



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.07.1969 (P. 134 732)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 26.02.1973

Opis patentowy opublikowano: 21.11.1975

Kl. 30h,10

MKP A61k 27/08



Twórcy wynalazku: Ernst Felder, Davide Pitré

Uprawniony z patentu: Bracco Industria Chimica Società per Azioni,
Mediolan (Włochy)

**Sposób wytwarzania nowego związku nadającego się do
stosowania jako kontrast rentgenowski**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowego związku nadającego się do stosowania jako kontrast rentgenowski a mianowicie 4,7,10,13-czterooksaheksadekano-1,16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilidu) o wzorze przedstawionym na rysunku, oraz jego nietoksycznych, rozpuszczalnych w wodzie soli metali i amin. Związek ten stosuje się przede wszystkim w charakterze podawanego parenteralnie środka kontrastowego do rentgenowskich zdjęć dróg żółciowych.

Wadą kontrastów dotychczas podawanych doustnie jest to, że zdjęcia woreczka i przewodów żółciowych mogą być wykonywane dopiero po upływie wielu godzin po podaniu kontrastu, a jakość zdjęć jest przy tym zależna od różnych czynników zewnętrznych i często z tego powodu jest niezadowalająca.

Dotychczasowe, nadające się do podawania doustnego kontrasty żółciowe gromadzone są w żółci w niedostatecznym stopniu, ponieważ mniej więcej połowa podanego czynnika usuwana jest z moczem.

Wynika stąd zapotrzebowanie na środek kontrastowy do zdjęć dróg żółciowych, który po wprowadzeniu dożylnym byłby gromadzony w szczególności wybiórczy sposób w żółci, przenikałby do moczku w niewielkim stopniu i był dobrze znoszony przez organizm. Przechodzenie kontrastu ze strumienia krwi do żółci powinno przebiegać ze szczególnie dużą prędkością; innymi słowy kontrast po-

2

winien wykazywać wysokie „żółciowe maksimum przenoszenia”.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że 4,7,10,13-czterooksaheksadekano-1,16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid) [substancja A] wykazuje w szczególnie dużym stopniu te specyficzne właściwości, jakie wymagane są od parenteralnych kontrastów do zdjęć dróg żółciowych.

Ilościowe dane porównawcze nowego związku z obydwioma dotychczas znanymi i stosowanymi parenteralnie substancjami cholecystograficznymi B i C są podane w tabelach I, II, III, przy czym przy dokonaniu prób, oznaczeń dokonywano zawsze jednokowymi metodami i w identycznych warunkach zewnętrznych. W tablicach tych poszczególne substancje A, B, C są następujące:

A : 4,7,10,13-czterooksaheksadekano-1,16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid) [BJC 10'610].

B : Adypinoilo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid) [Adipiodone].

[Opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki Nr 2'776'241].

C : Dwuglikoloilo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid) [Acidum ioglycamicum].

[Opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki Nr 2'776'241].

Interpretacja cholecystografii:

3 pary psów o wadze ciała 7—10 kg poddano porównawczym badaniom cholecystograficznym, przy użyciu kontrastów rentgenowskich A, B i C.

3
Tablica I

Związek	Toksyczność LD mg/kg myszy dla czasu wstrzyki- wania dożylnego:		Wydzielanie się kontrastu w % wprowadzo- nych dożylnie 100 mg/kg, u kró- lików, po upływie 3 godzin		Stosunek wydzielania żółci/mocz
	30s	120s	Żółć	Mocz	
A	5100	5200	77	18	4,3
B	2400	3400	37	38	0,98
C	4200	4200	30	41	0,73

Kontrasty te podane były dożylnie, w postaci soli N-metyloglikozaminowej. Stosowane dawki odpowiadały 66,9 mg jodu/kg wagi ciała. Każdą parę zwierząt poddawano sukcesywnie w odstępach 5-dniowych tym badaniom cholecystograficznym, przy użyciu każdego spośród wyżej wymienionych trzech związków, a mianowicie według schematu kwadratu łacińskiego w kolejności:

- 1 para: A, B, C
2 para: B, C, A
3 para: C, A, B

Wyniki badań ujęte są w tablicy II, przy czym jakość uzyskanych zdjęć kontrastowych wyrażono we wskaźnikach cholecystograficznych według Hoppego [porównać J. O. Hoppe, J. American Pharmaceutical Association Sci.: Ed. 48, str. 368—79 (1959)]. Związek A wykazuje największą wartość wskaźnika cholecystograficznego.

Dane zamieszczone w tablicy I i II świadczą o znacznej przewadze związku A pod względem znośności przez organizm, docieralności do żółci i intensywności zaciemnienia, nad znanymi uprzednio związkami B i C o podobnej budowie.

Wytworzony sposobem według wynalazku związek A (BJC 10'610) przewyższa wyraźnie stosowane dotychczas dożylnie kontrasty cholecystograficzne B (Adipiodone) i C (Acidum ioglycamicum), również pod względem kinetyki wydzielania się w żółci.

G. Miller i wsp., Schweiz. med. Wochenschrift 99. 577 581 (1968) wykazali, że „żółciowe maksimum przenoszenia” stanowią kryterium oceny działania, oraz racjonalnego dawkowania podanych dożylnie kontrastów do zdjęć dróg żółciowych.

Im większa jest indywidualna zdolność dożylnego czynnika cholecystograficznego do szybkiego przechodzenia ze strumienia krwi do woreczka i przewodów żółciowych, oraz do wytrącenia się pod działaniem tych organów, to tym wyższa jest wartość „żółciowego maksimum przenoszenia” i większa intensywność zaciemnienia, a tym samym lepsza jakość możliwych do uzyskiwania kontrastowych zdjęć rentgenowskich woreczka i przewodów żółciowych.

Tablica II

Cholecystografia:

Wskaźniki cholecystograficzne według Hoppego; Wartości 0—4:

0 = ujemny, 1 = słaby, 2 = dostateczny, 3 = dobry, 4 = bardzo dobry

4

Związek	Czas min	1-a para średnio	2-a para średnio	3-a para średnio	Ogółem średnio
A) BJC 10'610	15	0,75	1,75	1,5	1,33
	30	1,5	2,25	1,75	1,83
	45	2,0	2,75	2,25	2,33
	60	2,25	3,0	2,5	2,58
	90	2,25	3,25	2,5	2,66
	120	2,5	3,25	2,75	2,83
	240	2,5	3,0	2,75	2,75
	360	2,5	3,25	2,75	2,83
B) Adipio- done	480	2,5	3,0	2,5	2,66
	15	0,25	0,75	0,25	0,41
	30	0,75	1,5	0,5	0,91
	45	1,0	1,5	1,0	1,16
	60	1,5	1,5	1,25	1,41
	90	1,75	2,0	1,25	1,66
	120	2,0	2,0	1,5	1,83
	240	2,5	2,25	2,25	2,33
C) Acidum ioglyca- micum	360	2,75	2,25	2,25	2,41
	480	2,5	1,75	1,75	2,00
	15	0,5	0,5	0	0,33
	30	0,75	1,0	0,75	0,83
	45	1,0	1,0	1,25	1,08
	60	1,5	1,25	1,25	1,33
	90	1,5	1,25	2,0	1,58
	120	1,5	1,5	2,0	1,66
	240	1,5	1,75	2,25	1,83
	360	1,75	1,75	2,5	2,00
	480	1,25	2,0	2,5	1,91

Zwiększenie dawek do wartości, przekraczających możliwości odprowadzania przez organy wydzielania żółci dla danego kontrastu, nie prowadzi do jakiegokolwiek polepszenia jakości zdjęć kontrastowych. Nadmiar czynnika kontrastowego wydzielany jest przez nerki, co uwidacznia się wyraźnie przy zwiększeniu szybkości podawania (fig. 1, 2 i 3). Każdy nadmiar powoduje zbyt ciężkie obciążenie i prowadzi do zmniejszenia wiarygodności badania rentgenowskiego.

W tablicy III oraz fig. 1, 2 i 3 są ujęte wyniki oznaczeń „żółciowych maskimów przenoszenia” dla związków A, B i C.

Metodyka badań:

Podanym narkozie psom pobierano metodą ciągłą wydzieliny żółci i moczu przez cewnikowanie przewodu żółciowego i cewki moczowej. Wydzieliny te poddawano analizie.

Po ustaleniu się prędkości wydzielania żółci i moczu badany roztwór kontrastu rentgenowskiego przetaczano do lewej żyły szyjnej.

Prędkość przetaczania była stopniowo zwiększana:

1) $0,81 \mu\text{M kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ w ciągu pierwszych 180 minut (μM = mikromol)

2) $1,62 \mu\text{M kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ w ciągu okresu czasu między 180 a 300 minutami

3) $3,24 \mu\text{M kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ w ciągu okresu czasu między 300 a 420 minutami.

Tablica III

Czas	Przetaczanie dożylne $\mu\text{M kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$	Oznaczenie maksimów przenoszenia żółciowego					
		Średnia z 4 doświadczeń na psach				wyzdzielanie $\mu\text{M kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$	
		A: BJC 10'610		B: Adipiodone		C: Acidum ioglycamicum	
		Żółć	Mocz	Żółć	Mocz	Żółć	Mocz
30'	0,81	0,070	0,020	0,029	0,006	0,003	0,005
60'	0,81	0,401	0,029	0,176	0,034	0,133	0,054
90'	0,81	0,488	0,066	0,286	0,070	0,291	0,108
120'	0,81	0,527	0,080	0,319	0,086	0,361	0,145
150'	0,81	0,542	0,092	0,348	0,103	0,412	0,164
180'	0,81	0,533	0,114	0,342	0,110	0,425	0,182
210'	1,62	0,637	0,228	0,385	0,190	0,469	0,308
240'	1,62	0,749	0,357	0,460	0,287	0,552	0,387
270'	1,62	0,786	0,448	0,472	0,370	0,580	0,467
300'	1,62	0,794	0,533	0,475	0,431	0,624	0,498
330'	3,24	0,785	0,841	0,477	0,565	0,651	0,698
360'	3,24	0,914	1,225	0,461	0,637	0,640	0,921
390'	3,24	0,828	1,526	0,464	0,685	0,720	0,999
420'	3,24	0,907	1,644	0,454	0,680	0,732	1,157

Żółć i mocz były zbierane co 30 minut. Zawartość jodu w próbkach była oznaczona za pomocą automatycznego analizatora. Na podstawie wyników oznaczeń zawartości jodu obliczono średnie ilości kontrastów rentgenowskich, wyrażone w mikromolach, jakie wydzielane są w przeliczeniu na kg ciężaru zwierzęcia w ciągu 1 minuty.

Omówienie wyników:

Na podstawie wyników zawartych w tablicy III oraz na diagramach (fig. 1—3) można stwierdzić, że otrzymany sposobem według wynalazku związek A wykazuje znacznie większe „żółciowe maksimum przenoszenia” od obu znanych uprzednio związków B i C.

„Maksima przenoszenia” mają w przybliżeniu następujące wartości:

A : 0,83—0,91 $\mu\text{M kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$

B : 0,45—0,47 $\mu\text{M kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$

C : 0,65—0,73 $\mu\text{M kg}^{-1}\text{ min}^{-1}$

Zdolność przenoszenia związku A jest prawie dwa razy większa od tejże wartości dla znanego uprzednio, najczęściej stosowanego w przeszłości dożylnego, cholecystograficznego kontrastu B.

Przypuszczalnie na skutek szybszego wytrącania kontrastowego związku A następuje również nieco większe rozszerzenie woreczka i przewodów żółciowych. Następstwem tego jest dalsze podwyższenie napięcia zaciemnienia. 4, 7, 10, 13-czterooksaheksadekano-1,16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trój-jodoanilid) stosowany jest przeważnie w postaci stężonych, wodnych nietoksycznych roztworów soli metali i/albo aminowych.

Jako sole metaliczne stosuje się przede wszystkim: sole sodowe i/albo litowe: jako sole aminowe nadają się przede wszystkim sole alkanoloaminowe, na przykład N-metyloglikozaminowe, dwuetanoloaminowe, albo morfolinowe oraz wiele innych. Stosowane mogą być również mieszaniny tych soli. W niektórych przypadkach można również zastępować część jonów metali alkalicznych jonami Ca albo Mg.

Sposób wytwarzania nowego związku nadającego

się do stosowania jako kontrast rentgenowski, o wzorze ogólnym 1, oraz jego nietoksycznych, rozpuszczalnych w wodzie soli metalicznych albo aminowych, polega na tym, że poddaje się reakcji kwas 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowy z pochodną kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksaheksadekano-1, 16-dwukarboksyłowego, a produkt wyodrębnia i przeprowadza w jego nietoksyczną sól metaliczną lub aminową.

Jako pochodną kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksaheksadekano-1,16-dwukarboksyłowego stosuje się jego halogenek kwasowy, w szczególności chlorek kwasowy o wzorze $(\text{Cl}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2]_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Cl})$, albo jego mieszaną bezwodnik.

Jako mieszane bezwodniki kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksaheksadekano-1,16-dwukarboksyłowego stosuje się: bezwodniki z kwasami fosforowymi (na przykład 4, 7, 10, 13-tetraoksaheksadekano-1,16-dioylo-dwu-fosforyn), z kwasem azotowodorowym, z kwasami karboksylowymi, albo z półestrem kwasu węglowego.

Przykład. 4, 7, 10, 13-czterooksaheksadekano-1, 16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid).

10,3 g (0,02 mola) kwasu 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowego zawieszonego w 20 ml dwumetyloacetamidu zadaje się w temperaturze 95°C, 3,65 gramami dwuchlorku 4, 7, 10, 13-czterooksaheksadekano-1,16-dwukarboksyłowego a następnie miesza przez okres 3 godzin w temperaturze 95—100°C.

Mieszaninę reakcyjną wprowadza się, mieszając, do około 200 ml wody. Wydzielający się produkt po zdekantowaniu rozpuszcza się w mieszaninie 4 ml 30%-wego roztworu wodorotlenku sodu z 200 ml wody, odbarwia przy pomocy węgla aktywnego i wkrapla do 100 ml wody zawierającej 5 ml 36%-wego kwasu solnego.

11,1 g powstałego osadu, o temperaturze topnienia 125—130°C, rozpuszcza się w 18 ml wody, zawierającej 2 ml 30%-wego wodorotlenku amonu, zadaje 20 ml nasyconego roztworu chlorku amonu i przetrzymuje w ciągu 2 dni w temperaturze 5°C. W re-

zultacie wytrąca się sól amonowa 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1, 16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilidu).

Sól tę odsąca się, rozpuszcza w wodzie i zadaje kwasem solnym. Na skutek tego wydziela się wolny kwas. Ma on następujące dane charakterystyczne:

Temperatura topnienia: 125°C (spiekanie w temperaturze 110°C)

Skład chemiczny, obliczony dla $C_{26}H_{26}J_6N_2O_{10}$:

Cieężar cząsteczkowy: 1287,92

po wysuszeniu w temperaturze 120°C pod zmniejszonym ciśnieniem:

C : obliczony : 24,24% według oznaczenia : 24,26%

J : „ : 59,12% „ : 59,07%

Chromatogram cienkowarstwowy: na żelu krzemionkowym, przy użyciu mieszaniny butanol (kwas octowy lodowaty) woda: = 3:2:1 w charakterze eluentu: $R_f = 0,53$.

Rozpuszczalności: związek ten jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie, octanie etylu i chloroformie, natomiast łatwo rozpuszczalny w niższych alkoholach.

Sole: Rozpuszczalności w wodzie o temperaturze 20°C:

Sól sodowa: około 100% (g/cm³)

Sól N-metyloglikozaminowa: około 100% (g/cm³). Niezbędny w charakterze półproduktu dwuchlorek kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dwukarboksyłowego wytwarza się w następujący sposób:

a) 148,5 g 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dwunitrylu (Opis patentowy Stanów Zjedn. Ameryki Nr 2'401'607) dodaje się w temperaturze 15°C do roztworu 232 g (2,45 moli) stężonego kwasu siarkowego w 290 ml bezwodnego etanolu. Mieszaninę mieszając ogrzewa się do wrzenia w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną, schładza, roztwór reakcyjny wlewa do 1000 g lodu i 250 g siarczanu amonu, utworzony ester dwuetylowy kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1, 16 - dwukarboksyłowego ekstrahuje chlorkiem metylenu, osusza ekstrakt, odparowuje rozpuszczalnik i oddestylowuje produkt.

Wydajność: 97 g estru dwuetylowego kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano - 1, 16 - dwukarboksyłowego.

Temperatura wrzenia: 190—195°C, pod ciśnieniem 0,005 mmHg.

b) 97 g estru dwuetylowego kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dwu-karboksyłowego, rozpuszczonego w 200 ml wody, dodaje się do roztworu 24,4 g NaOH w 50 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 90 minut na łaźni parowej.

Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się eterem. Fazę wodną odparowuje się do sucha. Pozostałość przemywa się acetonem.

Otrzymaną podwójną sól sodową kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1, 16-dwukarboksyłowego (107 g, temperatura topnienia: 102—104°C, zawartość 87,8%, wydajność 100%) rozpuszcza się w około 300 ml wody i obliczoną ilością stężonego kwasu solnego przeprowadza w wolny kwas dwukarboksyłowy. Roztwór reakcyjny odparowuje się do sucha.

Pozostałość rozpuszcza się w acetonie, wydzielony chlorek sodu odsąca się i przesącz acetonowy całkowicie zagęszcza przez odparowanie.

Pozostałość po odparowaniu ekstrahuje się eterem dwumetylowym. Z wysuszonego ekstraktu eterowego uzyskuje się po odparowaniu pozostałość w postaci 56 g ciekłego kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dwukarboksyłowego.

Wydajność: 68% wartości teoretycznej.

Cieężar równoważnikowy: 149,5 (według obliczenia: 147,2).

c) dwuchlorek kwasu 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dwukarboksyłowego otrzymuje się z wolnego kwasu opisanego w punkcie b (56 g) przez ostrożne dodanie około 100 ml chlorku tionylu i następnie ogrzanie do temperatury 40—50°C.

Nadmiar chlorku tionylu odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, po uprzednim przesączeniu roztworu reakcyjnego. Pozostałość po odparowaniu składa się z pożądanego dwuchlorku kwasu dwukarboksyłowego.

Przykładowe receptury.

Opisany powyżej nowy związek przetwarza się, zgodnie z zaleconym przeznaczeniem do użytku w charakterze parenteralnego kontrastu cholecystograficznego, z reguły na nadające się do wstrzykiwania albo przetaczania do naczyń krwionośnych roztwory soli.

Do tego celu nadają się w szczególności wodne roztwory soli alkanoloaminowych wymienionych w powyższym przykładzie wytwarzania kwasów, zawierające ewentualnie również odpowiednią sól sodową albo litową, bądź też sól wapniową albo magnezową. Roztwory te zawierają zazwyczaj około 140—400 mg jodu/ml.

A. 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid)

(1287,92) 508 g

N-metyloglikozamina 117,1 g

wodorotlenek sodu 7,6 g

sól dwusodowa kwasu etylenodwuamino-N,N'-

cztero-octowego 0,1 g

woda podwójnie destylowana ad. 1000 ml

Roztwór soli sporządza się według powyższej recepty, doprowadza do pH = 7,1±0,2, przesącza przez gęsty filtr, wprowadza do ampulek o objętości 10 i 20 ml, a następnie sterylizuje. Zawartość jodu: 300 mg/ml.

B. 4, 7, 10, 13-czterooksadekano-1,16-dioylo-bis-(3-karboksylo-2,4,6-trójjodoanilid)

. 254 g

N-metyloglikozamina 39 g

wodorotlenek sodu 7,78 g

dwusodowa sól kwasu etyleno-dwuamino-

-N,N'-cztero-octowego 1 g

woda (podwójnie destylowana) ad. 1000 ml

Roztwór soli sporządza się według powyższej recepty, doprowadza do pH = 7,1±0,2, przesącza przez gęsty filtr, wprowadza do butelek o objętości 100 cm³ i sterylizuje. Zawartość jodu: 150 mg/ml.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego związku, nadającego się do stosowania jako kontrast rentgenowski,

o wzorze przedstawionym na rysunku oraz jego nietoksycznych, rozpuszczalnych w wodzie soli metalicznych lub aminowych, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji kwas 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowy z pochodną kwasu 4,7,10,13-czterooksadekano-1,16-dwukarboksylowego, a produkt wyodrębnia i przeprowadza w jego nietoksyczną sól metaliczną lub aminową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

jako pochodną kwasu 4,7,10,13-czterooksadekano-1,16-dwukarboksylowego stosuje się przede wszystkim jego halogenek kwasowy, a w szczególności jego chlorek kwasowy, albo mieszany bezwodnik tego związku.

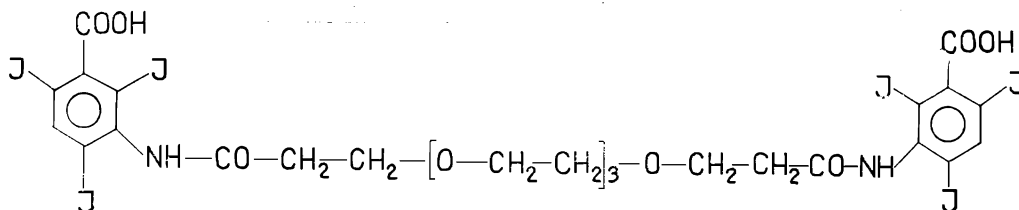
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w zakresie temperatur od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Errata

Łam: 3, tablica I, w 3

Jest: LD

Powinno być: LD50



Wzór

