

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Januar 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/009637 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

BRUMBY, Thomas [DE/DE]; Lepsiusstrasse 60, 12163
Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/006775

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

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

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2005 033 903.4 15. Juli 2005 (15.07.2005) DE
05090230.3 10. August 2005 (10.08.2005) EP

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

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

(72) Erfinder; und

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

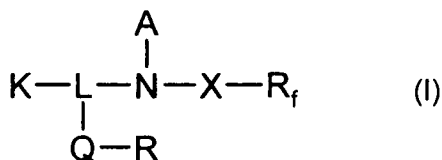
Veröffentlicht:

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

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

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

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



(57) Abstract: The invention relates to the objects which are characterised
in the patent claims, that is, metal complexes which contain perfluoroalkyl
having N-Alkyl-groups of general formula (I), to a method for the produc-
tion thereof and to the use thereof in the NMR- and x-ray diagnosis, radio-
diagnosis and radio therapy, in addition to MRT-lymphography.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die in den Patentansprü-
chen gekennzeichneten Gegenstände, nämlich perfluoralkylhaltige Metall-
komplexe mit N-Alkyl-Gruppe der allgemeinen Formel (I), Verfahren zu

deren Herstellung und ihre Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, sowie in der
MRT-Lymphographie.

WO 2007/009637 A2

Perfluoralkylhaltige Komplexe, Verfahren zu deren Herstellung, sowie deren Verwendung

Beschreibung

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in ganz besonderer Weise für die Lymphographie, für die Tumor-Diagnostik und für das Infarkt- und Nekrose-Imaging geeignet und zeichnen sich durch hervorragende Verträglichkeit aus.

Im Feld der kernmagnetischen Resonanz sind einige fluorhaltige Verbindungen bekannt die im Bereich des Imagings eingesetzt werden können. Zumeist werden solche Verbindungen jedoch nur zur Anwendung im Fluor-19-imaging vorgeschlagen und sind nur zu dieser Anwendung geeignet. Solche Verbindungen sind beispielsweise in US Patent 4,639,364 (Mallinckrodt), DE 4203254 (Max-Planck-Gesellschaft), WO 93/07907 (Mallinckrodt), US 4,586,511 (Children's Hospital Medical Center), EP 307863 (Air Products), US 4,588,279 (University of Cincinnati, Children's Hospital Research Foundation) und WO 94/22368 (Molecular Biosystems) offenbart.

Weitere fluorhaltige Verbindungen die zum Imaging eingesetzt werden können sind in US 5,362,478 (VIVORX), US Patent 4,586,511, DE 4008179 (Schering), WO 94/05335 und WO 94/22368 (beide Molecular Biosystems), EP 292 306 (TERUMO Kabushiki Kaisha), EP 628 316 (TERUMO Kabushiki Kaisha) und DE 4317588 (Schering) offenbart.

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

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

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

Beim ^1H -MR-imaging (^1H -MRI) wird jedoch die Relaxationszeit T^1 oder T^2 der Protonen, das heißt vor allem der Protonen des Wassers, und nicht die Relaxationszeit der Fluorkerne gemessen und für die Bildgebung verwendet. Das quantitative Maß für die Verkürzung der Relaxationszeit ist die Relaxivity [L/mmol's]. Zur Verkürzung der Relaxationszeiten werden mit Erfolg Komplexe paramagnetischer Ionen eingesetzt. In der folgenden Tabelle ist die Relaxivity einiger Handelspräparate angegeben:

	T¹-relaxivity in Wasser [L/mmol's, 39°C, 0.47 T]	T¹-relaxivity in Plasma [L/mmol's, 39°C, 0.47 T]
MAGNEVIST[®]	3,8	4,8
DOTAREM[®]	3,5	4,3
OMNISCAN[®]	3,8	4,4
PRO HANCE[®]	3,7	4,9

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

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

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

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

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

nicht von Lymphknotenhyperplasien ohne malignen Befall zu unterscheiden (Steinkamp et al., Sonographie und Kernspintomographie: Differentialdiagnostik von reaktiver Lymphknotenvergrößerung und Lymphknotenmetastasen am Hals, Radiol.diagn. 33:158, 1992).

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

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

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

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

Möglichst hohe Kontrastmittelbeladung und hohe Stabilität sind ebenso wünschenswert wie diagnostisch relevante, möglichst gleichmäßige Lymphanreicherung über mehrere Lymphstationen hinweg. Die Belastung des Gesamtorganismus sollte durch rasche und vollständige Ausscheidung des Kontrastmittels gering gehalten werden. Ein rascher Wirkungseintritt möglichst bereits innerhalb weniger Stunden nach Kontrastmittelapplikation ist für die radiologische Praxis von Bedeutung. Eine gute systemische Verträglichkeit ist notwendig.

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

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

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

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

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

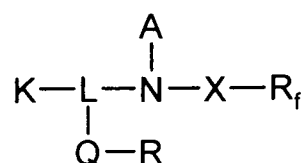
Schon früh erfolgten daher Versuche, die Lokalisation von Infarkten und Nekrosen durch Einsatz von Kontrastmitteln bei nicht-invasiven Verfahren wie Szintigraphie oder Kernspintomographie zu verbessern. In der Literatur nehmen die Versuche, Porphyrine für das Nekroseimaging einzusetzen, einen großen Raum ein. Die erzielten Resultate ergeben jedoch ein widersprüchliches Bild. Außerdem neigen Porphyrine dazu, sich in der Haut abzulagern, was zu einer Photosensibilisierung führt. Die Sensibilisierung kann Tage, ja sogar Wochen andauern. Dies ist ein unerwünschter Nebeneffekt bei der Verwendung von Porphyrinen als Diagnostika. Außerdem ist der therapeutische Index für die Porphyrine nur sehr klein, da z.B. für Mn-TPPS eine Wirkung erst bei einer Dosis von 0.2 mmol/kg einsetzt, die LD₅₀ aber bereits bei 0.5 mmol/kg liegt.

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

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

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

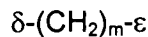
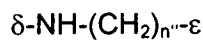
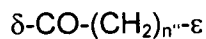
Die Aufgabe der Erfindung wird gelöst durch perfluoralkylhaltige Komplexe mit N-Alkylgruppe der allgemeinen Formel I



(I)

wobei

R entweder
einen über die 1-OH- gebundenen Mono- oder Oligosaccharidrest darstellt, der
optional peralkyliert ist,
in diesem Falle hat Q die Bedeutung einer Gruppe ausgewählt aus



wobei

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

m eine ganze Zahl ist von 1 und 6, und

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

oder

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

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

oder

- eine über -CO- , $\text{-NR}^6\text{-}$ oder eine direkte Bindung an den Linker L gebundene Kohlenstoffkette mit 1-30 C-Atomen,
 - die geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann,
 - und die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 -NHCO- Gruppen, 1-5 -CONH- Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 -NH- Gruppen oder 1-2

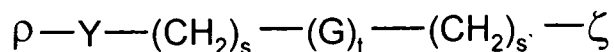
Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH-Gruppen, 1-2 NH₂-Gruppen, 1-2 -COOH-Gruppen, oder 1-2 -SO₃H-Gruppen substituiert sein können,

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

wobei R⁶ H oder C₁ – C₄ Alkyl bedeutet,

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

X für eine Gruppe der Formel (XI) steht



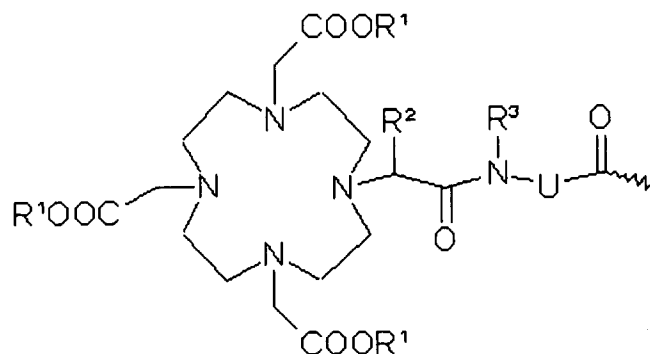
(XI)

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

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

ρ die Bindungsstelle von X zu L darstellt und ξ die Bindungsstelle von X zu R_f darstellt.

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



(II)

in der

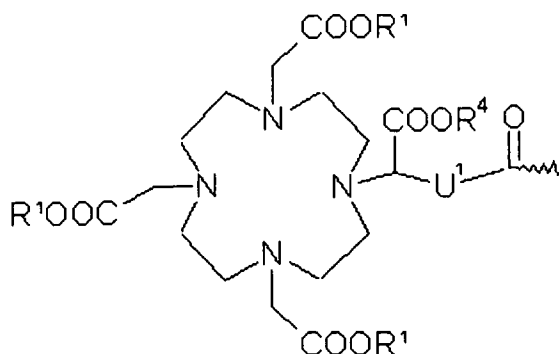
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet, mit der Maßgabe, dass mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

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

oder

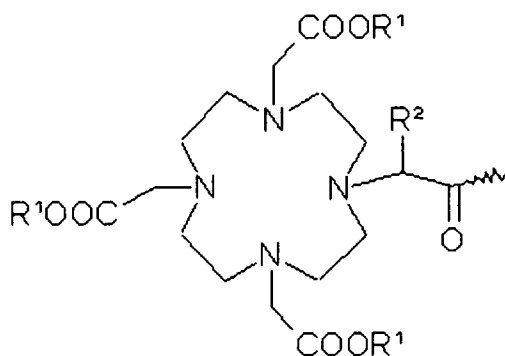
der allgemeinen Formel III



(III)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, R^4 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und U^1 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\omega$ - oder eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$ darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-\text{CO-}$ bedeutet und p' eine ganze Zahl ist zwischen 1 und 4,

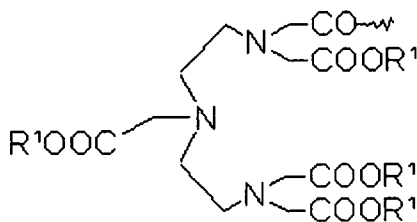
oder der allgemeinen Formel IV



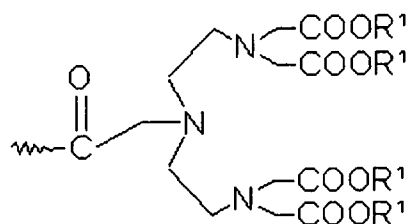
(IV)

in der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



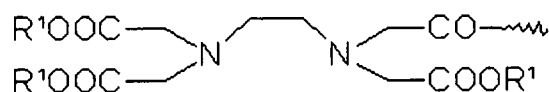
(V A)



(V B)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

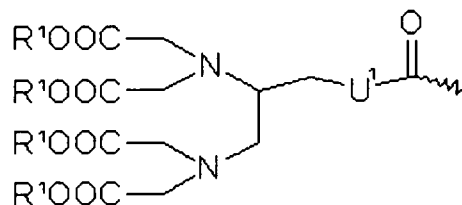
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

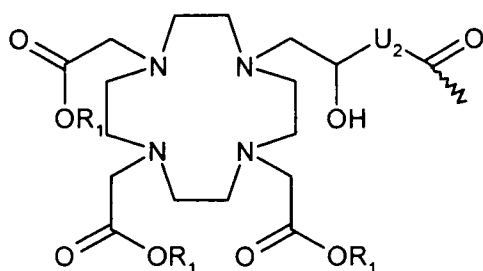
oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

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

oder der allgemeinen Formel VIII

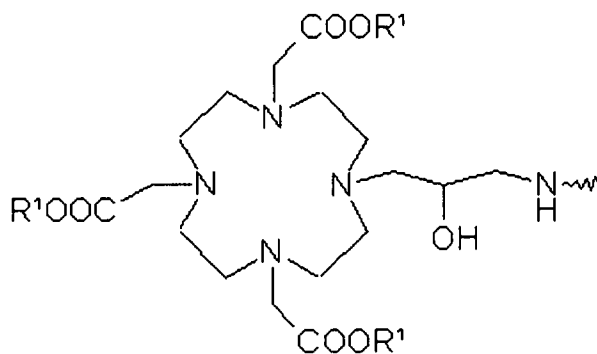


(VIII)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

und U² eine gegebenenfalls Imino-, Phenyl-, Phenylenoxy-, Phenylenimino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Estergruppen-, Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e)-enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Carboxyalkyl, Ester-, und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₂₀ Alkylengruppe darstellt,

oder der allgemeinen Formel VIII'



(VIII')

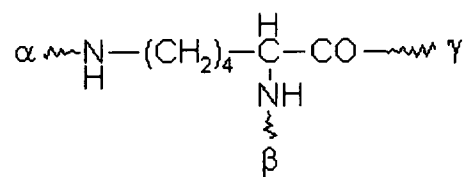
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

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

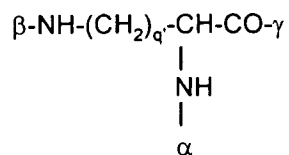
und

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

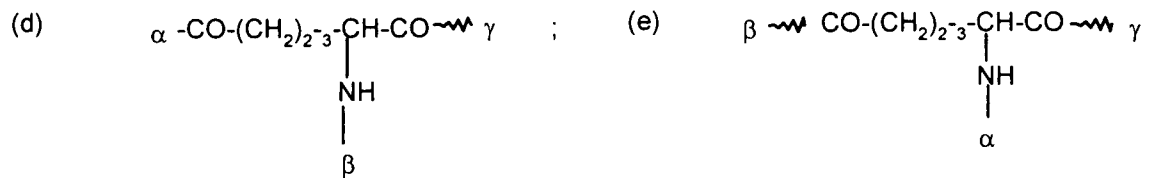
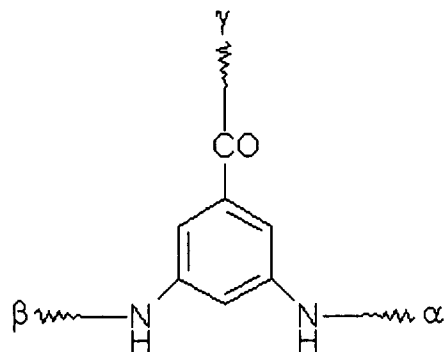
(IXa)



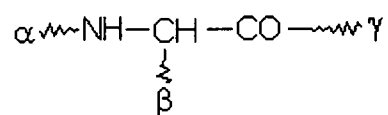
(IXb)



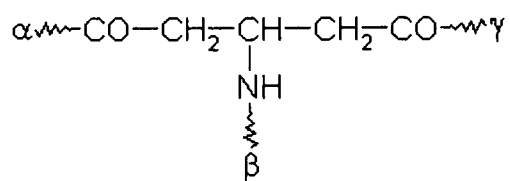
(IXc)



(IXf)



(IXg)



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

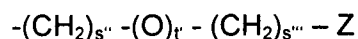
wobei α die Bindungsstelle von L an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von L zum Rest Q ist und γ die Bindungsstelle von L zum N der Formel (I) darstellt,

und

A für eine geradlinige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₁₅ Kohlenstoffkette steht, die von 1-4 O-Atomen, 1-3 -NHCO- Gruppen, 1-3 -CONH- Gruppen, 1-2 -SO₂- Gruppen, 1-2 Schwefelatomen, 1-3 -NH- Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 -OH Gruppen, 1-2 -NH₂ Gruppen, 1-2 -COOH Gruppen, oder 1-2 -SO₃H Gruppen substituiert sein können, unterbrochen sein kann, und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 -OH Gruppen, 1-5 -COOH Gruppen, 1-2 -SO₃H Gruppen, 1-5 -NH₂ Gruppen, 1-5 C₁-C₄-Alkoxygruppen,

darstellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist A ein Rest



wobei s'' eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 darstellt,

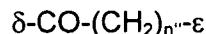
s''' eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 darstellt,

t' 0 oder 1 ist, und

Z entweder -H, -OH, oder -COOH ist.

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

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform hat Q die Bedeutung einer Gruppe

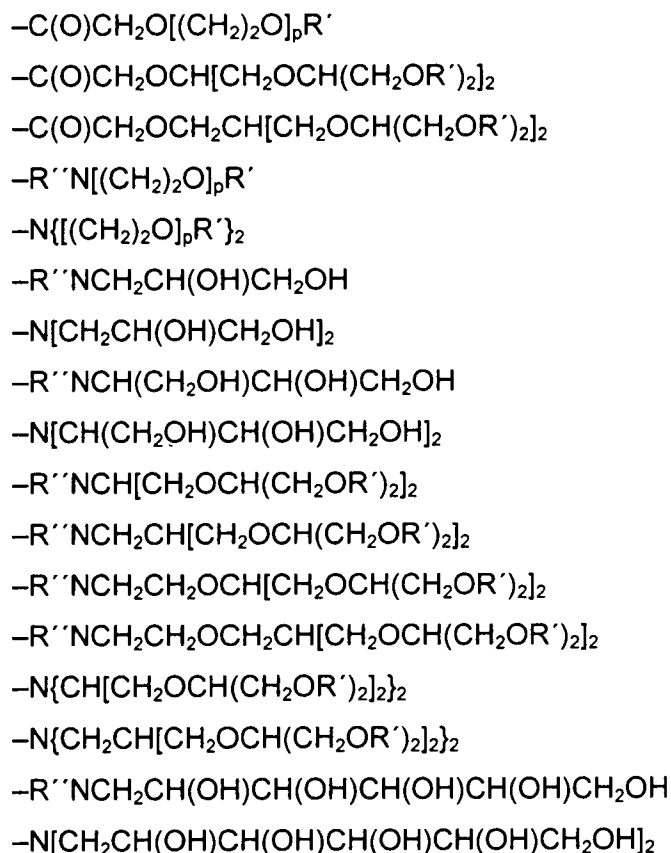


wobei

n'' eine ganze Zahl ist von 1 und 5, vorzugsweise ist n'' gleich 1, 2 oder 3.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der an den Linker L über -CO-, -NR⁷- oder eine direkte Bindung (Q ist eine direkte Bindung) gebundene Rest R eine Kohlenstoffkette mit 1-30 C-Atomen die von 1 bis 10 Sauerstoffatomen unterbrochen ist und/oder substituiert ist mit 1-10 -OH Gruppen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist R eine über -CO-, -NR⁷- oder eine direkte Bindung an L gebundene C₁ - C₁₅ Kohlenstoffkette die von 1 bis 8 Sauerstoffatomen unterbrochen ist und/oder substituiert ist mit 1-8 OH-Gruppen.

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



und einem Komplex der Formel (II), mit Q in der Bedeutung einer direkten Bindung, wobei R^1 , R^2 , R^3 und U wie oben für Formel (II) definiert sind, p entweder 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 ist R' entweder H oder CH_3 ist und R'' entweder H oder ein C_1 bis C_4 -Alkylrest ist. Vorzugsweise ist p 1, 2, 3, oder 4.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In R^1 gegebenenfalls vorhandene azide Wasserstoffatome, das heißt diejenigen, die nicht durch das Zentralion substituiert worden sind, können gegebenenfalls ganz oder teilweise durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren oder Aminosäureamide ersetzt sein.

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

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

Der Rest U im Metallkomplex K bedeutet vorzugsweise $-CH_2-$ oder $C_6H_4-O-CH_2-\omega$, wobei ω für die Bindungsstelle an $-CO-$ steht.

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

Der Rest U^2 im Metallkomplex K bedeutet vorzugsweise

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

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

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

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

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

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

Peralkylierte Mono- oder oligosaccharide können mit identischen oder verschiedenen linearen oder verzweigten C_1 - C_6 -Alkylgruppen alkyliert sein, vorzugsweise sind sie permethyliert.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist R ausgewählt aus

- einer über $-CO-$, $-NR^6-$ oder eine direkte Bindung an den Linker L gebundene Kohlenstoffkette mit 1-15 C-Atomen,
 - die geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann,
 - und die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome,
 - und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 -OH-Gruppen,

wobei R^6 H oder $C_1 - C_4$ Alkyl bedeutet,

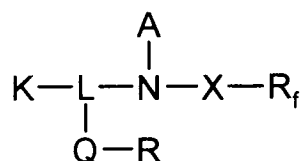
- und einem Komplex der Formel (II),

wobei R^1 , R^2 , R^3 und U wie oben für Formel (II) definiert sind. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin solche bevorzugt, in denen R_f $-C_nF_{2n+1}$ bedeutet; d.h. E in der Formel $-C_nF_{2n}E$ bedeutet ein Fluoratom. n steht vorzugsweise für die Zahlen 4-15. Ganz besonders bevorzugt sind die Reste $-C_4F_9$, $-C_6F_{13}$, $-C_8F_{17}$, $-C_{12}F_{25}$ und $-C_{14}F_{29}$ sowie die Reste der in den Beispielen genannten Verbindungen.

Der Rest L in der allgemeinen Formel I, der das „Gerüst“ darstellt, bedeutet in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung einen Aminosäurerest (IXa) oder (IXb).

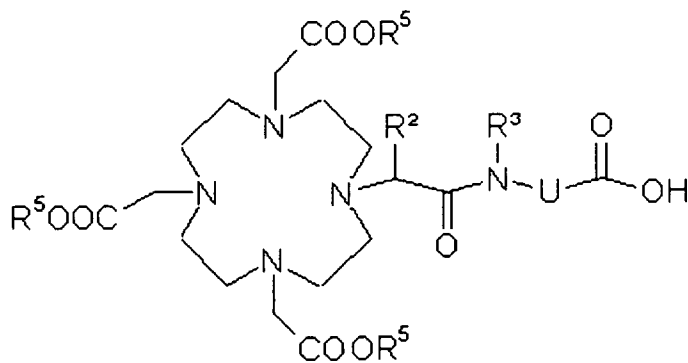
In einer anderen bevorzugten Ausführungsform stellt der Rest L in der allgemeinen Formel I einen Rest der Formeln (IXc), (IXd), (IXe) oder (IXf) darstellt.

Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe mit N-alkyl Gruppe der allgemeinen Formel I



(I)

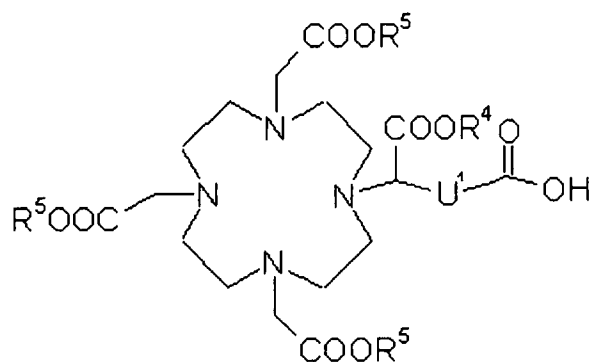
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes einer der allgemeinen Formeln I bis IV, und A, L, Q, X, R, R_f , in der oben angegebenen Bedeutung werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIa



(IIa)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R^2 , R^3 und U die genannte Bedeutung haben

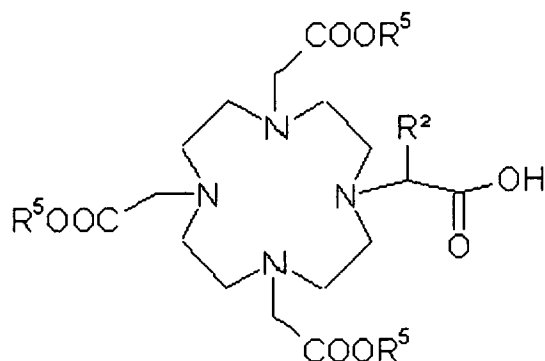
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



(IIIa)

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

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa

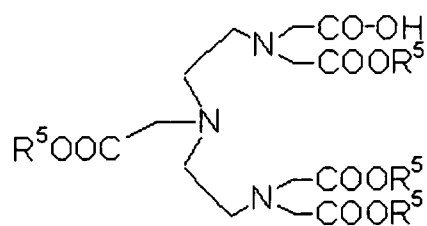


(IVa)

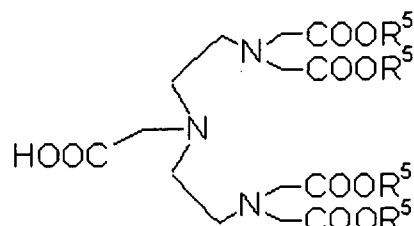
worin R^5 und R^2 die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb

21



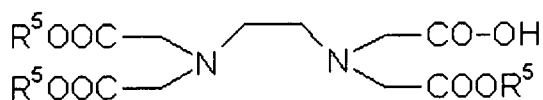
(Va)



(Vb)

worin R^5 die genannte Bedeutung hat

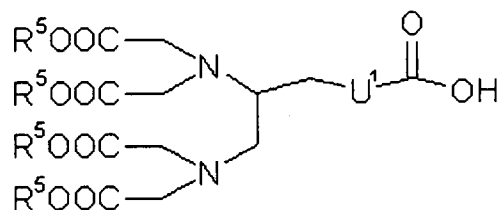
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



(VIa)

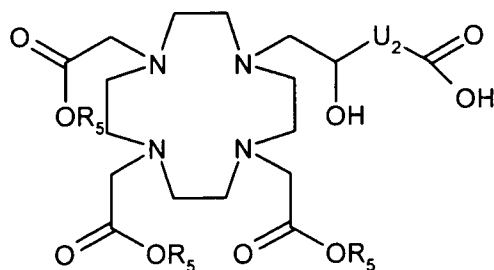
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

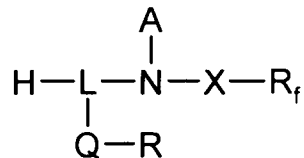
worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,



(VIIIa)

worin R^5 die genannten Bedeutungen haben,
und U^2 wie in Anspruch 1 definiert ist,

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel X



(X)

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

wenn R^5 die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

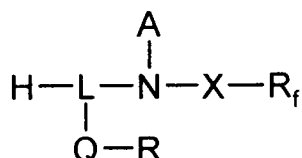
Dieses Verfahren zur Herstellung von Metallkomplexcarbonsäureamiden ist aus DE 196 52 386 bekannt.

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

wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff umgesetzt werden als auch in situ gegebenenfalls durch Zusatz von lösungsvermittelndem/n Stoff(en) zur DMSO-Suspension von Metallkomplexcarbonsäure, wasserabspaltendem Reagenz und gegebenenfalls einem Kupplungs-Hilfsstoff gebildet werden.

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

Anschließend wird ein Amin der allgemeinen Formel X



(X)

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

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

Die gegebenenfalls noch vorhandenen Schutzgruppen werden anschließend abgespalten.

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

Als lösungsvermittelnde Stoffe sind Alkali-, Erdalkali-, Trialkylammonium-, Tetraalkylammoniumsalze, Harnstoffe, N-Hydroxyimide, Hydroxyaryltriazole, substituierte Phenole und Salze von heterocyclischen Aminen geeignet. Beispielhaft genannt seien: Lithiumchlorid, Lithiumbromid, Lithiumjodid, Natriumbromid, Natriumjodid, Lithiummethansulfonat, Natriummethansulfonat, Lithium-p-toluolsulfonat, Natrium-p-toluolsulfonat, Kaliumbromid, Kaliumjodid, Natriumchlorid, Magnesiumbromid, Magnesiumchlorid, Magnesiumjodid, Tetraethylammonium-p-toluolsulfonat, Tetramethylammonium-p-toluolsulfonat, Pyridinium-p-toluolsulfonat, Triethylammonium-p-toluolsulfonat, 2-Morpholinoethylsulfonsäure, 4-Nitrophenol, 3,5-Dinitrophenol, 2,4-Dichlorphenol, N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid, Harnstoff, Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Formamid sowie cyclische Harnstoffe, wobei die fünf erstgenannten bevorzugt sind.

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

In der Literatur sind zum Beispiel folgende geeignete Verfahren beschrieben:

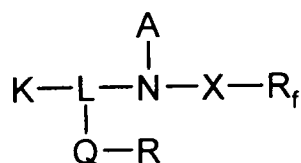
- ♦ Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974 (und J.Chem. Research (S) 1996, 302).
- ♦ Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46: 1550 (1963).
- ♦ E. Wünsch et al., B. 100: 173 (1967).

- ♦ Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86: 1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53: 3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ♦ Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90: 1651 (1968), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26: 493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73: 3547 (1951).
- ♦ Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91: 2691 (1969).
- ♦ Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42: 1653 (1959).
- ♦ Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29: 843 (1964).

Als gegebenenfalls zu verwendende Kupplungs-Hilfsstoffe sind alle dem Fachmann bekannten geeignet (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. XV/2, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1974). Beispielhaft genannt seien 4-Nitrophenol, N-Hydroxysuccinimid, 1-Hydroxybenzotriazol, 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol, 3,5-Dinitrophenol und Pentafluorphenol. Bevorzugt sind 4-Nitrophenol und N-Hydroxysuccinimid, besonders bevorzugt ist dabei das erstgenannte Reagenz.

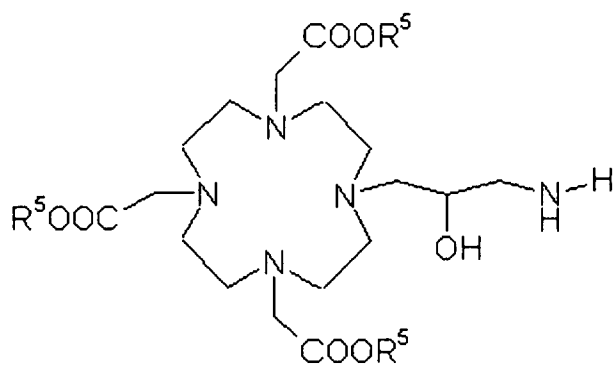
Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, beispielsweise durch Hydrolyse, Hydrogenolyse, alkalische Verseifung der Ester mit Alkali in wässrig-alkoholischer Lösung bei Temperaturen von 0° bis 50° C, saure Verseifung mit Mineralsäuren oder im Fall von z.B. tert.-Butylestern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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

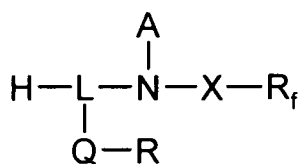
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel VIII', und A, L, Q, X, R, R_f, in der oben angegebenen Bedeutung werden hergestellt indem man ein Amin der allgemeinen Formel VIII'a



(VIII'a)

worin R⁵ ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel X'



(X')

worin A, L, R, R_f, Q, X die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

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

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

Das Amin der allgemeinen Formel VIII'a ist eine bekannte Ausgangsverbindung.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten perbenzylierten Zuckersäuren wenn R ein Mono- oder Oligosaccharid ist können analog Lockhoff, Angew. Chem. 1998, 110 Nr. 24, S. 3634ff. Hergestellt werden. So erfolgt z.B. die Herstellung der 1-O-Essigsäure von Perbenzyl-Glucose über 2 Stufen, via Trichloracetimidat und Umsetzung mit Hydroxyessigsäure-ethylester, BF_3 -Katalyse in THF und anschließender Verseifung mit NaOH in MeOH/THF.

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



worin Nu ein Nucleofug bedeutet, L $-(\text{CH}_2)_n$, (wobei $n=1-5$ ist), $-\text{CH}_2\text{-CHOH-}$, oder $-\text{CH}(\text{CHOH-CH}_2\text{OH})\text{-CHOH-CHOH-}$ ist, und Sg eine Schutzgruppe darstellt,

in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls eines Phasentransfer-Katalysators umgesetzt werden. Als Nucleofug können im Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel XII beispielsweise die Reste $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{J}$, $-\text{OTs}$, $-\text{OMs}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{OSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$ oder $-\text{OSO}_2\text{C}_8\text{F}_{17}$ enthalten sein.

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

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

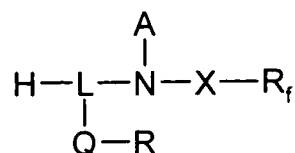
Die Base wird entweder in fester Form, vorzugsweise fein gepulvert, oder als 10-70%ige, vorzugsweise 30-50%ige, wäßrige Lösung zugesetzt. Als bevorzugte Basen dienen NaOH und KOH.

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

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

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

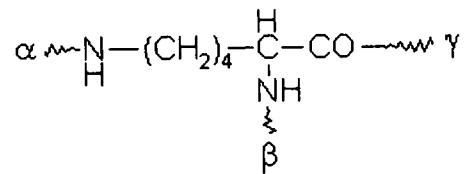
Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



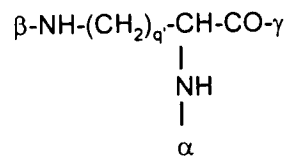
(X)

mit L in der Bedeutung von

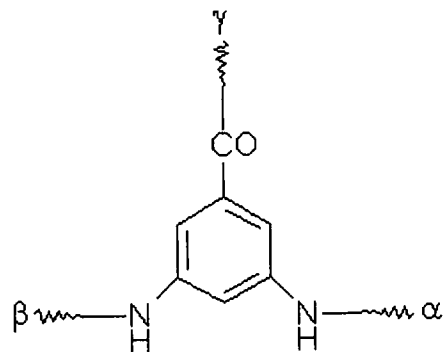
(IXa)



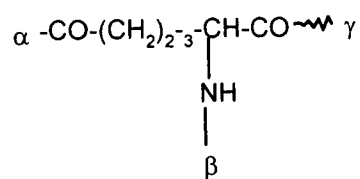
(IXb)



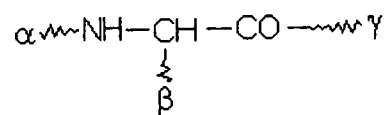
(IXc)



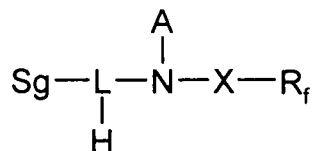
(IXd)



(IXf)

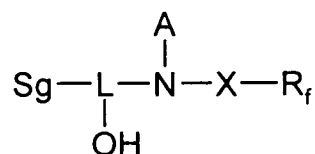


werden hergestellt indem man die oben beschriebenen hydrophilen Carbonsäuren R nach dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung mit Aminen der allgemeinen Formel (XIIIa)



(XIIIa)

oder im Falle der oben beschriebenen hydrophilen Amine R nach dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (XIIIb)

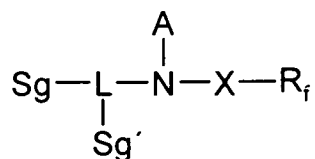


(XIIIb)

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

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

Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) werden hergestellt, indem man zweifach geschützte Aminosäuren der allgemeinen Formel (XIV)

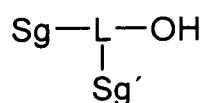


(XIV)

Sg und Sg' in der Bedeutung einer Schutzgruppe umgesetzt, wobei Sg und Sg' unterschiedlich spaltbar sind und L, X, A und R_f in der oben angegebenen Bedeutung umgesetzt.

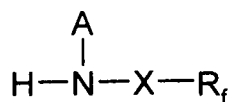
Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt nach dem oben beschriebenen, dem Fachmann bekannten Verfahren.

Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) werden hergestellt, indem man zweifach geschützte Aminosäuren der allgemeinen Formel (XV)



(XV)

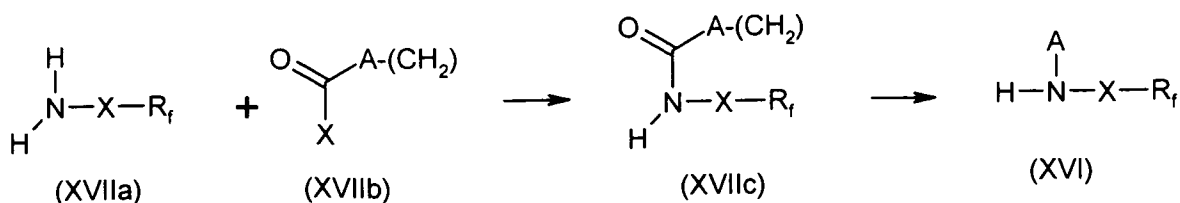
nach dem Fachmann bekannten Methoden der Amidbildung mit Aminen der allgemeinen Formel (XVI) umgesetzt:



(XVI)

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

Amine der allgemeinen Formel (XVI) können nach folgenden Verfahren erhalten werden: aus perfluorhaltigen Aminen der allgemeinen Formel (XVIIa) durch Umsetzung mit dem Fachmann bekannten Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (XVIIb) und anschließender Reduktion, in an sich bekannter Weise mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid, der Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIIc)



Perfluorhaltige Amine der allgemeinen Formel (XVIIa) sind entweder Kaufware (Fluorochem, ABCR), oder deren Herstellung wird in den folgenden Publikationen beschrieben:

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind besonders geeignet für die Verwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik, Radiodiagnostik und Radiotherapie, sowie in der MRT-Lymphographie. Die perfluoralkylhaltigen Metallkomplexe sind insbesondere geeignet zur Anwendung in der Kernspinresonanztomographie (MRT) zur Darstellung von verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Strukturen und damit zur Verbesserung der diagnostischen Informationen, beispielsweise der Lokalisation und dem Grad der Erkrankung, zur Auswahl und Erfolgskontrolle einer zielgerichteten Therapie und zur Prophylaxe von Erkrankungen und Störungen.

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

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

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

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

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

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

MRT-Lymphographie und im Tumor-Imaging. Die Verbindungen sich durch hervorragende systemische Verträglichkeit aus.

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

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

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

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

Bei der in-vivo-Applikation der erfindungsgemäßen Mittel können diese zusammen mit einem geeigneten Träger wie zum Beispiel Serum oder physiologischer Kochsalzlösung

und zusammen mit einem anderen Protein wie zum Beispiel Humanserumalbumin (HSA) verabreicht werden.

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

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

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

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

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

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

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

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Mittel können auch in der Positronen-Emissions-Tomographie, die positronenemittierende Isotope wie z.B. ^{43}Sc , ^{44}Sc , ^{52}Fe , ^{55}Co , ^{68}Ga und ^{86}Y verwendet (Heiss, W.D.; Phelps, M.E.; Positron Emission Tomography of Brain, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1983), eingesetzt werden.

Histologische Untersuchungen bestätigen eine regionale mikrovaskuläre Hyperpermeabilität.

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

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

Da sich die erfindungsgemäßen Substanzen in malignen Tumoren anreichern (keine Diffusion in gesunde Gewebe, aber hohe Durchlässigkeit von Tumorgefäßen), können sie auch die Strahlentherapie von malignen Tumoren unterstützen. Diese unterscheidet sich von der entsprechenden Diagnostik nur durch die Menge und Art des verwendeten Isotops. Ziel ist dabei die Zerstörung von Tumorzellen durch energiereiche kurzwellige Strahlung mit einer möglichst geringen Reichweite. Hierzu werden Wechselwirkungen der in den Komplexen enthaltenen Metalle (wie z.B. Eisen oder Gadolinium) mit ionisierenden Strahlungen (z.B. Röntgenstrahlen) oder mit Neutronenstrahlen ausgenutzt. Durch diesen Effekt wird die lokale Strahlendosis am Ort, wo sich der Metallkomplex befindet (z.B. in Tumoren) signifikant erhöht. Um die gleiche Strahlendosis im malignen Gewebe zu erzeugen, kann bei Anwendung solcher Metallkomplexe die Strahlenbelastung für gesunde Gewebe erheblich reduziert und damit belastende Nebenwirkungen für die Patienten vermieden werden. Die erfindungsgemäßen Metallkomplex-Konjugate eignen sich deshalb auch als radiosensibilisierende Substanz bei Strahlentherapie von malignen Tumoren (z.B. Ausnutzen von Mössbauer-Effekten oder bei Neutroneneinfangtherapie). Geeignete β -

emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{46}Sc , ^{47}Sc , ^{48}Sc , ^{72}Ga , ^{73}Ga und ^{90}Y . Geeignete geringe Halbwertszeiten aufweisende α -emittierende Ionen sind zum Beispiel ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi und ^{214}Bi , wobei ^{212}Bi bevorzugt ist. Ein geeignetes Photonen- und Elektronen-emittierendes Ion ist ^{158}Gd , das aus ^{157}Gd durch Neutroneneinfang erhalten werden kann.

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

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

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

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

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

Der Ausdruck „Metallionenäquivalent“ wie in der vorliegenden Anmeldung verwendet ist ein üblicher und dem Fachmann bekannter Begriff im Bereich der Komplexchemie. Ein Metallionenäquivalent ist ein Äquivalent an Metallionen das anstatt von Wasserstoff an eine

z.B. Carboxylatgruppe binden kann. Beispielsweise kann ein Gd^{3+} an 3 Carboxylatgruppen binden, d.h. $1/3 Gd^{3+}$ entspricht dem Metallionenäquivalent R^1 in Formel (II), (III), (IV) oder (V) wenn das Metall Gadolinium ist.

Ausführungsbeispiele

Komplex	Beispiel, Name
I	Beispiel 1f Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid
II	Beispiel 3f Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-methyl]-amid
III	Beispiel 8f Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-methyl]-amid
IV	Beispiel 11e Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid
V	Beispiel 12f Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid
VI	Beispiel 13d Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[(3-hydroxy-2,2-dihydroxymethylpropoxy)-acetyl]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

VII	Beispiel 14d Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-methyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid
VIII	Beispiel 16c Gadolinium-Komplex von 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid
IX	Beispiel 17a Gadolinium-Komplex von 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-hydroxyacetyl)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid
X	Beispiel 22a Gadolinium-Komplex von 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid
XIV	Beispiel 4g Gadolinium-Komplex von 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluor-9-methyldecyl)-methyl]-amid

Beispiel 1

a) (1H,1H,2H,2H-Perfluordecyl)-methylamin

Zu 18.9 ml (200 mmol) Essigsäureanhydrid werden bei 0 °C 9.8 ml (260 mmol) Ameisensäure getropft und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird

eine Lösung von 27.78 g (60 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecylamin (Cambon et al., *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 115-118) in 150 ml THF zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml THF gelöst, mit 20 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 24.1 g (84 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 27.69	H 1.69	N 2.94	F 67.69
gef.:	C 27.86	H 1.74	N 2.89	F 67.41

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 23.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 38.0 g (91 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.82	H 3.02	N 5.03	F 45.48
gef.:	C 39.05	H 3.05	N 5.01	F 45.32

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

In eine Lösung aus 37.5 g (44.88 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1b in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 32.2 g (97 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.61	H 3.54	N 5.68	F 43.68
gef.:	C 40.81	H 3.59	N 5.70	F 43.44

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 31.5 g (42.6 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 25.5 g (42.6 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.9 g (42.6 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 10.99 g (53.25 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 48.5 g (86 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.50	H 4.73	N 3.18	F 24.46
gef.:	C 55.71	H 4.82	N 3.12	F 24.29

e) 2-N-(1-O- α -d-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 47.5 g (35.98 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1d in 600 ml Ethanol gibt man 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei

Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 29.6 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 36.37 H 3.91 N 5.09 F 39.12

gef.: C 37.00 H 3.99 N 5.01 F 38.87

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

25.0 g (30.28 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e, 3.49 g (30.28 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.57 g (60.56 mmol) Lithiumchlorid und 19.07 g (30.28 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 7.81 g (37.85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 35.7 g (77 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 36.77 H 4.21 N 7.80 F 22.47 Gd 10.94

gef.: C 36.91 H 4.25 N 7.77 F 22.34 Gd 10.86

Beispiel 2

a) (1H,1H,2H,2H-Perfluordodecyl)-methylamin

Zu 18.9 ml (200 mmol) Essigsäureanhydrid werden bei 0 °C 9.8 ml (260 mmol) Ameisensäure getropft und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 33.79 g (60 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordodecylamin (Palomo et al., *Org. Lett.*, **2001**, 2361-2364) in 150 ml THF zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml THF gelöst, mit 20 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 26.7 g (77 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 27.05	H 1.40	N 2.43	F 69.12
gef.:	C 27.23	H 1.43	N 2.37	F 66.97

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordodecyl)-methyl]-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 28.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 44.1 g (94 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.23	H 2.69	N 4.49	F 48.74
gef.:	C 37.42	H 2.73	N 4.44	F 48.62

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordodecyl)-methyl]-amid

In eine Lösung aus 43.0 g (45.96 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2b in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 36.5 g (95 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 38.63 H 3.21 N 5.01 F 47.52

gef.: C 38.69 H 3.28 N 4.97 F 47.36

d) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordodecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 35.5 g (42.3 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2c und 25.3 g (42.3 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.9 g (42.3 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 10.69 g (52.8 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 53.2 g (89 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 53.28 H 4.40 N 2.96 F 28.09

gef.: C 53.47 H 4.45 N 2.89 F 27.88

e) 2-N-(1-O- α -d-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordodecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 52.0 g (36.62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2d in 600 ml Ethanol gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 33.4 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 35.04 H 3.49 N 4.54 F 43.11

gef.: C 35.19 H 3.51 N 4.49 F 43.07

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

30.0 g (32.41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2e, 3.73 g (32.41 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.75 g (64.82 mmol) Lithiumchlorid und 20.41 g (32.41 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 8.36 g (40.51 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 34.1 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.94	H 3.93	N 7.29	F 25.95	Gd 10.23
gef.:	C 35.88	H 3.96	N 7.21	F 25.73	Gd 10.17

Beispiel 3

- a) (1H,1H,2H,2H-Perfluorooctyl)-methylanilin

Zu 18.9 ml (200 mmol) Essigsäureanhydrid werden bei 0 °C 9.8 ml (260 mmol) Ameisensäure getropft und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 21.79 g (60 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluorooctylanilin (Cambon et al., *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 115-118) in 150 ml THF zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml THF gelöst, mit 20 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den

Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 20.2 g (89 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 28.66	H 2.14	N 3.71	F 65.49
gef.:	C 28.82	H 2.19	N 3.67	F 65.12

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-methyl]-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 18.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 33.2 g (90 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.83	H 3.43	N 5.71	F 41.33
gef.:	C 41.03	H 3.45	N 5.67	F 41.21

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-methyl]-amid

In eine Lösung aus 32.7 g (44.46 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3b in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 28.4 g (99 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 43.20	H 4.10	N 6.57	F 38.62
gef.:	C 43.36	H 4.13	N 6.49	F 38.48

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 28.0 g (43.79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3c und 26.22 g (43.79 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 5.04 g (43.79 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 11.29 g (54.74 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 43.8 g (82 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 58.08	H 5.12	N 3.44	F 20.24
gef.:	C 58.19	H 5.16	N 3.40	F 20.11

e) 2-N-(1-O- α -d-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 43.3 g (35.49 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3d in 600 ml Ethanol gibt man 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 25.9 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.08	H 4.45	N 5.79	F 34.04
gef.:	C 38.29	H 4.61	N 5.62	F 33.88

f) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

25.3 g (34.87 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 3e, 4.01 g (34.87 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.96 g (69.74 mmol) Lithiumchlorid und 21.96 g (34.87 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter

leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 8.99 g (43.59 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 34.1 g (69 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.73	H 4.52	N 8.38	F 18.47	Gd 11.76
gef.:	C 37.88	H 4.55	N 8.29	F 18.42	Gd 11.68

Beispiel 4

a) (1H,1H,2H,2H-Perfluor-9-methyldecyl)-amin

Zu einer Suspension von 100 g (160.25 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluor-9-methyldecyl)-iodid (Fluorochem) in 100 ml Wasser gibt man 20.84 g (320.5 mmol) Natriumazid und 4.04 g (10.0 mmol) Trioctylmethylammoniumchlorid und rührt 16 h bei 100 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 500 ml Wasser und 100 ml THF suspendiert, mit 11.8 ml (240 mmol) Hydrazin-Monohydrat und 5 g Raney-Nickel versetzt, und 48 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuum bei 15 mbar und 140 °C Badtemperatur destilliert. Bei 95 °C Siedetemperatur erhält man ein farbloses Destillat, welches bei Raumtemperatur wachsartig aushärtet.

Ausbeute: 58.5 g (71 % d. Th.) eines farblosen Wachses

Elementaranalyse:

ber.:	C 27.75	H 1.18	N 2.73	F 70.34
gef.:	C 27.96	H 1.22	N 2.66	F 70.11

b) (1H,1H,2H,2H-Perfluor-9-methyldecyl)-methylamin

Zu 18.9 ml (200 mmol) Essigsäureanhydrid werden bei 0 °C 9.8 ml (260 mmol) Ameisensäure getropft und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 30.79 g (60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4a in 150 ml THF zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml THF gelöst, mit 20 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 25.6 g (81 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 27.34	H 1.53	N 2.66	F 68.47
gef.:	C 27.45	H 1.57	N 2.62	F 68.33

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluor-9-methyldecyl)-methyl]-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 26.36 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4b in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 37.3 g (84 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.98	H 2.85	N 4.75	F 47.20
gef.:	C 38.09	H 2.88	N 4.70	F 47.04

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluor-9-methyldecyl)-methyl]-amid

In eine Lösung aus 36.5 g (41.22 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4c in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 32.1 g (99 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.56	H 3.32	N 5.32	F 47.20
gef.:	C 39.50	H 3.41	N 5.29	F 47.31

e) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -D-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluor-9-methyldecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 31.0 g (39.27 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4d und 23.51 g (39.27 mmol) 1-O- α -D-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.52 g (39.27 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 10.13 g (49.09 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 47.5 g (88 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 54.35	H 4.56	N 3.07	F 26.34
gef.:	C 54.52	H 4.64	N 3.00	F 26.17

f) 2-N-(1-O- α -D-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluor-9-methyldecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 47.0 g (34.30 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4e in 600 ml Ethanol gibt man 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 30.2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35.67	H 3.68	N 4.80	F 41.23
gef.:	C 35.99	H 3.75	N 4.76	F 41.01

g) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -D-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluor-9-methyldecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

26.5 g (30.27 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4f, 3.49 g (30.27 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.57 g (60.54 mmol) Lithiumchlorid und 19.07 g (30.27 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 7.81 g (37.84 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 30.4 g (63 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.34	H 4.07	N 7.53	F 24.27	Gd 10.57
gef.:	C 36.49	H 4.11	N 7.48	F 24.36	Gd 10.40

Beispiel 5

a) 3,5-Dinitrobenzoesäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu 23.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a und 10.1 g (100 mmol) Triethylamin gelöst in 200 ml Dichlormethan tropft man bei 0 °C eine Lösung von 12.68 g (55 mmol) Dinitrobenzoylchlorid in 100 ml Dichlormethan und rührt 3 h bei 0 °C. Man versetzt mit 250 ml 0.5 M Salzsäure, und rührt anschließend 10 min bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Hexan/Ethylacetat 3 : 1).

Ausbeute: 29.6 g (88 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 32.21 H 1.50 N 6.26 F 48.11

gef.: C 32.49 H 1.56 N 6.13 F 48.23

b) 3,5-Diaminobenzoesäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 28.0 g (41.71 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5a in 400 ml Ethanol gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 25.5 g (quantitativ) eines gelblichen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 35.37 H 2.31 N 6.87 F 52.83

gef.: C 35.69 H 2.41 N 6.78 F 52.63

c) 5-Amino-3-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-benzoesäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 15 g (24.54 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b und 5.45 g (24.54 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 2.82 g (24.54 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 6.33 g (30.68 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 9.4 g (47 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.: C 39.77 H 3.71 N 5.15 F 39.60

gef.: C 39.86 H 3.75 N 5.11 F 39.48

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

7.5 g (9.20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5c, 1.06 g (9.2 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 758 mg (18.4 mmol) Lithiumchlorid und 5.80 g (9.2 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 2.38 g (11.5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 8.3 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.71	H 4.10	N 7.85	F 22.63	Gd 11.02
gef.:	C 38.94	H 4.06	N 7.79	F 22.57	Gd 10.96

Beispiel 6

- a) (1H,1H,2H,2H,3H,3H-Perfluorundecyl)-methylamin

Zu 18.9 ml (200 mmol) Essigsäureanhydrid werden bei 0 °C 9.8 ml (260 mmol) Ameisensäure getropft und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 28.63 g (60 mmol) 1H,1H,2H,2H,3H,3H-Perfluorundecylamin (Szlavik et al., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 7-14) in 150 ml THF zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml THF gelöst, mit 20 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den

Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 23.9 g (81 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 29.34	H 2.05	N 2.85	F 65.75
gef.:	C 29.27	H 2.11	N 2.91	F 65.88

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluorundecyl)-methyl]-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 24.56 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 39.2 g (92 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.59	H 3.20	N 4.95	F 44.73
gef.:	C 39.77	H 3.26	N 4.79	F 44.62

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluorundecyl)-methyl]-amid

In eine Lösung aus 38.5 g (45.32 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6b in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 33.4 g (98 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.45	H 3.75	N 5.58	F 42.86
gef.:	C 41.88	H 3.79	N 5.60	F 42.52

- d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluorundecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 32.0 g (42.5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6c und 25.4 g (42.5 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.9 g (42.5 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 10.79 g (53.1 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 48.7 g (86 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.82	H 4.84	N 3.15	F 24.21
gef.:	C 55.99	H 4.82	N 3.11	F 24.01

- e) 2-N-(1-O- α -d-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,3H,3H-perfluorundecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 48.0 g (35.98 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6d in 600 ml Ethanol gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 30.5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.20	H 4.08	N 5.01	F 38.47
gef.:	C 37.44	H 4.16	N 4.95	F 38.24

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

30.0 g (35.73 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 6e, 4.11 g (35.73 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 3.03 g (71.46 mmol) Lithiumchlorid und 22.50 g (35.73 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter

leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 9.21 g (44.66 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 33.3 g (60 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6,3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.24	H 4.31	N 7.72	F 22.25	Gd 10.81
gef.:	C 37.50	H 4.42	N 7.59	F 22.01	Gd 10.66

Beispiel 7

a) N-Benzyloxycarbonyl-3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethyl}-L-serinmethylester

Zu einer Lösung von 11.76 g (50 mmol) N-Benzyloxycarbonyl-L-aziridincarbonsäuremethylester (Aldrich) und 4.85 g (23.36 mmol) 2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethanol (Aldrich) in 100 ml Dichlormethan tropft man bei 0 °C 10 ml einer 10proz Bortrifluoridetherat-Lösung in Chloroform und rührt 6 h bei Raumtemperatur. Man dampft die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 15.4 g (77 % d. Th.) eines farblosen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 57.13	H 7.32	N 3.51
gef.:	C 57.54	H 7.52	N 3.27

b) N-Benzyloxycarbonyl-3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethyl}-L-serin

15.0 g (37.55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7a werden in 100 ml Methanol und 50 ml 2 N Kaliumhydroxid-Lösung gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 2 N Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingengt, und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 12.9 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 56.10	H 7.06	N 3.63
gef.:	C 56.31	H 7.11	N 3.59

c) N-Benzyloxycarbonyl-3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethyl}-L-serin-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu 12 g (31.13 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7b und 14.86 g (31.13 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a in 100 ml THF gibt man bei 0 °C 14.82 g (60 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

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

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.24	H 3.94	N 3.32	F 38.24
gef.:	C 41.42	H 3.97	N 3.29	F 39.11

d) 3-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethyl}-L-serin-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 20.0 g (23.68 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 16.8 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35.50	H 3.83	N 3.94	F 45.46
gef.:	C 35.74	H 3.88	N 3.89	F 45.36

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

10.0 g (14.08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7c, 1.62 g (14.08 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.18 g (28.16 mmol) Lithiumchlorid und 9.87 g (14.08 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 3.63 g (17.6 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 12.9 g (64 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.34	H 4.19	N 7.42	F 24.43	Gd 11.89
gef.:	C 36.45	H 4.17	N 7.44	F 24.37	Gd 11.78

Beispiel 8

a) (1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecyl)-methylamin

Zu 18.9 ml (200 mmol) Essigsäureanhydrid werden bei 0 °C 9.8 ml (260 mmol) Ameisensäure getropft und 2 h auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 30.43 g (60 mmol) (1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-Oxa-perfluortridecyl)-amin (hergestellt nach EP 01/08498) in 150 ml THF zugetropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 100 ml THF gelöst, mit 20 ml 10 M Borandimethylsulfid (in THF) versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird auf 0 °C abgekühlt, 100 ml Methanol zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus 300 ml Ethanol/50 ml 1 M Salzsäure aufgenommen und 14 h bei 40 °C gerührt. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den

Rückstand in 300 ml 5 %iger Natronlauge auf und extrahiert dreimal mit je 300 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 26.7 g (85 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs

Elementaranalyse:

ber.:	C 29.96	H 2.32	N 2.69	F 61.96
gef.:	C 30.22	H 2.36	N 2.60	F 61.77

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoridecyl)-methyl]-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 26.06 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 39.9 g (91 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.60	H 3.32	N 4.78	F 43.20
gef.:	C 39.79	H 3.36	N 4.74	F 43.00

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluoridecyl)-methyl]-amid

In eine Lösung aus 39.0 g (44.34 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8b in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 33.8 g (97 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.39	H 3.86	N 5.36	F 41.22
gef.:	C 41.54	H 3.89	N 5.27	F 41.11

- d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 33.0 g (42.12 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8c und 25.22 g (42.12 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.85 g (42.12 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 10.86 g (52.65 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 46.0 g (80 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.47	H 4.88	N 3.08	F 23.67
gef.:	C 55.39	H 4.94	N 3.04	F 23.54

- e) 2-N-(1-O- α -d-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 45.0 g (32.99 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8d in 600 ml Ethanol gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 28.7 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.29	H 4.17	N 4.83	F 37.14
gef.:	C 37.44	H 4.21	N 4.79	F 36.98

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

28.0 g (32.20 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8e, 3.71 g (32.20 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.73 g (64.40 mmol) Lithiumchlorid und 20.28 g (32.20 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter

leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 8.30 g (40.25 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 31.5 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.30	H 4.35	N 7.56	F 21.80	Gd 10.62
gef.:	C 37.55	H 4.39	N 7.50	F 21.77	Gd 10.55

Beispiel 9

a) *N-tert*-Butyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-5-benzylester-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu 16.87 g (50 mmol) *N-tert*-Butyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-5-benzylester (Bachem) und 23.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Ausbeute: 35.1 g (88 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.22	H 3.67	N 3.52	F 40.55
gef.:	C 42.39	H 3.65	N 3.55	F 40.38

b) L-Glutaminsäure-5-benzylester-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung aus 20.0 g (25.11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a in 50 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 25 ml Trifluoressigsäure, und rührt anschließend 4 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 15.3 g (87 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.67	H 3.04	N 4.02	F 46.38
gef.:	C 39.88	H 3.02	N 4.00	F 46.19

c) L-Glutaminsäure-5-benzylester-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 13.93 g (20.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9b und 4.88 g (22.0 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 2.54 g (22.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 5.68 g (27.5 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 16.6 g (92 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.68	H 4.14	N 3.11	F 35.86
gef.:	C 42.87	H 4.19	N 3.05	F 35.69

d) L-Glutaminsäure-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 16.0 g (17.77 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9c in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 14.4 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.05	H 3.86	N 3.46	F 39.85
gef.:	C 37.25	H 3.88	N 3.42	F 39.77

- e) L-Glutaminsäure-5-[[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(2-hydroxy-3-yl)]-amido]-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

13.5 g (16.66 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9d, 1.92 g (16.66 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.41 g (33.32 mmol) Lithiumchlorid und 9.56 g (16.66 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[3-amino-2-hydroxypropyl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 95/17451, Schering AG) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylformamid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.30 g (20.83 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 13.3 g (54 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.92	H 4.35	N 7.18	F 23.64	Gd 11.51
gef.:	C 37.11	H 4.42	N 7.09	F 23.48	Gd 11.44

Beispiel 10

- a) N-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 20.0 g (25.11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9a in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 17.8 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 35.71	H 3.28	N 3.97	F 45.72
gef.:	C 35.97	H 3.36	N 3.86	F 45.49

- b) N-*tert*-Butyloxycarbonyl-L-glutaminsäure-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-amid-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 16.5 g (23.36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10a und 4.85 g (23.36 mmol) (2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-amin (Whitessides et al., JACS, **1994**, 5057-5062) und 2.69 g (23.36 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 6.02 g (29.20 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 16.4 g (78 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.23	H 4.73	N 4.69	F 36.06
gef.:	C 40.41	H 4.80	N 4.63	F 35.94

- c) L-Glutaminsäure-5-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-amid-1-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung aus 16.0 g (17.86 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10b in 50 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 25 ml Trifluoressigsäure, und rührt anschließend 4 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 12.9 g (91 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.75	H 4.31	N 5.26	F 40.60
gef.:	C 37.94	H 4.36	N 5.22	F 40.41

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

12.0 g (15.08 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10c, 1.74 g (15.08 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.28 g (30.16 mmol) Lithiumchlorid und 9.50 g (15.08 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraaza-

cyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 3.89 g (18.85 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 15.4 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.55	H 4.44	N 7.96	F 22.95	Gd 11.17
gef.:	C 37.68	H 4.47	N 7.89	F 22.84	Gd 11.08

Beispiel 11

a) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 28.26 g (50 mmol) N-(2-Methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)amin (hergestellt nach EP 01/08498) in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Ausbeute: 41.3 g (89 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.31	H 3.60	N 4.55	F 41.14
gef.:	C 40.54	H 3.72	N 4.47	F 40.96

b) 6-N-Benzyloxycarbonyl-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

In eine Lösung aus 40.0 g (43.31 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11a in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C.

Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 35.2 g (98 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.09	H 4.14	N 5.08	F 39.03
-------	---------	--------	--------	---------

gef.:	C 42.27	H 4.18	N 5.00	F 38.87
-------	---------	--------	--------	---------

c) 6-N-Benzyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

Zu einer Lösung von 34.5 g (41.69 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11b und 24.96 g (41.69 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.80 g (41.69 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 10.75 g (52.11 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 44.6 g (76 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.44	H 5.01	N 2.98	F 22.93
-------	---------	--------	--------	---------

gef.:	C 55.75	H 5.12	N 3.00	F 22.64
-------	---------	--------	--------	---------

d) 2-N-(1-O- α -d-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluortridecyl)-amid

Zu einer Lösung von 44.0 g (31.24 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11c in 600 ml Ethanol gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 28.7 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.13	H 4.41	N 4.60	F 35.35
-------	---------	--------	--------	---------

gef.:	C 38.47	H 4.62	N 4.54	F 35.13
-------	---------	--------	--------	---------

- e) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H,4H,4H,5H,5H-3-oxa-perfluorotridecyl)-amid, Gd-Komplex

28.0 g (30.65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 11d, 3.53 g (30.65 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.60 g (61.30 mmol) Lithiumchlorid und 19.30 g (30.65 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 7.90 g (38.31 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 33.7 g (67 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.80	H 4.49	N 7.35	F 21.17	Gd 10.31
gef.:	C 37.99	H 4.54	N 7.37	F 21.07	Gd 10.27

Beispiel 12

- a) N-(2-Methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amin

Zu 27.78 g (60 mmol) 1H,1H,2H,2H-Perfluordecylamin (Cambon et al., *J. Fluorine Chem.*, **1994**, 115-118) und 8.28 g (60 mmol) Kaliumcarbonat in 200 ml Acetonitril gibt man 8.34 g (60 mmol) 2-Methoxyethylbromid und rührt 18 h bei 60 °C. Die Reaktionslösung wird von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 20.5 g (65 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.:	C 29.96	H 2.32	N 2.69	F 61.96
gef.:	C 30.12	H 2.41	N 2.71	F 61.66

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid

Zu 18.82 g (50 mmol) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-trifluoracetyl-L-lysin (hergestellt nach EP 01/08498) und 26.06 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 40.5 g (92 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.60	H 3.32	N 4.78	F 43.20
gef.:	C 39.82	H 3.37	N 4.75	F 43.01

c) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid

In eine Lösung aus 39.5 g (40.36 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12b in 250 ml Ethanol leitet man bei 0 °C für 1 h Ammoniak-Gas ein, und rührt anschließend 4 h bei 0 °C. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser ausgerührt. Man filtriert den Feststoff ab und trocknet im Vakuum bei 50 °C.

Ausbeute: 30.3 g (96 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.39	H 3.86	N 5.36	F 41.22
gef.:	C 41.56	H 3.80	N 5.27	F 41.05

d) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose]-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid

Zu einer Lösung von 29.5 g (37.65 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12c und 22.54 g (37.65 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 4.33 g (37.65 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 9.71 g (47.06 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 43.5 g (82 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 55.47	H 4.88	N 3.08	F 23.67
gef.:	C 55.69	H 5.00	N 3.04	F 23.48

e) 2-N-(1-O- α -D-Carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-N-(2-methoxyethyl)-N-(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-amid

Zu einer Lösung von 42.5 g (31.15 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12d in 600 ml Ethanol gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 27.3 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.29	H 4.17	N 4.83	F 37.14
gef.:	C 37.55	H 4.29	N 4.72	F 36.88

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

26.0 g (29.90 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12e, 3.42 g (29.90 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.71 g (59.80 mmol) Lithiumchlorid und 18.82 g (29.90 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 7.71 g (37.38 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 28.4 g (60 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.30	H 4.35	N 7.56	F 21.80	Gd 10.62
gef.:	C 37.49	H 4.58	N 7.46	F 21.69	Gd 10.51

Beispiel 13**a) (3-Benzoyloxy-2,2-bisbenzyloxymethylpropoxy)essigsäure**

Zu 50 g (123 mmol) 3-Benzoyloxy-2,2-bisbenzyloxymethylpropan-1-ol (Liu et al., *Chem. Commun.*, **2002**, 594) und 10.35 g (184.5 mmol) fein gepulverten Kaliumhydroxid sowie einer katalytischen Menge (1 g) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in 500 ml Toluol gibt man bei 0 °C 29.99 g (153.75 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester und rührt 2 h bei dieser Temperatur sowie 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit 800 ml Essigsäureethylester und 500 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 500 ml Wasser gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch, bestehend aus 500 ml Methanol und 0.5 M Natronlauge im Verhältnis 2:1 suspendiert und anschließend 12 h auf 60 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert, zur Trockene eingedampft und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 3).

Ausbeute: 35.3 g (62 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 72.39 H 6.94

gef.: C 72.58 H 7.10

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[(3-benzoyloxy-2,2-bisbenzyloxymethylpropoxy)-acetyl]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 31.83 g (43.05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 20 g (43.05 mmol) Titelverbindung aus Beispiel 13a und 4.95 g (43.05 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 11.10 g (53.81 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 43.0 g (84 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 53.67	H 4.76	N 3.54	F 27.23
gef.:	C 53.89	H 4.85	N 3.47	F 27.12

c) 2-N-[(3-Hydroxy-2,2-dihydroxymethylpropoxy)-acetyl]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 42.0 g (35.41 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13b in 600 ml Ethanol gibt man 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 27.6 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.89	H 4.13	N 5.30	F 41.33
gef.:	C 37.15	H 4.21	N 5.23	F 41.16

d) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[(3-hydroxy-2,2-dihydroxymethylpropoxy)-acetyl]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

25.0 g (31.99 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13c, 3.68 g (31.99 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.71 g (63.98 mmol) Lithiumchlorid und 20.15 g (31.99 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 8.25 g (39.99 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 29.8 g (63 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.07	H 4.34	N 8.04	F 23.18	Gd 11.29
gef.:	C 37.23	H 4.39	N 7.99	F 22.98	Gd 11.21

Beispiel 14**a) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-methyl)mannopyranose**

Zu 24.1 g (101.94 mmol) α -(2,3,4,6-tetra-O-methyl)mannopyranose (Ganguly et al., *J. Chem. Soc.*, **1969**, 1488) und 8.58 g (152.9 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid sowie einer katalytischen Menge (1 g) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in 500 ml Toluol gibt man bei 0 °C 24.85 g (127.43 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester und rührt 2 h bei dieser Temperatur sowie 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit 800 ml Essigsäureethylester und 500 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 200 ml Essigsäureethylester gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch, bestehend aus 500 ml Methanol und 0.5 M Natronlauge im Verhältnis 2:1 suspendiert und anschließend 12 h auf 60 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert, zur Trockene eingedampft und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 17.5 g (58 % d. Th.) eines farblosen Öls

Elementaranalyse:

ber.: C 48.97 H 7.53

gef.: C 49.32 H 7.74

b) 6-N-Benzoyloxycarbonyl-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-methyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 37.7 g (50.97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c und 15 g (50.97 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14a und 5.87 g (50.97 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 13.15 g (63.71 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1).

Ausbeute: 42.1 g (81 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 43.75	H 4.56	N 4.14	F 31.80
gef.:	C 43.68	H 4.72	N 4.09	F 31.67

c) 2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-methyl)mannopyranose]-L-lysin-
[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 40 g (39.38 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14b in 600 ml Ethanol gibt man 4.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 34.5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 39.51	H 4.57	N 4.77	F 36.63
gef.:	C 39.88	H 4.63	N 4.59	F 36.47

d) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-2-N-[1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-methyl)mannopyranose]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

30.0 g (34.03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 14c, 3.92 g (34.03 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.89 g (68.06 mmol) Lithiumchlorid und 21.43 g (34.03 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 8.78 g (42.54 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 31.4 g (58 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.61	H 4.59	N 7.50	F 21.63	Gd 10.53
gef.:	C 38.75	H 4.49	N 7.52	F 21.44	Gd 10.39

Beispiel 15**a) L-Lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid**

Zu einer Lösung von 20 g (27.05 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c in 400 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 16.4 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 33.73	H 3.33	N 6.94	F 53.35
gef.:	C 33.96	H 3.42	N 6.79	F 53.06

b) 2,6-N,N-Bis-[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

10.0 g (16.52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 15a, 3.80 g (33.04 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 2.89 g (66.08 mmol) Lithiumchlorid und 20.81 g (33.04 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 8.52 g (41.3 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 14.3 g (44 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.12	H 4.19	N 9.96	F 17.66	Gd 14.87
gef.:	C 36.27	H 4.12	N 9.88	F 17.52	Gd 14.68

Beispiel 16

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-benzyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

50.0 g (67.62 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1c, 7.78 g (67.62 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 5.73 g (135.24 mmol) Lithiumchlorid und 42.58 g (67.62 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 400 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 17.44 g (84.53 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 5000 ml Diethylether und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-/Methanol/wässr. Ammoniak 10 : 5 : 1) chromatographiert.

Ausbeute 69.2 g (71 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 39.11	H 4.03	N 8.29	F 23.90	Gd 11.64
gef.:	C 39.44	H 4.11	N 8.21	F 23.75	Gd 11.57

- b) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 65 g (45.2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b in 600 ml Methanol und 100 ml Wasser gibt man 5.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 57.9 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 4.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.53	H 3.98	N 9.21	F 26.54	Gd 12.92
gef.:	C 35.76	H 4.02	N 9.15	F 26.37	Gd 12.81

- c) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(1-O- α -d-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 15.7 g (12.32 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 7.38 g (12.32 mmol) 1-O- α -d-carbonylmethyl-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl)mannopyranose (hergestellt nach WO 99/01160 A1) und 1.42 g (12.32 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 3.18 g (15.4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 13.2 g (69 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.77	H 4.21	N 7.80	F 22.47	Gd 10.94
gef.:	C 36.95	H 4.26	N 7.74	F 22.43	Gd 10.82

Beispiel 17

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-hydroxyacetyl)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 1.83 g (11.0 mmol) 2-Benzoyloxyessigsäure (Aldrich) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C)

versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.6 g (78 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 35.80	H 3.95	N 8.79	F 25.33	Gd 12.33
gef.:	C 35.97	H 4.00	N 8.75	F 25.17	Gd 12.21

Beispiel 18

a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-methoxyacetyl)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 0.99 g (11.0 mmol) 2-Methoxyessigsäure (Aldrich) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 11.3 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.34	H 4.07	N 8.69	F 25.05	Gd 12.20
gef.:	C 26.47	H 4.11	N 8.62	F 24.89	Gd 12.05

Beispiel 19

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-[2-(2-methoxyethoxy)-acetyl]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 1.48 g (11.0 mmol) (2-Methoxyethoxy)-essigsäure (Aldrich) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.8 g (75 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.94	H 4.23	N 8.41	F 24.23	Gd 11.80
gef.:	C 37.05	H 4.28	N 8.37	F 24.09	Gd 11.68

Beispiel 20

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-[2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-acetyl]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 1.96 g (11.0 mmol) [2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure (Aldrich) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von

unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 11.6 g (78 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.50	H 4.39	N 8.14	F 23.45	Gd 11.42
gef.:	C 37.66	H 4.42	N 8.10	F 23.42	Gd 11.33

Beispiel 21

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 3.28 g (11.0 mmol) {2-[2-(2-Benzoyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (hergestellt nach WO 2000056723) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.9 g (72 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.55	H 4.44	N 7.96	F 22.95	Gd 11.17
gef.:	C 37.69	H 4.51	N 8.00	F 22.77	Gd 11.04

Beispiel 22

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

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 2.44 g (11.0 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 11.2 g (74 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.3 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.03	H 4.54	N 7.88	F 22.72	Gd 11.06
gef.:	C 38.27	H 4.62	N 7.71	F 22.61	Gd 11.00

Beispiel 23

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-[2-(2-hydroxyethoxy)-acetyl]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 2.31 g (11.0 mmol) (2-Benzoyloxyethoxy)-essigsäure (Mitchell et al., *Heterocyclic Chem.*, **1984**, 697-699) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol

gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 9.7 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.42	H 4.13	N 8.49	F 24.48	Gd 11.92
gef.:	C 36.61	H 4.17	N 8.44	F 24.39	Gd 11.87

Beispiel 24

a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy]-acetyl}-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 2.31 g (11.0 mmol) [2-(2-Benzyloxyethoxy)-ethoxy]-essigsäure (Bartsch et al., *J. Org. Chem.*, **1984**, 4076-4078) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.2 g (70 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.01	H 4.29	N 8.22	F 23.69	Gd 11.54
gef.:	C 37.09	H 4.35	N 8.17	F 23.41	Gd 11.29

Beispiel 25

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

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 2.93 g (11.0 mmol) (2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure (Vegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.7 g (68 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.53	H 4.68	N 7.65	F 22.04	Gd 10.73
gef.:	C 38.49	H 4.80	N 7.75	F 21.98	Gd 10.69

Beispiel 26

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-[2-(2-{2-[2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-acetyl]-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 3.77 g (11.0 mmol) (2-{2-[2-(2-Benzoyloxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-essigsäure (Keana et al., *J. Org. Chem.*, **1983**, 2647-2654) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der

Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 12.2 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.07	H 4.58	N 7.72	F 22.25	Gd 10.84
gef.:	C 38.31	H 4.62	N 7.59	F 22.04	Gd 10.75

Beispiel 27

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

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 3.41 g (11.0 mmol) [2-(2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethoxy)-ethoxy]-essigsäure (hergestellt nach US 2769838) und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 8.8 g (54 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.1 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.99	H 4.81	N 7.42	F 21.40	Gd 10.42
gef.:	C 39.22	H 4.94	N 7.36	F 21.27	Gd 10.32

Beispiel 28**a) [1,3-Bis-(2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethoxy)-prop-2-yl]-essigsäure**

30.02 g (50 mmol) 1,3-Bis-(2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethoxy)-propan-2-ol (Cassel et al., Eur. J. Org. Chem., **2001**, 5, 875-896) und 5.6 g (100 mmol) fein gepulvertes Kaliumhydroxid sowie einer katalytischen Menge (1 g) Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat in 250 ml Toluol gibt man bei 0 °C 14.62 g (75 mmol) Bromessigsäure-tert-butylester und rührt 2 h bei dieser Temperatur sowie 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wird mit 500 ml Essigsäureethylester und 300 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und zweimal mit je 300 ml Wasser gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch, bestehend aus 400 ml Methanol und 0.5 M Natronlauge im Verhältnis 2:1 suspendiert und anschließend 12 h auf 60 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zur Aufarbeitung durch Versetzen mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form)-Kationenaustauscherharz neutralisiert, vom Austauscher abfiltriert, zur Trockene eingedampft und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigsäureethylester/Hexan 1 : 3).

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

Elementaranalyse:

ber.: C 71.10 H 7.04

gef.: C 71.29 H 7.21

b) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-[[1,3-bis-(2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethoxy)-prop-2-yl]-acetyl]-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

Zu einer Lösung von 12.75 g (10.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 16b und 7.25 g (11.0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 28a und 1.27 g (11.0 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 100 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 2.84 g (13.75 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst, mit 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur hydriert. Man

filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, und das Filtrat anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 12.4 g (77 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.7 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.70	H 4.58	N 7.48	F 21.57	Gd 10.50
gef.:	C 37.86	H 4.61	N 7.47	F 21.49	Gd 10.44

Beispiel 29

a) 3,5-N,N'-Bis[1,4,7-tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-benzoesäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

5.0 g (8.18 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 5b, 1.88 g (16.36 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.39 g (32.72 mmol) Lithiumchlorid und 10.30 g (16.36 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.22 g (20.45 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 48 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 10.1 g (61 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.9 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.66	H 3.85	N 9.92	F 17.60	Gd 17.14
gef.:	C 36.87	H 3.88	N 9.86	F 17.55	Gd 16.98

Beispiel 30

- a) 6-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(butanoyl-4-(R)-carboxylato-4-yl)]-2-N-(1-O- α -D-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex Mononatriumsalz und 6-N-({1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(ethano-[2-(R)-carboxylatoethyl]-yl)})-2-N-(1-O- α -D-carbonylmethylmannopyranose)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex Mononatriumsalz

2.5 g (3.03 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e, 388 mg (3.79 mmol) Triethylamin und 3.02 g (3.79 mmol) 2-(R)-2-[4,7,10-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]pentandicarbonsäuremonopentafluorophenylester, Gd-Komplex (WO 2005/0014154, EPIX PHARMACEUTICALS, INC., (Beispiel 9: EP-2104-15-Pfp)) werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge neutralisiert und anschließend lyophilisiert

Ausbeute: 1.43 g (29 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes als 3 : 2 Regeoismerengemisch.

Wassergehalt (Karl-Fischer): 9.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.07	H 4.58	N 7.72	F 22.25	Gd 10.84
gef.:	C 38.23	H 4.62	N 7.66	F 22.34	Gd 10.59

Beispiel 31

- a) 2-N-Benzoyloxycarbonyl-6-N-*tert*-butyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu 19.02 g (50 mmol) 2-N-Benzoyloxycarbonyl-6-N-*tert*-butyloxycarbonyl-L-lysin (Bachem) und 23.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und

rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1). Ausbeute: 36.5 g (87 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 42.92	H 4.08	N 5.00	F 38.47
gef.:	C 43.15	H 4.12	N 4.96	F 38.22

b) 2-N-Benzyloxycarbonyl-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung aus 35.0 g (41.69 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31a in 100 ml Dichlormethan gibt man bei 0 °C 50 ml Trifluoressigsäure, und rührt anschließend 4 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 28.9 g (94 % d. Th.) eines amorphen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 40.61	H 3.54	N 5.68	F 43.68
gef.:	C 40.84	H 3.62	N 5.63	F 43.51

c) 2-N-Benzyloxycarbonyl-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysin-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 10 g (13.52 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31b und 3.00 g (13.52 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 1.56 g (13.52 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 3.49 g (16.9 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 10.5 g (82 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 43.27	H 4.49	N 4.45	F 34.22
gef.:	C 43.44	H 4.52	N 4.38	F 34.09

- d) 6-N-(2-{2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 10 g (10.60 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31c in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 8.6 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 38.57	H 4.48	N 5.19	F 39.89
gef.:	C 38.69	H 4.52	N 5.11	F 39.65

- e) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(butanoyl-4-(R)-carboxylato-4-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex Mononatriumsalz und 6-N-[[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(ethano-[2-(R)-carboxylatoethyl]-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluorodecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex Mononatriumsalz

2.5 g (3.09 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31d, 400 mg (3.86 mmol) Triethylamin und 3.08 g (3.86 mmol) 2-(R)-2-[4,7,10-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl]pentandicarbonsäuremonopentafluorophenylester, Gd-Komplex (WO 2005/0014154, EPIX PHARMACEUTICALS, INC., (Beispiel 9: EP-2104-15-Pfp)) werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Lösung in 1000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge neutralisiert und anschließend lyophilisiert

Ausbeute: 1.61 g (33 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes als 3 : 2 Regeoisomerengemisch. Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.8 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.42	H 4.33	N 6.79	F 22.36	Gd 10.89
gef.:	C 37.58	H 4.36	N 6.72	F 22.44	Gd 10.68

Beispiel 32

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Trinatriumsalz

10 g (6.59 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 22a werden in einem Gemisch aus 100 ml Wasser und 30 ml Isopropanol gelöst, mit 2.25 g (24.96 mmol) Oxalsäure versetzt und 5 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom ausgefallenen Feststoff und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril). Die das Produkt enthaltenden Fraktionen werden eingedampft, in Wasser gelöst, mit 0.1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 10 gestellt und anschließend lyophilisiert

Ausbeute 8.08 g (84 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 8.6 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 40.55	H 4.84	N 8.41	F 24.23
gef.:	C 40.40	H 4.69	N 8.32	F 23.98

- b) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Dy-Komplex

2.0 g (1.37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 405 mg (1.51 mmol) Dysprosiumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.86 g (89 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.89	H 4.52	N 7.85	F 22.64	Dy 11.39
gef.:	C 38.04	H 4.55	N 7.80	F 22.46	Dy 11.21

Beispiel 33

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Yb-Komplex

2.0 g (1.37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 421 mg (1.51 mmol) Ytterbiumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.67 g (79 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 7.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.61	H 4.49	N 7.80	F 22.47	Yb 12.04
gef.:	C 36.82	H 4.53	N 7.84	F 22.36	Yb 12.00

Beispiel 34

- a) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-3-aza-4-oxo-5-methyl-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Y-Komplex

2.0 g (1.37 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 25a werden in 50 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 294 mg (1.51 mmol) Yttriumchlorid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Es wird mit Ammoniak neutralisiert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 1.61 g (81 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.2 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 39.95	H 4.77	N 8.28	F 23.87	Y 6.57
gef.:	C 40.11	H 4.80	N 8.26	F 23.77	Y 6.50

Beispiel 35**a) L-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-amino-buttersäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid**

Zu 17.62 g (50 mmol) L-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-*tert*-butyloxycarbonylamino-buttersäure (Bachem) und 23.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 80 ml Dichlormethan, versetzt bei 0 °C mit 40 ml Trifluoressigsäure, und rührt anschließend 4 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 23.8 g (67 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 38.83 H 3.12 N 5.91 F 45.40

gef.: C 39.02 H 3.14 N 5.87 F 45.22

b) L-2-Benzoyloxycarbonylamino-4-(2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy)-acetyl-amino-buttersäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 20 g (28.11 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35a und 6.24 g (28.11 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtle et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 3.24 g (28.11 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 7.25 g (35.14 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 20.8 g (81 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.: C 41.98 H 4.18 N 4.59 F 35.27

gef.: C 42.24 H 4.27 N 4.45 F 35.00

- c) L-2-Amino-4-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-amino-buttersäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 20.0 g (21.84 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35b in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 17.2 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.89	H 4.13	N 5.38	F 41.33
gef.:	C 37.11	H 4.09	N 5.27	F 41.21

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

15.0 g (19.19 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 35c, 2.21 g (19.19 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.63 g (38.38 mmol) Lithiumchlorid und 12.08 g (19.19 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.95 g (23.99 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 17.9 g (63 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 37.07	H 4.34	N 8.04	F 23.18	Gd 11.29
gef.:	C 37.22	H 4.31	N 7.99	F 23.01	Gd 11.21

Beispiel 36**a) L-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-amino-propionsäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid**

Zu 16.92 g (50 mmol) L-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-*tert*-butyloxycarbonylamino-propionsäure (Bachem) und 23.86 g (50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1a in 200 ml THF gibt man bei 0 °C 24.7 g (100 mmol) EEDQ (2-Ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carbonsäureethylester) zu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 80 ml Dichlormethan, versetzt bei 0 °C mit 40 ml Trifluoressigsäure, und rührt anschließend 4 h bei Raumtemperatur. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 20.5 g (59 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 37.89	H 2.89	N 6.03	F 46.31
gef.:	C 38.11	H 2.95	N 5.98	F 46.24

b) L-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-amino-propionsäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 18 g (25.81 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 50a und 5.73 g (25.81 mmol) {2-[2-(2-Methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-essigsäure (Voegtler et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 858-862) und 2.97 g (25.81 mmol) N-Hydroxysuccinimid in 200 ml Dimethylformamid gibt man bei 0 °C 6.66 g (32.26 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid, rührt 3 h bei 0 °C und anschließend 16 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20 : 1).

Ausbeute: 17.5 g (75 % d. Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse:

ber.:	C 41.30	H 4.02	N 4.66	F 35.82
gef.:	C 41.56	H 4.10	N 4.59	F 35.71

- c) L-2-Amino-3-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-amino-propionsäure-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid

Zu einer Lösung von 17.0 g (18.85 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36b in 200 ml Ethanol gibt man 2.0 g Palladium Katalysator (10% Pd/C) und hydriert 24 h bei Raumtemperatur. Man filtriert vom Katalysator ab und dampft das Filtrat im Vakuum zur Trockene ein.

Ausbeute: 14.5 g (quantitativ) eines farblosen Feststoffs.

Elementaranalyse:

ber.:	C 36.00	H 3.94	N 5.48	F 42.08
gef.:	C 36.13	H 4.00	N 5.39	F 41.88

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

13.0 g (16.94 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 36c, 1.95 g (16.94 mmol) N-Hydroxysuccinimid, 1.44 g (33.88 mmol) Lithiumchlorid und 10.67 g (16.94 mmol) 1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-10-[1-carboxy-3-aza-4-oxo-5-methylpentan-5-yl]-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Gd-Komplex (WO 98/24775, Schering AG, (Beispiel 1)) werden unter leichtem Erwärmen in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst. Bei 10 °C gibt man 4.37 g (21.18 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 16 h bei Raumtemperatur. Man gießt die Lösung in 2000 ml Aceton und rührt 10 min nach. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 16.4 g (66 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 5.8 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 36.58	H 4.24	N 8.12	F 23.42	Gd 11.40
gef.:	C 36.72	H 4.26	N 8.13	F 23.29	Gd 11.31

Beispiel 37**a) 10-(5-Oxo-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-1,4,7-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan**

Zu 12.0 g (34.6 mmol) 1,4,7-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (DO3A) in 50 ml Wasser gibt man 8.3 g (207.6 mmol) Natriumhydroxid. Hierzu tropft man eine Lösung aus 5.02 g (43.25 mmol) 3-Oxiranylpropionsäure (Dakoji et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 10971-10979) in 50 ml n-Butanol/50 ml 2-Propanol und erwärmt die Lösung 24 h auf 80 °C. Die Reaktionslösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und mit 3 N Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Anschließend wird dreimal mit je 200 ml n-Butanol extrahiert, die vereinigten Butanolphasen werden im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

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

Wassergehalt (Karl-Fischer): 10.4 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 51.34 H 7.26 N 12.60

gef.: C 51.63 H 7.05 N 12.44

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

12.0 g (24.2 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37a werden in 100 ml Wasser und 1 ml Essigsäure gelöst, mit 4.39 g (12.1 mmol) Gadoliniumoxid versetzt und 6 h bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird filtriert, zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

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

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.5 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.: C 38.12 H 4.88 N 9.36 Gd 26.26

gef.: C 38.26 H 4.89 N 9.21 Gd 26.09

- c) 2-N-[1,4,7-Tris-(carboxylatomethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-10-N-(pentanoyl-4-hydroxy-5-yl)]-6-N-(2-{2-[2-(2-methoxyethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-acetyl)-L-lysine-[(1H,1H,2H,2H-perfluordecyl)-methyl]-amid, Gd-Komplex

3.0 g (3.70 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 31d und 3.32 g (5.55 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 37b werden in 50 ml Methanol gelöst und 48 h bei einer Temperatur von 50 °C gerührt. Es wird zur Trockene eingedampft und anschließend chromatographisch gereinigt (RP-18; Laufmittel: Gradient aus Wasser / Acetonitril).

Ausbeute 3.94 g (71 % d. Th.) eines farblosen Feststoffes

Wassergehalt (Karl-Fischer): 6.0 %

Elementaranalyse (bezogen auf die wasserfreie Substanz):

ber.:	C 38.38	H 4.65	N 6.96	F 22.93	Gd 11.17
gef.:	C 38.52	H 4.71	N 6.88	F 22.81	Gd 11.08

Beispiel 38: Relaxivität

Die T1- und T2-Relaxationszeiten von Wasser und Plasma (aus Rind) mit darin enthaltenden, ansteigenden Konzentrationen der Gadolinium-Komplexe (I – XIII) wurden bei 40°C unter Verwendung eines NMR Pulsspektrometers (Minispec PC 20) bei 0.47 T ermittelt und die Relaxivität bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beispiel 39: Akute Toxizität nach einmaliger intravenöser Applikation in Mäusen

Nach intravenöser Applikation der Gadolinium-Komplexe (I – X) in Mäusen (n=3; Injektionsgeschwindigkeit: 2 ml/min) wurde orientierend die akute systemische Verträglichkeit (LD₅₀) bestimmt. Es wurden jeweils mehrere Dosierungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen untersucht. Die zu erwartenden akuten Toxizitäten sind in Tab. 1 ersichtlich.

Beispiel 40: Ausscheidung nach intravenöser Applikation in Ratten

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

Beispiel 41: Plasmakinetik nach intravenöser Applikation in Ratten

Nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gesamtgadolinium/kg KGW der Gadolinium-Komplexe (I – X) in Ratten (n=3) wurde über einen Katheter in der Arteria carotis communis zu unterschiedlichen Zeitpunkten 8 bis 24 h p.i.) Blutproben entnommen, der Metallgehalt mittels Atomemissionsspektrometrie (ICP-AES) bestimmt und über einen Umrechnungsfaktor (0,625) auf Plasmawerte umgerechnet. Aus den Plasmakonzentrationen wurde mittels spezieller Software (WinNonlin) die Eliminations-Halbwertszeit errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beispiel 42: Darstellung (MRT) von Lymphknotenmetastasen und Primärtumor nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in VX2-Tumortragenden Kaninchen

Die Abbildungen der Figur 1 zeigen MR-Aufnahmen von iliakalen Lymphknoten präkontrast sowie bis 24 h nach intravenöser Applikation von 50 µmol Gd/kg KGW des Gadolinium-Komplexes VIII (**Titelsubstanz aus Beispiel 16c**) in Kaninchen mit i.m. implantiertem VX2-Tumor. Die T₁-gewichteten Turbospinecho-Aufnahmen verdeutlichen den starken Signalanstieg im gesunden Lymphknotengewebe zu frühen Zeitpunkten nach Kontrastmittelapplikation (15 bis 60 min p.i.). Zonen ohne Signalanstieg innerhalb des Lymphknoten wurde als Metastasen diagnostiziert und histologisch (H/E-Färbung der Lymphknotenschnitte) bestätigt.

Überraschenderweise konnte bereits unmittelbar nach Applikation ebenfalls ein deutliches Enhancement im Primärtumors (besonders in der Peripherie) beobachtet werden. Zu

späteren Zeitpunkten (24 h p.i.) breitet sich dieses Enhancement auch Richtung Tumorzentrum aus.

Beispiel 43: MRT-Darstellung von arteriosklerotischen Plaques nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

Die Abbildungen der Figur 2 zeigen MR-Aufnahmen der Aorta 6 bzw. 24 h nach intravenöser Applikation von 50 oder 100 $\mu\text{mol Gd/kg KGW}$ des Gadolinium-Komplexes I (**Titelsubstanz aus Beispiel 1f**), des Gadolinium-Komplexes IV (**Titelsubstanz aus Beispiel 11e**) und des Gadolinium-Komplexes VIII (**Titelsubstanz aus Beispiel 16c**) in Watanabe-Kaninchen (WHHL-Kaninchen; genetisch induzierte Arteriosklerose) und in Kontrolltieren ohne Arteriosklerose (Weiße Neuseeländer). Die T_1 -gewichteten Inversion-Recovery-Aufnahmen (IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4.0/120 ms, α 20°) verdeutlichen einen starken Signalanstieg in den arteriosklerotischen Plaques der WHHL-Kaninchen, jedoch nicht in der Gefäßwand der gesunden Kontrolltiere. Die Lokalisation der Plaques, besonders im Aortenbogen sowie an den Gefäßabgängen, wurde mittels Sudan-3-Färbung bestätigt. Mit diesem Versuch konnte die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Marker für arteriosklerotische Plaques gezeigt werden.

Beispiel 44: MRT-Darstellung von entzündlichen Läsionen und nekrotischen Arealen nach intravenöser Gabe des Kontrastmittels in Ratten

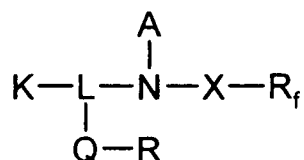
Die Abbildungen der figur 3 zeigen beispielhaft MR-Aufnahmen von entzündlichen Muskelläsionen sowie nekrotischen Arealen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach intravenöser Applikation von 50 $\mu\text{mol Gd/kg KGW}$ des Gadolinium-Komplexes XIV (**Titelsubstanz aus Beispiel 4g**) in Ratten. Die Entzündung/Nekrose wurde durch intravenöse Applikation von Rose Bengal (20 mg/kg; 24 h vor Kontrastmittelgabe) und anschließender, 20-minütiger Bestrahlung mit einer Xenon-Lampe induziert. Die T_1 -gewichteten Turbospinecho-Aufnahmen (1.5 T; Sequenz: T1-TSE; TR 451 ms, TE 8.7 ms) verdeutlichen den starken Signalanstieg im entzündlich veränderten Gewebe zu frühen Zeitpunkten (bis 60 min p.i.), sowie den verzögerten Signalanstieg in der zentralen Nekrose zum Zeitpunkt 24 h p.i..

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

Gadlinium-Komplex Nr.	Relaxivity [l/(mmol*s)]	Körperretention 14 d [%]	Eliminations- Halbwertszeit Blut	Gd-Gehalt Blut 24 h p.i. [%]	LD ₅₀ Maus [mmol/kg]
I	R1(w): 17.3 R1(p): 21.9	0,0%	6.4 h	4,8%	12,5
II	R1(w): 5.7 R1(p): 16.2	0,0%	0.9 h	0,0%	10
III	R1(w): 17.8 R1(p): 20.0	1,5%	6.2 h	1,6%	≥ 10
IV	R1(w): 16.6 R1(p): 21.0	2,6%	5.3 h	1,8%	≥ 15
V	R1(w): 18.3 R1(p): 20.6	0,0%	6.7 h	2,1%	15
VI	R1(w): 16.9 R1(p): 19.9	0,0%	7.7 h	2,6%	> 10
VII	R1(w): 14.7 R1(p): 18.6	5,4%	5.4 h	1,2%	≤ 15
VIII	R1(w): 20.6 R1(p): 26.3	0,0%	4.3 h	0,5%	≥ 10
IX	R1(w): 18.8 R1(p): 23.5	0,2%	4.3 h	0,5%	> 10
X	R1(w): 16.2 R1(p): 22.5	0,0%	3.4 h	0,0%	≥ 10

Patentansprüche

1. Perfluoralkylhaltige Komplexe mit N-Alkylgruppe der allgemeinen Formel I

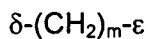
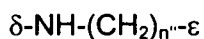
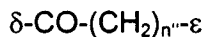


(I)

wobei

R entweder

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



wobei

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

m eine ganze Zahl ist von 1 und 6, und

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

oder

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

- den Komplexen K der allgemeinen Formeln II bis VIII', wobei R^1 hier ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 20-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,

und die Reste R^2 , R^3 , R^4 , U , U^2 und U^1 die unten angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

- eine über $-\text{CO}-$, $-\text{NR}^6-$ oder eine direkte Bindung an den Linker L gebundene Kohlenstoffkette mit 1-30 C-Atomen,

- die geradlinig oder verzweigt, gesättigt oder ungesättigt sein kann,

- und die gegebenenfalls unterbrochen ist durch 1-10 Sauerstoffatome, 1-5 $-\text{NHCO}$ -Gruppen, 1-5 $-\text{CONH}$ -Gruppen, 1-2 Schwefelatome, 1-5 $-\text{NH}$ -Gruppen

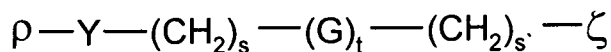
oder 1-2 Phenylgruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 OH -Gruppen, 1-2 NH_2 -Gruppen, 1-2 $-\text{COOH}$ -Gruppen, oder 1-2 $-\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppen substituiert sein können,

- und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 $-\text{OH}$ -Gruppen, 1-5 $-\text{COOH}$ -Gruppen, 1-2 $-\text{SO}_3\text{H}$ -Gruppen, 1-5 NH_2 -Gruppen, 1-5 C_1 - C_4 -Alkoxygruppen,

wobei R^6 H oder $\text{C}_1 - \text{C}_4$ Alkyl bedeutet,

R_f eine perfluorierte, geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette mit der Formel $-\text{C}_n\text{F}_{2n}\text{E}$ ist, in der E ein endständiges Fluor-, Chlor-, Brom-, Jod- oder Wasserstoffatom darstellt und n für die Zahlen 4-30 steht,

X für eine Gruppe der Formel (XI) steht



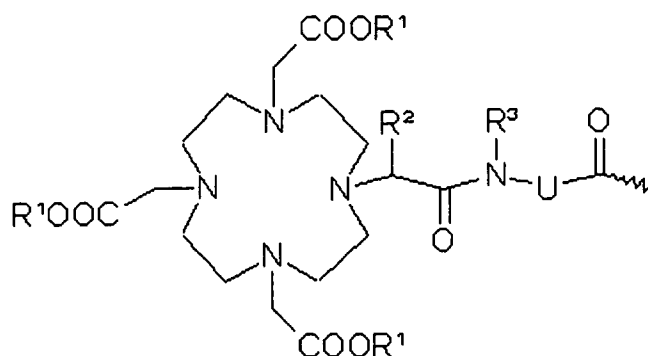
(XI)

und G entweder $-\text{O}-$ oder $-\text{SO}_2-$ bedeutet,

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

ρ die Bindungsstelle von X zu L darstellt und ζ die Bindungsstelle von X zu R_f darstellt,

K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht,



(II)

in der

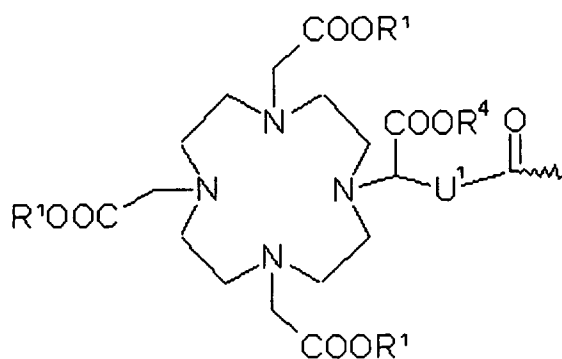
R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 bedeutet,
mit der Maßgabe, dass mindestens zwei R^1 für Metallionenäquivalente stehen

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

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

oder

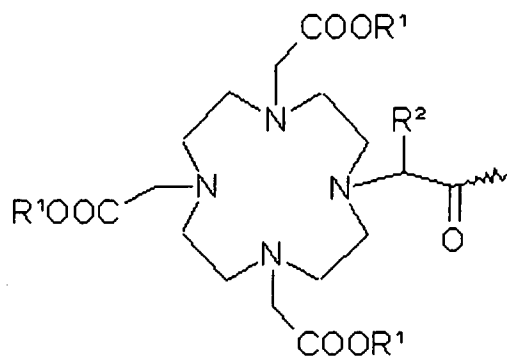
der allgemeinen Formel III



(III)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat, R^4 Wasserstoff oder ein unter R^1 genanntes Metallionenäquivalent darstellt und U^1 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-}\omega$ - oder eine Gruppe $-(\text{CH}_2)_{p'}$ - darstellt, wobei ω die Bindungsstelle an $-\text{CO-}$ bedeutet und p' eine ganze Zahl ist zwischen 1 und 4.

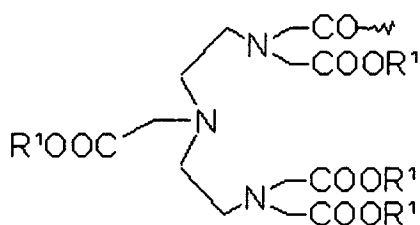
oder der allgemeinen Formel IV



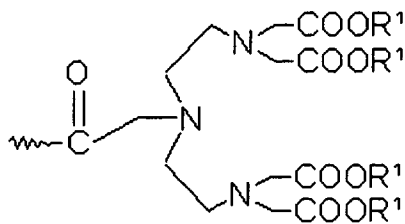
(IV)

in der R^1 und R^2 die oben genannte Bedeutung haben

oder der allgemeinen Formel V A oder V B



(V A)



(V B)

in der R^1 die oben genannte Bedeutung hat,

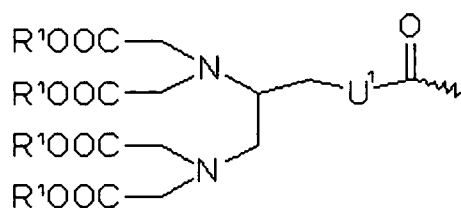
oder der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

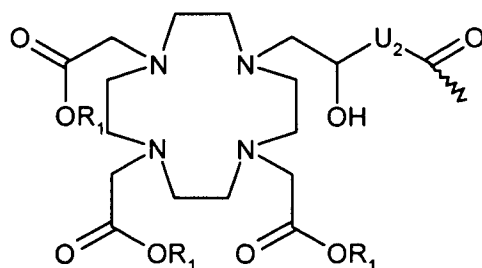
oder der allgemeinen Formel VII



(VII)

in der R¹ und U¹ die oben genannte Bedeutung haben,

oder der allgemeinen Formel VIII

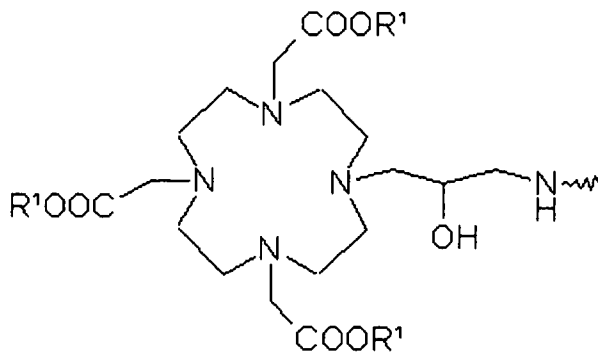


(VIII)

in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

und U² eine gegebenenfalls Imino-, Phenyl-, Phenylenoxy-, Phenylenimino-, Amid-, Hydrazid-, Carbonyl-, Estergruppen-, Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoff-Atom(e)-enthaltende, gegebenenfalls durch Hydroxy-, Mercapto-, Oxo-, Thioxo-, Carboxy-, Carboxyalkyl, Ester-, und/oder Aminogruppe(n) substituierte geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C₁-C₂₀ Alkylengruppe darstellt,

oder der allgemeinen Formel VIII'



(VIII')

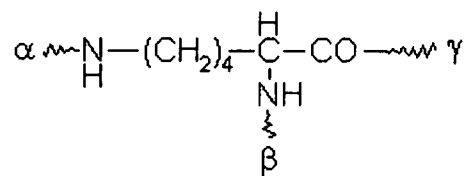
in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat,

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

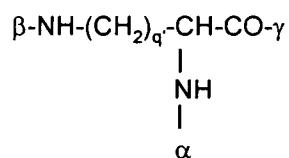
und

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

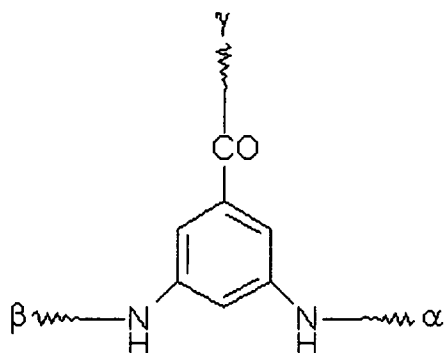
(IXa)



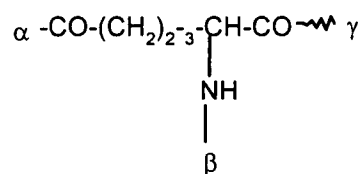
(IXb)



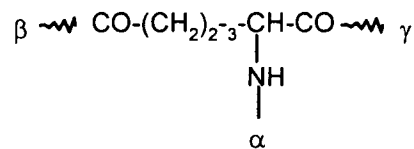
(IXc)



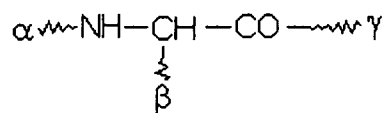
(d)



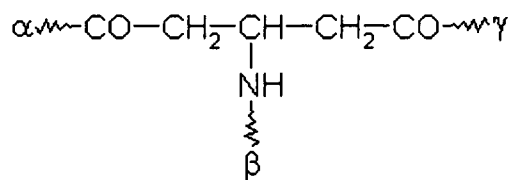
(e)



(IXf)



(IXg)



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

wobei α die Bindungsstelle von L an den Komplex K bedeutet, β die Bindungsstelle von L zum Rest Q ist und γ die Bindungsstelle von L zum N der Formel (I) darstellt, und

A für eine geradlinige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte C_1 - C_{15} Kohlenstoffkette steht, die von 1-4 O-Atomen, 1-3 $-NHCO$ - Gruppen, 1-3 $-CONH$ - Gruppen, 1-2 $-SO_2$ - Gruppen, 1-2 Schwefelatomen, 1-3 $-NH$ - Gruppen oder 1-2 Phenylengruppen, die gegebenenfalls mit 1-2 $-OH$ Gruppen, 1-2 $-NH_2$ Gruppen, 1-2 $-COOH$ Gruppen, oder 1-2 $-SO_3H$ Gruppen substituiert sein können,

unterbrochen sein kann,

und die gegebenenfalls substituiert ist mit 1-10 $-OH$ Gruppen, 1-5 $-COOH$ Gruppen, 1-2 $-SO_3H$ Gruppen, 1-5 $-NH_2$ Gruppen, 1-5 C_1 - C_4 -Alkoxygruppen,

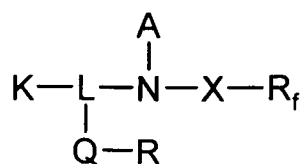
darstellt.

2. Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Metallionenäquivalent R^1 ein Element der Ordnungszahlen 21-29, 39, 42, 44 oder 57-83 ist.
3. Metallkomplexe nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass
das Metallionenäquivalent R^1 ein Element der Ordnungszahlen 27, 29, 31-33, 37-39, 43, 49, 62, 64, 70, 75 und 77 ist.
4. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
R einen Monosaccharidrest mit 5 bis 6 C-Atomen oder dessen Desoxy-Verbindung darstellt, vorzugsweise Glucose, Mannose oder Galactose.
5. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, dass
A ein Rest
 $-(CH_2)_{s''}-(O)_{t'}-(CH_2)_{s'''}-Z$
ist,
wobei s'' eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 darstellt,
 s''' eine ganze Zahl zwischen 0 und 4 darstellt,
 t' 0 oder 1 ist, und

Z entweder –H, –OH, oder –COOH ist.

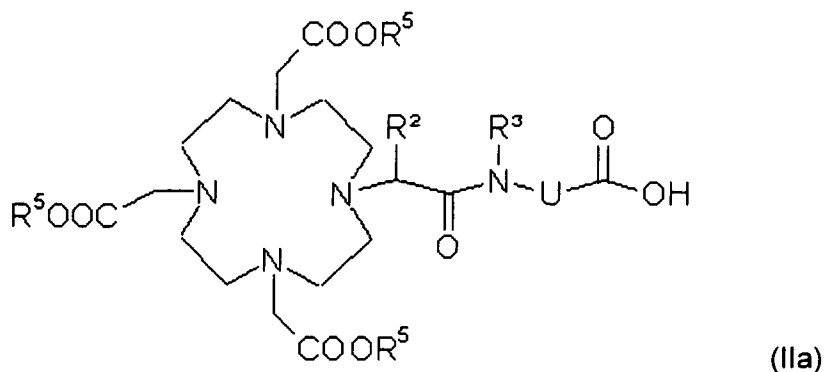
6. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass K für einen Metallkomplex der allgemeinen Formel II steht.
7. Metallkomplexe nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten.
8. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass E in der Formel –C_nF_{2n}E ein Fluoratom bedeutet.
9. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass L in der allgemeinen Formel I einen Aminosäurerest (IXa) oder (IXb) darstellt.
10. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass L in der allgemeinen Formel I einen Rest der Formeln (IXc), (IXd), (IXe) oder (IXf) darstellt.
11. Metallkomplexe nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass U im Metallkomplex K –CH₂- oder –C₆H₄-O-CH₂- ω darstellt, wobei ω für die Bindungsstelle an –CO- steht.
12. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der NMR- und Röntgendiagnostik.
13. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 12 zur Herstellung von Kontrastmitteln zum Infarkt- und Nekrose-Imaging.

14. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 3 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Anwendung in der Radiodiagnostik und Radiotherapie.
15. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Lymphographie zur Diagnose von Veränderungen des Lymphsystems.
16. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Diagnose von entzündlichen Erkrankungen.
17. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Darstellung von atherosklerotischen Plaques.
18. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln zur Diagnose von Herz-Kreislaufkrankungen.
19. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für das Tumor-Imaging.
20. Verwendung von Metallkomplexen nach Anspruch 2 zur Herstellung von Kontrastmitteln für die Darstellung von Nervenschädigungen.
21. Pharmazeutische Mittel enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 11, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.
22. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit N-alkyl-Gruppe der allgemeinen Formel I



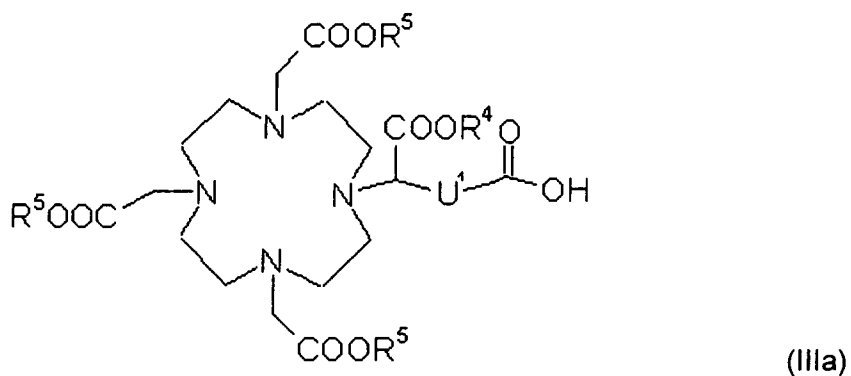
(I)

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



worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet, und R^2 , R^3 und U die genannte Bedeutung haben

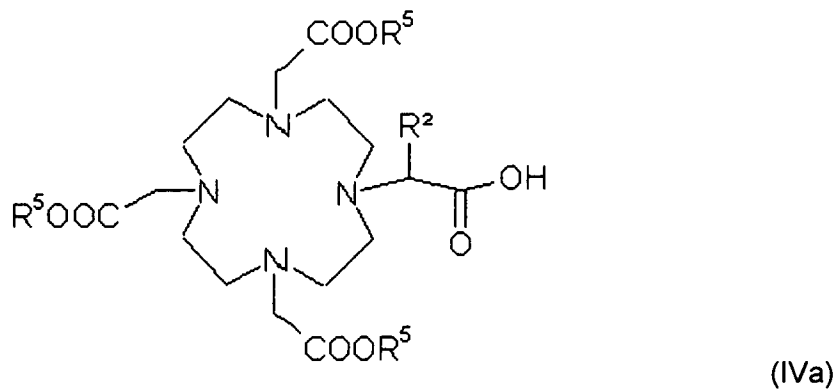
oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IIIa



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

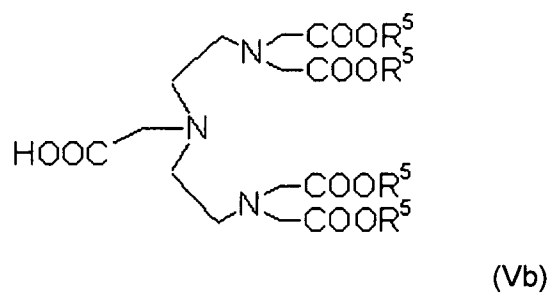
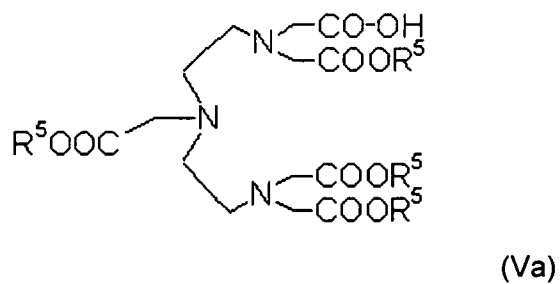
111

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel IVa



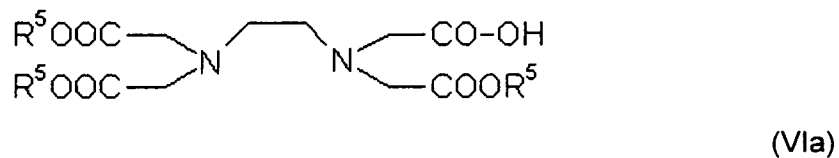
worin R^5 und R^2 die genannte Bedeutung haben

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel Va oder Vb



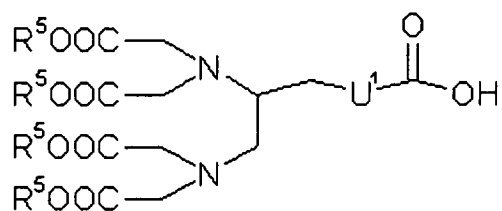
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIa



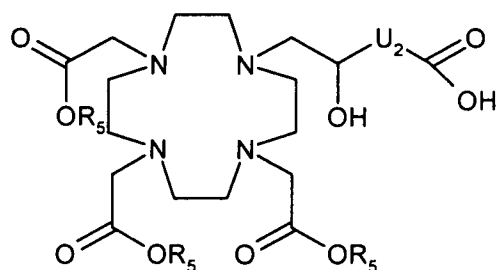
worin R^5 die genannte Bedeutung hat

oder eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VIIa



(VIIa)

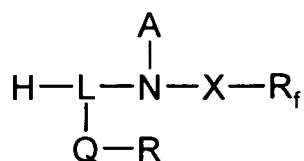
worin R^5 und U^1 die genannten Bedeutungen haben,



(VIIla)

worin R^5 die genannten Bedeutungen haben,
und U^2 wie in Anspruch 1 definiert ist,

in gegebenenfalls aktivierter Form mit einem Amin der allgemeinen Formel X

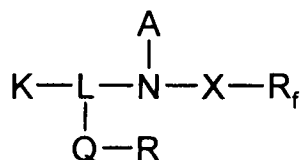


(X)

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

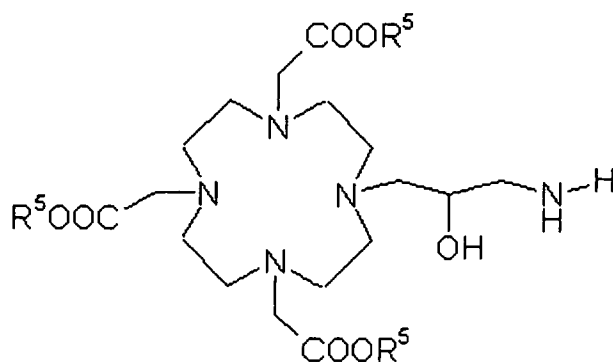
wenn R^5 die Bedeutung einer Schutzgruppe hat, nach Abspaltung dieser Schutzgruppen in einem Folgeschritt in an sich bekannter Weise mit mindestens einem Metalloxid oder Metallsalz eines Elementes der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 umgesetzt, und anschließend, falls gewünscht, gegebenenfalls vorhandene azide Wasserstoffatome durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen, Aminosäuren oder Aminosäureamide substituiert.

23. Verfahren zur Herstellung von perfluoralkylhaltigen Komplexen mit N-Alkylgruppe der allgemeinen Formel I



(I)

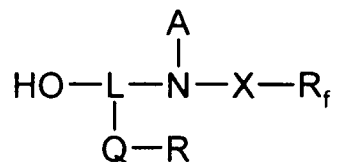
mit K in der Bedeutung eines Metallkomplexes der allgemeinen Formel VIII' gemäß Anspruch 1, und L, Q, X, R, R_f , in der Bedeutung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der allgemeinen Formel VIII'a



(VIII'a)

worin R^5 ein Metallionenäquivalent der Ordnungszahlen 21-29, 31-33, 37-39, 42-44, 49 oder 57-83 oder eine Carboxylschutzgruppe bedeutet,

mit einer, gegebenenfalls aktivierten, Carbonsäure der allgemeinen Formel X'

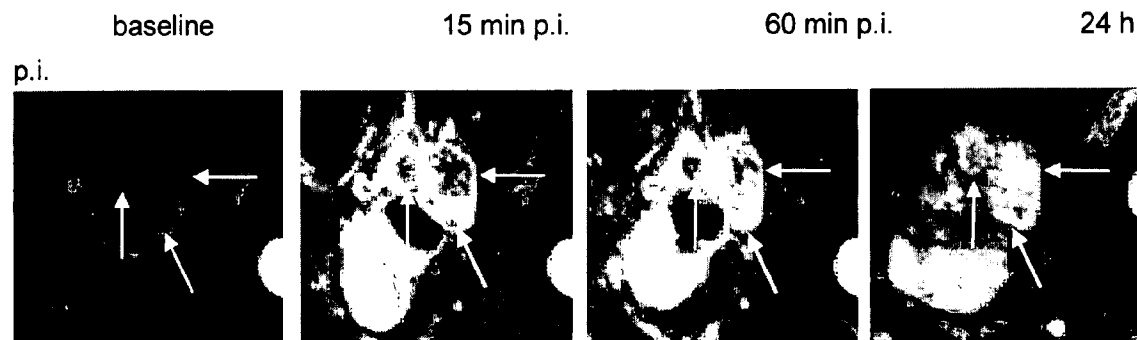


(X')

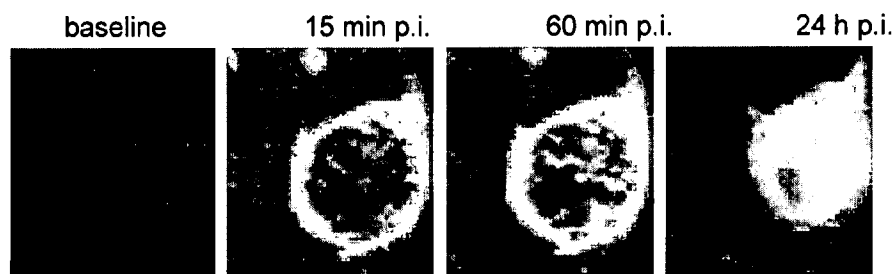
worin A, L, R, R_f, Q, X die oben im Anspruch angegebenen Bedeutungen haben, in einer Kupplungsreaktion und gegebenenfalls nachfolgender Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Schutzgruppen zu einem Metallkomplex der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

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

1/3

Figur 1

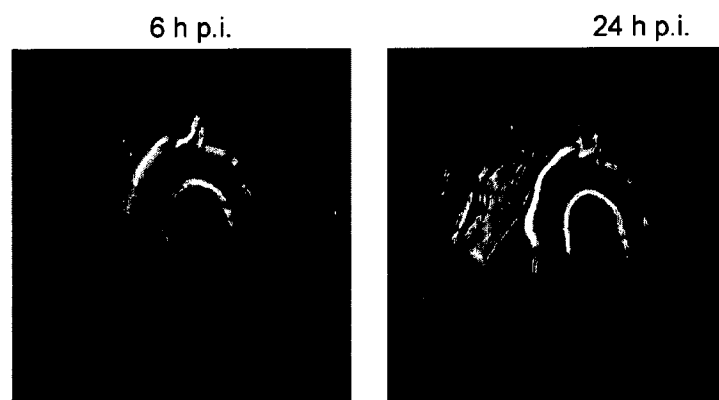
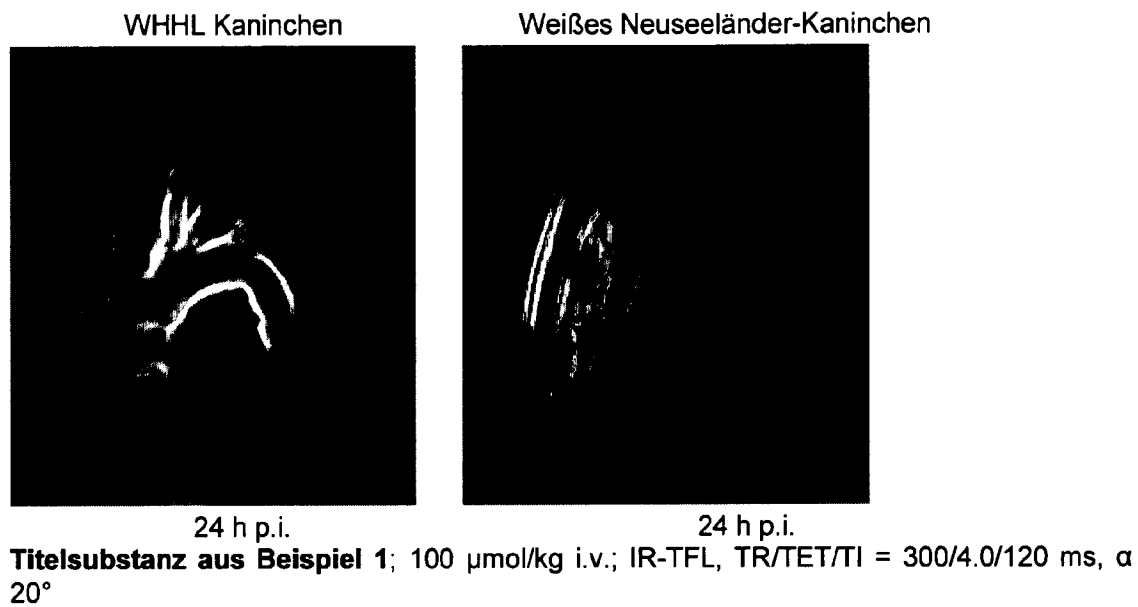
Titelsubstanz aus Beispiel 16; 50 μ mol/kg i.v.; 3D-TSE, (Pfeile: iliakaler Lymphknoten mit Metastasen)



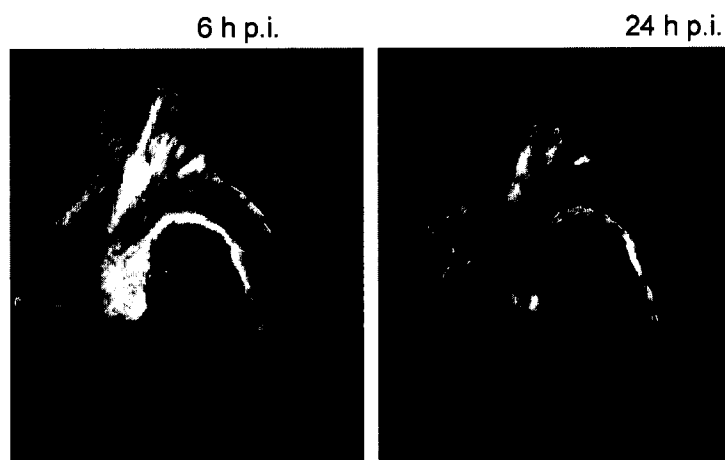
Titelsubstanz aus Beispiel 16; 50 μ mol/kg i.v.; 3D-TSE; Primärtumor

2/3

Figur 2



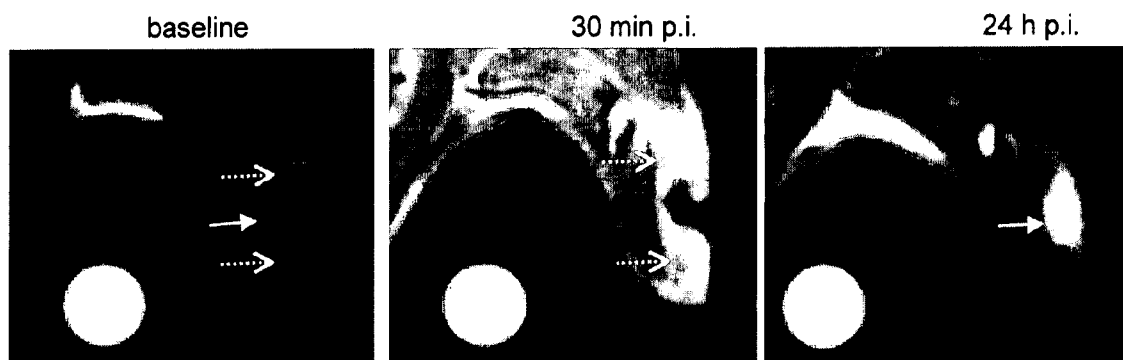
Titelsubstanz aus Beispiel 11; WHHL Kaninchen, 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.;
IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4.0/120 ms, α 20°



3/3

Titelsubstanz aus Beispiel 16; WHHL Kaninchen, 50 $\mu\text{mol/kg}$ i.v.;
IR-TFL, TR/TE/TI = 300/4.0/120 ms, α 20°

Figur 3



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