



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **169103**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ A 61 K 49/00, A 61 K 49/02, A 61 K 49/04

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr 840223
(22) Inng. dag 20.01.84
(24) Løpedag 20.01.84
(41) Alm. tilgj. 23.07.84
(44) Utlegningsdag 03.02.84
(62)

(86) Int. inng. dag og søknadsnummer

(85) Videreføringsdag
(30) Prioritet 21.01.83, DE, 3302410

(71/73) Søker/Innehaver Schering Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 170-178, D-1000 Berlin 65, DE
(72) Oppfinner(e) Heinz Gries, Berlin, DE
Douwe Rosenberg, Berlin, DE
Hanns-Joachim Weinmann, Berlin, DE
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Oslo

(54) Benevnelse **Kontrastmidler for anvendelse ved NMR-, røntgen- eller ultralyddiagnostikk, samt komplekssalter for anvendelse i slike kontrastmidler**

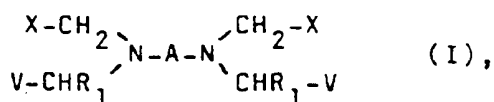
(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 822546 (dok. 4b + 4d),
Britisk (GB) patentsøknad, publ. nr. 2060623, 2001969, Britisk (GB)
patent nr. 1598610, Fransk (FR) off. skrift nr. 2322586, C.A. 91:
133246k, 1979, C.A. 93: 81186k, 1980, C.A. 96: 115204u, 1982.

(57) Sammendrag Oppfinnelsen angår et diagnostisk middel
inneholdende minst ett fysiologisk godtagbart
komplekssalt av anionet av en kompleksdannende syre
og ett eller flere sentralioner av et element med
ordenstall 21 til 29, 42, 44 eller 57 til 83, og
eventuelt ett eller flere fysiologisk ubetenkelige
kationer av en uorganisk og/eller organisk base
eller aminosyre eventuelt med de i galenikken van-
lige tilsetninger, oppløst eller suspendert i van-
dig medium.

Oppfinnelsen angår kontrastmidler for anvendelse ved NMR-, røntgen- eller ultralyddiagnostikk, samt komplekssalter for anvendelse i slike kontrastmidler.

Komplekser, hhv. deres salter, har lenge vært brukt i medisinen, således f.eks. som hjelpemiddel for administrasjon av dårlig oppløselige ioner (f.eks. jern) og som motgifter (til dette foretrekkes calcium- eller zink-komplekser) til motvirkning av ved etuhell inkorporerte tungmetaller eller deres radioaktive isotoper. Man har nu funnet at fysiologisk godtagbare komplekssalter av anionet av en kompleksdannende syre og ett eller flere sentralioner av et element med ordens-
tall 21 til 29, 42, 44 eller 57 til 83, og eventuelt et fysiologisk ufarlig kation av en uorganisk eller organisk base eller aminosyre, overraskende er fremragende egnet til fremstilling av kontrastmidler for anvendelse i NMR-, røntgen- eller ultralyddiagnostikk.

Foreliggende oppfinnelse vedrører således kontrastmidler for anvendelse ved NMR-, røntgen- eller ultralyddiagnostikk, som er kjennetegnet ved at de pr. liter inneholder 1 μ mol - 1 mol av minst ett fysiologisk godtagbart kompleks-salt med den generelle formel I eller II



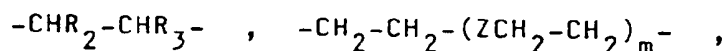
eller

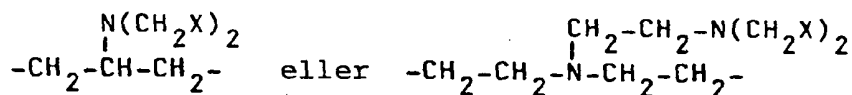


hvor

X er gruppene $-\text{COOY}$, $-\text{PO}_3\text{HY}$ eller $-\text{CONHOY}$ hvor Y er et hydrogenatom, en metallionekvivalent og/eller et fysiologisk ufarlig kation av en uorganisk eller organisk base eller aminosyre,

A er en av gruppene



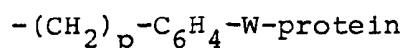


5 hvor X er som ovenfor angitt,

R_1 er hydrogen eller methyl,

R_2 og R_3 danner sammen en trimethylengruppe eller en tetramethylengruppe eller er hydrogenatomer, lavere alkylgrupper, fenylgrupper, benzylgrupper, eller R_2 er hydrogen og R_3 er en

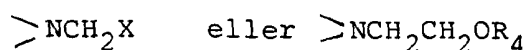
10 gruppe:



hvor p er 0 eller 1, W er $-\text{NN}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$ eller $-\text{NHCS}-$,
-protein har betydningen en proteinrest,

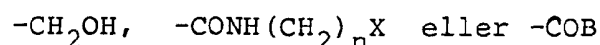
15 m er 1, 2 eller 3,

Z er et oxygenatom eller et svovelatom eller gruppen:



20 hvor X er som ovenfor angitt, og R_4 er en lavere alkylgruppe,
og hvor

V har samme betydning som X, eller er gruppene:

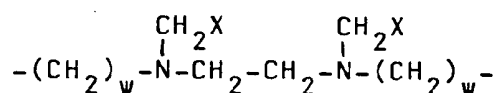


25

med X i den ovenfor angitte betydning, B i betydningen en protein- eller lipidgruppe og n i betydningen av siffrerne 1 til 12,

eller når R_1 , R_2 og R_3 er hydrogenatomer, danner begge V sammen

30 gruppen:



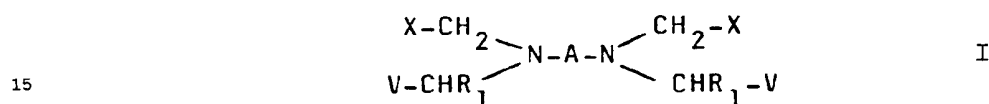
35

hvor X er som ovenfor angitt, og w er 1, 2 eller 3,

med det forbehold at minst to av substituentene Y er metall-
ionekvivalenter av et element med ordenstall 21 til 29, 42,
44 eller 57 til 83, og

med det forbehold at forbindelsene hvor A er $-\text{CHR}_2-\text{CHR}_3-$ hvor R_2 og R_3 er hydrogenatomer, eller hvor A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{ZCH}_2-\text{CH}_2)_m-$ hvor m er 1 og Z er $\text{>NCH}_2\text{X}$, samt hvor
 5 R_1 er hydrogen, X er $-\text{PO}_3\text{HY}$, V er X og Y er en metallion-ekvivalent av et element med ordenstall 72 eller 73, ikke skal omfattes av den generelle formel I, eventuelt med de i galenisk farmäsi vanlige tilsetninger, oppløst eller suspendert i vandig medium.

10 Videre vedrører oppfinnelsen komplekssalter for anvendelse i kontrastmidler, som er kjennetegnet ved at de har den generelle formel I:



hvor X, A, V og R_1 er som angitt i krav 1, med det forbehold at det inneholder 3 til 12 substituenten Y, hvorav minst to
 20 er en metallionekvivalent av et element med ordenstall 21 til 29, 42, 44 eller 57 til 83, og dessuten minst én av substituentene Y er et fysiologisk ufarlig kation av en organisk base eller aminosyre, idet de eventuelt gjenværende substituenten Y er hydrogenatomer eller kationer av en uorganisk
 25 base, og videre med det forbehold at når V er $-\text{COB}$, så er Z ikke et oxygenatom og A er ikke $-\text{CHR}_2-\text{CHR}_3-$, og når R_2 og R_3 sammen danner en trimethylengruppe eller er hydrogenatomer og når Z er $\text{>NCH}_2\text{X}$ hvor X er $-\text{COOY}$, så er minst én Y et
 30 fysiologisk ufarlig kation av en organisk base eller aminosyre.

De vedlagte NMR-bilder viser rottenyrer og tumorer i rottenyrer under anvendelse av henholdsvis det femte kompleks-saltet fremstilt ifølge eksempel 9 (ZK 96718) og det andre kompleks-saltet fremstilt ifølge eksempel 11 (ZK 112004). Det
 35 øverste bildet på hver side viser avbildning uten kontrastmiddel, mens det nederste på hver side viser den tilsvarende avbildning med kontrastmiddel.

Elementet med det ovennevnte ordenstall som danner sentralionet eller sentralionene i det fysiologisk godtagbare

komplekssalt, må for det tilstrebende anvendelsesformål av kontrastmiddelet ifølge oppfinnelsen, selvsagt ikke være radioaktivt.

Er det oppfinneriske middel bestemt for anvendelse i NMR-diagnostikken (se europeisk patentansøkning 71 564), må sentralionet av komplekssaltet være paramagnetisk. Dette er særlig de to- og tre-verdige ioner av elementene med ordens-tall 21 til 29, 42, 44 og 58 til 70. Egnede ioner er eksempelvis krom(III)-, mangan(II)-, jern(III)-, jern(II)-, kobolt(II)-, nikkel(II)-, kobber(II)-, praseodym(III)-, neodym(III)-, samarium(III)- og ytterbium(III)-ioner. På grunn av deres sterke magnetiske moment er særlig gadolinium(III)-, terbium(III)-, dysprosium(III)-, holmium(III)- og erbium(III)-ionene egnet.

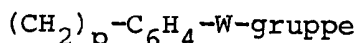
Hvis det oppfinneriske middel er bestemt for anvendelse i røntgendiagnostikk, må sentralionet være avledet av et element med høyere ordenstall for å oppnå en tilstrekkelig absorpsjon av røntgenstrålene. Det har vist seg at til dette formål er diagnostiske midler som inneholder et fysiologisk godtagbart komplekssalt med sentralioner av elementer med ordenstallene mellom 57 og 83, egnet; dette er eksempelvis lanthan(III)-ionet, de ovennevnte ioner av lanthanidrekken, gull(III)-ionet, bly(II)-ionet eller særlig vismut(III)-ionet.

Såvel midlet ifølge oppfinnelsen som er bestemt til anvendelse i NMR-diagnostikken, som også de som er bestemt for anvendelse i røntgendiagnostikken, egner seg til anvendelse i ultralyd-diagnostikken.

Som kompleksdannende syrer er slike egnet som man vanligvis anvender til kompleksdannelse av de ovennevnte sentralioner. Egnede kompleksdannende syrer er eksempelvis slike som inneholder 3 til 12, fortrinnsvis 3 til 8 metylenfosfonsyregrupper, metylencarbohydroxamsyregrupper, carboxyethylidengrupper eller særlig carboxymethylengrupper, av hvilke alltid én, to eller tre er bundet til et nitrogenatom som understøtter kompleksdannelsen. Er tre av azidgruppene bundet til et nitrogenatom, foreligger de kompleksdannende syrer som ligger til grunn for komplekssaltene ifølge formel II ovenfor. Er hver gang bare én eller

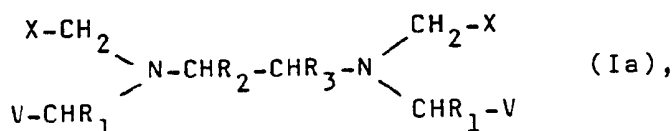
to av azidgruppene bundet til et nitrogenatom, er nitrogenet over et eventuelt substituert ethylen, eller over inntil fire, alltid ved et nitrogen-, oxygen- eller svovelatom som støtter kompleksdannelsen, adskilte ethylenenheter, bundet til et ytterligere nitrogenatom. Foretrukne kompleksdannende syrer av denne type er slike med den generelle formel I ovenfor.

De kompleksdannende syrer kan som konjugat være bundet til biomolekyler som er kjent ved at de særlig anriker seg i det organ eller den organdel som skal undersøkes. Slike biomolekyler er eksempelvis hormoner som insulin, prostaglandiner, steroidhormoner, aminosukker, peptider, proteiner eller lipider. Særlig bør fremheves konjugater med albuminer, som humanserumalbumin. De herav dannede diagnostiske midler egner seg eksempelvis til anvendelse i tumor- og infarkt-diagnostikk. For leverundersøkelser er f.eks. konjugater eller tilslutningsforbindelser med liposomer egnet, som eksempelvis anvendes som unilamellære eller multilamellære fosfatidylcholincholesterol-vesikler. Konjugatdannelsen skjer enten over en carboxylgruppe i den kompleksdannende syre eller i tilfelle av proteiner eller peptider også over en



som definert ovenfor. Ved konjugatdannelsen av de kompleksdannende syrer med proteiner, peptider eller lipider kan delvis flere syrerester bindes til det makromolekylære biomolekyl. I dette tilfelle kan hver kompleksdannende syrest bære et sentralion. Er de kompleksdannende syrer ikke bundet til et biomolekyl, har de eventuelt to sentralioner, særlig et sentralion.

Egnede kompleksalter med den generelle formel I ovenfor er eksempelvis slike med den generelle formel:

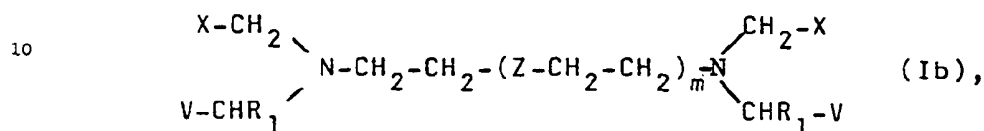


hvor X, V, R₁, R₂ og R₃ er som angitt ovenfor.

Til fremstilling av komplekssaltene med den generelle formel Ia er bl.a. følgende kompleksdannende syrer egnet:

ethylendiamintetraeddiksyre, ethylendiamintetraacethydroxam-
syre, trans-1,2-cyclohexylendiamintetraeddiksyre, DL-2,3-
butylendiamintetraeddiksyre, DL-1,2-butylendiamintetra-
eddiksyre, DL-1,2-propylendiamintetraeddiksyre, 1,2-difenyl-
ethylendiamintetraeddiksyre, ethylendinitrilotetrakis-(methan-
fosfonsyre) og N-(2-hydroxyethyl)-ethylendiamin-tri-eddiksyre.

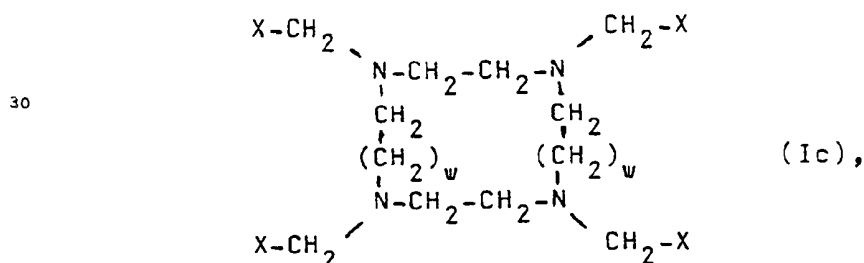
Andre egnede kompleksalter med den generelle formel
I ovenfor er eksempelvis slike med den generelle formel:



hvor X, V, Z, R₁ og m er som angitt i krav 2. Når Z er
oxygen eller svovel, foretrekkes kompleksalter hvor m er
1 eller 2.

Til fremstilling av kompleksalter med den generelle
formel Ib er bl.a. følgende kompleksdannende syrer egnet:
diethylentriaminpentaeddiksyre, triethylentetraminhexa-
eddiksyre, tetraethylenpentaminheptaeddiksyre, 13,23-dioxo-
15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapenta-
triacontandisyre, 3,9-bis-(1-carboxyethyl)-3,6,9-triaza-
undecandisyre, diethylentriaminpentakis-(metylenfosfon-
syre), 1,10-diaza-4,7-dioxadecan-1,1,10,10-tetraeddiksyre
og 1,10-diaza-4,7-dithiadecan-1,1,10,10-tetraeddiksyre.

Egnede kompleksalter med den generelle formel I
ovenfor er videre slike som har den generelle formel:



hvor X og w er som angitt ovenfor.

Til fremstilling av komplekssaltene med den generelle
formel Ic er bl.a. følgende kompleksdannende syrer egnet:
1,4,8,11-tetraazacyclotetradecantetraeddiksyre og særlig
1,4,7,10-tetrazacyclododecantetraeddiksyre.

Andre kompleksdannende syrer som er egnet ved fremstilling av komplekssaltene med den generelle formel I, er f.eks. 1,2,3-tris-[bis-(carboxymethyl)-amino]-propan og nitrilotris-(ethylenitrilo)-hexaeddiksyre. Som eksempel på en kompleksdannende syre for fremstilling av kompleksalter med den generelle formel II kan nevnes nitrilo-trieddiksyre.

Når ikke alle azid-hydrogenatomene av den kompleksdannende syre substitueres med sentralionet eller sentralionene, er det for å øke oppløseligheten av komplekssaltet hensiktsmessig å substituere de gjenværende hydrogenatomer ved fysiologisk akseptable kationer av uorganiske og/eller organiske baser eller aminosyrer. Egnede uorganiske kationer er eksempelvis lithiumionet, kaliumionet eller særlig natriumionet. Egnede kationer av organiske baser er bl.a. slike av primære, sekundære eller tertiære aminer, som f.eks. ethanolamin, diethanolamin, morfolin, glucamin, N,N-dimetylglucamin eller særlig N-metylglucamin. Egnede kationer av aminosyrer er f.eks. de av lysin, arginin eller ornithin.

De nødvendige kompleksdannende syrer for midlet ifølge oppfinnelsen er kjente, eller kan fremstilles på i og for seg kjent vis.

Således skjer eksempelvis fremstillingen av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontan-disyre ved forbedring av den av R. A. Bulman et al. i Naturwissenschaften 68, (1981), 483, foreslåtte metode: 17,85 g (= 50 mmol) 1,5-bis-(2,6-dioxomorfolino)-3-azapentan-3-eddiksyre suspenderes i 400 ml tørt dimethylformamid og etter tilsetning av 20,13 g (= 100 mmol) 11-amino-undecansyre oppvarmes i 6 timer ved 70°C. Den klare oppløsning inndampes i vakuum. Det gule oljeaktige residuum omrøres med 500 ml vann ved værelsetemperatur. Derved faller et fast, hvitt, voluminøst stoff ut som avsuges og vaskes flere ganger med vann. Det erholdte produkt blir for videre rengjøring innført i 200 ml aceton og omrørt i 30 minutter ved værelsetemperatur. Etter avsugning og tørring i vakuum ved 50°C får man 36,9 g (= 97% av det teoretiske) i form av et hvitt pulver med smeltepunkt 134-138°C.

Konjugasjonen av de kompleksdannende syrer med biomolekyler skjer likeledes ved i og for seg kjente metoder, eks-

empelvis ved omsetning av nucleofile grupper av biomolekylet, f.eks. amino-, hydroxy-, thio- eller imidazol-grupper med et aktivert derivat av den kompleksdannende syre.

Som aktiverte derivater av de kompleksdannende syrer kommer eksempelvis syreklorider, syreanhydrider, aktiverte estere, nitratene eller isothiocyantene i betraktning. Omvendt er det likeledes mulig å omsette et aktivert biomolekyl med den kompleksdannende syre.

Til konjugering med proteiner frembyr også substituenten med strukturene $-C_6H_4N_2^+$ eller $C_6H_4NHC(=O)CH_2$ halogen seg.

Fremstillingen av komplekssaltene er tildels likeledes kjent eller kan skje på i og for seg kjent vis, idet metalloxydet eller et metallsalt (eksempelvis nitratet, kloridet eller sulfatet) av et element med ordenstallene 21 til 29, 42, 44 eller 57 til 83 oppløses eller suspenderes i vann og/eller en lavere alkohol (som metanol, ethanol eller isopropanol) og tilsettes med en oppløsning eller suspensjon av den ekvivalente mengde av den kompleksdannende syre i vann og/eller en lavere alkohol, om nødvendig under oppvarming eventuelt til kokepunktet, inntil omsetningen er avsluttet. Når det dannede kompleks salt er uoppløselig i det anvendte oppløsningsmiddel, isoleres det ved avfiltrering. Er det oppløselig, kan det isoleres ved inndampning av oppløsningen til tørrhet, eksempelvis ved hjelp av sprøytetørring.

Er det i det erholdte kompleks salt fremdeles tilstede azidgrupper, er det ofte hensiktsmessig å overføre det sure kompleks salt ved hjelp av uorganiske og/eller organiske baser eller aminosyrer som danner fysiologisk ufarlige kationer, til nøytrale kompleks salter og isolere disse. I mange tilfelle er dette endog uomgjengelig da dissosiasjonen av kompleks saltet ved forskyvningen av pH-verdien til nøytralitet tilbaketrenges så langt at isoleringen av enhetlige produkter eller i det minste deres rengjøring først overhodet da er mulig.

Hensiktsmessig skjer fremstillingen ved hjelp av organiske baser eller basiske aminosyrer. Det kan imidlertid også

være fordelaktig å foreta nøytralisasjonen ved hjelp av uorganiske baser (hydroxyder, carbonater eller bicarbonater) av natrium, kalium eller lithium.

Til fremstilling av nøytralsaltene kan man eksempelvis
5 tilsette de sure komplekssalter i vandig oppløsning eller suspensjon så meget av den ønskede base at nøytralpunktet oppnåes. Den erholdte oppløsning kan derpå inndampes til tørrhet i vakuum. Ofte er det fordelaktig å utfelle de dannede nøytralsalter ved tilsetning av med vann blandbare
10 oppløsningsmidler som f.eks. lavere alkoholer (methanol, ethanol, isopropanol, etc.), lavere ketoner (aceton, etc.), polare ethere (tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, etc.) og således få de lett isolerbare og godt rensbare krystallisater. Som særlig fordelaktig har det vist seg å
15 tilsette den ønskede base allerede under kompleksdannelsen av reaksjonsblandingen og derved innspare et fremgangsmåte-skritt.

Inneholder de sure komplekssalter flere frie azid-grupper, er det ofte hensiktsmessig å fremstille nøytrale
20 blandingsalter som inneholder de såvel uorganiske som organiske fysiologisk akseptable kationer som motioner. Dette kan eksempelvis skje ved at man omsetter den kompleksdannende syre i vandig suspensjon eller oppløsning med oxydet eller saltet av elementer som gir sentralionet og halvparten av
25 den til nøytralisasjonen nødvendige mengde av en organisk base, isolerer det dannede komplekssalt, eventuelt renser det og derpå omsetter det til fullstendig nøytralisasjon med den nødvendige mengde uorganisk base. Rekkefølgen av base-tilsetningene kan også skje omvendt.

30 Fremstillingen av kontrastmiddelet ifølge oppfinnelsen skjer eventuelt på i og for seg kjent vis idet man suspenderer eller oppløser komplekssaltet eventuelt under tilsetning av de i galenisk farmasi vanlige tilsetninger suspendert i vandig medium eller oppløser og derpå steriliserer oppløs-
35 ningen eller suspensjonen. Egnede tilsetninger er eksempelvis fysiologisk akseptable puffere (som f.eks. trimethaminhydroklorid), små mengder av kompleksdannere (som f.eks.

diethylentriamin-pentaeddiksyre) eller om nødvendig elektrolytter (som f.eks. natriumklorid).

Prinsipielt er det også mulig å fremstille kontrast-
5 midlene ifølge oppfinnelsen uten å isolere komplekssaltet.
Iallfall må særlig omhu utvises ved chelatdannelsen slik at
saltene og saltoppløsningene ifølge oppfinnelsen er praktisk
talt frie for ikke-komplekسدannede toksisk virkende metall-
ioner. Dette kan eksempelvis oppnåes ved hjelp av farveindi-
10 katorer som xylenolorange ved kontrolltitreringer under frem-
stillingsprosessen. Som siste sikkerhet anvendes en rensning
av det isolerte komplekssalt.

Ønskes for den orale administrasjon eller i andre
henseender suspensjoner av komplekssaltet i vann eller fysio-
15 logisk saltoppløsning, blir litt oppløselig komplekssalt
blandet med ett eller flere i galenisk farmasi vanlige hjelpe-
stoffer og/eller tensider og/eller aromastoffer for smaks-
korrektur.

Kontrastmiddelet ifølge oppfinnelsen inneholder som
20 nevnt 1 μ mol til 1 mol pr. liter av komplekssaltet og doseres
som regel i mengder på 0,001 til 5 mmol/kg. Disse mengdene er
bestemt for oral og spesielt parenteral anvendelse.

Noen av midlene ifølge oppfinnelsen oppfyller spesi-
elt de mangfoldige forutsetninger for egnetheten som kontrast-
25 middel for kjernespinntomografi. Således er de fremragende egnet
til etter oral eller parenteral applikasjon ved forhøyelse
av signalintensiteten å forbedre det ved hjelp av kjerne-
spinntomografen erholdte bilde i sin indikasjonskraft. Videre
viser de den høye virksomhet som er nødvendig for å belaste
30 legemene med de minst mulige mengder av fremmedstoffer, og
den gode tålbarehet som er nødvendig for å opprettholde den
ikke-invasive karakter (de i J. Comput. Tomography 5,
6:543-46 (1981), i Radiology 144, 343 (1982) og i Brevet
Special de Medicament nr. 484 M(1960) angitte forbindelser er
35 eksempelvis for toksiske). Den gode vannoppløselighet av
midlene ifølge oppfinnelsen tillater fremstillingen av høy-
konsentrerte oppløsninger hvorved volumbelastningen på krets-

. løpet holdes innen godtagbare grenser og fortynningen av legemsvæske utlignes, dvs. NMR-diagnostika må være 100 til 1000 ganger bedre vannoppløselige enn for NMR-spektroskopi. Dessuten oppviser midlene ifølge oppfinnelsen ikke bare en
5 høy stabilitet in vitro, men også en overraskende høy stabilitet in vivo slik at en frigjørelse eller en utbytning av de i kompleksene ikke kovalent bundne i og for seg giftige ioner i løpet av 24 timer, under hvilke, som farmakologiske undersøkelser har vist, de nye kontrastmidler igjen full-
10 stendig utskilles, skjer bare langsomt. De eksempelvis for tumordiagnostikken anvendte konjugater med protein, bevirker allerede i så lav dosering en overraskende høy signalforsterkning at det her kan anvendes oppløsninger svarende til lavere konsentrasjoner.

15 Noen av midlene ifølge oppfinnelsen er spesielt fremragende egnet som røntgenkontrastmidler, idet det særlig må fremheves at med disse kan ingen tegn på de ved jodholdige kontrastmidler kjente anafylaksiartede reaksjoner i biokjemisk-farmakologiske undersøkelser merkes. Særlig
20 verdifulle er de på grunn av de gunstige absorpsjonsegenskaper i områder med høyere rørspenninger for digitale subtraksjonsteknikker.

Midlene ifølge oppfinnelsen er, på grunn av sine egenskaper til gunstig å påvirke ultralydhastigheten, også egnet
25 som ultralyddiagnostika.

I motsetning til den konvensjonelle røntgendiagnostikk med skyggegivende røntgenkontrastmidler er det ved NMR-diagnostikken med paramagnetiske kontrastmidler ingen lineær avhengighet av lydforsterkningen av den anvendte konsentrasjon.
30 Som kontrollundersøkelsene viser, fører en økning av den anvendte dose ikke ubetinget til en signalforsterkning, og det kan ved en høyere dose av paramagnetisk kontrastmiddel endog komme til en utslukning av signalet. Det var av denne grunn overraskende at noen patologiske prosesser først blir
35 synlige efter anvendelsen av høyere enn de i EP 71564 angitte doser (som kan utgjøre fra 0,001 mmol/kg til 5 mmol/kg) av et sterkt paramagnetisk kontrastmiddel ifølge oppfinnelsen.

Således kan det f.eks. påvises en defekt blod-hjerne-
skranke i området av en hjerneskallesabsess først etter admini-
strasjon av 0,05-2,5 mmol/kg, fortrinnsvis 0,1-0,5 mmol/kg
paramagnetiske komplekssalter som f.eks. gadolinium-diethylen-
5 triaminpentaeddiksyre, f.eks. mangan-1,2-cyclohexylendiamino-
tetraeddiksyre i form av deres godt vannoppløselige salter.
For en dose større enn 0,1 mmol/kg er oppløsninger ved
høyere konsentrasjoner inntil 1 mol/l, fortrinnsvis 0,25 til
0,75 mol/l nødvendige, da volumbelastningen bare kan ned-
10 settes på denne måte, og anvendelsen av injeksjonsoppløsningen
muliggjøres.

Særlig lavere doseringer (under 1 mg/kg) og dermed
lavere konsentrerte oppløsninger (1 µmol/l til 5 mmol/l) som
angis i EP 71564, er nødvendige for den organspesifikke NMR-
15 diagnostikk f.eks. for påvisning av tumorer og hjerte-
infarkter.

De etterfølgende utførelseseksempler tjener til videre
forklaring av oppfinnelsen.

20 Eksempel 1

Fremstilling av gadolinium-III-komplekset av nitrilo-N,N,N-
trieddiksyre, $C_6H_6GdNO_6$

25 Suspensjonen av 36,2 g (= 100 mmol) gadoliniumoxyd
(Gd_2O_3) og 38,2 g (= 200 mmol) nitrilotrieddiksyre i 1,2 l
vann blir under omrøring oppvarmet til 90°C til 100°C og om-
rørt til denne temperatur i 48 timer. Derpå frafiltreres
uoppløst materiale over aktivkull, og filtratet inndampes til
tørrhet. Det amorfe residuum pulveriseres.

30 Utbytte: 60 g; (87% av det teoretiske).

Smp.: 300°C.

Gadolinium: beregnet 45,5%, funnet 44,9%.

Jern-III-komplekset av nitrilo-N,N,N-trieddiksyren fåes
ved hjelp av jern-III-klorid, $FeCl_3$.

Eksempel 2

Fremstilling av dinatriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontan-disyre, $C_{36}H_{60}GdN_5O_{12} \cdot 2 Na$

15,2 g (= 20 mmol) 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontan-disyre suspenderes i 400 ml vann og oppvarmes til 95°C. 7,43 g (= 20 mmol) gadolinium-III-klorid-hexahydrat, oppløst i 60 ml vann, tildryppes langsomt. Reaksjonsblandingen holdes i 2 timer ved denne temperatur og tilsettes så 60 ml 1 N natronlut for å nøytralisere den dannede saltsyre.

Efter fullstendig omsetning (prøving med xylenolorange) frafiltreres det dannede bunnfall og vaskes kloridfritt med vann. Man får 17,60 g (96% av det teoretiske) av et vannuoppløselig, hvitt pulver med smp. 290-292°C.

Gadolinium-III-kompleks av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontan-disyre.

Analyse:

(Ber.) : C 47,30 H 6,84 N 7,66 Gd 17,20

(Funnet): C 47,13 H 6,83 N 7,60 Gd 17,06

14,6 g (= 16 mmol) av det således erholdte gadolinium-III-kompleks suspenderes i 200 ml vann og tilsettes dråpevis 31,4 ml 1 N natronlut. Efter 1 time får man en klar oppløsning som filtreres og inndampes i vakuum. Efter tørring i vakuum ved 80°C får man 13,2 g (87% av det teoretiske) av et godt vannoppløselig, hvitt pulver med smp. 279-285°C.

Analyse:

(Ber.) : C 45,13 H 6,31 N 7,31 Gd 16,41 Na 4,80

(Funnet): C 45,20 H 6,12 N 7,28 Gd 16,26 Na 4,75

På samme måte fåes ved istedenfor natronlut å anvende N-methylglucamin:

di-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontan-disyre: $C_{50}H_{96}GdN_7O_{22}$.

Eksempel 3

Fremstilling av di-natriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av 3,9-bis-(1-carboxyethyl)-6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisyre, $C_{16}H_{22}GdN_3O_{10} \cdot 2 Na$.

5

36,2 g (= 0,1 mol) gadolinium-III-oxyd og 84,2 g (= 0,2 mol) 3,9-bis-(1-carboxyethyl)-6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisyre suspenderes i 250 ml vann og oppvarmes i 1 time under tilbakeløp. Litt uoppløst materiale frafiltreres, og oppløsningen inndampes i vakuum til tørrhet. Residuet pulveriseres og tørres i vakuum ved 60°C. Man får 112,8 g (= 98% av det teoretiske) av chelatet som hvitt pulver.

10

Analyse: $C_{16}H_{24}GdN_3O_{10}$

15

(Ber.) : C 33,39 H 4,20 Gd 27,32 N 7,30

(Funnet): C 33,25 H 4,49 Gd 27,42 N 7,21

57,6 g (= 0,1 mol) av chelatet innføres i en oppløsning av 0,1 mol etsnatron i 100 ml vann. Ved tilsetning av ytterligere 0,1 mol etsnatronpulver innstilles oppløsningen på pH 7,5, oppløsningen oppvarmes til kokning og tildryppes ethanol inntil vedvarende blakning. Etter flere timers omrøring i isbad frasuges krystallene, vaskes med ethanol og tørres i vakuum. Man får i kvantitativt utbytte di-natriumsaltet som et hvitt pulver.

20

25

Analyse:

(Ber.) : C 31,02 H 3,58 Gd 25,38 N 6,78

(Funnet): C 31,10 H 3,71 Gd 25,50 N 6,61

Eksempel 4

30

Fremstilling av di-morfolinsaltet av gadolinium-III-komplekset av 3,9-bis-(1-carboxyethyl)-6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisyre, $C_{24}H_{42}GdN_5O_{12}$

35

17,4 g (= 0,2 mol) morfolin oppløses i 50 ml vann. Der tilsettes 42,1 g (= 0,1 mol) 3,9-bis-(1-carboxyethyl)-6-carboxymethyl-3,6,9-triazaundecandisyre og derpå 18,2 g (= 0,05 mol) gadolinium-III-oxyd og oppvarmes så lenge under

tilbakeløp at man får en klar oppløsning. Derpå tildryppes aceton inntil vedvarende blakning. Etter flere timers omrøring i isbad avsuges krystallisatet, det vaskes med aceton og tørres i vakuum. Man får i kvantitativt utbytte di-

5 morfolinsaltet som hvitt pulver.

Analyse:

(Ber.) : C 38,44 H 5,65 Gd 20,97 N 9,34

(Funnet): C 38,31 H 5,72 Gd 20,76 N 9,32

10 Eksempel 5

Fremstilling av di-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaeddiksyre,
 $C_{28}H_{54}GdN_5O_{20}$

15 39,3 g (= 100 mmol) diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaeddiksyre suspenderes i 200 ml vann og tilsettes 19,5 g (= 100 mmol) N-methylglucamin. Derpå tilsettes 18,12 g (= 50 mmol) gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3 , porsjonsvis, og den erholdte suspensjon oppvarmes til 95°C. Etter ca. 1 time til-

20 settes ytterligere 19,5 g (= 100 mmol) N-methylglucamin, og man får etter ytterligere 2 timers oppvarmning en klar oppløsning. Etter fullstendig omsetning (kontroll med xylenol-orange) frafiltreres litt uoppløst materiale, og filtratet inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet oppløses på nytt i

25 100 ml vann og innrøres i 250 ml ethanol. Etter flere timers avkjøling avsuges krystallisatet, vaskes med kald ethanol og tørres ved 60°C i vakuum. Man får 92,7 g (99% av det teoretiske) av et hvitt pulver med ukarakteristisk smeltepunkt.

Analyse:

30 (Ber.) : C 35,85 H 5,80 N 7,47 Gd 16,77

(Funnet): C 35,50 H 5,72 N 7,20 Gd 16,54

Til rensning av komplekssaltet kan der istedenfor ethanol likeledes anvendes aceton, propanol eller isopropanol. Tilsvarende får man:

- med dysprosium-III-oxyd, Dy_2O_3
 di-N-methylglucaminsalt av dysprosium-III-komplekset av
 diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre
 $C_{28}H_{54}DyN_5O_{20}$;
 5
- med lanthan-III-oxyd, La_2O_3
 di-N-methylglucaminsalt av lanthan-III-komplekset av
 diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre
 $C_{28}H_{54}LaN_5O_{20}$;
 10
- med ytterbium-III-oxyd, Yb_2O_3
 di-N-methylglucaminsalt av ytterbium-III-komplekset av
 diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre
 $C_{28}H_{54}YbN_5O_{20}$
 15
- med samarium-III-oxyd, Sm_2O_3
 di-N-methylglucaminsalt av samarium-III-komplekset av
 diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre
 $C_{28}H_{54}SmN_5O_{20}$;
 20
- med holmium-III-oxyd, Ho_2O_3
 di-N-methylglucaminsalt av holmium-III-komplekset av
 diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre
 $C_{28}H_{54}HoN_5O_{20}$;
 25
- med vismut-III-oxyd, Bi_2O_3
 di-N-methylglucaminsalt av vismut-III-komplekset av
 diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre
 $C_{28}H_{54}BiN_5O_{20}$;
 30
- med gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3
 tri-N-methylglucaminsalt av gadolinium-III-komplekset av
 triethylentetramin-N,N,N',N'',N''',N'''-hexaeddiksyre
 $C_{39}H_{78}GdN_7O_{27}$
 35

Videre får man:

- med holmium-III-oxyd, Ho_2O_3 og ethanolamin istedenfor N-methylglucamin
diethanolaminsalt av holmium-III-komplekset av diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaeddiksyre, $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{HoN}_5\text{O}_{12}$;

5

med gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3 og lysin istedenfor N-methylglucamin
di-lysinsalt av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaeddiksyre, $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{GdN}_7\text{O}_{14}$.

10

Under anvendelse av diethanolamin får man di-diethanolaminsaltet av holmium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{HoN}_5\text{O}_{14}$.

15

Saltene faller ut som hvite pulvere med ukarakteristiske smeltepunkter. De er meget godt vannoppløselige.

Eksempel 6

20

Fremstilling av dinatriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaeddiksyre,
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{GdN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na}$

25

18,2 g (= 0,05 mol) gadolinium-III-oxyd og 39,3 g (= 0,1 mol) diethylentriamin-pentaeddiksyre suspenderes i 110 ml vann og oppvarmes under tilbakesløp i 1 time. Den klare oppløsning avkjøles og bringes på pH 7,5 ved tilsetning av ca. 80 ml 5 N natronlut. Man oppvarmer på nytt til kokning og tildrypper 250 ml ethanol. Etter flere timers omrøring i isbad avsuges krystalliset, det vaskes med iskold ethanol og tørres ved 60°C i vakuum. Man får i kvantitativt utbytte et hvitt pulver som ikke smelter inntil 300°C .

30

Analyse:

(Ber.) : C 28,43 H 3,07 N 7,10 Gd 26,58

(Funnet): C 28,35 H 2,95 N 7,05 Gd 26,37

35

På tilsvarende måte fåes:

- . med dysprosium-III-oxyd, Dy_2O_3
dinatriumsaltet av dysprosium-III-komplekset av diethylen-
triamin- $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -pentaeddiksyre
 $\text{D}_{14}\text{H}_{18}\text{DyN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na};$
- 5 med lanthan-III-oxyd, La_2O_3
dinatriumsaltet av lanthan-III-komplekset av diethylen-
triamin- $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -pentaeddiksyre
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{LaN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na};$
- 10 med holmium-III-oxyd, Ho_2O_3
dinatriumsalt av holmium-III-komplekset av diethylentriamin-
 $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -pentaeddiksyre
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{HoN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na};$
- 15 med ytterbium-III-oxyd, Yb_2O_3
dinatriumsaltet av ytterbium-III-komplekset av diethylen-
triamin- $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -pentaeddiksyre
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{YbN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na};$
- 20 med samarium-III-oxyd, Sm_2O_3
dinatriumsaltet av samarium-III-komplekset av diethylen-
triamin- $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -pentaeddiksyre
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{SmN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na};$
- 25 med erbium-III-oxyd, Eb_2O_3
dinatriumsaltet av erbium-III-komplekset av diethylen-
triamin- $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}'''$ -pentaeddiksyre
 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{EbN}_3\text{O}_{10} \cdot 2 \text{ Na};$
- 30 med gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3
natriumsaltet av di-gadolinium-III-komplekset av tetra-
ethylenpentamin- $\text{N}, \text{N}, \text{N}', \text{N}'', \text{N}''', \text{N}''', \text{N}''''$ -heptaeddiksyre
 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{Gd}_2\text{N}_5\text{O}_{14} \cdot \text{Na}.$
- 35 Disse salter fåes som hvite pulvere med ukarakteristiske
smeltepunkter og er meget godt vannopløselige.

Eksempel 7

Fremstilling av N-methylglucaminsaltet av jern-III-komplekset av diethylentriaminpentaeddiksyre, $C_{21}H_{37}FeN_4O_{15}$

35,40 g (= 90 mmol) diethylentriaminpentaeddiksyre suspenderes i 100 ml vann og tilsettes 24,3 g (= 90 mmol) jern-III-klorid-hexahydrat ($FeCl_3 \cdot 6 H_2O$), oppløst i 100 ml vann. Den først mørkebrune suspensjon oppvarmes til $95^\circ C$. Etter ca. 1 time forandrer farven seg til lysegul. Man tilsetter 270 ml 1 N natronlut for nøytralisasjon av den dannede saltsyre og oppvarmer i ytterligere 3 timer ved $95^\circ C$. Det erholdte lysegule bunnfall avsuges, vaskes kloridfritt med vann og tørres i vakuum ved $60^\circ C$. Man får 17,85 g (45% av det teoretiske) av et lysegult pulver hvis smeltepunkt ligger over $300^\circ C$.

17,85 g (= 40 mmol) av det erholdte jern-III-kompleks suspenderes i 200 ml vann og tilsettes porsjonsvis med 7,8 g (= 40 mmol) fast N-methylglucamin. Man oppvarmer i ca. 3 timer ved $50^\circ C$ og får en nesten klar, rødbrun oppløsning som filtreres og derpå inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet tørres ved $50^\circ C$ i vakuum. Man får 24,3 g (95% av det teoretiske) av et rødbrunt pulver med smp. $131-133^\circ C$.

Analyse:

(Ber.) : C 39,82 H 5,89 N 8,85 Fe 8,81

(Funnet): C 39,70 H 6,00 N 8,65 Fe 9,01

Med natronlut istedenfor den organiske base fåes: natriumsaltet av jern-III-komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre, $C_{10}H_{12}FeN_2O_8 \cdot Na$

natriumsaltet av jern-III-komplekset av trans-1,2-cyclohexylen-diamin-tetraeddiksyre, $C_{14}H_{18}FeN_2O_8 \cdot Na$

dinatriumsaltet av jern-III-komplekset av diethylentrinitrilo-penta-(methanfosfonsyre), $C_9H_{23}FeN_3O_{15}P_5 \cdot 2 Na$

natriumsaltet av jern-III-komplekset av 1,10-diaza-4,7-dioxadecan-1,1,10,10-tetraeddiksyre, $C_{14}H_{20}FeN_2O_{10} \cdot Na$

- natriumsaltet av jern-III-komplekset av ethylendiamintetra-
acethydroxamsyre, $C_{10}H_{16}FeN_6O_8 \cdot Na$.

På tilsvarende måte fåes med N-methylglucamin:

- di-N-methylglucaminsaltet av jern-III-komplekset av
5 diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-pentaeddiksyre,
 $C_{28}H_{54}FeN_5O_{20}$

- N-methylglucaminsaltet av jern-III-komplekset av trans-1,2-
cyclohexylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
10 $C_{21}H_{36}FeN_3O_{13}$

N-methylglucaminsaltet av jern-III-komplekset av ethylen-
diamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre, $C_{17}H_{30}FeN_3O_{13}$

- 15 tri-N-methylglucaminsaltet av jern-III-komplekset av
triethylentetramin-N,N,N',N'',N''',N'''-hexaeddiksyre,
 $C_{39}H_{78}FeN_7O_{27}$.

Under anvendelse av diethanolamin istedenfor N-methyl-
glucamin fåes

- 20 di-diethanolaminsaltet av jern-III-komplekset av diethylen-
triamin-N,N,N'',N'',N'''-pentaeddiksyre, $C_{22}H_{42}FeN_5O_{14}$.

Eksempel 8

- 25 Fremstilling av N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-
komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-N,N,N',N'-tetra-
eddiksyre, $C_{21}H_{36}GdN_3O_{13}$

- 20,78 g (= 60 mmol) trans-1,2-cyclohexylendiamin-
N,N,N',N'-tetraeddiksyre suspenderes i 150 ml vann. Etter
30 tilsetning av 11,7 g (= 60 mmol) N-methylglucamin får man en
nesten fast, klar oppløsning som tilsettes 10,88 g (= 30 mmol)
gadoliniumoxyd (Gd_2O_3). Den på nytt erholdte suspensjon opp-
varmes i 6 timer ved $95^{\circ}C$. Man frafiltrerer litt uløst
materiale og inndamper filtratet til tørrhet. Residuet
35 tørres i vakuum ved $60^{\circ}C$ og pulveriseres. Man får 38,6 g
(92% av det teoretiske) av et hvitt pulver med smp. $258-261^{\circ}C$.

Analyse:

(Ber.) : C 36,25 H 5,22 N 6,04 Gd 22,60

(Funnet): C 36,40 H 5,50 N 5,98 Gd 22,52

På samme måte fåes med natronlut istedenfor N-methyl-

- 5 glucamin natriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av
trans-1,2-cyclohexylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
 $C_{14}H_{18}GdN_2O_8 \cdot Na$.

Med friskt felt krom-III-hydroxyd, $Cr(OH)_3$, fåes
natriumsaltet av krom-III-komplekset av ethylendiamin-

- 10 N,N,N',N'-tetraeddiksyre, $C_{10}H_{12}CrN_2O_8 \cdot Na$.

Eksempel 9Fremstilling av dinatriumsaltet av mangan-II-komplekset av
trans-1,2-cyclohexylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,

- 15 $C_{14}H_{18}MnN_2O_8 \cdot 2 Na$
-

34,6 g (= 100 mmol) trans-1,2-cyclohexylendiamin-
N,N,N',N'-tetraeddiksyre blir under nitrogen suspendert i
100 ml vann og tilsatt 11,5 g (= 100 mmol) mangan-II-carbonat,
20 $MnCO_3$. Man oppvarmer til $95^\circ C$ og tilsetter dråpevis 200 ml
1 N natronlut. Den klare oppløsning inndampes i vakuum, og
residuet tørres i vakuum ved $60^\circ C$. Man får 40,8 g (92% av
det teoretiske) av et rosafarvet pulver.

Analyse:

(Ber.) : C 37,94 H 4,09 N 6,32 Mn 12,40

(Funnet): C 37,78 H 4,12 N 6,20 Mn 12,31

På tilsvarende måte fåes:

Av kobber-II-carbonat dinatriumsaltet av kobber-II-
komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre,

- 30 $C_{14}H_{18}CuN_2O_8 \cdot 2 Na$,

fra kobolt-II-carbonat dinatriumsaltet av kobolt-II-kom-
plekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre,

- 35 $C_{14}H_{18}CoN_2O_8 \cdot 2 Na$,

- fra nikkel-II-carbonat fåes dinatriumsaltet av nikkel-II-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre,
 $C_{14}H_{18}NiN_2O_8 \cdot 2 Na$.
- Med N-methylglucamin istedenfor natronlut fåes:
- 5 di-N-methylglucaminsalt av mangan-II-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre,
 $C_{28}H_{54}MnN_4O_{18}$,
- di-N-methylglucaminsalt av mangan-II-komplekset av DL-2,3-butylendiamin-tetraeddiksyre,
 10 $C_{26}H_{52}MnN_4O_{18}$,
- di-N-methylglucaminsalt av mangan-II-komplekset av ethylen-diamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
 15 $C_{24}H_{48}MnN_4O_{18}$,
- di-N-methylglucaminsalt av mangan-II-komplekset av DL-1,2-butylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
 20 $C_{26}H_{52}MnN_4O_{18}$,
- di-N-methylglucaminsalt av mangan-II-komplekset av DL-1,2-propylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
 $C_{25}H_{50}MnN_4O_{18}$,
- 26 tri-N-methylglucaminsalt av mangan-II-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, $C_{35}H_{72}MnN_6O_{25}$,
 med nikkel-II-carbonat, $NiCO_3$ fåes:
- di-N-methylglucaminsalt av nikkel-II-komplekset av ethylen-diamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
 30 $C_{24}H_{48}NiN_4O_{18}$,
- med kobolt-II-carbonat, $CoCO_3$ og ethanolamin fåes diethanolaminsaltet av kobolt-II-komplekset av ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre,
 35 $C_{14}H_{28}CoN_4O_{10}$,

- . med kobber-II-carbonat, CuCO_3 og ethanolamin fåes diethanolaminsaltet av kobber-II-komplekset av ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre, $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{CuN}_4\text{O}_{10}$,
- 5 med mangan-II-carbonat, MnCO_3 og diethanolamin, fåes tridiethanolaminsalt av mangan-II-komplekset av diethylentriamin-N,N,N',N'',N''-pentaeddiksyre, $\text{C}_{26}\text{H}_{54}\text{MnN}_6\text{O}_{16}$,
- med mangan-II-carbonat, MnCO_3 og morfolin, fåes
- 10 dimorfolinsaltet av mangan-II-komplekset av ethylendiamin-N,N,N'',N''-tetraeddiksyre, $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{MnN}_4\text{O}_{10}$.

Eksempel 10

- N-methylglucaminsalt av gadolinium-III-komplekset av
- 15 ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre, $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{GdN}_3\text{O}_{13}$

- 29,2 g (= 100 mmol) ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre suspenderes i 100 ml vann og oppvarmes med 18,1 g (= 50 mmol) gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3 , ved 95°C . Under oppvarmningen tilsettes porsjonsvis 19,5 g (= 100 mmol) N-methylglucamin. Man får efter ca. 3 timer en klar oppløsning som filtreres og inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet tørres i vakuum ved 60°C . Man får 61,3 g (95% av det teoretiske) av et hvitt pulver med ukarakteristisk smeltepunkt.

- 25 Analyse:

(Ber.) : C 31,82 H 4,71 N 6,55 Gd 24,51

(Funnet): C 31,65 H 4,59 N 6,52 Gd 24,56

På analogt vis fåes:

med dysprosium-III-oxyd, Dy_2O_3

- 30 N-methylglucaminsalt av dysprosium-III-komplekset av ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddiksyre, $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{DyN}_3\text{O}_{13}$,

N-methylglucaminsalt av gadolinium-III-kompleks av 1,10-diaza-4,7-dioxadecan-1,1,10,10-tetraeddiksyre,

- 35 $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{GdN}_3\text{O}_{15}$,

- N-methylglucaminsalt av gadolinium-III-komplekset av
1,2-difenylethyldiamino-tetraeddiksyre, $C_{29}H_{38}N_3O_{13}Gd$,
med bly-II-oxyd, PbO og natriumhydroklorid
5 dinatriumsalt av bly-II-komplekset av ethyldiamintetra-
eddiksyre, $C_{10}H_{12}N_2O_8Pb \cdot 2 Na$,
med friskt felt krom-III-hydroxyd, $Cr(OH)_3$
natriumsalt av krom-III-komplekset av ethyldiamintetra-
10 eddiksyre, $C_{10}H_{12}CrN_2O_8 \cdot Na$, og analogt
natriumsalt av gadolinium-III-komplekset av ethyldiamin-
tetraacethydroxamsyre, $C_{10}H_{16}GdN_6O_8 \cdot Na$,
15 natriumsalt av gadolinium-III-komplekset av ethyldiamin-
 N,N,N',N' -tetraeddiksyre, $C_{10}H_{12}GdN_2O_8 \cdot Na$.

Eksempel 11

- Fremstilling av natriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av
20 1,4,7,10-tetraazacyclododecan- N,N',N'',N''' -tetraeddiksyre,
 $C_{16}H_{24}GdN_4O_8 \cdot Na$
-

- 4,0 g (= 10 mmol) 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-
 N,N',N'',N''' -tetraeddiksyre suspenderes i 20 ml vann og til-
25 settes 10 ml 1 N natronlut. Det tilsettes 1,8 g (= 5 mmol)
gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3 , og suspensjonen oppvarmes ved
50°C i 2 timer. Den klare oppløsning filtreres og inndampes
i vakuum. Residuet tørres og pulveriseres. Man får 5,5 g
(95% av det teoretiske) av et hvitt pulver.

- 30 Analyse:

(Ber.) : C 33,10 H 4,17 N 9,65 Gd 27,08

(Funnet): C 33,01 H 4,20 N 9,57 Gd 27,16

På samme måte fåes:

- N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av
35 1,4,7,10-tetraazacyclododecan- N,N',N'',N''' -tetraeddiksyre,
 $C_{23}H_{42}GdN_5O_{13}$,

natriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-N,N',N'',N'''-tetraeddiksyre,
 $C_{18}H_{28}GdN_4O_8 \cdot Na$.

5 Eksempel 12

Fremstilling av tetra-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av ethylendinitrilo-tetrakis-(methanfosfonsyre), $C_{34}H_{85}GdN_6O_{32}P_4$

- 10 9,11 g (= 20 mmol) ethylendinitrilo-tetrakis-(methanfosfonsyre) suspenderes i 150 ml vann og innstilles på pH 5 med den tilsvarende mengde N-methylglucamin. Man tilsetter 3,6 g (= 10 mmol) gadolinium-III-oxyd, Gd_2O_3 , og oppvarmer til 70°C. Etter ca. 1 time får man en klar oppløsning som
 15 tilsettes resten av N-methylglucaminet. Til sammen brukes 15,6 g (= 80 mmol) N-methylglucamin. Oppløsningen inndampes til tørrhet i vakuum, og det gjenblivende gelaktige residuum innføres i 200 ml acetonitril. Man omrører ved 30°C i ca. 20 timer, og det erholdte, fine bunnfall avsuges. Etter
 20 tørring i vakuum ved 40°C får man 23,4 g (85% av det teoretiske) av et hvitt pulver med smp. 115-118°C.

Analyse:

(Ber.) : C 29,78 H 6,25 N 6,13 P 9,04 Gd 11,47

(Funnet): C 29,85 H 6,57 N 5,98 P 8,78 Gd 11,26

- 25 På samme måte fåes:

hepta-N-methylglucaminsalt av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-N,N,N',N'',N'''-penta-(methanfosfonsyre),
 $C_{58}H_{144}GdN_{10}O_{50}P_5$,
 og under anvendelse av natronlut istedenfor N-methylglucamin

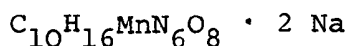
30

dinatriumsalt av gadolinium-III-komplekset av diethylentri-nitrilo-penta-(methanfosfonsyre), $C_9H_{23}GdN_3O_{15}P_5 \cdot 2 Na$.

35

Eksempel 13

Fremstilling av dinatriumsaltet av mangan-II-komplekset av ethylendinitrilo-tetra-(acethydroxamsyre),



5

2,30 g mangan-II-carbonat og 7,05 g ethylendinitrilo-tetra-(acethydroxamsyre) oppvarmes i 18 ml vann i 3 timer under tilbakeløp. Derpå innstilles ved tilsetning av for-

10 tynnet natronlut på pH 7 og tilsettes dråpevis 40 ml aceton. Etter flere timers røring i isbad avsuges det utskilte krystallisat, det vaskes med aceton og tørres ved 50°C i vakuum. Man får i kvantitativt utbytte et dihydrat som hvitt pulver med et smeltepunkt som ligger over 300°C.

Mn: (Ber.) 11,30

15 (Funnet) 11,12

Eksempel 14

Fremstilling av en blandingssaltoppløsning av natrium- og N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av

20 diethylentriamin-pentaeddiksyre

a) Fremstilling av mono-N-methylglucaminsaltet av komplekset, $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{GdN}_4\text{O}_{15}$

195,2 g (1 mol) N-methylglucamin oppløses i 7 ml vann.

26 Derpå tilsettes 393,3 g (1 mol) diethylentriamin-pentaeddiksyre og 181,3 g (0,5 mol) gadoliniumoxyd, Gd_2O_3 , og man oppvarmer under tilbakeløp i 2 timer. Den filtrerte, klare oppløsning sprøytetørres. Man får et hvitt, krystallinsk pulver med et vanninnhold på 2,6% som sintrer ved 133°C og

30 smelter under oppskumning ved 190°C.

Gd: (Ber.) 21,17

(Funnet) 21,34

b) Fremstilling av den nøytrale blandingssaltoppløsning

35 730,8 g (= 1 mol) av det under a) erholdte salt suspenderes i 630 ml vann p.i. (for injeksjon) og tilsettes porsjonsvis 40 g (= 1 mol) etsnatronpulver. Den nøytrale

oppløsning oppfylles med vann p.i. til 1000 ml, fylles over et pyrogenfilter i små flasker og varmesteriliseres. Denne 1 molare oppløsning inneholder 753,8 g blandingssalt pr. liter.

6

Eksempel 15

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

- 10 535,0 g (= 730 mmol) av det i eksempel 5 beskrevne salt oppslemmes i 500 ml vann og bringes i oppløsning under tilsetning av 142,4 g (= 730 mmol) N-methylglucamin ved pH 7,2. Derpå fylles opp med vann p.i. til 1000 ml, oppløsningen overføres til ampuller og varmesteriliseres.

15

Eksempel 16

Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

- 20 485,1 g (= 820 mmol) av det i eksempel 6 erholdte dinatriumsalt oppslemmes i 500 ml vann p.i. Derpå oppfylles med vann p.i. til 1000 ml, oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 17

- 25 Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontandisyre

- 30 392,0 g (= 400 mmol) av det i eksempel 2 beskrevne salt oppslemmes i 500 ml vann og oppløses under lett oppvarming ved påfylling med vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles i små flasker og varmesteriliseres.

Eksempel 18

- 35 Fremstilling av en oppløsning av N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-tetraeddiksyre

370,9 g (= 500 mmol) av det i eksempel 11 fremstilte salt oppslemmes i 500 ml vann p.i. og oppløses ved oppfylling

- . med vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen overføres i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 19

- 5 Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av mangan-II-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre

395,9 g (= 500 mmol) av det i eksempel 9 angitte salt suspenderes i 500 ml vann p.i. Man tilsetter 1,3 g ascorbinsyre og bringer ved oppfylling med vann p.i. til 1000 ml i oppløsning. Oppløsningen sterilfiltreres og fylles i ampuller.

Eksempel 20

- 15 Fremstilling av en oppløsning av tri-N-methylglucaminsaltet av mangan-II-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

514,4 g (= 500 mmol) av det i eksempel 9 angitte salt suspenderes i 600 ml vann p.i. Man tilsetter 1,3 g ascorbinsyre og oppløser ved oppfylling med vann p.i. til 1000 ml.
20 Den steriliserte oppløsning fylles i ampuller.

Eksempel 21

- Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av jern-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre
- 25 44,6 g (= 0,1 mol) av det i eksempel 7 erholdte jern-III-kompleks av diethylentriamin-pentaeddiksyre suspenderes i 40 ml vann p.i. Etter tilsetning av 0,18 g tromethaminhydroklorid og 39,1 g (= 0,2 mol) N-methylglucamin oppløses nøytralt, oppløsningen oppfylles til 100 ml med vann, fylles
30 i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 22

- Fremstilling av en oppløsning av gadolinium-III-komplekset av nitrilotrieddiksyre
- 35 1,9 g (= 10 mmol) nitrilotrieddiksyre og 1,8 g (= 5 mmol) gadolinium-III-oxyd oppløses i 100 ml vann p.i. under oppvarming. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 23

Fremstilling av en oppløsning av N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre

- 38,52 g (= 60 mmol) av det i eksempel 10 beskrevne stoff
5 oppløses i 70 ml vann p.i. Etter tilsetning av 0,12 g tro-
methamin oppfylles med vann p.i. til 100 ml, oppløsningen
fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 24

- 10 Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet
av dysprosium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddik-
syre

- 35,7 g (= 60 mmol) av dysprosium-III-komplekset av
diethylentriamin-pentaeddiksyre (vanninnhold 8,0%) suspenderes
15 i 70 ml vann og bringes i oppløsning ved tilsetning av 21,2 g
(= 120 mmol) N-methylglucamin ved pH 7,5. Derpå oppfylles med
vann p.i. til 100 ml, og oppløsningen fylles i ampuller og
varmesteriliseres.

- 20 Eksempel 25

Fremstilling av en oppløsning av N-methylglucaminsaltet av
gadolinium-III-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-
tetraeddiksyre

- 555,8 g (= 0,8 mol) av det i eksempel 8 beskrevne salt
25 oppløses i vann p.i. til 1000 ml. Etter filtrering over et
pyrogenfilter fylles oppløsningen i ampuller og varme-
steriliseres.

Eksempel 26

- 30 Fremstilling av en oppløsning av N-methylglucaminsaltet av
ruthenium-III-komplekset av 1,10-diaza-4,7-dithiadecan-
1,1,10,10-tetraeddiksyre

- 15,6 g (= 0,03 mol) av ruthenium-III-komplekset av 1,10-
diaza-4,7-dithiadecan-1,1,10,10-tetraeddiksyre suspenderes i
35 50 ml vann p.i. og bringes i oppløsning ved tilsetning av
5,9 g (= 0,03 mol) N-methylglucamin ved pH 7,5. Man fyller
opp med vann p.i. til 1000 ml, fyller oppløsningen i ampuller
og varmesteriliserer den.

Eksempel 27

Fremstilling av en oppløsning av di-lysinsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

273,8 g (= 0,5 mol) av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre suspenderes i 500 ml vann p.i. Man tilsetter 292,4 g (= 1 mol) lysin, omrører i flere timer under svak oppvarming og fyller så opp med vann p.i. ad 1000 ml. Oppløsningen fylles på små flasker og varme-steriliseres.

Eksempel 28

Fremstilling av en oppløsning av tri-N-methylglucaminsaltet av molybden-VI-komplekset med diethylentriamin-pentaeddiksyre

18,8 g (0,28 mol) av komplekset $H_3[Mo_2O_2(OH)_4 \cdot C_{14}H_{23}N_3O_{10}]$ suspenderes i 50 ml vann og oppløses nøytralt ved tilsetning av 16,4 g (0,84 mol) N-methylglucamin. Man tilsetter 0,15 g tromethamin, fyller opp til 100 ml med vann p.i., underkaster oppløsningen en sterilfiltrering og fyller den i ampuller.

Eksempel 29

Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av mangan-II-komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre

343,2 g (= 1 mol) av mangan-II-komplekset av ethylen-diamin-tetraeddiksyre suspenderes i 500 ml vann og oppløses nøytralt ved porsjonsvis tilsetning av 80 g (= 2 mol) etsnatron. Etter tilsetning av 1,5 g tromethamin blir oppløsningen oppfylt til 1000 ml med vann p.i. og fylt på små flasker og varmesterilisert.

Eksempel 30

Fremstilling av en oppløsning av natriumsaltet av jern-III-komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre

345,7 g (= 1 mol) av jern-III-komplekset av ethylen-diamin-tetraeddiksyre suspenderes i 500 ml vann p.i. og oppløses nøytralt ved porsjonsvis tilsetning av 40 g (= 1 mol) etsnatron. Etter tilsetning av 1,5 g tromethamin blir oppløsningen oppfylt til 1000 ml med vann p.i. og fylt på små flasker og varmesterilisert.

Eksempel 31

Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av jern-
III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

334,6 g (= 0,75 mol) av jern-III-komplekset av diethylen-
5 triamin-pentaeddiksyre suspenderes i 500 ml vann p.i. og
oppløses nøytralt ved porsjonsvis tilsetning av 60 g
(= 1,5 mol) etsnatron. Oppløsningen oppfylles til 1000 ml
med vann p.i. og fylles på små flasker og varmesteriliseres.

10 Eksempel 32

Fremstilling av en oppløsning av natriumsaltet av gadolinium-
III-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre

558,6 g (= 1 mol) av det i eksempel 8 angitte salt opp-
løses i vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles på små
15 flasker og varmesteriliseres.

Eksempel 33

Fremstilling av en oppløsning av N-methylglucaminsaltet av
gadolinium-III-komplekset av 1,2-difenylethylendiamin-tetra-
20 eddiksyre

396,9 g (= 500 mmol) av det i eksempel 10 beskrevne salt
oppslemmes i 600 ml vann p.i. og oppløses ved oppfylling til
1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

25 Eksempel 34

Fremstilling av en oppløsning av natriumsaltet av jern-III-
komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre

183,5 g (= 500 mmol) av det i eksempel 7 nevnte salt
oppslemmes i 500 ml vann p.i. Man tilsetter 1,0 g tromethamin,
30 fyller opp med vann p.i. til 1000 ml, fyller oppløsningen i
ampuller og varmesteriliserer.

Eksempel 35

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av
35 lanthan-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

459,8 g (= 500 mmol) av det i eksempel 5 anførte salt
oppslemmes i 650 ml vann p.i. og bringes i oppløsning ved
oppfylling med vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles

i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 36

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet

6 av vismut-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

692,8 g (= 700 mmol) av det i eksempel 5 angitte salt
oppslemmes i 600 ml vann p.i. og oppløses etter tilsetning
av 1,8 g tromethamin ved oppfylling med vann p.i. til 1000 ml
under lett oppvarmning. Oppløsningen fylles i ampuller og
10 varmesteriliseres.

Eksempel 37

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet

av holmium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

15 662,0 g (= 700 mmol) av det i eksempel 5 angitte salt
oppslemmes i 600 ml vann p.i. og blir etter tilsetning av
1,8 g tromethamin oppløst med vann p.i. til 1000 ml under
lett oppvarmning. Løsningen fylles i ampuller og varme-
steriliseres.

20

Eksempel 38

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av
ytterbium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

25 476,9 g (= 500 mmol) av det i eksempel 5 angitte salt
oppslemmes i 650 ml vann p.i. og oppløses etter tilsetning
av 1,5 g tromethamin ved oppfylling med vann p.i. til
1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 39

30 Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av lanthan-
III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

35 573,2 g (= 1000 mmol) av det i eksempel 6 angitte salt
oppslemmes i 650 ml vann p.i. og oppløses ved oppfylling med
vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og
varmesteriliseres.

Eksempel 40

Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av dysprosium-III-komplekset av diethylenetriamin-pentaeddiksyre

477,4 g (= 800 mmol) av det i eksempel 6 angitte salt
5 oppslemmes i 600 ml vann p.i. og oppløses ved oppfylling med vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 41

10 Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av holmium-III-komplekset av diethylenetriamin-pentaeddiksyre

299,6 g (= 500 mmol) av det i eksempel 6 anførte salt
oppslemmes i 500 ml vann p.i. og oppløses ved oppfylling med vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og
15 varmesteriliseres.

Eksempel 42

Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av ytterbium-III-komplekset av diethylenetriamin-pentaeddiksyre

20 303,5 g (= 500 mmol) av det i eksempel 6 anførte salt
oppslemmes i 500 ml vann p.i. og oppløses ved oppfylling med vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

26 Eksempel 43

Fremstilling av en oppløsning av tetra-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av ethylendinitrilo-tetrakis-(methanfosfonsyre)

137,1 g (= 100 mmol) av det i eksempel 12 anførte salt
30 oppslemmes i 500 ml vann p.i. og etter tilsetning av 0,8 g tromethamin oppløses det ved tilsetning av vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 44

35 Fremstilling av en oppløsning av gadolinium-III-komplekset av N'-(2-hydroxyethyl)-ethylendiamin-N,N,N'-trieddiksyre

1,9 g (= 6,7 mmol) N'-(2-hydroxyethyl)-ethylendiamin-N,N,N'-trieddiksyre og 1,2 g (= 3,35 mol) gadolinium-III-oxyd

- . oppløses i 6 ml vann p.i. under oppvarmning. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 45

- 5 Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av mangan-II-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre
44,3 g (= 100 mmol) av det i eksempel 9 angitte salt oppslemmes under nitrogenbeskyttelse i 60 ml vann p.i. og bringes i oppløsning etter oppfylling med vann p.i. til
10 100 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 46

- Fremstilling av en oppløsning av natriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-
15 N,N',N'',N'''-tetraeddiksyre
552,6 g (= 1 mol) av det i eksempel 11 nevnte salt oppløses i vann p.i. til 1000 ml. Oppløsningen fylles på små flasker og varmesteriliseres.

20 Eksempel 47

- Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av vismut-III-komplekset av diethylenetriamin-pentaeddiksyre
23,4 g (= 50 mmol) vismut-III-oxyd suspenderes i 50 ml vann p.i. Etter tilsetning av 39,3 g (= 100 mmol) diethylen-
25 triamin-pentaeddiksyre og 4,0 g (= 50 mmol) etsnatron oppvarmes til klar oppløsning under tilbakeløp. Den til værelse-temperatur avkjølte oppløsning nøytraliseres under tilsetning av 4,0 g etsnatron og oppfylles med vann p.i. til 100 ml. Oppløsningen fylles på ampuller og varmesteriliseres.
30

Eksempel 48

- Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av samarium-III-komplekset av diethylenetriamin-pentaeddiksyre
58,5 g (= 100 mmol) av det i eksempel 6 angitte salt
35 oppløses i 65 ml vann p.i. under oppvarmning. Man fyller opp med vann p.i. til 100 ml totalvolum, overfører til ampuller og varmesteriliserer.

Eksempel 49

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontan-

disyre

130,4 g (= 100 mmol) av det i eksempel 2 anførte salt oppslemmes i 250 ml vann p.i. og oppløses under oppvarmning. Man fyller opp med vann p.i. til 500 ml, fyller oppløsningen i ampuller og varmesteriliserer.

Eksempel 50

Fremstilling av en oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av mangan-II-komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre

3,68 g (= 5 mmol) av det i eksempel 9 beskrevne stoff oppløses i 70 ml vann, og oppløsningen tilsettes 0,4 g natriumklorid. Derpå oppfylles til 100 ml med vann p.i., og oppløsningen fylles gjennom et steriltfilter i ampuller. Opp-løsningen er med 280 mOsm. blodisoton.

Eksempel 51

Fremstilling av en oppløsning av dinatriumsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentrinitrilo-penta-(methanfosfonsyre)

38,57 g (= 50 mmol) av det i eksempel 12 beskrevne stoff oppslemmes i 50 ml vann p.i. Man innstiller ved tilsetning av etsnatronpulver på pH 7,2 og fyller opp med vann p.i. til 100 ml. Oppløsningen fylles i ampuller og varmesteriliseres.

Eksempel 52

Fremstilling av en oppløsning av tri-natriumsaltet av mangan-II-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre

39,3 g (= 100 mmol) diethylentriamin-pentaeddiksyre suspenderes under nitrogen i 100 ml vann p.i. og tilsettes 11,5 g mangan-II-carbonat. Man oppvarmer til 95°C og til-setter dråpevis 300 ml 1 N natronlut. Den nøytrale oppløsning filtreres sterilt og fylles i ampuller.

Eksempel 53Sammensetning av et pulver for fremstilling av en suspensjon

4,000 g gadolinium-III-kompleks av diethylentriamin-
5 pentaeddiksyre (vanninnhold 8,0%)

3,895 g saccharose

0,100 g polyoxyethylenpolyoxypropylenpolymer

0,005 g aromastoffer

8,000 g

Eksempel 54

Fremstilling av en oppløsning av gadolinium-III-komplekset av
konjugatet av diethylentriamin-pentaeddiksyre med human-
serumalbumin

15 Til 20 ml av en oppløsning av 3 mg av proteinet i
0,05 molar natriumbicarbonatpuffer (pH 7-8) tilsettes 10 mg
1,5-bis-(2,6-dioxomorfolino)-3-azapentan-3-eddiksyre. Man
omrører i 30 minutter ved værelsetemperatur og dialyserer
derpå med en 0,3 molar natriumfosfatpuffer. Derpå tilsettes
20 50 mg gadolinium-III-acetat og renses ved gelkromatografi på
en Sephadex® G25 søyle. Den erholdte fraksjon filtreres
steril og fylles i små glass. Ved dypfrysing fåes et lag-
ringsdyktig tørrpreparat.

25 På analogt vis får man med immunglobulin oppløsningen
av det tilsvarende kompleks-konjugat.

Eksempel 55

30 Fremstilling av en oppløsning av gadolinium-III-komplekset av
konjugatet av 1-fenyl-ethylendiamin-tetraeddiksyre med immu-
nglobulin

Ved den i J. Med. Chem. 1974, vol. 17, s. 1307 beskrevne
fremgangsmåte blir en 2%-ig oppløsning av proteinet i en
0,12 molar natriumbicarbonatoppløsning som inneholder 0,01 mol
35 ethylendiamin-tetraeddiksyre, avkjølt til +4°C og dråpevis
tilsatt den til proteinet ekvivalente mengde av en friske frem-
stilt iskold diazoniumsaltoppløsning av 1-(p-aminofenyl)-
ethylendiamin-tetraeddiksyre. Man lar blandingen omrøres over
natten ved +4°C (pH 8,1) og dialyserer derpå mot en 0,1 molar

natriumcitratoppløsning. Etter avsluttet dialyse tilsettes oppløsningen av konjugatet et overskudd av gadolinium-III-klorid og ultrafiltreres for å fjerne ioner. Derpå blir den
5 sterilfiltrerte oppløsning fylt i små glass og frysetørret.

Eksempel 56

Fremstilling av en kolloidal dispersjon av et Mn-DCTA-lipid-konjugat

10 0,1 mmol distearoylfosfatidylethanolamin og 0,1 mmol bisanhydrid av trans-1,2-diaminocyclohexan-tetraeddiksyre blir i 50 ml vann omrørt i 24 timer ved værelsetemperatur. Man tilsetter 0,1 mmol mangan-II-carbonat og omrører på nytt i 6 timer ved værelsetemperatur. Etter rensning over en
15 Sephadex[®] G50 søyle blir den sterilfiltrerte oppløsning fylt i små glass og frysetørret.

Analogt kan med gadolinium-III-oxyd en kolloidal dispersjon av gadolinium-DTPA-lipid-konjugatet erholdes.

20 Eksempel 57

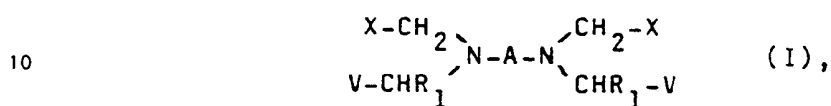
Fremstilling av gadolinium-DTPA-holdige liposomer

Ved den i Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 75, 4194, beskrevne fremgangsmåte fremstilles en lipidblanding av 75 mol% egg-fosfatidylcholin og 25 mol% kolesterol som tørrmateriale.
25 Herav løses 500 mg i 30 ml diethylether og tilsettes til ultralydbadet dråpevis med 3 ml av en 0,1 molar oppløsning av di-N-methylglucaminsaltet av gadolinium-III-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre i vann p.i. Etter fullstendig tilsetning av oppløsningen fortsettes ultralydbehandlingen i
30 ytterligere 10 minutter og inndampes deretter i en roterende inndamper. Det gelaktige residuum suspenderes i 0,125 molar natriumkloridoppløsning og befries gjentatte ganger under sentrifugering (20.000 g/20 minutter) for ikke innkapslede kontrastmiddelmengder. Til slutt blir de således erholdte
35 liposomer frysetørret i små flasker. Påføringen skjer som kolloidal dispersjon i 0,9 vekt%-ig koksaltoppløsning.

P a t e n t k r a v

1. Kontrastmidler for anvendelse ved NMR-, røntgen- eller ultralyddiagnostikk,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e p r. liter inneholder 1 μ mol - 1 mol av minst ett fysiologisk godtagbart kompleks-salt med den generelle formel I eller II



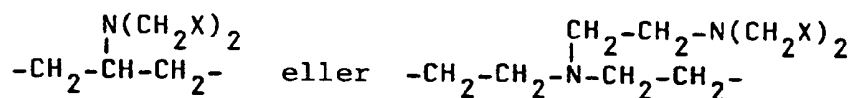
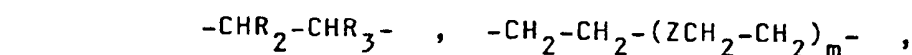
eller



hvor

X er gruppene $-\text{COOY}$, $-\text{PO}_3\text{HY}$ eller $-\text{CONHOY}$ hvor Y er et hydrogenatom, en metallionekvivalent og/eller et fysiologisk ufarlig kation av en uorganisk eller organisk base eller aminosyre,

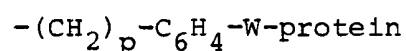
A er en av gruppene



30 hvor X er som ovenfor angitt,

R_1 er hydrogen eller methyl,

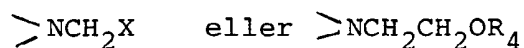
R_2 og R_3 danner sammen en trimethylengruppe eller en tetramethylengruppe eller er hydrogenatomer, lavere alkylgrupper, fenylgrupper, benzylgrupper, eller R_2 er hydrogen og R_3 er en gruppe:



hvor p er 0 eller 1, W er $-\text{NN}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$ eller $-\text{NHCS}-$, -protein har betydningen en proteinrest,

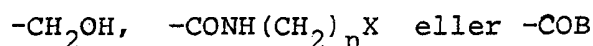
m er 1, 2 eller 3,

Z er et oxygenatom eller et svovelatom eller gruppen:



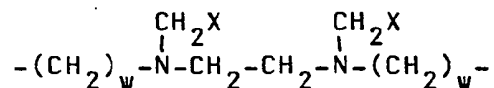
hvor X er som ovenfor angitt, og R_4 er en lavere alkylgruppe, og hvor

V har samme betydning som X, eller er gruppene:



med X i den ovenfor angitte betydning, B i betydningen en protein- eller lipidgruppe og n i betydningen av siffrerne 1 til 12,

eller når R_1 , R_2 og R_3 er hydrogenatomer, danner begge V sammen gruppen:



hvor X er som ovenfor angitt, og w er 1, 2 eller 3,

med det forbehold at minst to av substituentene Y er metall-ionequivalenter av et element med ordenstall 21 til 29, 42, 44 eller 57 til 83, og

med det forbehold at forbindelsene hvor A er $-\text{CHR}_2-\text{CHR}_3-$ hvor R_2 og R_3 er hydrogenatomer, eller hvor A er $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{ZCH}_2-\text{CH}_2)_m-$ hvor m er 1 og Z er $>\text{NCH}_2\text{X}$, samt hvor R_1 er hydrogen, X er $-\text{PO}_3\text{HY}$, V er X og Y er en metallion-

ekvivalent av et element med ordenstall 72 eller 73, ikke skal omfattes av den generelle formel I, eventuelt med de i galenisk farmasi vanlige tilsetninger, oppløst eller suspendert i vandig medium.

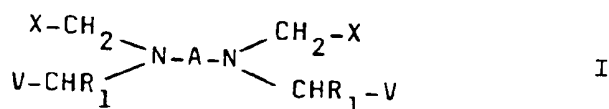
2. Kontrastmiddel ifølge krav 1,

karakterisert ved at det inneholder et di-N-methylglucaminsalt av mangan(II)-komplekset av etylen-diamin-tetraeddiksyre, eller inneholder et di-N-methyl-

- glucaminsalt av gadolinium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder di-N-methylglucaminsalt av dysprosium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et mono-natrium-mono-N-methylglucamin-blandingssalt av gadolinium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et di-lysinsalt av gadolinium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av gadolinium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et di-N-methylglucaminsalt av jern(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av jern(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av mangan(II)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et di-N-methylglucaminsalt av holmium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av mangan(II)-komplekset av ethylendiamin-tetraeddiksyre, eller inneholder et di-N-methylglucaminsalt av vismut(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et di-N-methylglucaminsalt av mangan(II)-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av ytterbium(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller inneholder et N-methylglucaminsalt av gadolinium(III)-komplekset av 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-tetraeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av mangan(II)-komplekset av trans-1,2-cyclohexylendiamin-tetraeddiksyre, eller inneholder et dinatriumsalt av vismut(III)-komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre, eller et di-N-methylglucaminsalt av gadolinium(III)-komplekset av 13,23-dioxo-15,18,21-tris-(carboxymethyl)-12,15,18,21,24-pentaazapentatriacontandisyre, eller inneholder et natriumsalt av gadolinium(III)-komplekset av 1,4,7,10-tetraazacyclododecan-tetraeddiksyre, eller inneholder et gadolinium(III)-kompleks av konjugatet av diethylentriamin-pentaeddiksyre med immunglobulin, eller inneholder et gadolinium(III)-kompleks av konjugatet av diethylentriamin-pentaeddiksyre med humanserumalbumin, eller inneholder et mangan(II)-kompleks av lipidkonjugatet av trans-1,2-cyklo-

30

35



hvor X, A, V og R_1 er som angitt i krav 1, med det forbehold
 at det inneholder 3 til 12 substituenten Y, hvorav minst to
 er en metallionekvivalent av et element med ordenstall 21
 til 29, 42, 44 eller 57 til 83, og dessuten minst én av sub-
 5 stituentene Y er et fysiologisk ufarlig kation av en organisk
 base eller aminosyre, idet de eventuelt gjenværende substi-
 tuenter Y er hydrogenatomer eller kationer av en uorganisk
 base, og videre med det forbehold at når V er -COB, så er Z
 ikke et oxygenatom og A er ikke $-\text{CHR}_2-\text{CHR}_3-$, og når R_2 og R_3
 10 sammen danner en trimethylengruppe eller er hydrogenatomer
 og når Z er $\text{>NCH}_2\text{X}$ hvor X er $-\text{COOY}$, så er minst én Y et
 fysiologisk ufarlig kation av en organisk base eller amino-
 syre.

- 15 5. Komplekssalt ifølge krav 4,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at det er N-methyl-
 glucaminsaltet av gadolinium(III)-komplekset av etylen-
 diamin-tetraeddiksyre,
 di-N-methylglucaminsaltet av gadolinium(III)-komplekset av
 20 diethylentriamin-pentaeddiksyre,
 di-N-methylglucaminsaltet av jern(III)-komplekset av
 diethylentriamin-pentaeddiksyre,
 di-N-methylglucaminsaltet av mangan(II)-komplekset av
 ethylendiamin-tetraeddiksyre,
 25 dinatriumsaltet av gadolinium(III)-komplekset av diethylen-
 triamin-pentaeddiksyre,
 tri-N-methylglucaminsaltet av mangan(II)-komplekset av
 diethylentriamin-pentaeddiksyre,
 N-methylglucaminsaltet av dysprosium(III)-komplekset av
 30 ethylendiamin-tetraeddiksyre,
 di-N-methylglucaminsaltet av holmium(III)-komplekset av
 diethylentriamin-pentaeddiksyre,
 di-lysinsaltet av gadolinium(III)-komplekset av diethylen-
 triamin-pentaeddiksyre,
 35 di-N-methylglucaminsaltet av mangan(II)-komplekset av
 trans-1,2-cyclohexylen-tetraeddiksyre,
 di-N-methylglucaminsaltet av vismut(III)-komplekset av
 diethylentriaminpentaeddiksyre,

dinatriumsaltet av ytterbium(III)-komplekset av diethylen-
triamin-pentaeddiksyre,

N-methylglucaminsaltet av gadolinium(III)-komplekset av
1,4,7,10-tetraazacyclododecan-tetraeddiksyre, eller

5 N-methylglucamin-natrium-blandingssaltet av gadolinium(III)-
komplekset av diethylentriamin-pentaeddiksyre.

10

15

20

25

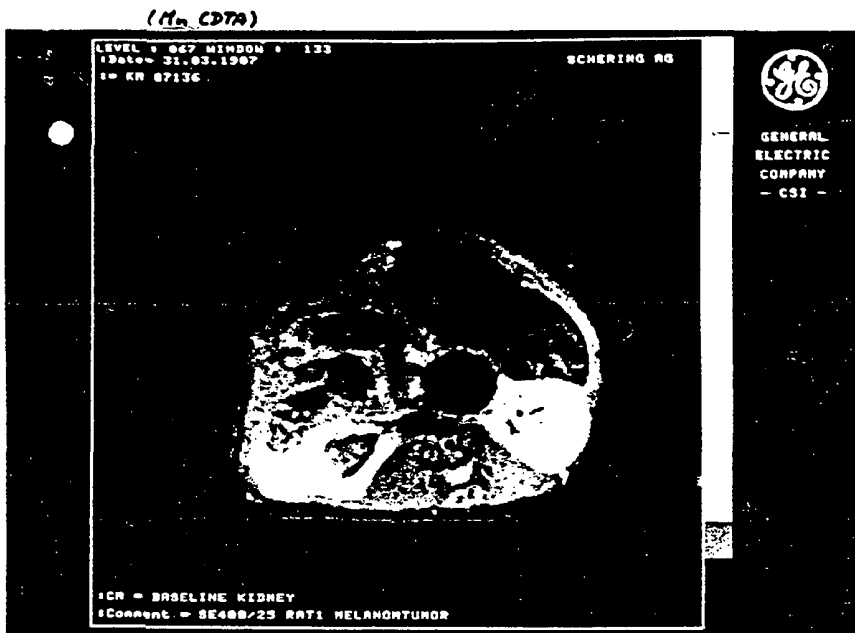
30

35

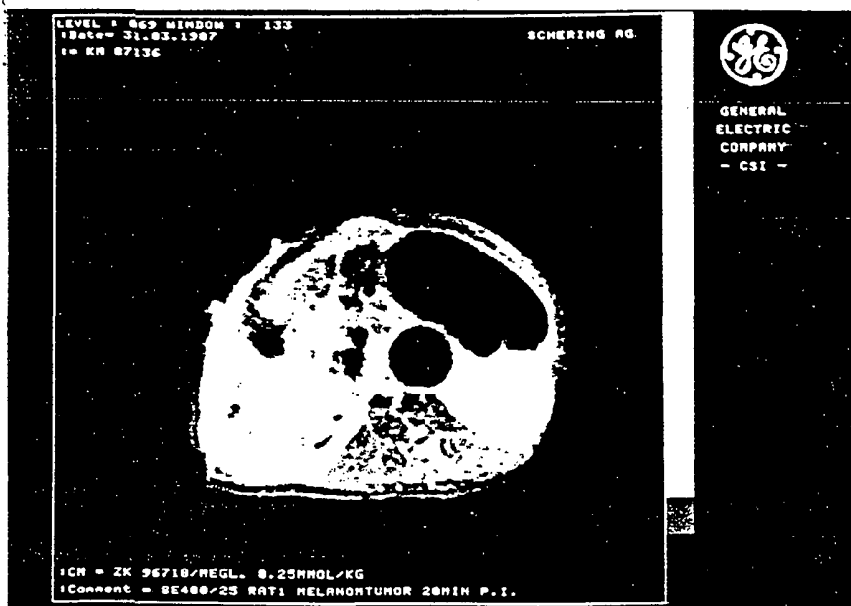
NMR-bilde av rottenyre
før og etter tilsetning
av kontrastmiddel

Dyr: Nakenrotte LEW/MOL ♂ med melanin + melanomtumor (HPM 73) s.c.
Opptak: SE TR 400 msek. TE 24 msek. AV=4 Sjikttykkelse=3 mm
aksialt

Kontrastmiddel: ZK 96718/megl. Ladning: Ren 13c
Kons.: 0,2mol/l Dose: 0,25 mmol/kg i.v.



Uten kontrastmiddel



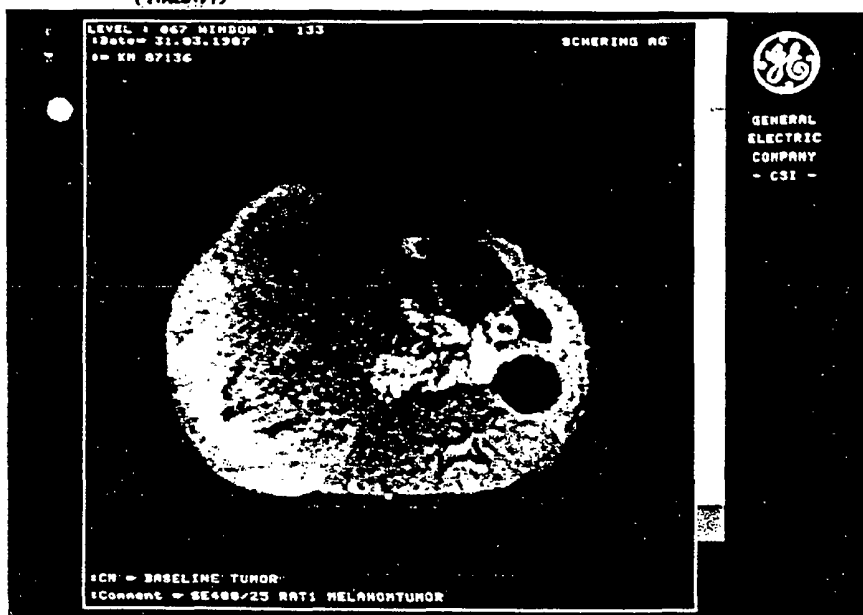
Med kontrastmiddel

169103

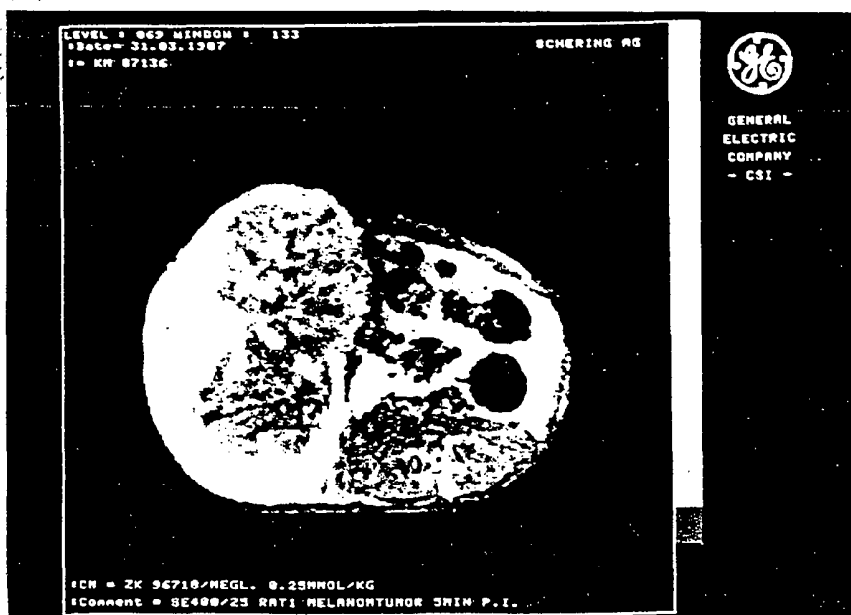
NMR-bilde av rottenyretumor
før og etter tilsetning
av kontrastmiddel

Dyr: Nakenrotte LEW/MOL ♂ med melanin + melanomtumor (HPM 73) s.c.
Opptak: SE TR 400 msek. TE 24 msek. AV=4 Sjiktttykkelse=3 mm
aksialt

Kontrastmiddel: ZK 96718/megl. Ladning: Ren 13c
Kons.: 0,2mol/l Dose: 0,25 mmol/kg i.v.

(H₂CDTA)

Uten kontrastmiddel



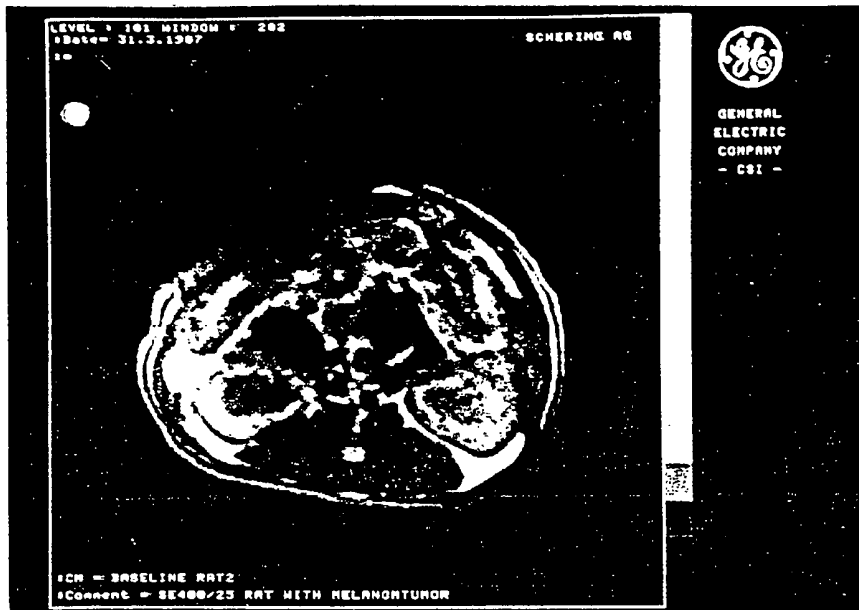
Med kontrastmiddel

NMR-bilde av rottenyrer
før og etter tilsetning
av kontrastmiddel

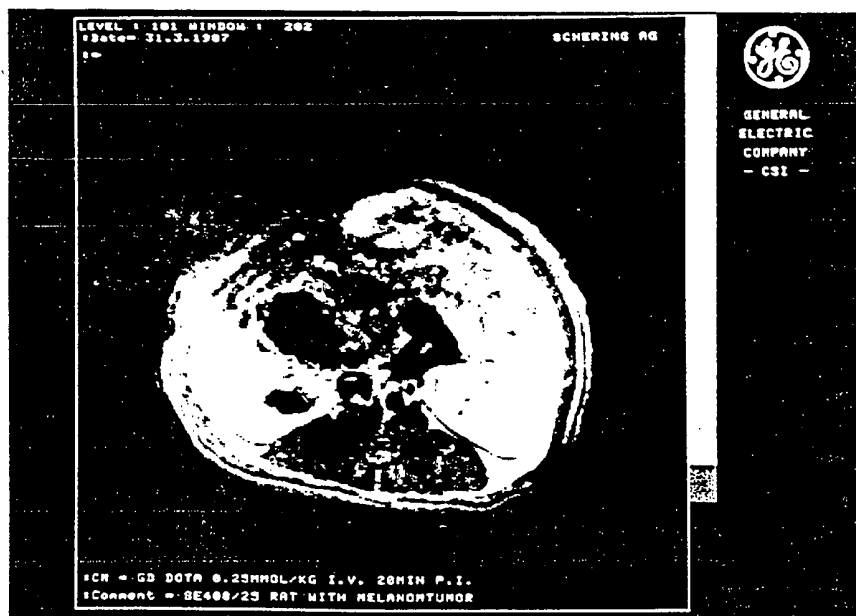
Dyr: Nakenrotte LEW/MOL ♂ med melanin + melanomtumor (HPM 73) s.c.
Opptak: SE TR 400 msek. TE 24 msek. AV=4 Sjikttykkelse=3 mm
aksialt

Kontrastmiddel: ZK 112004 Ladning: W6276I
Kons.: 0,5mol/l Dose: 0,25 mmol/kg i.v.

(Sd DOTA)



Uten kontrastmiddel



Med kontrastmiddel

169103

NMR-bilde av rottenyretumor
før og etter tilsetning
av kontrastmiddel

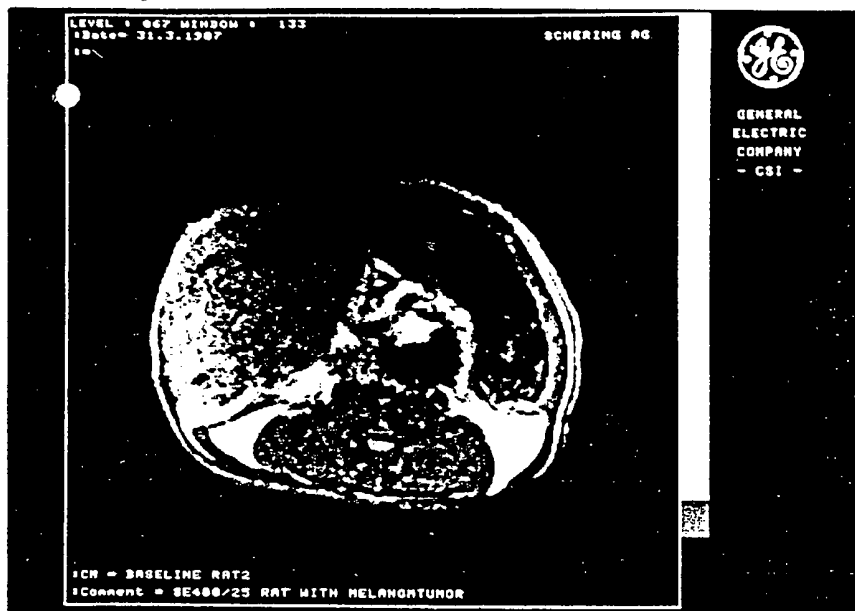
Dyr: Nakenrotte LEW/MOL ♂ med melanin + melanomtumor (HPM 73) s.c.

Opptak: SE TR 400 msek. TE 24 msek. AV=4 Sjikttykkelse=3 mm
aksialt

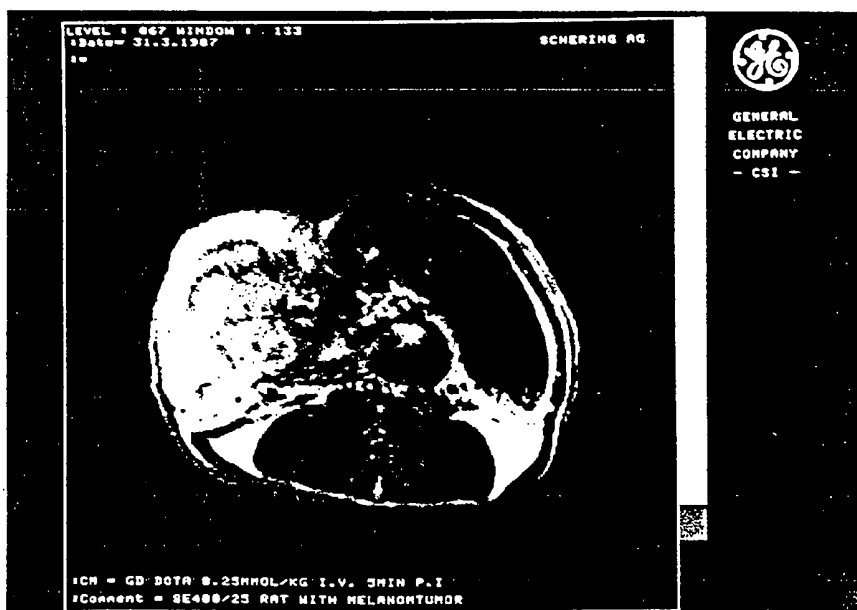
Kontrastmiddel: ZK 112004 Ladning: GB6276I

Kons.: 0,5mol/l Dose: 0,25 mmol/kg i.v.

(Sd DOTA)



Uten kontrastmiddel



Med kontrastmiddel