

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65280 B1**

(51) Int.Cl.



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

C 07 F 9/09 (2006.01)

A 61 K 41/00 (2006.01)

A 61 K 49/06 (2006.01)

A 61 K 31/661 (2006.01)

A 61 P 39/04 (2006.01)

C 07 F 9/117 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 106488

(22) Заявено на 07.03.2002

(24) Начало на действие
на патента от: 06.09.2000

Приоритетни данни

(31) 19944893.0 (32) 09.09.1999 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 на 31.10.2002

(45) Отпечатано на 30.11.2007

(46) Публикувано в бюлетин № 11
на 30.11.2007

(56) Информационни източници:
EP 0071564; WO1996/023526

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

**SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
13342 BERLIN, MUELLERSTRASSE 178 (DE)**

(72) Изобретател(и):

Johannes Platzek

Ulrich Niedballa

Berlin

Guenter Michl

Ruedersdorf (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п. к. 728**

(86) № и дата на РСТ заявка:

РСТ/EP2000/008694, 06.09.2000

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2001/018011, 15.03.2001

(54) КАЛЦИЕВ КОМПЛЕКС НА ФОСФОРСЪДЪРЖАЩИ ЕТИЛЕНДИАМИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СРЕДСТВА, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕ

(57) Изобретението се отнася до калциевия комплекс на [[(4R)-4-[бис[(карбокси.капа.О)метил]амино.капа.Н]-6,9-бис [(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.№6,.капа.№9,.капа.011]1-оксидато(6)]-хексхидроген (MS-325) и негови соли, до фармацевтични средства, които съдържат тези комплекси, до получаването на средства за намаляване на предизвикани от тежки метали ефекти, както и до методи за получаването им.

14 претенции, 4 фигури

BG 65280 B1

(54) КАЛЦИЕВ КОМПЛЕКС НА ФОСФОРСЪДЪРЖАЩИ ЕТИЛЕНДИАМИНОВИ ПРОИЗВОДНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНИ СРЕДСТВА, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ И ИЗПОЛЗВАНЕ

Област на техниката

Изобретението се отнася до калциевия комплекс на [[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.О)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-хексахидроген, негови соли, фармацевтични средства, които съдържат тези комплекси, за получаването на средства за намаляване на причинени от тежки метали ефекти, както и до методи за получаването им.

В медицината комплексните съединения се използват по-специално за лечение на отравяния с тежки метали, патологично пресищане с желязо, както, и за производство на фармацевтични средства за изобразителната диагностика.

Предпоставящо ниво на техниката

EP 71564 описва меглуминовата сол на гадолиниевия(III) комплекс на диетилентриаминпентаоцетната киселина (DTPA) като контрастна среда за ЯМР томография. Препарат, който съдържа този комплекс, е одобрен по целия свят като първата ЯМР контрастна среда под наименованието Magnevist®. Тази контрастна среда се диспергира екстрацелуларно след венозно приложение и се елиминира бъбречно чрез гломеруларно секретирание. Пасаж на незасегнати клетъчни мембрани фактически не се наблюдава.

Magnevist® е особено подходящ за визуализиране на патологични области (например възпаления, тумори).

DTPA- или Са-DTPA съдържащи съединения освен това се използват клинично в случаи на отравяния с метали.

Поради това съществува необходимост от средства, които да намалят предизвикани от тежки метали ефекти.

Предмет на изобретението е създаването на такива съединения и средства, както и метод за получаването им.

WO 1996/023526 описва използването на гадолинато(3-),[[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.

О)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-трихидроген, също означена като Gd-MS-325, като средство в кръвния поток. Gd-MS-325 се отличава с това, че се свързва към човешкия серумен албумин (HSA) и така се задържа във вътрешносъдовото пространство. Получаването на Gd-MS-325 формулировки е също описано в WO 1996/023526. Така в пример 10 е описано получаването на 200 mmol разтвор на Gd-MS-325 (меглуминова сол) с 5 % излишък на комплексиращо средство MS-325. Прибавянето на калциеви соли към формулировката е предмет на претенция 101, без да е специално описано в текста и в примерите.

WO 1996/023426 описва получаването на Gd-MS-325 формулировка с 5% излишък от комплексиращо средство MS-325 (пример 10). Опитът да се получи Са-MS-325 комплекси в тази формулировка е неуспешен (виж тестове I-III).

Направен е опит да се комплексира 5 % -ното в излишък комплексиращо средство с Са-хидроксид или Са-карбонат *in situ*. В този случай се появява помътняване, особено при по-големи партиди (1-10 l). AAS (атомен абсорбционен спектрометричен) анализ на това мътно вещество показва, че в този случай то е Gd-съдържаща съставка. (През време на комплексиращия процес MS-325 вероятно образува кинетично предпочитан междинен продукт, което поради по-лошата му разтворимост предизвиква помътняването. Те са вероятно Са комплекси на фосфатен естер, фактът, че е кинетично получен междинен продукт, се потвърждава от това, че ако този мътен разтвор се кипи в продължение на 48 h, утайката се разтваря и се получава бистър разтвор. В допълнение, при използване на ВЕТХ, вече се наблюдава частично разграждане. Поради мътноста, която трябва да се отфилтрува, чийто интензитет частично зависи от това колко бързо калцият е прибавен към разтвора, не се получава възпроизводимо съдържание на Са-MS-325 и Gd-MS-325 във формулировката. Поради това, този метод е неприемлив за галеничното производство на фармацевтични препаративни форми.

Предмет на изобретението е също така да се направи достъпна формулировка на Gd-MS-

325, която да отговаря на галеничните изисквания, т.е. да не е мътна. Тази цел е постигната с настоящето изобретение.

Техническа същност на изобретението

Намерено бе, че горепоставената цел се постига чрез разделено получаване на Ca комплекс на MS-325 лиганда, по същество свободен от MS-325 хелати на метали, използвани в диагностичното изобразяване, например парамагнитни метали и тези подходящи за рентгеново и ултразвуково изобразяване, т.е. с атомни номера 21 - 29, 42, 44, 57 - 83 и на радиоактивни метали, например Tc, Re, Co, Cu, Au, Ag, Pb, Bi, In, Ga или най-общо за ултравиолетово /видимо/ инфрачервено изобразяване, всички метални хелати (общо названи "изобразяващи метали"), (виж WO 1996/023526). След това има последващо прибавяне към примерно Gd-MS-325 разтвора. Това е показано, например, в примери 14-29, където във всеки случай получените разтвори са бистър, а не мътен.

Получените по този начин формулировки показват също постоянни и възпроизводими аналитични резултати в случай на големи партиди. В допълнение, те имат по-добра съвместимост, по-пълно екскретиране на метала и по-добри сърдечносъдови системни свойства от оригиналната Gd-MS-325 формулировка.

Поради това изобретението се отнася до калциевия комплекс на $[[[(4R)-4-[\text{бис}[(\text{карбокси-капа.О})\text{метил}]\text{амино-капа.Н}]-6,9\text{-бис}[(\text{карбокси.капа.О})\text{метил}]-1-[(4,4\text{-дифенилциклохексил)окси}]-1\text{-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.Н6, капа.Н9, капа.О11}]\text{оксидато}(6)]\text{-хексахидроген}$, до получаването му и солите на тези комплекси с физиологично съвместими неорганични и/или органични катиони, например натрий, калций, калий, меглумин, етаноламин, диетаноламин, морфолин, глюкамин, диметилглюкамин, лизин, аргинин и/или орнитин и така се получават и галеничните формулировки с Gd-MS-325.

Изобретението се отнася освен това и до използването на Ca-MS-325 и неговите соли за получаването на фармацевтични средства, поспециално като противоотрова срещу отравяния с тежки метали.

Получаване на съединения съгласно изобретението

Комплексиращото средство се превръща в калциев комплекс (Ca-MS-325) чрез взаимодействие с разтвор на калциев хидроксид, калциев оксид, калциев карбонат или калциев бикарбонат. След това, при желание, съществуващите кисели водородни атоми на киселинните групи се заместват с катиони на неорганични и/или органични бази или аминокиселини.

В този случай неутрализацията настъпва с помощта на неорганични бази (например хидроксида, карбонати или бикарбонати) например на натрий, калий, литий или калций и/или органични бази като първични, вторични или третични амини, примерно етаноламин, глюкамин, N-метил- и N,N-диметилглюкамин, както и алкални аминокиселини, например лизин, аргинин и орнитин.

Тъй като Ca комплекс съдържа четири свободни киселинни групи, може да е препоръчително да се получат неутрални смесени соли, които съдържат както неорганични, така и органични катиони като противойони.

Това може да се получи, например, при взаимодействие на Ca-MS-325 във воден разтвор с оксид или сол на желан метал и евентуално количеството неорганична или органична база, което се изисква за неутрализацията, образуваната комплексна сол се изолира и евентуално пречиства. Последователността на прибавяне на база може да бъде произволна.

Получаването на Gd-MS-325 формулировките съгласно изобретението се осъществява от калциевите комплексни съединения, съгласно изобретението, заедно с Gd-MS-325 - евентуално чрез прибавяне на добавки, използвани обичайно в галеничната практика, разтворени във водна среда, и след това евентуално стерилизиране на разтвора. Може да е предимство той да се получи от калциевите комплексни съединения, съгласно изобретението, които взаимодействат със свободното комплексиращо средство MS-325 и стехиометрично количество гадолинов оксид или сол както и количеството неорганична или органична база във водна среда, която се изисква за неутрализирането на гадолиновия комплекс. Подходящи добавки са примерно физиологично безвредни буфери (например трометамин), електролити (например натриев хлорид) както и антиоксиданти (например аскорбинова киселина).

Фармацевтичните средства, съгласно изобретението, съдържат 1 micromol/l - 1 mol/l

от Gd комплексна сол, за предпочитане 0.5 mmol/1-500 mmol/l и 0.05 - 15 mol%, за предпочитане 0.5 - 5 mol% Ca-MS-325 и обикновено се дозира в количества от 0.005 - 2 mmol/kg телесно тегло, за предпочитане от 50 до 500 micromol/kg.

Следващите примери имат за цел по-подробно да пояснят предмета на изобретението.

Примери за изпълнение на изобретението

Опит за *in situ* получаване на Gd-MS-325 с 5 mol% Ca-MS-325

I

Получаване на една *in situ* формулировка на гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминава сол (200 mmol) с 5 % Ca-MS-325 излишък комплексиращо средство.

181.25 g (0.5 mol) гадолинов оксид, 815.35 g (1.05 mol/95 % съдържание (по тегло) MS-325 (лиганд) и 683.25 g (3.5 mol) N-метилглюкамин се прибавят към 3500 ml дейонизирана вода и след това се прибавя 3.70 g (50 mmol) калциев хидроксид. Бърка се 6 h при 95°C. Образува се мътен разтвор. След охлаждане разтворът се долива с дейонизирана вода до обем 5000 ml и след това се филтрува, за да се освободи от мътното вещество (2 micromol филтър).

Мътната утайка се суши във вакуум (60°C) (добив 2.86 g) и се разтваря в азотна киселина/водороден прекис (микровълнов) за AAS анализ (атомна абсорбционна спектрометрия). Намерено е съдържание на Gd 8.1 % (по отношение на твърдото вещество).

II

Получаване на една *in situ* формулировка на гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминава сол (200 mmol) с 5 % Ca-MS-325 излишък комплексиращо средство

181.25 g (0.5 mol) гадолинов оксид, 815.35 g (1.05 mol/95 % съдържание (по тегло) MS-325 (лиганд) и 683.25 g (3.5 mol) N-метилглюкамин се прибавят към 3500 ml дейонизирана вода и след това се прибавя 5.00 g (50 mmol) калциев карбонат. Бърка се 6 h при 95°C. Образува се мътен, опалисциращ разтвор. След охлаждане разтворът се долива с дейонизирана вода до обем 5000 ml и след това се филтрува за да се освободи от мътното вещество (2 micromol филтър).

Мътната утайка, която се отфилтрува, се суши във вакуум (60°C) (добив 3.14 g). За AAS анализ се разтваря в азотна киселина/водороден

прекис (микровълнов). Намерено е съдържание на Gd 9.6 % (по отношение на твърдото вещество).

III

Получаване на една *in situ* формулировка на гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминава сол (200 mmol) с 5 % Ca-MS-325 излишък комплексиращо средство

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 81.54 g (105 mmol/около 95 % съдържание (по тегло) MS-325 (лиганд) и 68.3 g (350 mmol) N-метилглюкамин се прибавят към 350 ml дейонизирана вода и след това се прибавя 0.37 g (5 mmol) калциев хидроксид. Кипи се 48 h (в този случай първоначално мътният безцветен разтвор бавно се избистря и се оцветява светложълто), оставя се да се охлади и се долива с дейонизирана вода до обем 500 ml. Светложълтият разтвор се филтрува и анализира чрез ВЕТХ. Съдържанието на Gd-MS-325 се определя със 100 % метод (външен стандарт: ВЕТХ-пречистен Gd-MS-325). Получава се 96.3 % съдържание. Ниското съдържание и жълтото оцветяване показват разграждане.

За сравнение: съдържание след ВЕТХ/95°C (9 h): 98.9 %

Примери съгласно изобретението

Пример 1. Калциев (4-),[[[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.О)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-тетранатрий

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 0.954 g (12.88 mmol) калциев хидроксид и 1.546 g (38.64 mmol) натриев хидроксид се разтварят в 2000 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Оставя се да се охлади и се прибавят нови 0.515 g (12.88 mmol) натриев хидроксид. Филтрува се през филтър 2 micromol и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 12.40 g (количествен) със съдържание на вода: 10.3 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 45.89; Н 4.43; N 4.87; Са 4.64; Na 10.65; P 3.59;

Намерено: С 46.01; Н 4.52; N 4.99; Са 4.53;
Na 10.77; P 3.70;

Пример 2. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксида(6)]-калций, динатрий

10.0 g (12.88 mmol/95%-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 2.578 g (25.76 mmol) калциев карбонат и 0.515 g (12.88 mmol) натриев хидроксид се разтварят в 2000 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади и се прибавят нови 0.515 g (12.88 mmol) натриев хидроксид, филтрува се през филтър 2 microp и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 12.25 g (количествен) със съдържание на вода: 9.8 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 46.21; Н 4.47; N 4.90; Са 9.34; Na 5.36; P 3.61;

Намерено: С 46.32; Н 4.55; N 5.00; Са 9.22; Na 5.45; P 3.73;

Пример 3. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксида(6)]-дикалций

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 3.867 g (38.64 mmol) калциев карбонат се разтварят в 2000 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади, филтрува се през филтър 2 microp и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 11.91 g (количествен) със съдържание на вода: 7.9 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 46.53; Н 4.50; N 4.93; Са 14.11; P 3.64;

Намерено: С 46.41; Н 4.61; N 5.02; Са 14.22; P 3.75;

Пример 4. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксида(6)]-тетрамеглумин

10.0 g (12.88 mmol/95%-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 1.288 g (12.88 mmol) калциев карбонат и 8.80 g (45.08 mmol) меглумин се разтварят в 2000 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади и се прибавя ново количество от 1.257 g (6.44 mmol) меглумин, филтрува се през филтър 2 microp и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 22.27 g (количествен) със съдържание на вода: 10.0 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 47.07; Н 7.12; N 6.30; Са 2.57; P 1.99;

Намерено: С 47.20; Н 7.21; N 6.43; Са 2.69; P 2.10.

Пример 5. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксида(6)]-калций, димеглумин

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 1.91 g (25.76 mmol) калциев хидроксид и 3.77 g (19.32 mmol) меглумин се разтварят в 200 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади и се прибавя ново количество от 1.257 g (6.44 mmol) меглумин, филтрува се през филтър 2 microp и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 17.06 g (количествен) със съдържание на вода: 9.1 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 46.88; Н 6.19; N 5.82; Са 6.66; P 2.57;

Намерено: С 47.01; Н 6.29; N 5.93; Са 6.58; P 2.69.

Пример 6. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис-
[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-
бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенил-
циклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-ди-
аза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-ка-
па.Н6, капа.Н9, капа.О11]1-оксидато(6)]-калций,
дихидроген

10.0 g (12.88 mmol) 95 %-но съдържание
(тегловно) от MS-325 лиганд, 1.91 g (25.76 mmol)
калциев хидроксид се разтварят в 200 ml дейо-
низирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава
се да се охлади, филтрува се през филтър 2 micron
и съединението от заглавието се изолира от фил-
тратата чрез сушене чрез замразяване като безц-
ветен аморфен прах.

Добив: 11.30 g (количествен) със съдър-
жание на вода: 7.3 %

Елементарен анализ (по отношение на без-
водното вещество):

Изчислено: С 51.09; Н 5.46; N 5.42; 20
Са 5.17; Р 3.99;

Намерено: С 51.21; Н 5.55; N 5.53; Са 5.08;
Р 4.10.

Пример 7. Калциев (4-), [[(4R)-4-
[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-
6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифе-
нилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-
диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-
капа.Н6, капа.Н9, капа.О11]1-оксидато(6)]-тет-
рахидроген

10.0 g (12.88 mmol) MS-325 и 0.954 g
(12.88 mmol) калциев хидроксид се разтварят в
100 ml дейонизирана вода и се прибавя 1.55 g
(38.64 mmol) натриев хидроксид. Нагрява се 5 h
при 80°C. Остава се да се охлади до 10°C, рН се
наглася на 2.5 с 10%-на водна хлороводородна
киселина. След това се прибавят 200 ml изопро-
панол и се охлажда до 0°C. Утаява се за 3 h при
0°C, филтрува се от получената утайка. Отфилтру-
ваната утайка се промива два пъти с 50 ml ета-
нол и два пъти със 100 ml диетилов етер и се
суши под вакуум.

Добив: 8.76 g (87 % от теоретичния) като
безцветен кристален прах.

Съдържание на вода: 7.6 %

Елементарен анализ (по отношение на без-
водното вещество):

Изчислено: С 51.09; Н 5.46; N 5.42;
Са 5.17; Р 3.99;

Намерено: С 50.87; Н 5.64; N 5.28; Са 5.01; 50

Р 3.72.

Пример 8. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис-
[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-
бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенил-
циклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-ди-
аза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-
капа.Н6, капа.Н9, капа.О11]1-оксидато(6)]-
динатрий, дихидроген

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание
(тегловно)) от MS-325 лиганд, 1.288 g (12.88 mmol)
калциев карбонат и 1.03 g (25.76 mmol) натри-
ев хидроксид се разтварят в 200 ml дейонизи-
рана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се
да се охлади, филтрува се през филтър 2 micron
и съединението от заглавието се изолира от фил-
тратата чрез сушене чрез замразяване като безц-
ветен аморфен прах.

Добив: 11.70 g (количествен) със съдър-
жание на вода: 9.8 %

Елементарен анализ (по отношение на без-
водното вещество):

Изчислено: С 48.35; Н 4.92; N 5.13;
Са 4.89; Na 5.61; Р 3.78;

Намерено: С 48.49; Н 5.01; N 5.24; Са 5.09;
Na 5.50; Р 3.90.

Пример 9. Калциев (4-), [[(4R)-4-
[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-
6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифе-
нилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-
диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-ка-
па.Н6, капа.Н9, капа.О11]1-оксидато(6)]-
тринатрий, монохидроген

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание
(тегловно)) от MS-325 лиганд, 0.954 g (12.88 mmol)
калциев хидроксид и 1.546 g (38.64 mmol) нат-
риев хидроксид се разтварят в 200 ml дейони-
зирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се
да се охлади, филтрува се през филтър 2 micron
и съединението от заглавието се изолира от фил-
тратата чрез сушене чрез замразяване като безц-
ветен аморфен прах.

Добив: 12.14 g (количествен) със съдър-
жание на вода: 10.7 %

Елементарен анализ (по отношение на без-
водното вещество):

Изчислено: С 47.09; Н 4.67; N 4.99;
Са 4.76; Na 8.19; Р 3.68;

Намерено: С 47.22; Н 4.78; N 5.12; Са 4.70;
Na 8.27; Р 3.80.

Пример 10. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис-

[(карбокси-.капа.О)метил]амино-.капа.Н-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-дизаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.Н6,.капа.Н9,.капа.О11]1-оксида(6)]-димеглумин, дихидроген

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 0.954 g (12.88 mmol) калциев хидроксид и 5.03 g (25.76 mmol) меглумин се разтварят в 200 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади, филтрува се през филтър 2 microp и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 17.22 g (количествен) със съдържание на вода: 12.8 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 48.41; Н 6.57; N 6.01; Са 3.44; Р 2.66;

Намерено: С 48.28; Н 6.69; N 6.12; Са 3.52; Р 2.77.

Пример 11. Калциев (4-),[[[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.О)метил]амино-.капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-дизаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.Н6,.капа.Н9,.капа.О11]1-оксида(6)]-тримеглумин, монохидроген

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 1.288 g (12.88 mmol) калциев карбонат и 7.54 g (38.64 mmol) меглумин се разтварят в 200 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади, филтрува се през филтър 2 microp и съединението от заглавието се изолира от филтратата чрез сушене чрез замразяване като безцветен аморфен прах.

Добив: 19.70 g (количествен) със съдържание на вода: 11.0 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество):

Изчислено: С 47.64; Н 6.89; N 6.17; Са 2.94; Р 2.28;

Намерено: С 47.80; Н 6.97; N 6.28; Са 3.00; Р 2.40.

Пример 12. Калциев (4-),[[[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.О)метил]амино-.капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенил-

циклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-дизаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.Н6,.капа.Н9,.капа.О11]1-оксида(6)]-натрий 3.5, водороден 0.5

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 1.288 g (12.88 mmol) калциев карбонат и 1.546 g (38.64 mmol) натриев хидроксид се разтварят в 200 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади и рН се наглася на 7.4 чрез прибавяне на 6%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. Филтрува се и съединението от заглавието се изолира чрез сушене чрез замразяване.

Добив: 12.01 g (количествен) със съдържание на вода: 8.6 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество, изчислено като 3.5 натриева сол):

Изчислено: С 46.68; Н 4.55; N 4.93; Са 4.70; Na 9.44; Р 3.63;

Намерено: С 46.61; Н 4.43; N 5.02; Са 4.81; Na 9.51; Р 3.71.

Пример 13. Калциев (4-),[[[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.О)метил]амино-.капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-дизаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.Н6,.капа.Н9,.капа.О11]1-оксида(6)]-меглумин 3.5, водороден 0.5

10.0 g (12.88 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) от MS-325 лиганд, 1.288 g (12.88 mmol) калциев карбонат и 7.54 g (38.64 mmol) меглумин се разтварят в 200 ml дейонизирана вода и се бъркат 5 h при 95°C. Остава се да се охлади и рН се наглася на 7.4 чрез прибавяне на 5%-ен воден разтвор на меглумин. филтрува се и съединението от заглавието се изолира чрез замразяване.

Добив: 20.82 g (количествен) като безцветен прах със съдържание на вода: 9.7 %

Елементарен анализ (по отношение на безводното вещество, изчислено като 3.5 меглуминова сол):

Изчислено: С 47.32; Н 7.04; N 6.24; Са 2.75; Р 2.12;

Намерено: С 47.48; Н 7.15; N 6.36; Са 2.87; Р 2.17.

Пример 14. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (5 % излишък комплексира-

що средство на съединението от заглавието на пример 1)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 4.318 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 1 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 15. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 4)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 7.783 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 4 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на меглумин. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 16. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 7)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 3.879 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 7 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 17. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева

сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 8)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 4.099 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 8 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 18. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 9)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 4.209 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 9 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 19. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 12)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (действително тегло)) от MS-325, 4.26 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 12 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 20. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 13)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 7.297 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 13 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при pH 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и pH се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на меглумин. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l pH 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 microp и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 21. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 10)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 5.83 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 10 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при pH 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и pH се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на меглумин. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l pH 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 microp и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 22. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 1)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 1.08 g (1.25 mmol) от съединението от заглавието на пример 1 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при pH 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и pH се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l pH 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 microp

и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 23. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (2.5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 1)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 2.16 g (2.50 mmol) от съединението от заглавието на пример 1 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при pH 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и pH се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l pH 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 microp и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 24. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (1.25 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 4)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 1.946 g (1.25 mmol) от съединението от заглавието на пример 4 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при pH 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и pH се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на меглумин. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l pH 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 microp и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 25. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (2.5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 4)

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol/95 %-но съдържание (тегловно)) MS-325, 3.891 g (2.5 mmol) от съединението от заглавието на пример 4 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при pH 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура и pH се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на меглумин. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l pH 7.4) до общ обем 500 ml, фил-

трува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 26. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 1)

Алтернативен метод

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol /95 %-но съдържание (действително тегло)) от MS-325 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура, прибавя се 4.318 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 1 и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 27. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (5 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 4)

Алтернативен метод

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol /95 %-но съдържание (действително тегло)) от MS-325 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура, прибавя се 7.783 g (5.0 mmol) от съединението от заглавието на пример 4 и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 28. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като натриева сол (200 mmol) (2.50 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 1)

Алтернативен метод

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol /95 %-но съдържание (действително тегло)) от MS-325 и 11.2 g (280 mmol) натриев хидроксид се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при

95°C. Остава се да се охлади до стайна температура, прибавя се 2.16 g (2.50 mmol) от съединението от заглавието на пример 1 и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 29. Получаване на формулировка от гадолинов комплекс на MS-325 като меглуминова сол (200 mmol) (2.50 % излишък комплексиращо средство на съединението от заглавието на пример 4)

Алтернативен метод

18.12 g (50 mmol) гадолинов оксид, 77.65 (100 mmol /95 %-но съдържание (действително тегло)) от MS-325 и 54.66 g (280 mmol) меглумин се бъркат в 350 ml трис-НСI буфер (10 mmol/l) при рН 7.4 в продължение на 6 h при 95°C. Остава се да се охлади до стайна температура, прибавя се 3.891 g (2.50 mmol) от съединението от заглавието на пример 4 и рН се наглася на 7.4 с 20%-ен воден разтвор на натриев хидроксид. След това се долива с трис-НСI буфер (10 mmol/l рН 7.4) до общ обем 500 ml, филтрува се през филтър 2 micron и филтратът се отдекантира във флакони.

Пример 30. ¹H и ³¹P ЯМР спектри на съединенията от примери 1 и 2

Всички измервания се провеждат на AMX 400 ЯМР-спектрометър (400 Mhz, Bruker).

¹H химическите отмествания са дадени в делта (ppm) по отношение на разтворителя (D₂O делта = 4.8 ppm).

³¹P химическите отмествания са дадени в делта (ppm) по отношение на външен стандарт H₃PO₄ (85 %, делта = 0 ppm).

Съединенията от заглавията на примери 1 и 2 се разтварят в D₂O и спектрите се получават при стайна температура.

Резултати:

Съединението от заглавието на пример 1
¹H 1.4 - 1.7 (m, 2H), 1.8 - 2.1 (m, 3H), 2.15 - 2.25 (m, 2H), 2.32 (t, 12 Hz, 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);

Съединението от заглавието на пример 2
¹H 1.20- 1.45 (широк, 2H), 1.5 - 1.7

(широк, 2H), 1.75 - 2.05 (m, 3H), 2.1 - 2.5 (m, 6H), 2.65 - 3.20 (m, 8H), 3.24 (d, 16 Hz, 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, 6Hz).

Патентни претенции

1. Калциев комплекс на [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-хексахидроген (MS-325) или негова сол с физиологично съвместим катион, във всеки случай практически свободен от Gd-MS-325.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че най-малко един от физиологично съвместимите катиони е натрий, калций, калий, меглумин, етаноламин, диетаноламин, морфолин, глюкамин, диметилглюкамин, лизин, аргинин или орнитин.

3. Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-тетранатрий

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-калций, динарий

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-дикалций

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-тетрамеглумин

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)ок-

си]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-калций, димеглумин

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-калций, дихидроген

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-тетрахидроген

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-динарий, дихидроген

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-тринатрий, монохидроген

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-димеглумин, дихидроген

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-тримеглумин, монохидроген

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-капа.№6, капа.№9, капа.О11]1-оксидато(6)]-натрий-3.5, хидроген 0.5

Калциев (4-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-капа.О)метил]амино-капа.Н]-6,9-бис[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаунде-

кан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-меплумин 3.5, водороден 0.5 във всеки случай практически свободен от Gd-MS-325.

4. Фармацевтично средство, характеризиращо се с това, че включва най-малко едно физиологично съвместимо съединение, съгласно претенции от 1 до 3, евентуално с добавки, обичайно използвани в галениката.

5. Метод за получаване на галенична формулировка на Gd-MS-325, характеризиращ се с това, че гадолин оксид, [[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.O)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.O)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-хексахидроген, физиологично съвместим буфер и неорганична база взаимодействат с калциев комплекс, съгласно претенция 1.

6. Метод за получаване на галенична формулировка на Gd-MS-325, характеризиращ се с това, че гадолин оксид, [[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.O)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.O)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-хексахидроген, физиологично съвместим буфер и органична база взаимодействат с калциев комплекс, съгласно претенция 1.

7. Метод за получаване на галенична формулировка на Gd-MS-325, характеризиращ се с това, че гадолин оксид и сол на [[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.O)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.O)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-хексахидроген трис буфер и натриев оксид взаимодействат до гадолинов(3-), [[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.O)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис-

[(карбокси.капа.O)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)] и след това се смесва с калциев комплекс съгласно претенция 1.

8. Фармацевтично средство, характеризиращо се с това, че включва Gd-MS-325 и количество от отделно образуван калциев комплекс, съгласно претенция 1, който е 0.05 - 15 mol% по отношение на количеството Gd-MS-325 при условие, че фармацевтичното средство е разтвор, който е бистър.

9. Фармацевтично средство съгласно претенция 8, характеризиращо се с това, че количеството от калциев комплекс е 0.5-5 mol % по отношение на количеството Gd-MS-325.

10. Фармацевтично средство съгласно претенция 8, характеризиращо се с това, че разтворът е 200 mmol в Gd-MS-325.

11. Използване на най-малко едно физиологично съвместимо съединение съгласно претенция 1 за получаване на средства за намаляване ефектите, причинени от тежки метали.

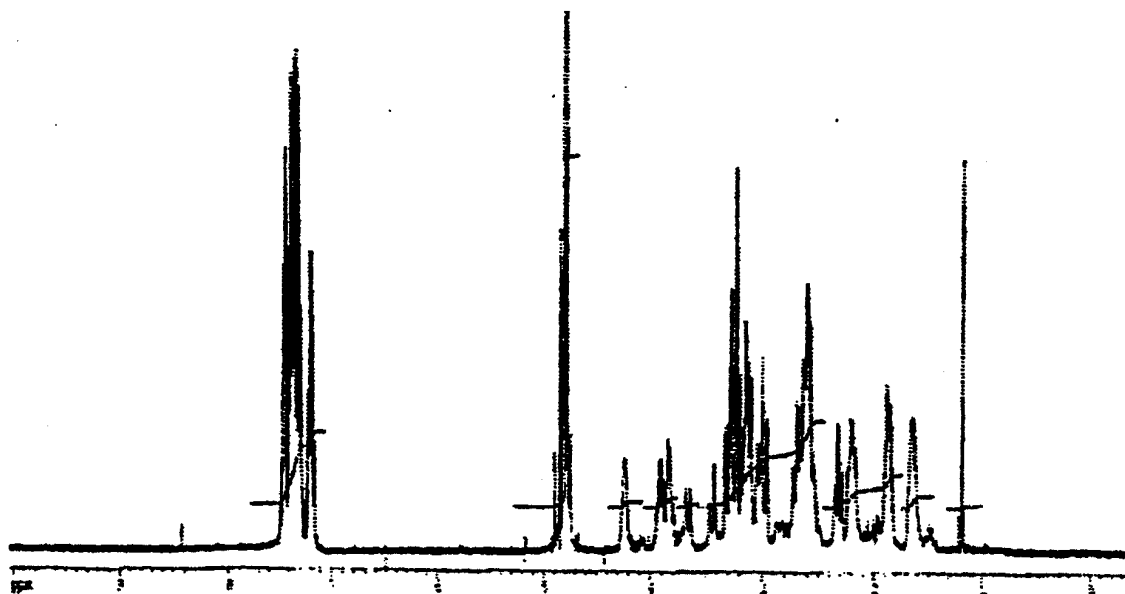
12. Използване на най-малко едно физиологично съвместимо съединение съгласно претенция 1 за получаване на средства за ЯМР диагностика и/или диагностична радиология.

13. Използване на фармацевтично средство съгласно претенция 8 за подобряване на магнитното резонансно изобразяване при пациент.

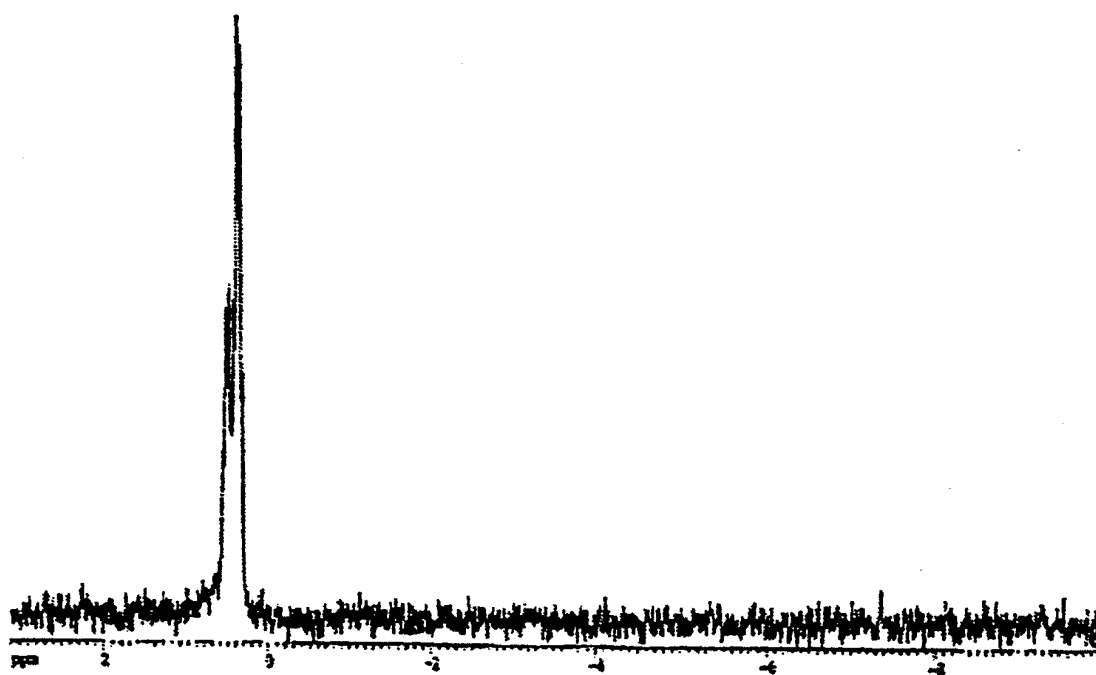
14. Калциев комплекс на [[(4R)-4-[бис[(карбокси-.капа.O)метил]амино-.капа.N]-6,9-бис[(карбокси.капа.O)метил]-1-[(4,4-дифенилциклохексил)окси]-1-хидрокси-2-окса-6,9-диаза-1-фосфаундекан-11-илова киселина-.капа.N6,.капа.N9,.капа.O11]1-оксидато(6)]-хексахидроген MS-325 или негова сол с физиологично съвместим катион, във всеки случай практически свободен от хелати на изобразяващи метали и MS-325.

Приложение: 4 фигури

65280

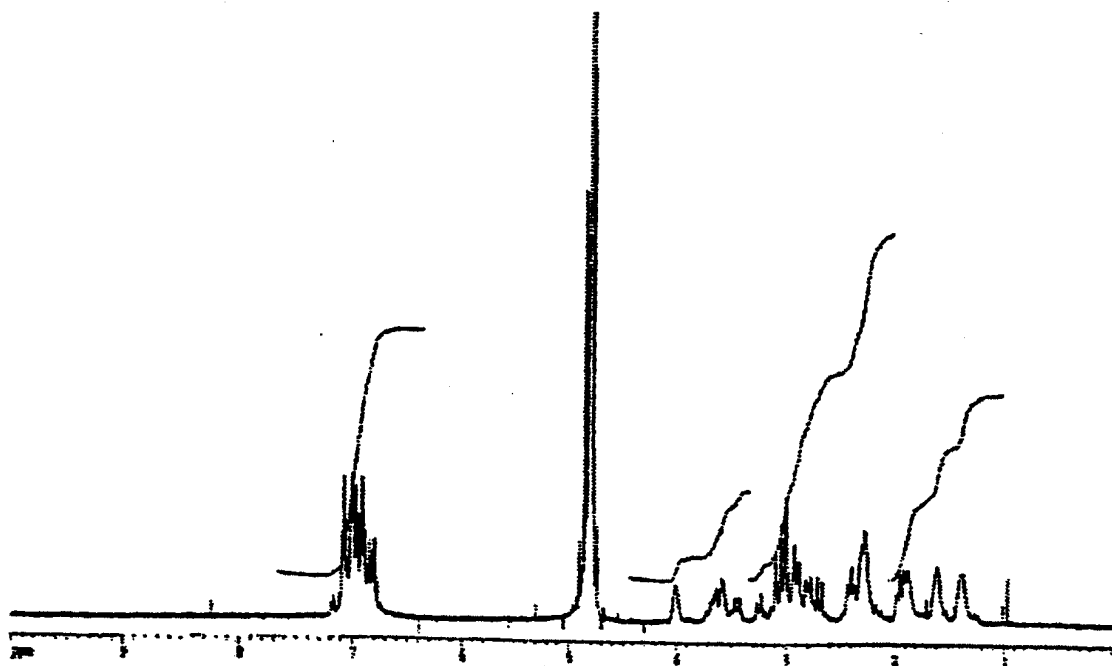


Фиг. 1: ^1H ЯМР на съединението от пример 1

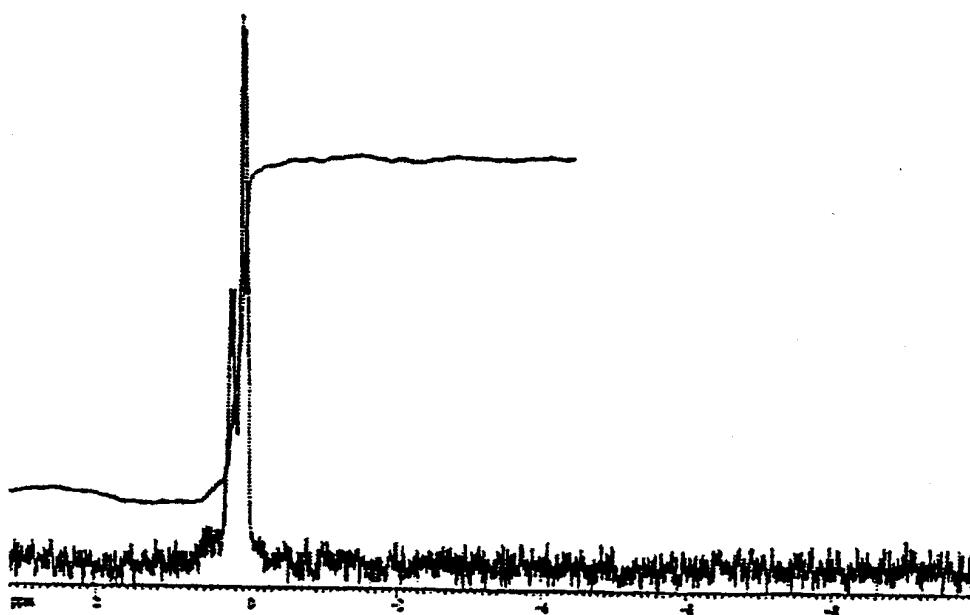


Фиг. 2: ^{31}P ЯМР на съединението от пример 1

65280



Фиг. 3: ^1H ЯМР на съединението от пример 2



Фиг. 4: ^{31}P ЯМР на съединението от пример 2

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р.Курукафова

Редактор: Е.Синкова

Пор. № 63776

Тираж: 40 СР