

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

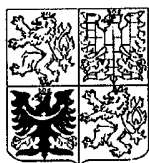
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2915-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21. 02. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.03.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19510864**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**  
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/00735**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/28415**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 C 237/46**  
**A 61 K 49/00**  
**A 61 K 49/04**

(71) Přihlášovatel:

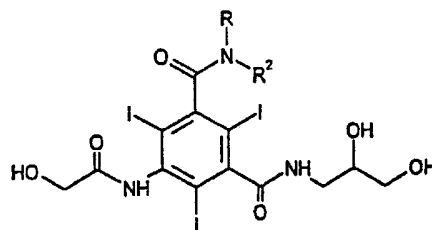
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin,  
DE;

(72) Původce:

Blaszkiwicz Peter, Berlin, DE;  
Speck Ulrich, Berlin, DE;  
Krause Werner, Berlin, DE;

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

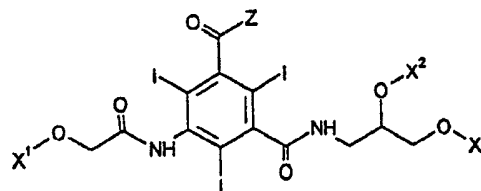


(54) Název přihlášky vynálezu:

**Rentgenové kontrastní prostředky pro počítačovou tomografii a urografii**

(57) Anotace:

Jsou popsány nové rentgenové kontrastní prostředky na bázi trijodovaných amidů kyseliny isoftalové obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v popisné části, jejich použití a způsob jejich výroby např. tak, že se sloučenina obecného vzorce II, kde  $X^1$ ,  $X^2$  a  $X^3$  znamenají chránící skupiny hydroxyskupin a Z reaktivní kyselinový nebo esterový zbytek, nechá reagovat v polárním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, obsahující nejméně jedno polární rozpouštědlo, při teplotě 0 až 120 ° C, případně v přítomnosti pomocné báze s diethanolaminem nebo N-methylamino-propandiolem a následně se známým způsobem odštěpí hydroxylové chránící skupiny.



CZ 2915-97 A3

## Rentgenové kontrastní prostředky pro počítačovou tomografii a urografii

### Oblast techniky

Vynález se týká nových rentgenových kontrastních prostředků obsahujících jod, jejich výroby a použití. Nové sloučeniny řeší aktuální problémy počítačové tomografie podporované kontrastními látkami. Dále jsou vynikajícím způsobem vhodné pro urografii.

### Dosavadní stav techniky

Pro lékařskou rentgenovou diagnostiku jsou kontrastní prostředky nepostradatelné. Mnohá radiologická vyšetření se bez kontrastních prostředků nedají účelně provádět. Jmenovat lze urografii, zobrazování krevních cév a srdečních komor, prostory s tekutinami, lymfatické dráhy, žaludeční a střevní trakt a četné patologické procesy při počítačové tomografii.

První intravazálně injikovatelné, relativně univerzálně použitelné jodované rentgenové kontrastní prostředky byly vyrobeny již více než před padesáti lety. Tyto produkty, původně soli monojodovaných organických kyselin, byly od té doby mnohonásobně zlepšeny z hlediska jejich účinnosti a snášenlivosti. Nejlepší kontrastní prostředky, které jsou dnes k dispozici, nesou 3 nebo 6 jodových atomů v molekule

místo původního jediného jodového atomu, nejsou to již žádné soli, nýbrž neutrální látky podobné cukrům a osmolalita jejich roztoků v příznivém případě již není desetkrát nebo ještě vícekrát vyšší než osmolalita krve, nýbrž jsou tyto roztoky přes extrémně vysoké koncentrace isotonní s krví.

Zprvu se zdálo, že snášitelnost nových kontrastních prostředků zároveň vyhoví všem požadavkům. Tak se používaly stejné výrobky pro velmi rozdílná použití jako intra-venozní injekce, arteriografii, venografii, kardiografii, myelografii, zobrazení žaludečních a střevních kanálů a mnoha dalších tělesných dutin. Pouze koncentrace kontrastního prostředku v roztoku a injikované nebo infundované objemy se přizpůsobovala speciálním vyšetřením. Jeden známý produkt obdržel pro tuto koncepci charakteristické jméno "Omnipaque<sup>R</sup>", to znamená, že by měl být vhodný pro všechny aplikace.

Oproti tomu dochází obzvláště v posledních deseti letech k dalšímu vývoji jednotlivých rentgenových technik podporovaných kontrastními prostředky se vzrůstajícími specifickými požadavky na příslušné používané kontrastní prostředky. Zobrazení cév se provádí nejenom k diagnostickým účelům, nýbrž se zároveň stále častěji používá jako méně invazní přístup k terapeutickým zásahům na jinak jen chirurgicky ošetřitelných patologických změnách v těle. Příkladně se může v průběhu angiografického vyšetření se zobrazením krevních cév pomocí katetru, kterým se injikuje kontrastní prostředek, zároveň stejným katetrem odstranit zúžená místa v koronárních arteriích, rozšířit krevní cévy zásobující tumory, aniž by se musel operativně otevřít thorax. Cílenou selektivní infuzí trombolitik do postižených krevních cév se mohou rozpouštět tromby, krevní cévy

zásobující tumory se mohou uzavírat opět selektivní injekcí mikročastic nebo určitých embolizátů, které se vytvoří v krvi, nebo se způsobem uvedeným naposledy zastavuje vnitřní krvácení nebo se ošetřují cévní anomálie v mozku. Přitom se injikují kontrastní prostředky zprvu pro diagnostické účely a potom často opakovaně ke kontrole postupu terapie do určitých oblastí cév (intervenční radiologie). Protože se tyto postupy často provádějí u starších, těžce nemocných pacientů, jsou na kontrastní prostředky kladeny extrémní požadavky z hlediska cévní snášenlivosti a v důsledku načítající se celkové dávky i požadavky na obecnou snášenlivost. Ostatní požadavky jsou však méně kritické : moderní techniky zpracování obrazu většinou umožňují pracovat s nižší koncentrací kontrastního prostředku, takže požadované nízké viskozity roztoků se nyní snadno dosáhne. Dále je známo, že nevolnosti a zvracení a reakce alergického druhu se po podání kontrastního prostředku katetrem do arterie vyskytují řidčeji, než po intravenózní injekci pomocí jehly. Kontrastní prostředky pro cévní diagnostiku pomocí katetru není proto třeba ani z tohoto hlediska hodnotit tak kriticky jako intravenózně injikovatelné produkty.

Jako optimální kontrastní prostředky pro většinu arteriálních a přímých venózních zobrazení je nyní jistě možné vyhodnotit tak zvané neionické dimerní (hexajodované) kontrastní prostředky, které vynikají především výbornou cévní snášenlivostí.

Obdobné speciální požadavky existují příkladně také na kontrastní prostředky pro zobrazování jiných oblastí těla. K zobrazení míšního kanálu (myelografie) je nutností velmi dobrá neurální snášenlivost. Kontrastní prostředek by dále

měl mít dostatečně vysokou viskozitu, aby se zředování tělesnými tekutinami dělo pokud možno pomalu. Tento požadavek pomalejšího zředování vzniká při zobrazování kloubních dutin. U rentgenových diagnostik pro žaludeční a střevní trakt je předpokladem, aby kontrastní prostředek měl přijatelnou chuť, méně se zředoval osmozou a nevyvolával žádnou diarhoeu. Uvedené postupy ovšem v uplynulých letech spíše ztratily na významu, protože mezitím vznikly jiné diagnostické metody, jimiž se v mnoha případech dosáhne uspokojivého výsledku.

Mimořádný význam, který na základě nového technického rozvoje ještě dále vzrůstá, má počítačová tomografie. Na rozdíl od obvyklých rentgenových technik se neprozařuje plocha (příkladně thorax), nýbrž jen několik málo milimetrů silná vrstva příkladně lebky nebo těla a tato vrstva se jako obrázek řezu počítačově upravuje a zobrazuje. Zatímco původně u počítačové tomografie bylo potřeba asi 20 sekund k získání dat pro takovou vrstvu, je u moderních přístrojů tento postup ukončen po 1 sekundě nebo 50 msec. Zároveň se může pacient posunovat měřicím zařízením, takže se příkladně ve 30 sekundách může získat 30 vrstev po 5 mm a zobrazit tak tělesný úsek o délce 15 cm.

S obvyklými kontrastními prostředky je po intravenózní injekci možné rozpoznat krevní cévy, orgány a tkáně, rovněž permeabilitu kapilár při přechodu z krevního prostoru do výrazně většího mezibuněčného prostoru tkání.

Mnohé patologické změny je možné obzvláště dobře rozpoznat během prvního průchodu kontrastního prostředku po rychlé intravenózní injekci, protože pak jsou rozdíly v rozdělení oproti zdravé tkáni nejvýraznější. Je zřejmé,

že rychlé počítačové tomografy, které v průběhu několika málo sekund zachytí celé úseky těla nebo rychle se opakujícími snímky mohou znázornit časový průběh průchodu kontrastního prostředku určitou oblastí, mohou tyto rozdíly v rozdělení kontrastního prostředku rozpoznat nejlépe. Rychlá počítačová tomografie se proto stala jedním ze stále významnějších a stále častěji používaným prostředkem lékařské diagnostiky. Asi polovina množství v současné době spotřebovaných rentgenových kontrastních prostředků se používá pro počítačovou tomografii.

Způsob použití a požadavky na kontrastní prostředky pro počítačovou tomografii se výrazně odlišují od požadavků na katetrovou arteriografii a venografii. K dosažení dostatečného kontrastu se musí rychle intravenózně injikovat relativně úzkými kanylami velká množství kontrastního prostředku. Požadují se množství kontrastního prostředku odpovídající 15 až 45 g jodu v jednotlivé injekci. Může být nutné - nebo je dokonce obvyklé - opakovat jednotlivé injekce v časovém odstupu několika málo minut. Rychlost injikování činí v případě výkonných rychlých počítačových tomografů obecně 1 - 5 ml/~~sec~~ nebo více (Small W.C., Nelson R.C., Bernadino M.E., Brummer L.T.: Contrast enhanced spiral CT of the liver : Effects of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement. AJR 163, 87-92, 1994).

Aby bylo možné taková množství rychle injikovat, musí být roztoky kontrastních prostředků při vysoké koncentraci jodu dostatečně řidké. Nejčastější a nejrušivější vedlejší účinky kontrastních prostředků (Dawson P., Clauß W. Edts : Contrast Media in Practice, Springer Verlag M Berlin Heidelberg 1993, strany 107-109) jako nevolnost, zvracení a aler-

gické reakce se mohou vyskytovat jen pokud možno zřídka. Extremně vysoké dávky musí snášet všechny orgány přes odpovídající předcházející poškození u mnoha pacientů.

Kontrastní prostředky by mělo být možné vyrobit s přijatelnými náklady, aby tyto náklady zbytečně neomezily z hlediska dostupnosti ještě relativně cenově příznivé vyšetřovací metody s použitím počítačového tomografu. Protože intravenozní injekce jen zřídka vede k podráždění lokálních cév nebo po zředění v srdci arterií, nejsou na lokální cévní snášenlivost kontrastního prostředku pro počítačovou tomografii kladeny žádné extrémní požadavky. Kontakt s centrálním nervovým systémem je možný teprve po nejméně 10-ti násobném zředění v krevním oběhu, takže by neurální snášenlivost téměř všech intravazálních kontrastních prostředků měla být uspokojivá.

Podobné požadavky jako pro počítačovou tomografii jsou kladeny také na kontrastní prostředky pro vylučovací urografii. Také tyto kontrastní prostředky se podávají rychle intravenozně. Specifická onemocnění pacientů, kteří se podrobují urografii a nutnost kontrastního a úplného rentgenologického zobrazení močových cest kladou navíc další požadavky na snášenlivost, vylučování a diuretické efekty.

Mnohé z dnes dostupných rentgenových kontrastních prostředků rozpustných ve vodě a v posledních letech nově vyvinutých prostředků se pokouší vyhovět požadavkům nejrozdílnějších oblastí použití, jiné jsou přizpůsobeny speciálně na angiografické použití. Některé vykazují nejrozdílnější nedostatky a nejsou optimálně vhodné pro žádné z uvedených použití. Substance (Iopentol, Iohexol, Ioversol) obsahují příkladně relativně malý obsah jodu, což

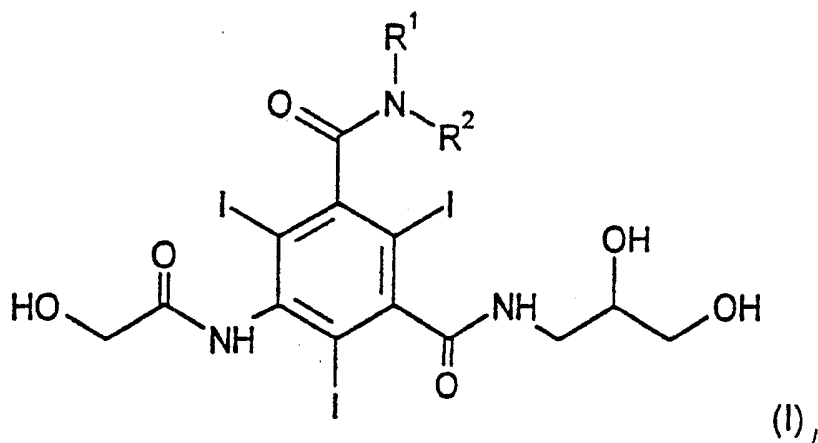
vede ke zvýšené viskozitě jejich roztoků. Zároveň nežádoucím způsobem stoupá osmolalita. Neionické dimerní kontrastní prostředky (Iotrolan, Iodixanol) jsou požadovaným způsobem isotonní vůči krvi, avšak zároveň jsou ještě viskoznější. Nové kontrastní prostředky s velmi vysokým obsahem jodu (příkladně sloučeniny jmenované v patentových spisech US 5 047 228 a US 5 019 371) se zdají ideálním způsobem spojovat nízkou osmolalitu a viskozitu. Nedostatečná rozpustnost ve vodě a problémy se snášenlivostí však dosud zabránily úspěšnému vývoji.

Skupina kontrastních prostředků, které jsou dosud nejlépe přizpůsobeny požadavkům počítačové tomografie sestává z chemicky velmi příbuzných sloučenin : Iopromid, Iopamidol a Iomeprol. Vyznačují se nízkou viskozitou (pro rychlé injikování) při nízké osmolalitě (pro malé zatížení krevního oběhu) a přijatelnou obecnou snášenlivostí a snášenlivostí pro orgány. Tím se nejvíce přibližují požadavkům na rychle a ve vysokých dávkách intravenózně injikovatelné kontrastní prostředky.

Trvalý vývoj počítačové tomografie a opakovaná vyšetřování nejtížeji nemocných pacientů však vyžadují další zlepšování, obzvláště snášenlivosti rentgenových kontrastních prostředků, s nimiž se počítá pro toto použití, aniž by se snížil obsah jodu jako u ostatních jmenovaných substancí a tím se zvýšila viskozita a zhoršila injikovatelnost.

#### Podstata vynálezu

Vynález si proto klade za úkol dát k dispozici vhodné sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

-  $R^1$  methylový zbytek a  $R^2$  2,3-dihydroxypropylový zbytek,  
nebo

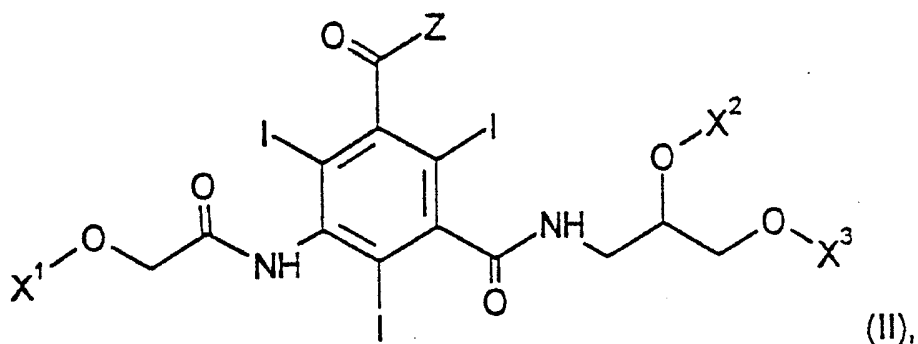
-  $R^1$  a  $R^2$  znamená vždy 2-hydroxyethylový zbytek;

a farmaceutické prostředky, obsahující nejméně jednu  
sloučeninu obecného vzorce I, nebo

farmaceutické prostředky, obsahující nejméně jednu  
sloučeninu obecného vzorce I spolu s vápníkovým komplexem  
kyseliny ethylendiaminpentaoctové, nebo

farmaceutické prostředky, obsahující nejméně jednu  
sloučeninu obecného vzorce I spolu s cévními dilatátory  
a/nebo látkami tlumícími krvácení.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby  
sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom,  
že se sloučenina obecného vzorce II

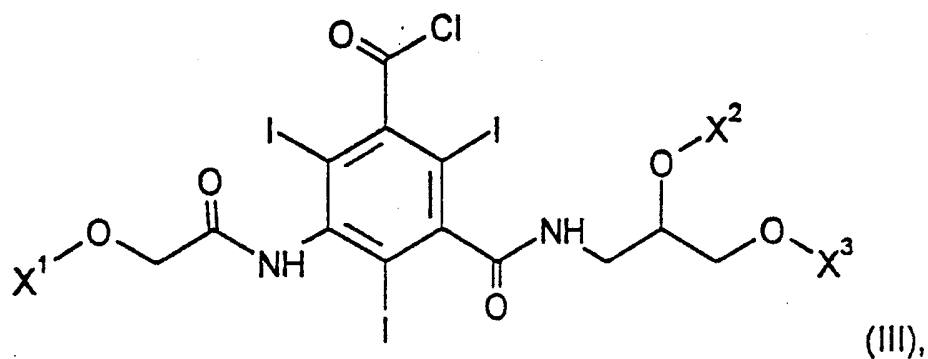


ve kterém

$X^1$ ,  $X^2$  a  $X^3$  znamenají chránicí skupiny hydroxyskupin a

Z reaktivní kyselinový nebo esterový zbytek,

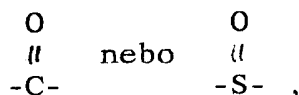
nechá reagovat v polárním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, obsahující nejméně jedno polární rozpouštědlo při teplotě 0 až 120 °C, případně v přítomnosti pomocné báze s diethanolaminem nebo N-methylamino-propandiolem a následně se známým způsobem odštěpí chránicí skupiny hydroxyskupin, nebo tak, že se sloučenina obecného vzorce III



kde

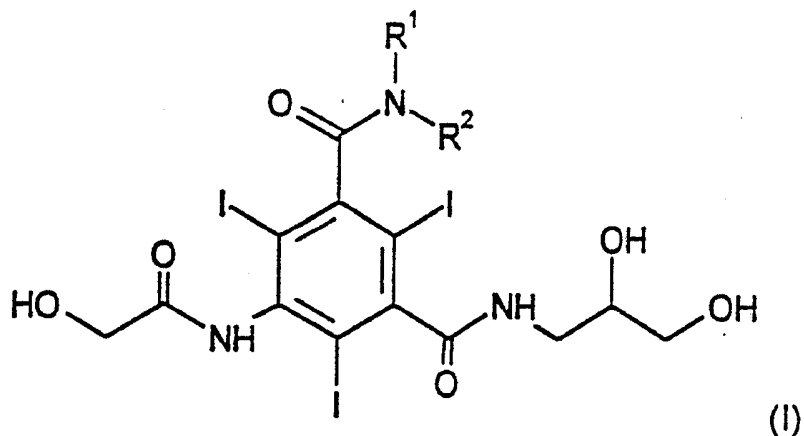
$X^1$ ,  $X^2$  a  $X^3$  znamenají chránicí skupiny hydroxyskupin,

nechá reagovat v polárním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, obsahující nejméně jedno polární rozpouštědlo při teplotě 0 až 120 °C, v přítomnosti pomocné báze s diethanolaminem nebo N-methylamino-propandiolem a následně se známým způsobem odštěpí hydroxylové chránicí skupiny, přičemž nejméně jedna ze skupin  $X^1$ ,  $X^2$  nebo  $X^3$  znamená acetylový zbytek nebo acetoxyacetylový zbytek,  $X^2$  a  $X^3$  společně znamenají zbytek vzorce



pomocná báze je triethanolamin, tributylamin, uhličitan sodný nebo uhličitan draselný a jako rozpouštědla se použijí aceton, dioxan, dimethoxyethan, diethylenglykol-dimethylether, dimethylacetamid a dimethylformamid nebo směsi těchto rozpouštědel a reakce se provádí v přítomnosti vody.

Bylo zjištěno, že dvě nové sloučeniny vykazují překvapivě příznivé vlastnosti, obzvláště při použití pro počítačovou tomografii. Jedná se přitom o sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

- R<sup>1</sup> methylový zbytek a R<sup>2</sup> 2,3-dihydroxypropylový zbytek  
nebo

-R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> znamená vždy 2-hydroxyethylový zbytek.

Zatímco osmolalita, viskozita a obsah jodu jsou velmi podobné strukturním isomerním sloučeninám Iopamidol a Iomeprol, ukazuje se u sloučenin podle vynálezu překvapivě zvýšená hydrofilie (Tabulka 1).

Tabulka 1

Rozdělovací koeficient různých kontrastních prostředků v butanol/voda (pufr pH 7), n = 4, střední hodnota ± standardní odchylka a obsah jodu v molekule

	Rozdělovací koeficient	Obsah jodu (%)
Příklad 1	0,069±0,011	49
Iopromid	0,149±0,011	49
Iopamidol	0,089±0,014	49
Iomeprol	0,105±0,006	49
Iohexol	0,082±0,005	46

Substance podle příkladu 1 vykazuje nejnižší rozdělovací koeficient ze strukturně srovnatelných sloučenin, to

znamená, že je nejsilněji hydrofilní. Hydrofilie se nedosa-  
huje jako u sloučeniny označené jako Iohexol zavedením  
dodatečných hydroxyalkylových funkcí (které snižují obsah  
jodu a zvyšují viskozitu a osmolalitu), nýbrž je překvapivým  
důsledkem nového sterického uspořádání substituentů na  
jodovaných aromátech.

Hydrofilie se posuzuje jako důležitý předpoklad ke  
snížení vedlejších účinků nezpůsobených osmolalitou, pozoro-  
vaných při intravenózní injekci. (Dawson P., Clauß W.:  
Contrast Media in Practice, Springer Verlag Berlin Heidel-  
berg 1993, strany 11-12). K nim patří především nevolnost a  
zvracení a rovněž alergické reakce všeho druhu až po těžký  
anafylaktoidní šok. Další výsledky testů, které svědčí  
o zvláště dobré obecné snášenlivosti, se získají pomocí  
biochemických, biologických a toxikologických vyšetření  
(Tabulka 2).

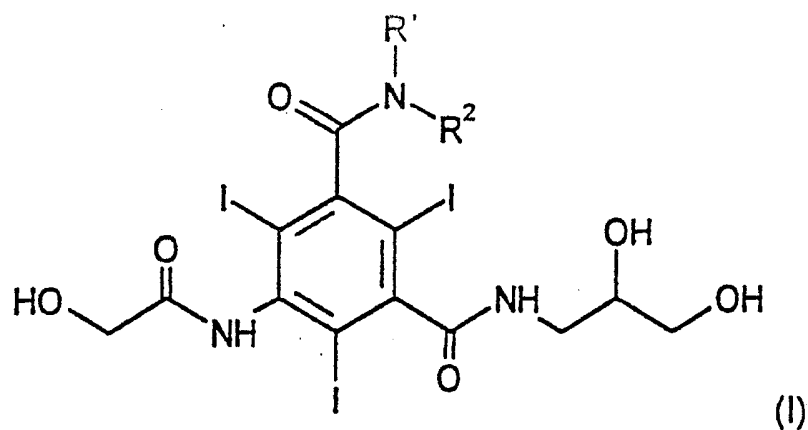
#### Tabulka 2

Vyšetření letální dávky po intravenózní injekci u krys (90  
- 110 g), koncentrace roztoků kontrastního prostředku  
odpovídající 300 mg jodu/ml, injekční rychlost 2 ml/minuta,  
dávky odpovídají g jodu/kg tělesné hmotnosti; údaj o počtu  
uhynulých zvířat/celkový počet zvířat

Zkoušená substance	Dávka 1 12 g J/kg	Dávka 2 15 g J/kg	Dávka 3 18 g J/kg	Všechny dá- vky (%)
Příklad 1	0/4	2/4	2/4	33
Iopromid	2/4	1/4	4/4	58
Iopamidol	1/4	3/4	4/4	67
Iomeprol	2/3	3/3	3/3	89

Zkoušky orgánové toxicity udávají lepší snášenlivost sloučenin podle vynálezu, což má pro počítačovou tomografii vzrůstající význam. Vylučování se děje obzvláště rychle a úplně. Konečně vykazují sloučeniny podle vynálezu vysokou stabilitu při rozdílných podmínkách skladování. Tím je zaručena vynikající čistota i za podmínek praxe a k okamžiku použití.

Vynález se proto týká nových sloučenin obecného vzorce I



kde znamená

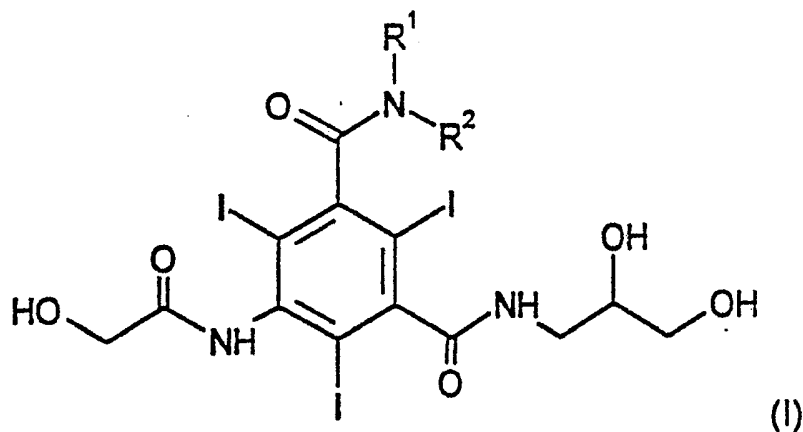
-  $R^1$  methylový zbytek a  $R^2$  2,3-dihydroxypropylový zbytek  
nebo

- $R^1$  a  $R^2$  znamená vždy 2-hydroxyethylový zbytek.

Počítačová tomografie s rychlými přístroji je diagnostický postup poskytující obraz, který generuje v nejkratším čase mimořádně detailní a přesné informace. Při vysokém počtu vyšetřených pacientů v čase je přes nákladnou techniku cenově příznivým postupem. Kontrastní prostředky podle vynálezu přispívají podstatně ke zlepšení tohoto postupu, čímž přes rychlé injikování a vysoké dávky umožňují používání prakticky nerušené vedlejšími účinky. Zároveň

přispívají vlastnosti kontrastních prostředků také k ochraně často velmi těžce nemocných pacientů.

Vynález se proto týká také použití sloučenin obecného vzorce I



kde znamená

- R<sup>1</sup> methylový zbytek a R<sup>2</sup> 2,3-dihydroxypropylový zbytek  
nebo

-R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> znamená vždy 2-hydroxyethylový zbytek,

k výrobě prostředků pro diagnostiku pomocí počítačové tomografie.

V důsledku dobrého renálního vylučování sloučenin podle vynálezu v kombinaci s dobrou snášenlivostí i u těžce nemocných pacientů jsou sloučeniny výborně vhodné pro urografii.

Sloučeniny podle vynálezu jsou v důsledku jejich dobré snášenlivosti rovněž vhodné pro angiografii, myelografii a intervenční radiologii. Vynález se proto dále týká použití sloučenin podle vynálezu k výrobě prostředků pro urogra-

fii, pro angiografii, pro myelografii a pro intervenční radiologii.

K účelu použití se substance kontrastní látky rozpouští v rozdílných koncentracích ve sterilní, apyrogenní vodě. Koncentrace odpovídají asi 20 mg až 1 g substance kontrastní látky/ml, odpovídající asi 10 až 500 mg jodu/ml. Pro zvláště výhodné parenterální použití se s výhodou použijí koncentrace odpovídající 100 - 400 mg jodu/ml. K roztokům kontrastních látek se mohou obvykle přidávat fyziologicky snášenlivé pufrы jako uhličitan sodný, tris(trishydroxymethylaminomethan)/HCl, hydrouhličitan sodný, fosforečnan, citran a podobně. Koncentrace pufru může činit 1 až 100 mmol/litr. Pufr se s výhodou nastaví na přibližně fyziologické hodnoty pH mezi 5 a 8. K roztokům kontrastních prostředků se mohou přidávat také komplexotvorné látky, jako je EDTA, DTPA a/nebo jejich soli s fyziologicky snášenlivými ionty jako sodík, draslík, hořčík, vápník, lysin a podobně a rovněž farmakologicky aktivní substance (cévní dilatátory, látky tlumící krvácení a tak dále), které zlepšují snášenlivost nebo požadovaným způsobem mění farmakokinetiku.

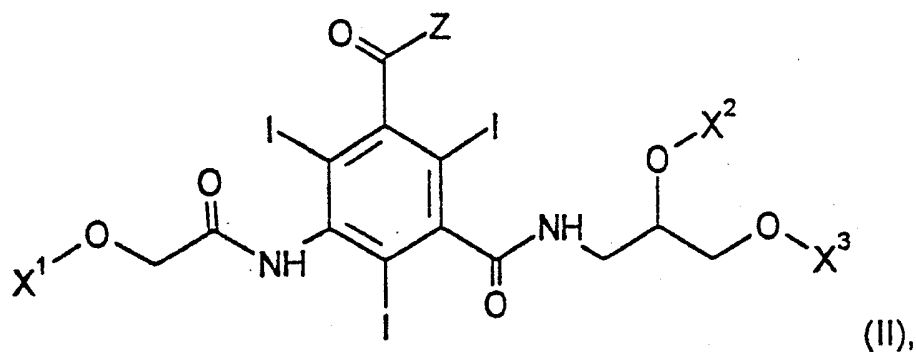
Další způsob použití dotčených kontrastních prostředků může být orální podání k zobrazení žaludečního a střevního traktu. K tomuto účelu se může kontrastní prostředek dodávat jako prášek k výrobě roztoku před použitím nebo jako koncentrát nebo jako hotový roztok. V každém případě může kontrastní prostředek obsahovat fyziologicky snášenlivé pufrы, stabilizátory, substance k úpravě osmolality, farmakologicky účinné substance, konzervační prostředky, příchutě a/nebo botnadla. Obecně se prostředky podle vynálezu dávají v množstvích 2 až 1500, s výhodou 20 až 1000 ml/vyšetření.

Plnění roztoků kontrastních prostředků se provádí do skleněných nádob nebo do inertních zásobníků z plastických hmot v objemech obvyklých pro rentgenová vyšetření od několika mililitrů v jednotce až po asi 1 litr. Roztoky se mohou buď sterilně filtrovat nebo za sterilních podmínek plnit do sterilních zásobníků a tyto sterilně uzavřít a nebo se roztoky v zásobnících sterilují teplem.

Dávkování pacientovi činí rovněž několik mililitrů až maximálně asi 1 litr, přičemž dávka kontrastního prostředku odpovídá asi 1 - 150 g jodu pro pacienta, s výhodou 20 - 100 g jodu.

Vynález se také týká i farmaceutických prostředků, obsahujících nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I, nebo farmaceutických prostředků, obsahujících nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I spolu s vápníkovým komplexem kyseliny ethylendiaminpentaoctové, nebo farmaceutických prostředků, obsahujících nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I spolu s cévními dilatátory a/nebo látkami tlumícími krvácení.

Vynález se dále týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, vyznačujícího se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

$X^1$ ,  $X^2$  a  $X^3$  znamenají chránicí skupiny hydroxyskupin a

Z reaktivní kyselinový nebo esterový zbytek,

nechá reagovat v polárním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, obsahující nejméně jedno polární rozpouštědlo při teplotě 0 až 120 °C, případně v přítomnosti pomocné báze s diethanolaminem nebo N-methylamino-propandiolem a následně se známým způsobem odštěpí chránicí skupiny hydroxyskupin.

Jako reaktivní kyselinový nebo esterový zbytek Z přicházejí v úvahu obzvláště halogenové atomy, jako atomy chloru, bromu a jodu. Způsob je proveditelný také tehdy, jestliže Z znamená azidový zbytek, alkokakarbonyloxylový zbytek nebo zbytek reaktivní esterové skupiny (příkladně zbytek alkyl-O-, aryl-O- nebo N=C-CH<sub>2</sub>-). Výhodnými zbytky Z jsou atomy halogenů, obzvláště výhodný je atom chloru.

Jako chránicí skupiny hydroxyskupin přicházejí v úvahu takové skupiny, které jsou známým způsobem vhodné k přechodné ochraně hydroxylových skupin, to znamená, které se lehce zavedou a později se nechají také lehce odštěpit za opětného vytvoření požadované volné hydroxylové skupiny. Výhodná je ochrana esterifikací, příkladně zavedením zbytků benzoyl-, alkanoyl- nebo acyl-, obzvláště acetyl- nebo acetoxyacetyl-. Sousední hydroxylové skupiny se mohou chránit také společně zavedením cyklického sulfitového esteru nebo esteru kyseliny uhličitě. Vhodné chránicí skupiny jsou také etherové skupiny jako příkladně benzyl-, di- a trifenylmethyl-etherové skupiny a acetalové a ketalové skupiny s příkladně acetaldehydem nebo acetonem.

Reakce sloučenin obecného vzorce II s uvedenými aminy se provádí v málo polárních až polárních rozpouštědlech případně v přítomnosti pomocných bází. Pokud Z znamená atom halogenu, provádí se reakce vždy v přítomnosti pomocné báze. Jako pomocné báze se používají terciární aminy, příkladně trialkylaminy nebo pyridin, nebo anorganické báze jako hydroxidy alkalických kovů nebo hydroxidy kovů alkalických zemin, uhličitany nebo hydrouhličitany, příkladně hydroxid sodný, hydrouhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydroxid vápenatý nebo hydroxid hořečnatý. S výhodou se používá uhličitan sodný, uhličitan draselný, triethylamin a tributylamin. Pomocné báze, které váží atom halogeno-  
díku, vznikajícího při reakci, se volí tak, aby se sůl pomocné báze pokud možno kvantitativně krystalicky vyloučila ve vhodně zvoleném rozpouštědle a mohla se oddělit jednoduchou filtrací. Reakční teplota se může pohybovat mezi 0 °C a 120 °C, s výhodou mezi 30 °C a 90 °C. Výhodnými rozpouštědly jsou aceton, dioxan, dimethoxyethan, diethylen-glykoldimethylether, dimethylacetamid a dimethylformamid a jejich směsi a rovněž jejich směsi s vodou.

Odštěpení hydroxylové chránicí skupiny se provádí metodami, které jsou odborníkům běžně známé. Mohou se provádět bez izolace meziprojektu zpracováním a izolací reakčního produktu. Odštěpení se ale také může provádět v odděleném reakčním stupni. Acylové chránicí skupiny se mohou odštěpit příkladně alkalicky a acetalové, ketalové nebo etherové chránicí skupiny kyselou hydrolýzou. Alkalická nebo kyselá hydrolýza, obzvláště alkalická hydrolýza, se s výhodou provádí ve vodě. Jako báze slouží hydroxidy alkalických kovů, s výhodou hydroxid sodný.

Anorganické a/nebo organické soli, které vznikají v průběhu reakce, se oddělí zpracováním reakčních roztoků s iontoměniči nebo adsorbenty (příkladně Diaion nebo Amberlite XAD-2 nebo -4) a odsolené produkty se dále čistí krystalizací z organických rozpouštědel, obzvláště z ethanolu.

K výrobě sloučenin obecného vzorce II se vychází ze sloučenin popsanych v EP 308 364, (2,3-dihydroxypropyl)-monoamid kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové nebo (2,3-diacetoxypropyl)-monoamid kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové a postupuje se způsobem odborníkům známým (příkladně : Methoden der organischen Chemie, (Houben-Weyl), svazek E5, Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1985).

K výrobě obzvláště výhodných sloučenin se Z ve významu atomu chloru se reakce provádí příkladně v nepolárních až polárních, s výhodou mírně polárních, aprotických rozpouštědlech s organickými a/nebo anorganickými halogenidy kyselin, s výhodou chloridy kyselin. Reakce se provádí při teplotách mezi 0 °C a 120 °C, s výhodou při 50 °C až 90 °C. Reakce se může provádět v přítomnosti nebo v nepřítomnosti bázičických katalyzátorů jako je pyridin nebo 4-dimethylaminopyridin.

S výhodou se provádí reakce v přítomnosti bázičického katalyzátoru v málo polárním aprotickém rozpouštědle, ze kterého se chlorid kyseliny obecného vzorce I v krystalické formě oddělí a může se lehce a v dobrém výtěžku i čistotě izolovat. Výhodnými rozpouštědly jsou ester kyseliny octové, isopropylacetát, dioxan, dimethoxyethan, diethylen-glykoldimethylether, dimethylacetamid a dimethylformamid.

Pokud se jako výchozí materiál použije (2,3-dihydroxypropyl)-monoamid kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové, může se variantně nechat reagovat přednostně s acetoxyacetylchloridem a následně s příkladně anorganickým halogenidem kyseliny thionylchloridem na meziprodukt mono-(2,3-diacetoxyacetoxypropyl)-amidchlorid kyseliny 5-acetoxyacetylmino-2,4,6-trijodisoftalové nebo nejprve s thionylchloridem a následně s acetoxyacetylchloridem na meziprodukt mono-(2-oxo-1,3,2-dioxathiolan-4-ylmethyl)-amidchlorid kyseliny 5-acetoxyacetylmino-2,4,6-trijodisoftalové.

Následující příklady mají předmět vynálezu vysvětlit, aniž by však byl na tyto příklady omezen.

#### Příklady provedení vynálezu

##### P ř í k l a d 1

[(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl)-(2,3-dihydroxypropyl)]-diamid kyseliny 5-hydroxyacetylmino-2,4,6-trijodisoftalové

##### 1.1) Výroba chloridu kyseliny

1.1.1) Mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylmino-2,4,6-trijodisoftalové

200 g (2,3-diacetoxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje v 200 ml dioxanu, přidá se 114,4 g acetoxyacetylchloridu a suspenze se zahřeje na teplotu 90 °C. Vznikne roztok. Po dvou

hodinách vykazuje DC v příkladně methylenchlorid/methanol 10 : 3, že aminoskupina výchozí sloučeniny je kvantitativně acylována. Přidá se 49,84 g thionylchloridu a míchá se další dvě hodiny při teplotě 90 °C. DC ve výše uvedeném systému vykazuje potom kvantitativní zreagování chloridu kyseliny. Reakční roztok se destilací ve vakuu odpaří na asi jednu třetinu jeho objemu, přidá se 350 ml esteru kyseliny octové a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Vzniká množství krystalizátu. Krystalizát se odfiltruje, promyje se esterem kyseliny octové a vysuší při teplotě 50 °C ve vakuu. Výtěžek činí 212 g, což odpovídá 91 % teorie.

1.1.2) Mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid kyseliny  
5-acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijodisoftalové

71,6 g (2,3-diacetoxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje v 71,6 ml esteru kyseliny octové, přidá se 34,71 g acetoxyacetylchloridu a suspenze se míchá 4 hodiny při vnitřní teplotě asi 82 °C. Potom se přidá 23,3 g thionylchloridu a míchá se dalších 5 hodin při vnitřní teplotě asi 85 °C. Suspenze se potom zředí 200 ml esteru kyseliny octové, ochladí se na teplotu místnosti, krystalizát se odfiltruje, promyje esterem kyseliny octové a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C. Výtěžek činí 75,5 g, což odpovídá 95,5 % teorie.

1.1.3) Mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid kyseliny  
5-acetoxyacetyl-amino-2,4,6-trijodisoftalové

71,6 g (2,3-diacetoxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje v 71,6 ml esteru kyseliny octové, přidá se 34,71 g acetoxyacetylchloridu a 0,54 g 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) a suspenze

se míchá 2 hodiny při vnitřní teplotě asi 82 °C. Potom se přidá 23,8 g thionylchloridu a míchá se dalších 5 hodin při vnitřní teplotě asi 85 °C. Suspenze se potom zředí 200 ml esteru kyseliny octové, ochladí se na teplotu místnosti, krystalizát se odfiltruje, promyje esterem kyseliny octové a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C. Výtěžek činí 71,8 g, což odpovídá 86 % teorie.

1.1.4) Mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové

71,6 g (2,3-diacetoxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje v 71,6 ml diethylenglykoldimethyletheru, přidá se 27,31 g acetoxyacetylchloridu a suspenze se míchá 8 hodin při vnitřní teplotě asi 95 °C. Vznikne roztok. Potom se přidá 29,74 g thionylchloridu a míchá se dalších 2,5 hodiny při vnitřní teplotě asi 83 °C. Roztok se potom zředí 200 ml esteru kyseliny octové, ochladí se na teplotu místnosti, krystalizát se odfiltruje, promyje esterem kyseliny octové a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C. Výtěžek činí 67,2 g, což odpovídá 87,5 % teorie.

1.1.5) Mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové

357 g (2,3-diacetoxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se pod zpětným chladičem vaří v 1,6 l dichlorethanu s 178 ml thionylchloridu po dobu 1,5 hodiny. Ze suspenze vznikne roztok. Tento roztok se ochladí na teplotu místnosti a rozmíchá se s nasyceným roztokem hydrouhličitanu sodného, dokud vodná fáze nereaguje slabě alkalicky. Fáze se oddělí, organická fáze se odpaří až na

olej, olej se rozpustí v 1 l esteru kyseliny octové, přidá se 204 g acetoxyacetylchloridu a vaří se asi 8 hodin pod zpětným chladičem. Z roztoku se se vzrůstající intenzitou vylučuje mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové. Ochladí se na teplotu místnosti, odsaje se, promyje esterem kyseliny octové a vysuší se ve vakuu při teplotě 50 °C. Výtěžek činí 308 g, což odpovídá 72,3 % teorie.

1.1.6) (2-oxo-1,3,2-dioxathiolan-4-ylmethyl)-monoamid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové

119,08 g (2,3-dihydroxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje v 10,70 ml esteru kyseliny octové, přidá se 85,44 g thionylchloridu a suspenze se zahřeje k varu. Po asi 20 minut vznikne čirý roztok. K tomuto roztoku se v průběhu asi 10 minut přidá 90 g acetoxyacetylchloridu a dále se míchá při teplotě varu. Po asi 4 hodinách krystalizuje produkt z vroucího roztoku reakční směsi. Po asi 8 hodinách je reakce ukončena. Ochladí se na teplotu místnosti, krystalizát se odfiltruje, promyje esterem kyseliny octové a vysuší se ve vakuu při teplotě 50 °C. Výtěžek činí 97,86 g, což odpovídá 67,24 % teorie.

1.1.7) (2-oxo-1,3,2-dioxathiolan-4-ylmethyl)-monoamid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové

63,1 g (2,3-dihydroxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje v 120 ml esteru kyseliny octové, při teplotě asi 5 - 10 °C se postupně přidá 12,5 g thionylchloridu a míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Suspenze se potom zahřeje k varu, v průběhu 1

hodiny se přikape 41 g acetoxyacetylchloridu, přidá se 0,6 g 4-dimethylamino-pyridinu a ohřívá se k varu po dobu 3 hodiny pod zpětným chladičem. Suspenze přechází v roztok. Po uplynutí této doby se k tomuto roztoku v průběhu 30 minut přikape 23,8 g thionylchloridu a vaří se 2 hodiny pod zpětným chladičem. Produkce v této době z roztoku postupně vylučuje jako krystalizát. Přidá se 200 ml esteru kyseliny octové, vaří se dalších 30 minut pod zpětným chladičem, potom se ochladí na teplotu místnosti, krystalizát se odsaje, promyje esterem kyseliny octové a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C po dobu 24 hodin. Výtěžek činí 58,5 g, což odpovídá 73,5 % teorie.

1.1.8) Mono-(2,3-diacetoxypopyl)-amid-chlorid kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisofthalové

63,1 g (2,3-dihydroxypropyl)-monoamidu kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisofthalové se suspenduje ve 100 ml esteru kyseliny octové, přidá se 60,4 g acetoxyacetylchloridu a 1 g 4-dimethylaminopyridinu a suspenze se vaří pod zpětným chladičem. Suspenze postupně přechází v roztok. Po asi 4 hodinách je acylace ukončena. Přidá se 14,7 ml thionylchloridu a vaří se dalších 5 hodin pod zpětným chladičem. Začíná se vylučovat krystalický produkt. Ke zintenzivnění vzniku krystalizátu se přidá dalších 200 ml esteru kyseliny octové, ochladí se na teplotu místnosti a domíchává se po dobu 2 hodiny. Krystalizát se odsaje, promyje esterem kyseliny octové a vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C. Výtěžek činí 64,8 g, což odpovídá 68,2 % teorie.

1.2) Výroba [(2,3-dihydroxy-N-methyl-propyl)-(2,3-dihydroxy-propyl)]-diamid kyseliny 5-hydroxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové.

1.2.1) 500 g mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chloridu kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové (příklad 1.1.1) se suspenduje v 1300 ml acetonu, přidá se 69,2 g N-methyl-aminopropandiolu a 188,55 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{H}_2\text{O}$  a suspenze se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem. Anorganické soli se odfiltrují a k filtrátu se při teplotě 50 °C v průběhu asi 1 hodiny přidá celkem 100 ml roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 50 % hmotnostních. Roztok se potom upraví pomocí 27 ml 11,5-normální kyseliny chlorovodíkové na pH 7, odsolí se pomocí iontoměničů, vodný eluát se odpaří ve vakuu až na olej a tento olej se krystalizuje ze 2 l ethanolu při teplotě varu. Výtěžek činí 295,6 g, což odpovídá 63,5 % teorie.

1.2.2) 90 g mono-(2,3-diacetoxypropyl)-amid-chloridu kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové (příklad 1.1.2) se rozpustí v 260 ml dioxanu, přidá se 47,3 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{H}_2\text{O}$  a 13,86 g N-methyl-aminopropandiolu a míchá se 3 hodiny při teplotě místnosti. Anorganické soli se odsají, filtrát se odpaří ve vakuu na olej, tento olej se rozpustí v 200 ml vody a při teplotě 40 °C se postupně přidá 35 ml roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 50 % hmotnostních. Vodný roztok se potom upraví pomocí asi 6 ml 11,5-normální kyseliny chlorovodíkové na pH 7, odsolí se pomocí iontoměničů, vodný eluát se odpaří ve vakuu až na olej a tento olej se krystalizuje ze 350 ml ethanolu při teplotě varu. Výtěžek činí 51,8 g, což odpovídá 68 % teorie.

1.2.3) 100 g mono-(2-oxo-1,3,2-dioxathiolan-4-ylmethyl)

-monoamid-chloridu kyseliny 5-acetoxycetylamino-2,4,6-trijodisoftalové (příklad 1.1.7) se suspenduje v 500 ml acetonu, přidá se 14,5 g methyl-aminopropandiolu a 39,5 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3 \times 10 \text{H}_2\text{O}$  a vaří se 1 hodinu pod zpětným chladičem. Potom se ochladí na teplotu místnosti, anorganické soli se odfiltrují, filtrát se důkladně odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 300 ml vody. K vodnému roztoku se potom při teplotě 40 °C postupně přidá asi 20 ml hydroxidu sodného o koncentraci 50 % hmotnostních a a přitom se hodnota pH udržuje mezi 10 a 12. Bázický roztok se následně odsolí pomocí katexových a anexových iontoměníčů, vodný eluát se odpaří na olej a tento olej se krystalizuje z asi 300 ml ethanolu. Výtěžek činí 61,5 g, což odpovídá 63 % teorie.

#### P ř í k l a d 2

(2,3-dihydroxypropyl)-[N-bis(2-hydroxyethyl)]-diamid kyseliny 5-hydroxycetylamino-2,4,6-trijodisoftalové

2.1) 100 g (2-oxo-1,3,2-dioxathiolan-4-ylmethyl)-monoamid-chloridu kyseliny 5-acetoxycetylamino-2,4,6-trijodisoftalové (příklad 1.1.7) se suspenduje v 500 ml acetonu, přidá se 39,5 g dekahydrátu uhličitanu sodného a 14,5 g diethanolaminu a vaří se jednu hodinu pod zpětným chladičem. Potom se ochladí na teplotu místnosti, anorganické soli se odfiltrují, filtrát se důkladně odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 300 ml vody. Při teplotě 40 °C se vodný roztok postupně smíchá s asi 20 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 50 % hmotnostních a pH hodnota se přitom udržuje mezi 10 a 12. Bázický roztok se následně odsolí na kationto- a aniontoměníči, vodný eluát se odpaří až na olej a tento olej se krystaluje z asi 300 ml

ethanolu. Výtěžek činí 68,6 g, což odpovídá 70,3 % teorie.

2.2) 95 g mono-(2,3-diacetoxyacetoxypropyl)-amid-chloridu kyseliny 5-acetoxyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalové (příklad 1.1.8) se suspenduje v 500 ml acetonu přidá se 31,5 g dekahydrátu uhličitanu sodného a 11,6 g diethanolaminu a vaří se jednu hodinu pod zpětným chladičem. Potom se ochladí na teplotu místnosti, anorganické soli se odfiltrují, filtrát se důkladně odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 300 ml vody. Při teplotě 40 °C se vodný roztok postupně smíchá s asi 16 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 50 % hmotnostních a pH hodnota se přitom udržuje mezi 10 a 12. Bázický roztok se následně odsolí na kationto- a aniontoměniči, vodný elulát se odpaří až na olej a tento olej se krystaluje z asi 300 ml ethanolu. Výtěžek činí 51 g, což odpovídá 65,7 % teorie.

### P ř í k l a d 3

Injekční roztok pro počítačovou tomografii

683,7 g bezvodé a apyrogení substance podle příkladu 1 se přidá k 500 ml apyrogení vody, obsahující 10 mmol tris(trishydroxyaminomethanu) a 100 mg Na<sub>2</sub>Ca EDTA, rozpustí se za tepla, ochladí, pomocí 1 n HCl se upraví pH na 6,8 a doplní se apyrogení vodou na 1000 ml. Roztok se po dávkách 200 ml plní do skleněných lahví o obsahu 250 ml, těsně se uzavře pryžovou zátkou, ováže a sterilizuje se teplem po dobu 20 minut při teplotě 121 °C.

#### P ř í k l a d 4

##### Použití pro počítačovou tomografii

Produkt podle příkladu 3 se intravenózně injikuje pacientům v dávce 2 ml/kg při injekční rychlosti 4 ml/~~sec~~. 25 sekund po počátku injikování se oblast jater skanuje od kraniální po kaudální oblast při síle vrstvy 0,5 cm a posuvu stolu 0,7 cm/~~sek~~/ po dobu 30 sekund při zádrži dechu spirálním CT. Získá se zobrazení abdomenu v oblasti jater ve 30 vrstvách, kde dobře krví protékané oblasti vykazují zvýšenou absorpci paprsků. Tímto způsobem se určitá onemocnění jater rozpoznají podstatně lépe než bez použití kontrastních prostředků.

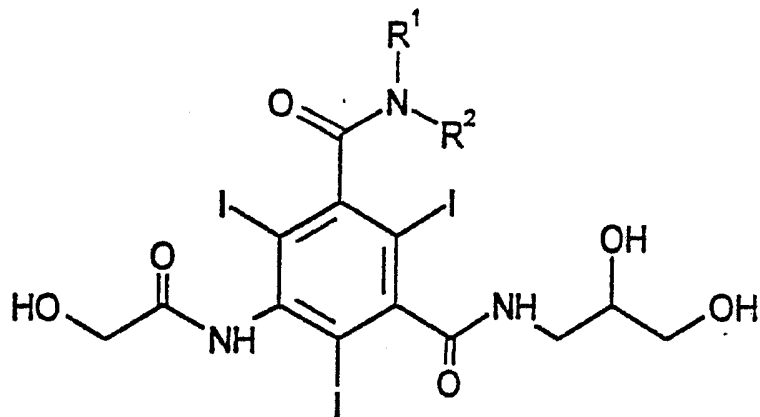
#### P ř í k l a d 5

##### Použití pro počítačovou tomografii

30 ml produktu podle příkladu 3 se zředí 970 ml pitné vody. Roztok se pomalu vypije před vyšetřením abdomenu pomocí počítačové tomografie v průběhu jedné hodiny. Žaludek a střeva jsou v počítačové tomografii díky kontrastnímu prostředku lépe ohraničené.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



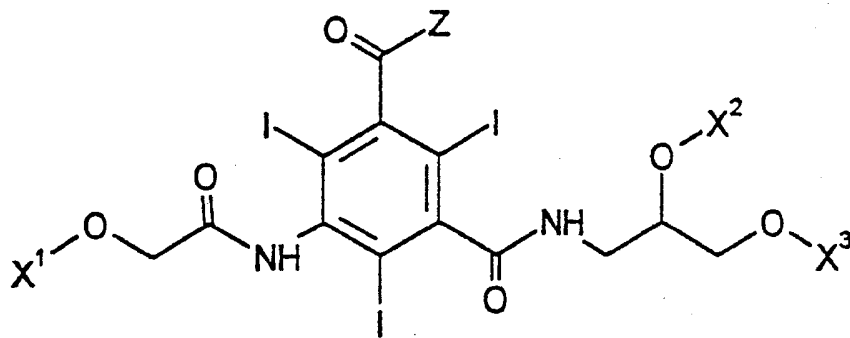
(I)

kde znamená

- R<sup>1</sup> methylový zbytek a R<sup>2</sup> 2,3-dihydroxypropylový zbytek  
nebo

-R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> znamená vždy 2-hydroxyethylový zbytek.

2. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I,  
v y z n a č u j í c í   s e   t í m,   že   se   sloučenina  
obecného vzorce II



(II),

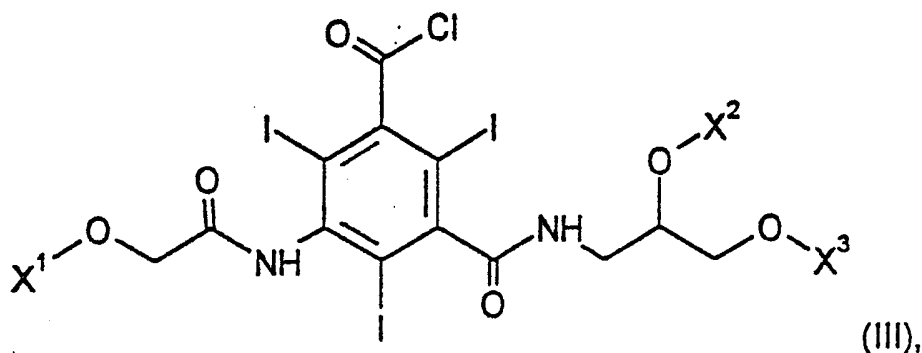
kde

$X^1$ ,  $X^2$  a  $X^3$  znamenají chránicí skupiny hydroxyskupin a

Z reaktivní kyselinový nebo esterový zbytek,

nechá reagovat v polárním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, obsahující nejméně jedno polární rozpouštědlo při teplotě 0 až 120 °C, případně v přítomnosti pomocné báze s diethanolaminem nebo N-methylamino-propandiolem a následně se známým způsobem odštěpí hydroxylové chránicí skupiny.

3. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce III



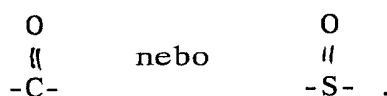
kde

$X^1$ ,  $X^2$  a  $X^3$  znamenají chránicí skupiny hydroxyskupin,

nechá reagovat v polárním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, obsahující nejméně jedno polární rozpouštědlo při teplotě 0 až 120 °C, v přítomnosti pomocné báze s diethanolaminem nebo N-methylamino-propandiolem a následně se známým způsobem odštěpí chránicí skupiny hydroxyskupin.

4. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nejméně jedna ze skupin  $X^1$ ,  $X^2$  nebo  $X^3$  znamená acetylový zbytek nebo acetoxycetylový zbytek.

5. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že  $X^2$  a  $X^3$  společně znamenají zbytek vzorce



6. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pomocná báze je triethanolamin, tributylamin, uhličitan sodný nebo uhličitan draselný.

7. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako rozpouštědla se použijí aceton, dioxan, dimethoxyethan, diethylenglykol-dimethylether, dimethylacetamid a dimethylformamid nebo směsi těchto rozpouštědel.

8. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se reakce provádí v přítomnosti vody.

9. Farmaceutické prostředky, obsahující nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I.

10. Farmaceutické prostředky podle nároku 9, obsahující nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I spolu s vápníkovým komplexem kyseliny ethylendiaminpentaoctové.

11. Farmaceutické prostředky podle nároku 9, obsahující nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce I spolu s cévními dilatátory a/nebo látkami tlumícími krvácení.
12. Použití sloučenin obecného vzorce I k výrobě rentgenových kontrastních prostředků.
13. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 12 k výrobě rentgenových kontrastních prostředků pro počítačovou tomografii.
14. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 12 k výrobě rentgenových kontrastních prostředků pro urografii, myelografii a/nebo intervenční radiologii.
15. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 12 a 13 k výrobě rentgenových kontrastních prostředků pro intervenční radiologii pomocí počítačové tomografie.
16. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 12 k výrobě rentgenových kontrastních prostředků pro diagnostické zobrazení žaludečního a střevního traktu a/nebo jater.