



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 03 931 T2 2004.05.27**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 210 353 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 03 931.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/08694**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 967 650.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/018011**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.09.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.03.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.06.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **16.07.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.05.2004**

(51) Int Cl.7: **C07F 9/09**

**A61K 49/00, A61K 31/66, A61P 39/04,
C07F 9/117**

(30) Unionspriorität:

19944893 09.09.1999 DE

(73) Patentinhaber:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**PLATZEK, Johannes, 12621 Berlin, DE;
NIEDBALLA, Ulrich, 14195 Berlin, DE; MICHL,
Günter, 15562 Rüdersdorf, DE**

(54) Bezeichnung: **CALCIUM-KOMPLEX VON PHOSPHOR-ENTHALTENDEN ETHYLENDIAMIN-DERIVATEN**

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

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

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d.h. den Calciumkomplex von [[(4R)-4-[Bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.-011]1-oxido(6-)]-,hexahydrogen, dessen Salze, diese Komplexe enthaltende pharmazeutische Mittel, für die Herstellung von Mitteln zur Verringerung von Wirkungen, die durch Schwermetalle verursacht werden, sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] In der Medizin finden Komplexverbindungen ihren Einsatz vornehmlich für die Behandlung von Schwermetallvergiftungen, pathologischem Eisenüberschuß sowie zur Herstellung pharmazeutischer Mittel für die bildgebende Diagnostik.

[0003] In der EP 71564 wird u.a. das Megluminsalz des Gadolinium(III)-Komplexes der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) als Kontrastmittel für die NMR-Tomographie beschrieben. Ein Präparat, das diesen Komplex enthält, wurde unter dem Namen Magnevist® weltweit als erstes NMR-Kontrastmittel zugelassen. Dieses Kontrastmittel verteilt sich nach intravenöser Applikation extrazellulär und wird durch glomeruläre Sekretion renal ausgeschieden. Eine Passage intakter Zellmembranen wird praktisch nicht beobachtet. Magnevist® ist besonders gut für die Darstellung pathologischer Bereiche (z.B. Entzündungen, Tumore) geeignet.

[0004] DTPA- bzw. Ca-DTPA-haltige Verbindungen finden weiterhin bei Metallvergiftungen ihre klinische Anwendung.

[0005] Es besteht aber weiterhin ein Bedarf an Mitteln zur Verringerung von Wirkungen, die durch Schwermetalle verursacht werden.

[0006] Der Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, derartige Verbindungen und Mittel zur Verfügung zu stellen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen. Die Lösung dieser Aufgabe erfolgt durch die vorliegende Erfindung.

[0007] In der Offenlegungsschrift WO 96/23526 wird die Verwendung des Gadolinato(3-),[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxido(6-)]-trihydrogen, auch als Gd-MS-325 bezeichnet, als blood pool agent beschrieben. Gd-MS-325 zeichnet sich dadurch aus, daß es an Humanserumalbumin (HAS) bindet und dadurch im Intrasalraum verweilt. Die Herstellung einer Gd-MS-325-Formulierung ist ebenfalls in der WO 96/23526 beschrieben. So ist in Beispiel 10 die Herstellung einer 200 mmol Lösung aus Gd-MS-325 (Megluminsalz) mit einem 5%igen Komplexbildnerüberschuß MS-325 beschrieben. Der Zusatz von Calciumsalzen zur Formulierung

wird zwar im Anspruch 101 beansprucht, wird aber im Text und in den Beispielen nicht explizit offenbart.

[0008] In WO-96/23526 wird die Herstellung einer Gd-MS-325-Formulierung mit 5% Überschuß an Komplexbildner MS-325 beschrieben (Beispiel 10). Der Versuch, in dieser Formulierung den Ca-MS-325-Komplex herzustellen, war erfolglos (siehe Versuche I-III).

[0009] So wurde versucht, den 5%igen Komplexbildnerüberschuß mit Ca-Hydroxid oder Ca-Carbonat in situ zu komplexieren. Dabei traten, besonders bei größeren Ansätzen (1–10 l), Trübungen auf. Eine AAS-Analyse dieser Trübung ergab, daß es sich hierbei um eine Gd-haltige Komponente handelt. (Wahrscheinlich bildet MS-325 während des Komplexierungsprozesses ein kinetisch bevorzugtes Zwischenprodukt, das auf Grund seiner Schwerlöslichkeit zur Trübung führt. Vermutlich sind es Ca-Komplexe des Phosphatesters. Die Tatsache, daß es sich um ein kinetisch bedingtes Zwischenprodukt handelt, wird dadurch bekräftigt, daß, wenn man eine derartige trübe Lösung 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt, der Niederschlag sich auflöst und eine klare Lösung entsteht.) Außerdem wird mittels HPLC schon teilweise Zersetzung beobachtet. Auf Grund der abzufiltrierenden Trübung, deren Intensität teilweise noch davon abhängt, wie schnell das Calcium zur Lösung zugesetzt wird, erhält man keine reproduzierbaren Gehalte an Ca-MS-325 und Gd-MS-325 in der Formulierung. Insgesamt ist somit dieses Vorgehen für die galenische Produktion derartiger pharmazeutischer Formulierungen nicht zulässig.

[0010] Es bestand daher auch die Aufgabe, eine den galenischen Anforderungen entsprechende Formulierung von Gd-MS-325 zur Verfügung zu stellen, d.h. eine Formulierung, die unter anderem nicht trübe ist. Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

[0011] Es wurde gefunden, daß die obengenannte Aufgabe durch die separate Herstellung des Ca-Komplexes des MS-325-Liganden, der im wesentlichen frei von MS-325-Chelaten von Metallen mit einer Verwendung in der bildgebenden Diagnostik, z.B. paramagnetischen Metallen und für Röntgenaufnahmen oder Ultraschallaufnahmen geeigneten Metallen, d.h. Metallen der Ordnungszahlen 21–29, 42, 44, 57–83, und radioaktiven Metallen, z.B. Tc, Re, Co, Cu, Au, Ag, Pb, Bi, In, Ga, oder im allgemeinen für die Bilderzeugung im UV/VIS/IR-Bereich ein beliebiges Metallchelat (die zusammen als "Metalle für die Bilderzeugung" bezeichnet werden), gelöst wird. (Siehe WO 96/23,526). Anschließend erfolgt die Zugabe beispielsweise zur Gd-MS-325-Lösung. Dies ist beispielsweise in Beispielen 14–29 gezeigt, wo die erhaltene Lösung jeweils klar und ohne Eintrübung ist.

[0012] Formulierungen, die auf diese Weise hergestellt werden, zeigen auch bei großen Ansätzen konstante und reproduzierbare analytische Daten. Außerdem weisen sie eine bessere Verträglichkeit, voll-

ständigere Metallausscheidung und bessere Herzkreislaufeigenschaften als die ursprüngliche Gd-MS-325-Formulierung auf.

[0013] Die Erfindung betrifft daher den Calciumkomplex von $[[[(4R)-4-[Bis[(carboxy-\kappa.O)methyl]amino-\kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-\kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-\kappa.N6,\kappa.N9,\kappa.011]1-oxido(6-)]-hexahydrogen, seine Herstellung und die Salze dieser Komplexe mit physiologisch verträglichen anorganischen und/oder organischen Kationen wie z.B. Natrium, Calcium, Kalium, Meglumini, Ethanolamin, Diethanolamin, Morpholin, Glucamin, Dimethylglucamin, Lysin, Arginin und/oder Ornithin, sowie die damit hergestellten galenischen Formulierungen mit Gd-MS-325.$

[0014] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Ca-MS-325 und dessen Salzen zur Herstellung pharmazeutischer Mittel, insbesondere als Antidot gegen Schwermetallvergiftungen.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

[0015] Der Komplexbildner wird durch Umsetzung mit Calciumhydroxidlösung, Calciumoxid, Calciumcarbonat oder Calciumbicarbonat in den Calciumkomplex (Ca-MS-325) überführt. Anschließend werden, falls gewünscht, vorhandene acide Wasserstoffatome von Säuregruppen durch Kationen anorganischer und/oder organischer Basen oder Aminosäuren substituiert.

[0016] Die Neutralisation erfolgt dabei mit Hilfe anorganischer Basen (z.B. Hydroxiden, Carbonaten oder Bicarbonaten) von z.B. Natrium, Kalium, Lithium oder Calcium und/oder organischer Basen wie unter anderem primärer, sekundärer und tertiärer Amine, wie z.B. Ethanolamin, Glucamin, N-Methyl- und N,N-Dimethylglucamin, sowie basischer Aminosäuren, wie z.B. Lysin, Arginin und Ornithin.

[0017] Da der Ca-Komplex vier freie acide Gruppen enthält, kann es zweckmäßig sein, neutrale Mischsalze herzustellen, die sowohl anorganische als auch organische Kationen als Gegenionen enthalten.

[0018] Dies kann beispielsweise geschehen, indem man Ca-MS-325 in wäßriger Lösung mit dem Oxid oder Salz des gewünschten Metalls und gegebenenfalls der zur Neutralisation benötigten Menge einer anorganischen oder organischen Base umsetzt, das gebildete Komplexsalz isoliert und gegebenenfalls aufreingt. Die Reihenfolge der Basenzugabe ist beliebig.

[0019] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Gd-MS-325-Formulierungen erfolgt, indem man die erfindungsgemäßen Calcium-Komplexverbindungen zusammen mit Gd-MS-325 – gegebenenfalls unter Zugabe der in der Galenik üblichen Zusätze – in wäßrigem Medium löst und anschließend die Lösung gegebenenfalls sterilisiert. Es kann auch vorteilhaft sein, diese so herzustellen, indem man die erfin-

dungsgemäßen Calcium-Komplexverbindungen mit freiem Komplexbildner MS-325 und der stöchiometrischen Menge an Gadoliniumoxid bzw. -salz sowie der zur Neutralisation des Gadoliniumkomplexes benötigten Menge einer anorganischen oder organischen Base in wäßrigem Medium umsetzt. Geeignete Zusätze sind beispielsweise physiologisch unbedenkliche Puffer (wie zum Beispiel Tromethamin), Elektrolyte (wie zum Beispiel Natriumchlorid) sowie Antioxidantien (wie zum Beispiel Ascorbinsäure).

[0020] Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel enthalten 1 $\mu\text{mol/l}$ – 1 mol/l des Gd-Komplexsalzes, vorzugsweise 0,5 mmol/l – 500 mmol/l und 0,05 – 15 $\text{mol}\%$, bevorzugt 0,5 – 5 $\text{mol}\%$, Ca-MS-325 und werden in der Regel in Mengen von 0,005 – 2 mmol/kg Körpergewicht, vorzugsweise 50 $\mu\text{mol/kg}$ – 500 $\mu\text{mol/kg}$, dosiert.

[0021] Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes.

[0022] Versuch der in situ-Herstellung von Gd-MS-325 mit 5 $\text{mol}\%$ Ca-MS-325

I

Herstellung einer in situ-Formulierung von Gadoliniumkomplex von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) mit 5% Ca-MS-325 Komplexbildnerüberschuß

[0023] 181,25 g (0,5 mol) Gadoliniumoxid, 815,35 g (1,05 $\text{mol}/95\%$ Gehalt (nach Gewicht) MS-325 (Ligand) und 683,25 g (3,5 mol) N-Methylglucamin werden in 3500 ml deionisiertes Wasser gegeben und anschließend 3,70 g (50 mmol) Calciumhydroxid zugegeben. Man rührt 6 Stunden bei 95°C. Es bildet sich eine trübe Lösung. Nach Abkühlen wird die Lösung auf ein Volumen von 5000 ml mit deionisiertem Wasser aufgefüllt und anschließend von der Trübung abfiltriert (2 μ -Filter).

[0024] Der Trübungsniederschlag wird im Vakuum (60°C) getrocknet (Ausbeute: 2,86 g) und zur AAS-Analyse in Salpetersäure/Wasserstoffperoxid (Mikrowelle) gelöst. Es wurde ein Gd-Gehalt von 8,1% (bezogen auf Feststoff) gefunden.

II

Herstellung einer in situ-Formulierung von Gadoliniumkomplex von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) mit 5% Ca-MS-325 Komplexbildnerüberschuß

[0025] 181,25 g (0,5 mol) Gadoliniumoxid, 815,35 g (1,05 $\text{mol}/ca. 95\%$ Gehalt (nach Gewicht) MS-325 (Ligand) und 683,25 g (3,5 mol) N-Methylglucamin werden in 3500 ml deionisiertes Wasser gegeben und anschließend 5,00 g (50 mmol) Calciumcarbonat zugegeben. Man rührt 6 Stunden bei 95°C. Es bildet sich eine trübe, undurchsichtige Lösung. Nach Abkühlen füllt man mit deionisiertem Wasser auf 5000 ml Gesamtvolumen auf und filtriert anschließend von der Trübung ab (2 μ -Filter). Der abfiltrierte Trübungs-

niederschlag wird getrocknet (60°C im Vakuum), Ausbeute: 3,14 g. (Zur AAS-Analyse wird in Salpetersäure/Wasserstoffperoxid (Mikrowelle) gelöst). Es wurde ein Gd-Gehalt von 9,6% (bezogen auf Feststoff) gefunden.

III

Herstellung einer in situ-Formulierung von Gadoliniumkomplex von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) mit 5% Ca-MS-325 Komplexbildnerüberschuß

[0026] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 81,54 g (105 mol/ca. 95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325 Ligand und 68,3 g (350 mmol) N-Methylglucamin werden in 350 ml deionisiertes Wasser gegeben und anschließend 0,37 g (5 mmol) Calciumhydroxid zugegeben. Man erhitzt 48 Stunden unter Rückfluß (dabei klart die anfangs trübe farblose Lösung langsam auf/Farbe leicht gelb), man läßt abkühlen und füllt mit deionisiertem Wasser auf 500 ml Gesamtvolumen auf. Die leicht gelbe Lösung wird filtriert und durch HPLC analysiert. Der Gehalt an Gd-MS-325 wurde mit der 100%-Methode bestimmt (externer Standard: HPLC-gereinigtes Gd-MS-325). Es ergab sich ein Gehalt von: 96,3%. Der niedrige Gehalt und die Gelbfärbung deuten auf Zersetzung hin.
Zum Vergleich: Gehalt nach HPLC/95°C (6 Stunden): 98,9.

Erfindungsgemäße Beispiele

Beispiel 1

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-,tetranatrium

[0027] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 0,954 g (12,88 mmol) Calciumhydroxid und 1,546 g (38,64 mmol) Natriumhydroxid werden in 2000 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen und gibt weitere 0,515 g (12,88 mmol) Natriumhydroxid zu, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefriertrocknung als farbloses, amorphes Pulver.

Ausbeute: 12,40 g (quantitativ) Wassergehalt: 10,3% Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 45,89 / H 4,43 / N 4,87 / Ca 4,64 / Na 10,65 / P 3,59

Gef.: C 46,01 / H 4,52 / N 4,99 / Ca 4,53 / Na 10,77 / P 3,70

Beispiel 2

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, calcium, dinatrium

[0028] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 2,578 g (25,76 mmol) Calciumcarbonat und 0,515 g (12,88 mmol) Natriumhydroxid werden in 2000 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen und gibt weitere 0,515 g (12,88 mmol) Natriumhydroxid zu, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefriertrocknung als farbloses, amorphes Pulver.

Ausbeute: 12,25 g (quantitativ) Wassergehalt: 9,8% Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 46,21 / H 4,47 / N 4,90 / Ca 9,34 / Na 5,36 / P 3,61

Gef.: C 46,32 / H 4,55 / N 5,00 / Ca 9,22 / Na 5,45 / P 3,73

Beispiel 3

[0029] Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, dicalcium

[0030] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 3,867 g (38,64 mmol) Calciumcarbonat werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefriertrocknung als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 11,91 g (quantitativ) Wassergehalt: 7,9% Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 46,53 / H 4,50 / N 4,93 / Ca 14,11 / P 3,64

Gef.: C 46,41 / H 4,61 / N 5,02 / Ca 14,22 / P 3,75

Beispiel 4

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, tetrameglumin

[0031] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 1,288 g (12,88 mmol) Calciumcarbonat und 8,80 g (45,08 mmol) Meglumin werden in 2000 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5

Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen und gibt weitere 1,257 g (6,44 mmol) Meglumin zu, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefrierdrying als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 22,27 g (quantitativ) Wassergehalt: 10,0
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 47,07 / N 7,12 / N 6,30 / Ca 2,57 / P 1,99

Gef.: C 47,20 / H 7,21 / N 6,43 / Ca 2,69 / P 2,10

Beispiel 5

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.O11]1-oxidato(6-)]-], calcium, dimeglumin

[0032] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 1,91 g (25,76 mmol) Calciumhydroxid und 3,77 g (19,32 mmol) Meglumin werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen und gibt weitere 1,257 g (6,44 mmol) Meglumin zu, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefrierdrying als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 17,06 g (quantitativ) Wassergehalt: 9,1%
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 46,88 / H 6,19 / N 5,82 / Ca 6,66 / P 2,57

Gef.: C 47,01 / H 6,29 / N 5,93 / Ca 6,58 / P 2,69

Beispiel 6

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.O11]1-oxidato(6-)]-], calcium, dihydrogen

[0033] 10,0 g (12,88 mmol) 95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325 Ligand und 1,91 g (25,76 mmol) Calciumhydroxid werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefrierdrying als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 11,30 g (quantitativ) Wassergehalt: 7,3%
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 51,09 / N 5,46 / N 5,42 / Ca 5,17 / P 3,99

Gef.: C 51,21 / H 5,55 / N 5,53 / Ca 5,08 / P 4,10

Beispiel 7

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.O11]1-oxidato(6-)]-], tetrahydrogen

[0034] 10 g (12,88 mmol) MS-325 und 0,954 g (12,88 mmol) Calciumhydroxid werden in 100 ml Wasser gegeben und 1,55 g (38,64 mmol) Natriumhydroxid zugegeben. Man erwärmt 5 Stunden bei 80°C gerührt. Man kühlt auf 10°C ab und stellt mit 10%iger wäßriger Salzsäure auf pH 2,5. Anschließend gibt man 200 ml Isopropanol zu und kühlt auf 0°C ab. Man fällt 3 Stunden bei 0°C und filtriert anschließend vom ausgefallenen Niederschlag ab. Der abfiltrierte Niederschlag wird zweimal mit 50 ml Ethanol und zweimal mit 100 ml Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 8,76 g (87% der Theorie) eines farblosen kristallinen Pulvers.

Wassergehalt: 7,6%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 51,09 / H 5,46 / N 5,42 / Ca 5,17 / P 3,99

Gef.: C 50,87 / H 5,64 / N 5,28 / Ca 5,01 / P 3,72

Beispiel 8

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.O11]1-oxidato(6-)]-], dinatrium, dihydrogen

[0035] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 1,288 g (12,88 mmol) Calciumcarbonat und 1,03 g (25,76 mmol) Natriumhydroxid werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt abkühlen, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefrierdrying als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 11,70 g (quantitativ) Wassergehalt: 9,8%
Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 48,35 / H 4,92 / N 5,13 / Ca 4,89 / Na 5,61 / P 3,78

Gef.: C 48,49 / H 5,01 / N 5,24 / Ca 5,00 / Na 5,50 / P 3,90

Beispiel 9

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-

re-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)-, trinitrium, monohydrogen

[0036] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 0,954 g (12,88 mmol) Calciumhydroxid und 1,546 g (38,64 mmol) Natriumhydroxid werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man lässt abkühlen, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefriertrocknung als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 12,14 g (quantitativ) Wassergehalt: 10,7% Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 47,09 / H 4,67 / N 4,99 / Ca 4,76 / Na 8,19 / P 3,68

Gef.: C 47,22 / H 4,78 / N 5,12 / Ca 4,70 / Na 8,27 / P 3,80

Beispiel 10

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)-], dimeglumin, dihydrogen

[0037] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 0,954 g (12,88 mmol) Calciumhydroxid und 5,03 g (25,76 mmol) Meglumin werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man lässt abkühlen, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefriertrocknung als farbloses amorphes Pulver.

[0038] Ausbeute: 17,22 g (quantitativ) Wassergehalt: 12,8% Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 48,41 / H 6,57 / N 6,01 / Ca 3,44 / P 2,66

Gef.: C 48,28 / H 6,69 / N 6,12 / Ca 3,52 / P 2,77

Beispiel 11

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)-], trimeglumin, monohydrogen

[0039] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 1,288 g (12,88 mmol) Calciumcarbonat und 7,54 g (38,64 mmol) Meglumin werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man lässt abkühlen, filtriert über ein 2µ-Filter und isoliert das Titelprodukt aus dem Filtrat durch Gefriertrocknung als farbloses amorphes Pulver.

Ausbeute: 19,70 g (quantitativ) Wassergehalt: 11,0%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

Ber.: C 47,64 / H 6,89 / N 6,17 / Ca 2,94 / P 2,28

Gef.: C 47,80 / H 6,97 / N 6,28 / Ca 3,00 / P 2,40

Beispiel 12

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)-], natrium 3,5, hydrogen 0,5

[0040] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 1,288 g (12,88 mmol) Calciumcarbonat und 1,546 g (38,64 mmol) Natriumhydroxid werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man lässt abkühlen und stellt durch Zugabe einer 5%igen wässrigen Lösung von Natriumhydroxid auf pH. 7,4 ein. Es wird filtriert und die Titelverbindung durch Gefriertrocknung isoliert.

Ausbeute: 12,01 g (quantitativ) eines farblosen Pulvers, Wassergehalt: 8,6%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) berechnet als 3,5 Natriumsalz

Ber.: C 46,68 / H 4,55 / N 4,93 / Ca 4,70 / Na 9,44 / P 3,63

Gef.: C 46,61 / H 4,43 / N 5,02 / Ca 4,81 / Na 9,51 / P 3,71

Beispiel 13

Calcium(4-),[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)-], meglumin 3,5, hydrogen 0,5

[0041] 10,0 g (12,88 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325 Ligand, 1,288 g (12,88 mmol) Calciumcarbonat und 7,54 g (38,64 mmol) Meglumin werden in 200 ml deionisiertem Wasser gelöst und 5 Stunden bei 95°C gerührt. Man lässt abkühlen und stellt durch Zugabe einer 5%igen wässrigen Lösung von Meglumin auf pH 7,4 ein. Es wird filtriert und die Titelverbindung durch Gefriertrocknung isoliert.

Ausbeute: 20,82 g (quantitativ) eines farblosen Pulvers, Wassergehalt: 9,7%

Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz) berechnet als 3,5 Megluminsalz

Ber.: C 47,32 / H 7,04 / N 6,24 / Ca 2,75 / P 2,12

Gef.: C 47,48 / N 7,15 / N 6,36 / Ca 2,87 / P 2,17

Beispiel 14

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz – (200 mmol)

(5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 1)

[0042] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325, 4,318 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l), pH 7,4, 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 15

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 4)

[0043] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325, 7,783 g (5,0 mol) der Titelverbindung aus Beispiel 4 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l), pH 7,4, 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 16

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 7)

[0044] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325, 3,879 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 7 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l), pH 7,4, 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 17

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (5%

Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 8)

[0045] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325, 4,099 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 8 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l), pH 7,4, 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 18

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 9)

[0046] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht)) MS-325, 4,209 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 9 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 19

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 12)

[0047] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (Realgewicht)) MS-325, 4,26 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 12 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 20

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol)

(5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 13)

[0048] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325, 7,297 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 13 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l) bei pH 7,4 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 21

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 10)

[0049] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325, 5,83 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 10 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l) bei pH 7,4 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 22

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 1)

[0050] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325, 1,08 g (1,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 23

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol)

(2,5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 1)

[0051] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325, 2,16 g (2,50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 24

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) (1,25% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 4)

[0052] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325, 1,946 g (1,25 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l) bei pH 7,4 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 25

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) (2,5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 4)

[0053] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325, 3,891 g (2,5 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 26

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (5%

Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus
Beispiel 1)

Alternativ-Verfahren

[0054] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 4,318 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 zu und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 27

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) (5% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 4)

Alternativ-Verfahren

[0055] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 7,783 g (5,0 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4 zu und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 28

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Natriumsalz (200 mmol) (2,50% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 1) Alternativ-Verfahren

[0056] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325 und 11,2 g (280 mmol) Natriumhydroxid werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 2,16 g (2,50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1 zu und stellt mit 20%igem wäßrigem Natriumhydroxid auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 29

Herstellung einer Formulierung des Gadoliniumkomplexes von MS-325 als Megluminsalz (200 mmol) (2,50% Komplexbildnerüberschuß der Titelverbindung aus Beispiel 4)

Alternativ-Verfahren

[0057] 18,12 g (50 mmol) Gadoliniumoxid, 77,65 (100 mmol/95% Gehalt (nach Gewicht) MS-325 und 54,66 g (280 mmol) Meglumin werden in 350 ml Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) 6 Stunden bei 95°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 3,891 g (2,50 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 4 zu und stellt mit 20%igem wäßrigem Meglumin auf pH 7,4. Anschließend wird mit Tris-HCl-Puffer (10 mmol/l, pH 7,4) auf 500 ml Gesamtvolumen aufgefüllt, die Lösung über ein 2µ-Filter filtriert und das Filtrat in Vials dekantiert.

Beispiel 30

[0058] ¹H- und ³¹P-NMR-Spektren der Verbindungen aus den Beispielen 1 und 2

[0059] Alle Messungen wurden an einem AMX 400 NMR-Spektrometer (400 MHz, Bruker) durchgeführt.

[0060] ¹H-chemische Verschiebungen sind in δ (ppm) relativ zum Lösungsmittel (D₂O δ = 4,8 ppm) angegeben.

[0061] ³¹P-chemische Verschiebungen sind in δ (ppm) relativ zum externen Standard H₃PO₄ (85%, δ = 0 ppm) angegeben.

[0062] Titelverbindungen aus Beispiel 1 und 2 wurden in D₂O gelöst und das Spektrum bei Raumtemperatur aufgenommen.

Ergebnis

Titelverbindung aus Beispiel 1

¹H: 1,4-1,7 (m, 2H), 1,8-2,1 (m, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,32 (t 12Hz, 1H), 2,5-2,92 (m, 7H), 2,95-3,4 (m, 8H), 3,45 (d 16 Hz, 1H), 3,66 (d 16 Hz, 1H), 3,8-3,95 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,25-7,5 (m, 8H)

³¹P: 0,38 (q, 6Hz), 0,51 (q, 6Hz)

Titelverbindung aus Beispiel 2

¹H: 1,20-1,45 (breit, 2H), 1,5-1,7 (breit, 2H), 1,75-2,05 (m, 3H), 2,1-2,5 (m, 6H), 2,65-3,20 (m, 8H), 3,24 (d 16Hz, b 1H), 3,45 (d 16 Hz, 1H), 3,50-3,80 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 6,75-7,20 (m, 10H)

³¹P: 0,25 (q, 6Hz), 0,10 (q, 5Hz).

Patentansprüche

1. Calciumkomplex von [[(4R)-4-[Bis[(carboxy.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carbo-

xy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-hexahydrogen (MS-325) sowie dessen Salze mit physiologisch verträglichen Kationen.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines der physiologisch verträglichen Kationen Natrium, Calcium, Kalium, Meglumin, Ethanolamin, Diethanolamin, Morphin, Glucamin, Dimethylglucamin, Lysin, Arginin oder Ornithin ist.

3. Calciumkomplex gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Calcium(4-), [[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, tetranatrium Calcium(4-), [[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, calcium, dinatrium Calcium(4-), [[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, dicalcium Calcium(4-), [[(4R)-4-(bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, tetrameglumin Calcium(4-), [[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, dinatrium 3,5, hydrogen 0,5 oder Calcium(4-), [[(4R)-4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, meglumin 3,5, hydrogen 0,5 Jeweils weitgehend frei von Gd-MS-325-.

4. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3, gegebenenfalls mit den in der Galenik üblichen Zusätzen.

5. Verfahren zur Herstellung einer galenischen

Formulierung von Gd-MS-325, dadurch gekennzeichnet, daß man Gadoliniumoxid, [[(4R)-4-[Bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, hexahydrogen, physiologisch verträglichen Puffer und anorganische Base mit einem Calciumkomplex nach Anspruch 1 umsetzt.

6. Verfahren zur Herstellung einer galenischen Formulierung von Gd-MS-325, dadurch gekennzeichnet, daß man Gadoliniumoxid, [[(4R)-4-[Bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, hexahydrogen, physiologisch verträglichen Puffer und organische Base mit einem Calciumkomplex nach Anspruch 1 umsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung einer galenischen Formulierung von Gd-MS-325, dadurch gekennzeichnet, daß man Gadoliniumoxid und ein Salz von [[(4R)-4-[Bis[(carboxy.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)]-, hexahydrogen, Tris-Puffer und Natriumoxid zu Gadolinium(3-), [[4-[bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.011]1-oxidato(6-)] umsetzt und dann mit einem Calciumkomplex gemäß Anspruch 1 mischt.

8. Pharmazeutisches Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es Gd-MS-325 sowie einen Anteil eines separat gebildeten Calciumkomplexes gemäß Anspruch 1, der zwischen 0,05-15 mol%, bezogen auf den Anteil an Gd-MS-325, beträgt, enthält und nicht trübe ist.

9. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Calciumkomplexes 0,5-5 mol%, bezogen auf Gd-MS-325, beträgt.

10. Pharmazeutisches Mittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung 200 mmol/l an Gd-MS-325 ist.

11. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln zur Verringerung von Wirkungen, die durch Schwermetalle verursacht werden.

12. Verwendung von mindestens einer physiologisch verträglichen Verbindung nach Anspruch 1 für die Herstellung von Mitteln für die NMR- und/oder Röntgen-Diagnostik.

13. Calciumkomplex von [[(4R)-4-[Bis[(carboxy.kappa.O)methyl]amino-.kappa.N]-6,9-bis[(carboxy-.kappa.O)methyl]-1-[(4,4-diphenylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundecan-11-yl-säure-.kappa.N6,.kappa.N9,.kappa.O11]1-oxidato(6-)]-hexahydrogen (MS-325) oder ein Salz davon mit einem physiologisch verträglichen Kation, jeweils im wesentlichen frei von Chelaten von bildgebenden Metallen und MS-325.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

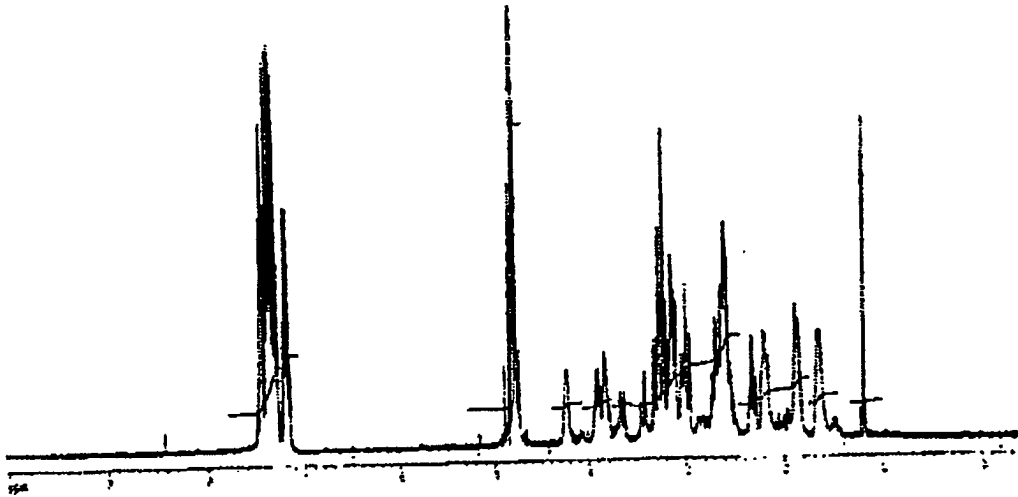


Abb. 1: ^1H -NMR von Beispiel 1

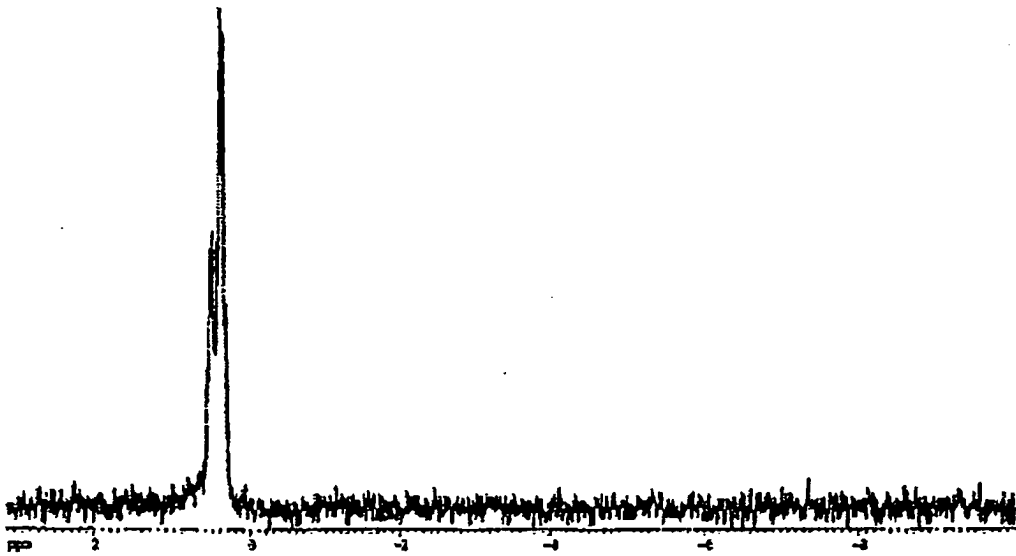


Abb. 2: ^{31}P -NMR von Beispiel 1

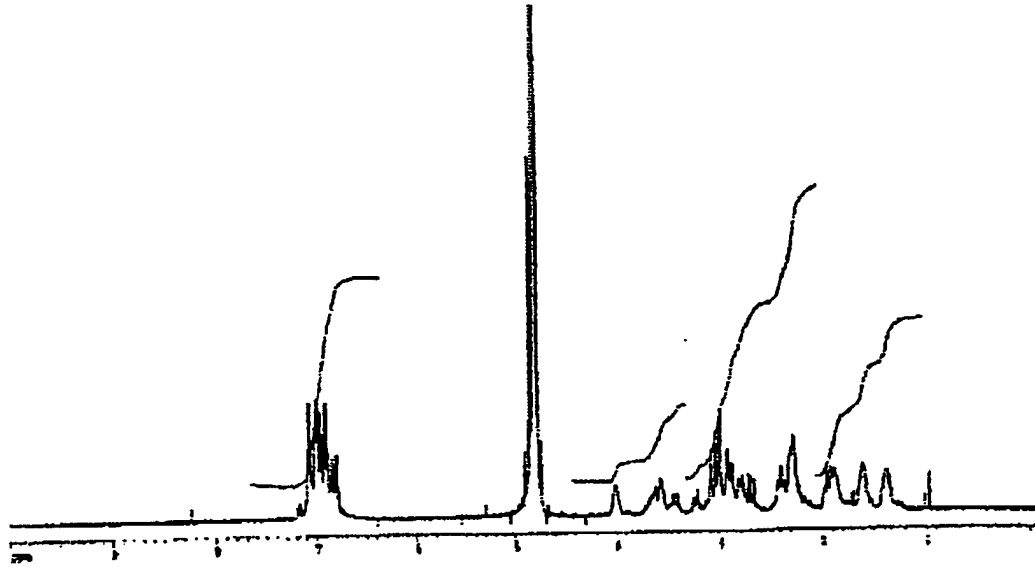


Abb. 3: ^1H -NMR von Beispiel 2

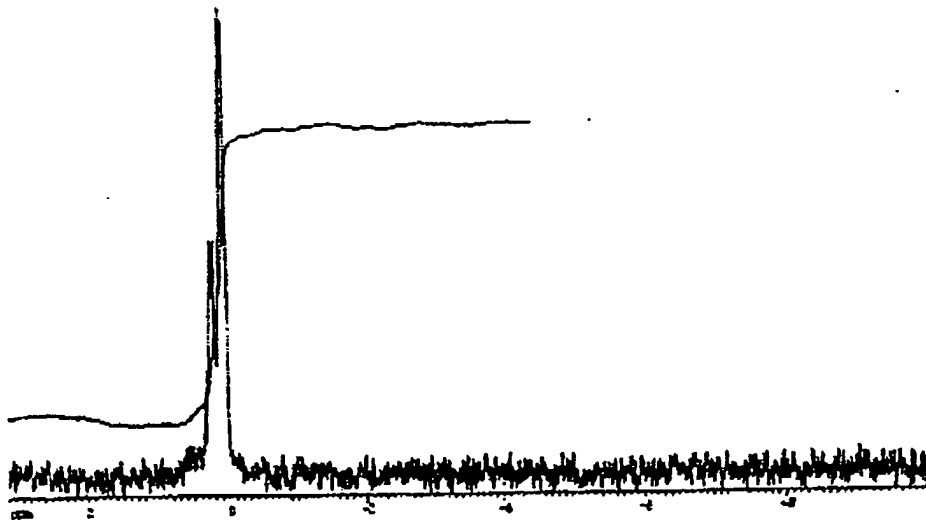


Abb. 4: ^{31}P -NMR von Beispiel 2