

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147734 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **2418/76**

(22) Indleveringsdag: **02 jun 1976**

(41) Alm. tilgængelig: **05 dec 1976**

(44) Fremlagt: **26 nov 1984**

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: **04 jun 1975 GB 24118/75**

(51) Int.Cl.³: **C 07 C 103/82**
A 61 K 49/04

(71) Ansøger: ***LABORATOIRES ANDRE GUERBET; 93601 Aulnay-sous-Bois, FR.**

(72) Opfinder: **Guy *Tilly; FR, Michel Jean-Charles *Hardouin; FR, Jean *Lautrou; FR.**

(74) Fuldmægtig: **Firmaet Chas. Hude**

(54) **Dicykliske trijodbenzoylforbindelser til anvendelse som røntgenkontrastmidler og røntgenkontrastmidler indeholdende disse forbindelser**

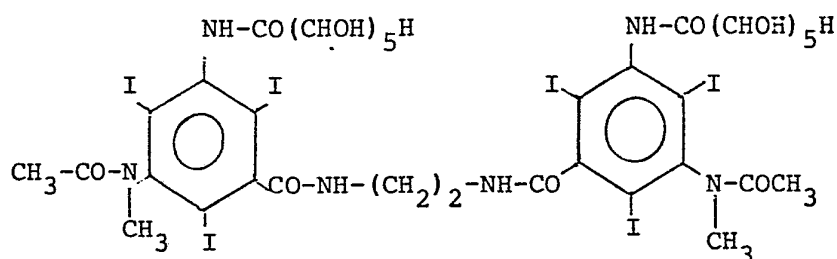
Opfindelsen angår dicykliske trijodbenzoylforbindelser til anvendelse som røntgenkontrastmidler, især til myelografi og røntgenkontrastmidler indeholdende disse forbindelser.

Fra U.S.A. patentskrifterne nr. 3.541.141 og 3.660.469 kendes ioniske dicykliske trijodbenzoylforbindelser med anvendelighed som røntgenkontrastmidler. Det har imidlertid vist sig, at røntgenkontrastmidler af den dicykliske ioniske type har en meget højere osmolalitet end de her omhandlede dicykliske ikke-ioniske forbindelser, og det er almindelig kendt, at forbindelser, der har en lav osmolalitet, tåles bedre af organismen.

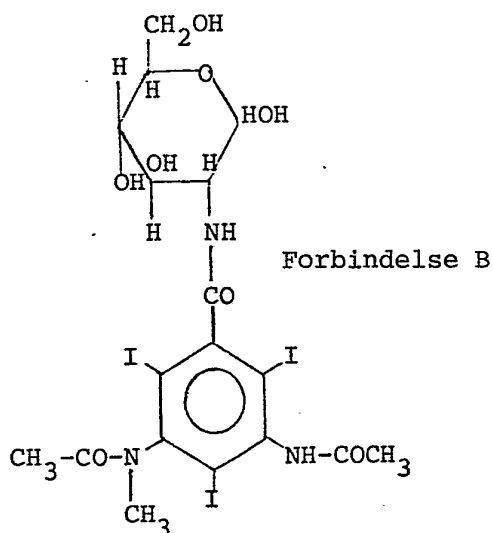
Forbindelserne ifølge opfindelsen er hidtil ukendte ikke-ioniske forbindelser, som har god opløselighed, og som tåles betydelig bedre end de kendte materialer.

Det forhold, at de dicykliske, ikke-ioniske forbindelser ifølge opfindelsen har en meget svagere osmolalitet end de kendte røntgenkontrastmidler, fremgår af tegningen, der viser osmolaliteten af fire forbindelser A, B, C, og D, hvor forbindelsen A er den ifølge eksempel 1 fremstillede forbindelse, B er den monocykliske, ikke-ioniske forbindelse metrizamid, forbindelsen C er den monocykliske, ikke-ioniske forbindelse ioglunid, og forbindelsen D er den dicykliske, ioniske forbindelse iocarminsyre.

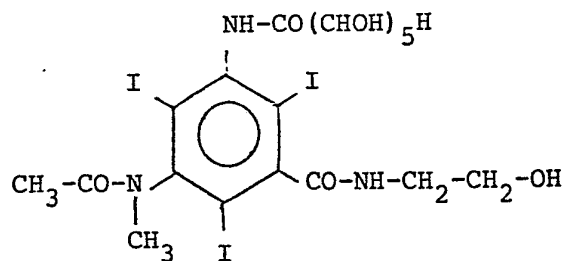
De ovenfor nævnte forbindelser A, B, C og D har følgende formler.



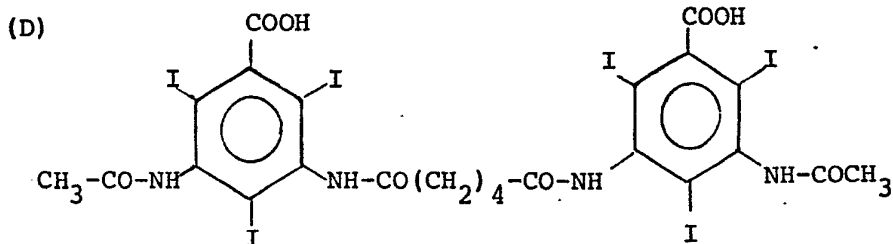
Forbindelse A



Forbindelse B



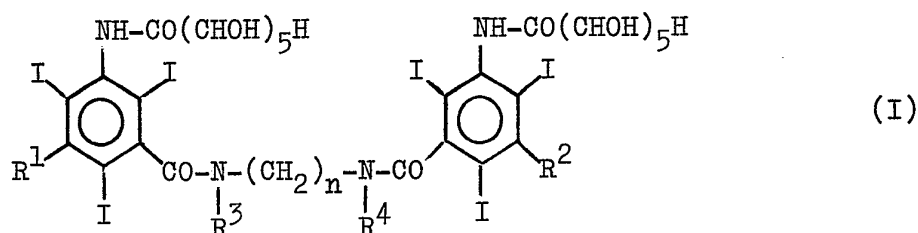
Forbindelse C



Forbindelse D

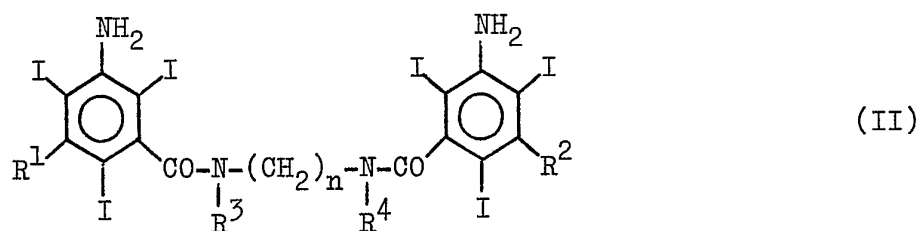
Det vil heraf fremgå, at forbindelsen A ifølge opfindelsen har en lavere osmolalitet end den dicykliske ioniske forbindelse D og også en lavere osmolalitet end de monocykliske, ikke-ioniske forbindelser B og C.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har den almene formel



hvor n er et helt tal fra 0 til 4, R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betegner en gruppe med formelen $-\text{CONHR}^5$, hvori R^5 er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en hydroxyalkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en gruppe med formelen $-\text{N}-\text{COR}^6$, hvori R^6 og R^7 er alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, og R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

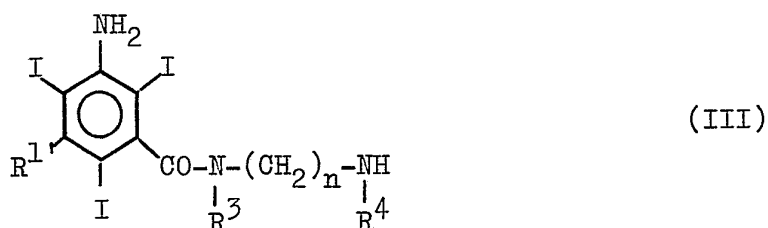
Forbindelserne med formelen I kan fremstilles ved omsætning af et syrehalogenid med formelen $\text{HalCO}(\text{CHOH})_5\text{H}$, hvori hydroxygrupperne er beskyttede, med en diamin med formelen



hvor n , R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de for formel I anførte betydninger, efterfulgt af forsæbning af kondensationsproduktet.

Kondensationsreaktionen for syrechloridet med diaminen II udføres fordelagtigt i et polært opløsningsmiddel, såsom dimethylacetamid eller dimethylsulfoxid, ved en temperatur fra ca. 15°C til ca. 35°C . En i det væsentlige afsluttet omsætning opnås generelt efter omrøring i 1-4 dage.

Aminerne med formel II kan fremstilles ved kondensation af en amin med formel



hvor $R^{1'}$ har den for R^1 anførte betydning eller betegner gruppen $-\text{COOH}$, og n , R^3 og R^4 har de for formel I anførte betydninger, med et syrechlorid med formel



hvor $R^{2'}$ er identisk med gruppen R^2 , men hvor enhver hydroxygruppe er beskyttet, efterfulgt, i tilfælde af at $R^{1'}$ er gruppen $-\text{COOH}$, af amidifikation til gruppen $-\text{CONHR}^5$ (på konventionel måde via syrechloridet og indvirkning med en amin NH_2R^5).

Kondensationsreaktionen for aminen III med syrechloridet udføres fordelagtigt i et polært opløsningsmiddel, såsom dimethylacetamid, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid, ved en temperatur på $20-60^{\circ}\text{C}$ i nærværelse af overskud af syrebindende middel, såsom triethylamin eller natriumcarbonat. Reaktionstiden kan variere fra 2 timer til ca. 4 dage.

Aminerne med formlen II, hvori R^1 og R^2 er ens, kan også fremstilles ved kondensation af en amin med formlen



hvori n , R^3 og R^4 har samme betydninger som anført for formlen I, med et syrechlorid med formlen IV. Reaktionsbetingelserne er de samme som ved kondensation med en amin med formlen III.

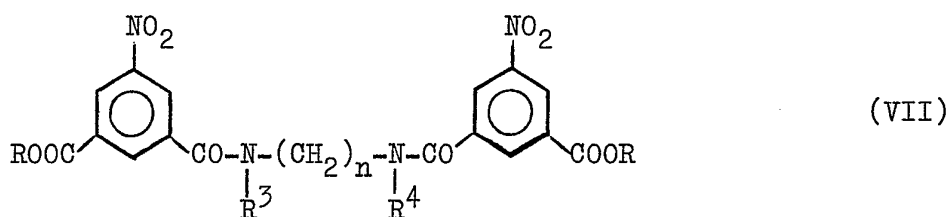
Aminerne med formlen II, hvori R^1 og R^2 er ens og betegner gruppen $-\text{CONHR}^5$, kan også fremstilles i overensstemmelse med en modifikation, som i det væsentlige omfatter udførelse af kondensationen med ikke-jodforbindelser og udførelse af joderingen i sluttrinnet.

Denne modifikation omfatter:

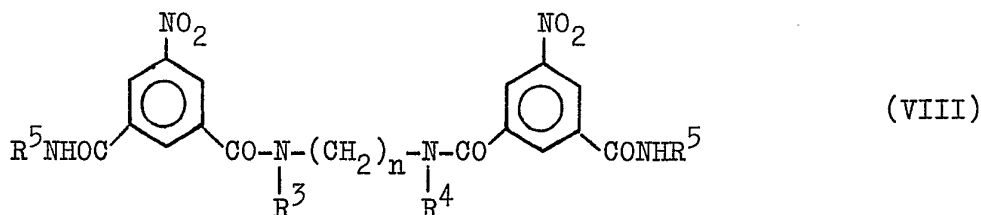
(a) kondensation af en diamin med formlen V med et syrechlorid med formlen



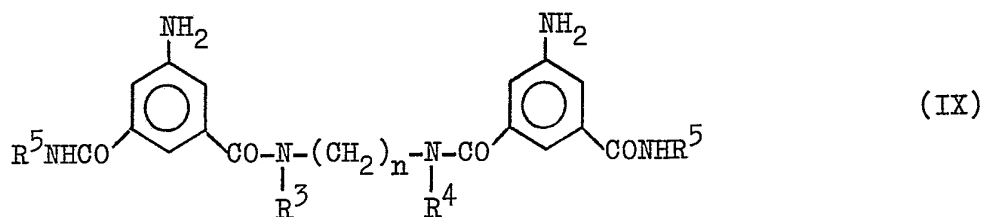
hvori R er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer, især methyl, til opnåelse af en diester med formlen



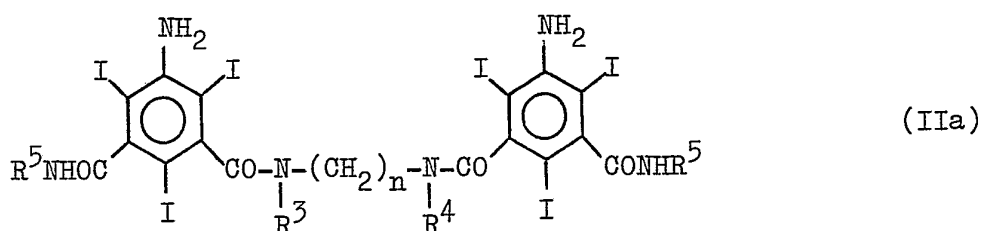
(b) omsætning af diesteren med formlen VII med en diamin med formlen NH_2R^5 til opnåelse af et diamid med formlen



(c) reduktion af nitrogrupperne i diamidet med formlen VIII til opnåelse af en diamin med formlen



(d) jodering af forbindelsen med formlen IX til opnåelse af en diamin med formlen



Kondensationen af en diamin med formlen V med et syrechlorid med formlen VI kan udføres i et alkalisk medium eller i dioxan (under de sædvanlige temperaturbetingelser for kondensationstypen, f.eks. mellem stuetemperatur og 50°C). Omsætningen af en diester med formlen VII med en amin med formlen NH_2R^5 kan udføres i en opløsning i aminen, hvortil vand eller en alkohol kan være tilsat, under de sædvanlige temperaturbetingelser. Reduktionen af nitrogrupperne i diamidet VIII kan udføres katalytisk (f.eks. i nærværelse af Raney-nikkel eller palladium).

Joderingen af forbindelserne med formlen IX kan udføres i overensstemmelse med de sædvanlige metoder til halogenering af benzenkerner, typisk ved indvirkning med jodchlorid i surt medium.

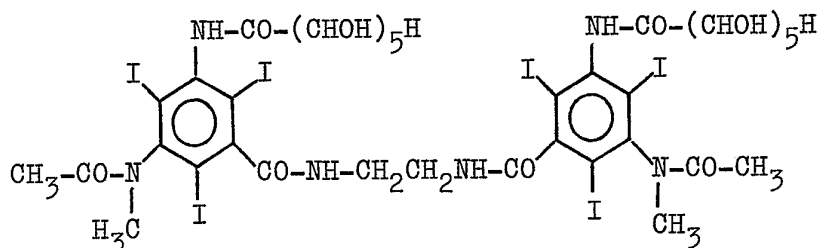
Det er også muligt at alkylere en diamin med formlen II, hvori R^3 og/eller R^4 er hydrogenatomer, til opnåelse af en diamin, hvori R^3 og R^4 er alkylgrupper. Med henblik herpå kan de sædvanlige alkyleringsmetoder anvendes, f.eks. ved benyttelse af et passende alkyljodid eller alkylsulfat.

Opfindelsen angår endvidere et røntgenkontrastmiddel, der er ejendommeligt ved, at det omfatter en forbindelse med formlen I ifølge krav 1.

De efterfølgende eksempler illustrerer fremstillingen af forbindelser med formelen I.

Eksempel 1

Fremstilling af 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-N-gluconylamino-benzoyl)-diamino-ethan.



(a) Fremstilling af 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetyl-amino-5-amino-benzoyl)diamino-ethan.

Til en opløsning af 2,4,6-trijod-3-N-methylacetamido-5-amino-benzoesyrechlorid (280 g, 0,465 mol) (fremstillet som anført i britisk patentskrift nr. 1.321.592) i dimethylacetamid (500 ml) og triethylamin (130 ml, 0,93 mol) tilsættes ethylendiamin (18,7 ml, 0,29 mol) under omrøring, uden at temperaturen overstiger 25°C. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur analyseres materialet kromatografisk med henblik på at fastslå, at intet udgangssyrechlorid er tilbage. Reaktionsvæsken udhældes i isvand (3 liter) under omrøring. Det resulterende præcipitat sugefiltreres, vaskes med vand og tørres i en ovn ved 70°C til opnåelse af 186 g temmelig farvet materiale, som renses ved opløsning i dimethylacetamid (300 ml) og fraktioneret fældning ved tilsætning af vand. Et meget lyst beige produkt (132 g) opnås efter vaskning med vand, sugefiltrering og tørring. Produktets renhed kontrolleres ved:

Tyndtlagskromatografi, silicagelplade, elueringsmiddel: benzen/methyl-ethylketon/myresyre (60:25:20).

Udgangssyrechlorid $R_f = 0,80$.

Kondensationsprodukt $R_f = 0,45$.

Jodtitrering = 98%.

(b) Fremstilling af 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetyl-amino-5-N-gluconylamino-benzoyl)diamino-ethan.

Til en opløsning af 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetyl-amino-5-amino-benzoyl)diamino-ethan (121 g, 0,101 mol) i dimethyl-acetamid (200 ml) sættes portionsvis pentaacetylgluconsyrechlorid (172 g, 0,404 mol) (fremstillet ifølge C.E. Braun og C.D. Cook, Organic Syntheses, bind 41, side 79-82). Efter omrøring i 4 dage ved 20-25°C udhældes reaktionsvæsken i isvand (1 liter) under kraftig omrøring. Det krystallinske materiale sugefiltreres, vaskes med isvand, sugefiltreres, og det våde materiale sættes til vand (100 ml) og ammoniak (200 ml) til forsæbning af estergrupperne.

Efter omrøring i 16 timer ved 20-25°C afdampes vandet og overskydende ammoniak i vakuum til opnåelse af en tyk olie (210 g), som opløses i vand (300 ml).

Den vandige opløsning ekstraheres to gange, med 200 g og med 100 g phenol. Den organiske fase vaskes med 4 x 60 ml vand, diethylether (1 liter) tilsættes, og det resulterende materiale ekstraheres med 4 x 100 ml vand, hvorefter den vandige fase vaskes med 3 x 150 ml diethylether. Det resulterende materiale inddampes i vakuum til opnåelse af 135 g halvt gummiagtigt, halvt krystallinsk materiale.

Renheden af det rå produkt kontrolleres ved:

Tyndtlagskromatografi, silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Udgangsam Rf = 0,60-0,65 (2 isomere).

Kondensationsproduktet før forsæbning: Rf mellem 0,52 og 0,57.

Kondensationsproduktet efter forsæbning: Rf = 0,12-0,18-0,23 (3 isomere).

Jodtitrering = 87% renhed.

Det rå materiale opløses i vand (50 ml), og ethylalkohol (500 ml) sættes dertil under omrøring. Det resulterende præcipitat sugefiltreres, vaskes med ethylalkohol og tørres ved 60°C til opnåelse af 64,5 g produkt, som krystalliseres to gange fra ethylalkohol (et uopløseligt materiale fjernes i varmen).

Det resulterende materiale behandles med trækul i 16 timer ved 60°C i 50% vandig opløsning, trækullet frafiltreres, og vandet afdampes i vakuum. Det resulterende pulver tørres i en ovn ved 80°C til opnåelse af 9 g produkt.

Renheden af produktet kontrolleres ved:

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Der er 3 isomere: $R_f = 0,12-0,18-0,23$.

Jodtitrering = 99% renhed.

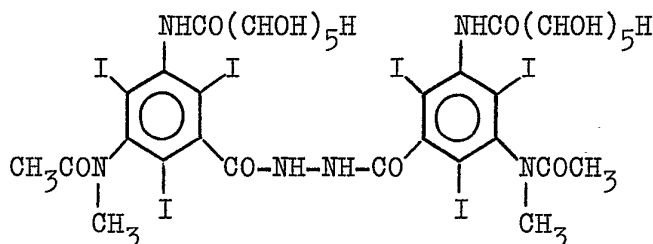
Titration med natriummethoxid: 103% renhed.

(c) Opløsning.

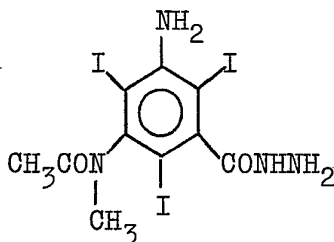
Produktet opløses i vand til en koncentration på 25 g jod pr. 100 ml. Opløsningen har en viskositet på 7,4 centipoise ved 37°C.

Eksempel 2

Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-N-gluconylamino-benzoyl)hydrazid.



(a) Fremstilling af 2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-amino-benzohydrazid.



Til en opløsning af hydrazinhydrat (98%, 372 ml, 7,45 mol) og vand (500 ml) sættes 2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-amino-benzoesyrechlorid (1500 g, 2,38 mol) opløst i dioxan (3 liter) under køling og under kraftig omrøring.

Efter 5 timers omsætning ved 20°C sugfiltreres præcipitatet og vaskes med vand, hvorefter det tørres i en ovn ved 100°C til opnåelse af 755 g hvidt materiale (udbytte: 50%).

Renheden af produktet kontrolleres ved:

Jodtitrering = 100%.

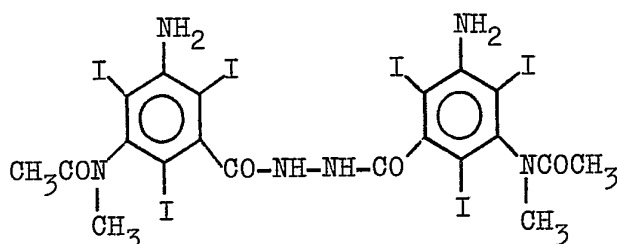
Titration med perchlorsyre: 98,5%.

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Udgangssyrechlorid: $R_f = 0,80$.

Kondensationsprodukt: $R_f = 0,70$.

(b) Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-amino-benzoyl)hydrazid.



Produktet opnået i trin (a) (750 g, 1,25 mol) opløses i dimethylacetamid (1,250 liter), og kaliumcarbonat (345 g, 2,5 mol) samt 2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-aminobenzoesyrechlorid (755 g, 1,25 mol) sættes dertil under omrøring. Efter opvarmning til 50°C i 2 dage under omrøring udhældes reaktionsvæsken i vand (7,5 liter), hvorpå der neutraliseres til pH 7 med saltsyre. Det resulterende præcipitat sugefiltreres og vaskes med vand. Det våde materiale renses ved opvarmning til 70°C i 4 timer i methanol (4 liter). Derefter sugefiltreres det og tørres til opnåelse af 869 g produkt (udbytte: 60%). Produktets renhed kontrolleres ved:

Jodtitrering: 97%.

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:5).

Udgangssyrechlorid: $R_f = 0,70$.

Udgangsaminoforbindelse: $R_f = 0,60$.

Kondensationsprodukt: 2 isomere: $R_f = 0,30-0,22$.

(c) Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-N-gluconylamino-benzoyl)hydrazid.

Til N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-aminobenzoyl)hydrazid (400 g, 0,342 mol) opløst i dimethylacetamid (700 ml) sættes pentaacetyleret gluconsyrechlorid (725 g, 1,71 mol).

Efter omrøring i 48 timer ved stuetemperatur udhældes reaktionsblandingen i vand (5 liter). Det resulterende præcipitat vaskes to gange med varmt vand, hvorpå det sugefiltreres. Estergrupperne forsøbes ved at sætte det våde materiale til natriumhydroxidkugler (192 g) opløst i vand (2 liter). Den resulterende blanding omrøres i 4 timer ved stuetemperatur og syrnes derpå til pH 2-3 med eddikesyre. Den vandige opløsning ekstraheres med phenol (600 g og 400 g), den organiske fase vaskes med 4 x 500 ml vand, fortyndes med diethylether (3 liter), ekstraheres med 2 x 500 ml vand og vaskes med 4 x 400 ml diethylether. Efter behandling med trækul inddampes den vandige opløsning i vakuum til opnåelse af 378 g amorft materiale (udbytte: 72%). Renheden af det rå produkt kontrolleres ved:

Jodtitrering: 95%.

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Udgangsamien: $R_f = 0,75-0,80$ (2 isomere).

Kondenseret produkt før forsøbning: $R_f = 0,68-0,72$.

Kondenseret produkt efter forsøbning: $R_f = 0,18-0,22-0,12$ (3 isomere).

Det rå materiale (130 g) opløses i vand (100 ml) og sættes langsomt til ethanol (600 ml) under omrøring. Det krystallinske materiale sugefiltreres og vaskes med ethanol til opnåelse af 83 g tørt produkt, som opløses i vand (70 ml). Den vandige opløsning sættes til ethanol (400 ml) under omrøring. Det resulterende materiale sugefiltreres og vaskes med ethanol, hvorefter det tørres til opnåelse af 37 g næsten hvidt produkt (udbytte: 28%). Renheden af det rensede produkt kontrolleres ved:

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

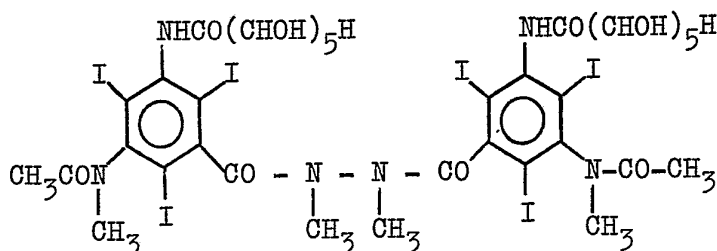
Tilstedeværelse af 2 eller 3 isomere ifølge tørringen af pladen: $R_f = 0,12, 0,18, 0,22$.

Jodtitrering: 98%.

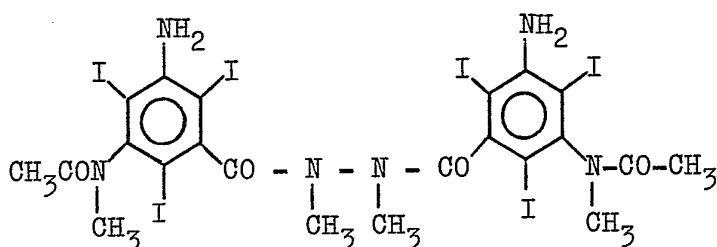
Titration med natriummethoxid: 99,5%.

Eksempel 3

Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-N-gluconylamino-benzoyl)dimethylhydrazid.



(a) Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-triiod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-amino-benzoyl)dimethylhydrazid.



N,N'-bis(2,4,6-triiod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-aminobenzoyl)hydrazid (117 g, 0,1 mol) omrøres med 2N natriumhydroxid (200 ml) og acetone (150 ml), hvorefter der tilsættes dimethylsulfat (38 ml, 0,4 mol) under kraftig omrøring. Efter 24 timer sugefiltreres præcipitatet og vaskes 3 gange med varmt vand til opnåelse af 110 g tørt materiale (udbytte: 91%). Dette vaskes derpå i 24 timer i methanol under tilbagesvaling (250 ml) til opnåelse af 97 g tørt produkt. Produktets renhed kontrolleres ved:

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:5).

Ikke-metyleret produkt: $R_f = 0,22-0,30$ (2 isomere).

Metyleret produkt: $R_f = 0,45-0,50$.

(b) Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-triiod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-N-gluconylamino-benzoyl)dimethylhydrazid.

Til en opløsning af ovennævnte produkt (95 g, 0,08 mol) i dimethylacetamid (160 ml) sættes pentaacetyleret gluconsyrechlorid (170 g, 0,40 mol). Efter omrøring i 48 timer ved 20°C udhældes reaktionsvæsken i vand (1,6 liter), vaskes to gange med vand og sugefiltreres. Estergrupperne forsæbes ved at sætte det våde materiale til vand (200 ml) plus 10N natriumhydroxid (128 ml). Efter omrøring i 4 timer ved

20°C neutraliseres blandingen til pH 5-6 med saltsyre, og et ringe præcipitat frafiltreres ved sugning. Produktet ekstraheres med phenol ved den tidligere beskrevne procedure, hvorved der opnås 83 g produkt efter indampning til tørhed:

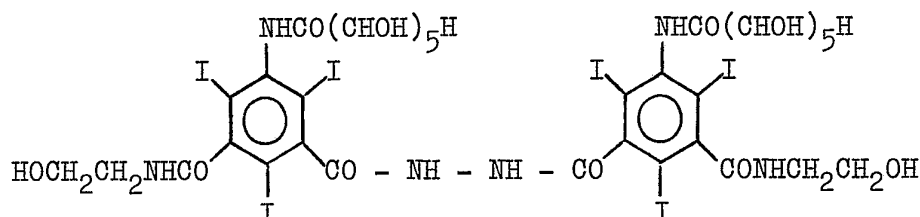
Jodtitrering: 95%.

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25). $R_f = 0,15-0,20-0,25$ (3 isomere).

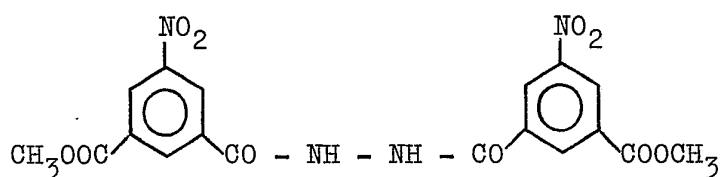
Produktet renses ved behandling to gange med vand-ethanol til opnåelse af 15 g produkt.

Eksempel 4

Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethyl-carbamyl-5-gluconylamino-benzoyl)hydrazid.



(a) Fremstilling af N,N'-bis(3-methoxycarbonyl-5-nitrobenzoyl)hydrazid.



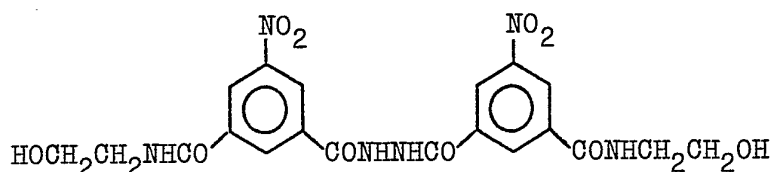
Til en suspension af 3-methoxycarbonyl-5-nitro-benzoesyrechlorid (1000 g, 4,1 mol) i vand (4 liter) sættes hydrazinhydrat (105 ml) og natriumhydroxid (102 g) i vand (400 ml). Efter 1 time tilsættes natriumhydroxid (100 g) i vand (400 ml). Den resulterende blanding omrøres i 25 timer, hvorefter den gøres sur, og det resulterende materiale frafiltreres og vaskes med vand til opnåelse af 900 g tørt produkt (udbytte: 98%).

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Udgangsmateriale: $R_f = 0,90$.

Kondenseret produkt: $R_f = 0,80$.

(b) Fremstilling af N,N'-bis(3-N-hydroxyethylcarbamyl-5-nitro-benzoyl)hydrazid.



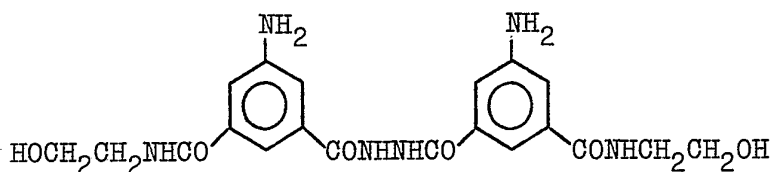
N,N'-bis(3-methoxycarbonyl-5-nitro-benzoyl)hydrazid (575 g, 1,29 mol) sættes til ethanolamin (1,5 liter) og methanol (1 liter). Efter omrøring i 20 timer fortyndes reaktionsblandingen med vand (1 liter) og udhældes i vand (10 liter) og saltsyre (2 liter). Det resulterende materiale sugefiltreres og tørres derpå i en ovn til opnåelse af 694 g produkt, der renses ved vaskning i ethanol under tilbagesvaling. Derpå tørres det til opnåelse af 538 g produkt (udbytte: 83%).

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Diesterprodukt: $R_f = 0,90$.

Amidificeret produkt: $R_f = 0,08$.

(c) Fremstilling af N,N'-bis(3-N-hydroxyethyl-carbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid.



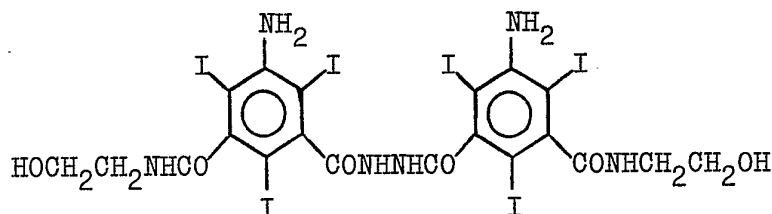
Nitroderivatet opnået i trin (b) (326 g, 0,65 mol) sættes til hydrazinhydrat (365 ml), vand (3,5 liter) og Raney-nikkel. Efter omrøring i 20 timer synes reaktionsblandingen til pH 3, filtreres og fældes ved tilsætning af 10N natriumhydroxid til pH 5-6. Det resulterende materiale frafiltreres og vaskes med vand til opnåelse af 300 g tørt materiale, hvis renhed kontrolleres ved:

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Nitroprodukt: $R_f = 0,05$.

Reduceret produkt: $R_f = 0,45$.

- (d) Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethyl-carbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid.



Til en opløsning af N,N'-bis(3-N-hydroxyethyl-carbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazidprodukt (300 g, 0,67 mol) i vand (4,1 liter) og saltsyre (170 ml) sættes en opløsning af jodchlorid (250 ml) i kaliumchlorid (375 g) opløst i vand (1,6 liter). Efter omrøring natten over ved 60°C behandles materialet med bisulfit, sugefiltreres og vaskes med vand til opnåelse af 570 g rå produkt. Produktet renses ved opløsning i 0,2N natriumhydroxid (1100 ml) og udslætning med 17N natriumhydroxid. Det krystallinske materiale opløses i vand, hvorefter det syrnes med saltsyre og vaskes med vand til opnåelse af 150 g tørt produkt, hvis renhed kontrolleres ved:

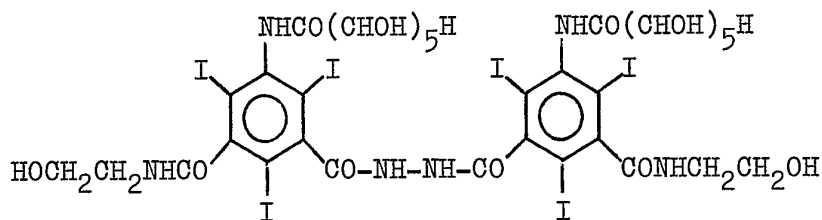
Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

R_f for udgangsmaterialet: 0,15.

R_f for jodproduktet: 0,25.

Jodtitrering: 97% renhed.

- (e) Fremstilling af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethyl-carbamyl-5-gluconylamino-benzoyl)hydrazid.



Til en opløsning af N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethyl-carbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid (60 g, 0,05 mol) i dimethylacetamid (200 ml)

sættes pentaacetyleret gluconsyrechlorid (210 g, 0,5 mol). Reaktionsblandingen omrøres i 24 timer ved 20-25°C og udhældes derpå i vand (1 liter), sugefiltreres og vaskes med vand. Estergrupperne forsøbes ved behandling af det våde materiale med 2N natriumhydroxid (1,2 liter) i 2 timer. Derpå syrnes opløsningen til pH 6 med saltsyre og behandles tre gange med 3 SA carbon black. Opløsningen ekstraheres med phenol ifølge den tidligere beskrevne procedure. Derpå inddampes den til tørhed til opnåelse af 58 g rå produkt.

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Aminoprodukt: $R_f = 0,70$.

Gluconesterprodukt: $R_f = 0,75$.

Forsæbet produkt: $R_f = 0,15$.

Det rå produkt renses ved hjælp af fraktioneret krystallisation fra vand-ethanol til opnåelse af 14 g renset produkt, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af:

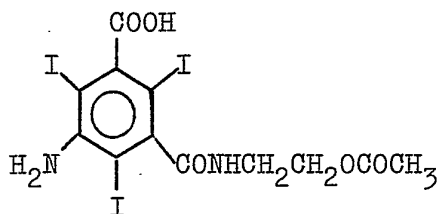
Jodtitrering: 97% renhed.

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade, elueringsmiddel: butanol/eddikesyre/vand (50:11:25): $R_f = 0,15$.

Eksempel V

Fremstilling af 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy-5-N-gluconylamino-benzoyl)diamino-ethan.

(a) 2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamy-5-amino-benzoesyre.



2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy-5-amino-benzoesyre (133 g, 0,22 mol) opløses i pyridin (500 ml). Eddikesyre (13,8 ml, 0,23 mol) og N,N'-dicyklohexylcarbodiimid (50 g, 0,243 mol) sættes dertil, og det resulterende materiale omrøres i 16 timer ved stuetemperatur.

Præcipitatet sugefiltreres, og eddikesyre (6,9 ml, 0,115 mol) og N,N'-dicyklohexylcarbodiimid (25 g, 0,12 mol) sættes til filtratet. Efter omrøring i 24 timer ved stuetemperatur sugefiltreres præcipitatet, filtratet inddampes til tørhed, inddampningsresten optages i vand (500 ml), omrøres i 24 timer ved stuetemperatur, hvorefter præcipitatet sugefiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 103 g (udbytte: 73%) 2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamyl-5-amino-benzoesyre. Produktets renhed kontrolleres ved hjælp af:

- 1) Tyndtlagskromatografi over silicagelplade i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

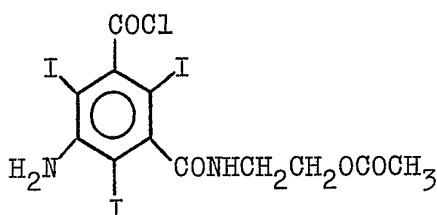
Rf: udgangsmateriale = 0,55.

Rf: acetylforbindelse = 0,65.

- 2) Titring med tetrabutylammoniumhydroxid 0,1N = 94%.

Jodtitring = 94%.

(b) 2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamyl-5-amino-benzoesyrechlorid.



2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamyl-5-amino-benzoesyre (103 g, 0,160 mol) opløses i thionylchlorid (250 ml). Opløsningen opvarmes i 2 timer til 60°C, hvorefter den inddampes til tørhed, inddampningsresten optages i benzen (200 ml) og inddampes derpå til tørhed til opnåelse af 106 g (udbytte: 100%) syrechlorid, der anvendes uden yderligere rensning. Renheden af materialet kontrolleres ved hjælp af:

Tyndtlagskromatografi over silicagelplade i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

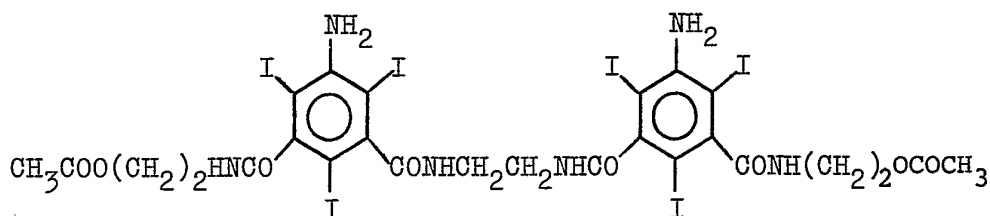
Rf: udgangssyre = 0,65.

Rf: syrechlorid = 0,9.

Rf: efter kondensation med ethanolamin = 0,35.

Rf: efter kondensation med ethanolamin + forsæbning = 0,25.

- (c) 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamy-5-amino-benzoyl)diamino-ethan.

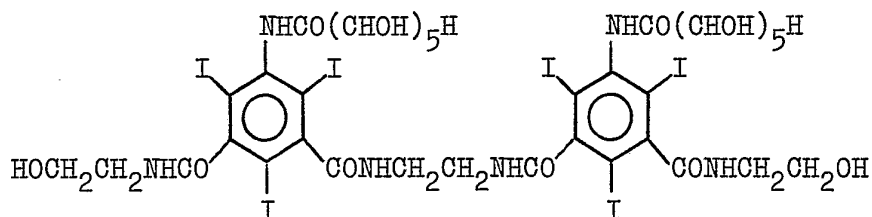


2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamy-5-amino-benzoesyrechlorid (106 g, 0,160 mol) opløses i dimethylacetamid (200 ml), og ethylendiamin (10,6 ml, 0,160 mol) sættes derpå dråbevis dertil mellem 15 og 20°C. Efter omrøring i 4 timer ved 20-25°C tilsættes ethylendiamin (5,3 ml, 0,080 mol). Opløsningen omrøres derefter i 16 timer ved stuetemperatur, hvorefter den udhældes i 1 liter isvand. Det resulterende præcipitat sugfiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 37 g (udbytte: 29%) materiale, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af tyndtlagskromatografi over silicagelplade i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Rf: syrechlorid = 0,9.

Rf: kondenseret produkt = 0,4.

- (d) 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy-5-gluconyl-amino-benzoyl)diamino-ethan.



A) Kondensation.

Det ovennævnte produkt (37 g, 0,028 mol) opløses i dimethylacetamid (80 ml). Pentaacetylgluconsyrechlorid (47,5 g, 0,112 mol) sættes dråbevis dertil. Efter omrøring i 3 dage ved stuetemperatur udhældes opløsningen i isvand (500 ml). Den resulterende gummi krystalliserer. Præcipitatet sugfiltreres, vaskes med vand og forsæbes direkte.

B) Forsæbning.

Kondensationsproduktet opløses i 2N natriumhydroxid (150 ml). Efter omrøring i 24 timer ved stuetemperatur neutraliseres opløsningen med saltsyre. Derefter ekstraheres den med 3 x 50 g phenol, og den organiske fase vaskes med 3 x 50 ml vand. Diethylether (600 ml) sættes til phenolfasen, som derpå ekstraheres med 3 x 150 ml vand. Den vandige opløsning vaskes med 3 x 150 ml diethylether og behandles derpå med trækul 3SA i 24 timer ved stuetemperatur. Det resulterende materiale filtreres og inddampes til tørhed til opnåelse af 15 g (udbytte: 30%) 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy1-5-gluconylamino-benzoyl)diamino-ethan, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af tyndtlagskromatografi over silicagelplade i følgende elueringsmidler:

Benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Rf: udgangsmateriale = 0,4.

Rf: kondensationsprodukt = 0,2.

Rf: forsæbningsprodukt = 0,0.

Butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Rf: kondensationsprodukt = 0,85.

Rf: forsæbningsprodukt = 0,15.

Isobutanol/isopropanol/ammoniak (50:20:30).

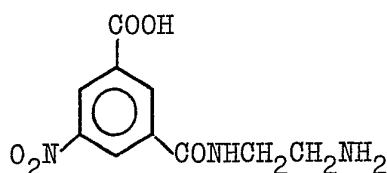
Rf: kondensationsprodukt = 0,85.

Rf: forsæbningsprodukt = 0,05.

Eksempel 6

Fremstilling af 1,2-N-(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy1-5-gluconylamino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamy1-5-gluconylamino-benzoyl)diamino-ethan.

(a) 3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-nitro-benzoesyre.



450 g (2 mol) monomethylester af nitroisophthalsyre sættes portionsvis til en opløsning af ethylendiamin (480 g, 8 mol) i vand (400 ml). Efter omrøring i 48 timer ved stuetemperatur sugefiltreres præcipitatet, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 320 g (udbytte: 63%) 3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-nitro-benzoesyre. Produktets renhed kontrolleres ved hjælp af:

1. Titrering med 0,1N natriumhydroxid = 103%.

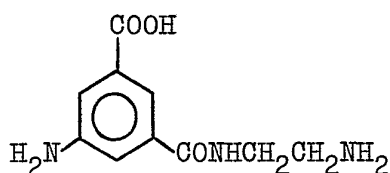
Titrering med perchlorsyre i eddikesyre = 103%.

2. Tyndtlagskromatografi i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Rf: udgangsmateriale = 0,8.

Rf: kondensationsprodukt = 0,15.

(b) 3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-amino-benzoesyre.



3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-nitro-benzoesyre (200 g, 0,79 mol) opløses i vand (1000 ml) og koncentreret saltsyre (75 ml). Palladium-påtrækul (20 g) sættes dertil, og materialet hydrogeneres i en autoklav i 2 timer under et hydrogentryk på 3-4 kg. Det resulterende materiale filtreres og inddampes til tørhed i vakuum til opnåelse af et fast stof, som optages i ethanol (500 ml). Det resulterende præcipitat sugefiltreres, vaskes med ethanol og tørres til opnåelse af 130 g (udbytte: 74%) 3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-amino-benzoesyre, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af:

1. Titrering med 0,1N natriummethoxid = 96%.

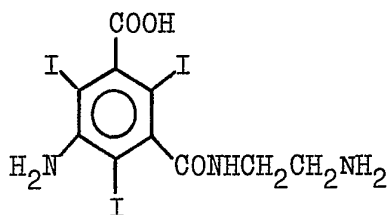
Titrering med perchlorsyre i eddikesyre = 98%.

2. Tyndtlagskromatografi i elueringsmiddel: ethylacetat/isopropanol/ammoniak (35:35:40).

Rf: udgangsmateriale = 0,55.

Rf: reduceret produkt = 0,3.

(c) 2,4,6-trijod-3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-amino-benzoesyre.



Til en opløsning af 3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-amino-benzoesyre (98 g, 0,38 mol) i vand (3 liter) og koncentreret saltsyre (38 ml) sættes en opløsning af vandfrit jodchlorid (220 g) i vand (500 ml) og kaliumchlorid (102 g). Den resulterende blanding omrøres i 24 timer ved 50°C og derefter i 24 timer ved stuetemperatur. Efter behandling med bisulfit, sugefiltrering og vaskning med vand opløses det resulterende materiale i 1N natriumhydroxid, og syren genudfældes med svovldioxid. Præcipitatet sugefiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 90 g (udbytte: 40%) 2,4,6-trijod-3-(2-amino-ethylcarbamy1)-5-amino-benzoesyre, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af:

1. Titring med natriummethoxid (0,1N) = 100%.

Jodtitring = 98%.

2. Tyndtlagskromatografi i elueringsmidler:

Isobutanol/isopropanol/ammoniak (50:20:30).

Rf: udgangsmateriale = 0,25.

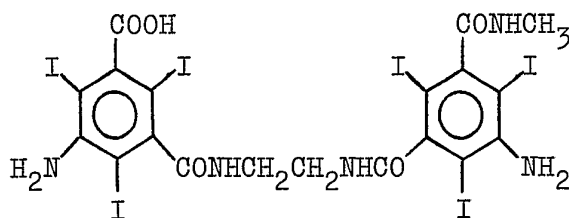
Rf: jodforbindelse = 0,35.

Butanol/eddikesyre/vand (50:11:25).

Rf: udgangsmateriale = 0,3.

Rf: jodforbindelse = 0,35.

(d) 2,4,6-trijod-3-amino-5- $\sqrt{2}$ -(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamy1-5-amino-benzoyl)amino-ethyl $\sqrt{7}$ -carbamy1-benzoesyre.



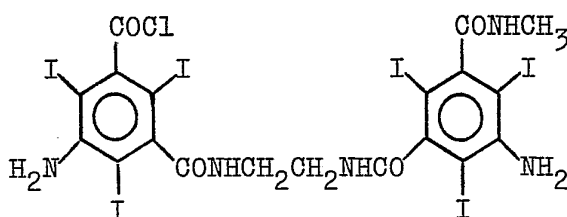
Til en suspension af 2,4,6-trijod-3-(2-amino-ethylcarbamyl)-5-amino-benzoesyre (85 g, 0,142 mol) i dimethylacetamid (200 ml) sættes i nærværelse af triethylamin (36 g, 0,353 mol) 2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamyl-5-amino-benzoesyrechlorid (88 g, 0,148 mol). Reaktionsblandingen opvarmes til 50°C i løbet af 16 timer. Opløsningen udhældes i vand (1000 ml), og efter frafiltrering af en ringe mængde uopløseligt materiale syrnes den til pH 1 med koncentreret saltsyre. Præcipitatet sugefiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 140 g materiale, der opløses i 1N natriumhydroxid (120 ml). Efter omrøring i 5 dage ved stuetemperatur sugefiltreres præcipitatet og vaskes med vand. Natriumsaltet genopløses i vand (1200 ml) ved 90°C og syrnes derpå til pH 1 med saltsyre. Det resulterende materiale sugefiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 68 g (udbytte: 39%) 2,4,6-trijod-3-amino-5-2-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-ethyl7carbamyl-benzoesyre, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af:

1. Titrering med 0,1N natriumhydroxid = 100%.
2. Tyndtlagskromatografi i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Rf: udgangsamid = 0,05.

Rf: kondensationsprodukt = 0,45.

(e) 2,4,6-trijod-3-amino-5-2-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-ethyl7carbamyl-benzoesyrechlorid.



En suspension af 2,4,6-trijod-3-amino-5-2-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-ethyl7carbamyl-benzoesyre (11,6 g, 0,1 mol) i thionylchlorid (50 ml) opvarmes i 16 timer. Reaktionsblandingen køles derpå, sugefiltreres og vaskes med isopropylether (100 ml) og ethylacetat (100 ml) samt tørres til opnåelse af 10 g (udbytte: 84%) 2,4,6-trijod-3-amino-5-2-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-ethyl7carbamyl-benzoesyrechlorid, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af tyndtlagskromatografi over si-

licagelplade i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

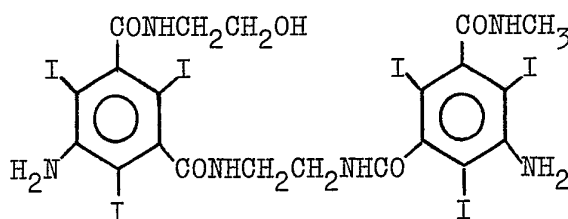
Rf: udgangssyre = 0,45.

Rf: syrechlorid = 0,7.

Rf: efter kondensation med propylamin = 0,65.

Rf: efter kondensation med ethanolamin = 0,30.

(f) 1,2-N-(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy-5-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamy-5-amino-benzoyl)diamino-ethan.



2,4,6-trijod-3-amino-5-[2-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamy-5-amino-benzoyl)-amino-ethyl]carbamy-benzoesyrechlorid (10 g, 0,0085 mol) opløses i dimethylacetamid (20 ml). Efter køling til 15°C over et vand/isbad sættes ethanolamin (1,2 ml, 0,0187 mol) langsomt dertil. Efter omrøring i 48 timer ved stuetemperatur udhældes opløsningen i vand (80 ml). Præcipitatet sugefiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 9,5 g (udbytte: 93%) 1,2-N-(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy-5-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamy-5-amino-benzoyl)-diamino-ethan, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af:

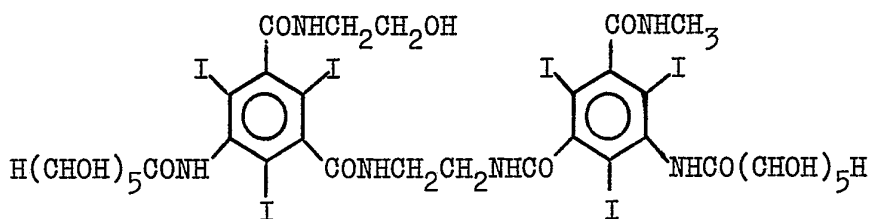
1. Tyndtlagskromatografi over silicagelplade i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Rf: syrechlorid = 0,65.

Rf: kondensationsprodukt = 0,3.

2. Jodtitrering: 96%.

(g) 1,2-N-(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamy-5-gluconylamino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamy-5-gluconylamino-benzoyl)-diamino-ethan.



A) Kondensation.

Produktet opnået under (f) (9,5 g, 0,0079 mol) opløses i dimethylacetamid (20 ml). Pentaacetylgluconsyrechlorid (13,5 g, 0,0317 mol) sættes dertil, og efter 48 timer ved stuetemperatur tilsættes en yderligere mængde (3,4 g, 0,0079 mol) pentaacetylgluconsyrechlorid. Efter omrøring i 48 timer ved stuetemperatur udhældes opløsningen i 100 ml vand. Den resulterende meget hårde gummi krystalliserer. Præcipitatet sugefiltreres, vaskes med vand og tørres til opnåelse af 12,5 g (udbytte: 67%) materiale, der forsæbes direkte. Renhedskontrollen udføres ved hjælp af tyndtlagskromatografi i elueringsmiddel: benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20).

Rf: udgangsmateriale = 0,3.

Rf: kondensationsprodukt = 0,35.

B) Forsæbning.

Kondensationsproduktet (12,5 g, 0,0053 mol) opløses i 2N natriumhydroxid (50 ml). Efter 24 timer ved stuetemperatur frafiltreres en ringe mængde uopløseligt materiale. Opløsningen neutraliseres med saltsyre, ekstraheres med 3 x 20 g phenol, og den organiske fase vaskes med 3 x 20 ml vand. Diethylether (250 ml) sættes til phenolfasen, som ekstraheres med 3 x 50 ml vand. Den vandige opløsning vaskes med 3 x 100 ml diethylether og behandles med trækul 3SA i 24 timer ved stuetemperatur. Inddampning til tørhed resulterer i 5 g (udbytte: 54%) 1,2-N-(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamyl-5-gluconylamino-benzoyl)-N-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamyl-5-gluconylamino-benzoyl)diamino-ethan, hvis renhed kontrolleres ved hjælp af tyndtlagskromatografi over silicagelplade i følgende elueringsmidler:

Benzen/methylethylketon/myresyre (60:25:20): Rf = 0,0.

Butanol/eddikesyre/vand (50:11:25): Rf = 0,1.

Isobutanol/isopropanol/ammoniak (50:20:30): Rf = 0,05.

Forbindelserne med formelen I er karakteriseret ved særligt lave osmolalitetstal og også ved en lav toxicitet.

Resultater opnået med forbindelserne med formelen I som vandige opløsninger indeholdende 28% jod er anført i den efterfølgende tabel.

Forbindelse	Osmolalitet mosm/kg (28% jod)	LD ₅₀ , I.V., i mus (g jod/kg)	Neurotoxicitet	
			Intracisternal injektion i rotter x)	Intracerebral injektion i mus xx)
Eks. 1	200	15	Dødelighed: 0% ved 50 mg I/rotte	Dødelighed: 0% ved 700 mg I/kg
Eks. 2	204	6		
Eks. 3	140	9		

x) Metode ifølge E. Melartin (Investigative Radiology, 1970, 5, 1, 13-31)

xx) Metode ifølge Haley og Mac Cornick (British Journal Pharmacology, 1957, 12, 12-15).

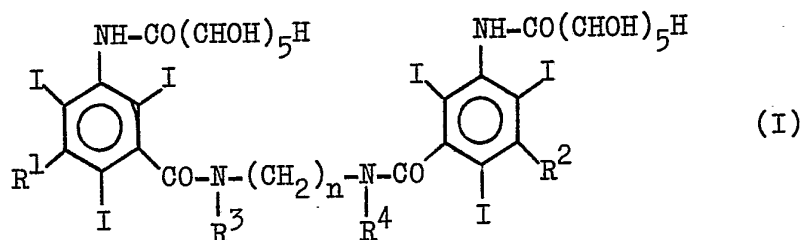
Som følge af deres lave toxicitet er forbindelserne med formelen I overordentlig værdifulde røntgenkontrastmidler, især til myelografi og angiografi.

Den foretrukne farmaceutiske form for røntgenkontrastmaterialerne er vandige opløsninger af forbindelserne med formelen I.

De vandige opløsninger indeholder hensigtsmæssigt fra 5 g til 100 g af en forbindelse med formelen I pr. 100 ml opløsning, og den injicerbare mængde kan for sådanne opløsninger variere indenfor intervallet fra 5 ml til 500 ml.

P a t e n t k r a v

1. Dicykliske trijodbenzoylforbindelser til anvendelse som røntgenkontrastmidler, k e n d e t e g n e t ved, at de har den al-mene formel



hvor n er et helt tal fra 0 til 4, R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betegner en gruppe med formelen $-\text{CONHR}^5$, hvor R^5 er en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en hydroxyalkylgruppe med 1-4 carbonatomer eller en gruppe med formelen $-\text{N}-\underset{\text{R}^6}{\text{COR}}^7$,

hvor R^6 og R^7 hver betegner alkylgrupper med 1-4 carbonatomer, og R^3 og R^4 uafhængigt af hinanden betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-4 carbonatomer.

2. Dicyklisk trijodbenzoylforbindelse ifølge krav 1, kendt ved, at den er 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijod-3-N-methyl-N-acetylamino-5-N-gluconylamino-benzoyl)diamino-ethan.

3. Røntgenkontrastmiddel, kendt ved, at det omfatter en forbindelse med formelen I ifølge krav 1.

Fremdragne publikationer:

US patenter nr. 3541141, 3660469.

Osmolalitetsskurver