



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2387/85

(51) Int.Cl.5

A 61 K 49/00
C 07 C 237/04

(22) Indleveringsdag: 29 maj 1985

(41) Alm. tilgængelig: 01 dec 1985

(44) Fremlagt: 19 okt 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 maj 1984 GB 8413772

(71) Ansøger: *NYEGAARD & CO. A/S; Nycoveien 2; Oslo, NO

(72) Opfinder: Jo *Klaveness; NO

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

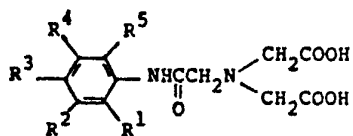
(54) NMR-kontrastmiddel indeholdende mindst et vandopløseligt, paramagnetisk ikke-radioaktivt metalchelatat, samt et sådant chelat og dets anvendelse

(56) Fremdragne publikationer

2387-85

(57) Sammendrag:

NMR-kontrastmidler består ifølge opfindelsen af vandopløselige paramagnetiske metalchelater, fortrinsvis af Cr(III), Fe(III) eller Gd(III), og chelateringsenheden er en anilidgruppeholdig organisk del, fortrinsvis en forbindelse med formel I



I

hvor R^1 - R^5 uafhængigt af hinanden er hydrogen, halogen, eventuelt halogenerede alkyl- eller alkoxygrupper eller karboxylgrupper. Midlerne er særlig velegnede til brug ved NMR-billeddannelse af det hepatobiliære system.

Den foreliggende opfindelse angår et NMR-kontrast-middel indeholdende mindst et vandopløseligt, paramagnetisk ikke-radioaktivt metalchelat, samt et sådant chelat og dets anvendelse.

5 Det har længe været kendt at paramagnetiske materialer kan bruges til at nedsætte spin-relaxationstiderne ved NMR-spektroskopi. For nylig har man i forbindelse med udvikling af NMR-billeddannelse, en billedannelsesteknik som er særlig velegnet til diagnostisk anvendelse, foreslået
10 anvendelse af paramagnetiske materialer som NMR-kontrastmidler. Da således kontrasten i NMR-billedet er stærkt afhængigt af variationen i relaxationstider tværs over den prøve, hvoraf der tages et billede, vil indførelse af et materiale såsom en paramagnetisk forbindelse i en lokaliseret del af den prøve som afbildes, fx i et særligt legemsorgan, forøge kontrasten mellem den del på den ene side og prøven som helhed på den anden side i det udviklede NMR-billede.

Man har i nogle år brugt paramagnetiske forbindelser
20 i eksperimentel NMR-billeddannelse. I litteraturen er der beskrevet både opløselige og uopløselige paramagnetiske forbindelser, men her vil kun anvendelse af vandopløselige forbindelser blive betragtet.

Forbindelser som udviser paramagnetiske egenskaber
25 er forbindelser med uparrede elektroner. Nedenstående tabel viser nogle eksempler på paramagnetiske forbindelser.

Tabel

<u>Paramagnetiske stoffer</u>	
30 Paramagnetiske metalioner	
Overgangsmetaller	Co^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Fe^{2+} Fe^{3+}
Lantanider	Eu^{3+} , Gd^{3+} , Dy^{3+} , Ho^{3+}
Paramagnetiske chelater ^x	MnEDTA, GdEDTA, MnDTPA, 35 CoEDTA, CrDTPA, FeNTA
Stabile friradikaler	nitroxider
Molekyler med uparrede elektroner	O_2 , NO, NO_2

- x NTA = Nitrilotrieddikesyre
EDTA = Ætylendiamintetraeddikesyre
DTPA = Diætylentriaminpentaeddikesyre

5 Der har været anvendt molekylært oxygen som vaskulært paramagnetisk kontrastmiddel, men sådanne molekyler som NO og NO₂ er for toksiske til at blive anvendt ved NMR-billeddannelse. Brasch et al har imidlertid i Radiology 147 (1983), 773, foreslået nitroxyder som renale NMR-kontrast-
10 midler.

Paramagnetiske metaller og chelater er nu de mest anvendte kontrastmidler ved eksperimentel NMR-billeddannelse. Manganklorid (MnCl₂) har været anvendt som NMR-kontrastmiddel i dyrestudier, men saltet er sandsynligvis for giftigt
15 til anvendelse ved menneskeforsøg in vivo. Andre paramagnetiske ioner såsom Gd³⁺, Dy³⁺, Ho³⁺, Fe³⁺ og Cr³⁺ har også været anvendt i NMR-forsøg in vitro eller in vivo.

Schering AG har i EP-A-71564 beskrevet fremstilling og anvendelse i NMR-billeddannelse af salte af paramagnetiske chelater såsom MnEDTA, DyEDTA, HoEDTA og GdDTPA. Stabile
20 EDTA- og DTPA-chelater udskilles i urinen og er således potentielle parenterale NMR-kontrastmidler til tydeliggørelse af nyrestrukturer.

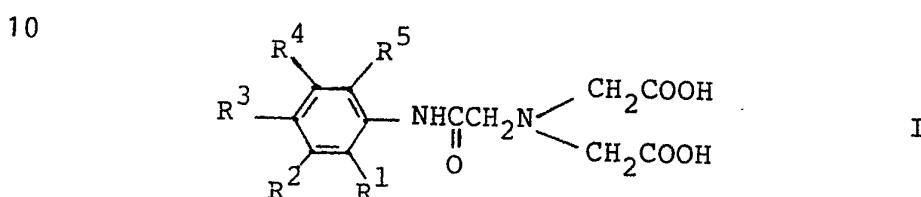
Paramagnetiske chelater med desferrioxamin B, glukohexatonsyre og inositolhexafosforsyre har også været anvendt
25 som nyre-kontrastmidler ved NMR-billeddannelse. Der er påvist en selektiv nedgang i relaxationstiderne ved myocardiainfarkter ved anvendelse af manganmærkede monoklonale antistoffer.

30 Der er undersøgt forskellige partikelformige paramagnetiske forbindelser til retikuloendotelial forstærkelse i NMR-billeddannelse af leveren, idet det partikelformige materiale fanges i det retikuloendoteliale system. Så vidt bekendt er der derimod ikke hidtil beskrevet noget vandopløseligt para-
35 magnetisk chelat som parenteralt indgiveligt NMR-kontrastmiddel som koncentrerer i leveren eller galden.

Det har nu vist sig at visse opløselige anilidbaserede paramagnetiske chelater kan indgives oralt eller parenteralt,

fx ved intravenøs injektion, til opnåelse af en kontrastvirkning ved NMR-billeddannelse, fx af leveren og galdeblæren.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes således et NMR-kontrastmiddel som indeholder mindst ét vandopløseligt paramagnetisk, ikke-radioaktivt metalchelat sammen med mindst ét fysiologisk acceptabelt bærestof eller excipient, hvor chelateringsenheden er en anilidgruppeholdig organisk del med den almene formel I



15 hvor R^1 til R^5 , der kan være ens eller forskellige, hver er et hydrogen- eller halogenatom, eventuelt halogenerede alkyl- eller alkoxygrupper med 1-4 carbonatomer, eller karboxylgrupper, eller fysiologisk acceptable salte deraf.

I chelateringsenheden er R^1 - R^5 hensigtsmæssigt eventuelt halogenerede C_{1-4} alkyl- eller alkoxygrupper, men fortrinsvis er de hydrogen, fluor, C_{1-4} alkyl eller fluorerede C_{1-4} alkylgrupper, fx CF_3 . Særlig foretrukne substituenten R^1 - R^5 er fluor, eller er sammensat således at R^1 , R^3 og R^5 er hydrogen og R^2 og R^4 er $-CF_3$, eller R^1 og R^5 er lavere alkylgrupper og R^2 - R^4 er hydrogen.

Det har vist at kontrastmidlerne ifølge opfindelsen er særlig effektive som hepatobiliære kontrastmidler når det paramagnetiske metal i chelatet er en trivalent kation, i særlig grad foretrukket Cr^{3+} , Fe^{3+} eller Gd^{3+} .

30 Chelaterne af de ikke-radioaktive paramagnetiske metaller med forbindelser med formel I eller salte deraf er hidtil ukendte, og opfindelsen angår således desuden de vandopløselige paramagnetiske, ikke-radioaktive chelater, fx af krom eller gadolinium, hvor chelateringsdelen er resten af en forbindelse med formel I eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf til anvendelse i et kontrastmiddel.

Krom(III)-chelatat af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre og salte deraf foretrækkes ganske særligt.

Der kendes visse chelateringsmidler med formel I, og deres chelater med den radioaktive ^{99m}Tc har været anvendt som kole-5 scintografiske midler. Disse "teknetiumchelater" er beskrevet af fx Nunn et al i J. Nucl. Med. 24 (1983), 423, og Loberg et al i J. Nucl. Med. 17 (1976), 633, og har vist sig at udvise lav renal udskillelse, høj hepatobiliær specificitet og hurtige hepatocellulære transittider.

10 Visse af chelateringsmidlerne med formel I er imidlertid hidtil ukendte, dette gælder således N-[3,5-bis-(trifluormetyl)-fenylkarbamoylmetyl]-iminodieddikesyre og fysiologisk acceptable salte deraf. Denne hidtil ukendte forbindelse kan fremstilles

15 ved at man omsætter dinatriumiminodieddikesyre med ω -klor-3,5-bis-(trifluormetyl)-acetanilid, og salte deraf kan fremstilles på konventionelle måder ud fra den fri syre og en fysiologisk acceptabel base.

Når chelatdannelsen sker ved omsætning af en forbindel-20 se med formel I med en trivalent paramagnetisk ion, gennemføres dette fortrinsvis ved omsætning af én ækvivalent af det paramagnetiske metal med to ækvivalenter af chelateringsenheden.

Kontrastmidlerne ifølge opfindelsen kan dannes i for-25 vejen eller kan eventuelt fremstilles direkte før indgiften ved sammenblanding i vandig opløsning af chelateringsmidlet og en opløselig forbindelse indeholdende det paramagnetiske metal, fx i saltform, med en fysiologisk acceptabel mod-ion, fx et halogenid såsom et klorid. Når chelaterings-30 enheden selv er i saltform bør mod-ionen også være fysiologisk acceptabel og kan fx være meglumin eller en alkalimetallion såsom natrium. Med chelateringsmidler med formel I viser chelatdannelse sig at indtræde i løbet af få sekunder ved temperaturer fra stuetemperatur til opløsningens kogetempe-35 ratur.

Når kontrastmidlet ifølge opfindelsen leveres i form af en opløsning af det paramagnetiske chelat i et fysiologisk acceptabelt bære-opløsningsmiddel, fx vand til injektion, kan opløsningen være i koncentreret form til fortynding før indgift.

Eftersom det foretrækkes at kontrastmidlet ifølge opfindelsen har fysiologisk pH-værdi kan det også indeholde en puffer.

Indgift af kontrastmidlet ifølge opfindelsen sker fortrinsvis ved intravenøs injektion af en opløsning indeholdende det paramagnetiske chelat i tilstrækkelig koncentration til at give den ønskede hepatobiliære NMR-kontrastvirkning. I denne henseende er opløsninger indeholdende det paramagnetiske metal i koncentrationer på fra 0,1 til 200 mM egnede. Kontrastmidlet kan også oparbejdes i former der egner sig til oral indgift, fx opløsninger, tabletter eller kapsler.

Kontrastmidlet kan hensigtsmæssigt indgives i mængder på fra 10^{-4} til 10^{-1} mM paramagnetisk metal/kg legemsvægt.

Opfindelsen tilvejebringer således anvendelse af et vandopløseligt paramagnetisk, ikke-radioaktivt metalchelate, ved hvilken chelateringsenheden er en anilidgruppeholdig organisk enhed med formlen I til fremstilling af et diagnostisk middel til anvendelse ved diagnose af menneske- eller dyrelegemet under anvendelse af NMR-billeddannelse.

Forsøg har vist at de paramagnetiske ikke-radioaktive chelater ifølge opfindelsen er effektive relaxationsmidler in vitro og har høj hepatobiliær specificitet og hurtige hepatocellulære transittider. Således var, hos en kanin efter intravenøs injektion af 0,0075 mM

gadolinium/kg legemsvægt i form af et chelat med en forbindelse ifølge formel I, hvor fenyldelen er en 2,6-dimetylfenylgruppe, kontrastforstærkelsen af leveren og tarmen 15 minutter efter injektionen meget god. På dette tidspunkt 5 var kontrastmidlet begyndt at blive udskilt fra leveren. Chelatet udviste imidlertid ikke nogen kontrastforøgelse af nyrerne.

Kaninen blev dræbt 1 time efter injektionen og relaxationstiderne i leveren og nyrerne blev målt. Relaxations- 10 tiderne i disse organer var normale, hvilket viste at hele mængden af chelaterne havde forladt leveren i løbet af den første time. Kvaliteten af det med dette chelat opnåede NMR-billede var langt bedre end den almindelige standard af NMR-billeder, som er offentliggjort i litteraturen.

15 Kontrastmidlerne og chelaterne ifølge opfindelsen skal belyses nærmere ved de følgende eksempler.

Mellemprodukt 1

20 N-(2,6-Dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilledes ud fra ω -klor-2,6-dimetylacetanilid og iminodieddikesyre ved den fremgangsmåde der er beskrevet af Callery et al i J. Med. Chem. 19 (1976), 962. Produktet isoleredes med et 25 udbytte på 75% efter tilbagesvaling af blandingen i 3 timer. Smp. 216-217°C.

Mellemprodukt 2

30 N-(2,6-Diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilledes ud fra ω -klor-2,6-diætylacetanilid og iminodieddikesyre på analog måde med den der er beskrevet for fremstilling af mellemprodukt 1. Blandingen tilbagesvaledes i 5 timer; 35 udbytte 75%. Smp. 187-188°C.

Mellemprodukt 3

N-(2,4,6-Trimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilledes ud fra ω -klor-2,4,6-trimetylacetanilid og iminodieddikesyre 5 på analog måde med den der er beskrevet for fremstilling af mellemprodukt 1. Blandingen tilbagesvaledes i 4,5 timer. Udbytte 79%, smp. 220-221°C.

Mellemprodukt 4

10 N-(2,3,4,5,6-Pentafluorfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Den i overskriften angivne forbindelse fremstilledes ud fra ω -klor-2,3,4,5,6-pentafluoracetanilid og iminodieddikesyre på analog måde med den der er beskrevet for frem- 15 stilling af mellemprodukt 1. Blandingen tilbagesvaledes i 1 time. Udbytte 78%, smp. 182-183°C.

Eksempel 1

20 N-[3,5-Bis(trifluormetyl)-fenylkarbamoylmetyl]-iminodieddikesyre

17,8 g (157,5 mmol) kloracetylchlorid sattes dråbevis til en opløsning af 34,4 g (150 mmol) 3,5-bis-(trifluormetyl)-anilin og 15,2 g (150 mmol) triætylamin i 300 ml tolu- 25 en under afkøling på is. Temperaturen reguleredes langsomt til stuetemperatur og reaktionsblandingen omrørtes i 1,5 time. Toluenet fjernedes ved destillation og den olieagtige remanens vaskedes med 300 ml H₂O. Den olieagtige remanens suspenderedes i 300 ml H₂O og anbragtes i køleskab natten 30 over. Bundfaldet isoleredes ved filtrering og opløstes i 400 ml kogende n-hexanopløsning, filtreredes og afkøledes til stuetemperatur. Krystallerne af ω -klor-3,5-bis-(trifluormetyl)-acetanilid isoleredes ved filtrering. Udbytte 80%, smp. 87-88°C.

35 37,2 g (210 mmol) dinatriumiminodieddikesyre og 30,6 g (100 mmol) ω -klor-3,5-bis-(trifluormetyl)-acetanilid op-

løstes i en 50:50 opløsning af ætanol/vand ved 80°C. Efter 5 timer fjernedes ætanol ved destillation og remanensen ekstraheredes med 3 x 60 ml diætylæter. Æteren fjernedes ved destillation og pH reguleredes til 2. Bundfaldet fra-
 5 filtreredes og vaskedes med 200 ml fortyndet HCl, opløstes i 400 ml kogende ætanol og udfældedes med 750 ml H₂O. Den i overskriften angivne forbindelse isoleredes ved filtrering. Udbytte 22,2 g (55%), smp. 201°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆), δ: 3,77 (s; -CH₂-), 7,72 og 8,37 (Ph), 11,20 (s; COOH), 11,54
 10 (bred s, -NH-). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ: 56,0 (-CH₂-), 59,1 (-CH₂-), 105,3-141,6 (Ph og -CF₃).
 Beregnet for C₁₄H₁₂F₆N₂O₅: C 41,80 H 3,01 N 6,96 F 28,34
 Fundet: C 41,87 H 3,23 N 7,30 F 28,20%

- 15 Almen fremgangsmåde til dannelse af et gadolinium(III)-, jern(III)- og krom(III)-chelate med mellemprodukt 1-4 og forbindelse ifølge eksempel 1

En vandig opløsning af 1 ækvivalent af dinatriumsaltet af chelateringsmidlet og 2 ækvivalenter af metal(III)-
 20 klorid-hexahydratet omrørtes og tilbagesvales i 1 time. Omrøringen fortsattes i 1 time ved stuetemperatur. pH reguleredes til 1,5 med tynd HCl og metalchelate isoleredes ved filtrering.

- 25 Almen fremgangsmåde til dannelse af et mangan(II)-, kobber(II)-, kobolt(II)- og nikkel(II)-chelate med mellemprodukterne 1-4 og forbindelsen ifølge eksempel 1

En vandig opløsning af 1 ækvivalent af dinatriumsaltet af chelateringsmidlet og 1 ækvivalent af det hydratiserede
 30 metal(II)-klorid omrørtes og opvarmedes til kogning. Efter afkøling til stuetemperatur fortsattes omrøringen i 1 time. Metalchelate isoleredes ved filtrering.

Eksempel 2

- 35 Gadolinium(III)-chelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodiddikesyre

Gadolinium(III)-chelate isoleredes fra en 0,15M op-

løsning som hvide krystaller. Udbytte 72,2%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$.
Opløseligheden af natriumsaltet i vand var $>0,02\text{M}$.

Beregnet for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{GdNa}$:

C 43,96 H 4,21 N 7,32 Gd 20,56 Na 2,73

5 Fundet: C 43,76 H 4,38 N 7,16 Gd 20,30 Na 2,70%

Specifik relaxationshastigheds-forbedring (SRRE) måltes i en NMR-protonspin-analysator (RADX Corp., Houston, Texas, USA) ved 10 MHz i glycerol/vand 1:2 (rumfang) ved 37°C : $5,22 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$.

10

Eksempel 3

Gadolinium(III)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Gadolinium(III)-chelate isoleredes fra en 0,15M opløsning som hvide krystaller. Udbytte 63%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$. Opløselighed som natriumsalt i vand: $>0,1\text{M}$.

15

Eksempel 4

20 Gadolinium(III)-chelate af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Gadolinium(III)-chelate isoleredes fra en 0,15M opløsning som hvide krystaller. Udbytte 66%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$. Opløselighed som natriumsalt i vand: $>0,1\text{M}$.

25

Eksempel 5

Gadolinium(III)-chelate af N-(2,3,4,5,6-pentafluorfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Gadolinium(III)-chelate isoleredes fra en 0,15M opløsning som hvide krystaller. Udbytte 43%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$. Opløselighed som natriumsalt i vand: $>0,1\text{M}$.

30

Eksempel 6

35 Gadolinium(III)-chelate af N-[3,5-bis(trifluormetyl)-fenylkarbamoylmetyl]-iminodieddikesyre

Gadolinium(III)-chelate isoleredes fra en 0,15M opløs-

ning som hvide krystaller. Udbytte 79%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$. Opløselighed som natriumsalt i vand: $>0,1\text{M}$.

Eksempel 7

5

Jern(III)-chelatat af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Jern(III)-chelatatet isoleredes som et lysegult pulver. Udbytte 85%, smp. 220°C (sønderdeling).

10 Beregnet for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{Fe}$: C 52,43 H 5,19 N 8,74 Fe 8,71
Fundet: C 51,59 H 5,23 N 8,63 Fe 8,71%
SRRE: $1,86 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$.

Fremstilling af megluminsaltet af jern(III)-chelatat af

15 N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Jern(III)-chelatat af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre (160 mg, 0,25 mmol) opløstes i 20 ml metanol og i løbet af 15 minutter tilsattes der 49 mg (0,25 mmol) N-metylglukamin. Opløsningen inddampedes til
20 tørhed og megluminsaltet af jern(III)-chelatat af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre isoleredes som gule krystaller i kvantitativt udbytte.

Eksempel 8

25

Jern(III)-chelatat af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Jern(III)-chelatatet isoleredes fra en 0,14M opløsning som et lysegult pulver. Udbytte 63%, smp. 250°C (sønderdeling).
30

Eksempel 9

Jern(III)-chelatat af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-
35 iminodieddikesyre

Jern(III)-chelatatet isoleredes fra en 0,04M opløsning som et lysegult pulver. Udbytte 88%, smp. 200°C (sønderdeling).

Eksempel 10

Jern(III)-chelate af N-[3,5-bis-(trifluormetyl)-fenylkarbamoylmetyl]-iminodieddikesyre

Jern(III)-chelate isoleredes fra 0,04M opløsning som et lysegult pulver. Udbytte 78%. Smp. 200°C (sønderdeling).

Eksempel 11

Krom(III)-chelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Krom(III)-chelate isoleredes fra en 0,03M opløsning som et gråt pulver. Udbytte 68%, smp. >320°C.

Megluminsaltet af komplekset fremstilledes på samme måde som beskrevet i eksempel 12 (A).

15 Beregnet for $C_{35}H_{50}N_5O_{15}Cr$: C 50,48 H 6,05 N 8,41 Cr 6,24
Fundet: C 50,68 H 5,82 N 7,83 Cr 6,81%

Eksempel 12

20 Krom(III)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)iminodieddikesyre og dets megluminsalt

Krom(III)-chelate isoleredes fra en 0,14M opløsning som et gråt pulver. Udbytte 71%, smp. >320°C.

25 (A) Fremstilling af megluminsaltet af krom(III)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Til en opløsning af 140 mg (0,2 mmol) af krom(III)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre i 38 ml metanol sættes der 39 mg (0,2 mmol) N-metylglukamin i løbet af en periode på 15 minutter. Opløsningen indampes til tørhed og megluminsaltet af komplekset isoleres som et lyserødt pulver i kvantitativt udbytte. Smp. >320°C. Relaxationstid (T_1) af en 10 mM opløsning af produktet i vand var 158 msec. T_1 (rent vand): 3300 msec.

(B) Fremstilling af krom(III)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre og megluminsaltet deraf

1,29 g (4 mmol) N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-imino-
 5 dieddikesyre og 206 mg (2 mmol) frisk fremstillet $\text{Cr}(\text{OH})_3$
 suspenderedes i 250 ml H_2O . Der tilsattes 390 mg (2 mmol)
 N-metylglukamin i småportioner mens suspensionen omrørtes
 og opvarmedes til 95°C i 48 timer. Den lyserøde reaktions-
 blanding filtreredes og indampedes til tørhed. Meglumin-
 10 saltet af krom(III)-N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-imi-
 nodieddikesyre isoleredes i et udbytte på 98% som et lyse-
 rødt pulver.

Eksempel 13

15 Krom(III)-chelate af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-
 iminodieddikesyre

Krom(III)-chelate isoleredes fra en 0,28M opløsning
 som et gråt pulver. Udbytte 63%, smp. $>320^\circ\text{C}$.

20 Eksempel 14

Kobolt(II)-chelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-
 iminodieddikesyre

Kobolt(II)-chelate isoleredes fra en 0,2M opløsning
 som et lyserødt pulver. Udbytte 59%, smp. $>300^\circ\text{C}$. T_1 (10
 25 mmol; H_2O): 698 msec.

Eksempel 15

30 Kobolt(II)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-
 iminodieddikesyre

Kobolt(II)-chelate isoleredes fra en 0,27M opløsning
 som et lyserødt pulver. Udbytte 90%, smp. $>300^\circ\text{C}$.

Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Co}$: C 50,67 H 5,31 N 7,39 Co 15,54
 fundet: C 50,70 H 5,54 N 7,00 Co 14,90%

Eksempel 16

 Kobolt(II)-chelate af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-
 iminodieddikesyre

Kobolt(II)-chelate isoleredes fra en 0,11M opløsning
 5 som et lyserødt pulver. Udbytte 86%, smp. $>300^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 17

 Kobolt(II)-chelate af N-[3,5-bis-(trifluormetyl)-fenylkarba-
 10 moylmetyl)]-iminodieddikesyre

Kobolt(II)-chelate isoleredes fra en 0,18M opløsning
 som et lyserødt pulver. Udbytte 87%, smp. $>300^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 18

 15 Kobber(II)-chelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-
 iminodieddikesyre

Kobber(II)-chelate isoleredes som et lyseblåt pulver.
 Udbytte 76%, smp. 270°C (sønderdeling).

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cu}$: C 47,26 H 4,53 N 7,87 Cu 17,86

20 Fundet: C 47,35 H 4,63 N 7,47 Cy 17,04%

Eksempel 19

 Kobber(II)-chelate af N-(2,6-diætylfenylkarbamoylmetyl)-imi-
 25 nodieddikesyre

Kobber(II)-chelate isoleredes fra en 0,27M som et
 lyseblåt pulver. Udbytte 63%, smp. 250°C (sønderdeling).

Eksempel 20

 30 Kobber(II)-chelate af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-
 iminodieddikesyre

Kobber(II)-chelate isoleredes fra en 0,11M opløsning
 som et lyseblåt pulver. Udbytte 62%, smp. 250°C (sønderde-
 ling).

Eksempel 21

Mangan(II)-chelate af N-(2,6-dimetylphenylkarbamoylmethyl)-
iminodieddikesyre

Mangan(II)-chelate isoleres fra en 0,27M opløsning
5 som et hvidt pulver. Udbytte 57%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 22

mangan(II)-chelate af N-(2,6-diætylphenylkarbamoylmethyl)-imi-
10 nodieddikesyre

Mangan(II)-chelate isoleres fra 0,32M opløsning
som et hvidt pulver. Udbytte 80%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$.

Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Mn}$: C 51,21 H 5,37 N 7,46 Mn 14,64

Fundet: C 51,80 H 5,69 N 7,27 Mn 14,90%

15

Eksempel 23

Mangan(II)-chelate af N-(2,4,6-trimetylphenylkarbamoylmethyl)-
iminodieddikesyre

Mangan(II)-chelate isoleres fra en 0,36M opløsning
20 som et hvidt pulver. Udbytte 62%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 24

Mangan(II)-chelate af N-(2,3,4,5,6-pentafluorphenylkarbamoyl-
25 methyl)-iminodieddikesyre

Mangan(II)-chelate isoleres fra en 0,24M opløsning
som et hvidt pulver. Udbytte 47%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$.

Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5\text{Mn}$: C 35,23 H 1,72 N 6,85 Mn 13,4

Fundet: C 35,18 H 1,97 N 6,53 Mn 12,9%

30

Eksempel 25

Mangan(II)-chelate af N-[3,5-bis-(trifluormethyl)-phenylkarba-
moylmethyl]-iminodieddikesyre

Mangan(II)-chelate isoleres fra en 0,18M opløsning
35 som et hvidt pulver. Udbytte 82%, smp. $>350^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 26

Nikkel(II)-chelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Nikkel(II)-chelate isoleredes som et lysegrønt pulver.

5 Udbytte 30%, smp. $>300^{\circ}\text{C}$. T_1 (10 mM; H_2O): 311 msec.

Eksempel 27

Nikkel(II)-chelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Nikkel(II)-chelate isoleredes fra en 0,27M opløsning som et lysegrønt pulver. Udbytte 42%, smp. $>300^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 28

15 Nikkel(II)-chelate af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

Nikkel(II)-chelate isoleredes fra en 0,11M opløsning som et lysegrønt pulver. Udbytte 38%, smp. $>300^{\circ}\text{C}$.

20 Eksempel 29

Nikkel(II)-chelate af N-[3,5-bis-(trifluormetyl)-fenylkarbamoylmetyl]-iminodieddikesyre

Nikkel(II)-chelate isoleredes fra en 0,09M opløsning som et lysegrønt pulver. Udbytte 87%, smp. $>300^{\circ}\text{C}$.

25

Fremstilling af opløsninger til NMR-billedannelse ud fra isolerede chelater

30 Eksempel 30

Manganchelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

En autoklaveret isotonisk 30mM opløsning af manganchelate af N-(2,6-dimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

35 i en 10 ml stor ampul fremstilledes ud fra:

Chelat ifølge eksempel 21	104 mg
Natriumklorid	81 mg
Aqua purificata	indtil 10 ml

5 Eksempel 31

Gadoliniumchelate af N-(2,6-dimetylphenylkarbamoylmethyl)-iminodietdikesyre

En autoklaveret isotonisk 13 mM opløsning af natriumsaltet af gadoliniumchelate af N-(2,6-dimetylkarbamoylmethyl)-iminodietdikesyre i en 10 ml stor ampul fremstilledes ud fra:

Natriumsaltet af chelate ifølge eksempel 2	100 mg
15 Natriumklorid	84 mg
Aqua purificata	indtil 10 ml

Eksempel 32

20 Fremstilling af kapsler til oral anvendelse

Krom(III)-chelate af N-(2,6-dietylphenylkarbamoylmethyl)-iminodietdikesyre ifølge eksempel 12

	306,4 mg
--	----------

Amylum maydis	efter ønske
---------------	-------------

25

Pulverne sammenblandedes og fyldtes i kapsler (kapselstørrelse 0). Hver kapsel indeholdt 25 mg krom.

30 Fremstilling af opløsninger til NMR-billedannelse in situ

Eksempel 33

Manganchelate af N-(2,3,4,5,6-pentafluorphenylkarbamoylmethyl)-iminodietdikesyre

35

Opløsning A

En autoklaveret isotonisk 28 mM opløsning af dinatrium-

saltet af N-(2,3,4,5,6-pentafluorfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre i en 20 ml stor ampul fremstilledes ud fra:

N-(2,3,4,5,6-pentafluorfenylkarbamoylmetyl)-			
5	iminodieddikesyre		100 mg
	Natriumhydroxyd		2 ækvivalenter ^x
	Natriumklorid		68 mg
	Aqua purificata	indtil	10 ml
10	x (dvs. 2 ækvivalenter af N-(2,3,4,5,6-pentafluorfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre)		

Opløsning B

- 15 En autoklaveret isotonisk 25 mM opløsning af maganklorid i en 10 ml stor ampul fremstilledes:

	Manganklorid (36,8% H ₂ O)		50 mg
	Natriumklorid		69 mg
20	Aqua purificata	indtil	10 ml

Chelatet fremstilledes ved tilsætning af opløsning B til opløsning A. Efter sammenblanding er opløsningen parat til brug.

25

Eksempel 34

Gadoliniumchelate af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre

30 Opløsning A

En autoklaveret 60 mM isotonisk opløsning af dinatriumsaltet af N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-iminodieddikesyre i en 20 ml stor ampul fremstilledes ud fra:

N-(2,4,6-trimetylfenylkarbamoylmetyl)-		
iminodieddikesyre		228 mg
Natriumhydroxyd		2 ækvivalenter
Natriumklorid		36 mg
5 Aqua purificata	indtil	10 ml

Opløsning B

En autoklaveret isotonisk 25 mM opløsning af gadoliniumklorid i en 10 ml stor ampul fremstilledes ud fra:

10

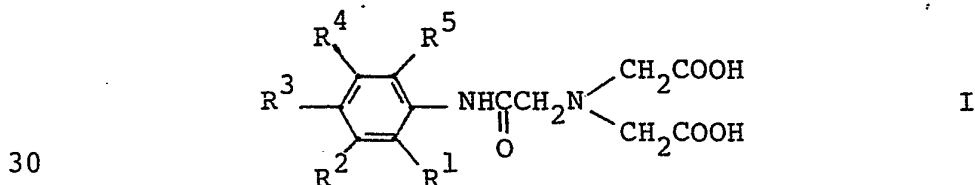
Gadoliniumklorid (35,9% H ₂ O)		66 mg
Natriumklorid		69 mg
Aqua purificata	indtil	10 ml

- 15 Chelatet fremstilledes ved tilsætning af opløsning B til opløsning A. Efter sammenblanding er opløsningen parat til brug.

P a t e n t k r a v

20 -----

1. NMR-kontrastmiddel indeholdende mindst ét vandopløseligt, paramagnetisk, ikke-radioaktivt metalchelatat sammen med mindst en fysiologisk acceptabel bærer eller excipient,
- 25 k e n d e t e g n e t ved, at chelateringsenheden er en anilidgruppeholdig organisk del med den almene formel



- hvor R¹, R², R³, R⁴ og R⁵, der kan være ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom eller halogenatom, en eventuelt halogeneret C₁-C₄ alkyl- eller alkoxygruppe eller en
- 35 karboxylgruppe, eller udgøres af et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

2. Kontrastmiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at chelatet er et chelat af en trivalent metalion.
3. Kontrastmiddel ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved at chelatet er et chelat af en af metalionerne Cr^{3+} , Fe^{3+} og Gd^{3+} .
4. Kontrastmiddel ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at det indeholder 0,1-200 mM af det paramagnetiske metal i vandig opløsning.
5. Kontrastmiddel ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved at chelatet er et chelat med en chelateringsenhed med formel I som vist i krav 1, hvor $\text{R}^1\text{-R}^5$ er fluoratomer, eller hvor R^1 , R^3 og R^5 er hydrogenatomer og R^2 og R^4 trifluormetylgrupper, eller hvor R^1 og R^5 er C_{1-4} alkylgrupper og $\text{R}^2\text{-R}^4$ er hydrogenatomer, eller udgøres af et fysiologisk acceptabelt salt deraf.
6. Vandopløseligt, ikke-radioaktivt paramagnetisk chelat til anvendelse i et middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at chelateringsdelen er resten af en forbindelse med formel I som angivet i krav 1 eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.
7. Chelat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved at det er et chelat af en trivalent metalion.
8. Chelat ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved at metalionen er Cr^{3+} , Fe^{3+} eller Gd^{3+} .
9. Chelat ifølge et hvilket som helst af kravene 6-8, k e n d e t e g n e t ved at $\text{R}^1\text{-R}^5$ i chelateringsenheden med formel I er fluoratomer, eller at R^1 , R^3 og R^5 er hydrogenatomer og R^2 og R^4 trifluormetylgrupper, eller R^1 og R^5 er C_{1-4} alkylgrupper og $\text{R}^2\text{-R}^4$ er hydrogenatomer.
10. Kontrastmiddel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at chelateringsenheden er N-[3,5-bis-(trifluormetyl)-febylkarbanoylmetyl]-imino-dieddikesyre eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.
11. Anvendelse af et paramagnetisk, ikke-radioaktivt chelat som defineret i et hvilket som helst af kravene 6-10 til fremstilling af et diagnostisk middel til brug ved diagnose i menneske- eller dyrelegemet ved NMR-billeddannelse.