



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

204000
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 07 04 77
(21) (PV 2331-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 04 76
(14343/76) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 C 25/18
C 07 C 103/76
A 61 K 49/04

(72)

Autor vynálezu

TILLY GUY, HARDOUIN MICHEL JEAN-CHARLES a
LAUTROU JEAN, AULNAY-SOUS-BOIS (Francie)

(73)

Majitel patentu

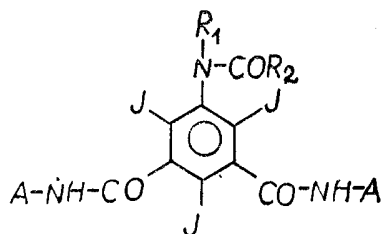
GUERBET S. A., AULNAY-SOUS-BOIS (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů 2, 4, 6-trijod-1,3-bis[(2,4,6-trijod-5-karboxyfenyl)karbamoylalkylkarbamoyl]benzen

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů 2,4,6-trijod-1,3-bis[(2,4,6-trijod-5-karboxyfenyl)karbamoylalkylkarbamoyl]benzen, použitelných jako kontrastní látky při rentgenografii.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu lze popsat obecným vzorcem I,



(I)

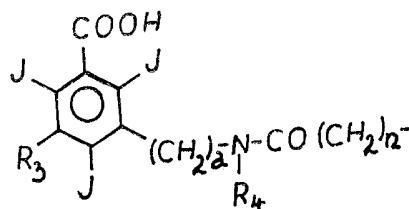
kde znamená

R₁ atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₂ alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

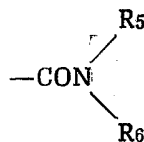
A skupinu obecného vzorce

2

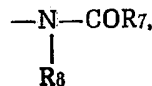


kde

R₃ znamená atom vodíku nebo skupinu vzorce



kde každý ze symbolů R₅ a R₆ znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce



kde znamená

R₇ alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R₈ atom vodíku alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

a znamená 0 nebo 1, a

n je celé číslo od 1 do 5,

R₄ znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku.

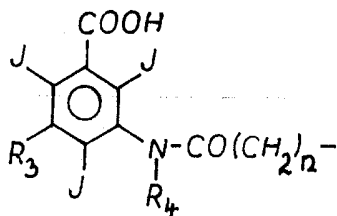
Vynález se rovněž týká způsobu výroby methylesterů a ethylesterů uvedených sloučenin, jakož i jejich solí s farmaceuticky vhodnými zásadami.

Výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny, u nichž znamená

R₁ atom vodíku,

R₂ alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

A skupinu vzorce



kde

R₃ znamená atom vodíku, skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{N}-\text{R}_5\text{R}_6$,

kde R₅ znamená atom vodíku a R₆ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce

$-\text{NR}_8\text{COR}_7$,

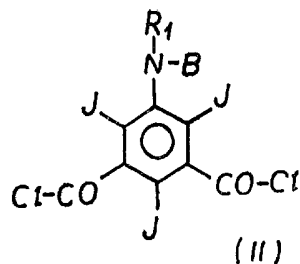
kde R₇ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a R₈ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

n je celé číslo od 1 do 5 a

R₄ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich ethylestery nebo methylestery a jejich soli s farmaceuticky vhodnými zásadami.

Jako soli kyselin obecného vzorce I lze uvést soli alkalických kovů, jako je sodík nebo draslík, amonné soli, soli kovů alkalických zemin, jako je vápník, soli organických zásad, jako je ethanolamin, cyklohexylamin nebo methylglukamin.

Sloučeniny obecného vzorce I se získají reakcí dichloridu kyseliny obecného vzorce II,



kde

R₁ má výše uvedený význam a

B znamená atom vodíku nebo zbytek $-\text{COR}_2$, kde R₂ má výše uvedený význam, s aminem obecného vzorce $\text{A}-\text{NH}_2$, kde A má výše uvedený význam, a v případě, že B znamená atom vodíku, působí se na získanou sloučeninu chloridem kyseliny obecného vzorce $\text{Cl}-\text{COR}_2$ nebo anhydridem obecného vzorce $(\text{R}_2\text{CO})_2\text{O}$, kde R₂ má výše uvedený význam, popřípadě se zmýdelní esterové funkce, vzniklé působením chloridu kyseliny obecného vzorce $\text{Cl}-\text{COR}_2$ na případně přítomné hydroxyskupiny.

Způsob podle vynálezu tedy zahrnuje dvě obměny, při nichž se používá těchto výchozích látek: buď se nejprve z dichloridu obecného vzorce II, kde B znamená vodík, acylací skupiny $=\text{NH}$ pomocí $\text{Cl}-\text{COR}_2$ připraví sloučenina obecného vzorce II, ve které B znamená skupinu $-\text{COR}_2$, načež se acylovaný dichlorid nechá reagovat s aminem vzorce ANH_2 , nebo se dichlorid obecného vzorce II, kde B znamená vodík, nechá reagovat s aminem vzorce ANH_2 s následnou acylací skupiny $=\text{NH}$ takto získané sloučeniny pomocí $\text{Cl}-\text{COR}_2$ a zmýdlením esterových skupin, popřípadě vzniklých vzhledem k případné přítomnosti hydroxyskupin v jednotlivých substituentech.

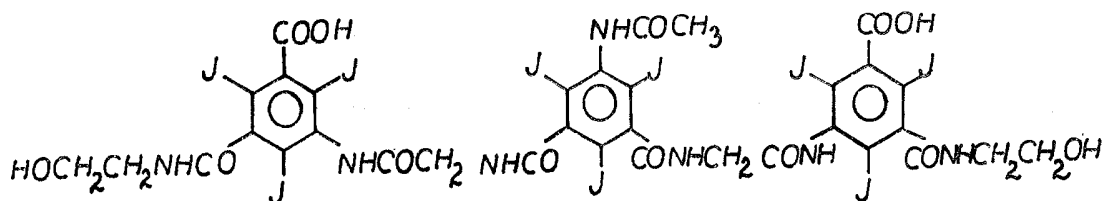
Acylace aminu vzorce ANH_2 dichloridem obecného vzorce II se mohou provádět za obvyklých podmínek kondenzace chloridů kyselin s aminy, například v polárním rozpouštědle, jako je dimethylacetamid, dimethylsulfoxid nebo dioxan, za teploty v rozmezí 15 až 100 °C v přítomnosti akceptoru kyseliny.

Po této reakci může následovat N-alkylace nebo N-hydroxyalkylace nebo přeměna v sůl za podmínek obvyklých při těchto reakcích.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady.

Příklad 1

Způsob výroby 2,4,6-trijod-5-acetamido-1,3-bis[(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylkarbamoyl-5-karboxyfenyl)karbamoylmethylkarbamoyl]benzenu



a) Příprava dichloridu kyseliny 2,4,6-trijod-5-acetamidoisofthalové

Ke 150 g (0,252 molu) dichloridu kyseliny 2,4,6-trijod-5-aminoisofthalové ve 300 ml dimethylacetamidu se přidá 80 ml acetylchloridu, tj. čtyřnásobek teoretického množství.

Směs se ponechá přes noc za míchání ve vodné lázni s ledem. Poté se směs vlije do 1,5 litru vody. Po filtraci se vyloučená sraženina dvakrát promyje vodou, načež se suší v sušárně při teplotě 45 °C. Získá se 159 g látky, což odpovídá výtěžku 99 %.

Čistota se zjišťuje chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu; rozpouštědlem je směs benzenu, methylethylketonu a kyseliny mravenčí (60/25/20) (objemově). Neacetylovaná sloučenina: $R_f = 0,90$, acetylovaná sloučenina: $R_f = 0,85$, obsah jodu: 99 %, obsah chloru: 99 %.

b) 158 g (0,249 molu) dichloridu kyseliny, získaného postupem podle odstavce a) se vlije do směsi 328 g (0,498 molu) kyseliny 2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylkarbamoyl-5-aminoacetamidobenzoové, 650 ml dimethylacetamidu a 140 ml triethylaminu a výsledná směs se míchá přes noc při teplotě 50 °C. Pak se vlije do 3,3 litru vody a přidá se čistá kyselina chlorovodíková. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje vodou, pak se znovu rozpustí ve 2 N roztoku hydroxidu sodného, kyselinou octovou se pH upraví na hodnotu v rozmezí 6 až 7 a přes noc se na směs působí aktivním uhlím při teplotě 60 °C. Pak se uhlí odfiltruje a přidá se čistá kyselina chlorovodíková. Vyloučená sraženina se odfiltruje,

dvakrát promyje vodou a suší v sušárně. Tím se získá 103 g produktu, což odpovídá výtěžku 22 %.

c) Čištění přes sodnou sůl

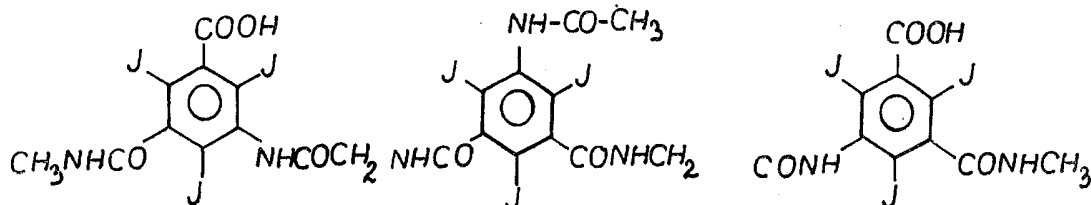
K 55 g produktu získaného postupem podle odstavce b) se přidá 165 ml vody a 17 N roztok hydroxidu sodného, čímž se pH upraví na hodnotu v rozmezí 7 až 8. Směs se zahřeje na teplotu 85 °C a přidá se 275 g 17 N roztoku hydroxidu sodného. Po ochlazení na teplotu okolí se reakční směs nechá krystalovat přes noc v chladničce, přičemž se krystalizace vyvolá škrábáním tyčinky o stěnu nádoby. Suspenze se zfiltruje a produkt se promyje 10 N roztokem hydroxidu sodného.

Vzniklé krystaly se rozpustí ve 150 ml vody a znovu se vyloučí přidáním čisté kyseliny chlorovodíkové. Po filtraci a promytí vodou se krystaly suší v sušárně, čímž se získá 20 g krémově zbarveného produktu. Čistota se stanoví chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu.

Rozpouštědlo: směs octanu ethylnatého, isopropanolu a čpavku (25/35/40), výchozí amin: $R_f = 0,40$, dichlorid kyseliny: $R_f = 1,00$, produkt: $R_f = 0,30$, obsah jodu: 101 %, methylát: 100 %.

Příklad 2

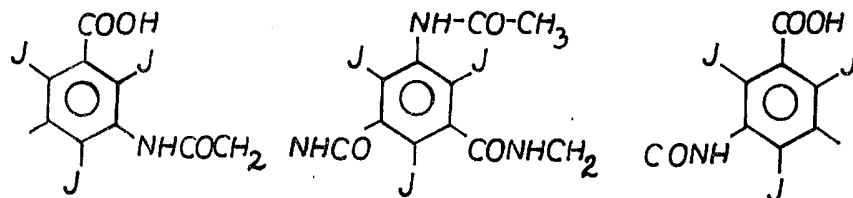
Příprava 2,4,6-trijod-5-acetamido-1,3-bis[(2,4,6-trijod-3-methylkarbamoyl-5-karboxyfenyl)karbamoylmethylkarbamoyl]benzenu



Uvedená sloučenina se vyrobí kondenzací chloridu kyseliny, získaného postupem podle odstavce a) příkladu 1, s kyselinou 2,4,6-trijod-3-methylkarbamoyl-5-aminoacetamidobenzoovou v dimethylacetamidu postupem popsaným v příkladu 1.

Čistota se stanoví chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu. Rozpouštědlo: směs octanu ethylnatého, isopropanolu a čpavku (25/35/40), výchozí amin: $R_f = 0,6$, produkt: $R_f = 0,55$,

směs butanolu, vody a kyseliny octové (50/25/13),
výchozí amin: $R_f = 0,2$,
produkt: $R_f = 0,15$,
obsah jodu: 100,2 %,
množství methylátu: 99 %.



Tato sloučenina se připraví kondenzací chloridu kyseliny získaného postupem podle odstavce a) příkladu 1, s kyselinou 2,4,6-triiod-3-aminoacetamidobenzoovou v dimethylacetamidu postupem, který byl popsán v příkladu 1.

Čistota se stanoví chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu.
Rozpouštědlo: směs butanolu, vody a kyseliny octové (50/25/13),
výchozí amin: $R_f = 0,37$,
produkt: $R_f = 0,43$,

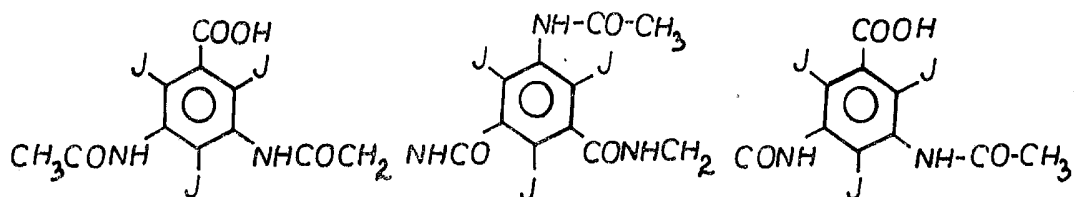
Příklad 3

Příprava 2,4,6-triiod-5-acetamido-1,3-bis-[(2,4,6-triiod-5-karboxyfenyl)karbamoylmethylkarbamoyl]benzenu

směs benzenu, methylethylketonu a kyseliny mravenčí (60/25/10),
výchozí amin: $R_f = 0,00$,
produkt: $R_f = 0,15$,
obsah jodu: 101 %,
množství methylátu: 100,2 %.

Příklad 4

Příprava 2,4,6-triiod-5-acetamido-1,3-bis-[(2,4,6-triiod-3-acetamido-5-karboxyfenyl)karbamoylmethylkarbamoyl]benzenu



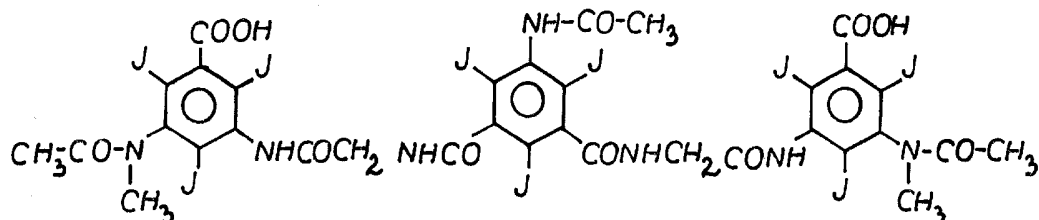
Tato sloučenina se připraví kondenzací chloridu kyseliny, získaného postupem podle odstavce a) příkladu 1, s kyselinou 2,4,6-triiod-3-acetamido-5-aminoacetamidobenzoovou v dimethylacetamidu postupem popsaným v bodě 1.

Čistota se stanoví chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu.
Rozpouštědlo: směs butanolu, vody a kyseliny octové (50/25/13),
výchozí amin: $R_f = 0,20$,

produkt: $R_f = 0,15$,
obsah jodu: 99,2 %,
množství methylátu: 99 %.

Příklad 5

Příprava 2,4,6-triiod-5-acetamido-1,3-bis-[(2,4,6-triiod-3-N-methylacetamido-5-karboxyfenyl)karbamoylmethylkarbamoyl]benzenu



Tato sloučenina se připraví kondenzací chloridu kyseliny, získaného postupem popsaným v odstavci a) příkladu 1, s kyselinou 2,4,6-trijod-3-N-methylacetamido-5-aminoacetamidobenzoovou v dimethylacetamidu postupem popsaným v příkladu 1.

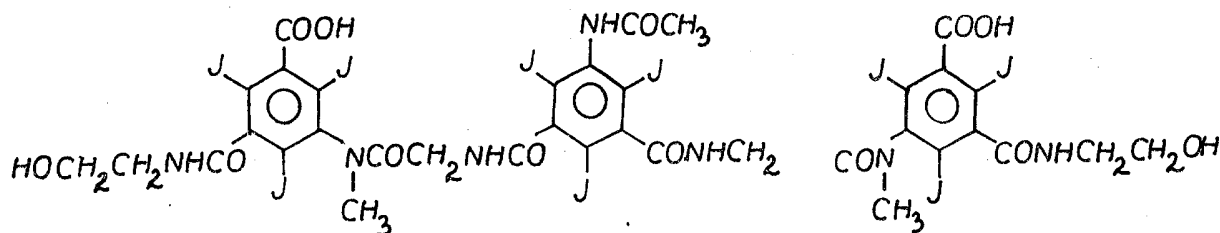
Čistota se stanoví chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu.

Rozpouštědlo: směs butanolu, vody a kyseliny octové (50/25/13),
výchozí amin: $R_f = 0,20$,

produkt: $R_f = 0,25$,
obsah jodu: 98,6 %,
množství methylátu: 99,3 %.

Příklad 6

Příprava 2,4,6-trijod-5-acetamido-1,3-bis-[(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylkarbamoyl-5-karboxyfenyl)-N-methylkarbamoylmethylkarbamoyl]benzenu



Tato sloučenina se připraví kondenzací chloridu kyseliny, získaného postupem popsaným v odstavci a) příkladu 1, s kyselinou 2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylkarbamoyl-5-amino-N-methylacetamidobenzoovou v dimethylacetamidu postupem popsaným v příkladu 1.

Čistota se stanoví chromatograficky na tenké vrstvě silikagelu.

Rozpouštědlo: směs butanolu, vody a kyseliny octové (50/25/13),
výchozí amin: $R_f = 0,23$,
produkt: $R_f = 0,17$.

Níže jsou uvedeny výsledky, dokládající nízkou toxicitu popsaných sloučenin ve srovnání s používanými kontrastními látkami.

Sloučenina	Toxicita I. V. myš 2 ml/mm	Osmolalita (mosm kg)
příklad 1 (sodná sůl)	35% roztok jodu 11 g/kg	650
(a) methylglukaminová sůl	28% roztok jodu 5,4 g/kg	1410
(b) methylglukaminová sůl	30% roztok jodu 5,6 g/kg	
(c) methylglukaminová sůl	28% roztok jodu 6,7 g/kg	950
(d) směs hořečnaté a sodné soli	38% roztok jodu 5,7 g/kg	

Symboly (a), (b), (c) a (d) znamenají tyto sloučeniny:

(a) — kyselinu 2,4,6-trijod-3-methylkarbamoyl-5-acetamidobenzoovou (kyselina iothalmová),

(b) — kyselinu 2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylkarbamoyl-5-acetamidobenzoovou (kyselina ioxithalmová),

(c) — kyselinu adipoyl-5,5'-diimino-bis-2,4,6-trijod-N-methyl-isoftalmovou (kyselina iokarmová),

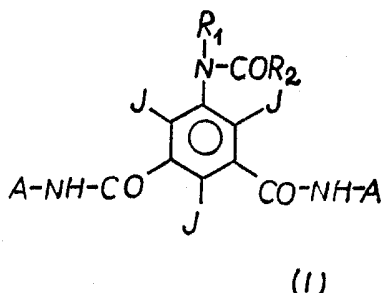
(d) — kyselinu 2,4,6-trijod-3,5-bis(acetamido)benzoovou (kyselina diatrizoová).

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou použitelné jako kontrastní látky pro radiologické účely.

Výhodnou farmaceutickou formou jsou vodné roztoky solí sloučenin obecného vzorce I. Tyto vodné roztoky obsahují výhodně 5 až 100 g soli sloučeniny obecného vzorce I ve 100 ml a injekční množství těchto roztoků může být v rozmezí 5 až 1000 ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 2,4,6-trijod-1,3-bis[2,4,6-trijod-5-karboxyfenyl]karbamoylalkylkarbamoyl]benzeny obecného vzorce I,

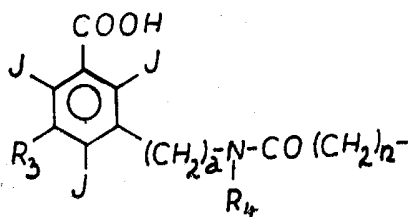


kde znamená

R₁ atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

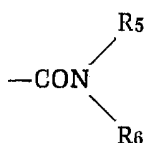
R₂ alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

A skupinu vzorce



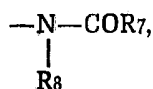
kde

R₃ znamená atom vodíku, skupinu vzorce



kde

každý ze symbolů R₅ a R₆ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce



kde

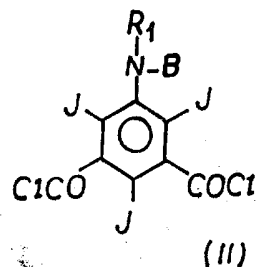
R₇ znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku a

R₈ znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

a znamená 0 nebo 1 a

n znamená celé číslo od 1 do 5, a

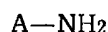
R₄ znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich methylesterů a ethylesterů a jejich solí farmaceuticky vhodnými zásadami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat dichlorid kyseliny obecného vzorce II,



kde

R₁ má výše uvedený význam a

B znamená atom vodíku nebo zbytek -COR₂, přičemž R₂ má výše uvedený význam, s aminem obecného vzorce



kde A má výše uvedený význam, a v případě, že B znamená atom vodíku, působí se na výslednou sloučeninu chloridem kyseliny obecného vzorce Cl-COR₂ nebo anhydridem obecného vzorce (R₂CO)₂O, kde R₂ má výše uvedený význam, a popřípadě se zmýdelní esterové funkce, vzniklé působením chloridu kyseliny obecného vzorce ClCOR₂, kde R₂ má výše uvedený význam, na popřípadě přítomné hydroxyskupiny, načež mohou tyto reakce být popřípadě doplněny následnou N-alkylací, N-hydroxyalkylací nebo přeměnou v sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že jedna nebo více acylačních reakcí probíhá v polárním rozpouštědle při teplotě v rozmezí 15 až 100 °C za přítomnosti akceptoru kyseliny.