



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1116975** **A**

3 (51) A 61 K 49/00; C 07 C 103/29

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 2953752/28-13
(22) 08.08.80
(31) 25027 A/79
(32) 09.08.79
(33) Италия
(46) 30.09.84. Бюл. № 36
(72) Пр.Др.Эрнст Фельдер (Швейцария)
и Пр.Др.Давид Питре (Италия)
(71) Бракко Индустрия Кимика С.п.А
(Италия)
(53) 616-073.75(088.8)
(56) 1. Felder et al. Farmaco. Ed. Sc.32,
1977, 835-844 (прототип).

(54)(57) РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО на основе производных бис-[N-{3,5-бис-(оксиалкиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-(α -оксиацил)-амино]-алканов, отличающееся тем, что, с целью улучшения изображений полостей, содержащих спинномозговую жидкость, оно в качестве производных веществ содержит 1,3-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан или 1,5-бис-[N-{3,5-бис-(1,3-диоксиизопротил-

аминокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-3-оксапентан, или 1,6-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексадекан и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %:

1,3-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан
или 1,5-бис-[N-{3,5-бис-(1,3-диоксиизопротиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-3-оксапентан, или
1,6-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексадекан
Вода

15-70
Остальное

(19) **SU** (11) **1116975** **A**

Изобретение относится к медицине и касается рентгеноконтрастного средства, которое может быть применено в нейрорадиологии при вентрикулографии, цистернографии и миелографии.

Известно рентгеноконтрастное средство на основе производных бис-[N-{3,5-бис-(оксиалкиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-(α -оксиацил)-амино]-алканов [1].

Однако такое соединение не обеспечивает достаточной контрастности полостей, содержащих спинномозговую жидкость.

Цель изобретения - улучшение изображений полостей, содержащих спинномозговую жидкость.

Указанная цель достигается тем, что рентгеноконтрастное средство на основе производных бис-[N-{3,5-бис-(оксиалкиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-(α -оксиацил)-амино] алканов содержит в качестве производных названных веществ 1,3-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]пропан или 1,5-бис-[N-{3,5-бис-(1,3-диоксиизопрпиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-3-оксапентан, или 1,6-бис-[N-{3,5-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексадекан и воду при следующем соотношении компонентов, мас. %: 1,3-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан или 1,5-бис-[N-{3,5-бис-(1,3-диоксиизопрпиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-3-оксапентан, или 1,6-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексадекан 15-70; вода остальное.

Предлагаемое рентгеноконтрастное средство применяют для изображения пространств, содержащих спинномозговую жидкость. Пространства, содержащие спинномозговую жидкость, представляют собой полости, которые содержат спинномозговую жидкость (жидкость головного и спинного мозга). Эти пространства состоят из различных полостей, которые связаны с центральной нервной системой. Они охватывают, например, желудочек мозга, субокципитальное и субарахноидальное

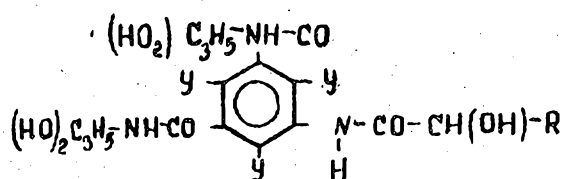
пространства вокруг головного мозга, а также и спинномозговой канал. Радиографическое изображение этих полостей обычно подразделяют на три главные группы: вентрикулографию, субокципитальную и миелографию. Миелографией называется радиологическое исследование спинномозгового субарахноидального пространства. Совместимость контрастных средств, которые вводятся в эти полости, в противоположность внутривенному введению, значительно уменьшена. Чувствительность повышается с приближением к головному мозгу. Но различные области находятся все же в коммуникации между собой, благодаря чему может осуществляться переход из одной области в соседнюю, возможно более чувствительную область. Главной целью рентгенологического исследования является получение изображения пространственно затрудненных процессов, например, в спинномозговом канале, выяснение нарушений функций вследствие недостающих или нарушенных коммуникаций. Важным, но особенно тяжелым и затруднительным для пациентов является исследование системы полостей головного мозга.

Требования к физико-химическим свойствам контрастных средств, таким как подходящей вязкости, способствующей легкому проведению исследования, а также предотвращению преждевременного вытекания контрастного вещества из контрастируемых полостей тела и правильной осмотичности для значительного устранения осмотических процессов, являются особенно важными. С другой стороны, контрастные средства не должны слишком долго оставаться в спинномозговом канале, как, например, применявшиеся водонерастворимые медленно входящие в метаболизм йодированные масла. Требования к совместимости рентгеноконтрастного средства в нейрорадиологии особенно высоки. Дело в том, что количество контрастного средства по отношению к количеству спинномозговой жидкости в исследуемой полости велико.

Предлагаемые соединения удовлетворяют поставленным требованиям в оптимальной мере. Они являются настолько вязкими, что остаются достаточно долго в исследуемой полости тела и этим способствуют рентгенологическому ис-

следованию. С другой стороны, благодаря хорошей водорастворимости и смесиваемости со спинномозговой жидкостью они надолго пребывают на месте введения инъекции. Благодаря химической стойкости соединения не входят в метаболизм, а в основном выделяются почками без изменений. Как неионные контрастные средства с приспособленным осмотическим давлением их растворов с уменьшенной электрической проводимостью они имеют уменьшенное влияние на нервную систему. Поэтому применение этих средств менее болезненно.

Способ получения применяемых в качестве дающих тень компонентов в рентгеноконтрастных препаратах бис-N-{3,5-бис-(оксиалкиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-(α -оксиамино)-алканов заключается в том, что бис-(диоксипропиламид) 5- α -оксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты общей формулы



подвергают алкилированию на ароматическом атоме азота в щелочной среде взаимодействием с алкилирующими средствами общей формулы

X-алкилен-X

где X - атом галогена - йод, бром или хлор, или сульфатный, или сульфонатный радикал ($-\text{OSO}_2-\text{OR}_1$, или $-\text{OSO}_2$ -алкил, или $-\text{OSO}_2$ -арил).

Пример 1. Растворы для инъекции, содержащие 1,3-бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан (соединение А).

Состав 20 мл раствора, г	Содержание инъекционных растворов, мг/мл		
	200	300	350
Соединение, А, г	8,23	12,34	14,40
Бидистиллированная вода до объема, мл	20	20	20
Плотность при 37°C	1,20	1,32	1,37
Вязкость при 37°C, сП	2,5	7,4	47,8

Контрастное вещество растворяют в бидистиллированной воде. Если необходимо, значение pH раствора доводят до 7 путем прибавления 1 н. соляной кислоты. Объем доводят до 20 мл. Раствор фильтруют с применением мембраны диаметром 0,45 мкм. Фильтрат вливают в ампулы и стерилизуют в течение 30 мин при 120°C.

Пример 2. Раствор инфузии, содержащий:

Соединение А (см. пример 1), г	205,72
Бидистиллированная вода до объема, мл	500
Контрастное средство растворяют в воде, доливают до 500 мл, фильтруют, разливают в атмосфере азота в 2 бутылки инфузии и стерилизуют.	

Содержание йода 200 мг/мл; вязкость при 20°C 4,1 Ст.

Пример 3. Раствор инъекции, содержащий:

1,5-Бис-[N-{3,5-бис-(1,3-диоксиизопропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-3-оксапентан, г	60,13
Бидистиллированная вода до объема, мл	100

Давшее тень соединение растворяют в бидистиллированной воде, доливают до указанного общего объема, фильтруют, заливают в ампулы и стерилизуют в течение 30 мин при 120°C.

Пример 4. Раствор инъекции, содержащий

1,6-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексакан, г	15
Бидистиллированная вода до объема, мл	100

Получают согласно примеру 2; содержание йода 65 мг/мл.

Пример 5. Раствор инъекции, содержащий:

1,6-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексакан, г	70
--	----

Бидистиллированная вода до объема, мл 100
Получают согласно примеру 2; содержание йода 300 мг/мл.

Пример 6. Раствор инфузии, содержащий:

1,3-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан, г 20,6

Бидистиллированная вода до объема, мл 100
Получают согласно примеру 2; содержание йода 100 мг/мл.

Пример 7. Раствор инфузии, содержащий:

1,3-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан, г 70

Бидистиллированная вода до объема, мл 100
Получают согласно примеру 3; содержание йода 340 мг/мл.

Пример 8. Раствор инфузии, содержащий:

1,3-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан, г 14,4

Бидистиллированная вода до объема, мл 100
Получают согласно примеру 2; содержание йода 70 мг/мл.

Получение дающих тень компонентов. Способ 1.

1,3-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диоксипропиламинокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N-оксиацетиламино]-пропан формулы

$(\text{HO})_2\text{C}_3\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{OCH}_2-\text{CHON}-\text{CH}_2-$,
где R=-H;

алкилен= $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

52,3 г натриевой соли бис-(2,3-диоксипропиламида) 5-оксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты (0,067 моль) растворяют в 150 мл диметилсульфоксида при 45°C, смешивают при комнатной температуре с 6,75 г 1,3-дибромпропана (0,034 моль) и перемешивают несколько часов до окончания взаимодействия. Реакционный раствор испаряют в вакууме. Маслянистый остаток смешивают с 300 мл метилена-55 хлорида. Отстоявшийся осадок отфильт-

ровывают, снова промывают абсолютным спиртом (этанолом), растворяют в 250 мл воды и обессоливают с помощью ионообменной смолы, затем путем перколяции снова очищают через колонку, наполненную адсорбционной смолой (смесь стирольных полимеризатов). Элюат испаряют. Маслянистый остаток кристаллизуют при обработке кипящим этанолом.

Получают 37,2 г целевого соединения, что составляет 71,2% от теоретического. Т.пл. 234-236°C при разложении. Тонкослойная хроматография: Rf=0,27. Элюирующая смесь 2-бутанон/ACOH/H₂O=15:3:5.

Найдено, %: J 48,26.

$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{I}_6\text{N}_6\text{O}_{16}$

Вычислено, %: J 48,61.

20 Соединение очень легко растворимо в воде (100%/г/об. при 25°C), ограничено растворимо в метаноле (3,3%), мало растворимо в этаноле и хлороформе.

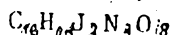
25 Применяемый в качестве промежуточного продукта бис-(2,3-диоксипропиламид) 5-оксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты получают по известному методу следующим образом.

30 24,4 г дихлорида 5-ацетоксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты (0,035 моль) растворяют в 60 мл диметилсульфоксида, при перемешивании добавляют к раствору 15,9 г

35 2,3-диоксипропиламина (-1-амино-2,3-диоксипропан 0,175 моль) в 100 мл диметилацетамида. Получают маслянистый бис-(2,3-диоксипропиламид) 5-ацетоксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты. Это соединение вносят в 250 мл воды и при 40°C осторожно обрабатывают 1н. NaOH до полного гидролиза ацетоксигрупп.

45 Полученный раствор обессоливают путем перколяции через колонки, наполненные катионообменной смолой (амберлит[®] 1R 120) и анионообменной смолой (амберлит[®] 1R 45). Элюат испаряют. Через некоторое время наступает кристаллизация. В результате перекристаллизации из небольшого количества воды получают в чистом виде 19,4 г бис-(2,3-диоксипропиламида) 5-оксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты. Т.пл. 290°C. Тонкослойная хроматография: Rf=0,24; элюирующая смесь этилацетат/этанол/аммиак 25%-ный-15:7:6.

Найдено, %: С 25,01; J 49,75.

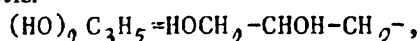


Вычислено, %: С 25,18; J 49,89.

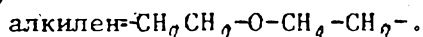
В результате взаимодействия бис-(2,3-диоксипропиламида) 5-оксиацетил-5-амино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты с эквивалентным количеством гидроксида натрия получают натриевое соединение, $AO-N-CO-CH_2OH/Na^+$ (+), которое может быть выделено при испарении 10 досуха.

Способ 2.

1,5-Бис-[N-{3,5-бис-(1,3-диокси-изопропиламинокарбонил)-2,4,6-трийод-фенил}-N-оксиацетиламино]-3-оксапен- 15 тан формулы

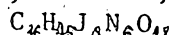


где R=-H;



117,6 г натриевой соли бис-(2,3-диоксипропиламида) 5-оксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты, полученной согласно примеру 1, в 200 мл диметилсульфоксида подвергают взаимодействию с 24,5 г 1,5-дийод-3- 25 оксапентана. После обработки получают 82,0 г целевого соединения, что составляет 68% от теоретического. Т.пл. > 200°C при разложении. Тонкослойная хроматография: $R_f=0,15$. Элюирующая смесь $CHCl_3/MeOH=1:1$. 30

Найдено, %: J 47,48.

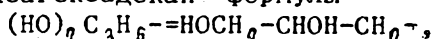


Вычислено, %: J 47,70.

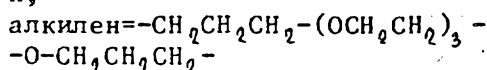
Это соединение очень легко раство- 35 римо в холодной воде, растворимо в кипящем метаноле и мало растворимо в холодном метаноле и этаноле.

Способ 3.

1,6-Бис-[N-{3,5-бис-(2,3-диокси-пропиламинокарбонил)-2,4,6-трийод-фенил}-N-оксиацетиламино]-4,7,10,13-тетраоксагексадекан формулы 40



где R=-H;

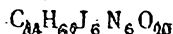


39,25 г натриевой соли бис-(2,3-диоксипропиламида) 5-оксиацетиламино-2,4,6-трийодизофталевой кислоты 50 (0,05 моль) в 60 г диметилсульфокси-

да при комнатной температуре подвер- гают взаимодействию с 12,16 г 1,16-дийод-4,7,10,13-тетраоксагексадекана (0,025 моль) при перемешивании до образования теоретического количества натрийиодида.

Получают 35 г целевого соединения, что составляет 79% от теоретического. Т.пл. 176-180°C. Тонкослойная хроматография: $R_f=0,18$. Элюирующая смесь хлороформ/метанол 1:1.

Найдено, %: J 43,65.



Вычислено, %: J 43,35.

Это соединение очень легко раство- римо в воде ($\geq 100\%/г/об.$ при 20°C), легко растворимо в метаноле (12%/г/об.), мало растворимо в этаноле и очень мало растворимо в хлоро- форме.

Благодаря своей чрезвычайно хоро- шей совместимости, оптимальной осмо- тичности и необходимой вязкости пред- лагаемое соединение превосходит все известные рентгеноконтрастные сред- ства для полостей мозга, что позволя- ет обеспечить улучшение изображений полостей, содержащих спинномозговую жидкость.

Новые бис-[N-{3,5-бис-(оксиалкил-аминокарбонил)-2,4,6-трийодфенил}-N]- α -оксиацил-(амино)-алканы преимуще- ственно применяют в виде их водных растворов.

В зависимости от назначения приме- няют ~15-70%-ные растворы (100%-ные ~100 г контрастного средства/100 мл раствора) с содержанием ~60 - 350 мгJ/мл. Предпочитают концентриро- ванные растворы. Вид их применения зависит от изображаемого сосуда. Для миелографии и радикулографии растворы применяют после спинномоз- говой или субокципитальной пункции. При вентрикулографии желудочки мозга непосредственно пунктируют.

Дозировка, мл:

Миелография	~5-15
Радикулография	~3-5
Вентрикулография	~1-2.