



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.12.75 (P. 196010)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 25.09.76

Opis patentowy opublikowano: 15.05.1979

Int. Cl.²

C07C 103/78
A61K 29/02

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Pol. i Rozmawiaj. (tłum.)

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Savac AG., Chur (Szwajcaria)

**Sposób wytwarzania nowych bis-/dwuhydroksypropyloamidów/
/kwasu 5-hydroksypropionyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, łatwo rozpuszczalnych w wodzie bis-/dwuhydroksypropyloamidów/ kwasu 5-hydroksypropionyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego, stosowanych w rentgenowskich środkach kontrastowych jako składniki cieniujące.

Sposobem według wynalazku wytwarza się bis-/dwuhydroksypropyloamidy/kwasu 5-hydroksypropionyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a grupa $-C_2H_5/OH_{1/2}$ oznacza grupę 1,3-dwuhydroksyizopropylową $-CH/CH_2OH)_2$ albo grupę 2,3-dwuhydroksypropylową $-CH_2-CH/OH-CH_2OH$.

Dwuamidy kwasu 5-acyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego są znane ze szwajcarskiego opisu patentowego nr 544 551 jako rentgenowskie środki kontrastowe. Związki te zawierają wyłącznie proste, niepodstawione alifatyczne grupy acetylowe, lub ewentualnie grupy propionylowe albo butyrylowe. Ich grupy karbamidowe $/Ar-CO-NR_1R_2$ wywodzą się zazwyczaj od drugorzędowych amin, które utrudniają swobodną skręcalność tych objętościowych podstawników przy układzie 2,4,6-trójjodoaromatycznym. Wskutek tego powstają dodatkowe centra asymetrii, prowadzące podczas syntezy do wytwarzania wielu racematów, których z reguły prawie nie można rozdzielić. (R. Barke, „Röntgenkontrastmittel” str. 277, G. Thieme, Lipsk 1970, J. H. Ackerman i inni, Tetrahedron Letters 44

2

/1969/ str. 3879 i 4487 oraz szwajcarski opis patentowy nr 544 551 szpalty 12/13, zwłaszcza szpalta 12c/ izomeryzacja syn-anti.

Znane dwuamidy kwasu 5-acyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego wywodzące się od amin pierwszorzędowych są tylko nieznacznie rozpuszczalne w wodzie, co wyklucza możliwość ich stosowania w wodnych roztworach rentgenowskich środków kontrastowych. Odpowiednie dwuamidy wywodzące się od amin drugorzędowych mają tę wadę, że podczas syntezy otrzymuje się je w postaci mieszaniny izomerów, której nie można rozdzielić. Podawane ludziom roztwory związków powinny być jednak absolutnie czyste i wolne od izomerów. Okazało się bowiem, że na przykład zanieczyszczenie poniżej 5% w przypadku porównywalnego rozpuszczalnego w wodzie rentgenowskiego środka kontrastowego, takiego jak α , γ -dwuhydroksyizopropyloamid kwasu jodometanosulfonowego (szwajcarski opis patentowy nr 550 003) zmniejsza do połowy tolerancję jamy wypełnionej płynem w porównaniu z czystym związkiem.

Spośród znanych związków na szczególną uwagę zasługuje 3-acetyloamino-5-N-metylo-acetyloamino-2,4,6-trójjodobenzoilo-glikozamina, znana pod nazwą Metrizamide (związek nr 11 według opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 3 701 771, brytyjskiego opisu patentowego nr 1 321 591, szwajcarskiego opisu patentowego nr 544 551, austriackiego opisu patentowego nr 318 134 względnie opisu

patentowego RFN DOS nr 2 031 724, publikacje T. Almen, S. Salvesen, K. Golman, Acta Radiologia Suppl. 335 /1973/, 1—13, 233—75, 312—38). Związek ten jest praktycznie w nieograniczonym stosunku rozpuszczalny w wodzie, a także jest dobrze tolerowany. Wadą jest jego trudna dostępność, występowanie w postaci praktycznie nie dającej się rozdzielić mieszaniny izomerów oraz mała trwałość, która znacznie ogranicza zakres stosowania i utrudnia manipulację.

Związki o wzorze 1 otrzymywane sposobem według wynalazku nie wykazują wad znanych związków i mają szereg zalet. Stanowią one pierwsze łatwo rozpuszczalne w wodzie niejonowe pochodne 2,4,6-trójjodobenzenu, nie będące mieszaninami izomerów, przy czym wbrew przewidywaniom optycznie czynne związki o wzorze 1 są na ogół jeszcze znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie, niż odpowiadające im racematy. Związki te dają wszystkie korzyści rozpuszczalnych w wodzie, niejonowych rentgenowskich środków kontrastowych, nie mają natomiast wad dotychczas proponowanych rozwiązań. Korzyści polegają na tym, że wodne roztwory nie wykazują przewodnictwa elektrycznego, wpływ na nerwowy układ przewodzenia bodźców jest ograniczony, z czym wiąże się mniejsze podrażnianie korzonków nerwowych, na przykład przy przedstawianiu jam wypełnionych cieczą. Ciśnienie osmotyczne wodnych roztworów w porównaniu z odpowiednimi roztworami soli jest zmniejszone o połowę lub więcej. Polepsza to ogólną tolerancję, zwłaszcza w przypadku pacjentów odwodnionych i pozwala na uzyskanie dobrego odwrotwienia organu nawet u pacjentów z uszkodzoną nerką.

Wady dotychczas proponowanych roztworów polegają na tym, że znane rozpuszczalne w wodzie niejonowe rentgenowskie środki kontrastowe składające się z pochodnych aromatycznych trójjodowanych w położeniach 2,4,6, stanowią mieszaniny izomerów, które nie dają się dokładnie oczyścić. Ponadto trwałość ich jest niezadawalająca. Opisane w brytyjskim opisie patentowym nr 1 359 908 alifatyczne jodometanosulfonamidy o wysokiej rozpuszczalności w wodzie są jeszcze mniej trwałe. Ich szybkość wydalania z moczem w przypadku stosowania jako środka do urografii jest w zasadzie nie wystarczająca. To sprawia, że związków tych nie można używać jako rentgenowskich środków kontrastowych o ogólnym zastosowaniu oraz podwyższa obciążenie organizmu substancjami obcymi.

Trwałość związków o wzorze 1 jest wystarczająca do każdej manipulacji, przy czym przewyższa ona znacznie trwałość α,γ -dwydroksyizopropiuloamidu kwasu jodometanosulfonowego (1) oraz Metrizamidu (2). Wodne roztwory nowych rentgenowskich środków kontrastowych można bez powodzenia rozkładać poddawając wyjaławianiu na gorąco, podczas gdy roztwory substancji (1) i (2) nie mogą być ogrzewane w temperaturze ponad 40°C względnie 60°C. Przy wyjaławianiu związków (1) i (2) na gorąco uwalniają się bowiem tak wielkie ilości jodku, że proces ten nie może być brany pod uwagę. Roztwory związków (1) i (2) należy przeto

po ich otrzymaniu sączyć sterylnie i stabilizować drogą liofilizacji.

Szybkość wydalania nowych związków o wzorze 1 z moczem można porównać z szybkością stosowanych środków urograficznych. Rozszerza to znacznie zakres stosowania tych związków jako rentgenowskich środków kontrastowych, gdyż urografia jest główną diagnozą rentgenowską wymagającą rozpuszczalnych w wodzie rentgenowskich środków kontrastowych. Wskutek szybkiego wydalania zmniejsza się przy tym obciążenie organizmu obcymi substancjami, chociaż korzyść ta nie występuje przy określaniu toksyczności ostrej.

Ogólna tolerancja organizmu względem nowych związków, na przykład przy podawaniu dostrzewnym lub dożylnym, jest bardzo duża i nie przewyższa nowych związków pod tym względem żaden z praktycznie stosowanych rentgenowskich środków kontrastowych. Doskonała jest również tolerancja przy podawaniu do tętnicy szyjnej oraz maksymalna tolerancja ośrodkowego układu nerwowego (ZNS). Toksyczność wewnątrzmozgowa i wewnętrznych jam ciała jest niezwykle niska.

Dobra rozpuszczalność w wodzie, wyjątkowo wysoka tolerancja ogólna i miejscowa, szybka eliminacja z organizmu poprzez drogi moczowe i wysoka trwałość uwarunkowują lepszą przydatność nowych związków o wzorze 1 jako składników cieniujących w rentgenowskich środkach kontrastowych dla radiografii naczyń krwionośnych, narządu moczowego i przedstawiania jam wypełnionych cieczą.

Wyżej omówiony postęp w porównaniu ze stanem techniki należy przypisać wprowadzeniu hydrofilowej grupy hydroksypropionylowej o wzorze

$R-CH_2-CH(OH)-CO-$.

W następujących tablicach podane są właściwości

- nowych cieniujących składników A, B, C i D,
- strukturalnie zbliżonych, po części znanych związków E i F,
- dwóch zaproponowanych do praktycznego stosowania związków G i H, stanowiących optymalne związki z szwajcarskiego opisu patentowego nr 544 551,
- najlepszego, zaproponowanego jako rentgenowski środek kontrastowy, łatwo rozpuszczalnego w wodzie jodometanosulfonamidu I z szwajcarskiego opisu patentowego nr 550 003,
- oraz wytworzonego według klasycznych zasad i stosowanego w postaci roztworu soli nowoczesnego środka K do radiografii naczyń krwionośnych, który nadaje się również do przedstawiania jam wypełnionych cieczą.

Dane te uzyskano we wszystkich przypadkach identycznymi metodami i w tych samych warunkach zewnętrznych, toteż wyniki te są ilościowo porównywalne.

Oznaczenie symboli stosowanych w tablicach:

- A — bis-/1,3-dwydroksyizopropiuloamid/ kwasu L-5- α -hydroksypropionylamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego,
- B — bis-/1,3-dwydroksyizopropiuloamid/ kwasu D,L-5- α -hydroksypropionylamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego

C — bis-/2,3-dwuhydroksypropyloamid/ kwasu L-5- α -hydroksypropionyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego,
D — bis-/2,3-dwuhydroksypropyloamid/ kwasu D, L,5- α -hydroksypropionyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego,

Tablica 1

Związek	Rozpuszczalność w wodzie w % (g/V) w temperaturze 0°C			Chromatogram cienkowarstwowy na żelu krzemionkowym (F 254) z 200 μ g przy użyciu środka rozwijającego A i B. Liczba plam, wartość R_f
	20	40	60	
A	89	104	115	A: 1, R_f 0,2 B: 1, R_f 0,28 A': 1, R_f 0,17
B	30	30	32	A: 1, R_f 0,14 B: 1, R_f 0,23 A': 1, R_f 0,16 B': 1, R_f 0,38
C	15,7	21	40	A: 1, R_f 0,28 B: 1, R_f 0,43 A: 1, R_f 0,16 B: 1, R_f 0,16
D	14	20	34	A: 4, R_f 0,19; 0,27; 0,34; 0,37 B: 3, R_f 0,34; 0,4; 0,49 A: 1+4, R_f 0,3+(0,11; 0,36; 0,49; 0,64) B: 2+1, R_f 0,19; 0,14 + (0,24) (plamy uboczne)
E	0,2		0,5	
F	0,5	0,8	1,5	
G	55			
H	~80			

Środek rozwijający:

A = chlorek metylenu/metanol 10 : 3

A' = chloroform/metanol/amoniak (25%) 6 : 3 : 1

B = octan etylu/etanol/amoniak (25%) 15 : 7 : 6

B' = metyloetyloketon/lodowaty kwas octowy (H_2O 15 : 3 : 5.

E — bis-/1,3-dwuhydroksyizopropyloamid/ kwasu 5-acetyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego,

F — bis-/2,3-dwuhydroksypropyloamid/ kwasu 5-acetyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego, szwajcarski opis patentowy nr 544 551; Nyegaard — związek nr 47,

G — bis-/N-metylo-2,3-dwuhydroksypropyloamid/ kwasu 5-acetyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego, szwajcarski opis patentowy nr 544 551: Nyegaard — związek nr 9,

H — 3-acetyloamino-5-N-metylo-acetyloamino-2,4,6-trójjodobenzoioglukozamina [pod nazwą (international nonproprietary name I.N.N.) Metrizamide], szwajcarski opis patentowy nr 544 551: Nyegaard — związek nr 11,

I — α , γ -dwuhydroksyizopropyloamid kwasu jodometanosulfonowego, szwajcarski opis patentowy nr 550 003,

K — kwas 5,5'-adypoilodwuimino/-bis-/2,4,6-trójjodo-N-metylo-izoftalamidowy /pod nazwą I.N.N. Acidum Xocarmicum/.

Objaśnienia do tablicy 1 i 2.

25 Toksyczność dożylna: stężenie roztworów iniekcyjnych: 400 mgJ/ml, prędkość iniekcji 20 g J/kg/60 sekund.

Toksyczność dootrzewnowa: stężenie roztworów iniekcyjnych: 400 mgJ/ml.

30 Toksyczność wewnątrzmozgowa: podawano stale 5 ml/kg, stosując zmienne stężenia.

Toksyczność wewnątrz jam ciała: stężenie roztworów: 400 mgJ/ml.

35 Toksyczność w tętnicy szyjnej: iniekcja do tętnicy szyjnej szczura, stężenia i prędkość iniekcji jak w przypadku toksyczności dożylnej.

Potrzebnych do badań porównawczych związków E i F stężonych roztworów wodnych nie można było sporządzić ze względu na ich niewystarczającą rozpuszczalność.

Tablica 2

Związek	Toksyczność DL 50			Królik do jam ciała (48 godzin)	Szczur do tętnicy szyjnej	Wydalenie moczu królik w % dożylnej dawki 200 mg j/kg po 3 godzinach	Lepkość w centypuazach Wodne roztwory zawierające		
	w mgJ/kg u myszy dożylnie (12 dni)	dootrzewnowo (12 dni)	domózgowo (48 godzin)				°C	300 mg j/ml	400 mg j/ml
A	21 800	>20 000	11 500	250	6 500	77	20 37	8,95 4,70	40,6 16,1
E	—	—	—	—	—	—	—	—	—
F	—	—	—	—	—	—	—	—	—
G	15 700	—	820	81	—	—	—	—	—
H	10 200 *	4 800	1 400	100	—	78	20 37	11,7 5,98	77,8 26,9
I	4 700	—	385	89	—	—	—	—	—
K	5 500	—	280	37	4 000 —5 000	50	—	—	—

* F. L. Weitzl i inni, 170 Am. Chem. Soc. Meeting, Chicago, sierpień 1975, podali dla związku H wartość DL_{50} dożylnie dla myszy 23,8 g/kg, to jest 11,4 g J/kg.

Z tablicy 1 i 2 wynikają podane niżej wnioski.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku są jednorodne, czyste, wolne od izomerów i łatwo rozpuszczalne w wodzie. Ich tolerancja ogólna jest optymalna. Pod względem tolerancji przewyższają one na ogół znacznie najlepsze znane związki G, H, I i K. Tolerancja dożylna związku A jest znacznie wyższa niż najlepszych, praktycznie dziś stosowanych rentgenowskich środków kontrastowych. Stężone roztwory związku A są mniej lepkie niż najlepszy znany związek, H, toteż dają się łatwiej wstrzykiwać.

Strukturalnie zbliżone, znane, wolne od izomerów związki E i F są znacznie mniej rozpuszczalne w wodzie niż odpowiednie nowe hydroksyacyloamidy i do oznaczania ich toksyczności dożylniej, domózgowej i wewnątrz jam ciała są zbyt mało rozpuszczalne.

Znane niejonowe, rozpuszczalne w wodzie, stosowane jako składniki cieniujące w rentgenowskich środkach kontrastowych związki G i H stanowią nie dające się rozdzielić mieszaniny izomerów.

Znana również, niejonowa, rozpuszczalna w wodzie pochodna amidu kwasu jodometanosulfonowego I wykazuje znacznie niższą tolerancję.

Związek K wykazuje parametry dobrze wypróbowanego rentgenowskiego środka kontrastowego o podobnym zakresie stosowana i służy jako związek porównawczy.

Trwałość: zbadano wodne roztwory nowego związku A, porównawczego znanego związku H i

Tablica 3

Związek	Parametry pH	Wartości wyjściowe	30 minut/ 120°	15 godzin/ 120°
A	pH	7,43	7,29	5,15
	Δ pH		-0,14	-2,28
	mgJ/ml	0,15	0,3	1,8
	Δ J'		+0,15	+1,65
	wygląd	przezroczysty bezbarwny roztwór	przezroczysty bezbarwny roztwór	przezroczysty roztwór lekko zabarwiony
H	pH	6,54	6,45	2,65
	Δ pH		-0,09	-3,89
	mgJ/ml	0,66	1,71	40,60
	Δ J'		+1,05	+39,94
	wygląd	przezroczysty roztwór	roztwór lekko zabarwiony	brunatna zawiesina +czarny osad liczne produkty rozkładu widoczne w chromatogramie cieniowania

α , γ -dwuhydroksyizopropioloamidu kwasu jodometanosulfonowego (związek I). Wytwarzane w atmosferze azotu roztwory związków A i H o zawartości odpowiadającej 400 mg J/ml ogrzewano w ciągu 30 minut i 15 godzin w temperaturze 120°C i badano wartość pH, zawartość jodków i wygląd. Wyniki podano w tablicy 3.

Wodne roztwory α , γ -dwuhydroksyizopropioloamidu kwasu jodometanosulfonowego (związek I) o zawartości 300 mgJ/ml utrzymywano w temperaturze 37—60°C, mierząc wartość pH i zawartość jodków.

Wyniki podano w tablicy 4.

Tablica 4

	Wartości wyjściowe	24 godziny/ 37°C	63 godziny/ 100°C
Wartość pH	7,35	6,8	4,71
Δ pH		-0,55	-2,64
mgJ/ml	0,0	0,15	1,05

Z danych z tablic 3 i 4 wynikają następujące wnioski.

Wodne roztwory związku A można sterylizować na gorąco (30 minut w temperaturze 120°C lub 60 minut w temperaturze 100°C). Roztwory znanego związku H rozkładają się na gorąco, toteż nie mogą być wyjałowiane na gorąco. Związek ten (Metrizamid) stosuje się zatem jako rentgenowski środek kontrastowy w postaci liofilizatu. Zaleca się przy tym, aby nie dopuszczać do ogrzewania roztworów wodnych powyżej temperatury 60°C. Ta względna nietrwałość wpływa niekorzystnie na prowadzenie operacji z Metrizamidem oraz nie daje dlań gwarancji. Roztwory związku I są trwałe do temperatury 37°C, jednak od temperatury 60°C rozpoczynają powoli uwalniać jod.

Związki o wzorze I nie wykazują wyżej omówionych wad i dzięki swym właściwościom nadają się doskonale do stosowania w większości dziedzin jako rozpuszczalne w wodzie rentgenowskie środki kontrastowe, na przykład do radiografii naczyń krwionośnych, narządów moczowych, stawów i do przedstawiania jam wypełnionych cieczą, oraz do uwidoczniania jam ciała, jak w przykład — po dodaniu czynników podwyższających lepkość — do radiograficznych badań oskrzeli, macicy i jajowodu. Korzystną cechą w porównaniu ze znanymi środkami do radiografii naczyń krwionośnych i narządów moczowych jest ich dużo mniejsze, zmniejszone mniej więcej do połowy ciśnienie osmotyczne, dzięki czemu środki te są łatwiej znoszone przez pacjentów cierpiących na odwodnienie. Kontrastowe przedstawienie funkcjonalnie uszkodzonych nerek, stanowiących na ogół trudny problem diagnostyczny, polepsza się znacznie przy zastosowaniu środków kontrastowych o niskim ciśnieniu osmotycznym.

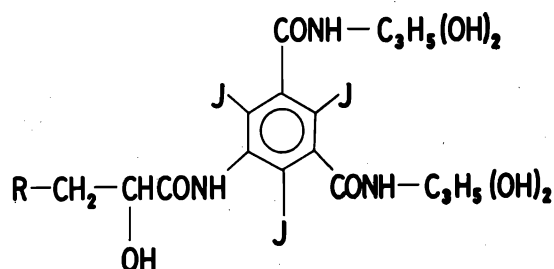
Nowe związki nadają się szczególnie do przedstawienia układu sercowo-naczyniowego oraz do mózgowej angiografii. Ze względu na swą strukturę niejonotwórczą związki te nadają się również

60—500 mg J/ml. Korzystnie stosuje się roztwory stężone. Sposób stosowania zależy od uwidocznianego organu. W radiografii naczyń krwionośnych roztwory wstrzykuje się lub infunduje do odpowiednich naczyń, zwłaszcza naczyń krwionośnych. W urografii roztwory wstrzykuje się lub infunduje dożylnie. W radiografii szpikowej i rdzeniowej roztwory wprowadza się drogą punkcji lędźwiowej lub podpotylicznej. W radiografii mózgowej wykonuje się punkcję bezpośrednio do komory mózgowej. Stosuje się następujące dawkowanie: w radiografii szpikowej około 5—15 ml, w radiografii rdzeniowej około 3—5 ml, a w radiografii mózgowej około 1—2 ml.

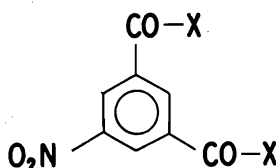
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych bis-/dwyhydroksypropyloamidów/ kwasu 5-hydroksypropionilo-

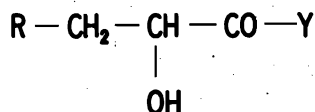
amino-2,4,6-trójjodoizoftalowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a grupa $-C_3H_5(OH)_2$ oznacza grupę 1,3-dwyhydroksypropylową albo 2,3-dwyhydroksypropylową, **znamienny tym**, że dwuhalogenek kwasu 5-amino-2,4,6-trójjodoizoftalowego o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z dwuhydroksypropylaminą i w otrzymanym produkcie acyluje aromatyczną grupę aminową przez reakcję z pochodną kwasu hydroksypropionowego o ogólnym wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, przy czym grupy hydroksylowe w tej pochodnej są zmodyfikowane drogą łatwo odwracalnego acylowania, eteryfikacji, acetalizacji lub katalizacji, a Y oznacza atom chlorowca lub rodnik alkoksylowy, po czym otrzymany produkt przeprowadza się drogą ostrożnej hydrolizy w żądany związek o wzorze 1.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3