. 20 % des paramagnetischen Kations auf. Somit bewirken die erfindungsgemäßen Makromoleküle pro Molekül eine sehr viel höhere Signalverstärkung, was gleichzeitig dazu führt, dass die zur Kernspintomographie notwendige Dosis gegenüber der makro-molekularer Kontrastmittel auf Kohlenhydratbasis erheblich kleiner ist.

Im Vergleich zu den anderen erwähnten Polymer-Verbindungen des Stands der Technik zeichnen sich die erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe durch verbessertes Ausscheidungsverhalten, höhere Wirksamkeit, größere Stabilität und/oder bessere Verträglichkeit aus.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung liegt darin, dass nunmehr Komplexe mit hydrophilen oder lipophilen, makrocyclischen oder offenkettigen, niedermolekularen oder hochmolekularen Liganden zugänglich geworden sind. Dadurch ist die Möglichkeit gegeben, Verträglichkeit und Pharmakokinetik dieser Polymer-Komplexe durch chemische Substitution zu steuern.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kaskaden-Polymer-Komplexe erfolgt dadurch, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I'

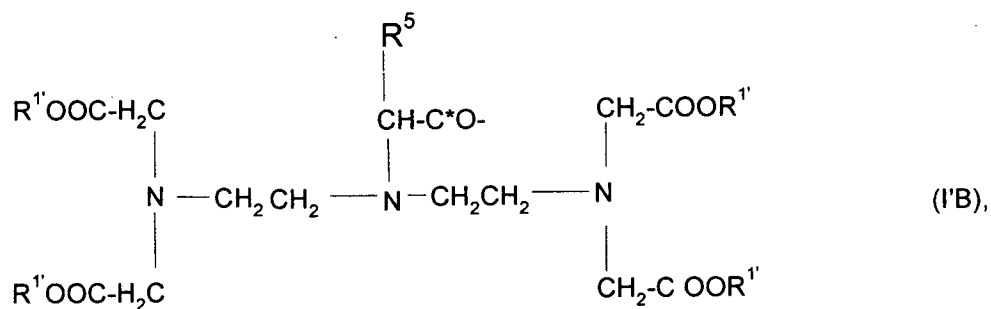
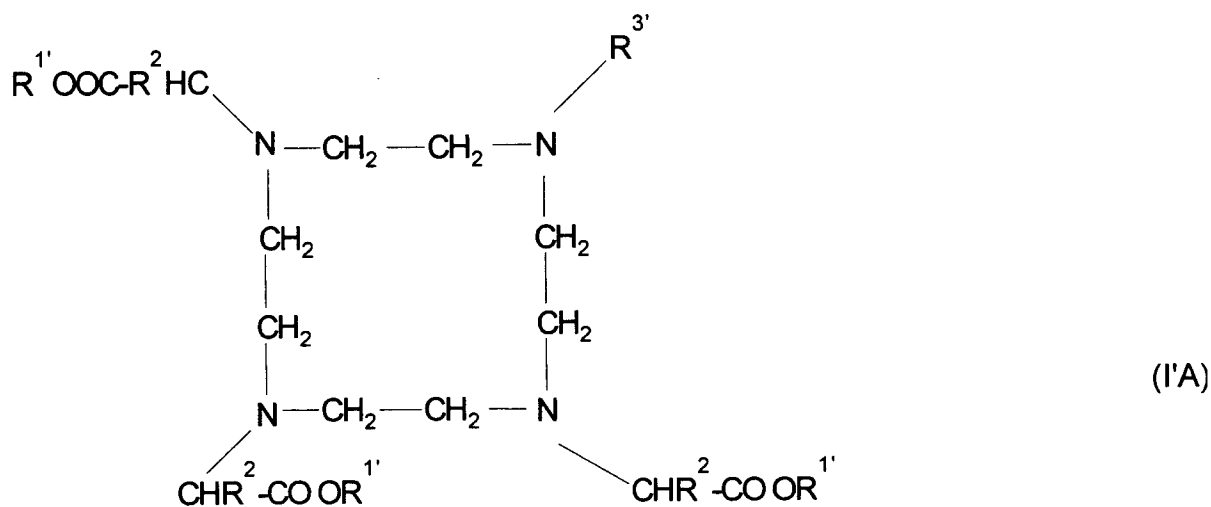


wobei

- | | |
|-----------------|---|
| R = | für eine HSA-bindende Einheit, |
| L = | für einen Linker oder eine Bindung, |
| A = | für einen stickstoffhaltigen Kaskadenkern der Basismultiplizität a, |
| X und Y = | unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität x bzw. y, |
| Z und W = | unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität z bzw. w, |
| β = | für die Bindungsstelle der terminalen NH-Gruppen der letzten Generation, der Reproduktionseinheit W stehen, |
| a = | für die Ziffern 2 bis 12, und |
| x, y, z und w = | unabhängig voneinander für die Ziffern 1 bis 4 stehen, |

mit der Maßgabe, dass genau eine Basismultiplizität a des Kaskadenkerns A genau eine Bindungsstelle zu L darstellt,

mit einem Komplex oder Komplexbildner K' der allgemeinen Formel I'A oder I'B

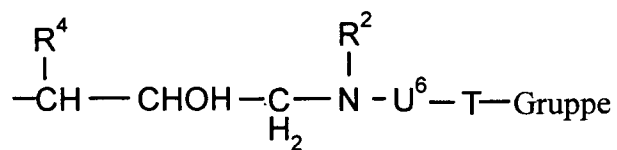


wobei

R^{1'} unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20 - 29, 39, 42 - 44 oder 57 - 83 oder eine Säureschutzgruppe,

R² für ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder einen Ethylrest, der gegebenenfalls mit 1 - 2 Hydroxy- oder 1 Carboxygruppe(n) substituiert ist,

R^{3'} für eine $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -\text{CH} - \text{CO} - \text{N} - \text{U}^6 - \text{T} \end{array}$ -Gruppe, oder eine



R⁴ für iso-Propyl, Cyclohexyl, eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₃₀-Alkylkette, die gegebenenfalls durch 1 - 10 Sauerstoffatome, 1 Phenyl-, 1 Phenylenoxygruppen unterbrochen und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 Phenylgruppe(n) substituiert ist,

R⁵ für ein Wasserstoffatom oder für R⁴,

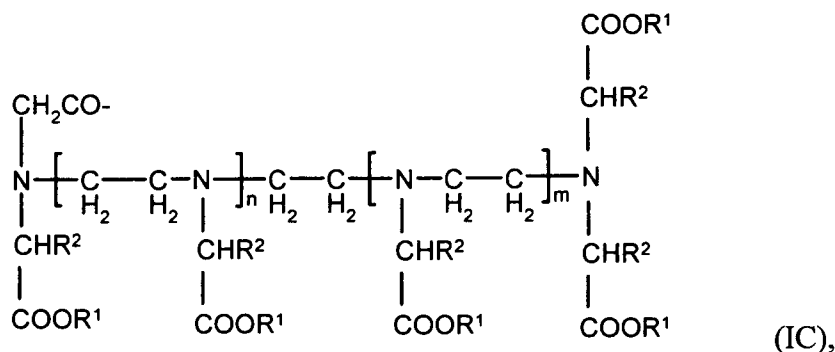
U⁶ für eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-, 1 Harnstoff-, 1-Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoff-Atom(e) enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₂₀-Alkylengruppe, wobei die gegebenenfalls enthaltenden Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können,

T' für eine -C*O-, -COOH-, -N=C=O- oder -N=C=S-Gruppe und

C*O für eine aktivierte Carboxylgruppe

stehen,

und



worin

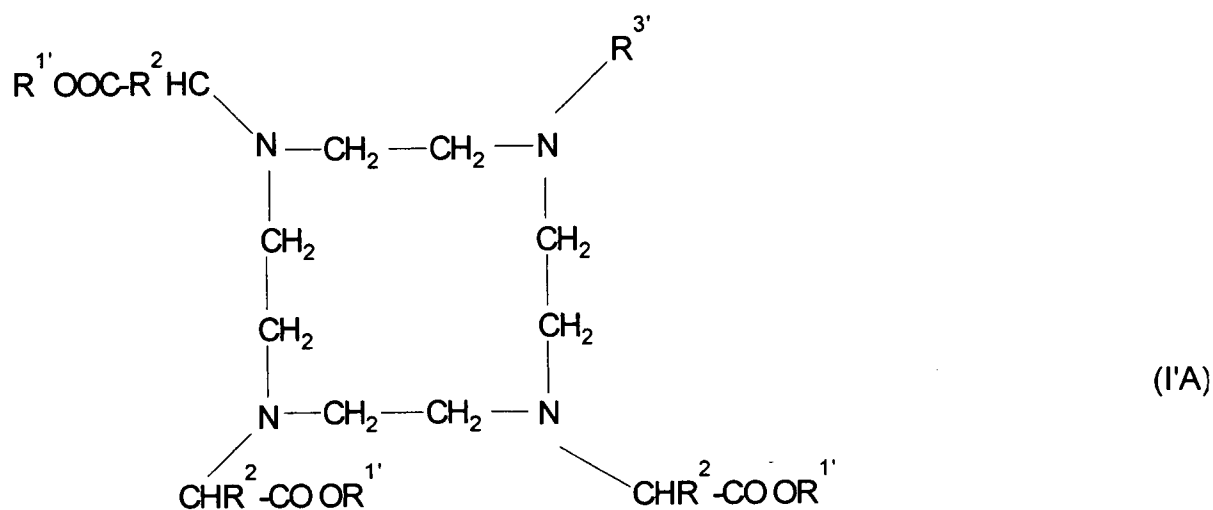
n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4 stehen und wobei die Summe aus n und m nicht größer ist als 4,

R¹ und R² unabhängig voneinander jeweils die oben genannte Bedeutung haben können,

mit der Maßgabe, dass - sofern K' für einen Komplex steht - mindestens zwei (bei zweiwertigen Metallen) bzw. drei (bei dreiwertigen Metallen) der Substituenten R¹ für ein Metallionenäquivalent der oben genannten Elemente stehen und dass gewünschtenfalls weitere Carboxylgruppen in Form ihrer Salze mit anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden vorliegen,

umsetzt, gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppen abspaltet, die so erhaltenen Kaskaden-Polymere - sofern K' für einen Komplexbildner steht - in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elements der Ordnungszahlen 20 - 29, 39, 42, 44 oder 57 - 83 umsetzt und gegebenenfalls anschließend in den so erhaltenen Kaskaden-Polymer-Komplexen noch vorhandene acide Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert und gegebenenfalls noch vorhandene freie terminale Aminogruppen gewünschtenfalls - vor oder nach der Metallkomplexierung - acyliert.

Bevorzugt sind Komplexbildner K' der folgenden allgemeinen Formel I'A:

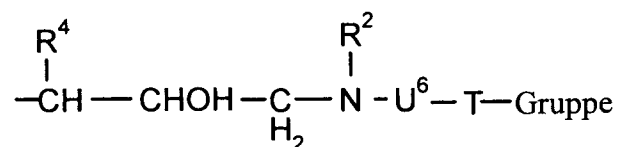


wobei

$\text{R}^{1'}$ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20 - 29, 39, 42 - 44 oder 57 - 83 oder eine Säureschutzgruppe,

R^2 für ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder einen Ethylrest, der gegebenenfalls mit 1 - 2 Hydroxy- oder 1 Carboxygruppe(n) substituiert ist,

$\text{R}^{3'}$ für eine $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -\text{CH} - \text{CO} - \text{N} - \text{U}^6 - \text{T} - \text{Gruppe} \end{array}$, oder eine



R^4 für iso-Propyl, Cyclohexyl, eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{30} -Alkylkette, die gegebenenfalls durch 1 - 10

Sauerstoffatome, 1 Phenyl-, 1 Phenylenoxygruppen unterbrochen und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 Phenylgruppe(n) substituiert ist, in besonders bevorzugten Ausführungsformen ist R⁴ ausgewählt aus iso-Propyl und Cyclohexyl,

U⁶ für eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-, 1 Harnstoff-, 1-Thioharnstoff-, 1 - 2 Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoff-Atom(e) enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₂₀-Alkylengruppe, wobei die gegebenenfalls enthaltenden Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können,

T' für eine -C*O-, -COOH-, -N=C=O- oder -N=C=S-Gruppe und

C*O für eine aktivierte Carboxylgruppe

stehen.

Sie dienen als wichtige Zwischenprodukte für die Herstellung der Kaskaden-Polymer-Komplexe der allgemeinen Formel I.

Als Beispiel für eine aktivierte Carbonylgruppe C*O in den Komplexen bzw. Komplexbildnern K' seien Anhydrid, p-Nitrophenylester, N-Hydroxysuccinimidester, Pentafluorphenylester und Säurechlorid genannt.

Die zur Einführung der Komplexbildner-Einheiten vorgenommene Addition oder Acylierung wird mit Substraten durchgeführt, die den gewünschten Substituenten K (eventuell gebunden

an eine Fluchtgruppe) enthalten, oder aus denen der gewünschte Substituent durch die Reaktion generiert wird.

Als Beispiele für Additionsreaktionen seien die Umsetzung von Isocyanaten und Isothiocyanaten genannt, wobei die Umsetzung von Isocyanaten bevorzugt in aprotischen Solventien wie z.B. THF, Dioxan, DMF, DMSO, Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, bevorzugt zwischen 0 und 50 °C, gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Pyridin, Lutidin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, durchgeführt wird. Die Umsetzung mit Isothiocyanaten wird in der Regel in Lösungsmitteln wie z.B. Wasser oder niederen Alkoholen wie z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder deren Mischungen, DMF oder Mischungen aus DMF und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, bevorzugt zwischen 0 und 50 °C, gegebenenfalls unter Zusatz einer organischen oder anorganischen Base wie z.B. Triethylamin, Pyridin, Lutidin, N-Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin oder Erdalkali-, Alkalihydroxiden wie z.B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calciumhydroxid oder deren Carbonate wie z.B. Magnesiumcarbonat, durchgeführt.

Als Beispiele für Acylierungsreaktionen seien die Umsetzung von freien Carbonsäuren nach den dem Fachmann bekannten Methoden [z.B. J.P. Greenstein, M. Winitz, Chemistry of the Amino Acids, John Wiley & Sons, N.Y. (1961), S. 943 - 945] genannt. Als vorteilhaft hat sich jedoch erwiesen, die Carbonsäuregruppe vor der Acylierungsreaktion in eine aktivierte Form wie z.B. Anhydrid, Aktivester oder Säurechlorid zu überführen [z.B. E. Gross, J. Meienhofer, The Peptides, Academic Press, N.Y. (1979), Vol. 1, S. 65 - 314; N.F. Albertson, Org. React. 12, 157 (1962)].

Im Falle der Umsetzung mit Aktivester sei auf die dem Fachmann bekannte Literatur [z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band E 5 (1985), 633] verwiesen. Sie kann unter den oben für die Anhydridreaktion angegebenen Bedingungen durchgeführt werden. Es können aber auch aprotische Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform verwendet werden.

Im Falle der Säurechlorid-Umsetzungen werden nur aprotische Lösungsmittel wie z.B. Methylenchlorid, Chloroform, Toluol oder THF bei Temperaturen zwischen -20 bis 50 °C, bevorzugt zwischen 0 bis 30 °C, verwendet. Des weiteren sei auf die dem Fachmann bekannte Literatur [z.B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, (1974), Band 15/2, S. 355 - 364] verwiesen.

Falls R¹ für eine Säureschutzgruppe steht, kommen niedere Alkyl-, Aryl- und Aralkylgruppen, beispielsweise die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Phenyl-, Benzyl-, Diphenylmethyl-, Triphenylmethyl-, bis-(p-Nitrophenyl)-methylgruppe, sowie Trialkylsilylgruppen in Frage.

Die gegebenenfalls gewünschte Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0 °C bis 50 °C oder im Fall von tert.-Butylestern mit Hilfe von Trifluoressigsäure.

Gegebenenfalls unvollständig mit Ligand oder Komplex acylierte terminale Aminogruppen können, wenn gewünscht, in Amide oder Halbamide überführt werden. Beispielhaft genannt sei die Umsetzung mit Acetanhydrid, Bernsteinsäureanhydrid oder Diglykolsäureanhydrid.

Die Einführung der gewünschten Metallionen erfolgt in der Weise, wie sie z.B. in der Deutschen Patentoffenlegungsschrift DE 34 01 052 offenbart worden ist, indem man das Metalloxid oder ein Metallsalz (beispielsweise das Nitrat, Acetat, Carbonat, Chlorid oder Sulfat) des Elements der Ordnungszahlen 20 - 29, 42, 44, 57 - 83 in Wasser und/oder einem niederen Alkohol (wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol) löst oder suspendiert und mit der Lösung oder Suspension der äquivalenten Menge des komplexbildenden Liganden umsetzt und anschließend, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome der Säuregruppen durch Kationen von anorganischen und/oder organischen Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamiden substituiert.

Die Einführung der gewünschten Metallionen kann sowohl auf der Stufe der Komplexbildner I'A oder I'B, d.h. vor der Kopplung an die Kaskaden-Polymere, als auch nach Kopplung der unmetallierten Liganden I'A oder I'B erfolgen.

Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (zum Beispiel Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von zum Beispiel Natrium, Kalium, Lithium, Magnesium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie zum Beispiel Ethanolamin, Morpholin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie zum Beispiel Lysin, Arginin und Ornithin oder von Amiden ursprünglich neutraler oder saurer Aminosäuren, wie zum Beispiel Hippursäure, Glycinacetamid.

Zur Herstellung der neutralen Komplexverbindungen kann man beispielsweise den sauren Komplexsalzen in wässriger Lösung oder Suspension so viel 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 (Methanol, Ethanol, Isopropanol und andere), niederen Ketonen (Aceton und andere), polaren Ethern (Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan und andere) 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 der 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.

Die Reinigung der so erhaltenen Kaskaden-Polymer-Komplexe erfolgt, gegebenenfalls nach Einstellung des pH-Wertes durch Zusatz einer Säure oder Base auf pH6 bis 8, bevorzugt ca. 7, vorzugsweise durch Ultrafiltration mit Membranen geeigneter Posengröße (z.B. Amicon[®]XM30, Amicon[®]YM10, Amicon[®]YM3, Amicon[®]YM1) oder Gelfiltration an z.B. geeigneten Sephadex[®]-Gelen.

Im Falle von neutralen Komplexverbindungen ist es häufig von Vorteil, die polymeren Komplexe über einen Anionenaustauscher, beispielsweise IRA 67 (OH⁻-Form) und gegebenenfalls zusätzlich über einen Kationenaustauscher, beispielsweise IRC 50 (H⁺-Form) zur Abtrennung ionischer Komponenten zu geben.

Die Herstellung der für die Kopplung an die Komplexbildner K' (bzw. auch die entsprechenden metallhaltigen Komplexe) benötigten terminale Aminogruppen tragenden Kaskaden-Polymere geht im allgemeinen aus von käuflichen bzw. nach oder analog literaturbekannten Methoden herstellbaren stickstoffhaltigen Kaskadenstartern A(H)_a. Die Einführung der Generationen X, Y, Z und W erfolgt nach literaturbekannten Methoden [z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd ed.; John Wiley & Sons, (1985), 364 - 381] durch Acylierungs- bzw. Alkylierungsreaktionen mit die gewünschten Strukturen aufweisenden geschützten Aminen, die zur Bindung an den Kaskadenkern befähigte funktionelle Gruppen wie z.B. Carbonsäuren, Isocyanate, Isothiocyanate oder aktivierte Carbonsäuren (wie z.B. Anhydride, Aktivester, Säurechloride) bzw. Halogenide (wie z.B. Chloride, Bromide, Iodide), Aziridin, Mesylate, Tosylate oder andere dem Fachmann bekannte Fluchtgruppen enthalten.

Es sei jedoch hier nochmals betont, dass die Unterscheidung zwischen Kaskadenkern A und Reproduktionseinheiten bzw. der Verbindung zum Linker L rein formal ist. Es kann synthetisch von Vorteil sein, dass man nicht den formalen Kaskadenstarter A(H)_a verwendet,

sondern die per Definition zum Kaskadenkern gehörigen Stickstoffatome erst zusammen mit der ersten Generation einführt.

Als Aminschutzgruppen seien die dem Fachmann geläufigen Benzyloxycarbonyl-, tertiär-Butoxycarbonyl-, Trifluoracetyl-, Fluorenylmethoxycarbonyl-, Benzyl- und Formyl-Gruppe [Th. W. Greene, P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Syntheses, 2nd ed, John Wiley and Sons (1991), S. 309-385] genannt. Nach Abspaltung dieser Schutzgruppen, die ebenfalls nach literaturbekannten Methoden erfolgt, kann die nächste gewünschte Generation in das Molekül eingeführt werden. Neben diesem aus jeweils zwei Reaktionsstufen (Alkylierung bzw. Acylierung und Schutzgruppenabspaltung) bestehenden Aufbau einer Generation ist auch mit ebenfalls nur zwei Reaktionsstufen die gleichzeitige Einführung von zwei, z.B. $X-[Y]_x$, oder mehrerer Generationen, z.B. $X-[Y-(Z)_y]_x$, möglich. Der Aufbau dieser Mehrgenerationen-Einheiten erfolgt durch Alkylierung bzw. Acylierung von die Strukturen der gewünschten Reproduktionseinheiten aufweisenden ungeschützten Aminen ("Reproduktionsamin") mit einem zweiten Reproduktionsamin, dessen Amingruppen in geschützter Form vorliegen.

Die als Kaskadenstarter benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel $A(H)_a$ sind käuflich zu erwerben oder nach bzw. analog literaturbekannten Methoden [z.B. Houben-Weyl, Methoden der Org. Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957), Bd. 11/1; M. Micheloni et al., Inorg. Chem. (1985), 24, 3702; T.J. Atkins et al., Org. Synth., Vol. 58 (1978), 86 - 98; The Chemistry of Heterocyclic Compounds: J.S. Bradshaw et al., Aza-Crown-Macrocycles, John Wiley & Sons, N.Y. (1993)] herstellbar.

Die Herstellung der für den Aufbau der Generationen benötigten die oben genannten funktionellen Gruppen enthaltenden Reproduktionsamine erfolgt nach bzw. analog den im experimentellen Teil beschriebenen Vorschriften bzw. nach literaturbekannten Verfahren.

Beispielhaft genannt seien:

N^{α}, N^{ϵ} -Di-Benzylloxycarbonyl-Lysin-p-nitrophenylester;

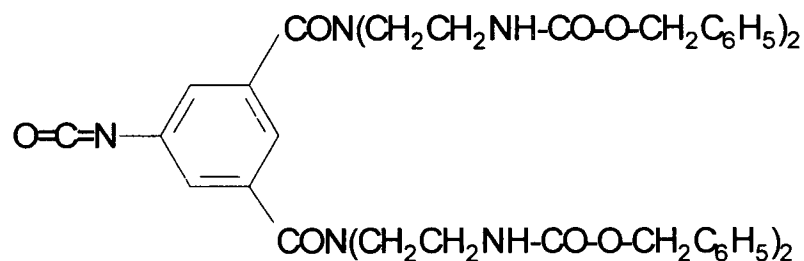
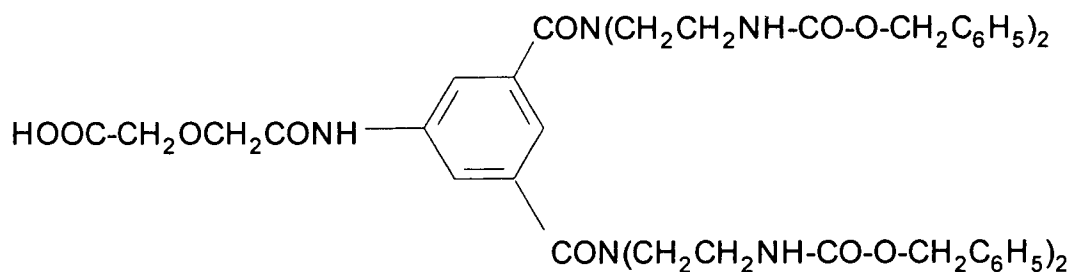
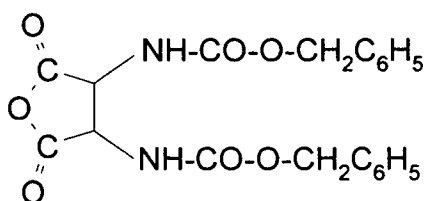
$\text{HOOC-CH}_2\text{OCH}_2\text{CO-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CO-O-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$;

$\text{HOOC-CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CO-O-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2$;

$\text{HOOC-CH}_2\text{CH}_2\text{CO-N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-COCF}_3)_2$;

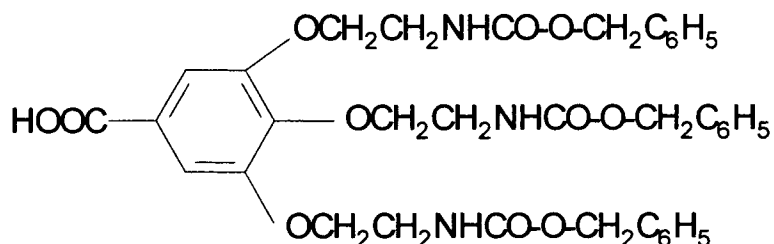
$\text{HOOC-CH}_2\text{OCH}_2\text{CONH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CO-O-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2]_2$;

$\text{O=C=N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CO-O-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)_2]_2$



N-Benzylloxycarbonyl-aziridin herzustellen nach M. Zinic et al.,
J. Chem. Soc, Perkin Trans 1, 21-26 (1993)

N-Benzylloxycarbonyl-glycin käuflich bei z.B. Bachem California



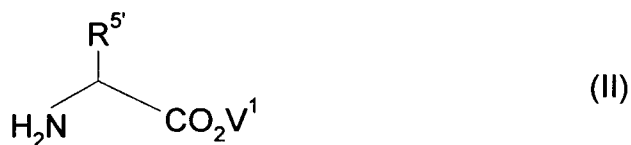
herzustellen nach C.J. Cavallito et al.,
J. Amer. Chem. Soc. 1943, 65, 2140,
indem man anstelle von Benzylchlorid von
N-CO-O-CH₂C₆H₅-(2-Bromethyl)amin
[A.R. Jacobson et al.,
J. Med. Chem. (1991), 34, 2816] ausgeht.

Die Herstellung der Komplexe und Komplexbildner der allgemeinen Formel I'A und I'B erfolgt nach bzw. analog den im experimentellen Teil beschriebenen Vorschriften bzw. nach literaturbekannten Methoden, siehe z.B. Europäische Patentanmeldungen Nr. 0 512 661, 0 430 863, 0 255 471 und 0 565 930.

So kann die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'A z.B. dadurch erfolgen, dass als Vorstufe der funktionellen Gruppe T' eine Gruppe T'' dient, entweder in der Bedeutung einer geschützten Säurefunktion, die unabhängig von den Säureschutzgruppen R^{1'} nach den oben aufgeführten Verfahren in die freie Säurefunktion überführt werden kann, oder in der Bedeutung einer geschützten Aminfunktion, die nach literaturbekannten Verfahren deblockiert [Th.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons (1991), S. 309-385] und anschließend in die Isocyanate bzw. Isothiocyanate überführt werden kann [Methoden der Org. Chemie

(Houben-Weyl), E 4, S. 742-749, 837-843, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1983)]. Solche Verbindungen sind nach bzw. analog den im experimentellen Teil beschriebenen Vorschriften durch Monoalkylierung von Cyclen mit geeigneten α -Halogen-carbonsäureamiden [in aprotischen Lösungsmitteln, wie z.B. Chloroform] herstellbar.

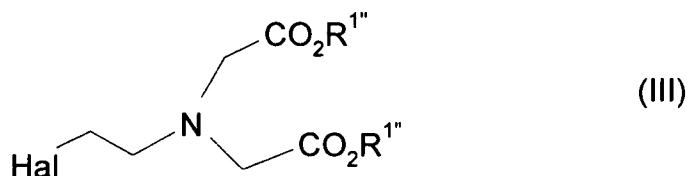
Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I'B kann beispielsweise dadurch erfolgen, dass als Vorstufe der aktivierten Carboxylgruppe-C*O- eine geschützte Säurefunktion dient, die unabhängig von den Säureschutzgruppen $R^{1'}$ nach den oben aufgeführten Verfahren in die freie Säurefunktion überführt und nach den ebenfalls oben beschriebenen literaturbekannten Verfahren aktiviert werden kann. Solche Verbindungen sind nach bzw. analog den im experimentellen Teil beschriebenen Vorschriften herstellbar oder beispielsweise dadurch, dass ein Aminosäurederivat der allgemeinen Formel II



worin

$R^{5'}$ die für R^5 angegebene Bedeutung hat, wobei gegebenenfalls in R^5 enthaltene Hydroxy- oder Carboxygruppen gegebenenfalls in geschützter Form vorliegen und

V^1 eine geradkettige oder verzweigte C1-C6-Alkylgruppe, eine Benzyl-, Trimethylsilyl-, Triisopropylsilyl-, 2,2,2-Trifluorethoxy- oder 2,2,2-Trichlorethoxygruppe, wobei V^1 verschieden von $R^{1''}$ ist, mit einem Alkylierungsagens der allgemeinen Formel III



worin

R^{1''} für eine Schutzgruppe und

Hal für ein Halogenatom wie Cl, Br oder I, bevorzugt jedoch Cl, steht,

umgesetzt wird [siehe auch M.A. Williams, H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)].

Bevorzugte Aminosäurederivate sind die Ester von natürlich vorkommenden α -Aminosäuren.

Die Reaktion von Verbindung (II) mit Verbindung (III) erfolgt bevorzugt in einer gepufferten Alkylierungsreaktion, wobei als Puffer eine wässrige Phosphat-Pufferlösung dient. Die Umsetzung erfolgt bei pH-Werten von 7-9, bevorzugt jedoch bei pH8. Die Pufferkonzentration kann zwischen 0,1 - 2,5 M liegen, bevorzugt wird jedoch eine 2 M-Phosphat-Pufferlösung verwendet. Die Temperatur der Alkylierung kann zwischen 0 und 50 °C liegen; die bevorzugte Temperatur ist Raumtemperatur.

Die Reaktion wird in einem polaren Lösungsmittel, wie z.B. Acetonitril, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan oder 1,2-Dimethoxyethan durchgeführt. Bevorzugt wird Acetonitril verwendet.

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 zum Beispiel Tromethamin), Zusätze von Komplexbildnern oder schwachen Komplexen (wie zum Beispiel Diethylentriaminpentaessigsäure oder die korrespondierenden Ca-Kaskaden-Polymer-Komplexe) oder - falls erforderlich - Elektrolyte wie zum Beispiel Natriumchlorid oder - falls erforderlich - Antioxidantien wie zum Beispiel Ascorbinsäure.

Sind für die enterale Verabreichung oder andere Zwecke Suspensionen oder Lösungen der erfindungsgemäßen Mittel in Wasser oder physiologischer Salzlösung erwünscht, werden sie mit einem oder mehreren in der Galenik üblichen Hilfsstoff(en) [zum Beispiel Methyl-

cellulose, Lactose, Mannit] und/oder Tensid(en) [zum Beispiel Lecithine, Tween[®], Myrj[®]] und/oder Aromastoff(en) zur Geschmackskorrektur [zum Beispiel ätherischen Ölen] gemischt.

Prinzipiell ist es auch möglich, die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel 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.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten vorzugsweise $1\mu\text{Mol}$ - $1,3\text{ Mol/l}$ des Komplexsalzes und werden in der Regel in Mengen von $0,0001$ - 5 mMol/kg dosiert. Sie sind zur enteralen und parenteralen Applikation bestimmt. Die erfindungsgemäßen Komplexverbindungen kommen zur Anwendung für die NMR-Diagnostik in Form ihrer Komplexe mit den Ionen ausgewählt aus den Elementen mit den Ordnungszahlen 21 - 29, 39, 42, 44 und 57 - 83.

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

Die erfindungsgemäßen Mittel weisen eine deutlich höhere Konzentration im Blut zu relevanten Bildgebungszeitpunkten auf als die Verbindungen aus dem Stand der Technik beschrieben z.B. in dem Europäischen Patent EP 0 836 485.

Die gute Wasserlöslichkeit und geringe Osmolalität der erfindungsgemäßen Mittel erlaubt es, hochkonzentrierte Lösungen herzustellen, damit die Volumenbelastung des Kreislaufs in vertretbaren Grenzen zu halten und die Verdünnung durch die Körperflüssigkeit auszugleichen, das heißt NMR-Diagnostika müssen 100- bis 1000fach besser wasserlöslich sein als für die NMR-Spektroskopie. 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 kovalent gebundenen - an sich giftigen - Ionen innerhalb der Zeit, in der die neuen Kontrastmittel vollständig wieder ausgeschieden werden, nur äußerst langsam erfolgt.

Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Mittel für die Anwendung als NMR-Diagnostika in Mengen von 0,0001 - 5 mMol/kg, vorzugsweise 0,005 - 0,5 mMol/kg, dosiert. Details der Anwendung werden zum Beispiel in H.-J. Weinmann et al., Am. J. of Roentgenology 142, 619 (1984) diskutiert.

Besonders niedrige Dosierungen (unter 1 mg/kg Körpergewicht) von organspezifischen NMR-Diagnostika sind zum Beispiel zum Nachweis von Tumoren und von Herzinfarkt einsetzbar.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich durch eine hohe Blutkonzentration besonders zu bestimmten Zeitpunkten aus. Dies ist von Vorteil bei der Wahl von geeigneten Bildgebungszeitpunkten und erlaubt ein günstigeres Signal-zu-Hintergrund-Verhältnis besonders zu frühen und mittleren Bildgebungszeitpunkten im Vergleich zu Verbindungen wie sie in dem Europäischen Patent EP 0 836 485 beschrieben sind.

Besonders eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen für den Einsatz als Coronar-Angiographie-Kontrastmittel und die Anwendung in der NMR-Diagnostik mittels höherer

Magnetfelder wie z.B 1.5 oder 3 Tesla, wie sie von modernen NMR-Geräten angeboten werden.

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind überraschenderweise auch zur Differenzierung von malignen und benignen Tumoren in Bereichen ohne Blut-Hirn-Schranke geeignet.

Sie zeichnen sich auch dadurch aus, dass sie vollständig aus dem Körper eliminiert werden und somit gut verträglich sind.

Insgesamt ist es gelungen, neue Komplexbildner, Metallkomplexe und Metallkomplexsalze zu synthetisieren, die neue Möglichkeiten in der diagnostischen Medizin erschließen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstands:

Beispiel 1

a) 2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-ol

23.0 g (92.7 mmol) 4-Iodo-2,5-Dimethyl-phenol (Alfa Chemicals Ltd.) werden in 175 mL Tetrahydrofuran (THF) unter Feuchtigkeitsausschluß gelöst. Anschließend werden 5.36 g (4.64 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und das Gemisch auf 65°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden innerhalb von 30 min 186 mL (186 mmol) 1 M Mesitylenmagnesiumbromid in THF zugetropft, 1 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur (RT) nachgerührt.

Die Suspension wird abgesaugt, mit THF nachgewaschen und die Lösung zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird zwischen Diethylether und 1M HCl aufgenommen, die

Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Gradient Hexan/Ethylacetat 98/2–80/20). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 19.3 g (86.7% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 84.96 H 8.39

gef.: C 85.17 H 8.21

b) (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure tert-butylester

19.3 g (80.3 mmol) des im Beispiel 1a beschriebenen Phenols werden in Dimethylformamid (DMF) gelöst und mit 22.2 g (160.6 mmol) fein gemahlenem Kaliumcarbonat versetzt. Anschließend werden bei RT 17.21 g (88.23 mmol) Bromessigsäure tert-butylester zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wird von den Salzen abfiltriert und die Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst und die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt.

Ausbeute: 25.4 g (89.2% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 77.93 H 8.53

gef.: C 77.68 H 8.74

c) (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure

25 g (70.5 mmol) des im vorstehenden Beispiels 1b beschriebenen Esters werden in 500 mL Methanol gelöst und mit einer Lösung aus 28.2 g (705 mmol) NaOH-Plätzchen in 250

mL Wasser versetzt und 5h unter Rückfluss erhitzt. Es wird über Nacht bei RT nachgerührt, anschließend das Methanol eingedampft und der wässrige Rückstand mit Salzsäure auf pH 5 gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Ausbeute: 6.2 g (quantitativ)

Elementaranalyse:

ber.: C 76.48 H 7.43

gef.: C 76.14 H 7.20

d) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy)-ethoxy)-propionsäure t-butyl ester

1,00 g (2 mmol) Amino-dPEG8TM-t-butylester (Quanta Biodesign, Ltd.) werden in 40 mL DMF gelöst, mit 0.72 g (2.4 mmol) (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (Beispiel 1c) versetzt und nach Zugabe von 0.78 g (6 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 0.91 g (2.4 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-tetramethyluronium hexafluorophosphat (HBTU) versetzt, über Nacht bei RT gerührt und eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 18:2).

Ausbeute: 1.5 g (96.4% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 64.84 H 8.68 N 1.80

gef.: C 64.67 H 8.73 N 1.69

- e) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-propionsäure

1.48 g (1.9 mmol) des im Beispiel 1d beschriebenen tert-Butylesters werden in 60 mL (4 mmol) 66.67 mM Chlorwasserstoff in Diethylether gelöst, über Nacht bei RT gerührt, eingengt und mehrfach mit Diethylether nachdestilliert. Der Rückstand wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.4 g (quantitativ)

- f) Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin

7.0 g (7.5 mmol) des in Beispiel 1c der EP 0836485 beschriebenen N_{α},N_{ϵ} -Bis(N,N'-dibenzyl-oxycarbonyl-lysyl)-lysins ("Tri-Lysin"), 1.2 g (7.5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 2.4 g (7.5 mmol) 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborat (TBTU; Peboc Limited, UK) werden in DMF gelöst und 15 Minuten gerührt. Diese Lösung wird anschließend mit 5.16 mL (30 mmol) N-Ethyldiisopropylamin und mit 386 mg (3.75 mmol) Diethylentriamin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethylacetat/Ethanol (2:1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 5.8 g (79.5%)

Elementaranalyse:

ber.: C 64.21 H 6.89 N 10.80

gef.: C 64.02 H 7.00 N 10.56

- g) Carbonsäureamid aus 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylaminol-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-propionsäure und Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin

681 mg (0.35 mmol) Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin (Beispiel 1f) werden in 10 mL DMF gelöst und mit 253 mg (0.35 mmol) der in Beispiel 1e beschriebenen 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylaminol-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-propionsäure versetzt. Nach Zugabe von 0.48 mL (2.8 mmol) N,N-Ethyl-diisopropylamin und 208 mg (0.4 mmol) Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat (PyBOP) wird 2 Tage bei RT gerührt, eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 0.74 g (79.8%)

Elementaranalyse:

ber.: C 64.38 H 7.23 N 8.46

gef.: C 64.13 H 6.88 N 8.56

- h) 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylaminol-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-propionsäure bis-{2-[2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amid

0.66 g (0.25 mmol) des in Beispiel 1g beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 50 mL Methanol gelöst, mit 0.5 mL 2N Salzsäure versetzt, unter Stickstoff mit 0.2 g Palladiumkatalysator (10% Pd/C) versetzt und 20 h unter Wasserstoff gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat eingeeengt, der noch basische Rückstand in Wasser gelöst,

mit verdünnter Salzsäure auf pH 7 gestellt, eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.41 g (88% d. Th.)

- i) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octaamin 1h

3.02 g (4.8 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 0.56 g (4.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 25 mL Dimethylsulfoxid (DMSO) unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 1.0 g (4.8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activer-Lösung gibt man eine Mischung aus 374 mg (0.2 mmol) des in Beispiel 1h beschriebenen Octaamin-hydrochlorids und 0.97 g (9.6 mmol) Triethylamin in 50 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0.74 g (55 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 4.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 42.70 H 5.70 Gd 19.44 N 12.12

gef.: C 42.43 H 5.88 Gd 19.07 N 12.30

Beispiel 2

- a) 5-[3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-propionylamino]-isophthalsäure dimethylester

1.37 g (1.9 mmol) der in Beispiel 1e beschriebenen 3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-propionsäure werden in 40 mL THF gelöst und mit 0.48 g (2.28 mmol) 5-Aminoisophthalsäure dimethylester (Aldrich) versetzt. Nach Zugabe von 1.63 mL (9.5 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 1.19 g (2.28 mmol) PyBOP wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand zunächst mit Diethylether und anschließend mit Dichlormethan/Methanol (19:1) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.0 g (57.6% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 63.14 H 7.51 N 3.07

gef.: C 62.94 H 7.66 N 3.21

- b) 5-[3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-ethoxy)-propionylamino]-isophthalsäure

0.91 g (1 mmol) des im vorstehenden Beispiel 2a beschriebenen Dimethylesters werden in 30 mL THF gelöst, mit 10 mL (20 mmol) 2N Natronlauge versetzt und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser verdünnt und durch Zugabe von AMBERLITE®-Ionenaustauscher IR 120 (H⁺) auf pH 7 gestellt, vom Austauscher filtriert und aus dem Filtrat das restliche THF abdestilliert. Die resultierende wässrige Lösung wird eingefroren und

gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.8 g

c) Isophthalsäure-bisamid aus 5-[3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-propionylamino]-isophthalsäure und Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin

3.89 g (2 mmol) des in Beispiel 1f beschriebenen geschützten Dendrimer-amins werden in 60 mL DMF gelöst und mit 0.80 g (0.9 mmol) der im Beispiel 2b beschriebenen Disäure versetzt. Nach Zugabe von 1.29 g (10 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 1.04 g (2 mmol) PyBOP wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol (18:2) an Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 1.45 g (34% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 64.37 H 6.93 N 9.46

gef.: C 64.22 H 7.03 N 9.59

d) 5-[3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-propionylamino]-isophthalsäure bis-<N,N-Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}->amid

1.4 g (0.3 mmol) des in Beispiel 2c beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 15 mL Eisessig gelöst, mit 15 mL 33% HBr in Eisessig versetzt, 1 h bei RT gerührt und die entstandene Suspension mit 250 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethyl-

ether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über 75 mL AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.7 g (90% d. Th.)

- e) Hexadeka-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Hexadekaamin 5-[3-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-propionylamino]-isophthalsäure bis-<N,N-Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}->amid

7.55 g (12 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 1.40 g (12 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 60 mL DMSO unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 2.50 g (12 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activester-Lösung gibt man eine Mischung aus 0.65 g (0.25 mmol) des in Beispiel 2d beschriebenen Hexadekaamins und 2.43 g (24 mmol) Triethylamin in 60 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C und 3 d bei RT wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 3 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0.62 g (20 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 3.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 41.72 H 5.52 Gd 20.32 N 12.67

gef.: C 41.40 H 5.37 Gd 19.89 N 12.81

Beispiel 3

a) Carbonsäureamid aus (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure und Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin

1.95 g (1 mmol) Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin (Beispiel 1f) werden in 30 mL DMF gelöst und mit 298 mg (1 mmol) der in Beispiel 1c beschriebenen (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure versetzt. Nach Zugabe von 1.29 g (10 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 676 mg (1.3 mmol) PyBOP wird 2 Tage bei RT gerührt, eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 2.20 g (98.8%)

Elementaranalyse:

ber.: C 66.38 H 6.93 N 9.44

gef.: C 66.17 H 6.81 N 9.65

b) 2,6-Diamino-hexansäure [5-(2-{2-[2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-[2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetyl]-amino)-ethyl-carbamoyl]-5-(2,6-diamino-hexanoylamino)-pentyl]-amid

4.23 g (1.9 mmol) des in Beispiel 3a beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 50 mL Eisessig gelöst, mit 50 mL 33% HBr in Eisessig versetzt, 1 h bei RT gerührt und die

entstandene Suspension mit 1000 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über 75 mL AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1,65 g (75.4 % d. Th.)

- c) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octa-amin 3b

11.32 g (18 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 2.10 g (18 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 mL DMSO unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 3.71 g (18 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activester-Lösung gibt man eine Mischung aus 865 mg (0.75 mmol) des in Beispiel 3b beschriebenen Octaamins und 4.99 mL (36 mmol) Triethylamin in 100 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 1.6 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 2 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 2.66 g (55 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 41.92 H 5.48 Gd 20.81 N 12.74

gef.: C 41.88 H 5.31 Gd 20.22 N 12.49

Beispiel 4

a) 11-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-undecansäure methylester

4.48 g (15 mmol) (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (Beispiel 1c) und 3.78 g (15 mmol) 11-Aminoundecansäuremethylester-hydrochlorid (Chem. Ber. **94**, 2470-2477 (1961)) werden in 125 mL DMF aufgenommen, mit 6.47 mL (37.8 mmol) N,N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und nach Zugabe von 6.26 g (16.5 mmol) HBTU über Nacht bei RT gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 19:1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 7 g (94.1% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 75.11 H 9.15 N 2.83

gef.: C 75.24 H 9.02 N 2.77

b) 11-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-undecansäure

6.94 g (14 mmol) des im Beispiel 4a beschriebenen Methylesters werden in 100 mL THF gelöst, mit 35 mL 2N NaOH versetzt und 20 h bei RT gerührt. Anschließend wird THF abdestilliert, die Restlösung mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat versetzt und mehrfach mit 2N Salzsäure und abschließend mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 18:2). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 5.1 g (75.6% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 74.81 H 9.00 N 2.91

gef.: C 74.63 H 9.07 N 2.86

- c) Carbonsäureamid aus 11-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-undecansäure und Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin

3.89 g (2 mmol) Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin (Beispiel 1f) werden in 60 mL DMF gelöst und mit 0.96 g (2 mmol) 11-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-undecansäure (Beispiel 4b) versetzt. Nach Zugabe von 1.29 g (10 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 1.09 g (2.1 mmol) PyBOP wird 2 Tage bei RT gerührt und anschließend eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Isolute[®]HM-N adsorbiert und an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 18:2). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 4.40 g (91.3%)

Elementaranalyse:

ber.: C 66.81 H 7.28 N 9.30

gef.: C 66.95 H 7.42 N 9.12

- d) 11-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-undecansäure bis-{2-[2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amid

2.05 g (0.85 mmol) des in Beispiel 4c beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 25 mL Eisessig gelöst, mit 25 mL 33% HBr in Eisessig versetzt, 1 h bei RT gerührt und die entstandene Suspension mit 500 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über 50 mL

AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.7 g (61.7 % d. Th.)

- e) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octaamin 4d

7.55 g (12 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 1.4 g (12 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 70 mL DMSO unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 2.47 g (12 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activer-Lösung gibt man eine Mischung aus 0.67 g (0.5 mmol) des in Beispiel 4d beschriebenen Octaamins und 3.33 mL (24 mmol) Triethylamin in 70 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 1.4 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 2 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 2.22 g (65.8 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 42.80 H 5.66 Gd 20.19 N 12.59

gef.: C 42.88 H 5.48 Gd 19.82 N 12.74

Beispiel 5

- a) [2-(Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-carbamoyl)-ethyl]-carbaminsäure 9H-fluoren-9-yl methyl ester

Kurzbezeichnung: Fmoc-beta-Ala-N[en₂Lys₆Z₈])₂

1.95 g (1 mmol) Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin (Beispiel 1f) werden in der Wärme in 30 mL DMF gelöst. Nach Erkalten auf Raumtemperatur wird diese Lösung zu einer Lösung von 311 mg (1 mmol) Fmoc-beta-alanin (Fluka Chemie), 206 mg (1 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 320 mg (2 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol in 15 mL DMF gegeben. Nach Rühren über Nacht bei RT wird mit Diethylether auf 500 mL Volumen aufgefüllt und 5 Stunden gerührt. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und bei 30 °C im Vakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 18:2). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 2.15 g (96% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 65.46 H 6.66 N 10.01

gef.: C 65.28 H 6.77 N 9.92

- b) 2,6- Bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexansäure [5-[2-((3-amino-propionyl)-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amino)-ethylcarbamoyl]-5-(2,6-bis(benzyloxycarbonylamino-hexanoylamino)-pentyl]-amid

Kurzbezeichnung: beta-Ala-N[en₂Lys₆Z₈])₂

1.90 g (0.85 mmol) der im voranstehenden Beispiel beschriebenen Fmoc-Verbindung werden in 200 mL Methanol suspendiert, mit 42,5 mL Piperidin versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die ungelöste Substanz wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen, mit

Diethylether nachgewaschen und bei 30 °C im Vakuum getrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1,3 g (75,9 % d. Th.)

c) 5-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-isophthalsäure dimethyl ester

7.46 g (25 mmol) (2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-essigsäure (Beispiel 1c) werden in 125 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.5 mL DMF versetzt. Zu dieser Lösung werden 3.49 g (2,38 mL, 27.5 mmol) Oxalylchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung zunächst 90 Minuten am Rückfluss gerührt, dann auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 5.23 g (25 mmol) 5-Amino-isophthalsäure dimethylester und 5.57 g (55 mmol) Triethylamin in 200 mL Dichlormethan zugegeben. Es wird 2 h im Eis und über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wird nacheinander mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 2N Salzsäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel adsorbiert und mit Diisopropylether/Diethylether (4:1) chromatographiert.

Ausbeute: 8.7 g (71.1 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 71.15 H 6.38 N 2.86

gef.: C 70.83 H 6.24 N 2.91

d) 5-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-isophthalsäure

7.34 g (15 mmol) des in Beispiel 5c beschriebenen Dimethylesters werden in 100 mL THF gelöst, mit 30 mL (60 mmol) 2N Natronlauge versetzt, 5 h bei RT gerührt und anschließend mit 2N Salzsäure auf pH 7 gestellt. Das THF wird im Vakuum eingengt und die verbleibende wässrige Lösung mit Essigester versetzt. Die organische Phase wird mit 2N

Salzsäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird in 250 mL Diisopropylether suspendiert, über Nacht gerührt, die Substanz wird abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 5.1 g (73.7% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 70.27 H 5.90 N 3.03

gef.: C 70.32 H 5.88 N 3.16

e) N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethyl]-5-[2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetyl-amino]-isophthalsäure-bisamid

(Me₅biphenylbiphenyl-CO-NHC₆H₃(CONH-PEG8-COOtBu)₂

0.46 g (1 mmol) der in Beispiel 5d beschriebenen Disäure werden mit 1.00 g (2 mmol) Amino-dPEG8-tert-butylester (QUANTA Biodesign, Powell, OH, USA, Produkt-Nr. 10271) in 20 mL THF gelöst, mit 1.02 mL (2.1 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 0.80 g (2.1 mmol) HBTU versetzt und über Nacht gerührt und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 19:1).

Ausbeute: 1.2 g (84.5% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 61.71 H 8.30 N 2.96

gef.: C 61.44 H 8.38 N 3.06

- f) N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethyl]-5-[2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-isophthalsäure-bisamid
 (Me₅biphenylbiphenyl-CO-NHC₆H₃(CONH-PEG8-COOH)₂

1.14 g (0.8 mmol) des in Beispiel 5e beschriebenen Bis-tert-Butylester werden in 60 mL HCl/Diethylether (4,5 M) gelöst, mit 20 mL THF versetzt und über Nacht bei RT gerührt, eingeengt mehrfach mit Diethylether und THF nachdestilliert. Der Rückstand wird mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep[®] RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute : 0.27 g

- g) Bisamid aus Disäure 5f und beta-Alanyl-Z8-Dendrimer 5b



0.26 g (0.2 mmol) der in Beispiel 5f beschriebenen Disäure und 1.01 g (0.5 mmol) des in Beispiel 5b beschriebenen Amins werden in 50 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 0.41 g (3.2 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 0.26 g (0.5 mmol) PyBOP wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, über Nacht ausgerührt und die ungelöste Substanz abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.10 g

- h) Entschütztes 16-Amin aus dem vollgeschützten Benzyloxycarbonyl-dendrimer 5h
(Me₅biphenylbiphenyl-CO-NHC₆H₃(CONH-PEG8-CO-beta-Ala-N[en₂Lys₆H₈]))₂

1.06 g (0.2 mmol) des in Beispiel 5g beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 15 mL Eisessig gelöst, mit 15 mL 33% HBr in Eisessig versetzt, 1 h bei RT gerührt und die entstandene Suspension mit 250 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über ca. 40 mL AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0,65 g

- i) Hexadeka-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Hexadekaamin 5h



6.04 g (9.6 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 1.12 g (9.6 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 50 mL DMSO unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 2.0 g (9.6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so in situ hergestellten Hydroxysuccinimid-activer-Lösung gibt man eine Mischung aus 631 mg (0.2 mmol) des in Beispiel 5h beschriebenen Hexadekaamins und 1.94 g (19.2 mmol) Triethylamin in 50 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C und 3 d bei RT wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 3 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM

1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Wasser/Acetonitril-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0.6 g (23 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 42.21 H 5.64 Gd 19.43 N 12.44

gef.: C 41.99 H 5.84 Gd 19.04 N 12.86

Beispiel 6

a) 5-[(Biphenyl-4-carbonyl)-amino]-isophthalsäure dimethyl ester

10.36 g (47.8 mmol) 4-Biphenylcarbonylchlorid (Aldrich) werden in 300 mL Dichlormethan gelöst und mit 10.0 g (47.8 mmol) 5-Aminoisophthalsäure dimethylester und 8.71 mL (50 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei RT gerührt und anschließend mehrfach mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, verdünnter Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 15.1 g (81.1 % d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 70.94 H 4.92 N 3.60

gef.: C 70.72 H 5.05 N 3.72

b) 5-[(Biphenyl-4-carbonyl)-amino]-isophthalsäure

5.84 g (15 mmol) des in Beispiel 6a beschriebenen Dimethylesters werden in 100 mL THF gelöst, mit 30 mL (60 mmol) 2N Natronlauge versetzt, 5 h bei RT gerührt und anschließend

mit 2N Salzsäure auf pH 7 gestellt. Das THF wird im Vakuum eingengt und die verbleibende wässrige Lösung mit Essigester versetzt. Die organische Phase wird mit 2N Salzsäure und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird in 250 mL Diisopropylether suspendiert, über Nacht gerührt, die Substanz wird abgesaugt, mit Diisopropylether gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.8 g (70.7% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 69.80 H 4.18 N 3.88

gef.: C 69.78 H 4.29 N 3.71

c) N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-tert-Butoxycarbonyl-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethyl]-5-[(Biphenyl-4-carbonyl)-amino]-isophthalsäure-bisamid

(Biphenyl-CO-NHC₆H₃(CONH-PEG8-COOtBu)₂

361 mg (1 mmol) der in Beispiel 6b beschriebenen Disäure werden mit 1.00 g (2 mmol) Amino-dPEG8-tert-butylester (QUANTA Biodesign, Powell, OH, USA, Produkt-Nr. 10271) in 20 mL THF gelöst, mit 1.02 mL (2.1 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 0.80 g (2.1 mmol) HBTU versetzt und über Nacht gerührt und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 9:1).

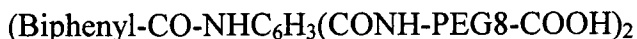
Ausbeute: 1.15 g (87.0% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 60.94 H 8.01 N 3.18

gef.: C 60.69 H 7.88 N 3.29

- d) N,N'-Bis{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-Carboxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethyl]-5-[(Biphenyl-4-carbonyl)-amino]-isophthalsäure-bisamid



1.06 g (0.8 mmol) des in Beispiel 6c beschriebenen Bis-tert-Butylesters werden in 60 mL HCl/Diethylether (4,5 M) gelöst, mit 20 mL THF versetzt und über Nacht bei RT gerührt, eingeengt mehrfach mit Diethylether und THF nachdestilliert. Der Rückstand wird mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute : 0.32 g

- e) Bisamid aus Disäure 6d und Z8-Dendrimer 1f



0.24 g (0.2 mmol) der in Beispiel 6d beschriebenen Disäure und 0.97 g (0.5 mmol) des in Beispiel 1f beschriebenen Amins werden in 50 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 0.41 g (3.2 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 0.26 g (0.5 mmol) PyBOP wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Dichlormethan aufgenommen, über Nacht ausgerührt und die ungelöste Substanz abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute : 0.99 g

- f) Entschütztes 16-Amin aus dem vollgeschützten Benzyloxycarbonyl-dendrimer 6e
(Biphenyl-CO-NHC₆H₃(CONH-PEG8-CO-N[en₂Lys₆H₈]))₂

1.01 g (0.2 mmol) des in Beispiel 6e beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 15 mL Eisessig gelöst, mit 15 mL 33% HBr in Eisessig versetzt, 1 h bei RT gerührt und die entstandene Suspension mit 250 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über ca. 40 mL AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0,58 g

- g) Hexadeka-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Hexadekaamin 6f



6.04 g (9.6 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 1.12 g (9.6 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 50 mL DMSO unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 2.0 g (9.6 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so in situ hergestellten Hydroxysuccinimid-activer-Lösung gibt man eine Mischung aus 583 mg (0.2 mmol) des in Beispiel 6f beschriebenen Hexadekaamins und 1.94 g (19.2 mmol) Triethylamin in 50 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C und 3 d bei RT wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 3 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM

1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Wasser/Acetonitril-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0.70 g (25 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 10.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 41.88 H 5.58 Gd 19.80 N 12.46

gef.: C 41.43 H 5.77 Gd 19.21 N 12.72

Beispiel 7

a) 12-[tert-Butoxy-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-phosphoryloxy]-dodecansäure methylester

1.05 g (4.36 mmol) des in Beispiel 1a beschriebenen 2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-ol werden in 10 mL Acetonitril und mit 1.72 g (5.66 mmol) Tetra-isopropylphosphordiamidit tert-Butylester (Aldrich) und 0.97 g (5.66 mmol) Diisopropylammonium tetrazolid (Chem-Impex International, Inc.) unter Stickstoff 5h bei RT gerührt. Die Suspension wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 20 mL Diethylether ausgerührt, vom Unlöslichen abfiltriert und die Lösung eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird sofort an Kieselgel chromatographiert (Hexan/Ethylacetat 9:1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

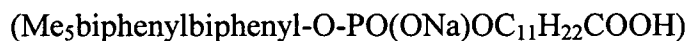
Ausbeute: 1.16 g.

Das so hergestellte Phosphoramidit wird mit 0.50 g (2.17 mmol) 12-Hydroxy-dodecansäure methylester in getrockneten Glasgeräten in 15 mL Dichlormethan gelöst, bei 0°C mit 3 g 4 Å Molsieb und 8.6 mL einer 3%igen Lösung von Tetrazol in Acetonitril versetzt und 1 h bei 0°C und 3 h bei RT gerührt. Anschließend gibt man 0.72 mL 80%iges t-Butylhydroperoxid zu und rührt über Nacht bei RT. Es wird abfiltriert und die Lösung eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Diethylether/Dichlormethan 1:1) und die

das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Das erhaltene farblose Produkt wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.05 g.

- b) 12-[Hydroxy-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-phosphoryloxy]-dodecansäure, Natriumsalz



0.33 g (0.62 mmol) des in Beispiel 7a beschriebenen Esters werden in 30 mL Methanol gelöst und mit 5 mL (10 mmol) 2N Natronlauge versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 7 gestellt und die Lösung zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst, die organische Phase mit Zitronensäurelösung gewaschen, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 250 mg (74.5% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.: C 64.43 H 7.83 Na 4.25 P 5.73

gef.: C 64.31 H 8.04 Na 2.80 P 5.82

- c) Carbonsäureamid aus 12-[Hydroxy-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-phosphoryloxy]-dodecansäure, Natriumsalz und Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin



3.6 g (1.85 mmol) Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-amin (Beispiel 1f) werden in 50 mL DMF gelöst und mit 0.96 g (1.85 mmol) des in Beispiel 7b beschriebenen Dodecansäurederivats versetzt. Nach Zugabe von 1.0 mL (5.84 mmol) N,N-Ethyl-diisopropylamin und 0.96 g (1.84 mmol) PyBOP wird 2

Tage bei RT gerührt, eingengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Ausbeute: 3.04 g (67.1%)

Elementaranalyse:

ber.:	C 64.73	H 7.07	N 8.51	Na 0.93	P 1.26
gef.:	C 65.00	H 7.20	N 8.68	Na 0.68	P 1.09

d) Phosphorsäure 11-(bis-{2-[(S)-2,6-bis-((S)-2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-carbamoyl)-undecyl ester 2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yl ester
(Me₅biphenylbiphenyl-O-PO₃C₁₁H₂₂CO N[en₂Lys₆H₈])₂)

3.0 g (1.23 mmol) des in Beispiel 7c beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 300 mL Methanol gelöst, mit 0.5 mL konz. Salzsäure versetzt, unter Stickstoff mit 1.5 g Palladiumkatalysator (10% Pd/C) versetzt und 20 h unter Wasserstoff gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat eingengt, der noch basische Rückstand in Wasser gelöst, mit verdünnter Salzsäure auf pH 7 gestellt, eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 2.0 g

e) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octamin 7d

3.02 g (4.8 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 0.56 g (4.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 25 mL Dimethylsulfoxid (DMSO) unter

Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 1.0 g (4.8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activester-Lösung gibt man eine Mischung aus 325 mg (0.2 mmol) des in Beispiel 7d beschriebenen Octaamin-hydrochlorids und 0.97 g (9.6 mmol) Triethylamin in 50 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 132 mg (10 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 42.21	H 5.59	Gd 20.00	N 12.25	Na 0.37	P 0.49
gef.:	C 42.09	H 5.68	Gd 19.46	N 12.41	Na 0.41	P 0.30

Beispiel 8

a) N-(4-Iodo-phenyl)-2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetamide
(Me₅biphenyl-NH-C₆H₄-I)

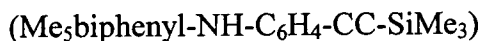
11.94 g (40 mmol) der in Beispiel 1c beschriebenen Säure und 8.76 g (40 mmol) 4-Iodanilin (Aldrich) werden in 400 mL DMF gelöst, mit 15.51 g (120 mmol) N,N-Ethyl-diisopropylamin und 22.90 g (44 mmol) PyBOP versetzt, 2 Tage bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Gradient Hexan/Ethylacetat 98/2–80/20). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 14.7 g (73.6% d. Th.)

Elementaranalyse:

ber.:	C 60.13	H 5.25	I 25.41	N 2.80
gef.:	C 59.97	H 5.36	I 24.88	N 2.67

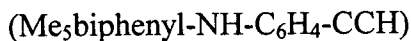
b) 2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-N-(4-trimethylsilanylethynyl-phenyl)-acetamide



3 g (6 mmol) der im Beispiel 8a beschriebenen Iodverbindung werden in 30 mL Diethylamin aufgenommen, mit Stickstoff gespült und mit 1.13 mL (8 mmol) Trimethylsilyl-acetylen (Fluka) versetzt. Nach Zugabe von 84 mg (0.12 mmol) Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 11 mg (0.06 mmol) Kupfer(I)-iodid wird über Nacht bei RT gerührt, eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Gradient Hexan/Ethylacetat 98/2–80/20). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 2.15 g.

c) N-(4-Ethynyl-phenyl)-2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetamide



1.41 g (3 mmol) der in Beispiel 8b beschriebenen Trimethylsilylverbindung werden in 60 mL Methanol suspendiert, mit 4.5 mL (4,5 mmol) 1N wässrige Kalilauge versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Gradient Dichlormethan/Ethylacetat 98/2–80/20). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

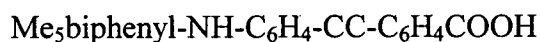
Ausbeute: 0.95 g (79.7% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.: C 81.58 H 6.85 N 3.52

gef.: C 81.31 H 6.98 N 3.30

d) 4-{4-[2-(2,5,2',4',6'-Pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-phenylethynyl}-benzoesäure



358 mg (0.9 mmol) der in Beispiel 8c beschriebenen Acetylenverbindung werden mit 223 mg (0.9 mmol) 4-Iodbenzoesäure in 9 mL Diethylamin aufgenommen, unter Stickstoff mit 15 mg Bis(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid und 3 mg Kupfer-(I)-iodid bei RT versetzt. Die entstandene Suspension wird nach 90 min mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und nach insgesamt 2.5 h eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und wässriger Zitronensäurelösung verteilt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Gradient Dichlormethan/Methanol). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 370 mg (79.4% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.: C 78.89 H 6.04 N 2.71

gef.: C 78.60 H 6.21 N 2.88

- e) N,N-Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-bis(benzyloxycarbonyl)amino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-4-{4-[2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-phenylethynyl}-benzamide



311 mg (0.6 mmol) der in Beispiel 8d beschriebenen Säure werden in 15 mL DMF aufgenommen und mit 1.17 g (0.6 mmol) der in Beispiel 1f beschriebenen Z8-Verbindung versetzt. Nach Zugabe von 0.51 mL (3 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 0.34 g (0.66 mmol) PyBOP wird das Gemisch 15 min bei 120°C in der Mikrowelle umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Gradient Dichlormethan/Methanol). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

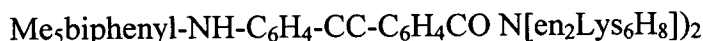
Ausbeute: 1.05 g (71.6% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.: C 67.80 H 6.68 N 9.17

gef.: C 67.53 H 6.77 N 9.34

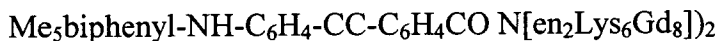
- f) N,N-Bis-{2-[2,6-bis-(2,6-diamino-hexanoylamino)-hexanoylamino]-ethyl}-4-{4-[2-(2,5,2',4',6'-pentamethyl-biphenyl-4-yloxy)-acetylamino]-phenylethynyl}-benzamide



0.49 g (0.2 mmol) der in Beispiel 8e beschriebenen Z8-Verbindung werden in 10 mL Eisessig gelöst, mit 10 mL 33% HBr in Eisessig versetzt, 1 h bei RT gerührt und mit Diethylether auf 200 mL aufgefüllt. Es wird 2 h gerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.41 g

- g) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octaamin 9f



3.02 g (4.8 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 0.56 g (4.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 25 mL Dimethylsulfoxid (DMSO) unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 1.0 g (4.8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activer-Lösung gibt man eine Mischung aus 0.2 mmol des in Beispiel 8f beschriebenen Octaamin-hydrobromids und 0.97 g (9.6 mmol) Triethylamin in 60 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON® YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0.55 g (41.0 % d. Th.)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 43.32 H 5.44 Gd 20.08 N 12.52

gef.: C 42.96 H 5.68 Gd 19.57 N 12.21

Beispiel 9**a) Cyclohexyl-hydroxyacetyl-glycinbenzylester**

50 g (148 mmol) Glycinbenzylester-toluol-4-sulfonat (Aldrich) werden zwischen 500 mL Ethylacetat und 250 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 16.7 g leicht gelbliches Öl.

Dann werden 13.32 g (84.2 mmol) Cyclohexyl-hydroxyessigsäure (Journal of the American Chemical Society **103**, 1566 (1981)) in 100 mL DMF gelöst, mit Hydroxybenzotriazol versetzt und dann 16.7 g (101 mmol) des freigesetzte Glycinbenzylesters hinzugegeben. Nach 30 min bei 0°C wird eine Lösung aus N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 mL DMF zugegeben, 30 min bei 0°C und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird vom ausgefallenen Harnstoff abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Gradient Hexan/Ethylacetat). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft.

Ausbeute: 7.04 g (27.4% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.:	C 66.86	H 7.59	N 4.59
gef.:	C 66.52	H 7.78	N 4.50

b) (2-Cyclohexyl-2-trifluormethansulfonyloxy-acetyl)-glycinbenzylester

Zu einer Lösung von 6.56 g (23.23 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 50 mL Dichlormethan wird bei -60°C eine Lösung aus 6.45 g (21.12 mmol) des in Beispiel 9a beschriebenen Alkohols und 2,6 Dimethylpyridin in 30 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 2 h bei -60°C lässt man auf -5°C aufwärmen, versetzt mit 100 mL Eiswasser und trennt die Phasen. Die organische Phase wird nochmals mit Eiswasser

gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene zähe Öl wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 9.0 g.

- c) 10-(4-Benzoyloxycarbonyl-1-cyclohexyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-tris(essigsäure-tert-butylester), Natriumbromid-Komplex

7.44 g (43.21 mmol) Cyclen werden in 80 mL Chloroform gelöst und mit 9.0 g (20.57 mmol) des in Beispiel 9b beschriebenen Triflats in 20 mL Chloroform versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wird die organische Phase mehrfach mit je 150 mL Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in 70 mL Acetonitril gelöst und mit 7.5 g (70.8 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Dazu werden 13.82 g (70.85 mmol) tert-Butylacetat zugetropft, die Reaktionsmischung wird 6h bei 60°C und über Nacht bei RT gerührt. Es wird vom Feststoff abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Gradient Ethylacetat/Ethanol 20/1-1/1). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Das erhaltene Öl wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 2.8 g (21.9% d. Th.)

- d) 10-(4-Carboxy-1-cyclohexyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure, Natriumbromid-Komplex

1.0 g (1.25 mmol) des in Beispiel 9c beschriebenen Esters wird in 20 mL Methanol gelöst mit einer Lösung aus 1.0 g (25 mmol) NaOH in 10 mL Wasser versetzt und 4h unter Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und durch Zugabe von AMBERLITE®-Ionenaustauscher IR 120 (H⁺) auf pH 3 gestellt, vom Austauscher filtriert und die Lösung gefriergetrocknet.

Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute : 0.7 g (quantitativ)

- e) Gadolinium-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-cyclohexyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure

6.52 g (12 mmol) der im Beispiel 9d beschriebenen Komplexbildnersäure werden in 100 mL Wasser mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 gestellt, mit 2.17 g (6 mmol) Gadoliniumoxid versetzt und 30 min bei 80 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird auf pH 7 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep® RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 5.77 g (63.3 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 41.31 H 5.49 Gd 22.53 N 10.04

gef.: C 41.22 H 5.61 Gd 21.98 N 10.23

- f) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-cyclohexyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octaamin 4d

8.37 g (12 mmol) des in Beispiel 9e beschriebenen Gadolinium-Komplexes und 1.4 g (12 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 70 mL DMSO unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 2.47 g (12 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activester-Lösung gibt man eine Mischung aus 0.67 g (0.5 mmol) des in Beispiel 4d beschriebenen Octaamins und 3.33

mL (24 mmol) Triethylamin in 70 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 1.4 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 2 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON[®] YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep[®] RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1.53 g (42.8 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 46.45 H 6.16 Gd 18.57 N 11.58

gef.: C 46.11 H 6.37 Gd 18.10 N 11.75

Beispiel 10

a) Biphenyl-4-carbonsäure (2-amino-ethyl)-amid

60 g (998 mmol) Ethylendiamin in 600mL Dichlormethan werden bei 0°C mit 2.16 g (9.98 mmol) Biphenyl-4-carbonsäurechlorid (Aldrich), gelöst in 50mL Dichlormethan, versetzt und 2h bei Eisbadkühlung und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit 300mL Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Ausbeute: 1.61 g (67.2% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.: C 74.97 H 6.71 N 11.66

gef.: C 74.53 H 6.88 N 11.90

b) Carbonsäureamid aus Biphenyl-4-carbonsäure (2-amino-ethyl)-amid und Boc-geschütztem G3-(carbonsäure)-dendron

84.1 mg (0.35 mmol) des in Beispiel 10a beschriebenen Biphenyl-4-carbonsäure (2-amino-ethyl)-amids werden in 10 mL DMF gelöst und mit 963 mg (0.35 mmol) des in *Chemistry - A European Journal* 7, 686, (2001) beschriebenen Boc-geschützten G3-(carbonsäure)-dendrons versetzt. Nach Zugabe von 0.48 mL (2.8 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 208 mg (0.4 mmol) PyBOP wird 2 Tage bei RT gerührt, eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 740 mg (71.1% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.: C 58.94 H 6.50 N 14.12

gef.: C 58.61 H 6.83 N 13.94

c) Entschütztes Octaamin-Dendrimer aus 10b

893 mg (0.3 mmol) des in Beispiel 10b beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 15 mL Trifluoressigsäure gelöst, 1 h bei RT gerührt und anschließend mit 250 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über 75 mL AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 540 mg

d) Octa-DTPA-derivat des Dendrimer-Amins 10c

435 mg (0.2 mmol) des in Beispiel 10c beschriebenen Octa-Amins werden in 50 mL Wasser gelöst. Dann werden 1.94 g (4.8 mmol) DTPA-monoanhydrid-monoethylester (Beispiel 13 a der EP 0 331 616) portionsweise in fester Form zugegeben, wobei der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 2 N Natronlauge auf pH 8-9 gehalten wird. Anschließend wird bei diesem pH noch 1 h bei RT gerührt, dann wird durch Zugabe von weiterer Natronlauge auf pH 12 gestellt. Es wird weitere 5 h gerührt und nach Einstellung eines pH von 7 durch Zugabe von konz. Salzsäure wird die Lösung über eine AMICON[®] YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep[®] RP-18 chromatographiert. Die Produktfraktionen werden gefriergetrocknet und ohne weitere Charakterisierung in die folgende Komplexierung eingesetzt.

Ausbeute: 1.0 g

e) Octa-GdDTPA-Komplex des dendritischen Liganden 10d

1.0 g (0.2 mmol) der in Beispiel 10d beschriebenen Octa-DTPA werden in 20 mL Wasser gelöst, mit 290 mg (0.8 mmol) Gadoliniumoxid versetzt und 30 min bei 80°C gerührt. Die Lösung wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert und das Filtrat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep[®] RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 924 mg (65.3 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 39.75	H 4.04	Gd 19.10	N 11.48	Na 2.79
gef.:	C 39.31	H 4.22	Gd 18.61	N 11.79	Na 2.24

Beispiel 11

- a) Carbonsäureamid aus Biphenyl-4-carbonsäure (2-amino-ethyl)-amid und (Boc)₈-[G3]-CO₂H

84.1 mg (0.35 mmol) des in Beispiel 10a beschriebenen Biphenyl-4-carbonsäure (2-amino-ethyl)-amids werden in 10 mL DMF gelöst und mit 831 mg (0.35 mmol) des in *European Journal of Organic Chemistry*, 1903, (2001) beschriebenen (Boc)₈-[G3]-CO₂H (durch Verseifung der dort beschriebenen Verbindung **22**) versetzt. Nach Zugabe von 0.48 mL (2.8 mmol) N,N-Ethyldiisopropylamin und 208 mg (0.4 mmol) PyBOP wird 2 Tage bei RT gerührt, eingeeengt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.

Ausbeute: 748 mg (82.3% d. Th)

Elementaranalyse:

ber.: C 61.05 H 6.91 N 8.63

gef.: C 60.77 H 7.05 N 8.44

- b) Entschütztes Octaamin-Dendrimer aus 11a

649 mg (0.25 mmol) des in Beispiel 11a beschriebenen vollgeschützten Amins werden in 15 mL Trifluoressigsäure gelöst, 1 h bei RT gerührt und anschließend mit 250 mL Diethylether versetzt, abgesaugt und gut mit Diethylether gewaschen. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und über 75 mL AMBERLITE®-Ionenaustauscher IRA 410 (OH-) gegeben, das alkalische Eluat eingefroren und gefriergetrocknet. Das erhaltene farblose Pulver wird ohne weitere Charakterisierung in die folgende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 430 mg

- c) Octa-Gd-Komplexsäureamid aus dem Gd-Komplex der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure mit dendritischem Octaamin 11b

3.02 g (4.8 mmol) des Gadolinium-Komplexes der 10-(4-Carboxy-1-methyl-2-oxo-3-azabutyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (Beispiel 1f der EP 0946525) und 0.56 g (4.8 mmol) N-Hydroxysuccinimid werden in 25 mL Dimethylsulfoxid (DMSO) unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf RT werden 1.0 g (4.8 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt und 60 min gerührt. Zu der so *in situ* hergestellten Hydroxysuccinimid-activer-Lösung gibt man eine Mischung aus 359 mg (0.2 mmol) des in Beispiel 11b beschriebenen Octaamins und 0.97 g (9.6 mmol) Triethylamin in 50 mL DMSO. Nach Rühren über Nacht bei 50°C wird mit Ethylacetat auf ein Volumen von ca. 0.6 L aufgefüllt und 24 h verrührt, der Niederschlag anschließend abgesaugt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und 1h mit 0.5 g Aktivkohle ausgerührt. Die Suspension wird filtriert, das Filtrat über eine AMICON[®] YM 1 (cut off 1.000 Da) ultrafiltriert und das Retentat mit einem Acetonitril/Wasser-Gradienten an Lichroprep[®] RP-18 chromatographiert und die Produktfraktionen gefriergetrocknet.

Ausbeute: 963 mg (69.0 %)

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 43.82	H 5.09	Gd 18.97	N 11.61
gef.:	C 43.43	H 5.21	Gd 18.39	N 11.42

Beispiel 12

Plasmakinetik der Verbindungen 2e und 4e nach intravenöser Applikation in Ratten

Die Titelsubstanzen aus den Beispielen 2e und 4e, sowie zum Vergleich die Titelsubstanz aus Beispiel 1 der EP 0 836 485, wurden mit einer Dosis von 50 µmol Gesamtgadolinium/kg

Körpergewicht intravenös in Ratten appliziert. Anschließend wurde über einen Katheter in der Arteria carotis communis zu unterschiedlichen Zeitpunkten (1, 3, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 min, sowie 24 h p.i.) Blutproben entnommen, der Metallgehalt mittels Atomemissionsspektrometrie (ICP-AES) bestimmt und über einen Umrechnungsfaktor (0.625) auf Plasmawerte umgerechnet. Aus den Plasmakonzentrationen wurden die kinetischen Daten (Software: WinNonlin) errechnet (Tab. 1, 2).

Tab. 1: Experimentelle Daten zu den Beispiel-Substanzen

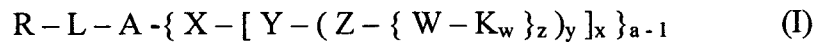
Verbindung aus Beispiel Nr.	Halbwertszeit α-Phase [min]	Halbwertszeit β-Phase [min]	Verteilungs- volumen Vd ss [l/kg]	Total Clearance [ml/min*kg]
2e	3,8	46,0	0,17	5,9
4e	3,3	42,0	0,20	4,5
Beispiel Nr. 1 aus EP 0 836 485	2,4	37,5	0,13	8,1

Tab. 2: Plasmaspiegel (in % der Dosis) der Beispielsubstanzen bis 24 Stunden p.i.

Zeit [min p.i.]	Beispiel Nr. 1 aus EP 0 836 485	Beispiel Nr. 2e	Beispiel Nr. 4e
1	75,0%	75,5%	65,9%
3	39,2%	53,1%	44,2%
5	25,0%	36,6%	30,0%
10	6,9%	16,6%	17,5%
15	4,0%	9,6%	13,5%
30	1,5%	4,1%	8,3%
60	1,0%	2,0%	4,5%
90	0,9%	1,3%	2,7%
120	0,7%	0,8%	1,6%
240	0,4%	0,2%	0,3%
360	0,4%	0,0%	0,0%
1440	0,0%	0,0%	0,0%

Patentansprüche:

1. Kaskaden-Polymer-Komplexe der allgemeinen Formel (I):



wobei

R = für eine HSA-bindende Einheit,

L = für einen Linker oder eine Bindung,

A = für einen stickstoffhaltigen Kaskadenkern der Basismultiplizität a,

X und Y = unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität x bzw. y,

Z und W = unabhängig voneinander für eine direkte Bindung oder eine Kaskadenreproduktionseinheit der Reproduktionsmultiplizität z bzw. w,

K = für den Rest eines Komplexbildners,

a = für die Ziffern 2 bis 12, und

x, y, z und w = unabhängig voneinander für die Ziffern 1 bis 4 stehen,

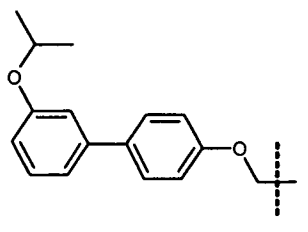
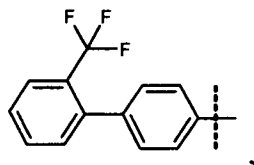
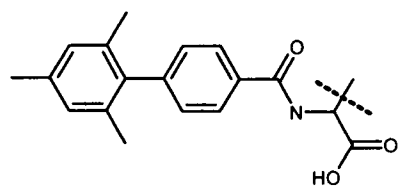
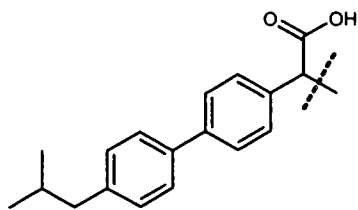
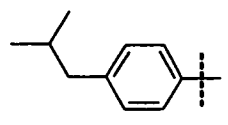
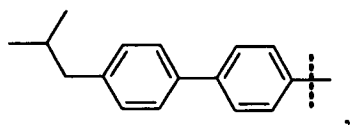
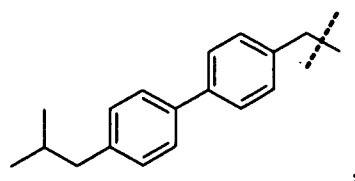
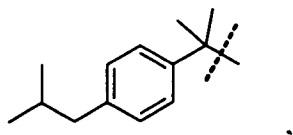
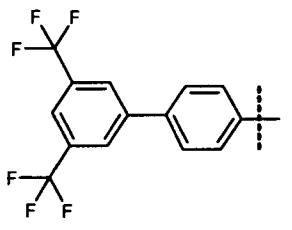
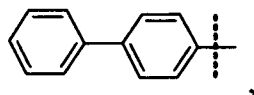
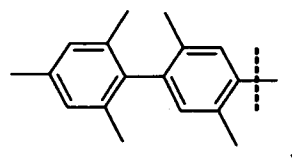
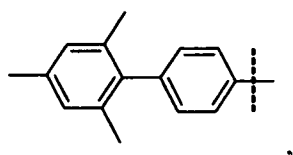
mit der Maßgabe, dass genau eine Basismultiplizität a des Kaskadenkerns A genau eine Bindungsstelle zu L darstellt,

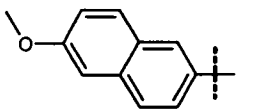
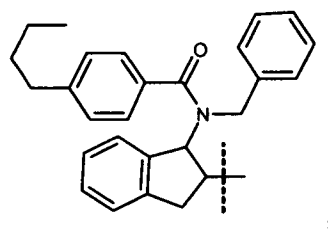
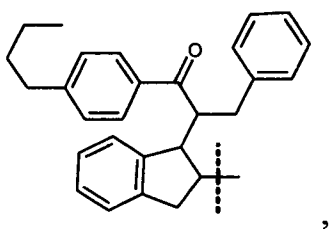
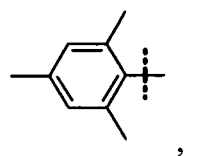
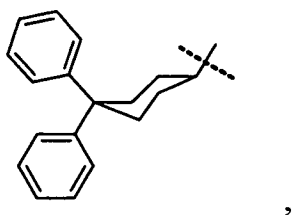
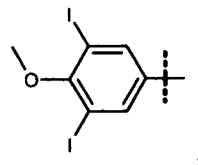
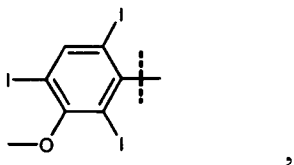
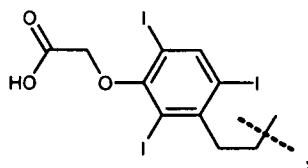
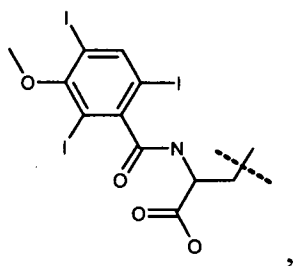
und

mit der Maßgabe, dass die Kaskaden-Polymer-Komplexe in den Komplexbildner-Resten K insgesamt mindestens 4 Ionen eines Elements der Ordnungszahl 20 bis 29, 39, 42 bis 44 oder 57 bis 83 enthalten und gegebenenfalls Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide umfassen.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass für das Produkt der Multiplizitäten gilt $4 \leq (a - 1) * x * y * z * w \leq 64$.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass für das Produkt der Multiplizitäten gilt $8 \leq (a - 1) * x * y * z * w \leq 48$.
4. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R ausgewählt ist aus:





5. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass L ausgewählt ist aus:

eine direkte Bindung,

-O-CH₂-CO-NH-(CH₂.CH₂.O)₁₋₁₀-CH₂-CH₂-CO-,

-O-CH₂-CO-,

-O-CH₂-CO-NH-C₁₋₁₂-CO-,

-CO-,

-OP(O₂)O-C₁₋₁₂-CO-,

-O-CH₂-CO-Pro₄-,

-O-CH₂-CO-NH-Aryl-C≡C-Aryl-CO-,

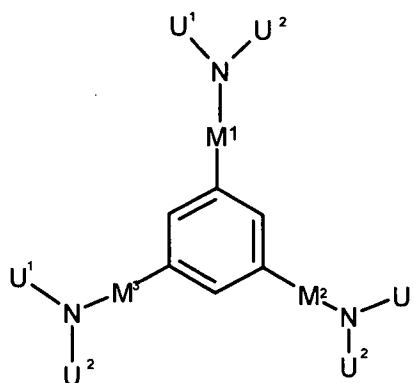
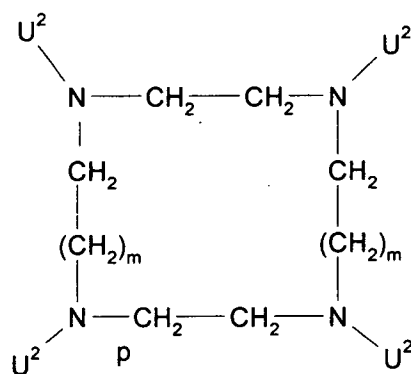
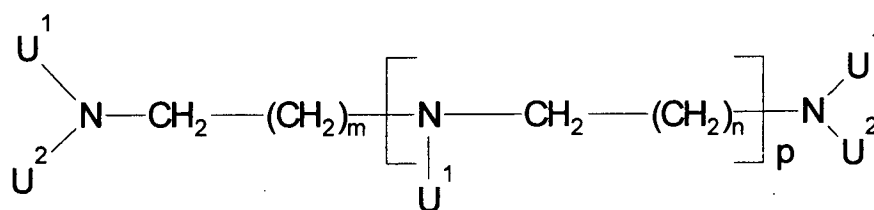
-O-CH₂-CO-NH-Aryl-C≡C-C≡C-Aryl-CO-,

-CO-NH-CH₂-CH₂-,

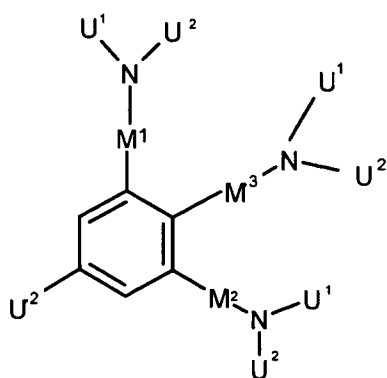
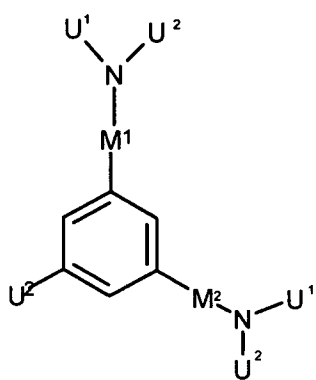
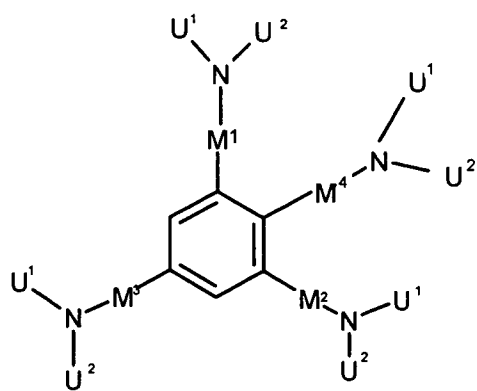
wobei Pro für die Aminosäure Prolin steht.

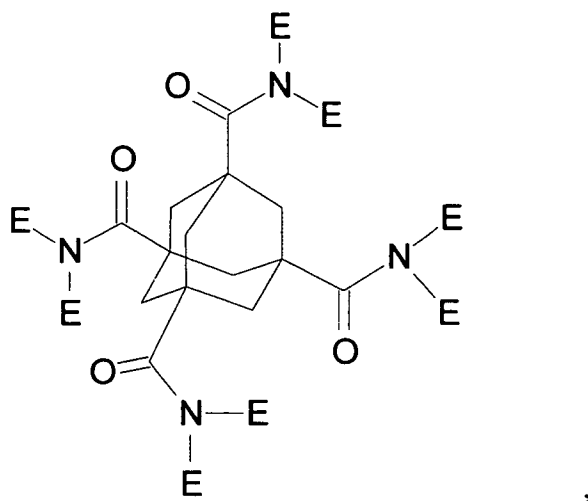
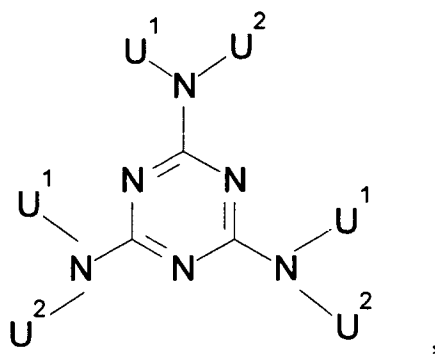
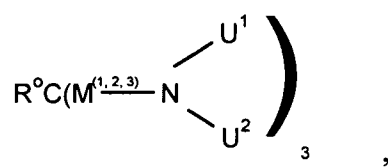
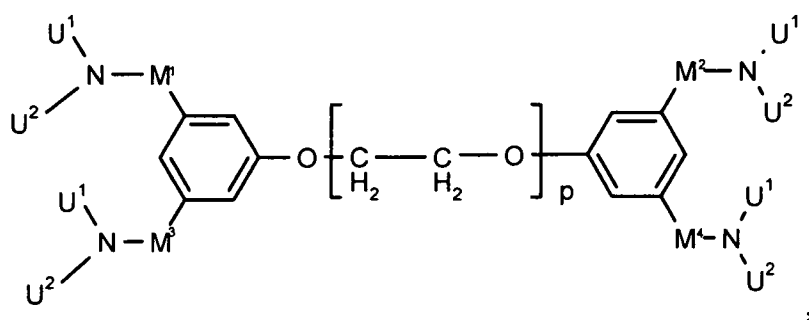
6. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass A ausgewählt ist aus:

Stickstoffatom,



90





worin

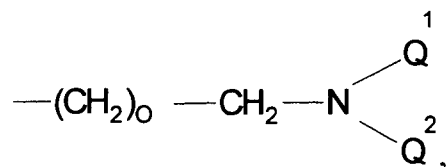
m und n für die Ziffern 1 bis 10,

p für die Ziffern 0 bis 10,

U¹ für Q¹ oder E,

U² für Q² oder E mit

E in der Bedeutung der Gruppe



wobei

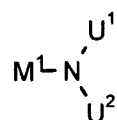
o für die Ziffern 1 bis 6,

Q¹ für ein Wasserstoffatom oder Q² und

Q² für eine direkte Bindung

M¹, M², M³, M⁴ unabhängig voneinander für eine direkte Bindung, eine C₁-C₁₀-Alkylkette, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatome unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls mit 1 bis 2 Oxogruppen substituiert ist,

R⁰ für einen verzweigten oder unverzweigten C₁-C₁₀-Alkylrest, eine Nitro-, Amino-, Carbonsäuregruppe oder für



stehen,

wobei die Anzahl Q² der Basismultiplizität a entspricht und mit der Maßgabe, dass genau ein Q² eine Bindung zu L darstellt.

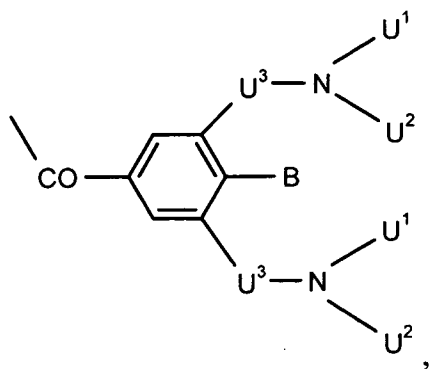
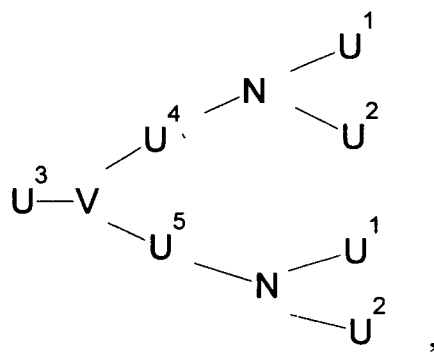
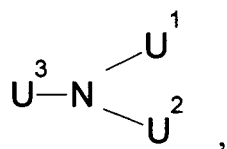
7. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass A ausgewählt ist aus:

Tris(aminoethyl)amin,
Tris(aminopropyl)amin,
Diethylentriamin,
Triethylentetramin,
Tetraethylenpentamin,
1,3,5-Tris(aminomethyl)benzol,
Trimesinsäuretriamid,
Aminoisophthalsäurebisamid,
3,5-Bis(2-amino-ethoxy)-benzamid,
3,5-Bis(3-aminopropoxy)-benzamid,
3,5-Bis(2-amino-ethoxy)-anilin,
3,5-Bis(3-amino-propoxy)-anilin,
3,4,5-Tris(2-aminoethoxy)-benzamid,
3,4,5-Tris(3-aminopropoxy)-benzamid,
3,4,5-Tris(2-aminoethoxy)-anilin,
3,4,5-Tris(3-amino-propoxy)-anilin,
3,5-Diamino-1-benzamid,
1,4,7-Triazacyclononan,
1,4,7,10-Tetraazacyclododecan,
1,4,7,10,13-Pentaazacyclopentadecan,
1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan,
1,4,7,10,13,16-Hexaazacyclooctadecan,
1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-Decaazacyclotriacontan,
Tetrakis(aminomethyl)methan,
1,1,1-Tris(aminomethyl)ethan,
Tris(aminopropyl)-nitromethan,
2,4,6-Triamino-1,3,5-triazin,
Lysinamid,
Ornithinamid,

Glutaminsäurediamid,
 Asparaginsäurediamid,
 Diaminopropansäureamid.

8. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaskadenreproduktionseinheiten X, Y, Z und W unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

E,

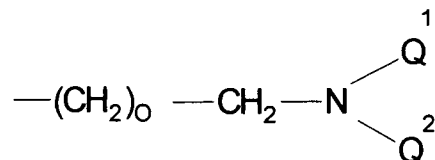


worin

U¹ für Q¹ oder E,

U² für Q² oder E mit

E in der Bedeutung der Gruppe



wobei

o für die Ziffern 1 bis 6,

Q¹ für ein Wasserstoffatom oder Q² ,

Q² für eine direkte Bindung,

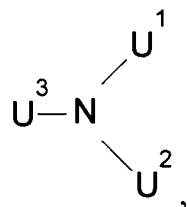
U³ für eine C₁-C₂₀-Alkylenkette, die gegebenenfalls durch 1 bis 10 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 -N(CO)_q-R²-, 1 bis 2 Phenyl- und/oder 1 bis 2 Phenylenoxyreste unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls durch 1 bis 2 Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, C₁-C₅-Alkylcarboxy-, C₁-C₅-Alkoxy-, Hydroxy-, C₁-C₅-alkylgruppen substituiert ist,

wobei

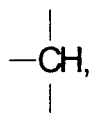
q für die Ziffern 0 oder 1 und

R² für ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder einen Ethylrest, der gegebenenfalls mit 1 - 2 Hydroxy- oder 1 Carboxygruppe(n) substituiert ist,

B für ein Wasserstoffatom oder die Gruppe



V für die Methingruppe

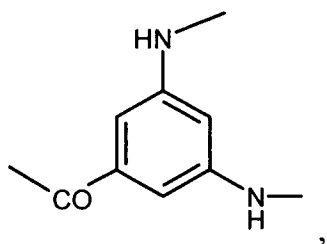
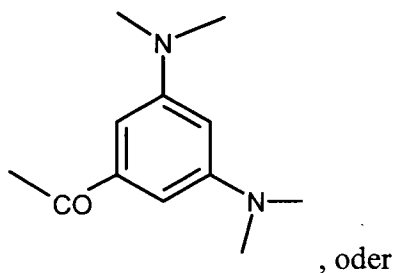
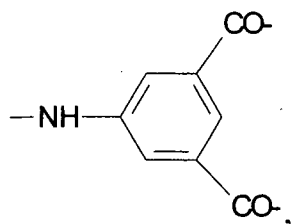


wenn gleichzeitig U⁴ eine direkte Bindung

oder die Gruppe M bedeutet und U⁵ eine der Bedeutungen von U³ besitzt,

oder

V für eine der folgenden Gruppen



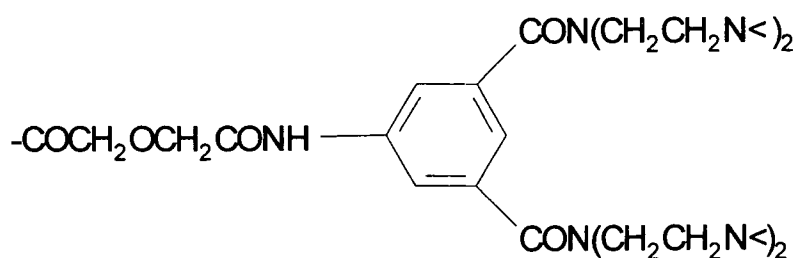
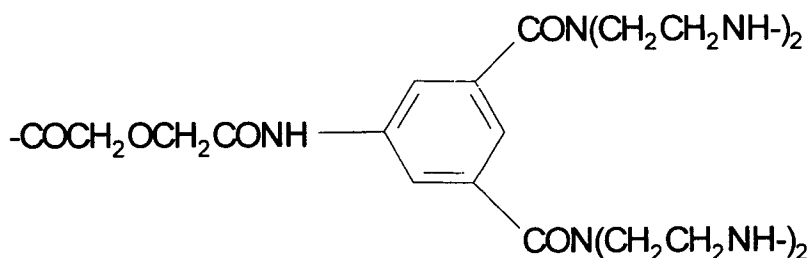
wenn gleichzeitig U⁴ und U⁵ identisch sind und die direkte Bindung oder die Gruppe M bedeuten,

wobei M eine C₁-C₁₀-Alkylenkette ist, die gegebenenfalls durch 1 bis 3 Sauerstoffatome unterbrochen ist und/oder gegebenenfalls mit 1 bis 2 Oxogruppen substituiert ist,

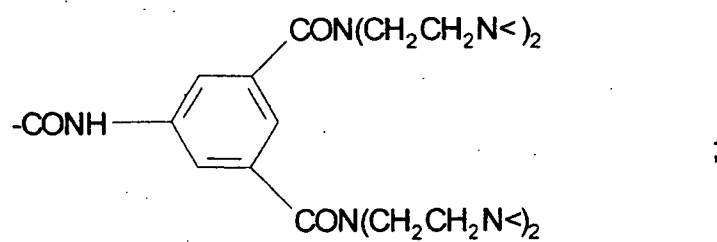
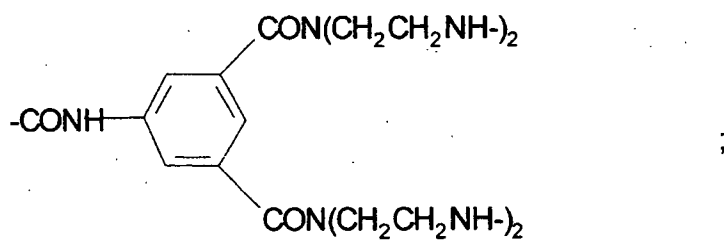
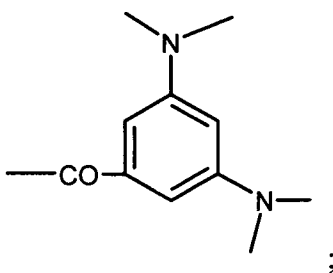
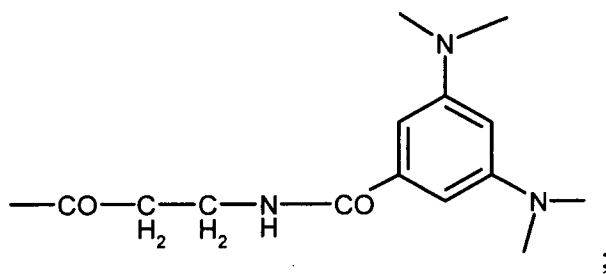
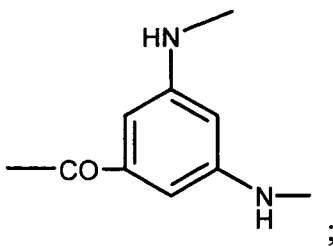
stehen.

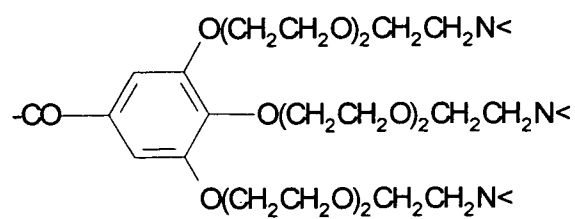
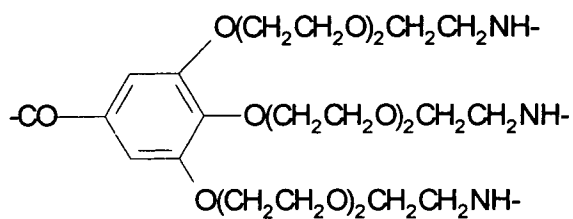
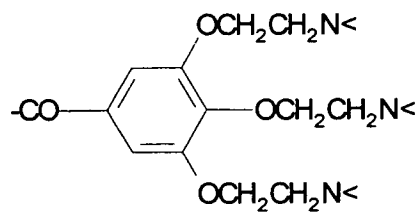
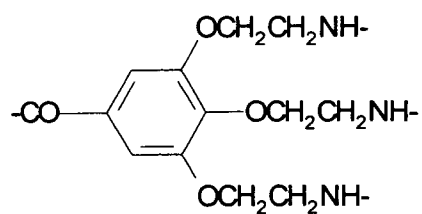
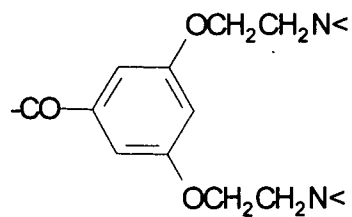
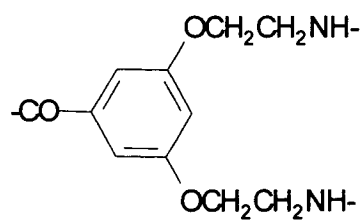
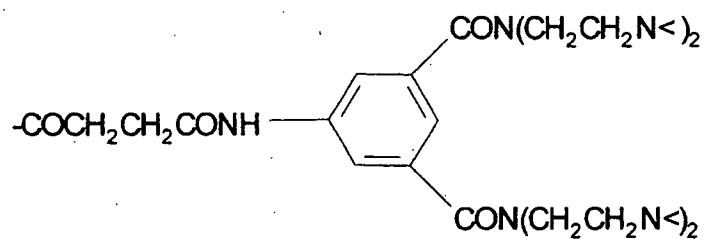
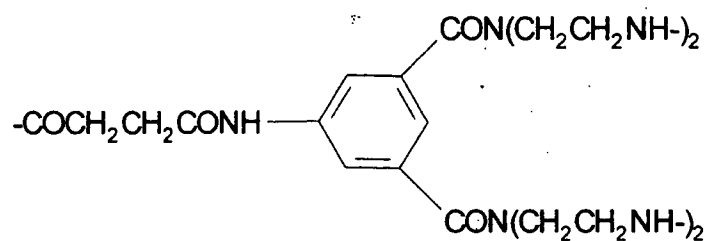
9. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Kaskadenreproduktionseinheiten X, Y, Z und W unabhängig voneinander ausgewählt sind aus:

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<$;
 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3\text{NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5\text{NH}-$;
 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6\text{NH}-$;
 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2\text{N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_3\text{N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4\text{N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5\text{N}<$; $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6\text{N}<$;
 $-\text{COCH}(\text{NH}-)(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$; $-\text{COCH}(\text{N}<)(\text{CH}_2)_4\text{N}<$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{NH}-$; $-\text{COCH}_2\text{N}<$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2$; $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-)_2]_2$;
 $-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}[\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}<)_2]_2$;
 $-\text{COCH}(\text{NH}-)\text{CH}(\text{COOH})\text{NH}-$; $-\text{COCH}(\text{N}<)\text{CH}(\text{COOH})\text{N}<$;



98





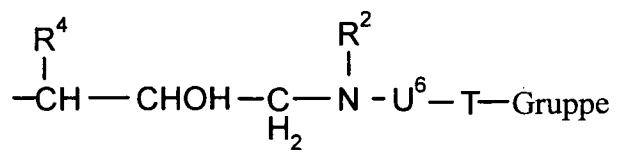
worin

n und m jeweils für die Ziffern 0, 1, 2, 3 oder 4 stehen und wobei die Summe aus n und m nicht größer ist als 4,

R¹ unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20 - 29, 39, 42 - 44 oder 57 - 83,

R² für ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder einen Ethylrest, der gegebenenfalls mit 1 - 2 Hydroxy- oder 1 Carboxygruppe(n) substituiert ist,

R³ für eine
$$\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ | \\ -\text{CH} - \text{CO} - \text{N} - \text{U}^6 - \text{T} - \text{Gruppe} \end{array}$$
, oder eine



R⁴ für iso-Propyl, Cyclohexyl, eine geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₃₀-Alkylkette, die gegebenenfalls durch 1 - 10 Sauerstoffatome, 1 Phenyl-, 1 Phenylenoxygruppen unterbrochen und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 3 Carboxy-, 1 Phenylgruppe(n) substituiert ist,

R⁵ für ein Wasserstoffatom oder für R⁴,

U⁶ für eine gegebenenfalls 1 - 5 Imino-, 1 - 3 Phenyl-, 1 - 3 Phenylenoxy-, 1 - 3 Phenylenimino-, 1 - 5 Amid-, 1 - 2 Hydrazid-, 1 - 5 Carbonyl-, 1 - 5 Ethylenoxy-, 1 Harnstoff-, 1-Thioharnstoff-, 1 - 2

Carboxyalkylimino-, 1 - 2 Estergruppen, 1 - 10 Sauerstoff-, 1 - 5 Schwefel- und/oder 1 - 5 Stickstoff-Atom(e) enthaltende und/oder gegebenenfalls durch 1 - 5 Hydroxy-, 1 - 2 Mercapto-, 1 - 5 Oxo-, 1 - 5 Thioxo-, 1 - 3 Carboxy-, 1 - 5 Carboxyalkyl-, 1 - 5 Ester- und/oder 1 - 3 Aminogruppe(n) substituierte geradkettige, verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₂₀-Alkylengruppe, wobei die gegebenenfalls enthaltenden Phenylengruppen durch 1 - 2 Carboxy-, 1 - 2 Sulfon- oder 1 - 2 Hydroxygruppen substituiert sein können,

T für eine -CO- α -, -NHCO- α - oder -NHCS- α -Gruppe und

α für die Bindungsstelle an die terminalen Stickstoffatome der letzten Generation, der Reproduktionseinheit W

stehen.

11. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R₄ in der Definition des Komplexbildners K nach Formel IA oder IB ausgewählt ist aus:
iso-Propyl, Cyclohexyl, -CH₃, -C₆H₅, -CH₂-COOH,
-CH₂-C₆H₅, -CH₂-O-(CH₂CH₂-O)₆CH₃, -CH₂-OH.
12. Pharmazeutisches Mittel enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 11, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
13. Verwendung von Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 11 für die Herstellung von Mitteln für die NMR-Diagnostik.
14. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass man die in Wasser oder physiologischer Salzlösung gelöste oder suspendierte Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11,

gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen, in eine für die enterale oder parenterale Applikation geeignete Form bringt.