

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131672



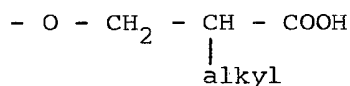
(51) Int. Cl. ² C 07 C 93/14
A 61 K 29/02

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(21) Patentsøknad nr.	4606/71
(22) Inngitt	14.12.71
(23) Løpedag	14.12.71
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra	16.06.72
(44) Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt	01.04.75
(30) Prioritet begjært fra:	15.12.70 Sveits, nr. 18621/70

-
- (71)(73) BRACCO INDUSTRIA CHIMICA SOCIETÀ PER AZIONI,
50, Via E. Folli, Milano, Italia.
- (72) FELDER, Ernst,
PITRÈ, Davide, Milano, Italia.
- (74) Cand. mag. Johan H. Gørbitz.
- (54) Amino-trijod-fenoksyforbindelser med
røntgenkontrastvirkning.

Foreliggende oppfinnelse angår hittil ukjente trijodfenyl-alkyletere, som inneholder et 3-oksy-2-alkylpropionsyreradikal med formelen:

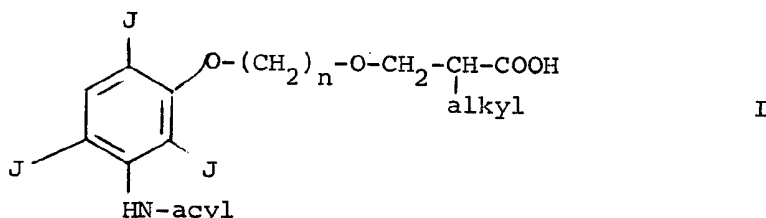


Disse trijod-fenyl-alkyletere har røntgenkontrastvirkning og kan derfor anvendes som skyggegivende komponenter i røntgenkontrastmidler.

Særlig interessante er hittil ukjente røntgenkontrastmidler som som skyggegivende komponenter inneholder de hittil ukjente 3-[(3-acylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-alkoksy]-2-alkylpropionsyrer med den generelle formel I

131672

2



hvor acyl betegner en acetyl- eller propionylgruppe, n betegner et helt tall 2, 3 eller 4, og alkyl betegner en metyl- eller etylgruppe, eller fysiologisk godt tolerable metall- eller aminsalter derav.

De foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er 3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre og dens fysiologisk godt tolerable alkalimetall-, kalsium-, magnesium- eller alkanolaminsalter.

Disse forbindelser egner seg særlig godt til anvendelse i cholecystografien. De administreres fortrinnsvis oralt.

De skyggegivende forbindelser ifølge oppfinnelsen oppviser i forhold til de beste i dag anvendte, oralt administrerbare galdekontrastmidler, nemlig

iodopanoesyre [3-(3-amino-2,4,6-trijod-fenyl)-2-etylpropionsyrel, iopodate [3-(3-dimetylaminometylenamino-2,4,6-trijod-fenyl)-propionsyrel og den strukturelt nærmestliggende kjente forbindelse 2-[2-(3-N-etyl-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-propionsyre (jodoksansyre: norsk patent nr. 121.611), følgende fordeler:

- De nye forbindelsers bilitropisme er vesentlig kraftigere, og de biliære transportmaksima (G. Miller et al, Schweiz med. Wochenschrift 99, 577-581 (1968)) ligger høyere. Derfor er kontrastavbildningene av galdeorganene vesentlig bedre.

- Galdegangene er for første gang regelmessig synlige.

- Tolerabiliteten er vesentlig større, især den intravenøse tolerabilitet, som er et meget mere objektivi mål for en forbindelses harmløshet enn den av administrasjonsformen og den individuelle absorpsjon kraftig avhengige orale toksisitet.

- Utskillelsen er meget hurtigere, og det iakttas ingen rester i tarmene.

Nefrotoksisiteten er vesentlig lavere enn f.eks. hos den i dag hyppigst anvendte iodopanoesyre.

- På grunn av at N-alkylgruppen, som de i norsk patent 121.611 beskrevne forbindelser har, mangler, opptrer den der

iaktatte geometriske isomeri ikke. Isomeroppspaltningen bortfaller; rene forbindelser kan fremstilles meget enklere og sikrere.

G. Miller et al, loc. cit., har vist, at til bedømmelse av galdekontrastmidler er det biliære transportmaksimum (Tm), dvs. organismens transportkapasitet, en avgjørende størrelse for vedkommende kontrastmiddel, og at en forhøyelse av doseringen ut over denne kapasitet er nytteløs, da den ikke gir forhøyet galdeutskillelse og ingen forbedring av skyggetettheten. Jo høyere transportmaksimet ligger, jo større skyggetettheter og jo bedre røntgenkontrastbilder oppnås det.

I nedenstående tabell er anført de karakteristiske farmakologiske egenskaper for de nye skyggegivende komponenter A, B, C, D og E ifølge oppfinnelsen, de karakteristiske farmakologiske egenskaper for den ovenfor nevnte, strukturelt nærmest liggende forbindelse F (jodoksansyre) og de karakteristiske farmakologiske egenskaper for de to vanligste orale galdekontrastmidler G og H. Disse data er i alle tilfeller bestemt etter identiske metoder og under samme ytre betingelser og kan derfor sammenlignes kvantitativt med hverandre. I tabellen har de anførte bokstavsymboler følgende betydninger:

- A: 3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre, eksempel 1.
- B: 3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-metylpropionsyre, eksempel 2.
- C: 3-[3-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-propoksy]-2-etylpropionsyre, eksempel 3.
- D: 3-[4-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-butoksy]-2-etylpropionsyre, eksempel 4.
- E: 3-[2-(3-propionylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre, eksempel 7.
- F: 2-[2-(3-N-etyl-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-propionsyre (jodoksansyre) (norsk patent 121.611).
- G: 3-(3-amino-2,4,6-trijod-fenyl)-2-etyl-propionsyre (iodopanoesyre).
- H: 3-(3-dimetylaminometylenamino-2,4,6-trijod-fenyl)-propionsyre (iopodate).

Cholecystografi (indekser i henhold til Hoppe):

Bedømmelse av skyggetetthet og kontrastavbildingenes kvalitet:

131672

4

0 = negativ

1 = svak

2 = tilstrekkelig

3 = god

4 = utmerket

(J.O. Hoppe. J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 48, side 368-379 (1959).

Galdeganger:

Bedømmelse:

- = negativ eller bare leilighetsvis synlige

+ = regelmessig synlige

++ = optimalt synlige.

Farmakologi: Kvantitative sammenligningsdata

5

131672

Toksitet DL50, mg/kg hos mus (M) og rotter (R)	Cholecystografi: Indekser i henhold til Hoppe hos hunder (1), hos katter (2) etter administrasjon av a) 100 og b) 200 mg prøvesubstans/kg kroppsvekt pr. os etter:										Galde- ganger	Biliært transport- maksimum hos hunder (= transportkapasitet) mikromol x kg ⁻¹ x minutt ⁻¹
	intra- venøst	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	32 h					
A	M: 2620	1090	(1/a)	1	2	2,5	2,5	3	2,5	++	0,94 - 0,95	
	R: 3800	1000	(1/b)	2,5	3	3,5	4	4	4	++		
B	M: 5200	1150	(2/b)		3	3	3,5	4	3,5			
			(1/a)	0,5	2,5	2,5	2,5	2				
C	M: 3700	750	(1/b)	2	2	3	3	3				
			(1/b)	2	2,5	2,5	2,5	2,5				
D	M: 2200	610	(1/b)	2	2,5	3	3	3				
			(1/b)	2	2,5	3	2,5					
E	M: 2800	860	(1/b)	2	2,5	3	2,5					
			(1/a)	0	1	2,25	2,75	2				
F	M: 1600	425	(1/b)	2	2,75	3	3,25	2,75		-		
	R: 2860	445	(1/a)	0,5	1	1,75	2,25	2,75		-		
G	M: 1540	285	(1/b)	1,25	2,5	2,75	2,25	0,5		-		
	R: 2870	320	(1/b)	1	1,5	1,5	2	0,5		-		
H	M: 855	240	(1/b)	1	1,5	1,5	2	0,5		-		
	R: 2500	303								+++ -+(+)	0,68 - 0,74	

* Teknisk: Rosati et al, Investigative Radiology, Vol. 5, no. 4, 232 (1970)

** Særlig teknisk nødvendig: Diss. W. Segerer, München 1968

*** Maksimum ennå ikke helt nådd, men ved høyere dosering dør en del av dyrene.

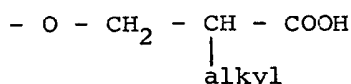
Resultater:

Det med forbindelsene A - E, særlig med forbindelsen A, oppnådde vesentlige fremskritt i forhold til teknikkens stand (forbindelsene F, G og H) med hensyn til tolerabilitet, biliær transportkapasitet, cholecystografiens kvalitet og avbildningen av galdeveiene er tydelig.

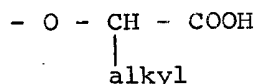
Det for legen vesentligste fremskritt er den regelmessige avbildelighet av galdegangene. Dette var hittil normalt bare mulig med intravenøst administrerbare galdekontrastmidler, hvis anvendelse av sikkerhetsgrunner er forbeholdt klinikken, da det stadig med mellomrom opptrer vanskelige forstyrrelser.

En ytterligere vesentlig fordel for praktikerer er den bedre tolerabilitet, som muliggjør en høyere og mer virksom dosering. Takket være den hurtige utskillelse og fravær av rester i tarmene, som ellers pleier å opptre ved høyere dosering, kan den høyere dosering med de omhandlede nye forbindelser utnyttes på fornuftig måte. Hertil kommer, at kontrastavbildningene ikke forringes på grunn av forstyrrende skygger fra tarmregionen.

Disse fordeler i forhold til teknikkens stand må overveiende tilskrives den i denne forbindelsesklasse nye 3-oksy-2-alkyl-propionsyregruppe med formelen:



De strukturelt sammenlignbare kjente forbindelser inneholder alle den klassiske 2-oksy-2-alkyl-eddiksyregruppe med formelen:



og oppviser langt mindre kraftig utpregede bilitrope egenskaper.

Selv de fra det ovennevnte norske patent 121.611 kjente 2-oksy-2-alkyl-eddiksyrederivater, f.eks. jodoksansyre, som ytterligere inneholder en N-alkylgruppe, viser vesentlig svakere bilitrope egenskaper, selv om N-alkylering regelmessig er forbundet med en forsterkning av bilitropismen, men også med en høyelse av toksisiteten (jfr. tabell I på side 2 i det nevnte sveitsiske patent).

Takket være den foreliggende oppfinnelse lykkes det således for første gang å oppnå tilstrekkelig virksomme oralt administrer-

bare galdekontrastmidler, som inneholder den ved nitrogenatomet ikke alkylerte acylaminogruppe, som meddeler en særdeles god tålbarehet.

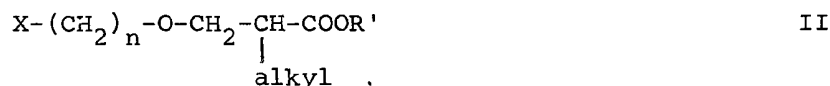
De omhandlede forbindelser kan anvendes i form av de frie syrer eller i form av sine fysiologisk godt tålbare metall- eller aminsalter.

Som metallsalter kommer i betraktning f.eks. natrium-, litium-, kalsium- og/eller magnesiumsaltene.

Som aminsalter anvendes fortrinnsvis salter av alkanol-aminer, f.eks. av N-metylglukamin, N-metylxyloamin (= 1-metylamino-1-desoksy-[D]-xylo-), 1-metylamino-2,3-propandiol og dietanol.

Det kan også anvendes blandinger av disse salter.

De omhandlede skyggegitende 3-[(3-acylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-alkoksy]-2-alkylpropionsyrer med den generelle formel I kan fremstilles ved at man foretrer en 3-acylamino-2,4,6-trijod-fenol ved omsetning med et reaksjonsdyktig 3-alkoksy-2-alkyl-propionsyrederivat med den generelle formel II



hvor X betegner den reaktive rest av en sterk syre, altså et halogenradikal - klor, brom eller jod - eller en sulfat- eller sulfonatrest, n betegner et helt tall 2, 3 eller 4, alkyl betegner en metyl- eller etylgruppe, og -COOR' betegner en karboksylsyre-ester eller en karboksylatgruppe, og deretter isolerer den utvundne 3-[(3-acylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-alkoksy]-2-alkyl-propionsyre.

Foretringen utføres enten i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel bestående av et alkalimetallalkoholat eller et alkalimetallkarbonat eller under anvendelse av et tilsvarende alkalimetall-3-acylamino-2,4,6-trijod-fenolat.

Vanligvis anvendes ved foretringen som reaksjonsdyktig 3-alkoksy-2-alkyl-propionsyrederivat en 3-(halogenalkoksy)-2-alkyl-propionsyreester, og den utvundne 3-[(3-acylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-alkoksy]-2-alkyl-propionsyreester hydrolyseres deretter.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen og deres fremstilling belyses nærmere ved følgende eksempler 1-8:

Eksempel 1

3-2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etyl-propionsyre.

a) Etylester.

Til en oppløsning av 192 g natrium-3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenolat (0,35 mol) i 350 ml dimetylacetamid settes under omrøring ved 90°C i løpet av 20-30 minutter 107,5 g 3-(2-jodetoksy)-2-etyl-propionsyre-etylester (0,35 mol). Det omrøres i 16 timer ved 95-100°C, hvorpå oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum, og residuet helles i 4000 ml vann. Det utskilte faste produkt vaskes grundig med vann, fortynnet natriumkarbonatoppløsning, fortynnet natriumhydrogensulfitoppløsning og til slutt igjen med vann. Utbyttet er 220 g (90% av det teoretiske). Smeltepunkt (etter omkrystallisasjon fra 75%ig vandig etanol): 85-86°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{17}H_{22}J_3NO_5$: C 29,12 J 54,31

Funnet: C 29,15 J 54,53

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med kloroform/iseddik i forholdet 19:1: R_F -verdi = 0,57.

b) Fri syre.

70 g av etylesteren (0,1 mol) tilsettes i en kokende blanding av 250 ml metanol og 250 ml vann under omrøring porsjonsvis 100 ml 1N natriumhydroksydoppløsning. Metanolen avdestilleres, og residuet tilsettes vann og ekstraheres med etylacetat. Den vandige fase surgjøres med saltsyre i nærvær av natriumhydrogensulfit. Den frie syre krystalliserer litt etter litt. Den smelter etter omkrystallisasjon fra 50%ig etanol og fra etylacetat ved 130°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{18}J_3NO_5$: C 26,77 J 56,57

Funnet: C 26,69 J 56,75

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med kloroform/iseddik i forholdet 19:1: R_F -verdi = 0,32.

Oppløseligheter: Uoppløselig i vann, oppløselig i kloroform, lett oppløselig i metanol og etanol.

Natriumsalt: 50 g/100 ml vann ved 20°C. N-metyl-

glukaminsalt (MGA-salt): 100 g/100 ml vann ved 20°C.

Den som utgangsforbindelse anvendte 3-(2-jodetoksy)-2-etyl-propionsyre-etylester fremstilles på følgende måte:

1. 0,8 mol etylmalonsyre-dietylester omsettes i etyleter med 0,84 mol natriumhydrid og deretter med 0,8 mol (2-kloretoksy)-

metylklorid. Den utvundne 2-(2-kloretoksy-metyl)-2-etylmalonsyre-dietyler ester isoleres, kokepunkt $136-144^{\circ}\text{C}/4\text{ mm Hg}$.

2. 0,47 mol 2-(2-kloretoksy-metyl)-2-etylmalonsyre-dietyler ester i 500 ml 60%ig vandig metanol hydrolyseres partielt med 0,5 mol natriumhydroksyd ved 2 timers oppvarmning ved $60-65^{\circ}\text{C}$. Den etter avdampning av metanolen ved surgjøring og ekstraksjon med etyleter utvundne 2-(2-kloretoksy-metyl)-2-etylmalonsyre-mono-etyler ester dekarboksyleres ved oppvarmning til $140-150^{\circ}\text{C}$. Den herved dannede 3-(2-kloretoksy)-2-etyl-propionsyre-etyler ester isoleres. Kokepunkt $119-124^{\circ}\text{C}/14\text{ mm Hg}$.

3. 0,325 mol 3-(2-kloretoksy)-2-etylpropionsyre-etyler ester omsettes med 0,65 mol natriumjodid i 300 ml etanol ved 16 timers kokning under tilbakeløpskjøling. Den dannede 3-(2-jodetoksy)-2-etylpropionsyre-etyler ester isoleres. Kokepunkt $125-128^{\circ}\text{C}/3-4\text{ mm Hg}$. $n_{\text{D}}^{20} = 1.482$.

Eksempel 2

3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-metyl-propionsyre.
a) Etyler ester.

En oppløsning av 165 g natriumsalt av 3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenol (0,3 mol) i 350 ml dimetylacetamid omsettes med 85,5 g 3-(2-jodetoksy)-2-metylpropionsyre-etyler ester (0,3 mol) etter den i eksempel 1 a) beskrevne metode. Utbyttet er 192 g, hvilket svarer til 93% av det teoretiske. Smeltepunkt (etter omkrystallisasjon fra etylacetat): 125°C .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{J}_3\text{NO}_5$: C 27,97 J 55,42

Funnet: C 27,77 J 55,85

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med kloroform/iseddik i forholdet 19:1: R_{F} -verdi = 0,54.

b) Fri syre.

134,4 g av etylesteren (0,2 mol) hydrolyseres i kokende 35%ig vandig metanol med 52 ml 4N natriumhydroksydoppløsning. Den frie syre isoleres fra natriumsaltoppløsningen etter den i eksempel 1 b) beskrevne metode. Utbyttet er 119 g (90% av det teoretiske). Smeltepunkt (etter omkrystallisasjon av etylacetat): 151°C .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{J}_3\text{NO}_5$: C 25,51 J 57,77

Funnet: C 25,48 J 57,72.

131672

10

Tynnsjiktchromatogram på silikagel med kloroform/iseddik i forholdet 19:1: R_f -verdi 0,34.

Oppløseligheter: Uoppløselig i vann, oppløselig i kloroform, lett oppløselig i metanol og etanol.

Natriumsalt: 30 g/100 ml vann ved 20°C.

MGA-salt: 60 g/100 ml vann ved 20°C.

Den som utgangsforbindelse anvendte 3-(2-jodetoksy)-2-metylpropionsyre-etylerester fremstilles i analogi med den i eksempel 1 beskrevne 3-(2-jodetoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester:

1. Ved omsetning av 140 g metylmalonsyre-dietylerester med 20 g natriumhydrid og 103,2 g 2-kloretoksymetyl-klorid fås 118,7 g 2-(2-kloretoksy-metyl)-2-metylmalonsyre-dietylerester. Kokepunkt 132-139°C/4 mm Hg.

2. Ved partiell hydrolyse av 267 g av denne substituerte malonsyre-dietylerester med 42 g natriumhydroksyd og dekarboksylering av den utvundne substituerte malonsyre-monoetylerester fås 103 g 3-(2-kloretoksy)-2-metylpropionsyre-etylerester med kokepunkt 102-105°C/14 mm Hg.

3. Av 93 g av dette klorderivat fås ved omsetning med 144 g natriumjodid 98 g 3-(2-jodetoksy)-2-metylpropionsyre-etylerester med kokepunkt 119°C/3-5 mm Hg.

Eksempel 3

3-[3-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-propoksy]-2-etylpropionsyre.

a) Etylerester.

38,5 g 3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenolat-natrium [3-AcNH-2,4,6-trijod-fenyl-O-Na] i 80 ml dimetylformamid omsettes med 24,1 g 3-(3-jodpropoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester ved 16 timers omrøring ved 70°C. Det i analogi med eksempel 1 isolerte råprodukt oppløses i etylacetat. Oppløsningen vaskes med natriumkarbonat-oppløsning, vann, natriumhydrogensulfitoppløsning og vann, tørres med natriumsulfat og inndampes. Det amorfe residuum omkrystalliseres fra 70% etanol. Utbyttet er 37,5 g (75% av det teoretiske). Smeltepunkt 81-82°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{24}J_3NO_5$: C 30,23 J 53,24

Funnet: C 30,10 J 53,53

Tynnsjiktchromatogram på silikagel med benzen/kloroform/-iseddik i forholdet 7:3:2: R_f -verdi = 0,53.

b) Fri syre.

26,9 g av etylesteren i 150 ml etanol og 60 ml vann

hydrolyseres ved 3 - 8 timers kokning i nærvær av 41 ml 1N natriumhydroksydoppløsning. Det i analogi med eksempel 1 b) isolerte råprodukt, smeltepunkt $77-80^{\circ}\text{C}$, opptas i 50-100 ml kokende etylacetat, det inntreffer fullstendig oppløsning og snart deretter utkrystallisasjon av den stabile, høyeresmeltende krystallmodifikasjon. Kokepunkt $135-137^{\circ}\text{C}$. Utbyttet er 17 g (64% av det teoretiske).

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{J}_3\text{NO}_5$: C 27,97 J 55,42

Funnet: C 28,09 J 55,64.

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med benzen/kloroform/-iseddik i forholdet 7:3:2: R_f -verdi = 0,46.

Oppløseligheter: Liten oppløselighet i vann, oppløselig i 2,5 deler metanol, 7 deler etanol og ca. 10 deler kokende kloroform.

Natriumsalt: 50 g/100 ml vann ved 20°C .

MGA-salt: 100 g/100 ml vann ved 20°C .

Den som utgangsforsbindelse anvendte 3-(3-jodpropoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester fremstilles i analogi med 3-(2-jodetoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester fra etylmalonsyre-dietylerester. Herved fås følgende hittil ukjente mellomprodukter.

1. 2-(3-klorpropoksy-metyl)-2-ethylmalonsyre-dietylerester, kokepunkt $142-148^{\circ}\text{C}/2$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,443$.

2. 3-(3-klorpropoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester, kokepunkt $103-107^{\circ}\text{C}/2$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,438$.

3. 3-(3-jodpropoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester, kokepunkt $125-127^{\circ}\text{C}/2$ mm Hg, $n_D^{20} = 1,478$.

Eksempel 4

3-[4-(3-acetylamino-2,4,6-trijodfenoksy)-butoksy]-2-etylpropionsyre. —

27,5 g 3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenolat-natrium omsettes i analogi med eksempel 3 a) med 17,3 g 3-(4-jodbutoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester i 60 ml dimetylformamid. Den utvundne amorfe 3-[4-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-butoksy]-2-etylpropionsyre-etylerester hydrolyseres og omdannes til den frie krystallinske syre i analogi med eksempel 3 b). Smeltepunkt ca. 120°C .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{J}_3\text{NO}_5$: C 29,12 J 54,31

Funnet: C 29,16 J 53,99

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med benzen/kloroform/-iseddik i forholdet 7:3:2: R_f -verdi = 0,43.

Oppløseligheter: Praktisk talt uoppløselig også i kokende vann, oppløselig i ca. 40 deler kald kloroform, 10 deler varm kloroform, ca. 7 deler kald etanol, meget lett oppløselig i metanol og kokende etanol.
Natriumsalt: 30 g/100 ml vann ved 20°C.
MGA-salt: 25 g/100 ml vann ved 20°C.

Den som utgangsmateriale anvendte 3-(4-jodbutoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester fremstilles i analogi med de homologe fra etylmalonsyre-dietylerester. På denne måte fås følgende mellomprodukter.

1. 2-(4-klorbutoksy-metyl)-2-ethylmalonsyre-dietylerester, kokepunkt 145-155°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,446$.
2. 3-(4-klorbutoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester, kokepunkt 117-124°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,438$.
3. 3-(4-jodbutoksy)-2-etylpropionsyre-etylerester, kokepunkt 137-142°C/2 mm Hg, $n_D^{20} = 1,475$.

Eksempel 5

3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre.

22 g 3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenolat-natrium i 40 ml dimetylformamid tilsettes i løpet av 10 minutter 9,2 g 3-(2-kloreto-
ksoxy)-2-etylpropionsyre-etylerester og omdannes ved 20 timers omrøring ved 110°C til 3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre-etylerester. Denne isoleres og hydrolyseres til syren på samme måte som beskrevet i eksempel 1. Utbyttet er 15,2 g (56,5% av det teoretiske).

Foretringen kan fremskyndes ved tilsetning av 5-7 g natriumjodid.

I stedet for 3-(2-kloreto-
ksoxy)-2-etylpropionsyre-etylerester kan man for den ovenfor beskrevne omsetning også anvende den tilsvarende metylester, propylester, isopropylester, butylester eller en annen lett tilgjengelig alkylester.

Eksempel 6

3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre.

a) 14,7 g 3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenol omsettes med 8,6 g 3-(2-jodetoksoxy)-2-etylpropionsyre-etylerester i nærvær av 0,037 mol natriumetylal i 35 ml etanol ved 40 timers kokning.

b) 14,7 g 3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenol og 8,6 g 3-(2-jodetoksoxy)-2-etylpropionsyre-etylerester i 160 ml metyletylketon omsettes i nærvær av 9 g vannfritt kaliumkarbonat under omrøring ved

30 - 40 timers kokning under tilbakeløpskjøling.

Isoleringen og hydrolysen av den ifølge a) og b) utvundne 3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre-etyler skje på den i eksempel 1 beskrevne måte.

Utbytter: a) 10,2 g (54,5% av det teoretiske).

b) 9,6 g (51,3% av det teoretiske).

I analogi med de ovenstående eksempler fremstilles:

Eksempel 7

3-[2-(3-propionylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre.

a) Etyler.

16,95 g natrium-3-propionylamino-2,4,6-trijod-fenolat (0,03 mol) i 30 ml dimetylacetamid omsettes med 10 g 3-(2-jod-etoksy)-2-etylpropionsyre-etyler (0,033 mol) ved 90°C i analogi med eksempel 1 b). Utbyttet er 15,2 g (71% av det teoretiske). smeltepunkt (etter omkrystallisasjon fra etylacetat): 86°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{18}H_{24}J_3NO_5$: C 30,23 J 53,24

Funnet: C 30,38 J 52,94.

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med benzen/kloroform/-iseddik i forholdet 7:3:2: R_f -verdi = 0,65.

b) Fri syre.

Fremstilles ved hydrolyse av etylesteren i analogi med eksempel 1 b). Smeltepunkt (etter omkrystallisasjon fra etylacetat): 114°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{16}H_{20}J_3NO_5$: C 27,97 J 55,42

Funnet: C 28,12 J 55,39

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med benzen/kloroform/iseddik i forholdet 7:3:2: R_f -verdi = 0,70.

Oppløseligheter: Uoppløselig i vann, lett oppløselig i kloroform, metanol og etanol.

Natriumsalt: 10 g/100 ml vann ved 20°C.

MGA-salt: 50 g/100 ml vann ved 20°C.

Eksempel 8

3-[2-(3-propionylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-metylpropionsyre.

a) Etyler.

Smeltepunkt (etter omkrystallisasjon fra etanol/vann 2:1):

79°C.

Analyse:

Beregnet for $C_{17}H_{22}J_3NO_5$: C 29,12 J 54,31

Funnet: C 29,40 J 54,19.

Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med benzen/kloroform/-iseddik i forholdet 7:3:2: R_F -verdi 0,56

b) Fri syre.

Smeltepunkt (etter omkrystallisasjon fra etylacetat): $145^{\circ}C$.

Analyse:

Beregnet for $C_{15}H_{18}J_3NO_5$: C 26,77 J 56,57

Funnet: C 27,00 J 56,19

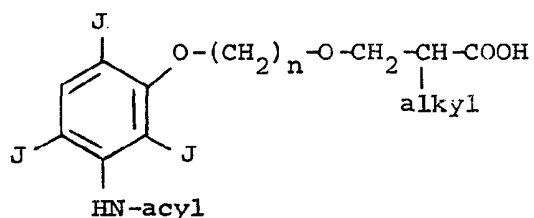
Tynnsjikt-kromatogram på silikagel med benzen/kloroform/-iseddik i forholdet 7:3:2: R_F -verdi 0,68

De ovenfor beskrevne hittil ukjente forbindelser kan for administrasjon anvendes sammen med enhver egnet bærer, især i form av kapsler, granulater, tabletter, dragéer, globuler, clysmasuspensjoner eller oppløsninger. Orale preparater foretrekkes, særlig mikroniserte former, som absorberes hurtigere og bevirker bedre skyggetettheter uten forstyrrende rester i tarmene.

Såvel de frie syrer som deres metall- og aminsalter kan anvendes.

P a t e n t k r a v

1. Amino-trijod-fenoksyforbindelser med røntgenkontrastvirkning, k a r a k t e r i s e r t ved at de er 3-[(3-acylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-alkoksy]-2-alkylpropionsyrer og har den generelle formel I



I

hvor acyl betegner en acetyl- eller propionylgruppe, n betegner et helt tall 2,3 eller 4, og alkyl betegner en metyl- eller etylgruppe, og deres fysiologisk tolerable metall- og aminsalter.

2. Forbindelser ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t ved at de er 3-[2-(3-acetylamino-2,4,6-trijod-fenoksy)-etoksy]-2-etylpropionsyre og dens fysiologisk tolerable alkalimetall-, kalsium-, magnesium- eller alkanolaminsalter.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.