



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 285 929 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 49/00
C 07 C 101/20
C 07 H 5/06
C 07 H 23/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 331 044 0	(22)	21. 07. 89	(44)	10. 01. 91
------	-----------------------	------	------------	------	------------

(71)	Klinikum Berlin-Buch, Wiltbergstraße 50, Berlin, 1115, DD
(72)	Bratouss, Andreas-Gerhard, Dipl.-Chem.; Köppel, Hubert, Dr. rer. nat., DD
(73)	Klinikum Berlin-Buch, Berlin, 1115; Humboldt-Universität Berlin, Berlin, 1040, DD
(74)	Klinikum Berlin-Buch, Leit-BfN des Magistrats von Berlin, Wiltbergstraße 50, Berlin, 1115, DD

(54) Verfahren zur Darstellung von Schwermetallchelaten als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie

(55) Magnetresonanztomographie; Kontrastmittel; Magnetopharmaka; Schwermetallchelate; Gemischtligandkomplexe; Iminodiessigsäurederivate; Aminosucker

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Darstellung von Gemischtligandkomplexen als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie. Ziel der Erfindung ist es, Komplexverbindungen darzustellen, die Schwermetallionen als Zentralion und sowohl ein Iminodiessigsäurederivat als auch einen Aminosucker als Ligand enthalten. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß man zu einer wäßrigen Lösung, die das Natriumsalz eines Iminodiessigsäurederivates und einen Aminosucker in äquimolaren Mengen enthält, eine Lösung eines geeigneten Metallsalzes zusetzt.

Patentanspruch:

Verfahren zur Darstellung von Schwermetallchelaten als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie, dadurch gekennzeichnet, daß wäßrige Lösungen, die Iminodiessigsäurederivate als Alkalisalze und Aminosucker nebeneinander enthalten, mit wäßrigen Lösungen der Salze des Fe(II), Fe(III), Cr(III), Co(II), Mn(II) und Ni(II) umgesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung findet Anwendung bei der Herstellung von Schwermetallkomplexen, die als Kontrastmittel zur verbesserten Darstellung des Hirns bei Magnetresonanztomographie-Untersuchungen eingesetzt werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Nachdem in den Anfängen der Magnetresonanztomographie-Technik Kontrastmittel für überflüssig gehalten wurden, besteht beim heutigen Stand der Technik großes Interesse an geeigneten Magnetopharmaka zur Kontrastierung bei der Darstellung bestimmter Organe, Organsysteme oder Funktionszustände (W. A. GIBBY, Radiol. Clin. North Am. **26** [1988], 1047-1057). Die Kontrastierung wird dabei durch Veränderung der Protonenrelaxationszeit durch magnetische Beeinflussung bewirkt. Auf diesem Effekt beruht die Wirkung von Magnetopharmaka, die Atomkerne mit hohem magnetischem Moment enthalten. Es sind dies bevorzugt Chelate des Mn(II), Fe(III), Co(II), Cr(III) u. a., vor allem aber des Gd(III), wegen dessen Spinquantenzahl von 7/2. Unter den zahlreichen vorgeschlagenen Magnetopharmaka haben bisher nur Gd-DTPA-Komplexe (DE 3129906) Eingang in die klinische Praxis gefunden. Gd-DTPA wird über die Nieren ausgeschieden. Seine Anwendung zur Darstellung verschiedener Organe beruht lediglich auf der Ausnutzung von Perfusionseffekten, es wird in diesen Organen nicht spezifisch angereichert. Zur Darstellung von Leber und hepatobiliärem Trakt wurden Fe-EHPG (W. L. GREIF et. al., Radiology, **157** [1985], 461-466) und Cr(III)-, Fe(III)- und Gd(III)-Chelate (US-PS 4714607) vorgeschlagen. Ein brauchbares Radiopharmakon zur Darstellung des Hirns ist bisher nicht bekannt geworden.

Ziel der Erfindung

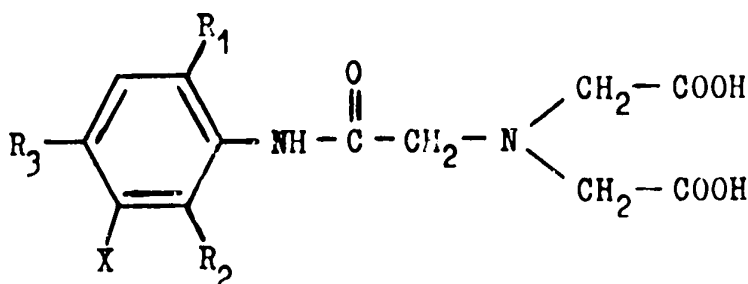
Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung eines brauchbaren Kontrastmittels, das sich spezifisch im Hirn anreichert, zur Darstellung des Hirns bei Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie-Technik zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Da ein für die klinische Anwendung brauchbares Magnetopharmakon zur verbesserten Darstellung des Hirns mittels Magnetresonanztomographie bisher nicht zur Verfügung steht, ergibt sich die Aufgabe, ein Verfahren zu seiner Herstellung anzugeben. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß ein Verfahren zur Herstellung der bisher nicht beschriebenen Gemischtligandkomplexe des Typs MeL_1L_2

$Me = Fe(II), Fe(III), Cr(III), Mn(II), Co(II), Ni(II)$

$L_1 =$ Iminodiessigsäurederivat der allgemeinen Formel



$R_1 = H, \text{ Alkyl}; R_2 = H, \text{ Alkyl}; R_3 = H, \text{ Alkyl}; X = H, \text{ Br}, \text{ J}$

$L_2 =$ Aminosucker
angegeben wird.

Magnetopharmaka müssen neben hinreichender Wirksamkeit auch toxikologisch unbedenklich und physiologisch gut verträglich sein, da sie in der hohen Dosierung von etwa 0,2 mmol/kg KG appliziert werden (empfohlene Dosierung für Eisenverbindungen nach R. B. LAUFFER, Chem. Rev. **87** [1987], 921).

Die beschriebenen Komplexe weisen eine hinreichende Stabilität auf und genügen daher den erwähnten Forderungen. Die Darstellung der Komplexe erfolgt, indem man zu einer wäßrigen Lösung, die das Iminodiessigsäurederivat als Alkalisalz und den Aminosucker in äquimolaren Mengen enthält, eine Lösung des entsprechenden Metallsalzes – gut geeignet sind die Chloride, Sulfate und Nitrate – hinzugibt und gegebenenfalls einige Zeit zum Sieden erhitzt. Man erhält Komplexverbindungen der allgemeinen Formel MeL_1L_2 . Diese Komplexe haben einen relativ großen Verteilungskoeffizienten im System n-Oktanol/Wasser, was nach ihrer Struktur zunächst nicht zu erwarten ist.

Zur Darstellung des hepatobiliären Traktes sind diese Komplexe ebenfalls geeignet.

Ausführungsbeispiel

1 mmol N-(2,6-Diethylacetanilido)-iminodiessigsäure (322 mg) wird mit 2 ml 1 n NaOH zur Lösung gebracht und 1 mmol N-Methylglukosamin (193 mg) gelöst in 2 ml Wasser zugesetzt. Zu dieser Lösung gibt man tropfenweise unter Schütteln eine Lösung von 1 mmol $\text{Fe}^{3+} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (270 mg) in 2 ml Wasser. Die entstehende Fällung wird mit etwa 1,5 ml 1 n NaOH zur Lösung gebracht und sterilfiltriert. Die tief kirschrote Lösung wird direkt zur Injektion verwendet.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Komplex durch Zugabe von verdünnter Salzsäure zu fällen. Man filtriert ab und trocknet im Vakuum. Man erhält ein braunes Pulver, aus dem durch Auflösen in verdünnter Natronlauge die Injektionslösung gewonnen wird.

Im Tierversuch wird bei NMR-Aufnahmen im SE-Modus 5 min nach Injektion eine Änderung des Signals im Bereich des Hirns von etwa 50% beobachtet.