

Об'єктами даного винаходу, описаними у формулі винаходу, є комплекс, який включає кальцій і $[[[(4R)-4-[\text{біс}[(\text{карбокси-}\lambda\text{капа.О)метил]аміно-}\lambda\text{капа.Н}]-6,9\text{-біс}[(\text{карбокси-}\lambda\text{капа.О)метил}]-1-[(4,4\text{-дифенілциклогексил)окси}]-1\text{-гідрокси-}2\text{-окса-}6,9\text{-діаза-}1\text{-фосфаундекан-}11\text{-ілова кислота-}\lambda\text{капа.Н}6,\lambda\text{капа.Н}9,\lambda\text{капа.О}11]-1\text{-оксидато}(6\text{-})]-3\text{Н}]]]$, його солі, фармацевтичні агенти, що містять такі комплекси, призначені для одержання агентів, застосовуваних для зменшення впливів, які викликаються важкими металами, а також способи їх одержання.

У медицині комплексні сполуки застосовують, зокрема, для лікування отруєнь важкими металами, патологічного надлишку заліза, а також для приготування фармацевтичних агентів, призначених для діагностики за допомогою візуалізації.

В ЕР 71564 описано, серед іншого, меглумінову сіль комплексу гадолінію(III) та діетилентриамінпентаоцтової кислоти (ДТПК) у функції контрастного середовища для ЯМР-томографії. Композиція, що містить цей комплекс, застосовується в усьому світі як основне контрастне середовище для ЯМР під назвою Magnevist®. Це контрастне середовище після внутрішньовенного введення диспергується в позаклітинному просторі й виводиться з організму через нирки за допомогою гломерулярної секреції. Практично не відбувається проникнення через інтактні клітинні мембрани. Magnevist® є найбільш придатним для візуалізації ділянок, підданих патологічним змінам (наприклад, ділянок запалень, пухлин).

Крім того, сполуки, які містять ДТПК або Са-ДТПК, застосовуються в клінічних умовах у випадку отруєнь металами.

Таким чином, існує потреба у створенні агентів, які дозволяють зменшити впливи, обумовлені важкими металами.

Метою даного винаходу є розроблення таких сполук і агентів, а також способу їх одержання. Зазначена задача вирішується за допомогою даного винаходу.

У викладеній заявці на патент WO 96/23526 описано застосування комплексу гадолінато(3-) і $[[[(4R)-4-[\text{біс}[(\text{карбокси-}\lambda\text{капа.О)метил]аміно-}\lambda\text{капа.Н}]-6,9\text{-біс}[(\text{карбокси-}\lambda\text{капа.О)метил}]-1-[(4,4\text{-дифенілциклогексил)окси}]-1\text{-гідрокси-}2\text{-окса-}6,9\text{-діаза-}1\text{-фосфаундекан-}11\text{-ілова кислота-}\lambda\text{капа.Н}6,\lambda\text{капа.Н}9,\lambda\text{капа.О}11]-1\text{-оксидато}(6\text{-})]-3\text{Н}]]]$, також відомого під назвою Gd-MS-325, у функції агента «кров'яного депо». Gd-MS-325 відрізняється тим, що він зв'язується з людським сироватковим альбуміном (ЛСА) і в результаті цього зберігається у внутрішньосудинному просторі. У WO 96/23526 також описано одержання композиції, яка включає Gd-MS-325. Так, у прикладі 10 описано одержання 200 ммольного розчину Gd-MS-325 (меглумінової солі), що містить 5%-вий надлишок комплексоутворювального агента MS-325. Додавання кальцієвих солей до композиції заявлено в п.101, однак не описано спеціально в тексті та прикладах.

У WO 96/23526 описано одержання композиції, яка включає Gd-MS-325, з умістом 5%-вого надлишку комплексоутворювального агента MS-325 (приклад 10). Спроба одержати комплекс Са-MS-325 для такої композиції виявилася безуспішною (див. тести I-III).

Було здійснено спробу одержати *in situ* комплекс із гідроксидом кальцію або карбонатом кальцію, який включає 5%-вий надлишок комплексоутворювального агента. У цьому випадку відбувалося утворення мутності, особливо у випадку великих партій (1-10л). ААС-аналіз цього мутного продукту дозволив установити, що в даному випадку він являє собою компонент, який містить Gd. (Ймовірно, в процесі комплексоутворення MS-325 утворює проміжний продукт, що є бажаним з точки зору кінетики реакції, який унаслідок своєї слабкої розчинності приводить до утворення мутності. Цей продукт в основному являє собою комплекси Са з фосфатним ефіром. Той факт, що він являє собою проміжний продукт, який утворюється в результаті кінетичної реакції, підтверджується тим, що, якщо цей мутний розчин прокип'ятити зі зворотним холодильником протягом 48 год., осад розчиняється й утворюється прозорий розчин). Крім того, за допомогою РХВД було виявлено, що при цьому вже відбувається часткове розкладання. Через наявність мутності, для усунення якої необхідно здійснювати фільтрацію, інтенсивність якої, зокрема, залежить від того, наскільки швидко додають у розчин кальцій, не вдалося одержати відтворювані вмісти Са-MS-325 і Gd-MS-325 у композиції. Таким чином, зазначена процедура виявляється цілком неприйнятною для приготування галенових форм на основі таких фармацевтичних композицій.

Таким чином, задачею є розроблення композиції з умістом Gd-MS-325, яка задовольняє вимогам, запропонованим для галенових форм, тобто, зокрема, не є мутною. Ця задача вирішується за допомогою даного винаходу.

Було встановлено, що вищевказана задача вирішується шляхом окремого одержання комплексу кальцію та ліганду MS-325, який практично не містить хелатних комплексів MS-325 з металами, застосовуваними в діагностичній візуалізації, наприклад, парамагнітних металів і металів, які можна застосовувати для рентгенівської або ультразвукової візуалізації, тобто металів з порядковими номерами 21-29, 42, 44, 57-83, і радіоактивних металів, наприклад, Тс, Re, Co, Cu, Au, Ag, Pb, Bi, In, Ga, або в цілому для візуалізації в ультрафіолетовій/видимій/інфрачервоній ділянці спектра, будь-яких хелатних комплексів з металами (у цілому називаними «металами, що можуть застосовуватися для візуалізації») (див. WO 96/23526). Після цього їх додають, наприклад, до розчину Gd-MS-325. Дані, наведені, наприклад, у прикладах 14-29, свідчать про те, що в кожному випадку одержуваний розчин є прозорим і не мутним.

Композиції, одержувані таким способом, також мають постійні і відтворювані аналітичні характеристики у випадку приготування великих партій. Крім того, вони мають більшу сумісність, повнішу екскрецію металу і більш сприятливий вплив на серцевосудинну систему в порівнянні з вихідною композицією на основі Gd-MS-325.

Таким чином, винахід стосується комплексу, що включає кальцій і $[[[(4R)-4-[\text{біс}[(\text{карбокси-}\lambda\text{капа.О)метил]аміно-}\lambda\text{капа.Н}]-6,9\text{-біс}[(\text{карбокси-}\lambda\text{капа.О)метил}]-1-[(4,4\text{-дифенілциклогексил)окси}]-1\text{-гідрокси-}2\text{-окса-}6,9\text{-діаза-}1\text{-фосфаундекан-}11\text{-ілова кислота-}\lambda\text{капа.Н}6,\lambda\text{капа.Н}9,\lambda\text{капа.О}11]-1\text{-оксидато}(6\text{-})]-3\text{Н}]]]$, його солі, фармацевтичні агенти, що містять такі комплекси, призначені для одержання агентів, застосовуваних для зменшення впливів, які викликаються важкими металами, а також способи їх одержання.

Винахід стосується також застосування Ca-MS-325 і його солей для одержання фармацевтичних агентів, насамперед антидотів, застосовуваних при отруєннях важкими металами.

Одержання сполук за даним винаходом:

Комплексоутворювальний агент перетворюють на комплекс, який містить кальцій (Ca-MS-325), шляхом взаємодії з розчином гідроксиду кальцію, оксиду кальцію, карбонату кальцію або бікарбонату кальцію. Потім у разі потреби присутні кислі атоми водню кислотних груп заміщають катіонами неорганічних і/або органічних основ або амінокислот.

У розглянутому випадку нейтралізацію здійснюють за допомогою неорганічних основ (наприклад, гідроксидів, карбонатів чи бікарбонатів, наприклад, натрію, калію, літію або кальцію) і/або органічних основ, таких, наприклад, як первинні, вторинні і третинні аміни, таких, наприклад, як етаноламін, глюкамін, N-метил- і N,N-диметилглюкамін, а також основних амінокислот, таких, наприклад, як лізин, аргінін і орнітин.

Оскільки комплекс, що містить Ca, включає чотири вільні кислотні групи, то може виявитися доцільним одержувати нейтральні змішані солі, які у функції протиіонів містять як неорганічні, так і органічні катіони.

Це можна здійснювати, наприклад, шляхом взаємодії Ca-MS-325 у водному розчині з оксидом або сіллю потрібного металу і, необов'язково, з кількістю неорганічної або органічної основи, яка потрібна для нейтралізації, після чого утворену комплексну сіль виділяють і, необов'язково, очищують. Основу можна додавати в будь-якій послідовності.

Одержання композицій за даним винаходом, які містять Gd-MS-325, здійснюють шляхом розчинення у водному середовищі комплексних сполук з умістом кальцію за даним винаходом разом із Gd-MS-325, необов'язково у комбінації з домішками, зазвичай застосовуваними в технології приготування галенових форм, після чого розчин необов'язково піддають стерилізації. Може виявитися доцільним також одержувати їх, піддаючи взаємодії комплексні сполуки з умістом кальцію за даним винаходом з вільним комплексоутворювальним агентом MS-325 і стехіометричною кількістю оксиду або солі гадолінію, а також кількістю неорганічної або органічної основи у водному середовищі, необхідною для нейтралізації комплексу, що містить гадоліній. Як домішки можна застосовувати, наприклад, фізіологічно прийнятні буфери (такі, наприклад, як трометамін), електроліти (такі, наприклад, як хлорид натрію), а також антиоксиданти (такі, наприклад, як аскорбінова кислота).

Фармацевтичні агенти за даним винаходом включають 1мкмол/л-1мл/л комплексної солі, що містить Gd, бажано 0,5-500ммол/л, і 0,05-15мол.%, бажано 0,5-5мол.%, Ca-MS-325 і їх, як правило, застосовують у дозах, що становлять 0,005-2ммол/кг ваги тіла, бажано 50-500мкмол/кг.

Наведені нижче приклади служать для більш докладної ілюстрації винаходу.

Дослід, що ілюструє одержання in situ Gd-MS-325, з використанням 5мол.% Ca-MS-325

I

Одержання in situ композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммол), з використанням 5%-вого надлишку комплексоутворювального агента Ca-MS-325

У 3500мл деіонізованої води додають 181,25г (0,5моля) оксиду гадолінію, 815,35г (1,05моля/95мас.%-вий вміст) MS-325 (ліганд) і 683,25г (3,5моля) N-метилглюкаміну, після чого додають 3,70г (50ммолей) гідроксиду кальцію. Суміш перемішують протягом 6год. при 95°C. Утворюється мутний розчин. Після охолодження розчин доводять за допомогою деіонізованої води до об'єму 5000мл і потім відфільтровують мутний продукт (фільтр із розміром пір 2мкм).

Мутний осад сушать у вакуумі (60°C) (вихід: 2,86г) і розчиняють у суміші азотна кислота/перекис водню (мікрохвильова піч) для здійснення AAS-аналізу. У даному досліді було виявлено, що вміст Gd становить 8,1% (стосовно твердого продукту).

II

Одержання in situ композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммол), з використанням 5%-вого надлишку комплексоутворювального агента Ca-MS-325

У 3500мл деіонізованої води додають 181,25г (0,5моля) оксиду гадолінію, 815,35г (1,05моля/приблизно 95мас.%-вий вміст) MS-325 (ліганд) і 683,25г (3,5моля) N-метилглюкаміну, після чого додають 5,00г (50ммолей) карбонату кальцію. Суміш перемішують протягом 6год. при 95°C. Утворюється мутний непрозорий розчин. Після охолодження розчин доводять за допомогою деіонізованої води до загального об'єму 5000мл і потім відфільтровують мутний продукт (фільтр із розміром пір 2мкм). Відфільтрований мутний осад сушать у вакуумі (60°C), вихід: 3,14г. (Для здійснення AAS-аналізу його розчиняють у суміші азотна кислота/перекис водню (мікрохвильова піч)). У даному досліді було виявлено, що вміст Gd становить 9,6% (стосовно твердого продукту).

III

Одержання in situ композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммол), з використанням 5%-вого надлишку комплексоутворювального агента Ca-MS-325

У 350мл деіонізованої води додають 18,12г (50ммолей) оксиду гадолінію, 81,54г (105молей/приблизно 95мас.%-вий вміст) ліганду MS-325 і 68,3г (350ммолей) N-метилглюкаміну, після чого додають 0,37г (5ммолей) гідроксиду кальцію. Суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 48год. (у цьому випадку вихідний мутний безбарвний розчин повільно стає прозорим і набуває ясно-жовтого кольору), охолоджують і за допомогою деіонізованої води доводять до загального об'єму 500мл. Розчин ясно-жовтого кольору фільтрують і аналізують за допомогою РХВД. Вміст Gd-MS-325 визначають, приймаючи за 100% вміст зазначеної сполуки в зовнішньому стандарті (зовнішній стандарт: Gd-MS-325, очищений за допомогою РХВД). У даному досліді встановлено, що вміст становить 96,3%. Той факт, що виявлений вміст становить менш ніж 100%, і наявність жовтого забарвлення свідчать про те, що має місце розкладання.

Для порівняння: вміст згідно з РХВД/95°C (6год.): 98,9%.

Приклади, що ілюструють винахід

Приклад 1

Кальцій(4-),[[[(4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-

дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-
.капа.N6,.капа.N9,.капа.011]-1-оксидато(6-)]-,4Na

У 2000мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 0,954г (12,88ммоль) гідроксиду кальцію і 1,546г (38,64ммоль) гідроксиду натрію і перемішують протягом 5год. при 95°C. Суміші дають остигнутися і додають ще 0,515г (12,88ммоль) гідроксиду натрію, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм, і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 12,40г (кількісний), вміст води: 10,3%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 45,89, Н 4,43, N 4,87, Са 4,64, Na 10,65, Р 3,59

Виявлено: С 46,01, Н 4,52, N 4,99, Са 4,53, Na 10,77, Р 3,70

Приклад 2

Кальцій(4-),[(4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.N]-6,9-біс[карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-
.капа.N6,.капа.N9,.капа.011]-1-оксидато(6-)]-,Ca,2Na

У 2000мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 2,578г (25,76ммоль) карбонату кальцію і 0,515г (12,88ммоль) гідроксиду натрію і перемішують протягом 5год. при 95°C. Суміші дають остигнутися і додають ще 0,515г (12,88ммоль) гідроксиду натрію, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм, і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 12,25г (кількісний), вміст води: 9,8%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 46,21, Н 4,47, N 4,90, Са 9,34, Na 5,36, Р 3,61

Виявлено: С 46,32, Н 4,55, N 5,00, Са 9,22, Na 5,45, Р 3,73

Приклад 3

Кальцій(4-),[(4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.N]-6,9-біс[карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-
.капа.N6,.капа.N9,.капа.011]-1-оксидато(6-)]-,2Ca

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 3,867г (38,64ммоль) карбонату кальцію і перемішують протягом 5год. при 95°C. Суміші дають остигнутися, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм, і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 11,91г (кількісний), вміст води: 7,9%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 46,53, Н 4,50, N 4,93, Са 14,11, Р 3,64

Виявлено: С 46,41, Н 4,61, N 5,02, Са 14,22, Р 3,75

Приклад 4

Кальцій(4-),[(4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.N]-6,9-біс[карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-
.капа.N6,.капа.N9,.капа.011]-1-оксидато(6-)]-,тетрамеглумін

У 2000мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 1,288г (12,88ммоль) карбонату кальцію і 8,80г (45,08ммоль) меглуміну і перемішують протягом 5год. при 95°C. Суміші дають остигнутися, додають ще 1,257г (6,44ммоль) меглуміну, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм, і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 22,27г (кількісний), вміст води: 10,0%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 47,07, Н 7,12, N 6,30, Са 2,57, Р 1,99

Виявлено: С 47,20, Н 7,21, N 6,43, Са 2,69, Р 2,10

Приклад 5

Кальцій(4-),[(4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.N]-6,9-біс[карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-
.капа.N6,.капа.N9,.капа.011]-1-оксидато(6-)]-,Ca,димеглумін

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 1,91г (25,76ммоль) гідроксиду кальцію і 3,77г (19,32ммоль) меглуміну і перемішують протягом 5год. при 95°C. Суміші дають остигнутися, додають ще 1,257г (6,44ммоль) меглуміну, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм, і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 17,06г (кількісний), вміст води: 9,1%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 46,88, Н 6,19, N 5,82, Са 6,66, Р 2,57

Виявлено: С 47,01, Н 6,29, N 5,93, Са 6,58, Р 2,69

Приклад 6

Кальцій(4-),[(4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.N]-6,9-біс[карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-
.капа.N6,.капа.N9,.капа.011]-1-оксидато(6-)]-,Ca,2H

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325 і 1,91г (25,76ммоль) гідроксиду кальцію і перемішують протягом 5год. при 95°C. Суміші дають остигнутися, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм, і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 11,30г (кількісний), вміст води: 7,3%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 51,09, Н 5,46, N 5,42, Са 5,17, Р 3,99

Виявлено: С 51,21, Н 5,55, N 5,53, Са 5,08, Р 4,10

Приклад 7

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-капа.№6,капа.№9,капа.011]-1-оксидато(6-)]-4Н

У 100мл води додають 10,0г (12,88ммоль) MS-325 і 0,954г (12,88ммоль) гідроксиду кальцію і додають 1,55г (38,64ммоль) гідроксиду натрію. Суміш витримують протягом 5год. при 80°С. Суміш охолоджують до 10°С и значення рН доводять до 2,5 за допомогою 10%-вого водного розчину соляної кислоти. Потім додають 200мл ізопропанолу і суміш охолоджують до 0°С. Суміші дають осадитися протягом 3год. при 0°С, потім її відфільтровують від осаду, що виділився. Отриманий фільтрацією осад двічі промивають 50мл етанолу і двічі 100мл діетилового ефіру і сушать у вакуумі.

Вихід: 8,76г (87% від теоретичного) у вигляді безбарвного кристалічного порошку

Вміст води: 7,6%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 51,09, Н 5,46, N 5,42, Са 5,17, Р 3,99

Виявлено: С 50,87, Н 5,64, N 5,28, Са 5,01, Р 3,72

Приклад 8

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(кар.бокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-капа.№6,капа.№9,капа.011]-1-оксидато(6-)]-2Na,2H

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 1,288г (12,88ммоль) карбонату кальцію і 1,03г (25,76ммоль) гідроксиду натрію і перемішують протягом 5год. при 95°С. Суміші дають остудитися, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 11,70г (кількісний), вміст води: 9,8%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 48,35, Н 4,92, N 5,13, Са 4,89, Na 5,61, Р 3,78

Виявлено: С 48,49, Н 5,01, N 5,24, Са 5,00, Na 5,50, Р 3,90

Приклад 9

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-капа.№6,капа.№9,капа.011]-1-оксидато(6-)]-3Na,1H

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 0,954г (12,88ммоль) гідроксиду кальцію і 1,546г (38,64ммоль) гідроксиду натрію і перемішують протягом 5год. при 95°С. Суміші дають остудитися, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 12,14г (кількісний), вміст води: 10,7%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 47,09, Н 4,67, N 4,99, Са 4,76, Na 8,19, Р 3,68

Виявлено: С 47,22, Н 4,78, N 5,12, Са 4,70, Na 8,27, Р 3,80

Приклад 10

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-капа.№6,капа.№9,капа.011]-1-оксидато(6-)]-димеглумін,2H

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 0,954г (12,88ммоль) гідроксиду кальцію і 5,03г (25,76ммоль) меглуміну і перемішують протягом 5год. при 95°С. Суміші дають остудитися, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 17,22г (кількісний), вміст води: 12,8%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 48,41, Н 6,57, N 6,01, Са 3,44, Р 2,66

Виявлено: С 48,28, Н 6,69, N 6,12, Са 3,52, Р 2,77

Приклад 11

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-капа.№6,капа.№9,капа.011]-1-оксидато(6-)]-тримеглумін,1H

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 1,288г (12,88ммоль) карбонату кальцію і 7,54г (38,64ммоль) меглуміну і перемішують протягом 5год. при 95°С. Суміші дають остудитися, фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і з фільтрату шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт у вигляді безбарвного аморфного порошку.

Вихід: 19,70г (кількісний), вміст води: 11,0%

Елементарний аналіз (для безводної речовини):

Розраховано: С 47,64, Н 6,89, N 6,17, Са 2,94, Р 2,28

Виявлено: С 47,80, Н 6,97, N 6,28, Са 3,00, Р 2,40

Приклад 12

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[(карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-капа.№6,капа.№9,капа.011]-1-оксидато(6-)]-3,5Na,0,5H

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 1,288г (12,88ммоль) карбонату кальцію і 1,546г (38,64ммоль) гідроксиду натрію і перемішують протягом 5год. при 95°С. Суміші дають остудитися і значення рН доводять до 7,4 шляхом додавання 5%-вого водного розчину

гідроксиду натрію. Суміш фільтрують і шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт.

Вихід: 12,01г (кількісний), безбарвний порошок, вміст води: 8,6%

Елементарний аналіз (для безводної речовини), проведений для сполуки у вигляді 3,5Na-солі:

Розраховано: С 46,68, Н 4,55, N 4,93, Са 4,70, Na 9,44, Р 3,63

Виявлено: С 46,61, Н 4,43, N 5,02, Са4,81, Na 9,51, Р 3,71

Приклад 13

Кальцій(4-),[[[4R)-4-[біс[(карбокси-капа.О)метил]аміно-капа.Н]-6,9-біс[карбокси.капа.О)метил]-1-[(4,4-дифенілциклогексил)окси]-1-гідрокси-2-окса-6,9-діаза-1-фосфаундекан-11-ілова кислота-,капа.№6,,капа.№9,,капа.011]-1-оксидато(6-)]-,3,5меглумін,0,5Н

У 200мл деіонізованої води розчиняють 10,0г (12,88ммоль/вміст 95мас.%) ліганду MS-325, 1,288г (12,88ммоль) карбонату кальцію і 7,54г (38,64ммоль) меглуміну і перемішують протягом 5год. при 95°С. Суміші дають остигнутися і значення рН доводять до 7,4 шляхом додавання 5%-вого водного розчину меглуміну. Суміш фільтрують і шляхом сушіння виморожуванням одержують зазначений у заголовку продукт.

Вихід: 20,82г (кількісний), безбарвний порошок, вміст води: 9,7%

Елементарний аналіз (для безводної речовини), проведений для сполуки у вигляді 3,5 меглумінової солі:

Розраховано: С 47,32, Н 7,04, N 6,24, Са 2,75, Р 2,12

Виявлено: С 47,48, Н 7,15, N 6,36, Са 2,87, Р 2,17

Приклад 14

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді натрієвої солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 1)

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325, 4,318 г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 1, і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 15

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 4)

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325, 7,783г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 4, і 54,66г (280ммоль) меглуміну перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину меглуміну. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 16

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді натрієвої солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 7)

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325, 3,879г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 7, і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 17

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-3 2 5 у вигляді натрієвої солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 8)

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325, 4,099г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 8, і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 18

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді натрієвої солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 9)

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325, 4,209г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 9, і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 19

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді натрієвої солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/дійсний вміст 95мас.%) MS-325, 4,26г (5,0ммоль) столуки, зазначеної в заголовку прикладу 12, і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-HCl-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°C. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-HG-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 13)

Приклад 21

Приклад 22

Приклад 23

Приклад 24

Приклад 25

Приклад 26

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді натрієвої солі (200ммолей) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 1)

Альтернативний метод

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325 і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остудитися до кімнатної температури, додають 4,318г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 1, і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 27

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммоль) (5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 4)

Альтернативний метод

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325 і 54,66г (280ммоль) меглуміну перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остудитися до кімнатної температури, додають 7,783г (5,0ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 4, і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину меглуміну. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 28

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді натрієвої солі (200ммоль) (2,5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 1)

Альтернативний метод

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325 і 11,2г (280ммоль) гідроксиду натрію перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остудитися до кімнатної температури, додають 2,16г (2,5ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 1, і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину гідроксиду натрію. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) загальний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 29

Одержання композиції, що містить комплекс, який включає гадоліній і MS-325 у вигляді меглумінової солі (200ммоль) (2,5%-вий надлишок комплексоутворювального агента, який являє собою сполуку, зазначену в заголовку прикладу 4)

Альтернативний метод

18,12г (50ммоль) оксиду гадолінію, 77,65 (100ммоль/вміст 95мас.%) MS-325 і 54,66г (280ммоль) меглуміну перемішують у 350мл трис-НСІ-буфера (10ммоль/л) при рН 7,4 протягом 6год. при 95°С. Суміші дають остудитися до кімнатної температури, додають 3,891г (2,5ммоль) сполуки, зазначеної в заголовку прикладу 4, і значення рН доводять до 7,4 за допомогою 20%-вого водного розчину меглуміну. Потім за допомогою трис-НСІ-буфера (10ммоль/л/рН 7,4) повний об'єм доводять до 500мл, розчин фільтрують через фільтр із розміром пір 2мкм і фільтрат розливають у пляшечки.

Приклад 30

¹H-і ³¹P-ЯМР-спектри сполук із прикладів 1 і 2

Усі вимірювання здійснюють з використанням ЯМР-спектрометра типу AMX 400 (400Мгц, фірма Bruker).

Хімічні зсуви ¹H зазначені у вигляді δ (част./млн) стосовно розчинника (D₂O δ=4,8част./млн).

Хімічні зсуви ³¹P зазначені у вигляді δ (част./млн) стосовно зовнішнього стандарту H₃PO₄ (85%, δ=0част./млн).

Сполуки, зазначені в заголовках прикладів 1 і 2, розчиняють у D₂O і спектри вимірюють при кімнатній температурі.

Результат:

Сполука, зазначена в заголовку прикладу 1:

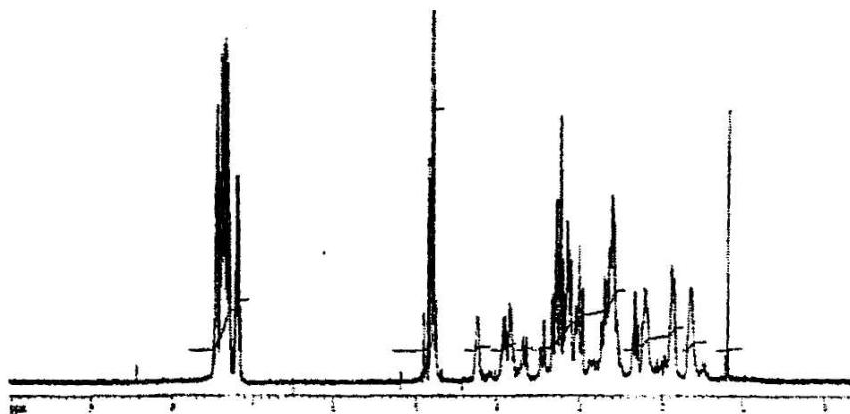
¹H: 1,4-1,7 (m, 2H), 1,8-2,1 (m, 3H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,32 (t, 12Гц, 1H), 2,5-2,92 (m, 7H), 2,95-3,4 (m, 8H), 3,45 (d, 16Гц, 1H), 3,66 (d, 16Гц, 1H), 3,8-3,95 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,25-7,5 (m, 8H)

³¹P: 0,38 (q, 6Гц), 0,51 (q, 6Гц)

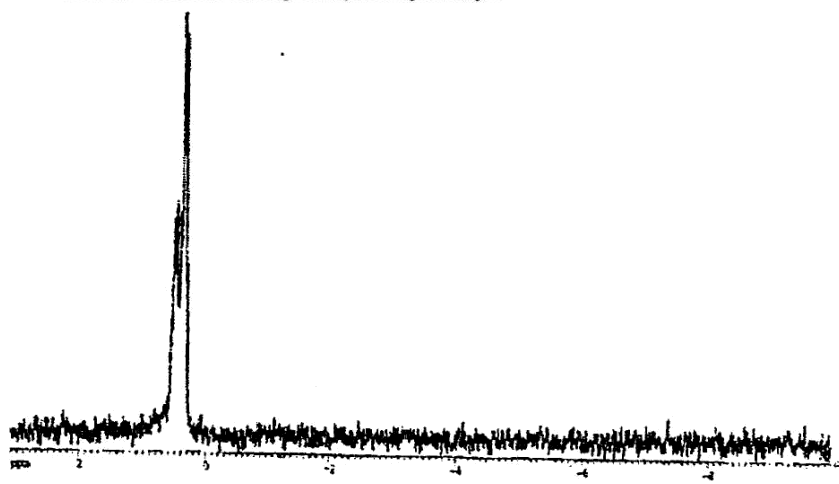
Сполука, зазначена в заголовку прикладу 2:

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

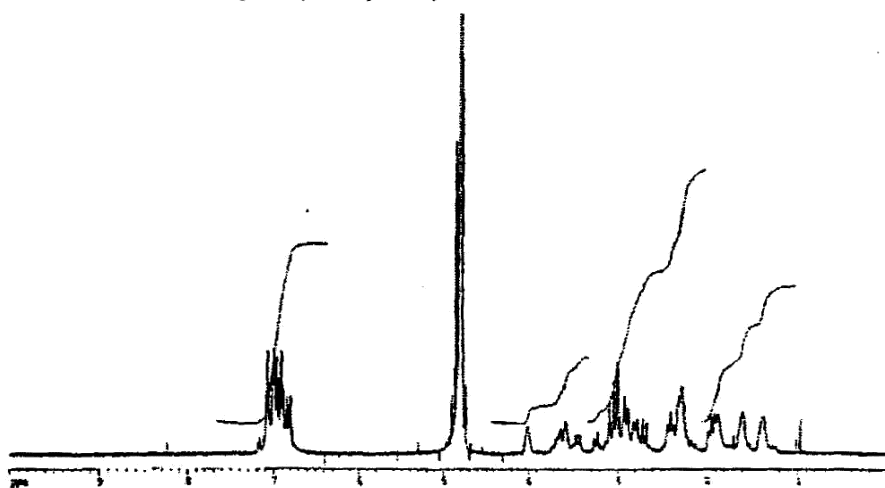
³¹P: 0,25 (q, 6Гц), 0,10 (q, 5Гц)



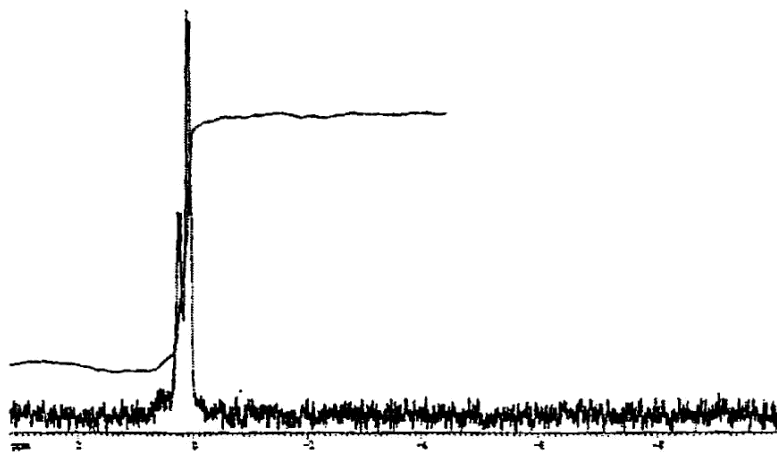
ФІГ. 1: ^1H -ЯМР-спектр сполуки з прикладу 1



ФІГ. 2: ^{31}P -ЯМР-спектр сполуки з прикладу 1



ФІГ. 3: ^1H -ЯМР-спектр сполуки з прикладу 2



ФІГ. 4: ^{31}P -ЯМР-спектр сполуки з прикладу 2