NORGE
(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 149171

[C] (45) PATENT MEDDELT
29. FEB. 1984

(51) Int. Cl.³ C 07 C 103/78, A 61 K 49/04

(21) Patentsøknad nr. 802374
(22) Inngitt 08.08.80
(24) Løpedag 08.08.80

(86) Internasjonal søknad nr.: -
(86) Internasjonal inngivelsesdag: -
(85) Videreført: -
(41) Alment tilgjengelig fra 26.03.81
(44) Søknaden utlagt, 21.11.83

(71)(73) Søker/Patenthaver BRACCO INDUSTRIA CHIMICA S.P.A.,
50, Via E. Folli,
I-20134 Milano, Italia.

(72) Oppfinner ERNST FELDER, Riva S. Vitale, Sveits.
DAVIDE PITRÉ, Milano, Italia.

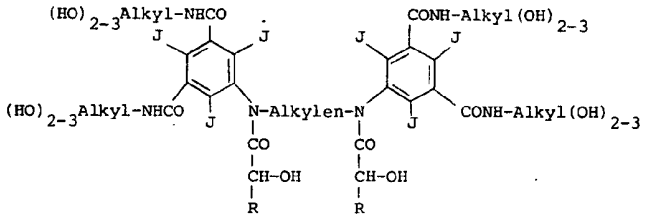
(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 09.08.79, Italia, nr 25027 A/79.

(54) Oppfinnelsens benevnelse NYE DERIVATER AV 2,4,6-TRIJODISOFTALSYRE OG RØNTGENKONTRASTMIDLER INNEHOLDENDE DISSE.

(57) Sammendrag

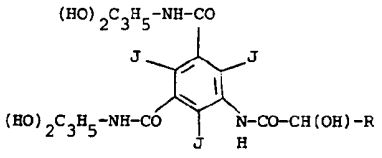
Hittil ukjente, stabile, i vann lett oppløselige bis-(N-(3,5-bis-(hydroksyalkylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkaner med formel I



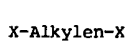
I

hvor $(HO)_{2-3}$-Alkyl betegner 1,3-dihydroksyisopropyl, 2,3-dihydroksypropyl eller 1,3-dihydroksy-2-hydroksymetylisopropyl, R betegner hydrogen eller metyl, og Alkylen betegner en toverdig alkylengruppe med 2-10 karbonatomer som kan være substituert med hydroksyfunksjoner, eller en mono-, di- eller polyoksaalkylengruppe med 4-12 karbonatomer som eventuelt kan være substituert med hydroksyfunksjoner, og ikke-ioniske røntgenkontrastmidler som inneholder de ovennevnte forbindelser som skyggegivende komponenter, egner seg særlig til vasografi, urografi, bronkografi og til avbildning av legemshulrom og væskerom.

Forbindelsene med formel I fremstilles ved alkylering av et 5-α-hydroksyacylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(dihydroksypropylamid) med formel III ved det aromatiske nitrogenatom i alkalisk miljø ved omsetning med alkyleringsmidler med formel IV



III

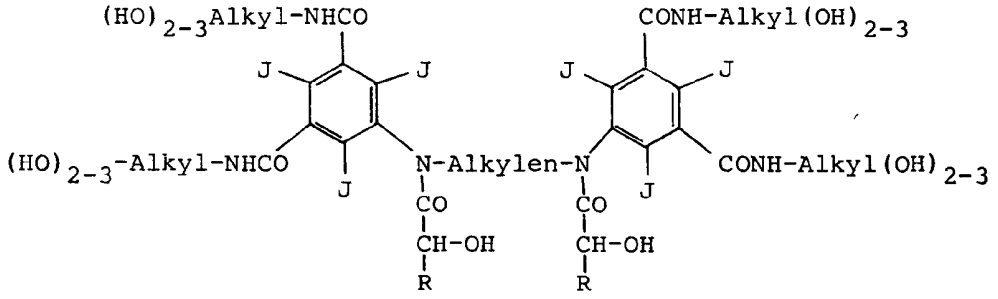


IV

hvor R og Alkylen i formlene III og IV har den ovenfor angitte betydning, og X hver gang betegner et halogenatom jod, brom eller klor, eller et sulfat- eller sulfonatradikal.

(56) Anførte publikasjoner Ingen

Foreliggende oppfinnelse angår hittil ukjente, i vann lett oppløselige bis-(N-(3,5-bis-(hydroksyalkylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkaner med den generelle formel I



I

hvor $(HO)_{2-3}$-Alkyl betegner 1,3-dihydroksyisopropyl, 2,3-dihydroksypropyl eller 1,3-dihydroksy-2-hydroksymetyl-isopropyl, R betegner hydrogen eller metyl, og Alkylen betegner en toverdig alkylengruppe med 2-10 karbonatomer (= $-(CH_2)_{2-10}-$), som kan være substituert med hydroksyl; eller en mono-, di- eller polyoksa-alkylengruppe med 4-12 karbonatomer (= $-(C_nH_{2n}O)_{1-4}-C_nH_{2n}-$, hvor n = 2 eller 3) som kan være substituert med hydroksyl, idet hver av hydroksylgruppene i alkylengruppene kan være acylert med en lavere fettsyre, fortrinnsvis eddiksyre, eller, når det er til stede to eller flere hydroksylgrupper, kan de være maskert ved acetal- eller ketaldannelse, fortrinnsvis med aceton. Videre angår oppfinnelsen ikke-ioniske røntgenkontrastmidler som særlig egner seg til vasografi, urografi, bronchografi og for fremstilling av legemshulrom og væskerom, og som inneholder de ovennevnte forbindelser som skyggegivende komponenter.

Eksempler på usubstituerte alkylengrupper som forbinder de to trijod-isoftalsyreamid-molekyler, er etylen, propylen, butylen, pentylen, heksylen, oktylen, nonylen og decylen. Generelt foretrekkes alkylengrupper med 3 eller flere karbonatomer, idet slike er lettere å innføre.

For å forsterke forbindelsenes hydrofile karakter kan det innbygges oksygenatomer i den alkylenbro som holder de to molekyldelene sammen, slik at karbonkjeden hver gang efter minst 2, vanligvis 2 til 3, karbonatomer avbrytes av et oksygen-

atom.

Eksempler på slike oksygenholdige alkylenbroer er:

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-O-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ og

$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$.

For å oppnå samme virkning kan også enkelte H-atomer i alkylenbroen erstattes med hydroksyfunksjoner, hvorved f.eks. følgende alkylengrupper dannes:

$-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-$, $-CH_2-\underset{OH}{CH}-\underset{OH}{CH}-CH_2-$,

$-CH_2-CH_2-O-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-O-CH_2-CH_2-$,

$-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-\underset{OH}{CH}-CH_2-$ osv.

5-acylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diamider og deres anvendelse i røntgenkontrastmidler er kjent fra sveitsisk patent 544.551. De inneholder bare enkle, usubstituerte alifatiske acylgrupper, vanligvis acetylgrupper. Noen karbohydrat-grupper inneholdende representanter for denne klasse forbindelser er tilstrekkelig vannoppløselige, f.eks. 3-acetylamino-5-N-metyl-acetylamino-2,4,6-trijod-benzoyl-glukosamin, som er kjent under frinavnet Metrizamid. Kfr. i denne sammenheng forbindelse nr. 11 i US-patent 3.701.771, britisk patent 1.321.591, sveitsisk patent 554.551, østerriksk patent 318.134 og tysk off.skrift 2.031.724; publikasjoner av T. Almen, S. Salvesen, K. Golman, Acta Radiologia Suppl. 335 (1973), 1-13, 233-275, 312-338. En ulempe ved denne forbindelse er at den er vanskelig tilgjengelig, og særlig dens dårlige stabilitet som i vesentlig grad begrenser anvendeligheten og vanskeliggjør håndteringen.

Et fremskritt i forhold til denne er forbindelsen L-5-α-hydroksypropionylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-

(1,3-dihydroksyisopropylamid) som er kjent under frinavnet Iopamidol. Kfr. tysk patent 2.547.789, britisk patent 1.472.050, US-patent 4.001.323, Felder et al, Il Farmaco, Ed. Sc. 32, 835-844 (1977). Denne forbindelse utmerker seg ved en vesentlig enklere struktur, ved høyere stabilitet og ved lett å kunne isoleres, samt ved dårligere viskositet av konsentrerte vandige oppløsninger derav. Denne forbindelsens toksisitet er meget lav.

Utviklingen i de siste år har tydelig vist at det er ytterst vanskelig, og bare sjelden lykkes, å finne ikke-ioniske forbindelser som har de helt spesielle egenskaper som er nødvendige for de enkelte teknikker i røntgenkontrastundersøkelser. Disse egenskaper er ekte vannoppløselighet i tilstrekkelig grad til fremstilling av stabile, dvs. ikke-overmettede konsentrerte oppløsninger, maksimal almen og neurotrop forlikelighet, minimal osmolalitet, en til de spesielle anvendelsesformål tilpasset og ofte forhøyet viskositet, maksimal stabilitet mot hydrolytiske påvirkninger og tilstrekkelig enkel struktur til å muliggjøre en økonomisk syntese og lette isolering og rensning.

Til denne utvalgte gruppe skyggegivende komponenter hører også de foreliggende, hittil ukjente forbindelser med den generelle formel I.

De utmerker seg generelt ved høy vannoppløselighet, som for noen av forbindelsene når absolutte toppverdier, ved optimal forlikelighet og først og fremst ved lav osmolalitet samt meget høy stabilitet, særlig overfor hydrolytiske påvirkninger, og de overgår tydelig den i seg selv allerede gode hydrolyse-stabilitet som de tilgrunnliggende utgangsstoffer som ikke er substituert ved det aromatiske nitrogenatom, har. Denne forsterkede stabilitet mot hydrolytiske påvirkninger er viktig for å forhindre dannelse selv bare av spor av frie aromatiske aminer, i betraktning av mulige, men utillatelige cytotoksiske virkninger av disse aminer i forbindelse med røntgenstråler. Kfr. A. Norman et al., Radiology 129, 199-203 (oktober 1978).

Særlig overraskende og samtidig verdifullt er det at ved sammenknytning av to trijod-isoftalsyreamid-molekyler ved en til hvert enkelt aromatisk N-atom bundet alkylenbro, oppnås

en til dels vesentlig forbedring av vannoppløseligheten av den tilgrunnliggende forbindelse - f.eks. 5-hydroksyacetyl-amino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid).

De her beskrevne forbindelser utmerker seg ved sterkt redusert osmolalitet og vanligvis ved forhøyet viskositet, noe som er særlig ønskelig for mange anvendelsesformål, særlig i myelografi samt f.eks. for visse undersøkelser på hjerte-klaffer, avbildning av legemshulrom, bronchografi, hysterosalpingografi, arthrografi og lymfografi.

Hovedanvendelsesområdet for de nye røntgenkontrastmidlene ifølge oppfinnelsen er innen neuroradiologien, særlig for avbildning av de hulrom som inneholder cerebrospinalvæsken. Disse rom består av forskjellige hulrom som er forbundet med sentralnervesystemet. De omfatter f.eks. hjernens ventrikler, cisterner, subarachnoidalrommet omkring hjernen og spinal-kanalen. De radiologiske undersøkelser av disse hulrom under-inndeles som regel i tre hovedgrupper: ventriculografi, cisternografi og myelografi. Myelografi er den radiologiske undersøkelse av det spinale subarachnoidalrom.

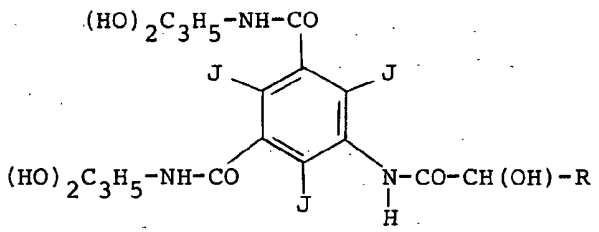
Godtagbarheten til de kontrastmidler som innføres i disse rom er meget sterkt begrenset sammenlignet med de som administreres intravenøst. Følsomheten blir større jo mer man nærmer seg hjernen. De forskjellige områder står dog i forbindelse med hverandre, slik at passasje fra et område til et tilstøtende eventuelt mer følsomt område kan forekomme. Et hovedformål med den røntgenologiske undersøkelse er påvisning av rominnsnevringer f.eks. i spinalkanalen, avklaring av funksjonsforstyrrelser som skyldes sviktende eller forstyrrede kommunikasjoner. En viktig, men særlig vanskelig undersøkelse som også er en belastning for pasienten, omfatter selve hjernens hulromsystem.

Kravene til de fysikalsk-kjemiske egenskaper til kontrast-midlene, så som tilpasset viskositet til å muliggjøre lett administrering, men også til å forhindre for tidlig tømming av de hulrom som skal gjengis, og den riktige osmolalitet for vidtgående utelukkelse av osmotiske fenomener, er særlig viktige. Kontrastmidlene må dog heller ikke bli liggende for lenge i spinalkanalen, som de allerede lenge anvendte, vannuoppløselige, langsomt metaboliserende joderte oljer. Endelig er kravene

til røntgenkontrastmidlenes forlikeligehet i neuroradiologien selvfølgelig særlig høye. Røntgenkontrastmiddelmengdene er høye sammenlignet med væskemengden i rommene som skal undersøkes.

De her beskrevne forbindelser oppfyller optimalt de angitte betingelser. De er så viskøse at de forblir lenge nok i inspeksjonsrommet til å muliggjøre en sikker røntgenologisk inspeksjon. På grunn av deres vannoppløselighet og blandbarhet med cerebrospinalvæsken blir de allikevel ikke liggende over lange tidsrom på injeksjonsstedet. Takket være deres kjemiske stabilitet metaboliseres de ikke, men utskilles i det vesentlige uendret gjennom nyrene. Som ikke-ioniske kontrastmidler med tilpasset osmotisk trykk i oppløsninger derav med liten elektrisk ledningsevne, er deres virkning på det nervøse irritasjonsledningssystem redusert. Anvendelsen av dem er derfor mindre smertefull.

De som skyggegivende komponenter i røntgenkontrastmidler anvendelige bis-(N-(3,5-bis-(hydroksyalkylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkaner med den generelle formel I kan fremstilles ved at et 5-α-hydroksyacylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(dihydroksypropylamid) med den generelle formel III



III

alkyleres ved det aromatiske nitrogenatom i alkalisk miljø ved omsetning med alkyleringsmidler med den generelle formel IV

X-Alkylen-X IV

hvor R og Alkylen i formlene III og IV har samme betydning som i formel I, og X hver gang betyr et halogenatom jod, brom eller klor eller et sulfat- eller sulfonatradikal ($-OSO_2-OR_1$

eller $-OSO_2$-alkyl eller $-OSO_2$-aryl).

Et tilsvarende 5-α-hydroksyacylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(dihydroksypropylamid) omsettes derefter i nærvær av baser med et alkylendisulfonat, f.eks. et bis-(metan-, benzen- eller toluen-sulfonyloksy)-alkan.

Typiske eksempler på alkyleringsmidler med den generelle formel X-Alkylen-X er:
1,2-dijodetan, 1,2-dibrometan, 1,2-dikloretan, 1,3-diklorpropan, 1,3-dijodpropan, 1,4-dibrombutan, 1,5-dijodpentan, 1,6-dijod-heksan (heksametylendijodid), 1,7-dibromheptan, 1,8-dijodoktan, 1,9-dibrom-nonan, 1,10-dijoddekan, 1,5-diklor-3-oksapentan, 1,5-dijod-3-oksapentan, 1,8-dibrom-3,6-dioksaoktan, 1,11-dijod-3,6,9-trioksaundekan, 1,14-dibrom-3,6,9,12-tetraoksa-tetradekan, 1,9-dijod-3,7-dioksanonan, 1,10-dibrom-4,7-dioksadekan, 1,7-dibrom-4-oksaheptan, 1,4-dibrom-2,3-bis-(acetoksy)butan, 1,4-dibrom-2,3-idopropylidendioksybutan, 1,3-dibrom-2-hydroksypropan, 1,3-dijod-2-acetoksypropan, 1,9-dibrom-3,7-dioksa-5-acetoksy-nonan, 1,10-dijod-4,7-dioksa-2,9-bis-(acetoksy)dekan, 1,3-bis-(metansulfonyloksy)-2-acetoksypropan, 1,2-bis-(4-toluen-sulfonyloksy)etan, 1,3-bis-(metansulfonyloksy)propan, 1,4-bis-(4-toluensulfonyloksy)butan, 1,5-bis-(benzensulfonyloksy)butan, 1,16-bis-(metansulfonyloksy)-4,7,10,13-tetraoksaheksadekan, 1,3-bis-(metoksysulfonyloksy)propan og 1,4-bis(etoksysulfonyl-oksy)butan.

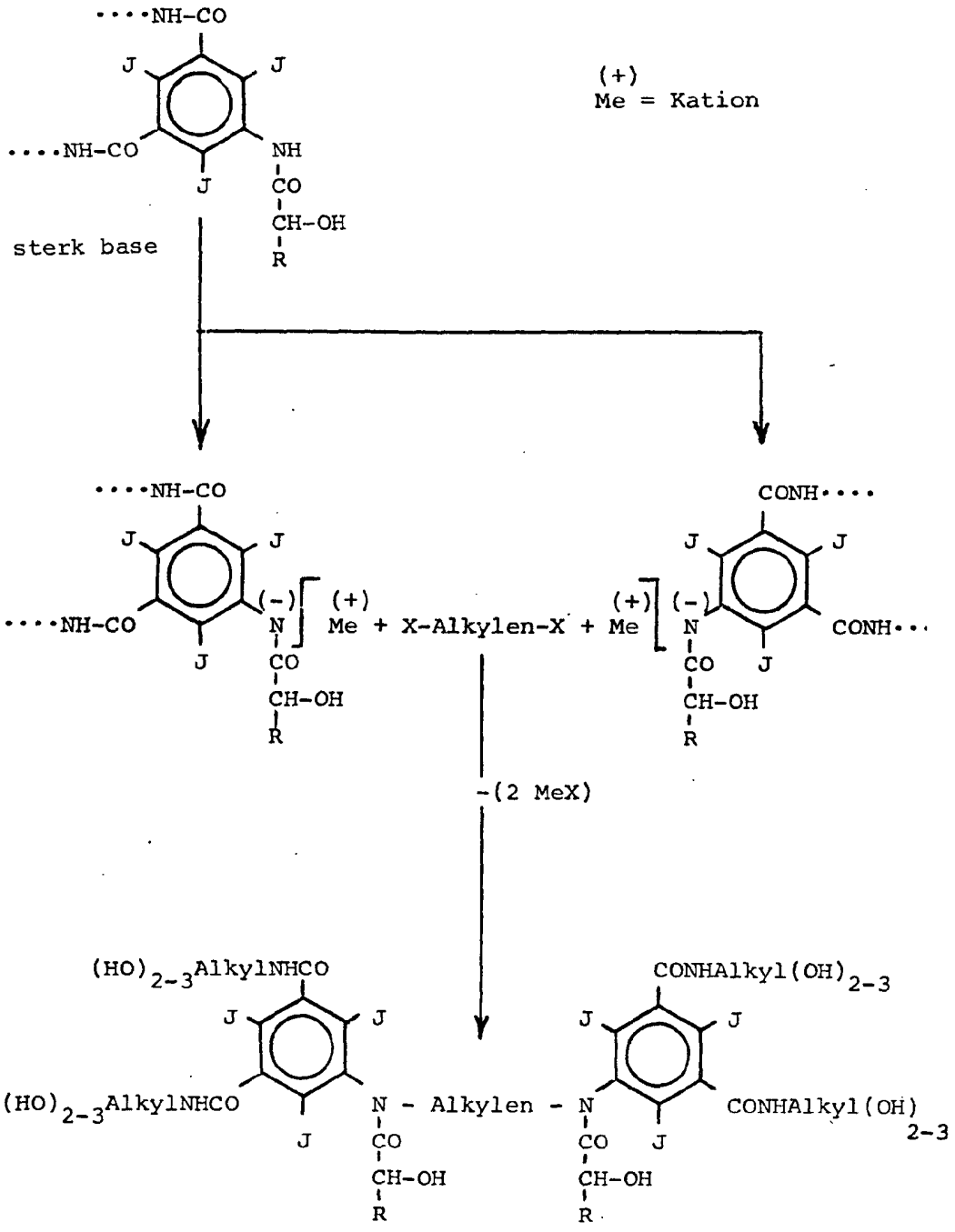
Når det innsettes alkylenbroer som inneholder frie hydroksyfunksjoner, er det ofte hensiktsmessig å beskytte hydroksyfunksjonen ved acylering med en lavere fettsyre, f.eks. eddiksyre, eller i tilfelle av to eller flere hydroksyfunksjoner, ved acetal- eller ketaldannelse f.eks. med aceton, og ved avsluttet omsetning med det tilsvarende 5-acylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diamid å frigjøre hydroksylfunksjonen ved hydrolyse, hvortil det ved acylderivater anvendes alkalier og ved acetal- og ketalderivater syrer.

De ved alkyleringen med X-Alkylen-X frigjorte sterke syrer (2 x HX) kompenseres av den tilstedeværende base.

Som baser kommer f.eks. i betraktning: sterke alkalier så som f.eks. alkalimetallalkoholater (NaOMe, NaOEt, KOMe, KOEt, LiOMe, LiOEt), alkalimetallhydroksyder (NaOH, KOH, LiOH), alkalimetallkarbonater (Na_2CO_3, K_2CO_3) og kvartære ammonium-

hydroksyder (tetrametylammoniumhydroksyd). Omsetningen utføres vanligvis i et polart oppløsningsmiddel, f.eks. i vann, lavere alkoholer (MeOH, EtOH, etylenglykol, propylenglykol og glycerol), lavere glykoletere (metoksyetanol, etoksyetanol og butyloksyetanol), ketoner (aceton, metyletylketon, metyl-isopropylketon og metylisobutylketon) eller i utpreget aprotiske oppløsningsmidler som f.eks. heksametapol (MPT), dimetyl-formamid (DMF), dimetylacetamid (DMAC), dimetylsulfoksyd (DMSO) eller i oppløsningsmiddelblandinger. Omsetningen fremskyndes ved oppvarmning.

Reaksjonsskjema



Eksempel 1

1,6-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)heksan.

Formel II: $(HOH)_2C_3H_5=(HOCH_2)_2CH$, R= $-CH_3$, Alkylen = $-(CH_2)_6-$

58,3 g L-5-α-hydroksypropionylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) (Iopamidol) (0,075 mol) oppløses i 200 ml vann og tilsettes nøyaktig den støkiometriske mengde (0,075 mol) 2N NaOH. Oppløsningen har en pH-verdi på 11,9. Den inndampes til tørrhet i vakuum. Residuet bestående av 5N natriumforbindelsen (natriumsaltet) av L-5-α-hydroksypropionylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) tørres i vakuum ved 100°C.

Ekvivalentvekt:

Beregnet for $C_{17}H_{21}J_3N_3NaO_8$: 799,27

Funnet: 799,08.

Det således erholdte natriumsalt (60 g = 0,075 mol) oppløses i 180 ml dimetylacetamid (DMAC) og tilsettes ved 30°C dråpevis 12,8 g heksametylenjodid (0,037 mol) og omrøres ved 45-50°C inntil fullstendig omsetning.

Reaksjonsoppløsningen inndampes i vakuum. Det oljeaktige residuum tilsettes 300 ml metylenklorid. Det dannede bunnfall frafiltreres, vaskes gjentagne ganger i absolutt etanol, oppløses i 250 ml vann og avsaltes ved hjelp av en ionebytterharpiks og renses derefter videre ved perkolering gjennom en kolonne fyllt med adsorberharpiks (agglomerasjon av styrenpolymerisater).

Eluatet inndampes. Det oljeaktige residuum krystalliseres ved behandling med kokende etanol.

Utbytte: 50 g 1,6-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-heksan, hvilket svarer til 81% av det teoretiske.

Smeltepunkt: 285-290°C (bløtgjøring ved 195°C)

Tynnskiktkromatografi (DC): R_f-verdi = 0,20, 0,30 og 0,41.

Utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1.

Analyse:

Beregnet for $C_{40}H_{54}J_6N_6O_{16}$: J 46,53

Funnet: J 46,35

$[\alpha]_D^{20}$= 13,93° $[\alpha]_{436}^{20}$ = +34,04° (c = 1% i vann).
Vannoppløselighet: ≥ 100% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 2

1,7-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)heptan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5=(HOCH_2)_2CH$, R=$-CH_3$, Alkylen = $-(CH_2)_7-$

80 g natriumsalt av Iopamidol (0,1 mol) i 180 ml DMAC omsettes med 17,6 g 1,7-dijodheptan (0,05 mol) på lignende måte som beskrevet i eksempel 1, og opparbeides. Den videre rensning av det med ionebytterharpiks avsaltede råprodukt skjer ved motstrømsfordeling (væske-væske-ekstraksjon) mellom vann (10 x 400 ml) og n-butanol (10 x 400 ml).
Smeltepunkt: ca. 220°C.
DC: R_f-verdi = 0,14 og 0,19. Utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{41}H_{56}J_6N_6O_{16}$: J 46,14
Funnet: J 46,34
$[\alpha]_{436}^{20}$ = 38° (c = 5% i vann).
Vannoppløselighet: 20% (vekt/volum) ved 20°C, 100% (vekt/volum) ved koketemperatur.

Eksempel 3

1,9-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)nonan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5-=(HOCH_2)_2CH-$, R= $-CH_3$, Alkylen = $-(CH_2)_9-$.

90 g natriumsalt av Iopamidol (0,112 mol) i 200 ml DMAC omsettes med 21,4 g 1,9-dijodnonan (0,0564 mol) ved 20-30°C på lignende måte som i eksempel 2 og opparbeides. Den erholdte tittelforbindelse smelter ved ca. 230°C (spaltning).
DC: R_f = 0,19 og 0,26. Utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{43}H_{60}J_6N_6O_{16}$: J 45,36
Funnet: J 45,34.
$[\alpha]_{436}^{20}$ = 44° (c = 2% i vann).
Vannoppløselighet: 40% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 4

1,7-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetyl-amino)heptan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = -H, Alkylen = -$(CH_2)_7$-.

51 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) (0,065 mol) - fremstilt fra den frie forbindelse ved omsetning med den ekvivalente mengde natriummetylat i metanol - omsettes i metanol eller metoksyetanol (150-200 ml) med 11,5 g 1,7-dijodheptan (0,0325 mol).
Utbytte: 35 g 1,7-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamino-karbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetyl-amino)heptan, hvilket svarer til 66% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 285-290°C under spaltning.
DC: R_f = 0,05, utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1,
= 0,04, utviklingsmiddel $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (25%) = 6:3:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{41}H_{56}J_6N_6O_{16}$: J 46,92
Funnet: J 46,70.
Vannoppløselighet: 20% (vekt/volum) ved 25°C, 100% (vekt/volum) ved koketemperatur.

Eksempel 5

1,9-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetyl-amino)nonan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = -H, Alkylen = -$(CH_2)_9$-

44 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) - fremstilt fra den frie forbindelse ved omsetning med den ekvivalente mengde natriummetylat i metanol - omsettes i metanol, metoksyetanol eller DMAC (200 ml) med 10,6 g 1,9-dijodnonan (0,028 mol).
En potensiometrisk jodidtitrering viser at omsetningen allerede efter temmelig kort tid er kvantitativt fullført.
Utbytte: 38 g 1,9-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamino-karbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetyl-amino)nonan, hvilket svarer til 82% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 180-182°C.

DC: R_f = 0,1, utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1,
= 0,06, utviklingsmiddel $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (25%) = 6:3:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{41}H_{56}J_6N_6O_{16}$: J 46,14
Funnet: J 46,58.
Vannoppløselighet: ≥ 100% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 6

1,9-bis-(N-3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)nonan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $HOCH_2CH(OH)-CH_2$-, R=$-CH_3$, Alkylen=$-(CH_2)_9-$

51 g kaliumsalt av L-5-α-hydroksypropionylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) (0,0625 mol) - fremstilt ved omsetning av 48,6 g av den frie forbindelse med 31,25 ml 2N KOH, inndampning av den dannede oppløsning og tørring av residuet - omsettes med 14,4 g 1,9-dijodnonan i 150 ml dimetylsulfoksyd.
Utbytte: 47 g 1,9-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylamino-karbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-nonan, hvilket svarer til 90% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 187°C.
DC: R_f = 0,08 og 0,10. Utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{43}H_{60}J_6N_6O_{16}$: J 45,36
Funnet: J 44,99.
$[\alpha]_{436}^{20}$ = 38,3° (c = 1% i vann).
Vannoppløselighet: ≥ 100% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 7

1,8-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-3,6-dioksaoktan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$.

80 g natriumsalt av Iopamidol (0,1 mol) omsettes i 200 ml DMAC med 1,8-dijod-3,6-dioksaoktan (0,051 mol), opparbeides som beskrevet i de ovenstående eksempler og renses videre ved motstrømsfordeling (vann/butanol), og bringes til slutt til krystallisasjon ved oppløsning i kokende etanol.

Utbytte: 54,3 g 1,8-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropyl-aminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)-amino)-3,6-dioksaoktan, hvilket svarer til 65% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 127-128°C.
DC: R_f = 0,16, 0,23 og 0,30. Utviklingsmiddel: CH_2Cl_2/MeOH= 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{40}H_{54}J_6N_6O_{18}$: J 45,63
Funnet: J 45,44.
$[\alpha]_{436}^{20}$ = +50,0° (c = 1% i vann).
Vannoppløselighet: 100% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 8

1,11-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-3,6,9-trioksaundekan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$.

80 g natriumsalt av Iopamidol (0,1 mol) omsettes med 22 g 1,11-dijod-3,6,9-trioksaundekan (0,053 mol).
Utbytte: 59,7 g 1,11-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropyl-aminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)-amino)-3,6,9-trioksaundekan, hvilket svarer til 70% av det teoretiske. Smeltepunkt: 185°C.
DC: R_f = 0,21, 0,29 og 0,34. Utviklingsmiddel: CH_2Cl_2/MeOH = 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{42}H_{58}J_6N_6O_{19}$: J 44,46
Funnet: J 44,58.
$[\alpha]_{436}^{20}$ = +43,78° (c = 1% i vann).
Vannoppløselighet: ≥ 100% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 9

1,5-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-3-oksapentan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$ = $(HOCH_2)_2CH$-, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$.

119,9 g natriumsalt av Iopamidol (0,15 mol) i 210 ml dimetylsulfoksyd tilsettes ved 20-25°C 28,6 g 1,5-dijod-3-oksapentan og omrøres ved romtemperatur i ca. 4-5 dager. Den

dannede nye forbindelse utfelles ved tilsetning av metylenklorid til reaksjonsoppløsningen, og avsaltes ved hjelp av perkolering gjennom kolonner fyllt med ionebytterharpikser.
Man får 79,8 g 1,5-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)-amino)-3-oksapentan, hvilket svarer til 65,5% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 265°C, spaltning.
DC: R_f = 0,34. Utviklingsmiddel CH_2Cl_2/MeOH = 2:1.
$[\alpha]_D^{20}$ = +19,67°, $[\alpha]_{436}^{20}$ = 43,84°, $[\alpha]_{365}^{20}$ = +81,12° (c = 1% i vann).
Oppløselighet: meget lett oppløselig i vann, metanol og etanol.

Eksempel 10

1,8-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3,6-dioksaoktan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$ = $(HOCH_2)_2CH$-, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$.

Til 117,6 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) (0,15 mol) i 200 ml dimetylsulfoksyd settes 28,6 g 1,8-dijod-3,6-dioksaoktan, og det omrøres ved romtemperatur i ca. 3 dager inntil den for fullstendig omsetning beregnede mengde natriumjodid er blitt dannet. Den nye forbindelse isoleres og renses ifølge metoden beskrevet i eksempel 9.
Utbytte: 92,3 g 1,8-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3,6-dioksaoktan, hvilket svarer til 75% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 240°C, spaltning.
DC: 0,24 og 0,44. Utviklingsmiddel $CHCl_3$/MeOH = 1:1.
Oppløselighet: meget lett oppløselig i vann, oppløselig i kokende metanol og etanol, ved romtemperatur litt oppløselig i metanol og etanol.

Det som mellomprodukt anvendte 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijodisoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) erholdes ved den i tysk patent 2.547.789 beskrevne metode, på følgende måte:

a) 5-amino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diklorid (59,6 g) omsettes i DMAC med 34 g acetoksyacetylklorid (0,25 mol), hvorved

det oppnås 67,5 g 5-acetoksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diklorid med smeltepunkt 234-235°C.

b) Til 150 g 4-acetoksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diklorid settes i 810 ml DMAC 80 g tributylamin og derefter dråpevis 49,2 g Serinol (= 1,3-dihydroksyisopropylamin) i 540 ml DMAC. Man får 172 g 5-acetoksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) som smelter ved ca. 190-192°C under spaltning. Denne forbindelse suspenderes i vann og behandles forsiktig ved 45°C med 1N NaOH ved pH-verdi 11 inntil acetoksygruppen er fullstendig hydrolysert. Den erholdte oppløsning avsaltes ved perkolering gjennom en med kationebytterharpiks ("Amberlite" IR 120) og en med anionebytterharpiks ("Amberlite" IR 45) fyllt kolonne. Eluatet inndampes til tørrhet og opptas i 90%ig etanol, hvorved det ønskede mellomprodukt 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) (73 g) utfelles krystallinsk. Smeltepunkt 300°C under spaltning.

Eksempel 11

1,5-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3-oksapentan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5-$ = $(HOCH_2)_2CH-$, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$

117,6 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) - fremstilt ved den i eksempel 1 beskrevne metode - i 200 g dimetylsulfoksyd (DMSO) tilsettes 24,5 g 1,5-dijod-3-oksapentan og omrøres i 3 dager ved romtemperatur. Efter opparbeidelse får man 75,2 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 63% av det teoretiske.
Smeltepunkt: 245°C.
DC: R_f = 0,27, utviklingsmiddel $CHCl_3$/MeOH = 1:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{36}H_{46}J_6N_6O_{17}$: J 47,70
Funnet: J 48,00.
Oppløselighet: denne forbindelse er meget lett oppløselig i vann, men bare begrenset oppløselig i metanol og etanol.

Eksempel 12

1,4-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-2,3-dihydroksybutan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5 = (HOCH_2)_2CH-$, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2-CHOH-CHOH-CH_2$

Til 78,5 g natriumsalt av Iopamidol (∿0,1 mol) oppløst i 150 ml dimetylsulfoksyd settes ved 20-25°C 16,6 g 1,4-dibrom-2,3-bis-(acetoksy)butan og omrøres i 90-100 timer ved romtemperatur. Omsetningen kan følges ved hjelp av argentometrisk titrering av det dannede natriumbromid.

Efter fullført omsetning utfelles det dannede produkt ved tilsetning av 250 ml metylenklorid. Bunnfallet oppløses i 500 ml vann og behandles forsiktig ved 50°C med 2N natriumhydroksydoppløsning ved pH 10 inntil acetoksyfunksjonen i 2,3-stillingen i alkylenbroen er fullstendig hydrolysert.

Den erholdte oppløsning avsaltes ved hjelp av ionebytterharpikser. Det avsaltede eluat inndampes. Residuet oppløses i vann, og oppløsningen presses gjennom et "Millipore"-filter (porestørrelse 0,45 mμ). Filtratet inndampes pånytt til tørrhet. Man får 53 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 65% av det teoretiske. Smeltepunkt: 210-225°C med spaltning.
Analyse:
Beregnet for $C_{38}H_{50}J_6N_6O_{18}$: J 46,42
Funnet: J 46,25.
Vannoppløselighet: ≥ 100% (vekt/volum) ved 25°C.

Eksempel 13

1,5-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3-oksapentan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5 = HOCH_2-CHOH-CH_2-$, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$

117,6 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) - fremstilt analogt med eksempel 1 - omsettes i 200 g DMSO med 24,5 g 1,5-dijod-3-oksapentan analogt med eksempel 11. Efter opparbeidelse får man 82,0 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 68% av

det teoretiske. Smeltepunkt: > 200°C under spaltning.
DC: R_f = 0,15, utviklingsmiddel $CHCl_3$/MeOH = 1:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{36}H_{46}J_6N_6O_{17}$: J 47,70
Funnet: J 47,48.

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i koldt vann, oppløselig i kokende metanol, men derimot bare lite oppløselig i kold metanol og i etanol.

Det som mellomprodukt anvendte 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) fremstilles ved den i tysk patent 2.457.789 beskrevne metode, som følger:

24,4 g 5-acetoksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diklorid (0,035 mol) oppløst i 60 ml DMAC dryppes under omrøring til en oppløsning av 15,9 g 2,3-dihydroksypropylamin (= 1-amino-2,3-dihydroksypropan) (0,175 mol) i 100 ml DMAC.

Man får oljeaktig 5-acetoksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid). Denne forbindelse opptas i 250 ml vann og behandles forsiktig ved 40°C med 1N NaOH inntil acetoksygruppen er fullstendig hydrolysert.

Den erholdte oppløsning avsaltes ved perkolering gjennom en med kationebytterharpiks ("Amberlite" IR 120) og en med anionebytterharpiks ("Amberlite" IR 45) fyllt kolonne. Eluatet inndampes. Efter noen tid inntrer krystallisasjon. Ved omkrystallisasjon av litt vann fås det ønskede mellomprodukt 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid (19,4 g) i ren form.
Smeltepunkt: 290°C.
DC: R_f = 0,24, utviklingsmiddel: etylacetat/etanol/ammoniakk (25%ig) = 15:7:6.
Analyse:
Beregnet for $C_{16}H_{20}J_3N_3O_8$: C 25,18, J 49,89
Funnet: C 25,01, J 49,75.

Eksempel 14

1,8-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3,6-dioksaoktan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $HOCH_2$-CH(OH)-CH_2-, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$

117,5 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) (0,15 mol) omsettes analogt med eksempel 11 med 28,6 g (0,075 mol) 1,8-dijod-3,5-dioksaoktan. Man får 73,5 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 60% av det teoretiske. Smeltepunkt: > 200°C under spaltning.
DC: R_f = 0,14, utviklingsmiddel kloroform/MeOH = 1:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{38}H_{50}J_6N_6O_{18}$: J 46,42
Funnet: J 46,65.

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i koldt vann, lett oppløselig i kokende metanol, men derimot bare begrenset oppløselig i kold metanol og i kokende etanol.

Eksempel 15

1,3-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-hydroksyacetylamino)propan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $HOCH_2$-CHOH-CH_2-, R = -H,
Alkylen = $-CH_2-CH_2-CH_2-$

52,3 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) (0,067 mol) oppløses ved 45°C i 150 ml DMAC og ved romtemperatur tilsettes 6,75 g 1,3-dibrompropan (0,034 mol), og det omrøres noen timer inntil fullstendig omsetning. Opparbeidelse skjer efter den i eksempel 1 beskrevne metode. Man får 37,2 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 71,2% av det teoretiske. Smelteområde: 234-236°C under spaltning.
DC: R_f = 0,27, utviklingsmiddel 2-butanon/AcOH/H_2O = 15:3:5.
Analyse:
Beregnet for $C_{35}H_{44}J_6N_6O_{16}$: J 48,61
Funnet: J 48,26.

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i vann

(100% (vekt/volum) ved 25°C), begrenset oppløselig i metanol (3,3%), lite oppløselig i etanol og kloroform.

Eksempel 16

1,3-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)propan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2-CH_2-CH_2-$.

59,9 g natriumsalt av Iopamidol (0,075 mol) omsettes i 105 g DMSO ved romtemperatur med 11,5 g 1,3-dijodpropan (0,0375 mol). Man får 31 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 52% av det teoretiske. Smelteområde: 280°C.
DC: R_f = 0,29, utviklingsmiddel metylenklorid/metanol = 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{37}H_{48}J_6N_6O_{16}$: J 47,76
Funnet: J 47,54.

Forbindelsen er meget lett oppløselig i vann (100% (vekt/volum) ved 25°C), lett oppløselig i metanol (25% (vekt/volum) ved 25°C og 100% (vekt/volum) ved koketemperatur), derimot bare meget begrenset oppløselig i etanol (1% ved 25°C) og praktisk talt uoppløselig i kloroform.

Eksempel 17

1,7-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-4-oksaheptan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $HOCH_2-CHOH-CH_2$-, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2-$.

125,5 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) (0,16 mol) i 210 g DMSO omsettes under omrøring ved romtemperatur med 28,4 g 1,7-dijod-4-oksaheptan. Man får 104 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 80% av det teoretiske. Smelteområde: 225°C, sintring, 250°C spaltning.
DC: R_f = 0,15, utviklingsmiddel kloroform/metanol = 1:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{38}H_{50}J_6O_{17}$: J 46,88
Funnet: J 46,55.

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i vann, lite oppløselige i kold metanol, meget lite oppløselig i etanol.

Eksempel 18

1,7-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-4-oksaheptan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_2-$.

56 g natriumsalt av Iopamidol (0,07 mol) i 100 g DMSO omsettes ved romtemperatur med 12,4 g 1,7-dijod-4-oksaheptan (0,035 mol), inntil efter > 90 timers forløp den teoretisk nødvendige mengde natriumjodid er dannet. Reaksjonsforløpet kan følges ved titrering av alikvotprøver med sølvnitrat. Man får 36,7 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 63,5% av det teoretiske. Smelteområde 228°C, sintring, 255°C, spaltning.
DC: R_f = 0,16 og 0,24, utviklingsmiddel metylenklorid/metanol 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{40}H_{54}J_6N_6O_{17}$: J 46,08
Funnet: J 45,74.
$[\alpha]_D^{20}$ = +17,9°, $[\alpha]_{436}^{20}$ = +41,1° (c = 1,021% i vann).

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i vann, lett oppløselig i metanol, men derimot bare lite oppløselig i etanol.

Eksempel 19

1,16-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-4,7,10,13-tetraoksaheksadekan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $HOCH_2$-CHOH-CH_2-, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_3-O-CH_2CH_2CH_2-$.

39,25 g natriumsalt av 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(2,3-dihydroksypropylamid) (0,05 mol) i 60 g DMSO omsettes ved romtemperatur med 12,16 g 1,16-dijod-4,7,10,13-tetraoksaheksadekan (0,025 mol) under omrøring, inntil den teoretisk nødvendige mengde natriumjodid er dannet. Man får 35 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 79% av det teoretiske. Smeltepunkt: 176-180°C.
DC: R_f = 0,18, utviklingsmiddel kloroform/metanol = 1:1.

Analyse:
Beregnet for $C_{44}H_{62}J_6N_6O_{20}$: J 43,35
Funnet: J 43,65

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i vann (≧ 100% (vekt/volum) ved 20°C), lett oppløselig i metanol (12% (vekt/volum)), litt oppløselig i etanol og meget lite oppløselig i kloroform.

Eksempel 20

1,16-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksyisopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(L-α-hydroksypropionyl)amino)-4,7,10,13-tetraoksaheksadekan
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = $(HOCH_2)_2CH$-, R = $-CH_3$,
Alkylen = $-CH_2CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_3-O-CH_2CH_2CH_2-$.

40 g natriumsalt av Iopamidol (0,05 mol) i 60 g DMSO omsettes ved 20-25°C under omrøring med 12,16 g 1,16-dijod-4,7,10,13-tetraoksaheksadekan (0,025 mol) inntil den teoretisk nødvendige mengde (0,05 mol) natriumjodid er dannet. Man får 33,7 g av tittelforbindelsen, hvilket svarer til 75% av det teoretiske. Smeltepunkt: 196-199°C.
DC: 0,28 og 0,35, utviklingsmiddel kloroform/metanol = 2:1.
Analyse:
Beregnet for $C_{44}H_{66}J_6N_6O_{20}$: J 42,67
Funnet: J 42,12
$[\alpha]_D^{20}$ = +15,6°, $[\alpha]_{436}^{20}$ = +37,5° (d = 1,023% i vann).

Denne forbindelse er meget lett oppløselig i vann (≧ 100% (vekt/volum) ved 20°C), lett oppløselig i metanol, oppløselig i etanol, men derimot bare litt oppløselig i kloroform.

Eksempel 21

1,3-bis-(N-(3,5-bis-(R(+)2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)propan.
Formel II: $(HO)_2C_3H_5$- = R(+)$HOCH_2$-CHOH-CH_2-, R = -H,
Alkylen = $-CH_2CH_2CH_2$

Denne forbindelse fremstilles på helt tilsvarende måte som den i eksempel 15 beskrevne racemiske forbindelse.
Smelteområde: 224°C, sintring, 240°C, spaltning.
$[\alpha]_D^{20}$ = +3,8°, $[\alpha]_{436}^{20}$ = +9,2° (c = 5% i vann).

De andre egenskapene er identiske med egenskapene til den racemiske forbindelse.

Det nødvendige utgangsmateriale 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(R(+)2,3-dihydroksypropylamid) fremstilles på lignende måte som den i eksempel 13 beskrevne racemiske forbindelse.

63,5 g 5-acetoksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-diklorid oppløst i 90 ml DMAC dryppes i en oppløsning av 22 g R(+)2,3-dihydroksypropylamin (0,242 mol) i 45 ml DMAC, hvori det videre er suspendert 30,6 g kaliumkarbonat (0,219 mol). Det omrøres i 20 timer ved romtemperatur. Den videre behandling og opparbeidelse til det ønskede 5-hydroksyacetylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(R(+)2,3-dihydroksypropylamid) skjer som i eksempel 13. Utbyttet er 51,84 g, hvilket svarer til 75% av det teoretiske.

DC: R_f = 0,22, utviklingsmiddel: etylacetat/iseddik/vann = 20:10:6.

Analyse:

Beregnet for $C_{16}H_{30}J_3N_3O_8$: J 49,89

Funnet: J 50,04.

Anvendelse:

Blandt de i de ovenstående eksempler beskrevne forbindelser foretrekkes vanligvis bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-alkaner. Sammenligningsvis er disse enklere og billigere tilgjengelig enn 1,3-dihydroksyisopropylderivatene, særlig når disse i tillegg har α-hydroksypropionylgrupper på det aromatiske nitrogenatom.

Vannoppløseligheten til de foretrukne forbindelser som oppviser 2,3-dihydroksypropyl- og hydroksyacetylgrupper, er praktisk talt ubegrenset. De er stabile. Samtlige fysisk-kjemiske og farmakologiske betingelser for anvendelse i røntgenkontrastmidler til neuroradiologi, særlig fremstilling av hulrom som inneholder cerebrospinalvæsken, oppfylles særlig godt av disse forbindelsene.

Særlig skal fremheves den lavere osmolalitet til forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, som er betydelig lavere enn hos de hittil i praksis anvendte ikke-ionogene røntgenkontrastmidler Metrizamid og Iopamidol, samt den forhøyede

viskositet til de hittil ukjente kontrastmidler, som særlig i neuroradiologien forhindrer for tidlig utstrømning av kontrastmidlet fra rommet som skal undersøkes, og muliggjør bedre kontrastopptagelser.

I de nedenstående tabeller er osmolalitet og osmotisk trykk og viskositet for tre ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser A, B og C sammenlignet med de to viktigste sammenlignbare kjente, ikke-ionogene røntgenkontrastmidler D og E:

A = 1,3-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)propan (eksempel 15)

B = 1,5-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3-oksapentan (eksempel 13).

C = 1,16-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-4,7,10,13-tetraoksaheksadekan (eksempel 19).

D = L-5-α-hydroksypropionylamino-2,4,6-trijod-isoftalsyre-bis-(1,3-dihydroksyisopropylamid) (frinavn (international non-proprietory name I.N.N.) = Iopamidol).

E = 3-acetylamino-5-N-metylacetylamino-2,4,6-trijod-benzoyl-glukosamin (frinavn (I.N.N.) = Metrizamid).

Forbindelse	mg J/ml	Osmolalitet (mOsm/kg) 37°C	Osmotisk trykk atm. 37°C
A	250	160	3,93
	300	184	4,67
	350	219	5,57
B	250	199	5,06
	300	240	6,11
	350	283	7,21
C	250	204	5,21
	300	269	6,84
	350	364	9,26
D	250	514	13,09
	300	619	15,76
	350	737	18,77
E	300	485	

Det osmotiske trykk til forbindelsene A og B er selv ved høyeste konsentrasjon lavere enn det osmotiske trykk i legemsvæsker (blod = 7,7). Blandinger av A, B og/eller C kan med hensyn til osmotisk trykk tilpasses nøyaktig til det osmotiske trykk i legemsvæskene og derved administreres med minst mulig belastning for organismen.

Dette muliggjør farefri anvendelse av de høyeste doser røntgenkontrastmidler som er så eftertraktet av røntgenologer for å forbedre skyggetetthet og dermed bedømmelseskriteriet for røntgenbilder.

Tabell II

Forbindelse	Viskositet i centipoise (cP) av vandige oppløsninger inneholdende		
	°C	300 mg J/ml	350 mg J/ml
A	20	20,7	47,8
	37	7,4	17,3
B	20	19,5	38,5
	37	7,6	18,9
C	20	31,1	113,7
	37	16,5	34,9
D	20	8,95	
	37	4,70	
E	20	11,7	
	37	5,98	

Den sammenligningsvis høye viskositet av de hittil ukjente røntgenkontrastmidler forhindrer uønsket hurtig diffusjon og derved fortynning av kontrasten.

De hittil ukjente bis-(N-(3,5-bis-(hydroksyalkylamino-karbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkaner med den generelle formel I anvendes fortrinnsvis i form av sine vandige oppløsninger.

Avhengig av anvendelsesformålet anvendes ca. 15 til ca. 70% oppløsninger (vekt/volum), dvs. at en 100% oppløsning = 100 g kontrastmiddel/100 ml oppløsning - med et innhold på ca. 60 - ca. 350 mg J/ml. Konsentrerte oppløsninger foretrekkes. Anvendelsesmåten retter seg efter det kar som skal synliggjøres.

Til myelografi og radiculografi inndryppes oppløsningene efter lumbal- eller suboccipitalpunktur. Ved ventriculografi punkteres ventrikkelen direkte.

Dosering:

Myelografi	ca. 5 - 15 ml
Radiculografi	ca. 3 - 5 ml
Ventriculografi	ca. 1 - 2 ml

Fremstillingen av røntgenkontrastmiddeloppløsninger er enkel da det ikke skal tilberedes noen saltoppløsninger.

F.eks. oppløses de ifølge ovenstående eksempler erholdte rene 2,4,6-trijod-isoftalsyreamider under sterile betingelser i den ønskede mengde dobbeltdestillert vann, filtreres, fylles i serumflasker eller ampuller og steriliseres derefter. De foreliggende trijod-isoftalsyreamider spaltes ikke ved varmesterilisering.

Eksempel 22

Injeksjonsoppløsninger inneholdende 1,3-bis-(N-(3,5-bis-(2,3-dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-hydroksyacetylamino)propan = forbindelse A.

Sammensetning av en porsjon på 20 ml oppløsning		Innhold av injeksjonsoppløsningene i mgJ/ml 200	300	350
Forbindelse A	g	8,23	12,34	14,40
Di-Na-Ca-salt av etylendiamintetraeddiksyre-heksahydrat	mg	5,2	7,8	9,0
Trometamin (tris-(hydroksymetyl)amino-metan	mg	11,4	17,1	20
Dobbeltdestillert vann inntil	ml	20	20	20
Tetthet ved 37°C	d	1,208	1,319	1,371
Viskositet ved 37°C (cP = centipoise)	cP	2,5	7,4	47,8

Utførelse: Na-Ca-saltet av etylendiamintetraeddiksyre, trometamin og kontrastmidlet oppløses i dobbeltdestillert vann. Oppløsningens pH-verdi reguleres om nødvendig til ca. 7 ved tilsetning av 1N saltsyre. Volumet fylles opp til 20 ml. Oppløsningen filtreres under anvendelse av en membran på 0,45 mμ. Filtratet fylles i ampuller og steriliseres i 30 minutter ved 120°C.

Eksempel 23

Injeksjonsoppløsning inneholdende forbindelse A og C:

Forbindelse A (se eksempel 15)	50 g
Forbindelse C (se eksempel 19)	26,7 g
Natriumkarbonat	0,4 g
Dinatriumsalt av etylendiamin-tetraeddiksyre	0,02g
Dobbeldestillert vann inntil	100 ml

Utførelse: Komponentene blandes og fylles opp til 125 ml med dobbeldestillert vann, filtreres, fylles under hygienisk godtagbare betingelser under nitrogen i ampuller og steriliseres derefter. Jodinnhold: 350 mg/ml.

Eksempel 24

Infusjonsoppløsning.

Forbindelse A (se eksempel 15)	205,72 g
Natriumkarbonat	0,5 g
Dinatriumsalt av etylendiamin-tetraeddiksyre	0,03 g
Dobbeltdestillert vann inntil	500 ml

Utførelse: Komponentene blandes og fylles opp til 500 ml, filtreres, fylles under nitrogen i 2 infusjonsflasker og steriliseres. Jodinnhold: 200 mg/ml, viskositet ved 20°C = 4,1 cP.

Eksempel 25

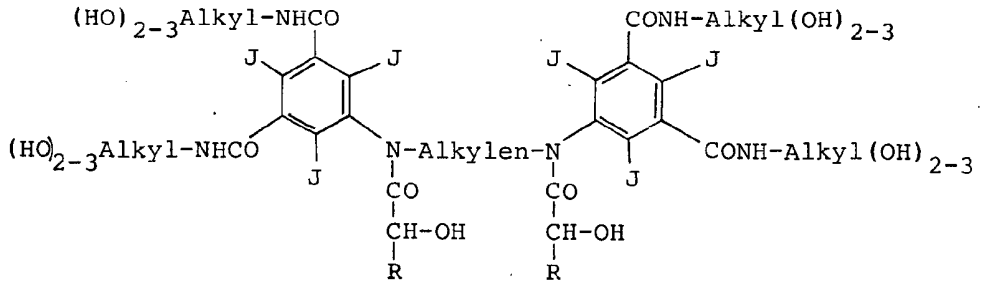
Injeksjonsoppløsning.

1,5-bis-(N-(3,5-bis-(1,3-dihydroksy-isopropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijod-fenyl)-N-hydroksyacetylamino)-3-oksa-pentan (se eksempel 13)	60,13 g
Di-Na-Ca-salt av etylendiamin-tetraeddiksyre · $6H_2O$	40 mg
Trometamin	47 mg
Dobbeltdestillert vann inntil	100 ml

Utførelse: Analogt med eksempel 22; jodinnhold 300 mg/ml.

Patentkrav

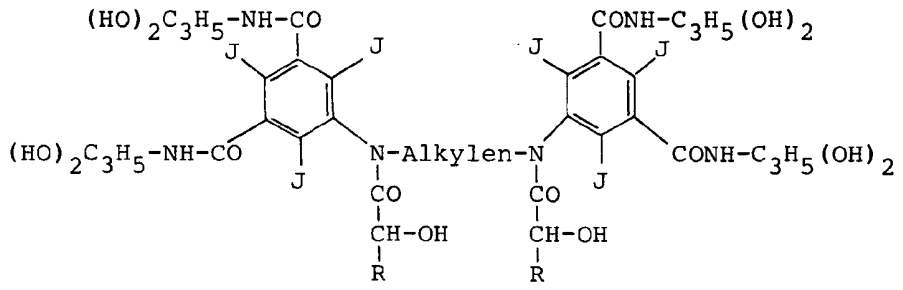
1. Bis-(N-(3,5-bis-(hydroksyalkylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkaner, karakterisert ved at de har den generelle formel I



I

hvor $(HO)_{2-3}$-Alkyl- betegner 1,3-dihydroksyisopropyl, 2,3-dihydroksypropyl eller 1,3-dihydroksy-2-hydroksymetyl-isopropyl, R betegner hydrogen eller metyl, og Alkylen betegner en toverdig alkylengruppe med 2-10 karbonatomer (= $-(CH_2)_{2-10}-$), som kan være substituert med hydroksyl, eller en mono-, di- eller polyoksa-alkylengruppe med 4-12 karbonatomer (= $-(C_nH_{2n}-O)_{1-4}-C_nH_{2n}-$, n = 2 eller 3) som kan være substituert med hydroksyl, idet hver av hydroksylgruppene i alkylengruppene kan være acylert med en lavere fettsyre, fortrinnsvis eddiksyre, eller, når det er til stede to eller flere hydroksylgrupper, kan de være maskert ved acetal- eller ketaldannelse, fortrinnsvis med aceton.

2. Bis-(N-(3,5-bis-(dihydroksypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkaner ifølge krav 1, karakterisert ved at de har den generelle formel II



II

hvor $(HO)_2C_3H_5$- betegner 1,3-dihydroksyisopropyl eller 2,3-dihydroksypropyl, R betegner hydrogen eller metyl, og Alkylen betegner en toverdig alkylengruppe med 2-10 karbonatomer (= $-(CH_2)_{2-10}-$), som kan være substituert med hydroksyl, eller en mono-, di- eller polyoksaalkylengruppe med 4-12 karbonatomer (= $-(C_nH_{2n}-O)_{1-4}-C_nH_{2n}-$, n = 2 eller 3), som kan være substituert med hydroksyl, idet hver av hydroksylgruppene i alkylengruppene kan være acylert med en lavere fettsyre, fortrinnsvis eddiksyre, eller når det er til stede to eller flere hydroksylgrupper, kan de være maskert ved acetal- eller ketaldannelse, fortrinnsvis med aceton.

3. Røntgenkontrastmiddel, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som skyggegivende komponenter inneholder minst ett bis-(N-(3,5-bis-(hydroksyalkylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodfenyl)-N-(α-hydroksyacyl)amino)alkan ifølge krav 1.