



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 28 655 T2** 2006.08.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 071 474 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 28 655.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/08905**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 919 995.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/055388**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.11.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **31.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.11.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 51/04** (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

82881 P **24.04.1998** **US**

(73) Patentinhaber:

**Duke University, Durham, N.C., US; Aeolus
Sciences, Inc., Research Triangle Park, N.C., US**

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**CRAPO, James D., Denver, US; DAY, Brian,
Denver, US; GAUUAN, Jolicia, Polivina, Albany,
US; PECHULIS, Anthony D. Jr., Albany, US;
TROVA, Michael P., Albany, US**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE PORPHYRINE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein die Verwendung bestimmter Verbindungen in einem Verfahren zur Modulation physiologischer und pathologischer Prozesse und insbesondere die Verwendung in einem Verfahren zur Modulation der zellulären Mengen an Oxidantien und dadurch auch Prozesse, an denen solche Oxidantien beteiligt sind. Die Erfindung betrifft zudem Verbindungen und Zusammensetzungen, die sich zur Verwendung in solchen Verfahren eignen.

HINTERGRUND

[0002] Oxidantien werden als Teil des normalen Metabolismus aller Zellen produziert, wobei ihnen jedoch bei der Pathogenese vieler Erkrankungsprozesse eine wichtige Rolle zukommt. Reaktive Sauerstoffspezies stellen beispielsweise entscheidende Elemente bei der Pathogenese von Lungenerkrankungen, des Zentralnervensystems und der Skelettmuskel dar. Sauerstoffradikale spielen auch eine wichtige Rolle bei der Modulation der Wirkungen von Stickstoffmonoxid (NO·). In diesem Zusammenhang tragen sie zur Pathogenese von Gefäßstörungen, Entzündungserkrankungen und Alterungsprozessen bei.

[0003] Ein entscheidendes Gleichgewicht von Abwehrenzymen gegen Oxidantien ist erforderlich, um normale Zell- und Organfunktionen aufrechtzuerhalten. Superoxiddismutasen (SODs) gehören zur Familie der Metalloenzyme, die die intra- und extrazelluläre Umsetzung von O_2^- zu H_2O_2 und O_2 beschleunigen, und stellen die erste Abwehrlinie gegen die schädigenden Wirkungen von Superoxidradikalen dar. Säugetiere produzieren drei verschiedene SODs. Eine davon ist ein dimeres kupfer- und zinkhaltiges Enzym (CuZn-SOD), das im Cytosol aller Zellen enthalten ist. Eine zweite ist eine tetramere, manganhaltige SOD (Mn-SOD), die in den Mitochondrien anzutreffen ist, und die dritte stellt ein tetrameres, glykosyliertes, kupfer- und zinkhaltiges Enzym (EC-SOD) dar, das sich in extrazellulären Flüssigkeiten befindet und an die extrazelluläre Matrix gebunden ist. Es sind mehrere andere, in Zellen vorliegende wichtige Antioxidansenzyme bekannt, einschließlich Katalase und Glutathionperoxidase.

[0004] Während extrazelluläre Flüssigkeiten und die extrazelluläre Matrix lediglich geringe Mengen dieser Enzyme aufweisen, ist bekannt, dass andere extrazelluläre Antioxidantien ebenfalls enthalten sind, einschließlich Radikalfänger und Lipidperoxidasehemmer, wie z.B. Ascorbinsäure, Harnsäure und α -Tocopherol (Halliwell et al., Arch. Biochem. Biophys. 280, 1 (1990)).

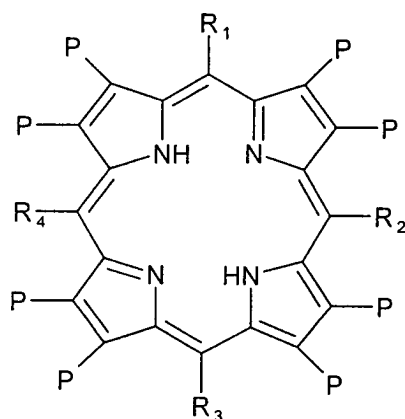
[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein niedermolekulare Porphyrinverbindungen, die sich zur Verwendung bei der Modulation von intra- und extrazellulären Prozessen eignen, bei denen Superoxidradikale oder andere Oxidantien, wie z.B. Wasserstoffperoxid oder Peroxynitrit, beteiligt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren finden in einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen Anwendung, bei denen oxidativer Stress eine Rolle spielt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur In-vitro-Modulation von intra- oder extrazellulären Mengen an Oxidantien, wie z.B. von Superoxidradikalen, Wasserstoffperoxid, Peroxynitrit, Lipidperoxiden, Hydroxylradikalen und Thylradikalen. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Verfahren zur In-vitro-Modulation normaler oder pathologischer Prozesse, an denen Superoxidradikale, Wasserstoffperoxid, Stickstoffmonoxid oder Peroxynitrit beteiligt sind, bei denen niedermolekulare Antioxidantien zum Einsatz kommen, sowie Meso-(d.h. meso-)substituierte Porphyrine, die sich zur Verwendung in einem solchen Verfahren eignen.

[0007] Aus nachstehender Beschreibung werden die Ziele und Vorteile der vorliegenden Erfindung ersichtlich.

[0008] Folglich stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon bereit,
worin

R_1 und R_3 unabhängig voneinander Folgendes sind:

- $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -Alkyl; oder

- $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CX}_3$, worin X Halogen ist und $n = 1$ bis 3 ist;

R_2 Folgendes ist:

-H,

- C_{1-4} -Alkyl,

-COOH,

- $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,

- $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CX}_3$, worin X Halogen ist und $n = 1$ bis 3 ist,

- $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder

- CX_3 , worin X Halogen ist; und

R_4 Folgendes ist:

-H,

- C_{1-4} -Alkyl,

-COOH,

- $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,

- $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CX}_3$, worin X Halogen ist und $n = 1$ bis 3 ist,

- $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder

- CX_3 , worin X Halogen ist; und

die P jeweils unabhängig voneinander Elektronen anziehende Gruppen oder Wasserstoff sind.

[0009] Die Verbindung kann mit einem Metall eine Komplexverbindung eingehen, das aus der aus Mangan, Eisen, Kupfer, Cobalt, Nickel und Zink bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

[0010] Die Erfindung stellt zudem ein Verfahren zum Schützen von Zellen vor durch ein Oxidans induzierter Toxizität bereit, das das Kontaktieren der Zellen in vitro mit einer schützenden Menge einer oben definierten erfindungsgemäßen Verbindung umfasst.

[0011] Zudem stellt die Erfindung eine oben definierte Verbindung der Erfindung zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers bereit sowie die Verwendung solcher Verbindungen bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten mit einem Leiden, das aus durch ein Oxidans induzierter Toxizität resultiert oder dadurch verschlimmert wird; oder zur Behandlung eines pathologischen Zustands eines Patienten, der aus dem Abbau von NO oder einer biologisch aktiven Form davon resultiert; oder zur Behandlung eines Patienten mit einer Entzündungserkrankung.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0012] [Fig. 1](#) stellt die Strukturen bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen dar. Die SOD-Aktivitätswerte wurden mittels des Verfahrens von McCord und Fridovich bestimmt, das in J. Biol. Chem. 244, 6049 (1969), beschrieben ist. Die TBARS-Werte wurde wie folgt erhalten:

Homogenate

[0013] Gefrorene Hirne und Lungen erwachsener Sprague-Dawley-Ratten sowie Mäuselungen (Pel-Freez,

Rogers, AR) wurden mit einem Polytron (Turrax T25, Deutschland) in eiskaltem 50 mM Kaliumphosphat bei einem pH von 7,4 im 5fachen Volumen homogenisiert. Die Homogenatproteinkonzentration wurde mittels Coomassie-Plus-Proteinassay (Pierce, Rockford, IL) unter Verwendung von Rinderserumalbumin als Standard bestimmt. Das Homogenatvolumen wurde mit Puffer so eingestellt, dass sich eine Endproteinkonzentration von 10 mg/ml ergab, und als Aliquoten bei -80°C eingefroren.

Oxidation der Homogenate

[0014] Mikrozentrifugen-Röhrchen (1,5 ml), die 0,2 ml des Homogenats (0,2 mg Protein) und verschiedene Antioxidantienkonzentrationen enthielten, wurden bei 37°C 15 Minuten lang inkubiert. Die Oxidation des Rattenhirnhomogenats wurde durch Zugabe von 0,1 ml einer frisch zubereiteten anaeroben Stammlösung, die Eisen(II)-chlorid (0,25 mM) und Ascorbat (1 mM) enthielt, initiiert. Proben wurden bei 37°C 30 Minuten lang in ein Schüttelwasserbad (Endvolumen 1 ml) platziert. Die Reaktionen wurden mittels Zusatz von 0,1 μl einer butylierten Hydroxytoluolstammlösung (60 mM) in Ethanol gestoppt.

Messung der Lipidperoxidation

[0015] Die in Rattenhirnhomogenaten vorliegende Konzentration von Spezies, die mit Thiobarbitursäure reagieren (TBARS), wurde als Index der Lipidperoxidation herangezogen. Malondialdehyd-Standards wurden erhalten, indem 8,2 μl 1,1,3,3-Tetramethoxypropan in 10 ml 0,01 N HCl zugesetzt und 10 Minuten lang bei Raumtemperatur vermischt wurden. Diese Stammlösung wurde in Wasser weiter verdünnt, um Standards zu ergeben, die im Bereich von 0,25 bis 25 μM lagen. Proben oder Standards (200 μl) wurden mit 200 μl 0,2 M Stammlösung aus Phosphorsäure in verschließbaren 1,5-ml-Mikrozentrifugen-Röhrchen angesäuert. Die Farbreaktion wurde durch Zusatz von 25 μl einer Thiobarbitursäure-Stammlösung (0,11 M) initiiert, die vermischt und anschließend für 30 Minuten bei 90°C in einen Heizblock platziert wurde. TBARS wurden mit 0,5 ml n-Butanol durch 3-minütiges Wirbeln extrahiert und 1 Minute lang auf Eis gekühlt. Die Proben wurden anschließend bei $12.000 \times g$ 3 Minuten lang zentrifugiert, und eine 150- μl -Aliquote der n-Butanolphase wurde in jeden der Wells einer 96-Well-Platte gefüllt und bei 535 nm in einem Thermomax-Plattenleser (Molecular Devices, Sunnydale, CA, USA) bei 25°C abgelesen. Die Probenextinktionen wurden mittels Extrapolation aus der MDA-Standardkurve in MDA-Äquivalente (μM) umgewandelt. Keines der Antioxidantien beeinträchtigte in den für diese Studien herangezogenen Konzentrationen die Reaktion von MDA-Standards mit Thiobarbitursäure.

Statistische Analyse

[0016] Die Daten wurden als ihr Mittelwert \pm SE angegeben. Die Hemmkonzentration von Antioxidantien, die den Grad der Lipidperoxidation um 50% senkten (IC_{50}) und die entsprechenden 95%-Vertrauensbereiche (CI) wurden bestimmt, indem eine S-Kurve mit variabler Steigung an die Daten angepasst wurde (Prizm, Graph-Pad, San Diego, CA, USA). Siehe auch Braugher et al., J. Biol. Chem. 262, 10438 (1987); Kikugawa et al., Anal. Biochem. 202, 249 (1992).

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur In-vitro-Modulation biologischer Prozesse, die Oxidantien, einschließlich Superoxidradikale, Wasserstoffperoxid, Stickstoffmonoxid oder Peroxynitrit umfassen. Die Erfindung betrifft darüber hinaus Verbindungen und Zusammensetzungen, einschließlich niedermolekularer Antioxidantien (z.B. Mimetika von Fängern reaktiver Sauerstoffspezies, einschließlich SOD-Mimetika, Katalasen und Peroxidasen) und Formulierungen davon, die sich zur Verwendung in solchen Verfahren eignen.

[0018] Mimetika von Fängern reaktiver Sauerstoffspezies, die sich zur Verwendung in den vorliegenden Verfahren eignen, umfassen Methin-(d.h. meso-)substituierte Porphyrine oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon (z.B. Chlorid- oder Bromidsalze). Die Erfindung umfasst sowohl metallfreie als auch metallgebundene Porphyrine. Bei metallgebundenen Porphyrinen werden Manganderivate von Methin-(d.h. meso-)substituierten Porphyrinen bevorzugt, wobei außer Mangan auch andere Metalle, wie z.B. Eisen (II oder III), Kupfer (I oder II), Cobalt (II oder III) oder Nickel (I oder II), verwendet werden können. Es versteht sich, dass das ausgewählte Metall verschiedene Wertigkeitszustände aufweisen kann; beispielsweise kann Mangan(II), -(III) oder -(V) verwendet werden. Zn(II) kann ebenfalls verwendet werden, obwohl es keine Wertigkeitsänderung erfährt und deshalb Superoxid nicht direkt einfängt. Die Auswahl des Metalls kann die Selektivität der einzufangenden Sauerstoffspezies beeinträchtigen. Eisengebundene Porphyrine können beispielsweise verwendet werden, um $\text{NO}\cdot$ einzufangen, während mangangebundene Porphyrine weniger gute Fänger darstellen.

[0019] Die Mimetika der vorliegenden Erfindung entsprechen der Formel I oder sind pharmazeutisch annehmbare Salze davon, wie in Anspruch 1 definiert.

[0020] Vorzugsweise sind R_1 und R_3 unabhängig voneinander $-\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -Alkyl (vorteilhafterweise $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ -Alkyl) oder $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CX}_3$ (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$), ist R_2 $-\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CX}_3$ (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$), $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder CX_3 (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$) und ist R_4 $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder $-\text{CX}_3$ (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$).

[0021] Noch bevorzugter sind R_1 und R_3 unabhängig voneinander $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, ist R_2 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder CX_3 (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$) und ist R_4 $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-3}$ -Alkyl, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ oder $-\text{CX}_3$ (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$).

[0022] Noch bevorzugter ist R_1 oder R_3 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, ist R_2 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ oder CX_3 (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$) und ist R_4 $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CX}_3$ (vorteilhafterweise mit $X = \text{F}$).

[0023] Noch bevorzugter sind R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und ist R_4 $-\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[0024] Insbesondere sind R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ oder $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

[0025] Spezifische Beispiele für Mimetika der Erfindung werden in [Fig. 1](#) zusammen mit Aktivitätsdaten gezeigt.

[0026] Zusätzlich zu den oben beschriebenen Methin-(meso-)Substituenten können als P bezeichnete Substituenten Wasserstoff oder eine Elektronen anziehende Gruppe sein, beispielsweise können die P jeweils unabhängig voneinander eine NO_2 -Gruppe, ein Halogen (z.B. Cl, Br oder F), eine Nitrilgruppe, eine Vinylgruppe und eine Formylgruppe sein. Solche Substituenten verändern das Redoxpotenzial des Porphyrins und verbessern dadurch dessen Fähigkeiten als Sauerstoffradikalfänger. Beispielsweise können 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Halogensubstituenten (z.B. Br) (vorzugsweise 1 bis 4) vorliegen, wobei die restlichen P vorzugsweise Wasserstoff sind. Wenn P Formyl ist, wird bevorzugt, dass es nicht mehr als 2 (auf nicht benachbarten Kohlenstoffen), noch bevorzugter 1, gibt, wobei die restlichen P vorzugsweise Wasserstoff sind. Wenn P NO_2 ist, wird bevorzugt, dass es nicht mehr als 4 (auf nicht benachbarten Kohlenstoffen), noch bevorzugter 1 oder 2, gibt, wobei die restlichen P Wasserstoff sind.

[0027] Wenn Isomere möglich sind, liegen sämtliche Isomere der hierin beschriebenen Mimetika im Schutzbereich der Erfindung.

[0028] Mimetika, die sich bevorzugt zur Verwendung in den erfindungsgemäßen Verfahren eignen, können ausgewählt werden, indem Untersuchungen auf SOD-, Katalase- und/oder Peroxidase-Aktivität durchgeführt werden. Mimetika können auch auf ihre Fähigkeit, Lipidperoxidation zu hemmen, gescreent werden.

[0029] Die SOD-Aktivität kann in Gegenwart und Abwesenheit von EDTA unter Verwendung des Verfahrens von McCord und Fridovich beobachtet werden, das in J. Biol. Chem. 244, 6049 (1969), beschrieben ist. Die Wirksamkeit eines Mimetikums kann auch durch Messen der Wirkung des Mimetikums auf das aerobe Wachstum eines E.-coli-Stamms mit funktionsloser SOD im Vergleich zu einem Elternstamm ermittelt werden. Insbesondere können Elternstamm-E.-coli (AB1157) und E. coli mit funktionsloser SOD (J1132) in M9-Medium, das 0,2% Casaminoäuren und 0,2% Glucose enthält, bei einem pH von 7,0 und 37°C gezüchtet werden. Das Wachstum kann hinsichtlich der Trübheit, die bei 700 nm verfolgt wird, beobachtet werden. Dieser Test kann für SOD-Mimetika selektiver ausgelegt werden, indem die verzweigte Kette sowie aromatische und schwefelhaltige Aminosäuren nicht zum Medium zugesetzt werden (Glucoseminimalmedium (M9) plus 5 essenzielle Aminosäuren).

[0030] Die Wirksamkeit aktiver Mimetika kann auch durch Bestimmung ihrer Fähigkeit, Säugetierzellen gegen Methylviologen-(Paraquat-)induzierte Toxizität zu schützen, ermittelt werden. Insbesondere können wie nachstehend beschrieben gezüchtete L2-Rattenzellen, die in Platten mit 24 Wells eingesetzt werden, mit unterschiedlichen Konzentrationen des SOD-Mimetikums vorinkubiert und anschließend mit einer Methylviologenkonzentration inkubiert werden, die in L2-Kontrollzellen erwiesenermaßen einen LC_{75} produzieren kann. Die Wirksamkeit des Mimetikums kann mit einer Abnahme in der Methylviologen-induzierten LDH-Freisetzung in Wechselbeziehung stehen (St. Clair et al., FEBS Lett. 293, 199 (1991)).

[0031] Die Wirksamkeit von SOD-Mimetika kann mit Mäusen- und/oder Rattenmodellen durch sowohl Aerosolverabreichung als auch parenterale Injektion in vivo getestet werden. Beispielsweise können männliche Balb/c-Mäuse in 4 Gruppen a 8 Mäuse willkürlich aufgeteilt werden, um ein statistisches Standard-2 × 2-Zufallsmodell zu bilden. Die Tiere können entweder mit Paraquat (40 mg/kg, ip) oder Salzlösung behandelt und mit SOD-Mimetika oder Vehikelkontrolle behandelt werden. Eine Lungenschädigung kann 48 Stunden nach der Paraquatbehandlung mittels Analyse von Schädigungsparametern (LDH, Protein und % PMN) der bronchoalveolären Spülung (BALF) wie zuvor beschrieben bewertet werden (Hampson et al., Tox. Appl. Pharm. 98, 206 (1989); Day et al., J. Pharm. Methods 24, 1 (1990)). Die Lungen von zwei Mäusen aus jeder der Gruppen können mit 4% Paraformaldehyd mittels Einträufelung fixiert und für die Histopathologie auf lichtmikroskopischem Niveau bearbeitet werden.

[0032] Die Katalaseaktivität kann durch Extinktionsmessung bei 240 nm in Gegenwart von Wasserstoffperoxid (siehe Beers und Sizer, J. Biol. Chem. 195, 133 (1952)) oder durch Messung der Sauerstoffentwicklung mit einer Clark-Sauerstoffelektrode (Del Rio et al., Anal. Biochem. 80, 409 (1977)) beobachtet werden.

[0033] Die Peroxidaseaktivität kann spektralphotometrisch wie bereits von Putter und Becker unter dem Titel Peroxidasen in Methods of Enzymatic Analysis, hrsg. von H. U. Bergmeyer, Verlag Chemie, Weinheim, 286–292 (1983), beschrieben gemessen werden. Die Aconitaseaktivität kann wie von Gardner und Fridovich (J. Biol. Chem. 266, 19328 (1991)) beschrieben gemessen werden. Die selektive, reversible und SOD-empfindliche Inaktivierung von Aconitase durch bekannte O_2^- -Generatoren kann als Marken für die intrazelluläre O_2^- -Bildung verwendet werden. Somit können geeignete Mimetika ausgewählt werden, indem ihre Fähigkeit, die Aconitaseaktivität zu schützen, getestet wird.

[0034] Die Fähigkeit der Mimetika, die Lipidperoxidation zu hemmen, kann wie von Ohkawa et al. (Anal. Biochem. 95, 351 (1979)) und Yue et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 263, 92 (1992)) beschrieben ermittelt werden. Eisen und Ascorbat können verwendet werden, um Lipidperoxidation in Gewebehomogenaten zu initiieren, und die Bildung von Spezies, die mit Thiobarbitursäure reagieren (TBARS), kann gemessen werden.

[0035] Aktive Mimetika können auf Toxizität in Säugetierzellkulturen durch Messen der Lactatdehydrogenase-(LDH-)Freisetzung getestet werden. Insbesondere L2-Rattenzellen (eine Zelle, die dem Lungentyp II gleicht (Kaighn und Douglas, J. Cell Biol. 59, 160a (1973)) können im F-12-Medium von Ham mit 10% fötaler Kalbsserumergänzung bei einem pH von 7,4 und 37°C gezüchtet werden. Zellen können zu gleichen Dichten in 24-Well-Kulturschalen eingesetzt und auf etwa 90% Konfluenz gezüchtet werden. SOD-Mimetika können zu den Zellen in log-Dosen (z.B. mikromolaren Dosen in Minimal Essential Medium (MEM)) zugesetzt und 24 Stunden lang inkubiert werden. Toxizität kann durch Morphologie und durch Messen der Freisetzung des cytosolischen Schädigungsmarkers, LDH (z.B. auf einem thermokinetischen Plattenleser), bewertet werden, wie von Vassault (in Methods of Enzymatic Analysis, hrsg. von Bergmeyer, 118–26 (1983); NADH-Oxidation wird bei 340 nm gemessen) beschrieben.

[0036] Synthese unterschiedlicher Mimetika, die sich zur Verwendung in vorliegendem Verfahren eignen, können unter Verwendung von Arbeitsvorschriften nach dem Stand der Technik erfolgen (siehe beispielsweise Sastry et al., Anal. Chem. 41, 857 (1969); Pasternack et al., Biochem. 22, 2406 (1983); Richards et al., Inorg. Chem. 35, 1940 (1996), und die US-Patentanmeldung 08/663.028, insbesondere die darin auf die Synthese bezogenen Details). Die Synthese einer Reihe von erfindungsgemäßen Mimetika sind in den nachstehenden Beispielen dargelegt.

[0037] Die erfindungsgemäßen Mimetika eignen sich zur Verwendung in einer Reihe von Verfahren. Die Verbindungen der Formel I, insbesondere die metallgebundenen Formen (vorteilhafterweise die mangangebundenen Formen), sind durch die Fähigkeit gekennzeichnet, Lipidperoxidation zu hemmen. Folglich werden diese Verbindungen bei der Verwendung bei Behandlung von Erkrankungen oder Leiden, die in Zusammenhang mit erhöhten Lipidperoxidationswerten stehen, bevorzugt. Die Verbindungen werden zudem vorzugsweise bei der Behandlung von Erkrankungen oder Leiden eingesetzt, die durch oxidativen Stress vermittelt werden. Entzündungserkrankungen stellen ein Beispiel dafür dar.

[0038] Die erfindungsgemäßen Verbindungen (vorteilhafterweise metallgebundene Formen davon) können auch für Verfahren verwendet werden, die dazu dienen, $NO\cdot$ -Werte zu steuern, indem die oben beschriebenen Porphine gegen strategische Stellen gerichtet werden. $NO\cdot$ stellt ein interzelluläres Signal dar, und als solches muss $NO\cdot$ die extrazelluläre Matrix überqueren, um seine Wirkungen zu erzielen. $NO\cdot$ ist jedoch Inaktivierungen gegenüber hochempfindlich, die durch das in den extrazellulären Zwischenräumen vorliegende O_2^- vermittelt werden. Die erfindungsgemäßen Methin-(meso-)substituierten Porphyrine können die biologische Ver-

fügbarekeit von NO durch Verhinderung des Abbaus davon mittels O_2^- erhöhen.

[0039] Die vorliegende Erfindung betrifft in einer weiteren spezifischen Ausführungsform ein Verfahren zur Hemmung der In-vitro-Produktion von Superoxidradikalen. In dieser Ausführungsform werden die Mimetika der vorliegenden Erfindung (insbesondere metallgebundene Formen davon) verwendet, um Oxidasen, wie z.B. Xanthinoxidase, zu hemmen, die für die Produktion von Superoxidradikalen verantwortlich sind. Die Fähigkeit eines Mimetikums, Säugetierzellen vor Xanthin/Xanthinoxidase-induzierten Schädigungen zu schützen, kann ermittelt werden, indem beispielsweise L2-Rattenzellen in 24-Well-Platten gezüchtet werden. Zellen können mit unterschiedlichen Konzentrationen eines Mimetikums vorinkubiert werden, und anschließend kann zur Kultur zusammen mit Xanthin (X) Xanthinoxidase (XO) zugesetzt werden. Die in der Studie verwendete geeignete Menge XO/X kann für jede der Zelllinien vorbestimmt werden, indem eine Dosis-Wirkungs-Kurve für die Schädigung durchgeführt wird. X/XO kann in einer Menge verwendet werden, die etwa einen LC_{75} in der Kultur produziert. Die Wirksamkeit des Mimetikums kann mit der Abnahme in der XO/X-induzierten LDH-Freisetzung in Wechselbeziehung stehen.

[0040] Die erfindungsgemäßen Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können auch als katalytische Fänger reaktiver Sauerstoffspezies verwendet werden, um gegen Ischämie-Reperfusionsschäden zu schützen, die mit Myokardinfarkten, Schlaganfällen, akuten Schädel-Hirn-Traumata, Organreperfusion nach einer Transplantation, Darmischämie, hämorrhagischen Vorfällen, Lungeninfarkt, chirurgischem Verschluss des Blutstroms und Verletzungen von Weichteilen in Zusammenhang stehen. Die Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können darüber hinaus zum Schutz gegen Skelettmuskel-Perfusionschäden verwendet werden. Die Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können auch zum Schutz gegen Schädigungen des Auges (und der Haut), die durch Sonnenstrahlen verursacht werden, sowie als Schutz vor Glaukom und Makuladegeneration des Auges verwendet werden. Knochenerkrankungen können ebenfalls mit den Mimetika behandelt werden. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass Bindegewebsstörungen, die in Zusammenhang mit Defekten bei der/dem Kollagensynthese oder -abbau stehen, auf Behandlungen mit den erfindungsgemäßen Mimetika (insbesondere metallgebundenen Formen davon) ansprechen, wie auch allgemeine Beschwerden in Zusammenhang mit Alterungsprozessen.

[0041] Die erfindungsgemäßen Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können auch als katalytische Fänger von reaktiven Sauerstoffspezies verwendet werden, um die sehr eingeschränkte Lebensfähigkeit bei der Lagerung von transplantierten/r Herzen, Nieren, Haut sowie anderen Organen und Geweben zu erhöhen. Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Hemmung von Schäden bereit, die durch Autoxidation von Substanzen hervorgerufen werden, welche zur Bildung von O_2^- führen, einschließlich Lebensmitteln, Pharmazeutika, Blutkonserven usw. Um dies zu bewirken, werden die Mimetika dieser Erfindung zu Lebensmitteln, Pharmazeutika, Blutkonserven und dergleichen zugesetzt, und zwar in einer Menge, die ausreicht, um Oxidationsschäden zu hemmen oder zu verhindern, wodurch der in Zusammenhang mit Autoxidationsreaktionen stehende Abbau gehemmt oder verhindert wird. Für andere Verwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Mimetika siehe US-Patent 5.227.405. Die für eine bestimmte Behandlung zu verwendende oder mit einer bestimmten Substanz in Zusammenhang stehende Menge des Mimetikums kann durch Fachleute auf dem Gebiet der Erfindung bestimmt werden.

[0042] Die erfindungsgemäßen Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können zudem als Fänger für Wasserstoffperoxid dienen und somit gegen die Bildung von hochreaktiven Hydroxylradikalen mittels Fenton-Chemie schützen (Aruoma und Halliwell, Biochem. J. 241, 273 (1987); Mello Filho et al., Biochem. J. 218, 273 (1984); Rush und Bielski, J. Phys. Chem., 89, 5062 (1985)). Die erfindungsgemäßen Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können auch als Fänger für Peroxynitrit verwendet werden, wie sich indirekt durch Hemmung der Oxidation von Dihydrorhodamin 123 zu Rhodamin 123 und direkt durch Beschleunigung des Peroxynitritabbaus durch Fließstoppanalyse zeigt.

[0043] Weitere Beispiele für spezifische Erkrankungen bzw. Leiden, die sich zur Behandlung mit den erfindungsgemäßen Mimetika, vorzugsweise ihren metallgebundenen Formen, eignen, umfassen Erkrankungen des Zentralnervensystems (einschließlich AIDS-Demenz, Schlaganfall, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Parkinson-Syndrom und Huntington-Krankheit) und Muskulaturerkrankungen (einschließlich Zwerchfellerkrankungen (z.B. respiratorische Insuffizienz bei Emphysemen, Bronchitis und zystischer Fibrose), kongestive Kardiomyopathie, Muskelschwächesyndrome in Zusammenhang mit Myopathien, ALS und multiple Sklerose). Viele neurologische Störungen (einschließlich Schlaganfälle, Huntington-Krankheit, Parkinson-Syndrom, ALS, Alzheimer und AIDS-Demenz) werden mit einer Überstimulierung des Hauptuntertyps von Glutamatrezeptoren, des NMDA-(N-Methyl-D-aspartat-)Untertyps, in Verbindung gebracht. Bei Stimulierung des NMDA-Rezeptors tragen überschüssige neuronale Calciumkonzentrationen zu einer Reihe von Membran- und Cytoplasma-

ereignissen bei, die zur Produktion von Sauerstoffradikalen und Stickstoffmonoxid ($\text{NO}\cdot$) führen. Wechselwirkungen zwischen Sauerstoffradikalen und $\text{NO}\cdot$ haben gezeigt, dass diese zum neuronalen Zelltod beitragen. Es sind solide neuronale, kortikale Kulturmodelle der NMDA-Toxizität entwickelt und als Basis zur Medikamentenentwicklung herangezogen worden. In eben diesen Systemen hemmen die erfindungsgemäßen Mimetika die NMDA-induzierte Schädigung. Die Bildung von O_2^- -Radikalen ist ein notwendiger Schritt bei den intrazellulären Ereignissen, die im exzitotoxischen Tod der kortikalen Neuronen enden, und zeigt, dass die erfindungsgemäßen Mimetika dafür verwendet werden können, als Fänger für O_2^- -Radikale zu dienen und dadurch gegen exzitotoxische Schäden zu schützen.

[0044] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der Mimetika bei Verfahren zur Behandlung von AIDS. Der Nf-Kappa-B-Promotor wird vom HIV-Virus zur Replikation verwendet. Dieser Promotor wird vom HIV-Virus zur Replikation verwendet. Dieser Promotor ist redoxempfindlich, wodurch ein Oxidationsmittel diesen Prozess steuern kann. Dies wurde bereits bei zwei Metalloporphyrinen gezeigt, die sich von jenen der vorliegenden Erfindung unterscheiden (Song et al., *Antiviral Chem. and Chemother.* 8, 85 (1997)). Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung von Arthritis, systemischem Bluthochdruck, Atherosklerose, Ödemen, septischem Schock, pulmonaler Hypertension, einschließlich primärer pulmonaler Hypertension, Impotenz, Unfruchtbarkeit, Endometriose, vorzeitigen Wehen, mikrobiellen Infektionen, Gicht und zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ II. Die erfindungsgemäßen Mimetika (insbesondere metallgebundene Formen davon) können auch zur Abschwächung der toxischen Wirkungen in Zusammenhang mit Endotoxin verwendet werden, indem beispielsweise der Gefäßtonus beibehalten und eine mehrere Organe betreffende Systemschädigung vermieden wird.

[0045] Wie oben angedeutet, sprechen Entzündungen, insbesondere Lungenentzündungen, auf Behandlungen mit vorliegenden Mimetika (insbesondere metallgebundenen Formen davon) an (insbesondere zu erwähnen wären auf Entzündungen basierende Asthmaleiden, ARDS, einschließlich Sauerstofftoxizität, Lungenentzündung (insbesondere AIDS-bezogene Lungenentzündung), zystische Fibrose, chronische Sinusitis und Autoimmunerkrankungen (wie z.B. rheumatoide Arthritis)). EC-SOD wird in den Interstitien, die sich um die Atemwege und die vaskulären glatten Muskelzellen befinden, lokalisiert. EC-SOD und O_2^- vermitteln das entzündungshemmende/proinflammatorische Gleichgewicht im Septum interalveolare. Durch alveolare Septalzellen freigesetztes $\text{NO}\cdot$ dient zur Unterdrückung von Entzündungen, sofern es nicht mit O_2^- reagiert, um ONOO^- zu bilden. Durch Einfangen von O_2^- kippt EC-SOD das Gleichgewicht im Septum interalveolare gegen die Entzündung. Große Mengen an ONOO^- werden nur dann gebildet, wenn ein EC-SOD-Mangel besteht oder es zu einer stark erhöhten O_2^- -Freisetzung kommt. Hierin beschriebene Mimetika können verwendet werden, um gegen Zerstörungen zu schützen, die durch Hyperoxie verursacht werden.

[0046] Die Erfindung betrifft darüber hinaus die Verwendung erfindungsgemäßer Mimetika in Verfahren zur Behandlung von Gedächtnisstörungen. Es wird angenommen, dass Stickstoffmonoxid ein Neurotransmitter ist, der in der Langzeitgedächtnispotenzierung eine Rolle spielt. Unter Verwendung eines EC-SOD-Knock-out-Maus-Modells (Carlsson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 6264 (1995)) kann gezeigt werden, dass Lernschwierigkeiten mit reduziertem Superoxideinfangen in Extrazellulärräumen des Gehirns korreliert. Reduziertes Einfangen führt zu höheren extrazellulären O_2^- -Werten. Es wird angenommen, dass O_2^- mit Stickstoffmonoxid reagiert, wodurch Stickstoffmonoxid-vermittelte Neurotransmission und in der Folge Langzeitgedächtnispotenzierung verhindert oder gehemmt wird. Die erfindungsgemäßen Mimetika, insbesondere metallgebundene Formen davon, können verwendet werden, um Demenz- und Gedächtnis-/Lernstörungen zu behandeln.

[0047] Die Verfügbarkeit der erfindungsgemäßen Mimetika ermöglicht auch Studien von Prozessen, die durch O_2^- , Wasserstoffperoxid, Stickstoffmonoxid und Peroxynitrit vermittelt werden.

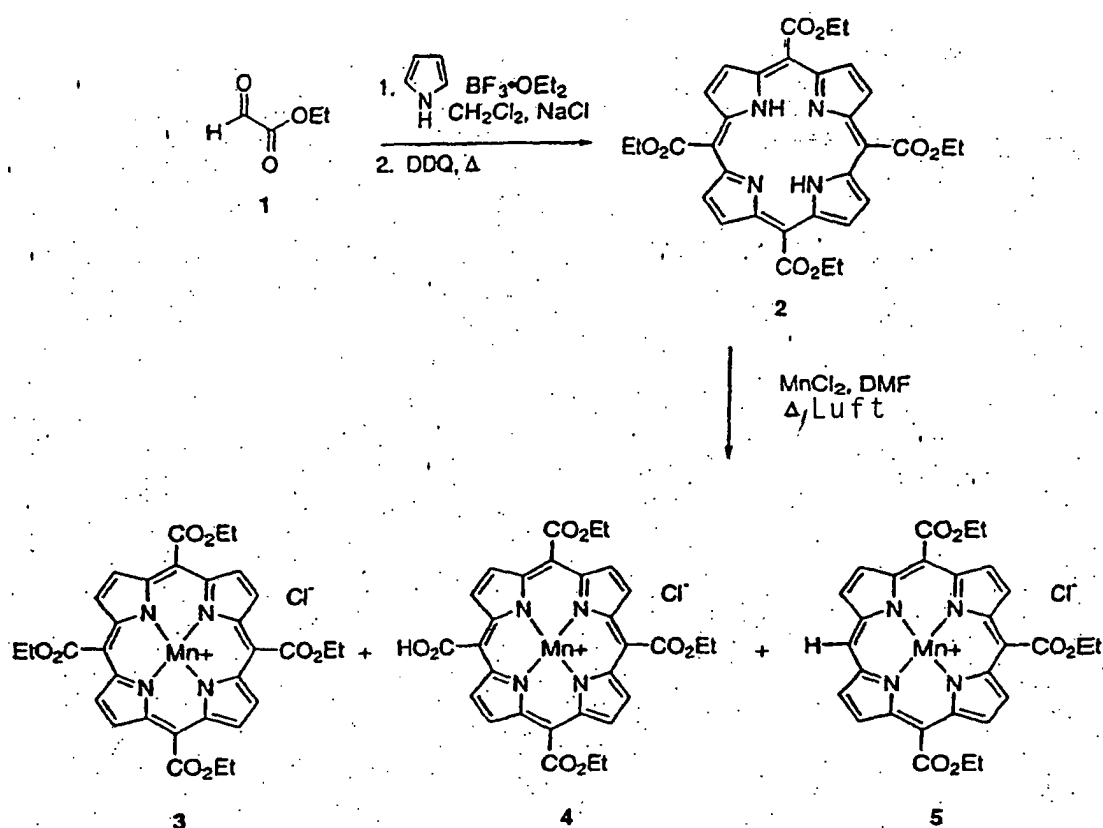
[0048] Die oben beschriebenen Mimetika, metallgebundene als auch metallfreie Formen, können zu pharmazeutischen Zusammensetzungen formuliert werden, die sich zur Verwendung in vorliegenden Verfahren eignen. Solche Zusammensetzungen umfassen den Wirkstoff (Mimetikum) zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Arzneimittelträger oder Verdünner. Die Zusammensetzung kann in Dosierungseinheitenform, beispielsweise als Tablette, Kapsel oder Zäpfchen, vorliegen. Die Zusammensetzung kann auch die Form einer sterilen Lösung aufweisen, die sich zur Injektion oder zum Zerstäuben eignet. Zusammensetzungen können auch in einer Form vorliegen, die sich zur Verwendung in ophthalmischen Präparaten eignet. Die Erfindung umfasst auch Zusammensetzungen, die zur topischen Verabreichung formuliert sind, wobei solche Zusammensetzungen beispielsweise die Form einer Lotion, Creme, eines Gels oder einer Salbe aufweisen. Die Konzentration des der Zusammensetzung zuzusetzenden Wirkstoffs kann bezogen auf die Art des Wirkstoffs, der Dosierungshandhabung und des beabsichtigten Ergebnisses ausgewählt werden.

[0049] Die Dosierung der zu verabreichenden erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann ohne übermäßiges Experimentieren bestimmt werden und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. der Art des Wirkstoffs (ob metallgebunden oder metallfrei), dem Verabreichungsweg, dem Patienten und dem zu erzielenden Ergebnis. Eine geeignete Dosierung des intravenös oder topisch zu verabreichenden Mimetikums liegt erwartungsgemäß im Bereich von etwa 0,01 bis 50 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg/Tag. Zur Aerosolverbreitung liegt die Dosierung erwartungsgemäß im Bereich von 0,001 bis 5,0 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg/Tag. Geeignete Dosierungen der Mimetika sind je nach Mimetikum und beabsichtigtem Ergebnis verschieden.

[0050] Im Folgenden werden anhand der nachstehenden Beispiele bestimmte Aspekte der vorliegenden Erfindung detaillierter beschrieben.

BEISPIEL 1

I. [5,10,15,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (3), [5-Carboxy-10,15,20-tris(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (4) und [5,10,15-Tris(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (5)



1. 5,10,15,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)porphyrin (2)

[0051] In einem mit Folie ummantelten 22-l-Dreihalsrundkolben mit mechanischem Rührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander frisch destilliertes Ethylglyoxylat (J. M. Hook, Synth. Commun. 14, 83–87 (1984)) (19,3 g, 189 mmol), CH_2Cl_2 (19 l), NaCl (1,1 g, 19 mmol) und Pyrrol (13,1 ml, 189 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7,0 ml, 56 mmol) zugetropft. Nach 1,25-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ, 32,2 g, 142 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde Tonerde (Clarion 550, 99 g) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Die Filtration des heterogenen Gemischs durch Celite, gefolgt von einer Abdampfung der Lösungsmittel ergab ein festes Gemisch, das sodann auf Kieselgel (24 g) adsorbiert wurde. Wiederholte chromatographische Reinigungen (5 Chargen; CH_2Cl_2 als Eluent) auf Kieselgel ergaben Verbindung 4 (1,7 g, 6%) als dunklen Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ –3.33 (s, 2H), 1.81 (t, 12H), 5.11 (q, 8H), 9.52 (s, 8H);

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.97, 63.67, 112.43, 131.64, 145.30, 170.68.

2. [5,10,15,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (3)

[0052] Eine Lösung von 2 (4,43 g, 7,4 mmol) und MnCl_2 (4,67 g, 37,1 mmol) in DMF (500 ml) wurde 1 bis 1,5 Stunden lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 bis 3 Stunden erhitzt und sodann über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (24 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (6 Chargen; Gradientenelution 0→7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab Porphyrin 3 (4,3 g, 84%) als dunklen Feststoff:

Fp. > 300°C;

UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$, $\epsilon = 1.08 \times 10^5 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 651$ $[\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{MnN}_4\text{O}_8]^+$.

3. [5-Carboxy-10,15,20-tris(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (4) und [5,10,15-Tris(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (5)

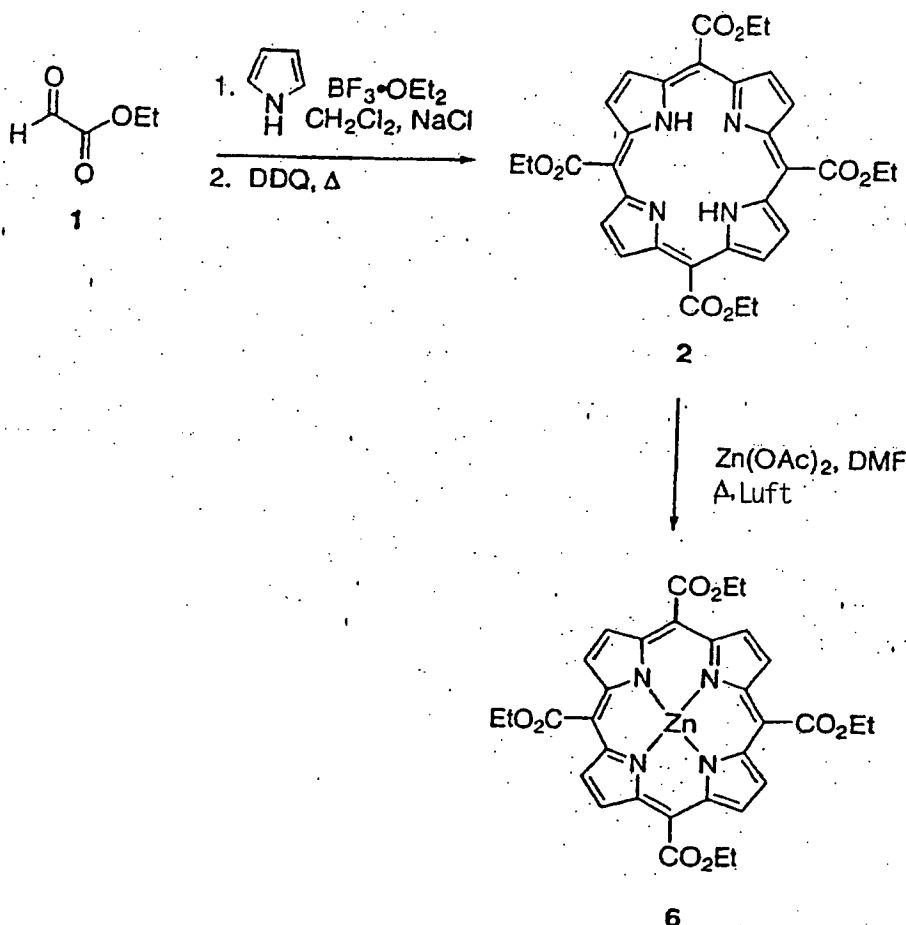
[0053] Porphyrine 4 und 5 wurden während der chromatographischen Reinigung der vorherigen Reaktion ebenfalls isoliert.

Porphyrin 4: Fp. > 300°C; UV/Vis Spektroskopie $\lambda_{\text{max}} = 460.5 \text{ nm}$, $\epsilon = 7.8 \times 10^4 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 623$ $[\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{MnN}_4\text{O}_8]^+$.

Porphyrin 5: Fp. > 300°C; UV/Vis Spektroskopie $\lambda_{\text{max}} = 454.5 \text{ nm}$, $\epsilon = 1.14 \times 10^5 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 579$ $[\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{MnN}_4\text{O}_6]^+$.

BEISPIEL 2

II. [5,10,15,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]zink(II) (6)



1. [5,10,15,20-Tetrakis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]zink(II) (6)

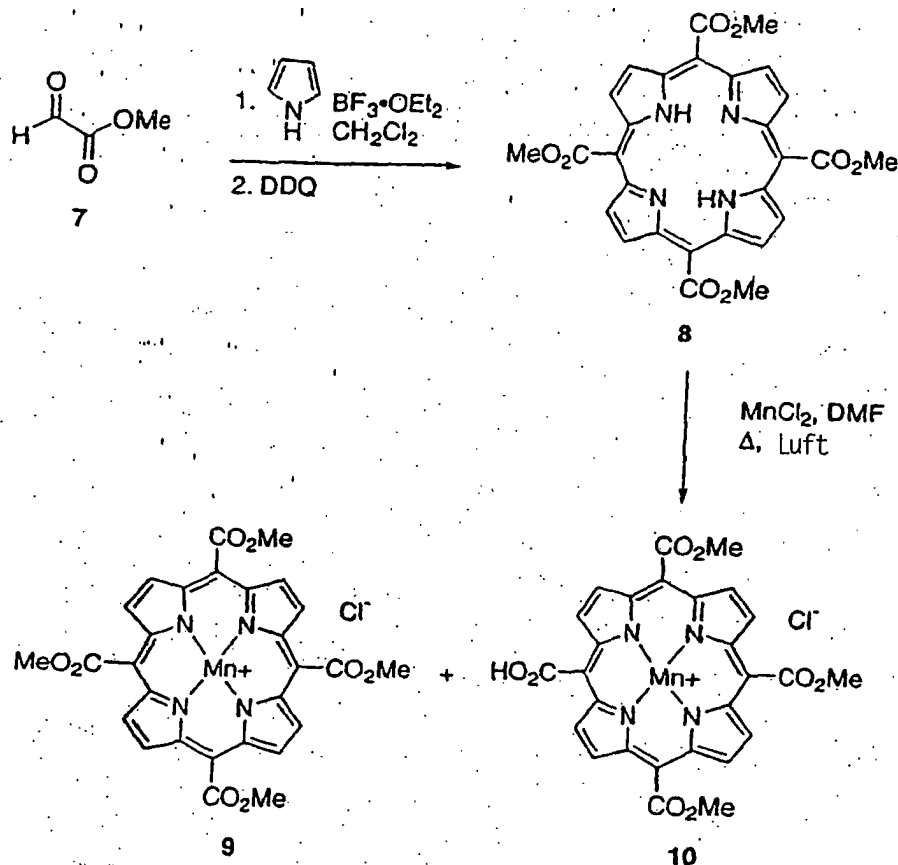
[0054] Eine Lösung von 2 (110 mg, 0,18 mmol) und $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (403 mg, 18 mmol) in DMF (25 ml) wurde 2 Stunden lang auf 145 bis 150°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und anschließend das DMF im Vakuum abgedampft. Das resultierende rohe feste Gemisch wurde auf Kiesel-

gel (3 g) adsorbiert, anschließend mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution 0→1% MeOH/CH₂Cl₂) gereinigt, was 6 als violetten Feststoff mit 82% Ausbeute ergab.

Fp. > 300°C, UV/vis Spektroskopie $\lambda_{\max} = 412.5 \text{ nm}$, $\epsilon = 2.8 \times 10^5 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 660$ [C₃₂H₂₈N₄O₈Zn]⁺; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.79 (t, 12H), 5.09 (q, 8H), 9.56 (s, 8H); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 14.50, 63.16, 112.57, 132.03, 147.55, 170.67.

BEISPIEL 3

III. [5,10,15,20-Tetrakis(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (9) und [5-Carboxy-10,15,20-tris(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (10)



1. 5,10,15,20-Tetrakis(methoxycarbonyl)porphyrin (8)

[0055] In einem mit Folie ummantelten 22-l-Dreihalsrundkolben mit mechanischem Rührer und N₂-Einlass wurden nacheinander frisch destilliertes Methylglyoxalat (J. M. Hook, Synth. Commun. 14, 83–87 (1984)) (16,5 g, 187 mmol), CH₂Cl₂ (19 l) und Pyrrol (13,0 ml, 194 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2,30 ml, 18,7 mmol) zugetropft. Nach 1,25-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde DDQ (31,9 g, 140,4 mmol) zugesetzt.

[0056] Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2,25 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wurde Tonerde (Clarion 550, 25 g) zugesetzt und die Suspension 2,5 Stunden lang gerührt. Die Filtration des Reaktionsgemischs durch Celite ergab nach einer Abdampfung der Lösungsmittel ein rohes festes Gemisch, das auf Kieselgel (15 g) adsorbiert wurde. Wiederholte chromatographische Reinigungen (5 Chargen; CH₂Cl₂ als Eluent) auf Kieselgel ergaben Porphyrin 8 (1,55 g, 6,1%) als Feststoff: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -3.42 (s, 2H), 4.60 (s, 12H), 9.48 (2, 4H); UV-Vis $\lambda_{\max} = 404.5 \text{ nm}$.

2. [5,10,15,20-Tetrakis(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (9)

[0057] Eine Lösung von 8 (1,11 g, 2,0 mmol) und MnCl_2 (1,3 g, 10,3 mmol) in DMF (100 ml) wurde 1 bis 1,5 Stunden lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 bis 3 Stunden lang erhitzt und sodann über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (3,5 g) adsorbiert wur-

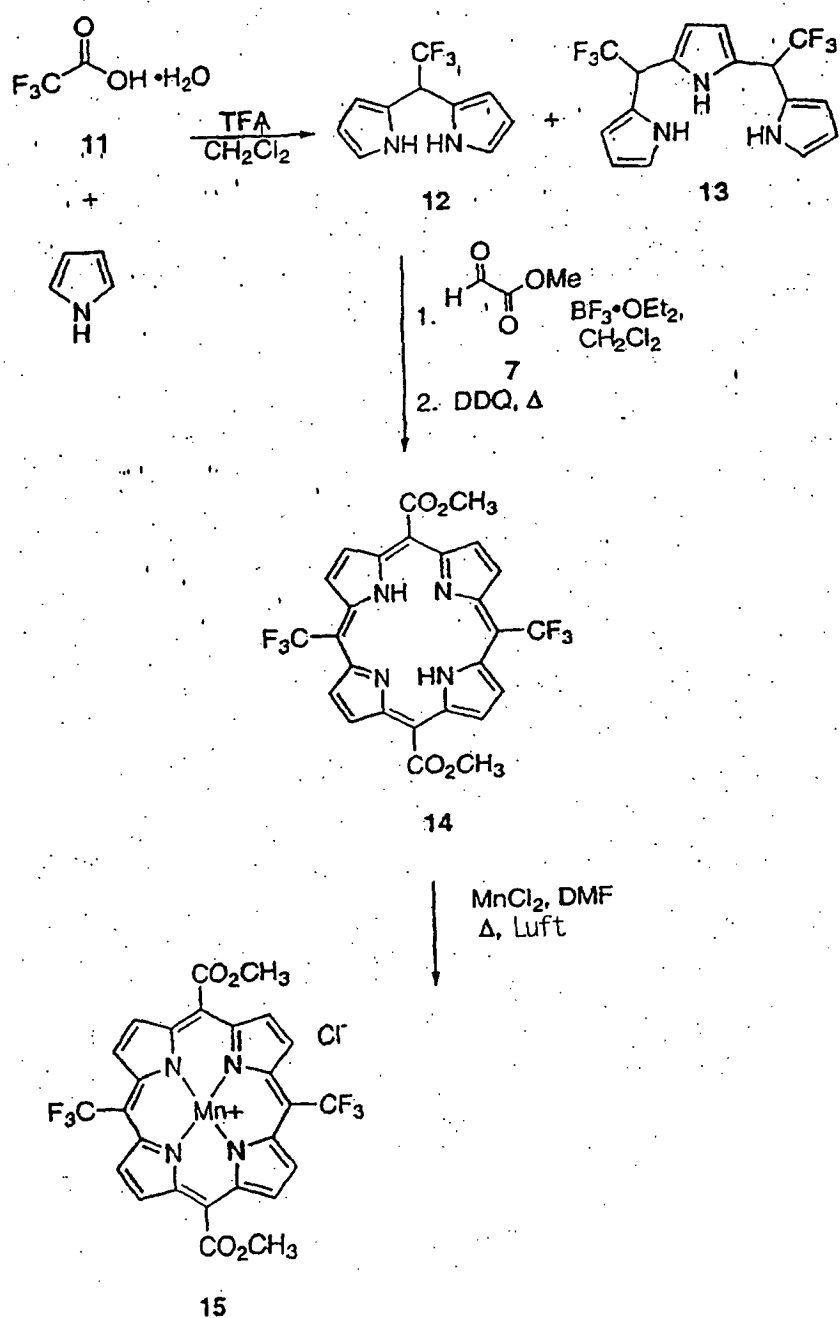
de. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (2 Chargen; Gradientenelution 0→10% MeOH/CH₂Cl₂) ergab Porphyrin 9 (760 mg, 59%): Fp. > 300°C; UV-Vis λ_{max} = 455.5 nm, ϵ = 8.8×10^4 L/cm-mol; FAB-MS m/z = 595 [C₂₈H₂₀MnN₄O₈]⁺.

3. [5-Carboxy-10,15,20-tris(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (10)

[0058] Porphyrin 10 wurde mittels Chromatographie aus obigem Metallierungsvorgang ebenfalls isoliert: Fp. > 300°C; UV-Vis λ_{max} = 459,5 nm, ϵ = $8,5 \times 10^4$ L/cm-mol; FAB-MS m/z = 581 [C₂₇H₁₈MnN₄O₈]⁺.

BEISPIEL 4

IV. [5,15-Bis(methoxycarbonyl)-10,20-bis(trifluormethyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (15) und [5,15-Bis(trifluormethyl)-10-carboxy-20-(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (16)



1. meso-(Trifluormethyl)dipyrromethan (12) (Nishino, N.; Wagner, R. W.; Lindsey, J. S., J. Org. Chem. 61, 7534–7544 (1996))

[0059] In einem 250-ml-Rundkolben mit Magnetrührer und N₂-Einlass wurden Trifluoracetaldehydhydrat (11, 6,7 g, 58 mmol), Pyrrol (8,0 ml, 116 mmol) und CH₂Cl₂ (200 ml) zugesetzt. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (4,5 ml, 58 Äqu.) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in einen Scheidetrichter übertragen und anschließend nacheinander mit Wasser (75 ml) und gesättigtem wässrigem NaHCO₃ (60 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie des Rückstands ergab 12 (2,07 g, 17%) und 13. Werte für Dipyrromethan 12:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.85 (q, 1H), 6.19 (m, 4H), 6.77 (m, 2H), 8.09 (breites 2H). Tripyrran 13: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (m, 2H), 6.34 (m, 6H), 6.75 (m, 2H), 7.95 (breites s 1H), 8.09 (breites s, 2H); DI MS m/z = 361 [C₁₆H₁₂N₃F₆ + H]⁺.

2. 5,15-Bis(methoxycarbonyl)-10,20-bis(trifluormethyl)porphyrin (14)

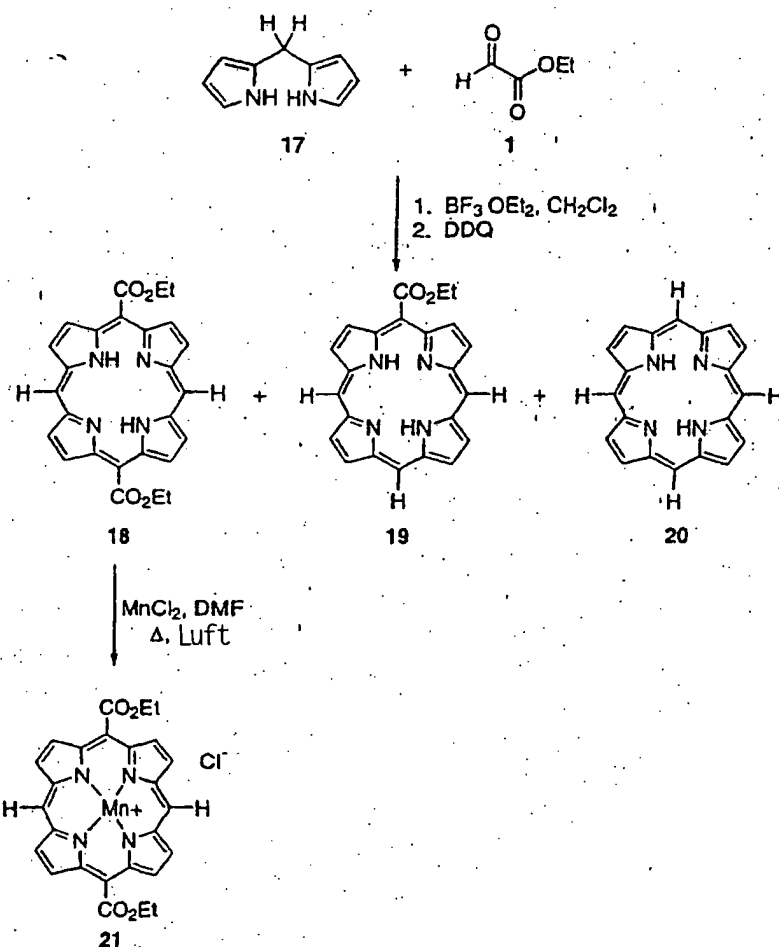
[0060] In einem mit Folie ummantelten 500-ml-Dreihalsrundkolben mit Magnetrührer und N₂-Einlass wurden nacheinander frisch destilliertes Methylglyoxylat (J. M. Hook, Synth. Commun. 14, 83–87 (1984)) (244 mg, 2,77 mmol), Dipyrromethan 12 (590 mg, 2,75 mmol) und CH₂Cl₂ (280 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde BF₃·OEt₂ (112 ml, 0,9 mmol) zugesetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde DDQ (945 mg, 4,1 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde auf Kieselgel (3,8 g) adsorbiert und anschließend mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂ als Eluent) gereinigt, was Porphyrin 14 (390 mg, 30%) ergab: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ –2.96 (s, 2H), 4.60 (s, 6H), 9.44 (d, 4H), 9.73 (m, 4H).

3. [5,15-Bis(methoxycarbonyl)-10,20-bis(trifluormethyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (15)

[0061] Eine Lösung von 14 (115 mg, 0,20 mmol) und MnCl₂ (130 mg, 1,0 mmol) in DMF (30 ml) wurde über Nacht auf 145°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf 3 g Kieselgel adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 3 bis 10% MeOH/CH₂Cl₂) ergab Porphyrin 15 (117 mg): Fp. > 300°C; UV-Vis λ_{max} = 450 nm, ε = 9.90 × 10⁴ L/cm-mol; FAB-MS m/z = 615 [C₂₆H₁₄F₆Mn₄O₄]⁺.

BEISPIEL 5

V. [5,15-Bis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (21)



1. 5,15-Bis(ethoxycarbonyl)porphyrin (18)

[0062] In einem mit Folie ummantelten 250-ml-Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander Ethylglyoxylat (50% in Toluol, 310 mg, 1,5 mol), CH_2Cl_2 (150 ml) und Dipyromethan 17 (Chong et al., Aust. J. Chem. 22, 229 (1969)) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (37 ml, 0,3 mmol) zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren wurde DDQ (258 mg, 1,14 mmol) zugesetzt und die Lösung über Nacht gerührt. Das Rohmaterial wurde auf Kieselgel (3 g) adsorbiert und mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 50→75% CH_2Cl_2 /Hexan) gereinigt, was Porphyrin 18 (22 mg, 7%) ergab:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.2 (s, 2H), 1.9 (m, 6H), 5.15 (m, 4H), 9.5 (m, 4H), 9.7 (m, 4H), 14.4 (s, 2H).

2. 5-(Ethoxycarbonyl)porphyrin (19) und Porphyrin (20)

[0063] Porphyrine 19 (10 mg, 2%) und 20 (3 mg, 0,5%) wurden während der chromatographischen Reinigung des vorherigen Reaktionsgemischs isoliert. Werte für Porphyrin 19:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.74 (s, 2H), 1.87 (t, $J = 6.9$ Hz), 5.16–5.13 (m, 2H), 9.43 (s, 4H), 9.49–9.47 (m, 2H), 9.65 (m, 2H), 10.26 (s, 1H), 10.31 (s, 2H); FAB-MS $m/z = 382$ [$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$] $^+$.

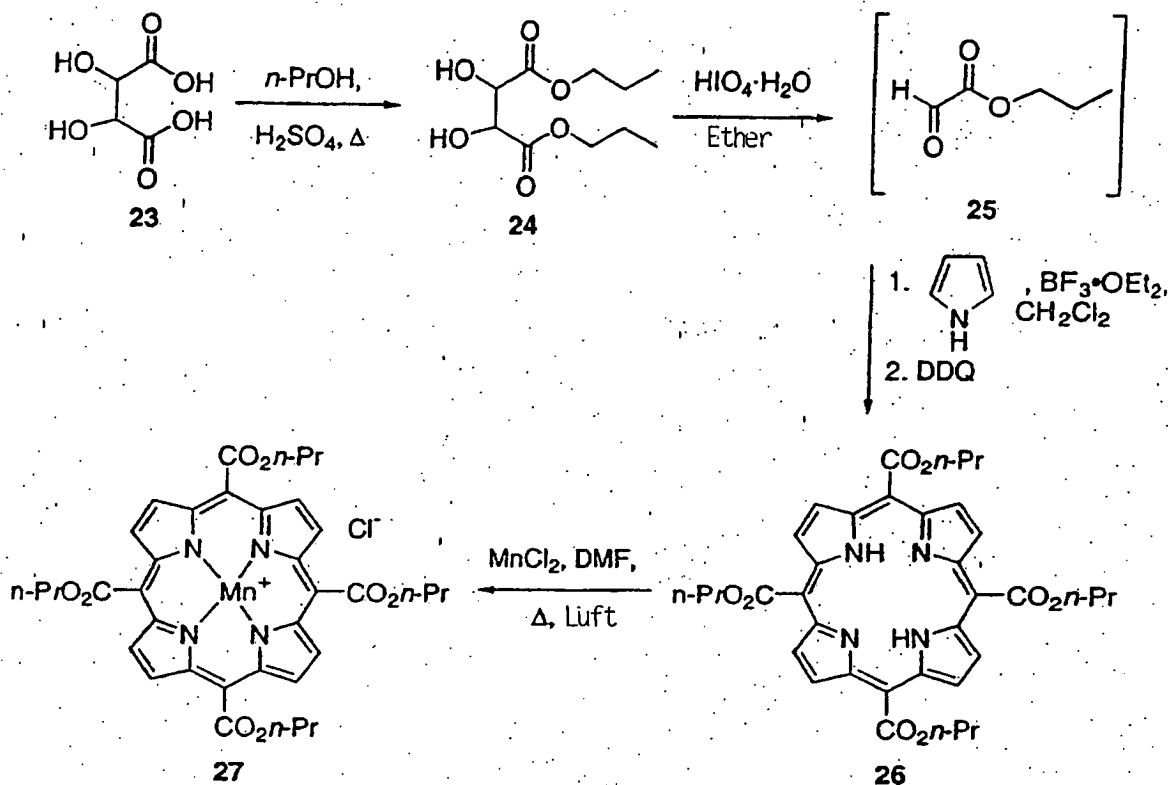
3. [5,15-Bis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (21)

[0064] Eine Lösung von Porphyrin 18 (22 mg, 0,058 mmol), MnCl_2 (55 mg, 0,44 mmol) und wasserfreiem DMF (8 ml) wurde in einem mit einem Rückflusskühler ausgestatteten Rundkolben auf 125°C erhitzt. Nach 1 Stunde wurde das Reaktionsgemisch einem Luftstrom ausgesetzt und die Lösung über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum abgedampft. Das rohe feste Material wurde auf Kieselgel (1,2 g) adsorbiert und mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution 0→7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) gereinigt, was 21 (6 mg, 19%) als dunklen Feststoff ergab:

Ep. > 300°C; UV-Vis λ_{\max} = 452.5 nm, ϵ = 2.48×10^4 L/cm-mol; FAB-MS m/z = 507 $[\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{MnN}_4\text{O}_4]^+$.

BEISPIEL 6

VI. [5,10,15,20-Tetrakis(n-propoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (27)



1. Di-n-propyl-d-tartrat (24)

[0065] d-Weinsäure (2,56 g, 17,0 mmol), n-Propanol (30 ml) und konzentrierte H_2SO_4 (6 ml) wurden 3 Tage lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend zwischen Wasser und CH_2Cl_2 aufgetrennt. Die organische Phase wurde nacheinander mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 , Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende rohe Ester 24 (2,6 g, 65%) wurde ohne weitere Reinigung verwendet: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.0 (t, 6H), 1.75 (m, 2H), 3.2 (2 Singuletts, 2H), 4.25 (m, 4H), 4.55 (m 2H); DI MS m/z = 235 $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6 + \text{H}]^+$.

2. n-Propylglyoxylat (25)

[0066] Eine Lösung von Di-n-propyl-d-tartrat (24, 0,73 g, 3,1 mmol) in wasserfreiem Ether (10 ml) wurde bei 0°C unter trockenem Stickstoff magnetisch gerührt, während Periodsäuredihydrat (0,711 g, 3,12 mmol) zugesetzt wurde. Die resultierende Lösung wurde 1 Stunde lang gerührt. Wasserfreies Na_2SO_4 wurde zugesetzt und die resultierende milchige Lösung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, um 25 als ein Öl (0,670 g, 93%) zu ergeben: CI MS (Methan) m/z = 117 $[\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3 + \text{H}]^+$.

3. 5,10,15,20-Tetrakis(n-propoxycarbonyl)porphyrin (26)

[0067] Zu einem mit Folie ummantelten 2-l-Dreihalsrundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander 25 (0,31 g, 11,3 mmol), CH_2Cl_2 (1,1 l) und Pyrrol (0,78 ml, 11,2 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (416 ml, 3,3 mmol) zugesetzt. Nach 3,5-stündigem Rühren wurde DDQ (1,92 g, 8,5 mmol) zum Reaktionsgemisch und weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dazu wurde Tonerde (Clarion 550, 6 g) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht rühren gelassen. Die Filtration des heterogenen Gemischs durch Celite, gefolgt von einer Abdampfung des Lö-

sungsmittels im Vakuum ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (2,5 g) adsorbiert wurde. Die chromatographische Reinigung (Gradientenelution 66 bis 100% CH_2Cl_2 /Hexane) ergab 27 (130 mg, 7%) als Feststoff: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.31 (s, 2H), 1.29 (t, 12H), 2.18 (m, 8H), 5.02 (7, 8H), 9.52 (s, 8H).

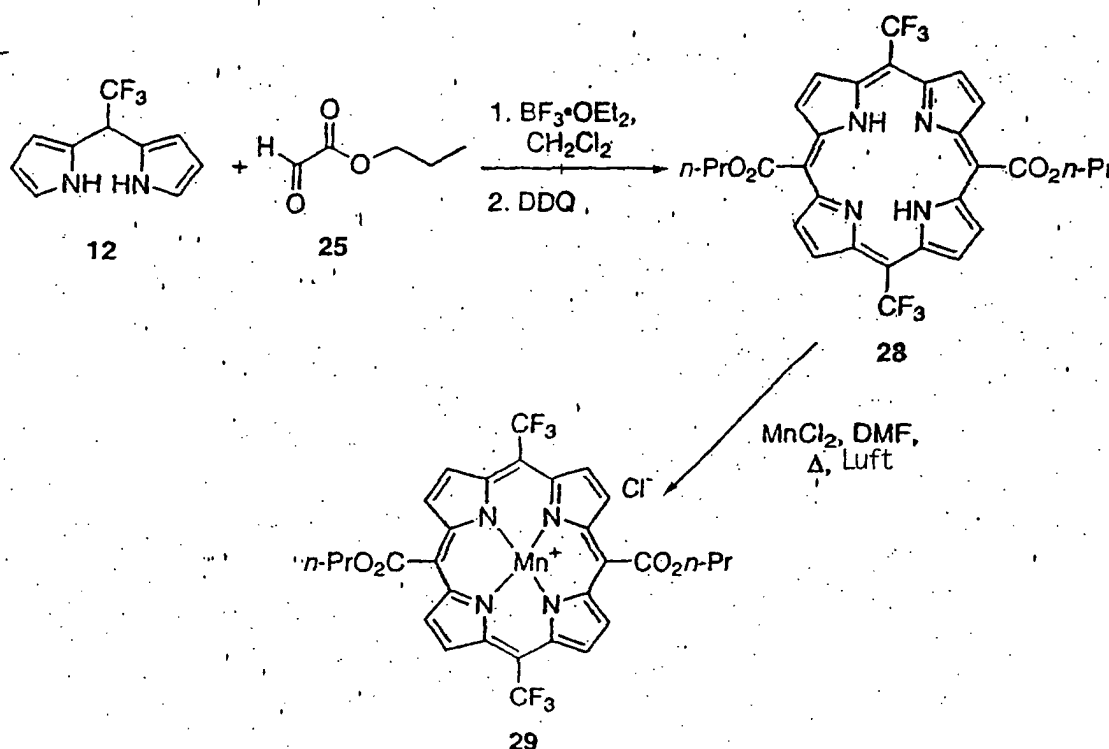
4. [5,10,15,20-Tetrakis(n-propoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (27)

[0068] Eine Lösung von Porphyrin 26 (170 mg, 0,260 mmol) und MnCl_2 (167 mg, 1,32 mmol) in DMF wurde 2 Stunden lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 bis 3 Stunden erhitzt und sodann über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Abdampfen von DMF im Vakuum ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (2,6 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Elution mit 2,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab 27 (170 mg, 88%) als dunklen Feststoff:

Fp. $> 300^\circ\text{C}$; UV-Vis $\lambda_{\text{max}} = 456 \text{ nm}$, $\epsilon = 1.35 \times 10^5 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 707 [\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{MnN}_4\text{O}_8]^+$.

BEISPIEL 7

VII. [5,15-Bis(n-propoxycarbonyl)-10,20-bis(trifluormethyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (29)



1. 5,15-Bis(n-propoxycarbonyl)-10,20-bis(trifluormethyl)porphyrin (28)

[0069] In einem mit Folie ummantelten 250-ml-Dreihalsrundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander n-Propylglyoxylat (25, 154 mg, 1,3 mmol), Dipyrromethan 12 (283 mg, 1,3 mmol) und CH_2Cl_2 (130 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (32 μl , 0,26 mmol) zugesetzt. Nach 1,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde DDQ (225 mg, 1,0 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Tonerde (Clarion 550, 500 mg) behandelt. Die Filtration des Reaktionsgemischs durch Celite, gefolgt von einer Abdampfung der Lösungsmittel ergab einen Rückstand, der auf Kieselgel (2,5 g) adsorbiert wurde. Die Säulenchromatographie (Elution mit 50% CH_2Cl_2 /Hexane) ergab Porphyrin 28 (15 mg, 3,7%) als Feststoff:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -2.94 (s, 2H), 1.3 (m, 6H), 2.2 (m, 4H), 5.04 (t, 4H), 9.46 (d, 4H), 9.74 (m, 4H).

2. [5,15-Bis(n-propoxycarbonyl)-10,20-bis(trifluormethyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (29)

[0070] Eine Lösung von 28 (15 mg, 0,02 mmol) und MnCl_2 (28 mg, 0,22 mmol) in DMF (10 ml) wurde unter einem Luftstrom auf 145°C erhitzt. Nachdem eine UV-Vis-Analyse ergab, dass die Reaktion beendet war, wur-

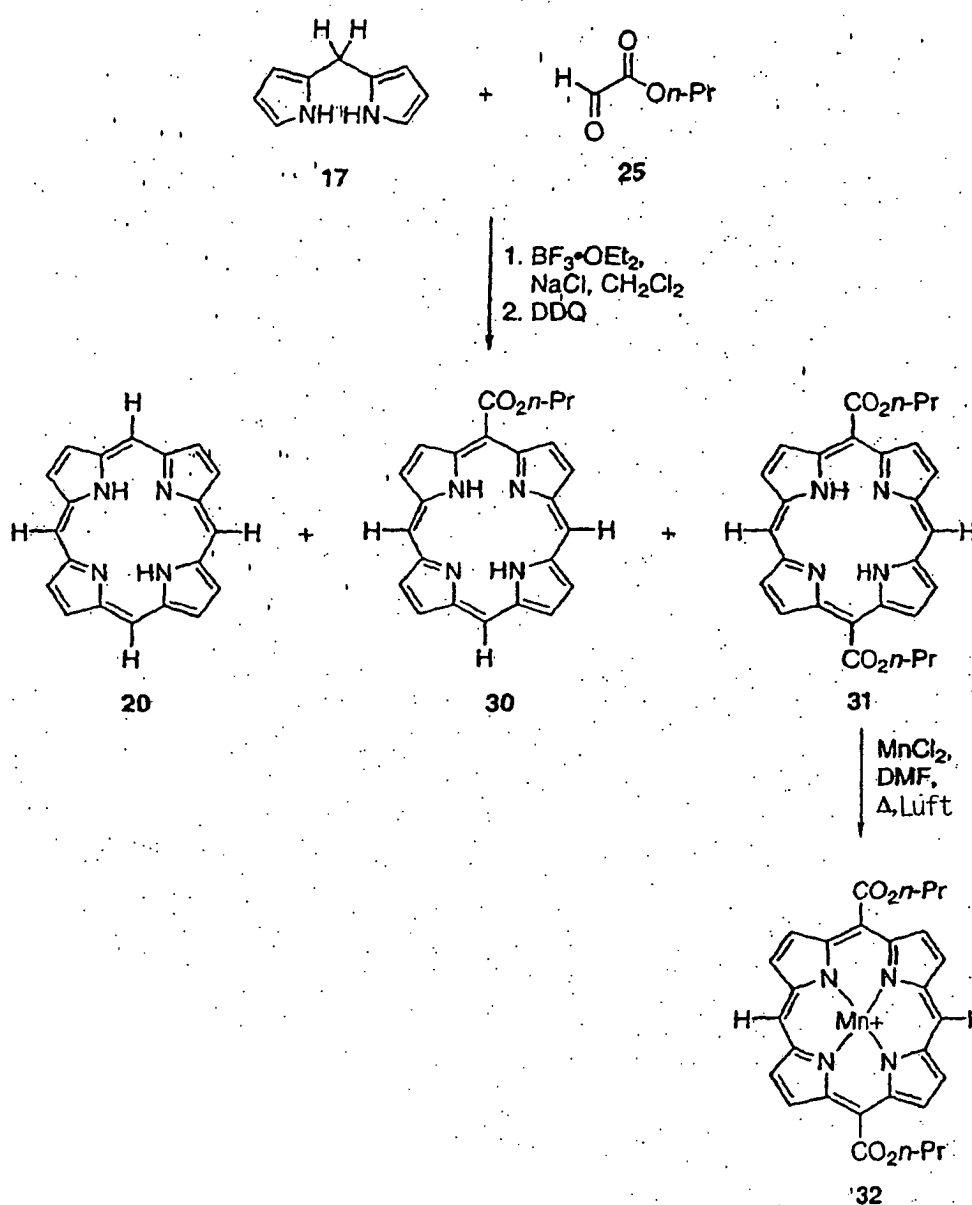
de das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (1,5 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientene-lution 0→2,5% MeOH/CH₂Cl₂) ergab Porphyrin 28 (15 mg, 87%):

UV-Vis λ_{\max} = 450.5 nm, ϵ = 1.10×10^5 L/cm-mol;

FAB-MS m/z = 671 [C₃₀H₂₂F₆MnN₄O₄]⁺.

BEISPIEL 8

VIII. [5,15-Bis(n-propoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (32) und [5-(n-Propoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (33)



1. 5-(n-Propoxycarbonyl)porphyrin (30) und 5,15-Bis(n-propoxycarbonyl)porphyrin (31)

[0071] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N₂-Einlass wurden nacheinander Dipyrrromethan 17 (Chong et al., Aust. J. Chem. 22, 229 (1969)) (0,63 g, 4,3 mmol), CH₂Cl₂ (430 ml), n-Propylglyoxylat (25, 0,5 g, 4,3 mmol) und NaCl (23 mg, 0,43 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde BF₃·OEt₂ (160 ml, 1,3 mmol) zugesetzt. Nach 65-minütigem Rühren wurde DDQ (732 mg, 3,23 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Ent-

fernen der Lösungsmittel unter Vakuum ergab ein Rohprodukt, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert wurde. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 50%→80% CH_2Cl_2 /Hexan) ergab Porphyrin 20, Porphyrin 30 (10 mg, 1,2%) und Porphyrin 31 (30 mg, 2,9%): Werte für Porphyrin 30:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.62 (s, 2H), 1.31 (t, 3H), 2.24 (m, 2H), 5.04 (t, 2H), 9.48 (d, 2H), 9.51 (m, 4H), 9.70 (d, 2H), 10.33 (s, 1H), 10.36 (s, 2H). Werte für Porphyrin 31: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.33 (s, 2H), 1.31 (t, 6H), 2.24 (m, 4H), 5.03 (t, 4H), 9.47 (d, 4H), 9.69 (d, 4H), 10.38 (2H).

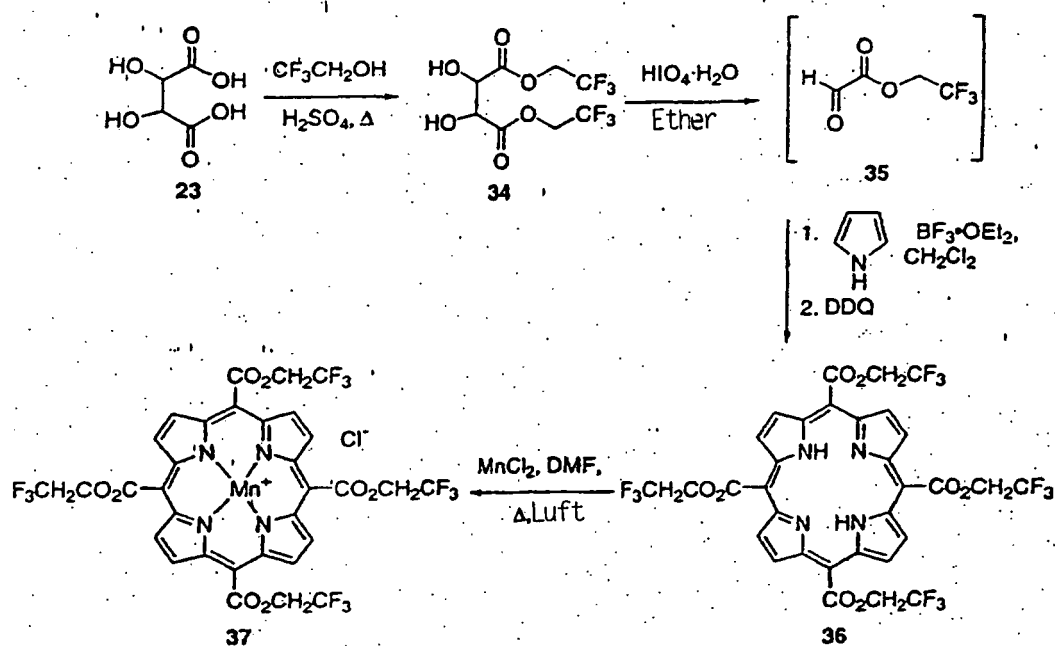
2. [5,15-Bis(n-propoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (32)

[0072] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von Porphyrin 31 (30 mg, 0,062 mmol) in wasserfreiem DMF (25 ml) wurde MnCl_2 (39 mg, 0,27 mmol) zugesetzt. Der Reaktionskolben war mit einem Rückflusskühler ausgestattet und die Lösung wurde 2 Stunden lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 3 bis 4 Stunden erhitzt und die Lösung sodann 48 Stunden lang unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Abdampfen von DMF im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert wurde. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 5%→7,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab 30 (35 mg, 98%) als dunklen Feststoff:

Fp. $> 300^\circ\text{C}$; UV-Vis $\lambda_{\text{max}} = 452.5 \text{ nm}$, $\epsilon = 6.1,0 \times 10^4 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS, $m/z = 535 [\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{MnN}_4\text{O}_4]^+$.

BEISPIEL 9

IX. [5,10,15,20-Tetrakis(2,2,2-trifluorethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (37)



1. Di-(2,2,2-trifluorethyl)-d-tartrat (34)

[0073] d-Weinsäure (23, 25 mg, 0,17 mol), Trifluorethanol (200 ml) und H_2SO_4 (59 ml) wurden magnetisch gerührt und unter Rückfluss 22 Stunden lang erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, zwischen H_2O und CH_2Cl_2 aufgetrennt. Die H_2O -Phase wurde mit CH_2Cl_2 ($2 \times 150 \text{ ml}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO_3 und Kochsalzlösung gewaschen, durch ein Celite-Bett filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde in Ethylether gelöst und über einen Kieselgelpfropfen filtriert. Das Kieselgel wurde mit ca. 600 ml gespült. Der Ether wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ether/Hexan umkristallisiert, um 34 als weiße Kristalle zu ergeben (17,3, 33%):

Fp. $77\text{--}79^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.13 (2 Singulets, 2H), 4.6 (m, 6H).

2. 2,2,2-Trifluorethylglyoxylat (35)

[0074] Eine Lösung von 34 (1 g, 3,2 mmol) in wasserfreiem Ether (25 ml) wurde bei 0°C unter trockenem Stickstoff gerührt, während Periodsäuredihydrat (0,72 g, 3,2 mmol) über einen Zeitraum von 4 Stunde portionsweise ($3 \times 0,24 \text{ g}$) zugesetzt wurde. Die Lösung wurde weitere 4 Stunden lang gerührt. Die Reaktionslösung wurde abdekantiert, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Material

wurde sofort ohne weitere Reinigung verwendet (0,85 g, 86%).

3. 5,10,15,20-Tetrakis(2,2,2-trifluorethoxycarbonyl)porphyrin (36)

[0075] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N₂-Einlass wurden nacheinander 2,2,2-Trifluorethylglyoxylat 33 (0,85 g, 5,4 mmol), CH₂Cl₂ (550 ml) und Pyrrol (0,38 ml, 5,4 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Minuten lang gerührt und anschließend wurde BF₃·OEt₂ (0,20 ml, 1,62 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde rühren gelassen. Nach 1,5-stündigem Rühren wurde DDQ (0,927 g, 4 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten lang rühren gelassen. Es wurde Tonerde (Clarion 550, 4,17 g) zugesetzt und die resultierende Suspension 1 Stunde lang gerührt, wonach die gesamte Lösung durch ein Celite-Bett filtriert wurde. Das Filtrat wurde abgedampft und auf Kieselgel (2,5 g) adsorbiert. Die Chromatographie des auf dem Kieselgel vorliegenden Rückstands (Elution mit 50% bis 66% CH₂Cl₂/Hexane) ergab 36 (37 mg, 3,4%) als Feststoff:

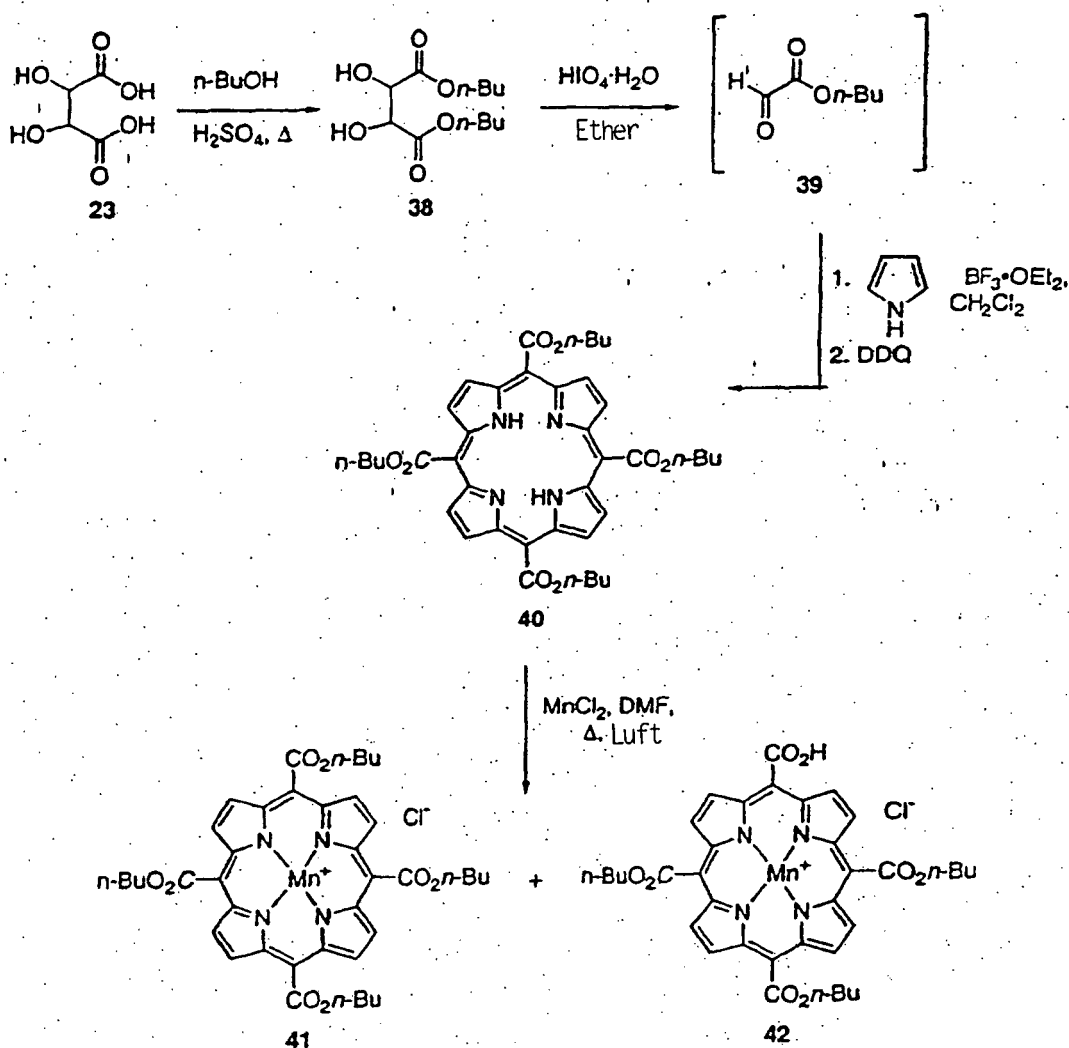
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -3.6 (s, 2H), 5.5 (q, 8H), 9.5 (s, 8H).

4. [5,10,15,20-Tetrakis(2,2,2-trifluorethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (37)

[0076] Zu einem Rundkolben mit Magnetrührer und Kühler wurden Porphyrin 36 (36 mg, 0,043 mmol), MnCl₂ (27 mg, 0,21 mmol) und DMF (10 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang auf 140°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Nach 5 Stunden wurde eine zusätzliche Menge MnCl₂ (27 mg, 0,21 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch 3 Tage lang bei 100°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel (1 g) adsorbiert. Die Chromatographie auf dem Kieselgel (Gradientenelution 0% bis 3 MeOH/CH₂Cl₂) ergab Porphyrin 37 (23 mg, 58%) als dunklen Feststoff:

FAB-MS m/z = 867 [C₃₂H₁₆MnN₄O₈]⁺; UV-V is λ_{max} = 453.5 nm, ε = 7.30 × 10⁴ L/cm-mol.

BEISPIEL 10 X. [5,10,15,20-Tetrakis(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (41) und [5-Carboxy-10,15,20-tris(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (42)



1. Di-n-butyl-d-tartrat (38)

[0077] d-Weinsäure (25 g, 167 mmol), n-Butanol (200 ml) und konzentrierte H₂SO₄ (59 ml) wurden über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend zwischen H₂O und CH₂Cl₂ aufgetrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO₃ gewaschen und durch Celite filtriert. Die organische Lösung wurde anschließend mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Öl wurde mittels Kugelrohrdestillation (Kp. = 100 bis 105°C, 0,06 mmHg) gereinigt, um 38 als klares hellgelbes Öl zu erhalten:

¹H-NMR (300, MHz, CDCl₃) δ 0.9 (t, 6H), 1.4 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.5 (m, 2H).

2. n-Butylglyoxylat (39)

[0078] Eine Lösung von Tartrat 38 (5 g, 19 mmol) in wasserfreiem Ether (150 ml) wurde bei 0°C und unter trockenem N₂ gerührt, während Periodsäuredihydrat (4,35 g, 19 mmol) über einen Zeitraum von 1 Stunde portionsweise (3 × 1,45 g) zugesetzt wurde. Die resultierende Lösung wurde 4 Stunden lang gerührt, von dem festen Niederschlag abdekantiert, getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 39 (4,72 g, 96%) als ein Öl zu ergeben. Das rohe Gemisch wurde ohne weitere Reinigung sofort verwendet.

3. 5,10,15,20-Tetrakis(n-butoxycarbonyl)porphyrin (40)

[0079] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N₂-Einlass wurden n-Butylglyoxylat (39, 2,5 g, 19 mmol), CH₂Cl₂ (1,9 l), NaCl (0,11 g, 1,9 mmol) und Pyrrol (1,33 ml, 19 mmol) zugesetzt. Das

Reaktionsgemisch wurde 5 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,71 ml, 5,7 mmol) zugesetzt. Nach 1-stündigem Rühren wurde DDQ (3,27 g, 14,3 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Clarion-Tonerde 550 (15 g) wurde zugesetzt und die resultierende Suspension 2 bis 3 Stunden rühren gelassen und anschließend durch ein Celite-Kissen filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel (2 g) adsorbiert. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 50→100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexane}$) ergab Porphyrin 40 (0,36 g, 11%) als dunkelvioletten Feststoff: ^1NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -3.32 (s, 2H), 1.12 (t, 12H), 1.70 (m, 8H), 2.14 (q, 8H), 5.06 (t, 8H), 9.51, (s, 8H).

4. [5,10,15,20-Tetrakis(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (41) und [5-Carboxy-10,15,20-tris(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (42)

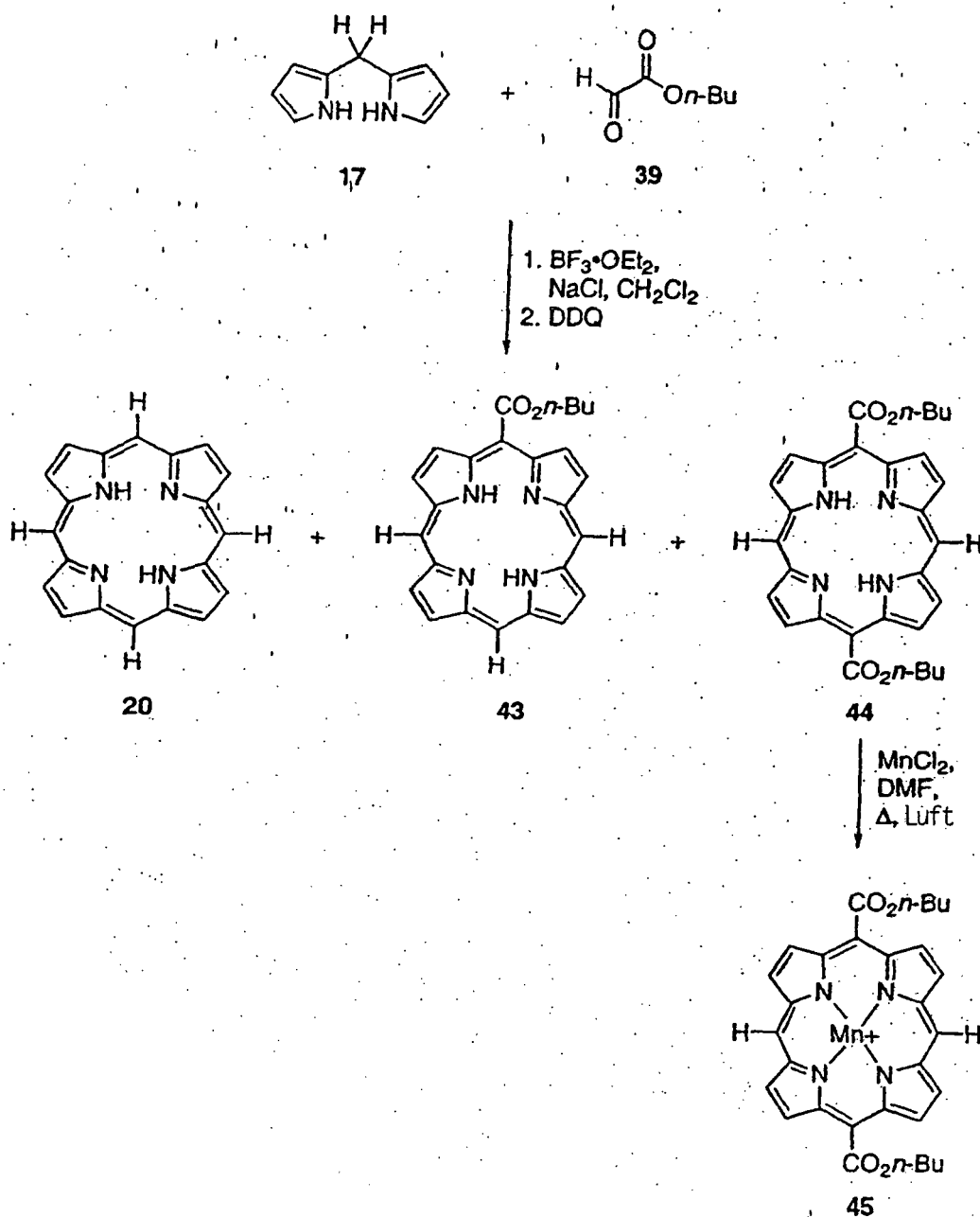
[0080] Eine Lösung von Porphyrin 40 (355 mg, 0,50 mmol) und MnCl_2 (318 mg, 2,53 mmol) in wasserfreiem DMF (50 ml) wurde magnetisch gerührt, 1 Stunde lang auf 145°C erhitzt und 2 Stunden einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Abdampfen von DMF ergab ein rohes Feststoffgemisch, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution 0→5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab die Porphyrine 41 (170 mg) und 42 (10 mg) als Feststoffe. Werte für Porphyrin 41:

Fp. 200–210°C; UV-Vis λ_{max} = 456.0 nm, ϵ = 1.4×10^5 L/cm·mol; FAB-MS m/z = 763 $[\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{MnN}_4\text{O}_8]^+$. Werte für Porphyrin 42: Fp. 200–205°C;

UV-Vis λ_{max} = 459.5 nm, ϵ = 7.2×10^4 L/cm·mol; FAB-MS m/z = 707, $[\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{MnN}_4\text{O}_8]^+$.

BEISPIEL 11

XI. [5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (45)



1. 5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)porphyrin (44)

[0081] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander n-Butylglyoxylat (39, 1,0 g, 7,7 mmol), CH_2Cl_2 (390 ml), NaCl (42 mg, 0,77 mmol) und Dipyromethan (1,12 g, 7,7 mmol) zugesetzt. Die Lösung wurde 5 Minuten lang gerührt, anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (283 μl , 2,3 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten lang rühren gelassen. Dazu wurde DDQ (1,3 g, 5,8 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 30 Minuten lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel (2 g) adsorbiert. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution 50→66% CH_2Cl_2 /Hexan) ergab 44 (137 mg, 7%):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.7 (s, 2H), 1.16 (t, 6H), 1.78 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 5.07 (t, 4H), 9.37 (d, 4H), 9.58 (d, 4H), 10.19 (s, 2H).

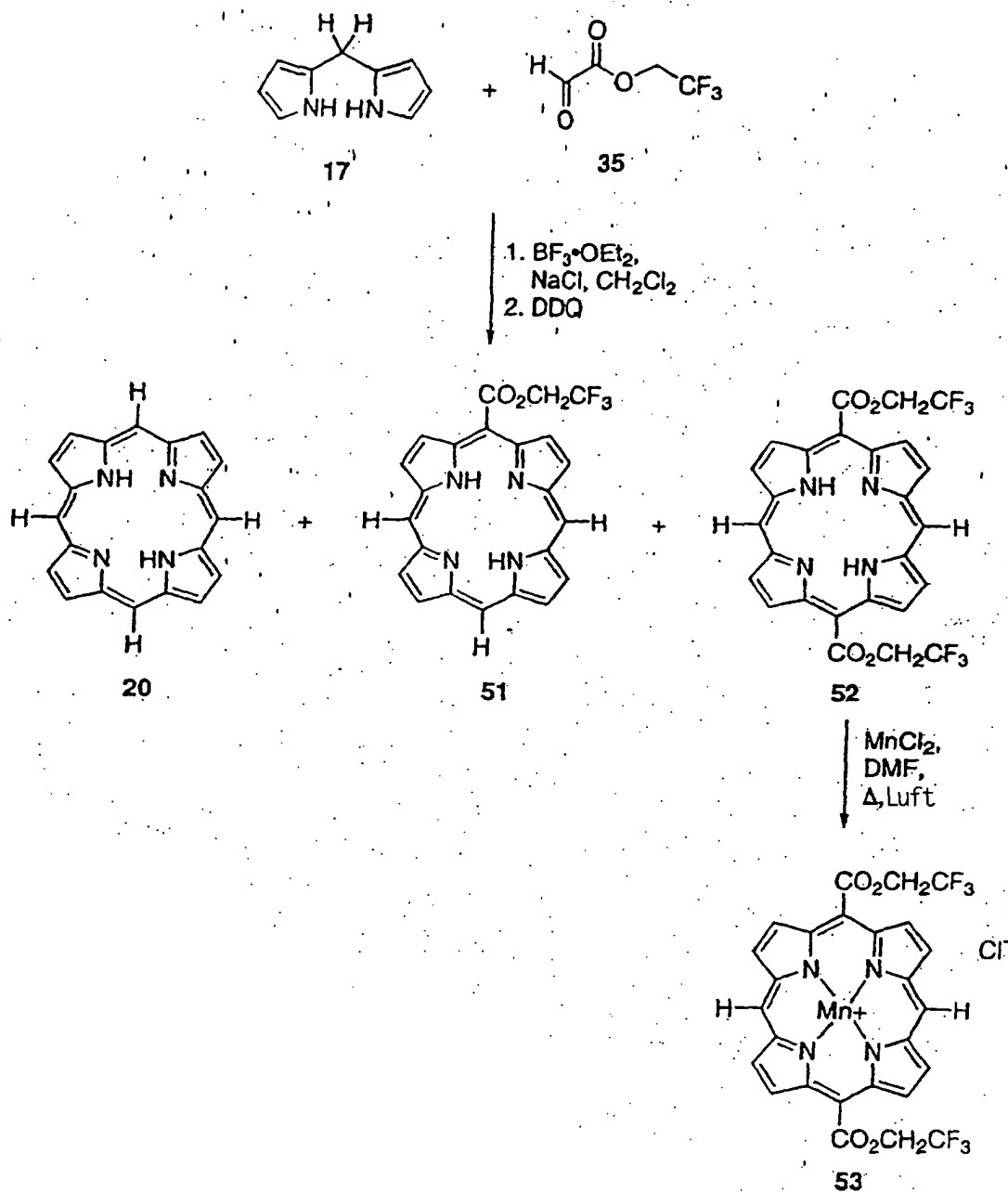
2. [5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (45)

[0082] Zu einem Rundkolben mit Magnetrührer wurden Porphyrin 43 (137 mg, 0,27 mmol), MnCl_2 (170 mg, 1,3 mmol) und DMF (110 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 140°C erhitzt. Nach 2-stündigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei 110°C einem Luftstrom ausgesetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel adsorbiert. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel (Elution mit 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab 45 (65 mg, 43%) als dunklen Feststoff:

Fp. > 300°C; UV-Vis λ_{max} = 563 nm, ϵ = 8.4×10^4 L/cm-mol; FAB-MS m/z = 563 $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{MnN}_4\text{O}_4]^+$.

BEISPIEL 12

XIII. [5,15-Bis(trifluorethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (53) und [5-(Trifluorethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (54)



1. 5-Trifluorethoxycarbonylporphyrin (51) und 5,15-Bis(trifluorethoxycarbonyl)-porphyrin (52)

[0083] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander Dipyrrromethan 17 (Chong et al., Aust. J. Chem. 22, 229 (1969)) (1,41 g, 9,6 mmol), CH_2Cl_2 (1,15 l), Trifluore-

thylglyoxylat (35, 1,6 g, 9,6 mmol) und NaCl (53 mg, 0,96 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (176 ml, 1,43 mmol) zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren wurde DDQ (1,63 g, 7,2 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht rühren gelassen. Das Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert und mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 50→80% CH_2Cl_2 /Hexan) gereinigt wurde, was Porphyrin 20, Porphyrin 51 (38 mg) und Porphyrin 52 (54 mg) ergab: Werte für Porphyrin 51:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.58 (s, 2H), 5.43 (q, 2H), 9.45 (m, 4H), 9.51 (d, 2H), 9.70 (d, 2H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 2H). Werte für Porphyrin 52: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.11 (s, 2H), 5.44 (q, 4H), 9.50 (d, 4H), 9.70 (d, 4H), 10.42 (s, 2H).

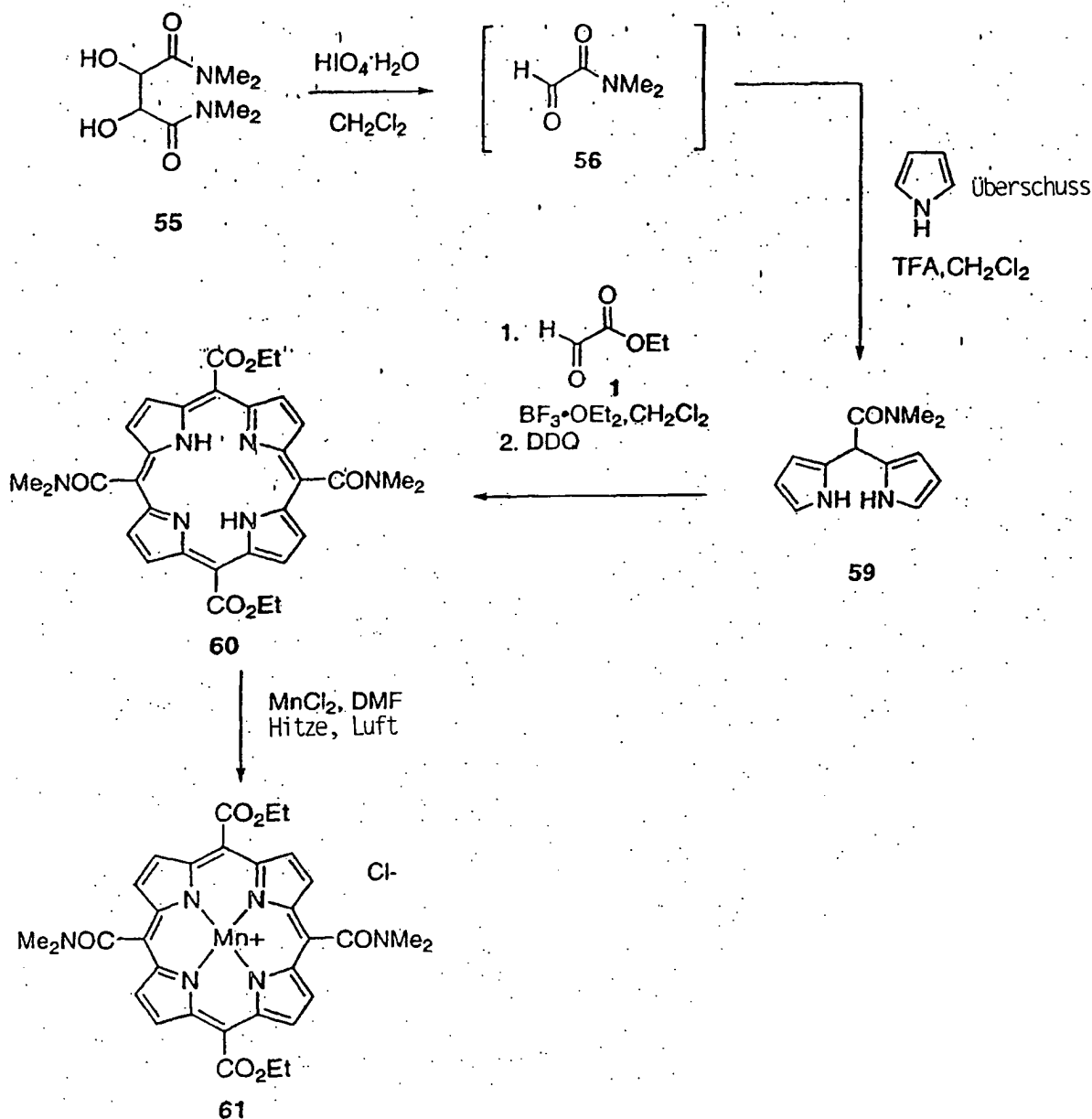
2. [5,15-Bis(trifluorethoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (53)

[0084] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von Porphyrin 31 (54 mg, 0,1 mmol) in wasserfreiem DMF (60 ml) wurde MnCl_2 (63 mg, 0,5 mmol) zugesetzt. Der Reaktionskolben war mit einem Rückflusskühler ausgestattet, und die Lösung wurde 2 Stunden lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Zur Beendigung der Reaktion wurde zusätzliches MnCl_2 (63 mg, 0,5 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 3 bis 4 Stunden lang erhitzt und die Lösung sodann 48 Stunden lang unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Abdampfen von DMF im Vakuum ergab ein Rohprodukt, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert wurde. Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 5%→7,5% $\text{MeOH/CH}_2\text{Cl}_2$) ergab 53 (45 mg, 72%) als dunklen Feststoff:

Fp. > 300°C; UV-Vis λ_{max} = 451 nm, ϵ = 8×10^4 L/cm-mol; FAB-MS m/z = 615 $[\text{C}_{26}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{MnN}_4\text{O}_4]^+$.

BEISPIEL 13

XV. [5,15-Bis(dimethylamido)-10,20-bis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (61)



1. meso-(N,N-Dimethylamido)dipyrromethan (59)

[0085] In einem Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden N,N-Dimethylglyoxamid (56, 2,0 g, 20 mmol), Pyrrol (16 ml, 235 mmol) und CH_2Cl_2 (40 ml) zugesetzt. Anschließend wurde Trifluoressigsäure (0,6 ml, 7,8 mmol) zugesetzt. Die resultierende rot-orangefarbene Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in einen Scheidetrichter übertragen, mit CH_2Cl_2 verdünnt und anschließend mit Wasser, gesättigtem wässrigem NaHCO_3 sowie Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel (5 g) adsorbiert. Reinigung mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , Gradientenelution mit 40% CH_2Cl_2 /Hexane \rightarrow 3% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab Dipyrromethan 59 als hellbraunen Feststoff (1,24 g, 31%):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.99 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.03 (breites s, 2H), 6.07 (m, 2H), 6.62 (breites s, 2H), 9.30 (breites s, 2H).

2. 5,15-Bis(dimethylamido)-10,20-bis(ethoxycarbonyl)porphyrin (60)

[0086] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander

Dipyrromethan 59 (500 mg, 2,30 mmol), CH_2Cl_2 (230 ml), Ethylglyoxylat (50% in Toluol, 470 mg, 2,30 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (57 μl , 0,46 mmol) zugesetzt. Nach 45-minütigem Rühren wurde DDQ (392 mg, 1,73 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde auf Kieselgel (4 g) adsorbiert. Wiederholte Reinigungen mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 0→3% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergaben Porphyrin 60 (7 mg, 1%) als dunkelvioletten Feststoff und als Gemisch aus Atropisomeren:

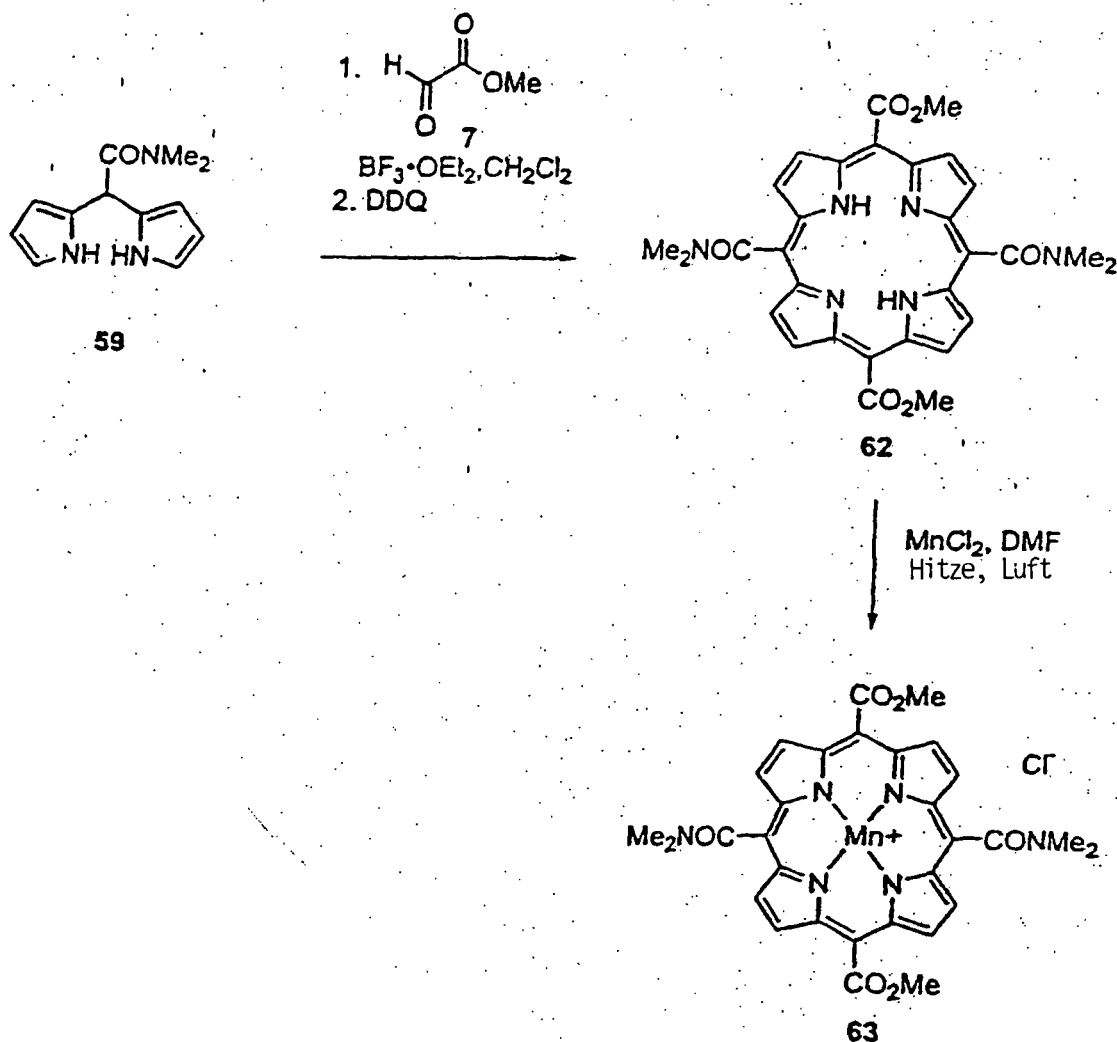
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.2 (s, 2H), 1.8 (t, 6H), 2.8 (m, 6H), 3.8 (s, 6H), 5.1 (m, 4H), 9.3 (d, 4H), 9.5 (d, 4H); FAB-MS m/z = 597 [$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6 + \text{H}$] $^+$.

3. [5,15-Bis(dimethylamido)-10,20-bis(ethoxycarbonyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (61)

[0087] Eine Lösung von 60 (7,0 mg, 0,012 mmol) und MnCl_2 (15 mg, 0,12 mmol) in DMF (6 ml) wurde 1 Stunde lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 1,5 Stunden lang erhitzt und sodann über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Zum Reaktionsgemisch wurde zusätzliches MnCl_2 (15 mg, 0,12 mmol) zugesetzt und 1,5 Stunden lang auf 145°C erhitzt und in noch heißem Zustand 20 Minuten lang einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (1 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab Porphyrin 61 als dunkelroten Feststoff:

UV-Vis λ_{max} = 458.5 nm; FAB-MS m/z = 649 [$\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{MnN}_6\text{O}_6$] $^+$.

XVI. [5,15-Bis(dimethylamido)-10,20-bis(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (63)



1. 5,15-Bis(dimethylamido)-10,20-bis(methoxycarbonyl)porphyrin (62)

[0088] Zu einem mit Folie ummantelten Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander Dipyrrromethan 59 (915 mg, 4,21 mmol), CH_2Cl_2 (400 μl), frisch destilliertes Methylglyoxylat (370 mg, 4,21 mmol) in CH_2Cl_2 (30 ml) und NaCl (25 mg, 0,43 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (160 μl , 1,26 mmol) zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren wurde DDQ (1,43 g, 6,32 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Kieselgel (4 g) adsorbiert. Wiederholte Reinigungen mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 0→10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergaben Porphyrin 62 (40 mg, 1,7%) als dunkelviolettes festes Gemisch aus Atropisomeren:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.1 (s, 2H), 2.71, 2.78 (2 Singulets, 6H), 3.81 (s, 6H), 4.60 (s, 6H), 9.30 (d, 4H), 9.53 (d, 4H); FAB-MS m/z = 569 [$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6 + \text{H}$] $^+$.

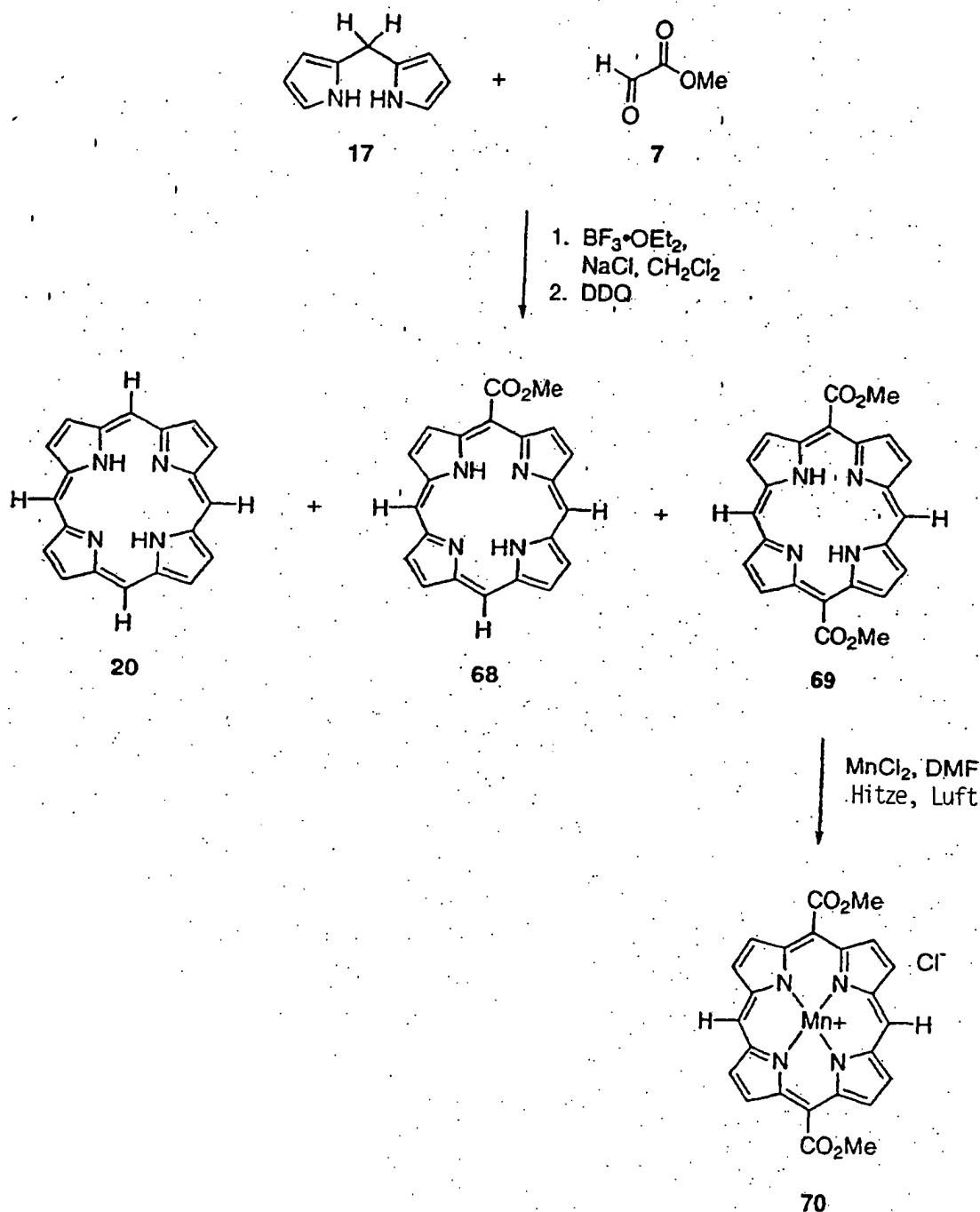
2. [5,15-Bis(dimethylamido)-10,20-bis(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (63)

[0089] Eine Lösung von 62 (41 mg, 0,072 mmol) und MnCl_2 (181 mg, 1,44 mmol) in DMF (18 ml) wurde 1,5 Stunden lang auf 145°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 weitere Stunde lang erhitzt und sodann über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (1,5 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 5→20 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab einen dunkelro-

ten Feststoff. Der Feststoff wurde in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und durch einen Frittentrichter filtriert. Der restliche Feststoff wurde mit 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ gewaschen. Die Filtrate wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 63 (10 mg, 21%) als schwarzes Feststoffgemisch aus Atropisomeren zu ergeben:
 $\text{Fp.} > 300^\circ\text{C}$; UV-Vis $\lambda_{\text{max}} = 458.5 \text{ nm}$, $\epsilon = 3.33 \times 10^4 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 621$ $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{MnN}_6\text{O}_6]^+$.

BEISPIEL 15

XVIII. [5,15-Bis(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (70) und [5-(Methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (71)



1. 5-(Methoxycarbonyl)porphyrin (68) und 5,15-Bis(methoxycarbonyl)porphyrin (69)

[0090] Zu einem mit Folie ummantelten 3-l-Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurden nacheinander Dipyrrromethan 17 (2,92 g, 20 mmol), CH_2Cl_2 (1900 ml), Methylglyoxylat 7 (1,76 g, 20 mmol) als Lösung in CH_2Cl_2 (100 ml) und NaCl (118 mg, 2 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang

gerührt und anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (740 μl , 6,0 mmol) zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren wurde DDQ (6,81 g, 30 mmol) zugesetzt und die Lösung 2 Tage lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, was zur Bildung eines schwarzen Teers führte, der in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1) gelöst und über einen kurzen Kieselgelpfropfen filtriert wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt, sodann auf Kieselgel (1 g) adsorbiert und mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 33% Hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 100\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$) gereinigt, um die Porphyrine 20, 68 (30 mg, 0,7%) und 69 (61 mg, 1,4%) zu ergeben. Werte für Porphyrin 68:

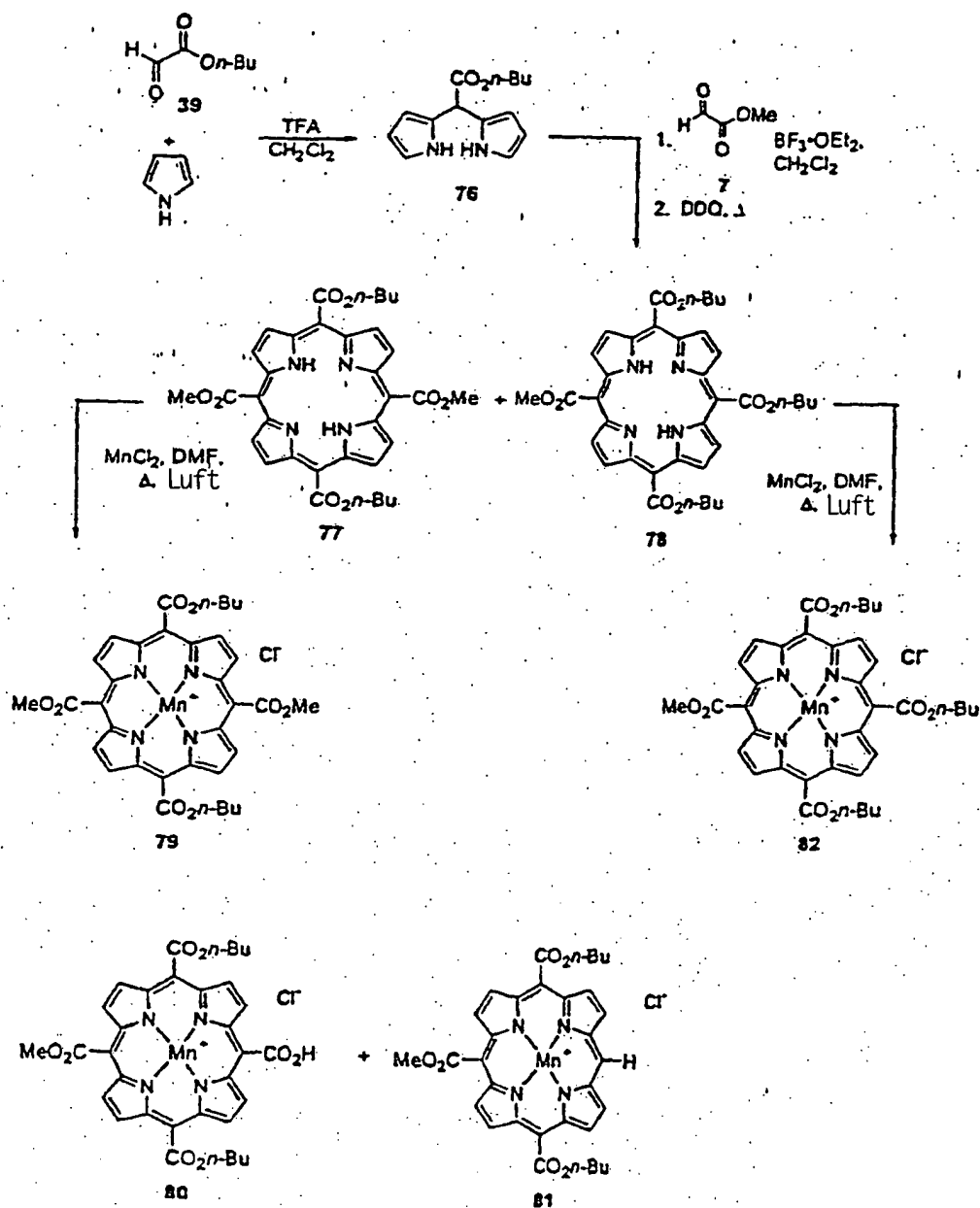
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.6 (s, 2H), 4.6 (s, 3H), 9.49–9.53 (m, 6H), 9.7 (d, 2H), 10.3–10.5 (m, 3H). Werte für Porphyrin 69: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -3.2 (s, 2H), 4.6 (s, 6H), 9.5 (d, 4H), 9.7 (d, 2H), 10.4 (s, 2H).

2. [5,15-Bis(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (70)

[0091] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von Porphyrin 69 (61 mg, 0,142 mmol) in wasserfreiem DMF (70 ml) wurde MnCl_2 (90 mg, 0,71 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang auf 150°C erhitzt und anschließend einem Luftstrom ausgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 bis 3 Stunden lang erhitzt und die Lösung sodann über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch erneut auf 150°C erhitzt und weitere 4 Stunden lang gerührt. Das Abdampfen von DMF im Vakuum ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (1 g) adsorbiert wurde. Reinigung mittels Säulenchromatographie (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab 70 (25 mg, 34% als dunklen Feststoff: Fp. $> 300^\circ\text{C}$; UV-Vis $\lambda_{\text{max}} = 452,0 \text{ nm}$, $\epsilon = 4.40 \times 10^4 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 479 [\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{MnN}_4\text{O}_4]^+$).

BEISPIEL 16

XX. [5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)-10,20-bis(methoxycarbonyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (79), [10,20-Bis(n-butoxycarbonyl)-5-carboxy-5-(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (80), [5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)-10-(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (81) und [5-Methoxycarbonyl-10,15,20-tris(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (82)



[0092] Eine Lösung von n-Butylglyoxylat (39) (3,85 g, 29,6 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) wurde magnetisch unter N_2 in einem mit Folie ummantelten Kolben gerührt. Dazu wurde Pyrrol (24,6 ml, 355 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht rühren gelassen. Nach Abdampfen der Lösungsmittel wurde ein schwarzes Produktgemisch erhalten. Dieses Material wurde über einen Kiesegelepfropfen unter Verwendung von CH_2Cl_2 als Eluent filtriert. Die Säulenchromatographie des Rückstands auf Kieselgel (Eluent 1:1 Hexan: CH_2Cl_2) ergab reines Dipyrromethan 76 (1,04 g, 14%).

2. 5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)-10,20-bis(methoxycarbonyl)porphyrin (77) und 5-Methoxycarbonyl-10,15,20-tris(n-butoxycarbonyl)porphyrin (78)

[0093] In einem mit Folie ummantelten 500-ml-Dreihalsrundkolben mit Magnetührer und N₂-Einlass wurden nacheinander Methylglyoxylat (376 mg, 4,27 mmol), Dipyrrromethan 39 (1,04 g, 4,23 mmol), NaCl (27 mg, 0,46 mmol) und CH₂Cl₂ (420 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 bis 10 Minuten lang gerührt und anschließend wurde BF₃·OEt₂ (155 µl, 1,26 mmol) zugesetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde DDQ (1,43 g, 6,3 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels wiederholter Säulenchromatographie gereinigt, um die Porphyrine 77 (75 mg) und 78 (20 mg) zu ergeben. Werte für Porphyrin 77:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -3.41 (s, 2H), 1.11 (t, 6H), 1.69 (m, 4H), 2.12 (m, 4H), 4.59 (s, 6H), 5.05 (t, 4H), 9.49 (s, 8H). Werte für Porphyrin 78:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -3.34 (s, 2H), 1.11 (7, 9H), 1.70 (m, 6H), 2.13 (m, 6H), 4.60 (s, 3H), 5.05 (t, 6H), 9.51 (s, 8H).

3. [5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)-10,20-bis(methoxycarbonyl)porphyrinato]-mangan(III)-chlorid (79), [10,20-Bis(n-butoxycarbonyl)-5-carboxy-15-(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (80), [5,15-Bis(n-butoxycarbonyl)-10-(methoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (81)

[0094] Eine Lösung von 77 (75 mg, 0,12 mmol) und MnCl₂ (163 mg, 1,30 mmol) in DMF (35 ml) wurde 2 Stunden lang auf 145°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann einem Luftstrom ausgesetzt, während es auf Raumtemperatur abgekühlt wurde. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 0→7,5 MeOH/CH₂Cl₂) ergab Porphyrin 79 (33 mg). Weitere Reinigungen der restlichen Mischfraktionen ergaben die Porphyrine 80 (10 mg) und 81 (1 mg). Werte für Porphyrin 79:

Fp. 200–205°C; UV-Vis λ_{max} = 456.0 nm, ε = 9.5 × 10⁴ L/cm-mol; FAB MS m/z = 679 [C₃₄H₃₂MnN₄O₈]⁺. Werte für Porphyrin 80: Fp. > 300°C; UV-Vis λ_{max} = 460.0 nm, ε = 8.20 × 10⁴ L/cm-mol; FAB-MS m/z = 665 [C₃₃H₃₀MnN₄O₈]⁺. Werte für Porphyrin 81: FAB-MS m/z = 621 [C₃₂H₃₀MnN₄O₆]⁺.

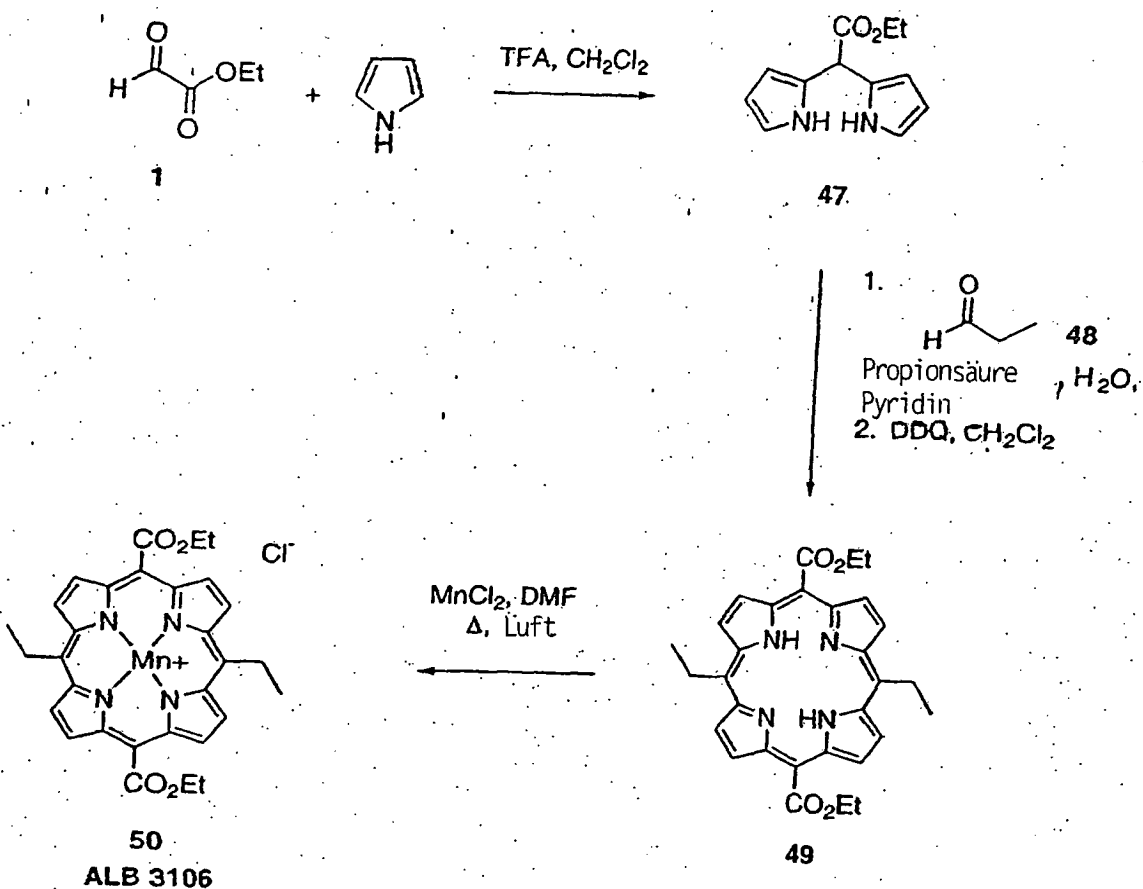
4. [5-Methoxycarbonyl-10,15,20-tris(n-butoxycarbonyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (82)

[0095] Eine Lösung von 78 (20 mg, 0,03 mmol) und MnCl₂ (28 mg, 0,22 mmol) in DMF (25 ml) wurde 1,5 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Zum Reaktionsgemisch wurde zusätzliches MnCl₂ (26 mg, 0,21 mmol) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann einem Luftstrom ausgesetzt und weitere 4 Stunden lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter einem Luftstrom auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Abdampfen von DMF ergab ein festes Gemisch, das auf Kieselgel (2 g) adsorbiert wurde. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution mit 2 bis 7,5% MeOH/CH₂Cl₂) ergab Porphyrin 82 (6 mg):

Fp. 180–185°C; UV-Vis λ_{max} = 456.4 nm, ε = 7.10 × 10⁴ L/cm-mol; FA-MS m/z = 721 [C₃₇H₃₈MnN₄O₈]⁺.

BEISPIEL 17

XII. [5,15-Bis(ethoxycarbonyl)-10,20-bis(ethyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (50)



1. meso-(Ethoxycarbonyl)dipyrromethan (47)

[0096] Ein Rundkolben mit Magnetrührer und N_2 -Einlass wurde mit Ethylglyoxylat (12,6 g, 0,123 mol), Pyrrol (102 ml, 1,48 mol) und CH_2Cl_2 (700 ml) befüllt. Dazu wurde anschließend Trifluoressigsäure (3,8 ml, 0,049 mol) zugesetzt. Die resultierende dunkle Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, in einen Scheidetrichter übertragen, mit CH_2Cl_2 verdünnt und anschließend mit Wasser, gesättigtem wässrigem $NaHCO_3$, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde wiederholt auf Kieselgel chromatographiert (Elution mit 50% CH_2Cl_2 /Hexane). Das Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Hexan ergab das Produkt 47 als weiße Kristalle (9,39 g, 35%):

Fp. 70–75°C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (t, 3H), 4.24 (q, 2H), 5.10 (s, 1H), 6.09 (breites s, 2H), 6.16 (m, 2H), 6.72 (breites s, 2H), 8.45 (breites s, 2H).

2. 5,15-Bis(ethoxycarbonyl)-10,20-bis(ethyl)porphyrin (49)

[0097] In einem mit Folie ummantelten Kolben mit Luftkühler wurde Dipyrromethan 47 (150 mg, 0,687 mmol) 5 Minuten lang bei 90°C magnetisch in Propionsäure (5 ml), Wasser (0,2 ml) und Pyridin (17 μ l) gerührt (Neya, S.; Funasaki, N., J. Heterocyclic Chem. 34, 689–690 (1997)). Dazu wurden Propionaldehyd (25 μ l, 0,34 mmol) zugesetzt und das Reaktionsgemisch 40 Minuten lang gerührt. Ein weiterer Teil Propionaldehyd (10 μ l, 0,14 mmol) wurde zum Reaktionsgemisch zugesetzt, 2 Stunden lang gerührt und mit CH_2Cl_2 verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser, 0,05 N NaOH (2 \times) und Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (250 ml) verdünnt und DDQ (108 mg, 0,48 mmol) wurde zugesetzt. Nachdem über Nacht gerührt worden war, wurde die Probe auf Kieselgel (4 g) adsorbiert. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (Gradientenelution 50→100% CH_2Cl_2 /Hexan) ergab Porphyrin 46 (12 mg, 10%) als dunklen Feststoff:

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81 (t, 6H), 2.13 (t, 6H), 5.11–4.99 (m, 8H), 9.44 (d, 4H), 9.54 (d, 4H); FAB-MS m/z = 511 [$C_{30}H_{30}N_4O_4 + H$] $^+$.

3. [5,15-Bis(ethoxycarbonyl)-10,20-bis(ethyl)porphyrinato]mangan(III)-chlorid (50)

[0098] Zu einer magnetisch gerührten Lösung von Porphyrin 49 (12 mg, 0,025 mmol) in wasserfreiem DMF (4 ml) wurde MnCl_2 (23 mg, 0,19 mmol) zugesetzt. Der Reaktionskolben war mit einem Rückflusskühler ausgestattet und die Lösung wurde auf 125°C erhitzt, wonach in den Reaktionsbehälter Luft gepumpt und die Lösung über Nacht gerührt wurde. Der Kolben wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohmaterial wurde auf Kieselgel (1 g) adsorbiert, und die Chromatographie auf Kieselgel (Gradientenelution mit 0%→6% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) ergab 47 (3,5 mg, 24%) als dunklen Feststoff:

Fp. > 300°C; UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 462.5 \text{ nm}$, $\epsilon = 3.43 \times 10^4 \text{ L/cm-mol}$; FAB-MS $m/z = 563 [\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{MnN}_4\text{O}_4]^+$.

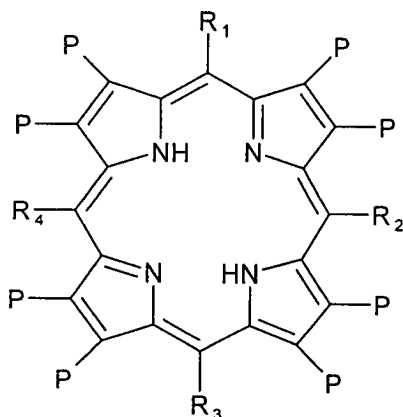
BEISPIEL 18

ABSCHWÄCHUNG HYPEROXISCHER LUNGENSCHÄDIGUNGEN DURCH EIN NEUARTIGES KATALYTISCHES ANTIOXIDANS

[0099] Es wird angenommen, dass durch Hyperoxie hervorgerufene pulmonale Toxizität in Zusammenhang mit der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, einschließlich Superoxide, steht. Erhöhte Werte von Antioxidansenzymen, wie z.B. Superoxiddismutasen (SOD) oder Katalase, werden mit erhöhter Überlebensfähigkeit und Anpassung an Hyperoxie bei Ratten und Mäusen in Zusammenhang gebracht. Es wurde die Rolle eines katalytischen Antioxidans bei der Verleihung von Schutz vor hyperoxischen Lungenschädigungen bei Ratten untersucht. Die Verbindung ist ein Manganporphyrin (AEOL-11201 (siehe [Fig. 1](#))) mit einem breiten Spektrum an Antioxidanseigenschaften. Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden 7 Tage lang 100% O_2 , 635 mmHg, ausgesetzt. Die Tiere wurden mit der Verbindung zu 15 mg/kg oder das Vehikel intraperitoneal alle 24 Stunden injiziert. Perivaskuläre Ödeme, Marker für hyperoxische Lungenschädigungen, wurden auf mit Hämatoxylin und Eosin gefärbte Lungenabschnitte überprüft. Verglichen mit den Kontrolltieren, die Luft ausgesetzt waren, entwickelte die Gruppe, die Sauerstoff ausgesetzt war, signifikante perivaskuläre Ödeme. AEOL-11201 führte zu einer signifikanten Verringerung von Ödemen kleiner bis mittelgroßer Gefäße bei Ratten, die O_2 ausgesetzt waren. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Manganporphyrine als therapeutische Antioxidantien für Erkrankungszustände geeignet sind, bei denen reaktive Sauerstoffspezies eine Rolle spielen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
worin

R_1 und R_3 unabhängig voneinander Folgendes sind:

- $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -Alkyl; oder

- $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CX}_3$, worin X Halogen ist und $n = 1$ bis 3 ist;

R_2 Folgendes ist:

-H,

- C_{1-4} -Alkyl,

-COOH,

- $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,

- $\text{CO}_2(\text{CH}_2)_n\text{CX}_3$, worin X Halogen ist und $n = 1$ bis 3 ist,

-CON $(\text{CH}_3)_2$ oder

-CX₃, worin X Halogen ist; und

R₄ Folgendes ist:

-H,

-C₁₋₄-Alkyl,

-COOH,

-CO₂C₁₋₄-Alkyl,

-CO₂(CH₂)_nCX₃, worin X Halogen ist und n = 1 bis 3 ist,

-CON(CH₃)₂ oder

-CX₃, worin X Halogen ist; und

die P jeweils unabhängig voneinander Elektronen anziehende Gruppen oder Wasserstoff sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ und R₃ unabhängig voneinander -CO₂C₁₋₄-Alkyl oder -CO₂CH₂CX₃ sind, R₂ -H, -CO₂C₁₋₃-Alkyl, -CO₂CH₂CX₃, -CON-(CH₃)₂ oder CX₃ ist und R₄ -H, -COOH, -CO₂C₁₋₃-Alkyl, -CON(CH₃)₂ oder -CX₃ ist.

3. Verbindung nach Anspruch 2, worin R₁ und R₃ unabhängig voneinander CO₂C₁₋₃-Alkyl sind, R₂ CO₂C₁₋₃-Alkyl, -CON(CH₃)₂ oder CX₃ ist und R₄ -H, -COOH, -CO₂C₁₋₃-Alkyl, -CON(CH₃)₂ oder -CX₃ ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, worin R₁ und R₃ -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃ oder -CON(CH₃)₂ sind, R₂ -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃ oder CX₃ ist und R₄ -H, -COOH, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃ oder -CX₃ ist.

5. Verbindung nach Anspruch 3, worin R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander -CO₂CH₃ oder -CO₂CH₂CH₃ sind und R₄ -H, -COOH, -CO₂CH₃ oder -CO₂CH₂CH₃ ist.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig voneinander -CO₂CH₃ oder -CO₂CH₂CH₃ sind.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die P jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder Elektronen anziehende Gruppen sind, die aus der aus -NO₂, einem Halogen, einem Nitrit, Vinylgruppen und Formylgruppen bestehenden Gruppe ausgewählt sind.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin zumindest ein P ein Halogen ist.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin alle P Wasserstoff sind.

10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin die Verbindung mit einem Metall komplexiert ist, das aus der aus Mangan, Eisen, Kupfer, Cobalt, Nickel und Zink bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

11. Verbindung nach Anspruch 10, worin die Verbindung mit Mangan komplexiert ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig voneinander -CO₂CH₃ oder -CO₂CH₂CH₃ sind, alle P Wasserstoff sind und die Verbindung mit Mangan komplexiert ist.

13. Verfahren zum Schützen von Zellen vor durch ein Oxidans induzierter Toxizität, umfassend das Kontaktieren der Zellen in vitro mit einer schützenden Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12.

14. Verfahren nach Anspruch 13, worin die Zellen Säugetierzellen sind.

15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines menschlichen oder tierischen Körpers.

16. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Patienten mit einem Leiden, das aus durch ein Oxidans induzierter Toxizität resultiert oder durch diese verschlimmert wird; oder zur Behandlung eines pathologischen Zustands eines Patienten, der aus dem Abbau von NO oder einer biologisch aktiven Form davon resultiert; oder zur Behandlung eines Patienten mit einer Entzündungserkrankung.

17. Verwendung nach Anspruch 16, worin die Entzündungserkrankung eine entzündliche Lungenerkrankung ist.

18. Verwendung nach Anspruch 17, worin die entzündliche Lungenerkrankung eine bronchopulmonale Erkrankung oder Asthma ist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

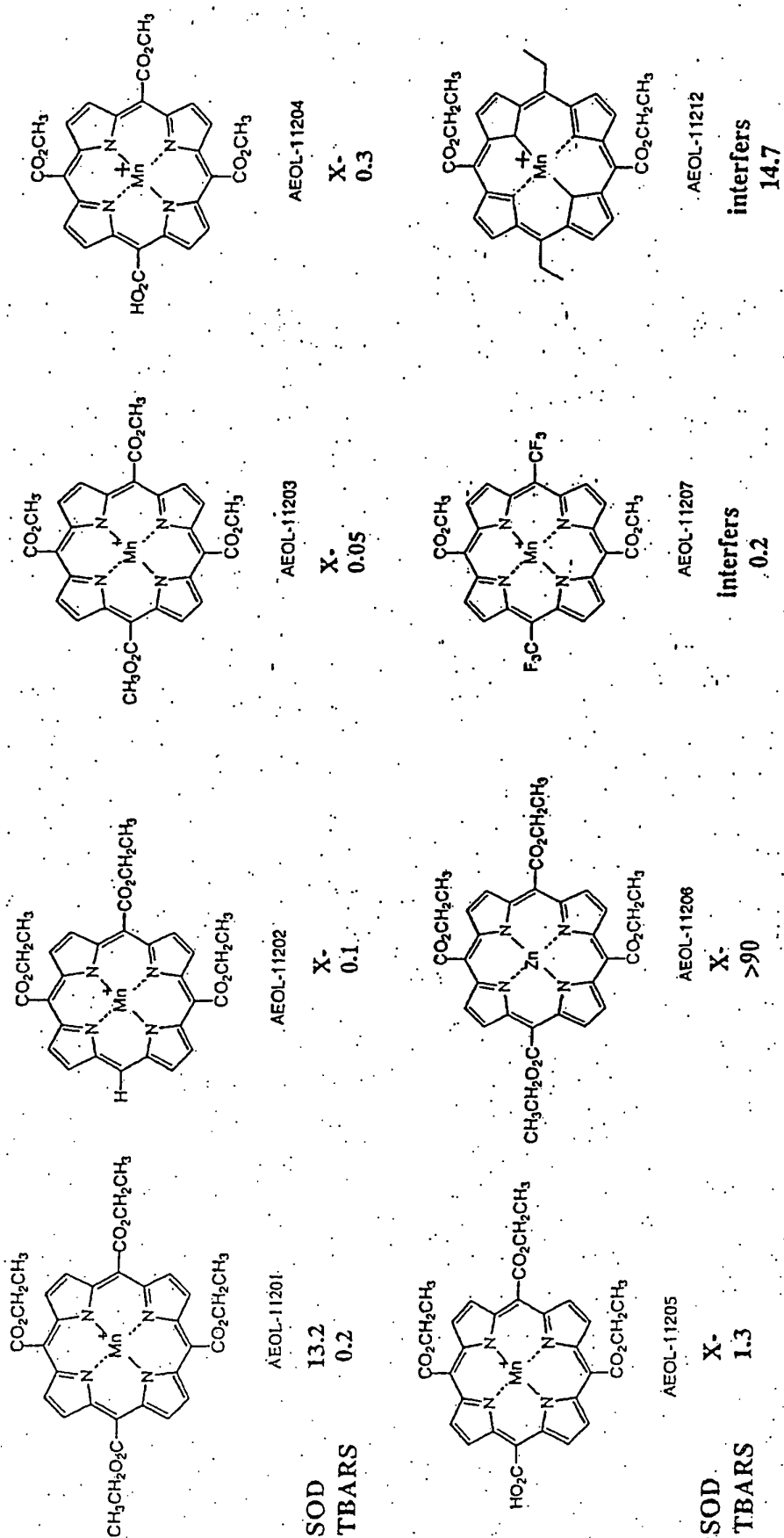


Fig. 1

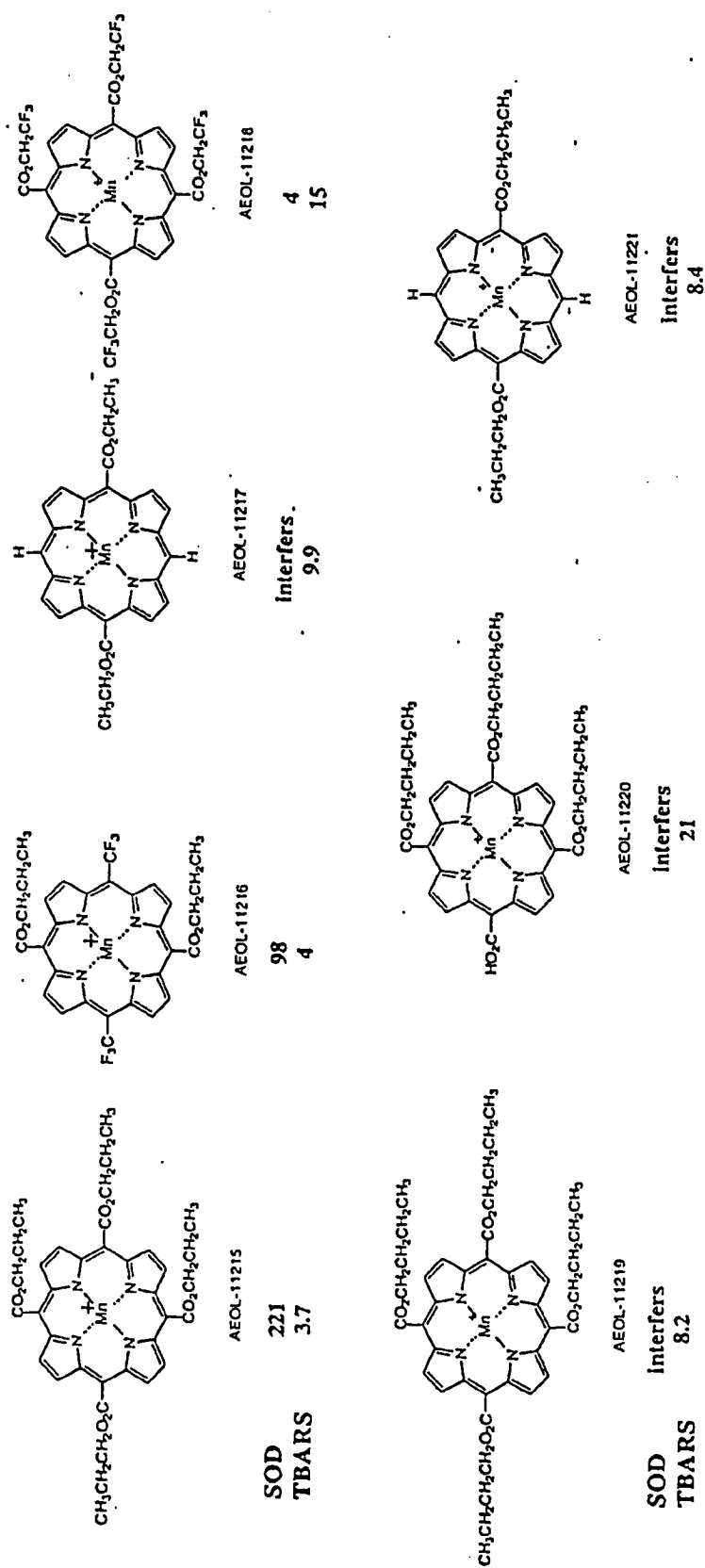


Fig. 1 (fortgesetzt)

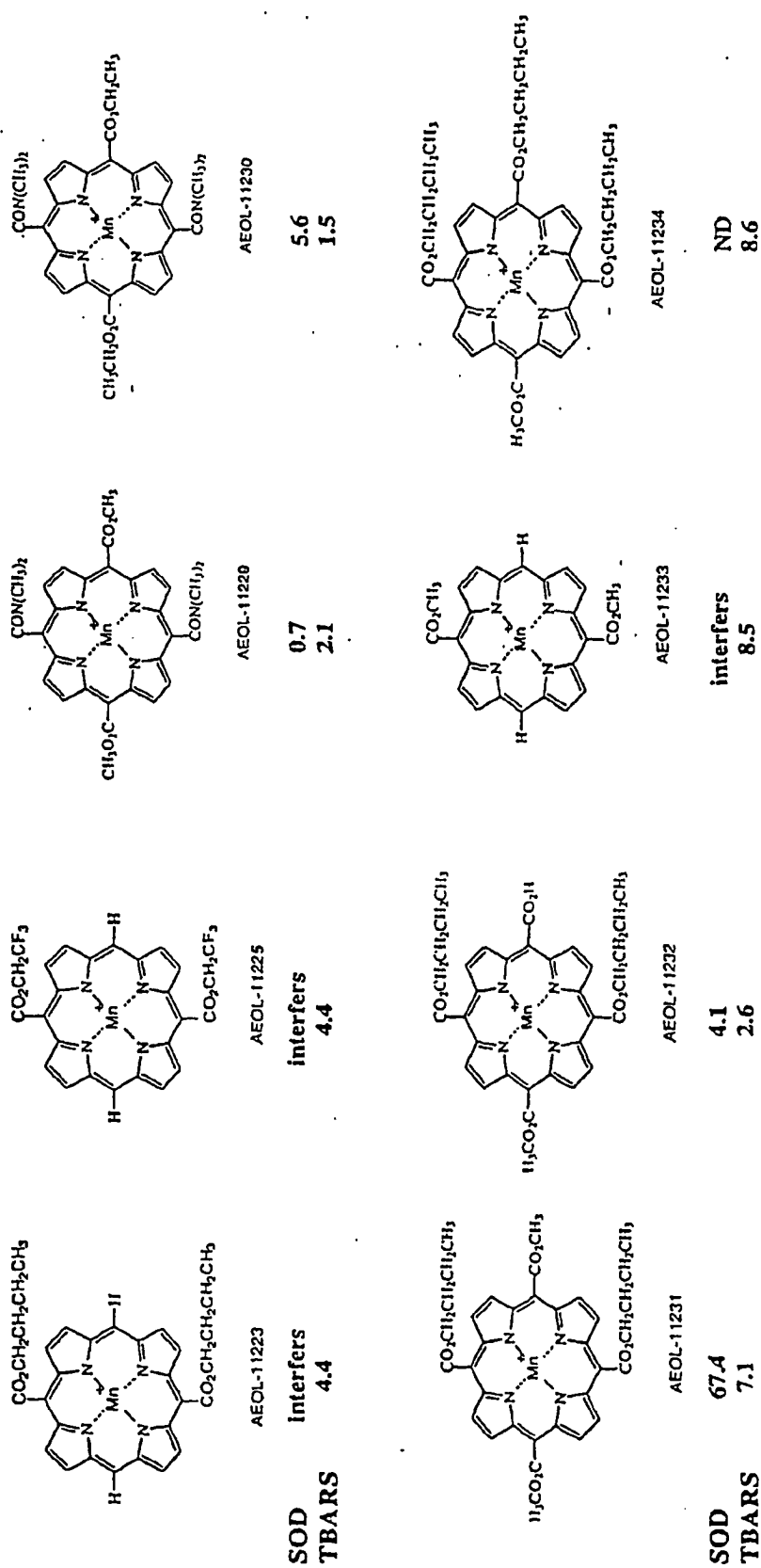


Fig. 1 (fortgesetzt)