



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57 530

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 03.II.1966 (P 112 782)

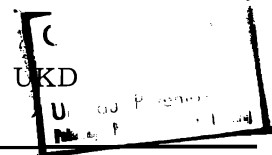
Pierwszeństwo: 01.III.1965 Szwajcaria

Opublikowano: 30.VI.1969

Kl. 12 q, 6/02

MKP C 07 c

401/54



Właściciel patentu: Bracco Industria Chimica Societa per Azioni, Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasów 3-acyloaminometylo-5-acyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowych stosowanych w rentgenologicznych środkach kontrastowych

1

Znany jest sposób wytwarzania kwasów 3-acyloaminometylo-5-acyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowych oraz ich zastosowanie, zwłaszcza odpowiednie pochodnej acetylowej, jako substancji cieniujących w rentgenowskich środkach kontrastowych do wstrzykiwania.

W rezultacie dalszego udoskonalenia tych środków kontrastowych odkryto, że ich pochodne N-alkilowe i zwłaszcza N-hydroksyalkilowe o wzorze ogólnym 1, w którym R-CO — oznacza niższą grupę acylową, a w szczególności grupę acetylową, R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru, albo niższą grupę alkilową lub korzystnie hydroksyalkilową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₂ i R₃ stanowi grupę alkilową lub hydroksyalkilową oraz przede wszystkim ich sole z nieszkodliwymi fizjologicznie zasadami organicznymi i nieorganicznymi, wykazują na ogół korzystniejsze właściwości w porównaniu ze znanymi dotychczas składnikami cieniującymi w rentgenowskich środkach kontrastowych.

Na przykład sole: sodowa i N-metyloglukamina kwasu 3-[N-acetylo-N-(β-hydroksyetylo)-amino]-metylo-5-[N-acetylo-N-(β-hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowego są lepiej tolerowane przez organizm ludzki niż odpowiednie sole kwasu 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowego.

Ponadto stwierdzono, że również dane o wydzielaniu do moczu kwasu 3-[N-acetylo-N-(β-hydroksy-

2

etylo)-amino]-metylo-5-[N-acetylo-N-(β-hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowego są nieoczekiwanie znacznie bardziej korzystne w porównaniu z kwasem 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowego. Jest to bardzo istotne, bowiem właśnie kwas 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy wyjątkowo łatwo przechodzi do moczu i pod tym względem wyraźnie przewyższa uznany środek urograficzny kwas, 3, 5-dwuacetoamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy.

W porównaniu z najlepszymi dotychczas stosowanymi związkami kwas 3-[N-acetylo-N-(β-hydroksyetylo)-amino]-metylo-5-[N-acetylo-N-(β-hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowy okazał się jeszcze lepszym środkiem urograficznym.

Poniższa tablica I zawiera zestawienie zasadniczych danych o wydzielaniu do moczu najważniejszego związku o wzorze 3 otrzymanego sposobem według wynalazku w porównaniu z trzema znanymi dotychczas związkami o zbliżonej strukturze o wzorach 4—6 uznanymi w praktyce za najlepsze.

Objaśnienia do tablicy:

- 25 Nr 1 — związek o wzorze 3 według przykł. I.
Nr 2 i 3 — związki o wzorach 4 i 5 (kwas diatri-zoesowy) Bonati i in Arzneimittelforschung 15, (1965), nr 3, str. 222—229.
30 Nr 4 — związek o wzorze 6 (patent austriacki 235 273).

Tablica I

Nr	Struktura związku	Toksyczność LD ₅₀ g/kg, mysz, przy szybkości wstrzykiwania 0,05 ml/10 sek	Wydzielanie do moczu w % dawki 200 mg/kg dożylnie po			
			30 min	70 min	110 min	180 min
1	Związek o wzorze 3	12	51	79	85	92
2	Związek o wzorze 4	10,8	50	71	77	83
3	Związek o wzorze 5	9,6	36	54	61	71
4	Związek o wzorze 6	12	35	55	61	65

Większość odpowiednich pod względem fizjologicznym soli pochodnych kwasu benzoowego o wzorze ogólnym 1 jest praktycznie biorąc rozpuszczalna w wodzie bez ograniczenia, a ich roztwory wodne mają lepkość stosunkowo małą.

Podstawowymi dziedzinami zastosowania rentgenowskich środków kontrastowych według wynalazku są urografia i ateriografia.

Współczesne rentgenowskie środki kontrastowe dla urografii i uwidocznienia naczyń krwionośnych są w znacznym stopniu nieszkodliwe fizjologicznie i szybko wydalone przez nerki. Ze względu jednak na stale rozszerzający się zakres zastosowania tych środków, jak w angiokardiografii, angiografii mózgu i w specjalnych rodzajach urografii, wymagania odnośnie ich działania stale wzrastają. Przy wprowadzeniu środka kontrastowego do organów centralnych jak serce, mózg i nerki konieczne jest stosowanie bardzo dużych jego ilości i ze znaczną szybkością, tak że kwestia tolerancji ich przez organizm ma duże praktyczne znaczenie.

Poza urografią i uwidocznieniem naczyń krwionośnych rentgenowskie środki kontrastowe według wynalazku można również stosować z dobrymi wynikami (po odpowiednim przygotowaniu tych związków) w bronchografii i histerosalpingografii. Istotnym jest, zwłaszcza w bronchografii, że nieodkształcone resztki środka kontrastowego zostają szybko usunięte z płuc na skutek resorpcji ich przez organizm, a następnie szybkiego wydzielenia przez nerki.

Grupy R₂ i R₃ we wzorze ogólnym 1 oznaczają grupy alkilowe lub hydroksyalkilowe. Szczególnie odpowiednie są grupy hydroksyalkilowe jak na przykład β-hydroksyetylowa, β-hydroksypropylowa lub β, γ-dwuhydroksypropylowa. Jako grupy alkilowe posiadają znaczenie niższe rodniki alkilowe jak na przykład grupa metylowa, etylowa i propylowa.

Sposobem według wynalazku poddaje się alkilowaniu lub hydroksyalkilowaniu kwas 3-acyloaminometylo-5-acyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy. Alkilowanie względnie hydroksyalkilowanie prowadzi się w środowisku alkalicznym.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że poddaje się reakcji z chlorkiem jodu związek o wzorze ogólnym 2, w którym R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru, grupę alkilową lub najkorzystniej, hydroksyalkilową, przy czym co najmniej jeden

z podstawników R₂ i R₃ stanowi rodnik alkilowy lub hydroksyalkilowy, ewentualnie w postaci jego 3-N-acylopochodnej lub estru przy grupie-COOH. W wyniku tej reakcji powstaje odpowiedni związek trójjodowy, który następnie poddaje się acylowaniu przy wolnych grupach aminowych za pomocą środka acylującego, zawierającego grupę R-CO-, w której R ma wyżej podane znaczenie.

Związki otrzymane wyżej wymienionymi sposobami można ewentualnie przeprowadzić w znany sposób w sole z zasadami nieorganicznymi lub organicznymi.

Jako środki alkilujące względnie hydroksyalkilujące stosuje się reaktywne estry alkilowe lub hydroksyalkilowe, albo epoksyalkan odpowiadający wybranemu estrowi hydroksyalkilu.

Jako reaktywne estry w sposobie według wynalazku wchodzi w grę estry kwasów nieorganicznych takich jak kwasy chlorowodorowe przede wszystkim kwas chlorowodorowy, bromowodorowy i jodowodorowy, kwas siarkowy i fosforowy, albo estry kwasów organicznych jak kwas metanosulfonowy, benzenosulfonowy, albo toluenosulfonowy lub kwas węglowy.

Jak wiadomo w trakcie hydroksyalkilowania reaktywnymi estrami hydroksyalkilu w środowisku alkalicznym reakcja zawsze przebiega co najmniej częściowo poprzez odpowiednie epoksyalkany, w tym przypadku według schematu, w którym X oznacza reaktywną grupę estru, zaś A oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy albo hydroksyalkilowy.

Z tego względu, w celu hydroksyalkilacji można użyć również od razu epoksyalkanu. Użycie epoksyalkanów w celu wprowadzenia grup hydroksyalkilowych nie stanowi, jak wynika z powyższego, żadnego odrębnego sposobu wytwarzania.

Jako czynnik jodujący stosuje się chlorek jodu, w danym przypadku w postaci kompleksu, jak na przykład KJCl₂. Jodowanie przeprowadza się w środowisku kwaśnym.

Jako środek acylujący stosuje się najkorzystniej bezwodniki, chlorki lub reaktywne estry niższych kwasów tłuszczowych.

Kwas 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy poddaje się reakcji z reaktywnym estrem β-hydroksyetylu lub tlenkiem ety-

lenu, po czym otrzymany kwas 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] -metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowy ewentualnie przeprowadza się w sól z nietoksyczną zasadą nieorganiczną lub w aminą.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Kwas 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] -metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowy.

W 70 ml wodnego roztworu 0,3 mola wodorotlenku potasowego rozpuszcza się 31,4 g (0,05 mola) kwasu 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowego i mieszając, wkrapla w ciągu 30 minut 14 ml (0,2 mola) etylenochlorohydryny. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 30°C w ciągu 4 godzin.

Po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej kwasem solnym, wytrąca się z niej lepki osad, znad którego następnie zlewa się wodny roztwór. Na skutek ługowania świeżą lekko zakwaszoną wodą osad staje się stopniowo krystaliczny.

Otrzymuje się z wydajnością 62% kwas 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] -metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowy o temperaturze topnienia około 120—130°C (z rozkładem), który z rozcieńczonego wodnego roztworu amoniaku można powtórnie wytrącić rozcieńczonym roztworem kwasu solnego.

Ciężar równoważnikowy:

$$\begin{array}{l} \text{wyliczono dla } C_{16}H_{19}J_3N_2O_6H_2O = 734,1 \\ \text{znaleziono} = 733,1 \end{array}$$

Mikroanaliza:

$$\begin{array}{l} \text{wyliczono } N = 3,81\%; J = 51,87\%; H_2O = 2,54\% \\ \text{znaleziono } N = 3,68\%; J = 52,49\%; H_2O = 2,74\% \end{array}$$

Związek ten tworząc sole, jest rozpuszczalny praktycznie w nieograniczonym stopniu w wodnych roztworach alkali i zasad organicznych, zwłaszcza zasad alkanoloaminowych na przykład N-metyloglukaminy, etanoloaminy, dwuetanoloaminy i propanoloaminy.

Roztwory soli powyższego związku podawane dożylnie tolerowane są wyjątkowo dobrze przez organizm. W stosunkowo najkrótszym czasie gromadzą się one w nerkach i zostają wydzielone z moczem.

Powyższy związek można również otrzymywać poddając kwas 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy, rozpuszczony w nadmiarze wodnego rozcieńczonego roztworu wodorotlenku potasowego, reakcji z nadmiarem tlenu etylenu, który wprowadza się bezpośrednio do mieszaniny reakcyjnej. W celu przeprowadzenia reakcji do końca, dalsze czynności preparatywne podejmuje się dopiero po pozostawieniu w spokoju mieszaniny reakcyjnej na co najmniej jeden dzień.

Postępując jak wyżej, lecz zastępując etylenochlorohydrynę α -chlorohydryną gliceryny, otrzymuje się kwas 3-[N-acetylo-N-(β , γ -dwuhydroksypropylo)-amino]-metylo-5-[N-acetylo-N-(β , γ -dwuhydroksypropylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowy.

Przez zastąpienie etylenochlorohydryny lub tlenu etylenu tlenkiem propylenu otrzymuje się kwas 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksypropylo)-amino]-metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksypropylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoowy.

Przykład II. Kwas 3-(N-acetylo-N-metyloamino)-metylo-5-(N-acetylo-N-metylo)-amino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy.

Do 40 ml wodnego roztworu 0,15 mola KOH wprowadza się 15,7 g (0,025 mola) kwasu 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowego. Następnie do podgrzanego do temperatury 30°C alkalicznego roztworu soli wkrapla się w ciągu 1,5 godziny 6,15 ml jodku metylu rozcieńczonego 6 ml acetonu i kontynuuje mieszanie w ciągu dalszych 3 godzin. Z kolei roztwór zakwasza się kwasem solnym, na skutek czego produkt wytrąca się. Po oddzieleniu osadu rozpuszcza się go w wodnym amoniaku, odbarwia węglem aktywowanym, podgrzewa w ciągu 30 minut do 60°C i ponownie wytrąca dodatkiem kwasu solnego.

Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 248—249°C. Wydajność wynosi 10,5 g co stanowi 61,5% wydajności teoretycznej.

Ciężar równoważnikowy:

$$\begin{array}{l} \text{wyliczono dla } C_{14}H_{15}J_3N_2O_4 = 656,0 \\ \text{znaleziono} = 661,4 \end{array}$$

Mikroanaliza:

$$\begin{array}{l} \text{wyliczono: } N = 4,27\%; J = 58,04\% \\ \text{znaleziono: } N = 4,18\%; J = 58,21\% \end{array}$$

Związek ten bardzo łatwo rozpuszcza się w wodnych roztworach alkali i zasad organicznych, jak na przykład w wodnych roztworach alkanoloamin.

Powyższy związek można również otrzymywać, jeżeli postępując w opisany sposób zamiast jodku metylu użyje się równoważną ilość siarczanu metylu.

Przykład III. Kwas 3-acetyloaminometylo-5-(N-acetylo-N-metylo)-amino-2, 4, 6-trójjodobenzoowy.

Do 30 ml wodnego roztworu 0,1 mola KOH wprowadza się 15,7 g (0,025 mola) kwasu 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoowego. Następnie w ciągu 1 godziny wkrapla się 2,32 ml (0,037 mola) jodku metylu rozcieńczonego 3 ml acetonu i kontynuuje mieszanie w ciągu 3 godzin w temperaturze 30°C. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie II.

Po dwukrotnym wytrąceniu kwasem solnym z rozcieńczonego amoniaku otrzymuje się 12 g (75% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 215—218°C.

Ciężar równoważnikowy:

$$\begin{array}{l} \text{wyliczono dla } C_{13}H_{13}J_3N_2O_4 = 642,0 \\ \text{znaleziono} = 639,0 \end{array}$$

Mikroanaliza:

$$\begin{array}{l} \text{wyliczono: } N = 4,36\%; J = 59,31\% \\ \text{znaleziono: } N = 4,20\%; J = 59,09\% \end{array}$$

Otrzymany związek tworzy sole metali alkalicznych i alkanoloamin bardzo łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Struktura tej nowej pochodnej kwasu benzoowego nie jest w pełni ustalona. Przypuszczalnie jest to kwas 3-acetyloaminometylo-5-(N-acetylo-N-metylo)-amino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy, ale nie jest wykluczone, że w rzeczywistości powstaje kwas 3-(N-acetylo-N-metylo)-aminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy.

Przykład IV. Kwas 3-acetyloaminometylo-5-(N-acetylo-N-etylo)-amino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy.

Do roztworu 15,7 g (0,025 mola) kwasu 3-acetyloaminometylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowego w 20 ml 0,5 n wodnego roztworu KOH w temperaturze 40°C w trakcie mieszania wkrapla się w ciągu 1 godziny 3,4 ml (0,037 mola) jodku etylu rozcieńczony w 4 ml acetonu. Następnie dodaje się kilka kropel środka zwilżającego i utrzymując temperaturę 40°C, kontynuuje mieszanie w ciągu 4 godzin.

Dalej postępuje się w sposób opisany szczegółowo w przykładzie II.

Po dwukrotnie powtórzonym wytrąceniu otrzymuje się z dobrą wydajnością produkt o temperaturze topnienia około 175°C (z rozkładem).

Cieźar równoważnikowy:

wyliczono dla $C_{14}H_{15}J_3N_2O_4$ = 656,0
znaleziono = 656,1

Mikroanaliza:

znaleziono: J = 58,03%
wyliczono: J = 57,93%

Otrzymany kwas tworzy sole metali alkalicznych i alkanoloamin bardzo łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Przykład V. Kwas 3-(N-acetylo-N-etyloamino)-metylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy.

a) Kwas 3-etyloaminometylo-5-aminobenzoesowy. 18 g 3-acetyloamino-5-karbetoksyaniliny w 150 ml wody i 50 ml kwasu solnego 1:1 dwuazuje się 5,75 g azotynu sodowego w temperaturze —3—0°C. Otrzymaną sól dwuazoniową przeprowadza się przez dodanie cyjanku miedziawego (otrzymanego z 41 g krystalicznego siarczynu miedzi i 32,5 g cyjanku potasu) w 3-acetyloamino-5-karbetoksybenzonitryl, który po przekrystalizowaniu z 50% etanolu topnieje w temperaturze 159—160°C.

Do roztworu 9,2 g powyższego produktu i 8 g podsiarczynu sodowego w 120 ml mieszaniny wody, lodowatego kwasu octowego i pirydyny (1:1:2) dodaje się 2 g niklu Raney'a.

Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się w ciągu 2 godzin do temperatury 45°C, filtruje, rozcieńcza wodą i poddaje ekstrakcji eterem etylowym. Po odparowaniu eteru, pozostałość przekrystalizowuje się z 50% etanolu. Otrzymuje się aldehyd 3-acetyloamino-5-karbetoksybenzoowy o temperaturze topnienia 152—153°C.

W 400 ml etanolu rozpuszcza się 23,5 g powyższego aldehydu i 4,7 g etyloaminy. Powstałą zasadę Schiffa poddaje się uwodornieniu w obecności niklu Raney'a, w wyniku czego tworzy się ester etylowy kwasu 3-etyloaminometylo-5-acetyloaminobenzoesowego, który wyodrębnia się w postaci chlorowodoru o temperaturze topnienia 219—220°C.

Kwas 3-etyloaminometylo-5-aminobenzoesowy otrzymuje się przez zmydlenie sporządzonego wyżej estru etylowego 18% kwasem solnym podczas gotowania w ciągu 4 godzin. Po odparowaniu roztworu i wysuszeniu pozostałości otrzymuje się półowdian chlorowodoru kwasu 3-etyloaminometylo-5-aminobenzoesowego ($C_{10}H_{14}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$) o temperaturze topnienia 253—258°C.

b) Kwas 3-etyloaminometylo-5-amino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy.

10,2 g półproduktu otrzymanego w punkcie a) rozpuszczonego w 100 ml wody wkrapla się do podgrzanego do temperatury 70°C roztworu 36 g chloru jodu (43%), 20 ml kwasu solnego (18%) w 600 ml wody, stosując jednocześnie mieszanie. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 20 godzin w temperaturze 70°C, po czym mieszaninę pozostawia się na noc do ostygnięcia. Następnie wytrącony produkt odsącza się na nuczyci i rozpuszcza w możliwie małej ilości gorącej wody. Po dodaniu 100 ml stężonego kwasu solnego i po mocnym oziębieniu z roztworu wykrystalizowuje kwas 3-etyloaminometylo-5-amino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy w postaci chlorowodoru, który następnie odsącza się na nuczyci i suszy. Wydajność: 65%. Temperatura topnienia wynosi 165—167°C.

Mikroanaliza dla $C_{10}H_{11}O_2H_2J_3 \cdot HCl$ = 608,43
wyliczono: Cl = 5,83%; J = 62,58%; N = 4,60%
znaleziono: Cl = 5,71%; J = 61,84%; N = 4,48%

c) Kwas 3-(N-acetylo-N-etyloamino)-metylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy.

Na łaźni wodnej ogrzewa się zawiesinę 7 g półproduktu otrzymanego w punkcie b) w 50 ml bezwodnika octowego. Podgrzewanie kontynuuje się jeszcze w ciągu 2 godzin od chwili całkowitego rozpuszczenia się, po czym pod próżnią odparowuje do sucha. Pozostałość przeprowadza się w stan zawiesiny w wodzie, odsącza na nuczyci, rozpuszcza w 20 ml 1 n NaOH i 300 ml wody, utrzymuje w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C, odbarwia węglem aktywowanym i w końcu wytrąca przez zakwaszenie roztworu.

Produkt odsącza się w nuczyci, suszy i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się z wydajnością 86%, kwas 3-(N-acetylo-N-etyloamino)-metylo-5-acetyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy o temperaturze topnienia 244—246°C. Otrzymany kwas tworzy sole metali alkalicznych i alkanoloamin bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie.

Droga syntezy świadczy jednocześnie o strukturze otrzymanego produktu. W pośredni sposób potwierdza ona również przyjętą strukturę produktu izomerycznego opisanego w przykładzie IV, który ma temperaturę topnienia około 175°C, tj. prawie o 70°C niżej od produktu otrzymanego w przykładzie V. Identyfikacja produktów z przykładów IV

i V należy wykluczyć, w związku z czym jako jedynie możliwa struktura produktu z przykładu IV pozostaje struktura przyjęta jako prawdopodobna ze względów teoretycznych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku stosuje się do wytwarzania środków kontrastowych, których pozostałe składniki dobiera się zależnie od przeznaczenia preparatu.

Poniższe przykłady dotyczą możliwości zastosowania związku otrzymanego sposobem według wynalazku.

Przykład VI. Receptura odpowiedniego dla celów urograficznych roztworu soli N-metyloglukaminowej kwasu 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] - metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoesowego, który zawiera około 300 mg sodu związanego w 1 ml roztworu.

1. Wodnian kwasu 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] - metylo-5-[N-acetylo - N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoesowego	54,8 g
2. N-metyloglukamina	12,87 g
3. Wodorotlenek sodowy	0,4 g
4. Sól dwusodowa kwasu etylenodwu-aminoczerooctowego	0,04 g
5. Woda dwukrotnie destylowana do	100 ml

Składnik 4 rozpuszcza się w niewielkiej ilości wody, do tego wprowadza się składnik 1, który następnie przy pomocy składnika 2 przeprowadza się w sól i w tej postaci dodaje do roztworu. Przez dodanie składnika 3 nastawia się pH roztworu na wartość $7,1 \pm 0,2$, po czym roztwór uzupełnia się wodą (5) do 100 ml, dokładnie filtruje i poddaje sterylizacji.

Przykład VII. Środek kontrastowy do angiografii i angiokardiografii, o zawartości około 360 mg jodu związanego w 1 ml roztworu.

1. Wodnian kwasu 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] - metylo-5-[N-acetylo - N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoesowego	70,2 g
2. N-metyloglukamina	16,32 g
3. Wodorotlenek sodowy	0,5 g
4. Sól dwusodowa kwasu etylenodwu-aminoczerooctowego	0,04 g
5. Woda dwukrotnie destylowana do	100 ml

Postępując w sposób opisany w przykładzie VI z powyższych składników sporządza się klarowny, sterylny roztwór o wartości pH = $7,1 \pm 0,2$.

Przykład VIII. Koloidalna suspensja do bronchografii i histerosalpinigrafii.

1. Wodnian kwasu 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] - metylo-5-[N-acetylo - N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoesowego	446 g
2. N-metyloglukamina	118,6 g
3. Sól sodowa karboksymetylocelulozy o wysokiej lepkości	23,5 g

4 p-Hydroksybenzoesan etylu	0,7 g
5. p-Hydroksybenzoesan propylu	0,3 g
6. N'-Bromocetylan amidu kwasu nikotynowego	1,0 g
7. Etanol 96%	28,0 g
8. Woda dwukrotnie destylowana do	1000 ml

Estry kwasu p-hydroksybenzoesowego (4 + 5) rozpuszcza się w alkoholu. Roztworem tym zwilża się sól sodową karboksymetylocelulozy (3), którą następnie miesza się z 500 ml wody i podgrzewając do temperatury 65°C miesza aż do uzyskania jednolitego żelu (roztwór A).

Do 240 ml wody o temperaturze 65°C wprowadza się składnik 1 i przy pomocy składnika 2 przeprowadza do roztworu. Otrzymany roztwór dokładnie filtruje się. Jego pH wynosi $7,2-7,7$ (roztwór B).

Składnik 6 rozpuszcza się na gorąco w 5,5 ml wody (roztwór C).

Roztwory A, B, C miesza się ze sobą, dopełnia wodą do 1000 ml, przepuszcza przez młyn koloidalny, rozlewa do butelek i następnie sterylizuje w ciągu 30 minut w strumieniu pary wodnej w temperaturze około 105°C .

W celu uwidocznienia jam ciała jak na przykład w bronchografii lub salpingografii można wykorzystać również znacznie bardziej stężone roztwory soli sodowej lub N-metyloglukaminowej kwasu 3-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino] - metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoesowego o zawartości znacznie ponad 100% wagowo w stosunku do objętości. W tych przypadkach można ewentualnie zrezygnować ze stosowania specjalnych dodatków podwyższających lepkość roztworów, ponieważ w miarę wzrostu stężenia lepkość roztworów jest coraz większa.

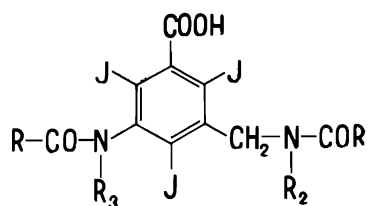
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasów 3-acyloaminometylo-5-acyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowych, stosowanych w rentgenologicznych środkach kontrastowych o wzorze ogólnym 1, w którym R-CO-oznacza niższą grupę acylową, związując grupę acetylową, R₂ i R₃ oznaczają atom wodoru albo niższą grupę alkilową lub korzystniej hydroksyalkilową, przy czym co najmniej jeden z podstawników R₂ i R₃ stanowi grupę alkilową lub hydroksyalkilową, **znamienny tym**, że kwas 3-acyloaminometylo-5-acyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy poddaje się alkilowaniu względnie hydroksyalkilowaniu w środowisku aklalicznym, po czym otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól z nie toksyczną zasadą nieorganiczną lub organiczną.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środki alkilujące względnie hydroksyalkilujące stosuje się reaktywne estry alkilowe lub hydroksyalkilowe albo odpowiadające im epoksyalkany.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że kwas 3-acyloaminometylo-5-acyloamino-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy poddaje się reakcji z reaktywnym estrem β -hydroksyetylu lub tlenkiem etylenu, po czym otrzymany kwas 3-[N-

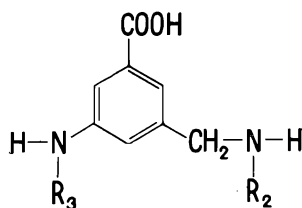
-acetylo - N-(β -hydroksyetylo)-amino]-metylo-5-[N-acetylo-N-(β -hydroksyetylo)-amino]-2, 4, 6-trójjodobenzoesowy ewentualnie przeprowadza się w sól z nietoksyczną zasadą nieorganiczną lub z aminą.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru albo niższą grupę alkilową lub korzystnie hydroksyalkilową,

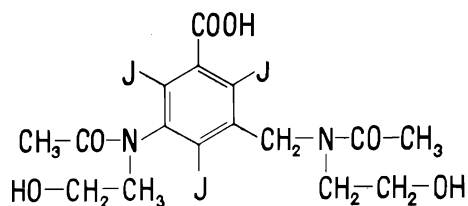
przy czym co najmniej jeden z podstawników R_2 i R_3 stanowi grupę alkilową lub hydroksyalkilową ewentualnie w postaci jego estru przy grupie -COOH lub 3-N-acylo pochodnej poddaje się reakcji z chlorkiem jodu, a następnie otrzymany związek trójjodowy poddaje się acylowaniu przy wolnych grupach aminowych za pomocą środka acylującego, zawierającego grupę R-CO-, w której R ma znaczenie podane w zastrz. 1.



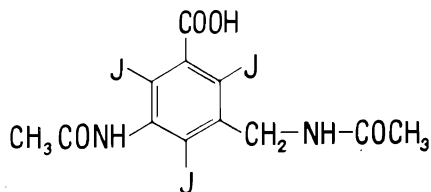
Wzór 1



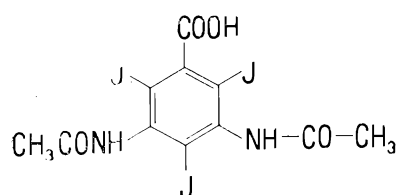
Wzór 2



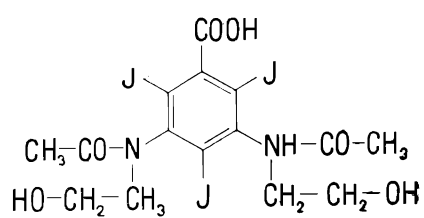
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6

