

(19)



(10) **LT 3251 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3251**

(51) Int.Cl.⁵: **C07C 22/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP349**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 19**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 05 25**

(60) SU duomenys: **SU 4614183, 1989 05 30**

(31,32,33) Prioritetas: **88 07369, 1988 06 02, FR 89 00762, 1989 01 23, FR**

(72) Išradėjas:

**Michel Schaefer, FR
Maryse Dugast-Zrlhen, FR
Michel Guillemot, FR
Didier Doucet, FR
Dominique Meyer, FR**

(73) Patento savininkas:

GUERBET S.A., 15 rue des Vanesses, 93420 Villepinte, FR

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Trijodbenzeno junginių gavimo būdas

(57) Referatas:

Pasižyminčių rentgeno kontrastinėmis savybėmis ir toleruojamų žmogaus organizmo, turinčių jodo ir kitokius pakaitus benzeno žiede, kurie suteikia pakankamą tirpumą vandenyje, trijodbenzeno junginių gavimo būdas.

Šis išradimas yra vienas iš rentgeniškai skirtų kontrastinių medžiagų gavimo būdų.

5 Žinomi kaip kontrastinės medžiagos, juodbenzeno junginiai, turintys benzeno žiede jodo atomus ir kitokius pakaitus, parenkami taip, kad, iš vienos pusės, suteiktų junginiams pakankamą tirpumą vandenyje, nes juos įveda kaip vandeninį tirpalą ir, iš kitos pusės, kad suteiktų pakankamą žmogaus organizmo tolerantiškumą
10 šiems junginiams.

Tuo tikslu Prancūzijos patente Nr. A-2-053037 yra pasiūlyti karbamoiljuodbenzeno junginiai, turintys ne mažiau kaip vieną N-oksialkilo grupę ir ne mažiau
15 dviejų hidroksilo grupių.

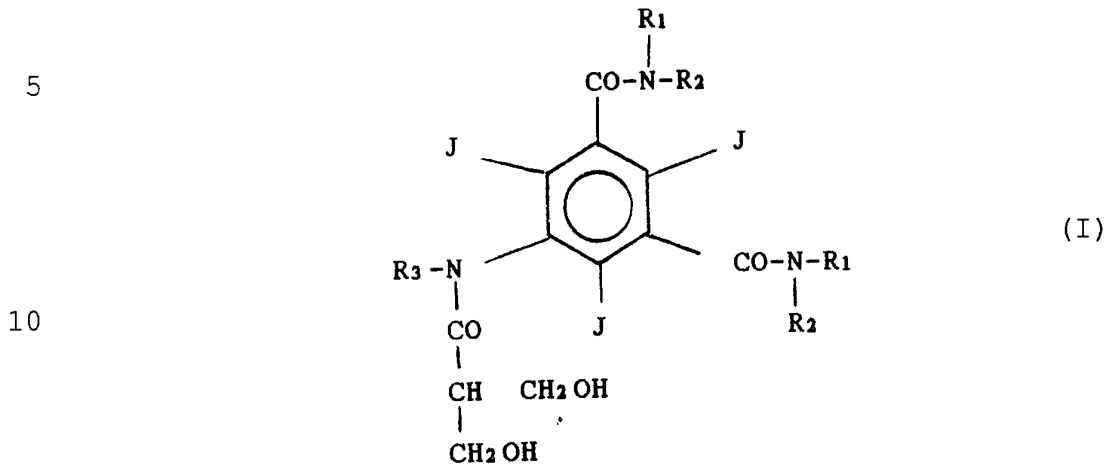
Šios junginių klasės pavyzdys yra metrizamidas - nejoninis junginys, turintis keletą hidroksilo grupių, (žiūr. Invest. Rad., 1980, 15, papild. 65 323 328).
20 Tačiau šis junginys pasirodė esąs mažai stabilus vandens tirpale.

Žinomi ir kiti nejoniniai junginiai, turintys oksiacilamidinę grupę, pavyzdžiui, Jonversolas, aprašytas Europos patente Nr. 0083964.
25

Tačiau, šis junginys taip pat nestabilus vandens terpėje, o tai sudaro problemas, norint gauti injekuojamą tirpalą.
30

Šio išradimo tikslas yra sukurti naujus nejonogeninius junginius, pasižyminčius didele žmogaus organizmo tolerancija jų atžvilgiu, dideliu stabilumu vandens tirpaluose, geru tirpumu vandenyje ir mažu vandens
35 tirpalų klampumu.

Šis tikslas pasiekiamas siūlomu būdu gaunant trijodbeneno junginius, kurių formulė:

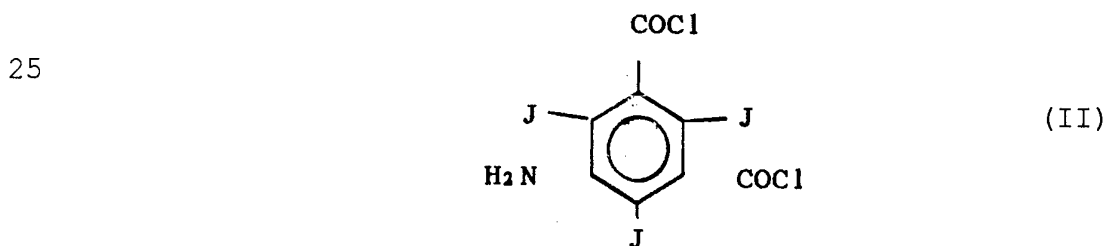


15 kurioje R_1 - reiškia monohidroksi- C_1 - C_4 -alkilą, dihidroksi- C_1 - C_4 -alkilą;

R_2 - reiškia vandenilį arba C_1 - C_4 -alkilą;

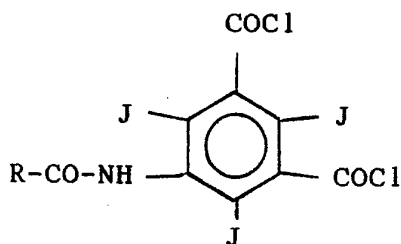
20 R_3 - reiškia vandenilį, monohidroksi- C_1 - C_4 -alkilą arba dihidroksi- C_1 - C_4 -alkilą.

Šis būdas pagrįstas alkiliniu amino, kurio formulė II:



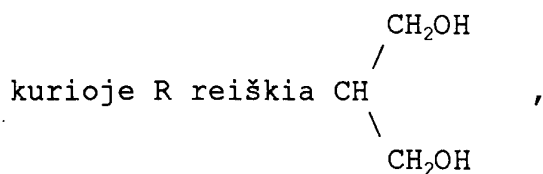
30 chloranhidridu, kurio formulė $RCOCl$ (III), ir susidarant junginiui, kurio formulė IV:

5



(IV)

10



15

kur hidroksilo grupės yra apsaugotos;

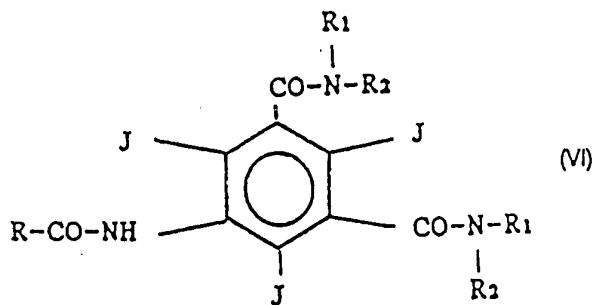
susidaręs junginys, kurio formulė (IV) veikiamas aminu, kurio formulė HN-R_1 (V),

20



susidarant junginiui, kurio formulė (VI):

25



(VI)

30

kuriose R - R₂ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o po to, jeigu reikia, alkilina junginius, kurių formulė VI, alkilinančiu agentu R₄'Z, kur R₄'=R₃,', išskyrus vandenilį, Z reiškia chlorą, esant bazei - natrio metilatui, po to seka apsauginės grupės CH(CH₂OH)₂ pašalinimas.

35

Šiame išradime pateikti nauji produktai naudojami žmonėms ir gyvuliams, norint atlikti radiografinius tyrimus ir gali įeiti į farmacines kompozicijas; geriau, kai farmacinė forma yra junginių vandeninis tirpalas.

Kaip taisyklė, bendras kiekis junginių, kurių formulė I, vandeniniuose tirpaluose yra nuo 5 iki 100 g 100-ml tirpalo, o įvedamas tokių tirpalų kiekis svyruoja nuo 1 iki 1000 ml.

Junginių I vandeniniai tirpalai gali turėti įvairius priedus, pavyzdžiui:

- 15 - natrio chloridą, koncentracija nuo 0,10 iki 10 mmolio/l,
- etilendiaminotetracto rūgšties dinatrio druską (EDTA), koncentracija nuo 0,1 iki 2 mmolio/l,
- 20 - natrio citratą, koncentracija nuo 0,1 iki 10 mmolio/l,
- hepariną, dozės nuo 10 iki 100 vienetų į 100 ml
- 25 tirpalo.

Šios kompozicijos gali būti įvedamos įvairiais būdais, tradiciškai naudojamais nejoninių jodintų kontrastinių medžiagų įvedimui. Taigi, jos gali būti įvedamos enteraliai ar parenteraliai, į veną, į arteriją, kad suteiktų neskaidrumą ertmėms ir, tarp kitko, į subarachnoidinę sritį.

Toliau pateikiamas šio išradimo kompozicijos pavyzdys.

KOMPOZICIJA

Junginys pagal pavyzdį 65g

5 Vanduo injekuojamam preparatui pagal poreikį iki 100 ml.

Toliau pateikiami pavyzdžiai iliustruoja gavimą junginių, kurių formulė I.

10 **I PAVYZDYS**

5-[3-oksi-2-(oksimetil)-N-(2,3-dioksiopropil)propionamido]-N', N''-bis(2-oksietil)2,4,6-trijodizoftalamido gavimas.

15

a) 5-[2-izopropil-1,3-dioksan-5-karboksamido]-2,4,6-trijodizoftaloilo dichlorido gavimas.

20

Ištirpina 137 g 5-amino-2,4,6-trijodftalilchlorido (0,23 molio) 460 ml dimetilacetamido ir prideda 110 g (0,57 molio) 2-izopropil-1,3-dioksan-5-karboninės rūgšties chloranhidrido. Reakcijos mišinį maišo 4 dienas argono atmosferoje aplinkos temperatūroje. Dimetilacetamidą nudistiluoja vakuume. Gautą alyvą ekstrahuoja 3 l etilacetato ir du kartus praplauna 1 l vandens. Organinę fazę išdžiovina ir nugarina iki sausumo. Produktą kristalina iš 200 ml metileno chlorido. Nufiltravus gaunama 110 g kietos medžiagos. Išeiga 64%.

30

Plonasluoksnė chromatografija: SiO₂, metileno chloridas Rf:0,13.

35

(60P 254) SiO₂ eteris/petrolio eteris 50/50, Rf:0,52.

b) 5-/2-izopropil-1,3-dioksan-5-karboksimido/-N', N''-bis-(2-oksietil-2,4,6-trijodizoftalamido gavimas.

Ištirpina 130 g a) stadijoje gauto produkto (0,173 mmolio) tirpale 750 ml dimetilacetamido ir 75 ml (0,534 mmolio) trietilamino. Į reakcijos mišinį sulašina 33,7 g (0,552 molio) etanolamino. Po to reakcijos mišinys maišomas aplinkos temperatūroje 3 valandas. Trietilamino hidrochloridas atskiriamas filtruojant, o dimetilacetamidą nudistiliuoja vakuume. Gautą alyvą kristalina iš 1l vandens. Produktą nufiltruoja ir džiovina vakuume. Išeiga 95%.

Plonasluoksnė chromatografija:

15

SiO₂, metileno chloridas/metanolis 9/1, Rf:0,25.

(60 F 254) SiO₂, metileno chloridas/metanolis 8/2, Rf:0,67.

20

Jodo kiekis: rastas 45,6%, teorinis 47,6%.

Švarumas (nustatytas aukšto slėgio skysčių chromatografijos būdu, HPCL hipersilas C8 5 mk 15 cm, NaH₂PO₄ 0,01M=50, metanolis=50):97%.

25

c) 5[(3-oksi-2-oksimetil)-N-(2,3-dioksipropil)propionamido]-N',N''-bis-2-oksietil-2,4,6-trijodizoftalamido gavimas.

30

Į 100 g (0,0125 molio) produkto, gauto b) stadijoje suspensiją 350 ml etilenglikolio sulašinama 125 ml (0,5 molio) 4N natrio metilato 60°C, o po to - 65 g (0,625 molio) 1-chlor-2,3-propandiolio. Išlaikius vieną valandą 60°C temperatūroje, reakcijos mišinys sutirštėja. Prideda 100 ml (0,4 molio) 4N metilato ir 55,2 g (0,5 molio) 1-chlor-2,3-propandiolio. Mišinys laikomas per

35

naktį 60°C temperatūroje. Dar prideda 31 ml (0,125 molio) 4N metilato ir 20,7 g 1-chlor-2,3-propandiolio. Maišo 4 valandas 60°C temperatūroje. Mineralines druskas nufiltruoja. Etilenglikolį nudistiliuoja vakuume.

Liekaną po distiliacijos ištirpina 800 ml 10N druskos rūgštis ir maišo per naktį aplinkos temperatūroje. Reakcijos mišinį išgarina iki sausumo ir ištirpina 300 ml etanolio. Mineralines druskas nufiltruoja. Etanolį nudistiliuoja vakuume ir liekaną kristalina iš 11 izopropilo alkoholio. Nuosėdas nufiltruoja ir valo aukšto slėgio skysčių chromatografijos (RP 18) būdu (eliuentas vanduo).

Bendra išeiga po alkilavimo, apsauginių grupių pašalinimo ir valymo yra 52%.

1) Plonasluoksnė chromatografija silicio dioksidas (60 F 254): metileno chloridas/metanolis 7/3, Rf 0,4.

2) Aukšto slėgio skysčių chromatografija

Hipersilas C8 5 mk	15 cm
Buferinis tirpalas NaH ₂ PO ₄ 0,01M	97
metanolis	3
Švarumas	97%.

3) Jodo kiekis, %: rastas 45,8%, teorinis 46,4%.

4) BMR (dimetilsulfoksidas)

Platus, blogai išsiskyręs pikas, turintis centrą 3,5 m.d., (18H); platus pikas, turintis centrą 4,5 m.d. (OH), besikeičiantis su D₂O (6H); išplitęs prie 8,4 m.d. (NH), besikeičiantis su D₂O (2H).

Gautas produktas neturi charakteringo lydymosi taško, o turi šiluminio skilimo zoną.

2 PAVYZDYS

5

5-[3-oksi-2-/oksimetil/-propionamido]-N,N'-dimetil-N,N'-bis-/2,3-dioksi-2-propil/-2,4,6-trijodoizoftalamido gavimas.

10

a) [2-izopropil-1,3-dioksan-5-karboksamido]-N,N'-dimetil-N,N'-bis-/2,3-dioksi-2-propil/-2,4,6-trijodoizoftalamido gavimas.

15

74 g (98 mmoliai) 5-[2-izopropil-1,3-dioksan-5-karboksamido]-2,4,6-trijodizoftaloilo dichlorido, gauto la pavyzdyje, suspenduoja 300 ml izopropanolio, kuriame yra 41 ml (294 mmolio) trietilamino. Sulašina 31 g (295 mmolio) N-metil-aminopropan-2,3-diolio. Maišo 12 valandų aplinkos temperatūroje. Trietilamino hidrokloridą nufiltruoja.

20

Filtratą nugarina iki sausumo, praplauna vandeniu ir eliuoja per dervą OH⁻ IRA 67.

25

Po išgarinimo produktą valo praleisdami per silanizuotą silicio dioksidą (Kizelgelis 60 Merk), eliuentu naudoja vandenį.

30

Nugarinus iki sausumo gauta 60 g baltų miltelių, išeiga 68,5%.

Jodo kiekis: 96,4%

35

Švarumas, nustatytas aukšto slėgio skysčių chromatografijos būdu: 97%,

Hipersilas C8 25 cm

5 mk

NaH ₂ PO ₄ 0,01 M	60
Metanolis	40

Plonasluoksnė chromatografija:

5

SiO ₂ , Rf	0,12
	0,25
	0,30 0,36

10 Eliuentas CHCl₃ 55, MeOH 30, NH₃ H₂O 10.

BMR spektras (DMSO) ¹H 200 MHz, δ, m.d.:

15 0,9/d/CH₃/6H/; 2,8/s/N-CH₃/3H/; 3/s/N-CH₃/3H/; 3,3/m/N-CH₂ ir CH/5H/; 3,5-3,9/išplitęs signalas/CH₂ ir CH/8H/; 4,3/kv/CH/3H/; 4,6/t/OH/2H/; 4,7/d/OH/2H/; 10,2/platus signalas/NH/1H/.

20 b) 5-[3-oksi-2-/oksimetil/-propionamido]-N,N'-dimetil-N,N'-bis-/2,3-dioksipropil/-2,4,6-trijodizoftalamido gavimas.

25 45 g/50,6 mmolio/ a) stadijoje gauto junginio ištirpinta 101 ml 5N druskos rūgštis. Maišo 12 valandų aplinkos temperatūroje. Po to tirpalą nufiltruoja ir nugarina iki sausumo. Gautą kietą medžiagą užpila 100 ml etilo eterio, po to filtruoja ir praleidžia pro silanizuotą silicio dioksida/Kizelgelis 60 Merk/eliuodami vandeniu. Išdžiovinę iki sausumo gauna 30 38 g baltų miltelių. Išeiga 90%.

Jodo kiekis 98,3%.

35 Švarumas, nustatytas aukšto slėgio skysčių chromatografijos būdu: 98%,

Hipersilas C8 25 cm

5 mk

NaH ₂ PO ₄ 0,01 M	95
Metanolis	5

Plonasluoksnė chromatografija:

5

SiO ₂ , Rf	0,56
	0,63
	0,67

10 Eliuentas CHCl₃ 55, MeOH 30, NH₃ H₂O 10.

BMR spektras/DMSO/1H 200 MHz, δ, m.d.:

15 2,7/ masyvas/CH/1H/; 2,85/pl/s/N-CH₃/3H/; 3,08/ neiš-
reikštas d/N-CH₃/3H/; 3,10-3,35/m/N-CH₂; 3,45/kv/CH₂/
4H/; 3,6-4 išplitęs signalas/OH/6H/; 9,9/ išplitęs
signalas/NH/1H/.

3 PAVYZDYS.

20

5-[3-oksi-2(oksimetil)-N-(2,3-dioksipropil)-propion-
amido]-N',N''-dimetil-N',N''-bis(2-oksietil)-2,4,6-
trijod-izoftalamido gavimas.

25

a) 5-[2-izopropil-1,3-dioksan-5-karboksamido]-N',N''-
bis(2-oksietil)-2,4,6-trijodizoftalamido gavimas.

30

0,126 molio produkto, gauto pagal 1a pavyzdžio a)
stadijos metodiką, suspenduota 400 ml izopropanolio,
kuriame buvo 53 ml (0,378 molio) trietilamino.
Sulašintas 28,5 g (0,378 molio) N-metilaminoetanolio.
Mišinys laikytas 16 valandų kambario temperatūroje.

35

Trietilamino hidrochloridas pašalintas filtruojant.
Filtratas nugarintas iki sausumo ir praplautas van-
deniu, 2 x 500 ml. Nuosėdos praplautos su 600 ml
izopropanolio ir filtruota per aktyvuotą anglį.

Filtratas sukonzentruotas iki sausumo ir praplautas su 600 ml etilo eterio.

5 Nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos vakuume. išeiga 87%.

Švarumas po aukšto slėgio skysčių chromatografijos 97%.

10 Plonasluoksnė chromatografija: SiO₂, eliuentas CH₂Cl₂:9, metanolis:1, koeficientas Rf:0,37, 0,33, 0,27.

b) 5-[3-oksi-2(oksimetil)-N-(2,3-dioksiopropil)-propionamido]-N',N''-dimetil-N',N''-bis(2-oksietil)-2,4,6-
15 trijodizoftalamido gavimas.

I 20 g (0,0241 molio) produkto, gauto a) stadijoje, suspensiją 80 ml monoglomo sulašina 25,3 g (0,145 molio) 30,8%-inio pagal svorį natrio metilato 35°C
20 temperatūroje. Šioje temperatūroje mišinį išlaiko 1 valandą. Po to sulašina 16 g 1-chlor-2,3-propandiolio (0,145 molio). Mišinį laiko 35°C 24 valandas. Mineralines druskas nufiltruoja. Monoglimą išgarina vakuume. Liekaną užpila 100 ml 5N HCl ir maišo kambario
25 temperatūroje per naktį. Po to reakcijos mišinį sukonzentruoja iki sausumo. Alyvos pavidalo liekaną valo naudodami aukšto slėgio skysčių preparatyvinę chromatografiją (RP 18-eliuavimas vandeniu, o po to vandeniu/metanolium).

30

HPLC 95%	hipersilas CB 25 cm	5 mk
	NaH ₂ PO ₄ 0,01 moliarinis	90
	metanolis	10
	1 ml/m	

35

Plonasluoksnė chromatografija SiO ₂ ,	Rf 0,16,	0,21
	0,28,	0,36

Eliuentas - vanduo, acto rūgštis, butanolis 25/11/5.

5 Branduolinio magnetinio rezonanso spektras BMR dimetilsulfoksido (DMSO) $^1\text{H}^{13}\text{C}$ 200 MHz, atitinka laukiamą struktūrą.

10 Palyginamieji naujų junginių ir produkto Jonversol bandymai rodo jų stabilumą vandens tirpale.

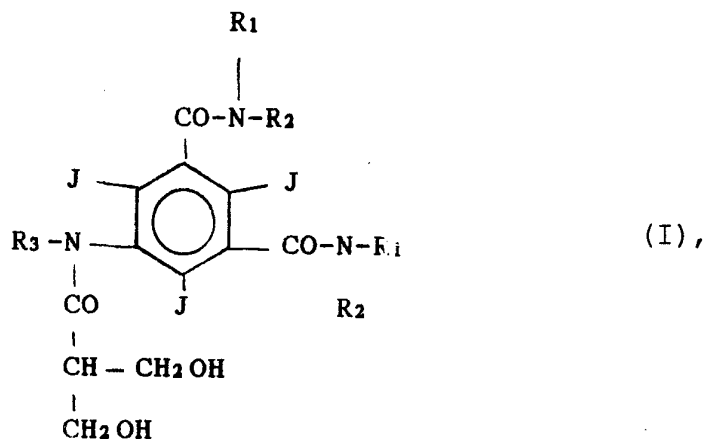
Eksperimento sąlygos	Suskilusio produkto %		
	1 PAVYZDYS	2 PAVYZDYS	JONVERSOLAS
25 ⁰ C, pH 9, 3 mėn.	1,4	0	2,7
50 ⁰ C, pH 9, 3 mėn.	2,5	1,5	20,5

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

Trijodbenzeno junginių, kurių formulė yra I:

5

10



15

kurioje R_1 reiškia monohidroksi- C_1 - C_4 -alkilą, dihidroksi- C_1 - C_4 -alkilą,
 R_2 reiškia vandenilį arba C_1 - C_4 -alkilą;
 R_3 reiškia vandenilį, monohidroksi- C_1 - C_4 -alkilą
 arba dihidroksi- C_1 - C_4 -alkilą,

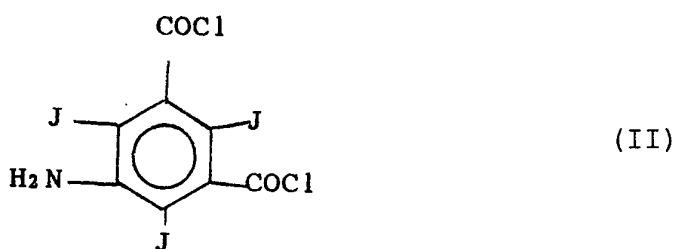
20

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

25

a) amina, kurio formulė (II)

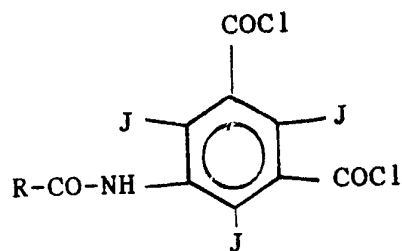
30



35

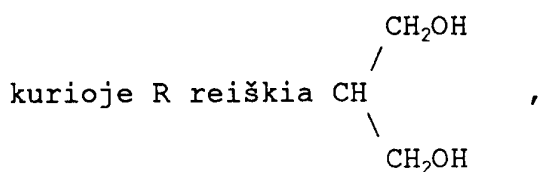
acilina chloranhidridu, kurio formulė $RCOCl$ (III),
 susidarant junginiui, kurio formulė (IV)

5



(IV)

10



15

kur hidroksilo grupės yra apsaugotos;

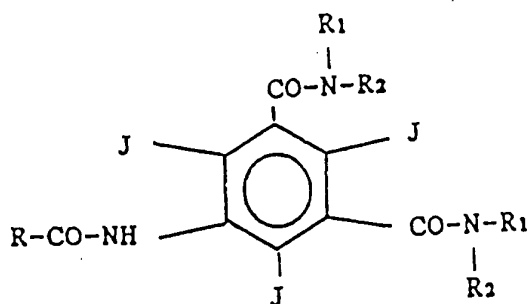
20

b) susidariusį junginį, kurio formulė (IV), veikia aminu, kurio formulė HN-R_1 (V),



susidarant junginiui, kurio formulė (VI)

25



(VI)

30

35

kurioje R - R₂ turi aukščiau minėtas reikšmes,

ir po to, jeigu reikia, junginį, kurio formulė VI, alkilina alkilinančiu agentu $R_4'Z$, kur $R_4'=R_3$, išskyrus vandenilį, Z reiškia chlorą, esant bazei - natrio metilatui, ir toliau nuima apsauginę $-CH(CH_2OH)_2$ grupę.