

(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)

187 785 B

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(21) (2770/82) (22) A bejelentés napja: 82. 08. 27.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) FR

(32) 81. 08. 28.

(31) (8116476)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:

C 07 K 5/02;
A 61 K 49/04

(41) (42) Közzététel napja: 83. 09. 28.

(45) A leírás megjelent: 88. 12. 20.

Feltaláló(k): (72)

Hardouin Michel Jean-Charles, vegyészmérnök, Bonnemain Bruno, gyógyszerész,
Dimo Ioana, vegyészmérnök, Lautrou Jean, gyógyszerész, Aulnay-Sous-Bois, FR

Szabadalmas: (73)

Guerbet S. A., Aulnay-Sous-Bois, FR

(54)

ELJÁRÁS BRÓM-JÓD-BENZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

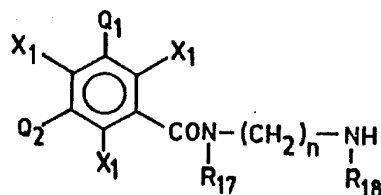
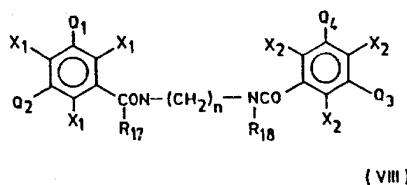
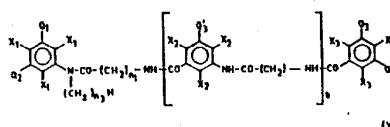
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (V) általános képletű vegyületek előállítására. E vegyületek röntgen-kontrasztanyagokként alkalmazhatók. E vegyületekben a betűjelek általános jelentése a következő:

Az (V) képletben: X₁, X₂ és X₃ jelentése bróm- vagy jódatom, és ezek közül legalább az egyik különbözik a másik kettőtől; Q₁ jelentése általában karboxilcsoport vagy helyettesített karbamoilcsoport; Q₂ jelentése hidrogénatom, hidroximetil-, helyettesített karbamoil- vagy helyettesített aminocsoport, Q₃ és Q₃' jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, helyettesített karbamoil- vagy helyettesített aminocsoport, Q₄ jelentése adott esetben helyettesített amino-, helyettesített karbamoil-, ciánocsoport vagy hidrogénatom, n₁ jelentése 1–3; n₃ jelentése 0 vagy 1; és b jelentése 0 vagy 1.

Az (V) általános képletű vegyületet a megfelelő amin- és megfelelő savklorid-komponens kondenzációjával állítják elő.

A találmány szerinti vegyületek toleranciája nagyobb, mint az analog polijód-származékoké, kontrasztképességük pedig azonos nagyságrendű.



A találmány tárgya eljárás új bróm-jód-benzol-származékok előállítására. E vegyületek röntgenkontrasztanyagokként használhatók.

Röntgenkontrasztanyagok minőségében hosszú ideje használnak olyan jód-benzol-származékokat, melyek benzolgyűrűjükön több jódatomot – általában egy benzolgyűrűn három jódatomot – és egyéb helyettesítőket tartalmaznak. Ezek az „egyéb helyettesítők” farmakológiai szempontból alkalmas csoportok, melyek lehetővé teszik e vegyületek adagolását embereknek és állatoknak egyaránt. Az ilyen helyettesítők általában arra szolgálnak, hogy a vegyületeknek vízben való oldhatósága kielégítő legyen, s így vizes oldatban legyenek adagolhatók.

Mindaddig bonyolult megközelítési módokat javasoltak azon célra, hogy a röntgenkontrasztanyagokként felhasználásra kerülő jód-benzol-származékok toleranciáját (tűrhetőségét) megnöveljék.

Egy ilyen megközelítési módot jelent olyan szerkezetű molekulák szintézise, melyek két vagy három trijód-benzol szerkezeti egységet tartalmaznak (lásd például a 3 290 366 számú egyesült államokbeli és a 1 346 795 számú nagy-britanniai szabadalmi leírást).

Egy második megközelítési mód abban áll, hogy a jódatomoktól eltérő helyettesítőket választanak a tolerancia növelése céljából. Közlelebbről, ez a megközelítési mód nemionos szerkezetű anyagokat alkalmaz, tehát olyan vegyületeket, melyek molekulájában nincsenek ionizáló helyettesítők, például karboxilcsoportok (lásd például a 2 031 724 számú német szövetségi köztársaságbeli és a 2 253 509 számú francia szabadalmi leírásokat).

Egy harmadik megközelítési mód olyan, aszimmetrikus polijód-vegyületek szintézisében áll, melyek molekulájában két vagy három benzolgyűrű van, de csak egyetlen ionizáló csoport (lásd például a 4 014 986 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

Célul tűztük ki, hogy a jód-benzol-származékok toleranciájának növelését az eddig alkalmazott módszerektől alapvetően eltérő módon oldjuk meg.

Megállapítottuk, hogy a várákoszással ellentétben, ha ismert jód-benzol-vegyületekben a benzolgyűrűhöz kapcsolódó jódatomok egy részét brómatomokkal helyettesítjük, akkor nemcsak az így keletkező vegyületek toleranciája javul, hanem a keletkező vegyületek opacitása (kontrasztképessége) is azonos nagyságrendű marad.

Ez utóbbi tény különösen meglepő, mert azt kellene várnunk, hogy a jódatomoknak brómatomokkal való helyettesítése a kontrasztképesség lényeges csökkenéséhez vezet. Valóban ismeretes, hogy egy atomnak röntgensugarakkal szemben mutatott kontrasztképessége lényegében arányos atomszámának harmadik hatványával (J. Duheix és munkatársai: Traité de Radiodiagnostic, 1. Kötet: L'image radiologique; Masson et Cie kiadása, 1969). A bróm atomszáma 35, a jódé pedig 53. A brómtól származó kontrasztképességnek tehát háromszor vagy négyszer kevesebbnek kell lennie. Így azt várhatnánk, hogy a jódatomok egy részének brómatomokkal való kicserélése a kontrasztképesség olyan mérvű csökkenéséhez vezet, hogy az adott vegyület gyakorlatilag röntgenkontrasztanyagként már nem használható. Ezzel szemben, a jódatomok egy részének brómatomokkal való helyettesítésével elérhető olyan kontrasztképesség, mely

azonos a megfelelő polijód-származékok kontrasztképességével. Ez egyébként lényegesen gazdaságosabb is, mivel jelenleg a bróm olcsóbb, mint a jód.

Találmányunk olyan vegyületeket ismeret, melyek molekulája bróm-jód-benzol szerkezetű. E vegyületek alkalmasak röntgenkontrasztanyagokként való felhasználásra, és toleranciájuk nagyobb, mint a röntgenkontrasztként alkalmas, analóg polijód-származékoké, kontrasztképességük pedig ezen polijód-származékokkal azonos nagyságrendű.

E vegyületekben a benzolgyűrűhöz kapcsolódó brómatomok száma célszerűen a gyűrűhöz kapcsolódó jódatomok számának felétől a kétszereséig terjed. A brómatomok száma előnyösen azonos a jódatomok számával. Ebben az esetben e vegyületek molekulájában két benzolgyűrű is lehet, melyek egyike trijód-fenil-, a másik pedig tribrom-fenil-csoport.

A találmány tárgyát képező vegyületek a (II) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartoznak – e képletben

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 és X_6 jelentése jódatom vagy brómatom, azon megkötéssel, hogy jódatom és brómatom egyidejűleg vannak jelen;

$Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2$ és P jelentése pedig farmakológiai szempontból alkalmas csoport;

továbbá a (III) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ és X_9 jelentése jódatom vagy brómatom, azon megkötéssel, hogy jódatom és brómatom egyidejűleg vannak jelen;

$Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, P_1$ és P_2 jelentése pedig farmakológiai szempontból alkalmas csoport.

A (II) általános képletű vegyületeknek különösen előnyös osztályát képviselik a (II₁) általános képletű vegyületek – e képletben

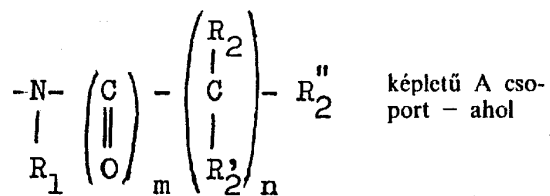
$Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2$ és P farmakológiai szempontból alkalmas csoportot jelentenek.

A Q, Y, Z és P jelentésére példaként szolgálnak az alábbi csoportok, melyeknek egy része a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek előnyös helyettesítőit képezi.

1. Q típusú csoportok

a) hidrogénatom,

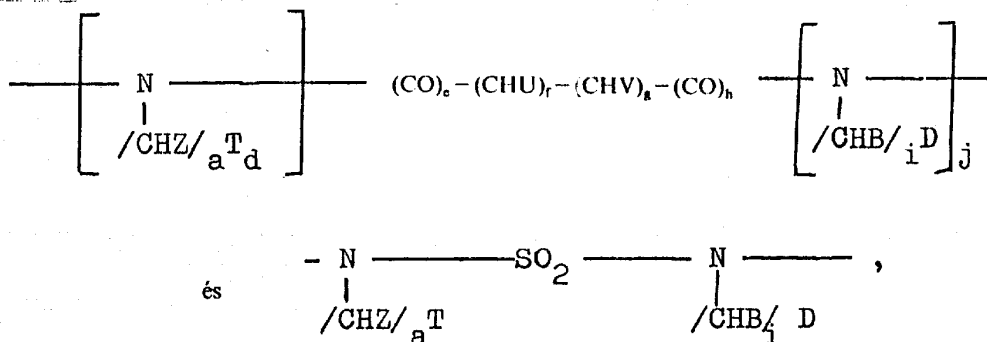
b) hidrofil aminocsoportok, így például az alábbi



m értéke 0, 1 vagy 2, és

n értéke 0-tól 6-ig terjedő egész szám;

R_1, R_2, R_2' és R_2'' jelentése pedig $-(CH_2)_nT$ összetételű csoport, melyben $a=0-5$; $Z=H$ vagy OH ;
 $T=H, OH$ vagy $COOH$;



melyekben d, e, h, j=0, 1, vagy 2; a, f, g, i=0-6; Z, U, B, V=H, OH, Br, (CH₂)_nCOOH, ahol n=0-3; és T, D=H vagy OH.

A hidban résztvehetnek olyan csoportok is, mint —O—, —S—, továbbá az 1-6. képletű gyűrűs csoportok.

Három vegyértékű P csoportok lehetnek például a következők:

—CO(CH₂)_k—N[(CH₂)_kCO—]₂, melyben k=0-4.

A találmány szerinti vegyületeket ábrázolja az (V) általános képlet — e képletben

X₁, X₂ és X₃ jelentése bróm- vagy jódatom, és ezek közül legalább az egyik különbözik a másik kettőtől;

Q₁ jelentése karboxilcsoport vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy karboxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal egy vagy kétszeresen helyettesített karbamoilcsoport,

Q₂ jelentése hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal egy vagy kétszeresen helyettesített karbamoilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-metil-csoport, 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal és 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített aminocsoport,

Q₃ és Q_{3'} jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)- vagy (2-5 szénatomos alkanoil)-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal egyszerűen helyettesített karbamoilcsoport, 2-5 szénatomos alkanoil- és 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített aminocsoport,

Q₄ jelentése hidrogénatom, cianocsoport, adott esetben 1-4 szénatomos alkil- és 2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal vagy 1-4 szénatomos alkil és (1-4 szénatomos alkoxi)-(2-5 szénatomos alkanoil)-csoporttal vagy 2-5 szénatomos alkanoil- vagy (1-4 szénatomos alkoxi)-(2-5 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített aminocsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal egyszerűen helyettesített karbamoilcsoport,

n₁ jelentése 1-től 3-ig terjedő egész szám;

n₃ jelentése 0, 1 és

b jelentése 0 vagy 1.

A találmány vonatkozik továbbá az (V) általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból alkalmas savaddíciós sóinak előállítására is.

E találmányi bejelentésünkben a „rövid szénláncú” kifejezés 1-4 szénatomot tartalmazó csoportokra vonatkozik.

Az (V) képletű vegyületek előállítására felhasználható a 4 014 986 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárás. Ennek értelmében egy (VI) általános képletű amint kondenzálunk egy (VII) általános képletű savkloriddal, poláris oldószerben, 20-60 °C hőmérsékleten, savmegkötőszert jelenlétében.

Nagyobb általánosságban a találmány szerinti vegyületek a polijód-analógok előállítására alkalmas módszerekkel hozhatók létre. E célra típusosan alkalmas reakciók például: a halogénezés, alkilezés, acilezés (savklorid kondenzálása egy aminnal vagy egy alkohollal), sóképző reakciók. Mindezen reakciókat részletesen leírták a polijód-analógok előállítására vonatkozóan.

Így például a (VIII) általános képletű vegyületek — e képletben

X₁ jelentése brómatom és X₂ jelentése jódatom, vagy X₁ jelentése jódatom és X₂ jelentése brómatom;

Q₁ és Q₄ jelentése egymással függetlenül aminocsoport vagy —N(R₂₀)—COR₁₉ csoport, melyben R₁₉ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal helyettesített, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxilcsoporttal helyettesített alkilcsoport, és R₂₀ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú hidroxil-alkil-csoport;

Q₂ és Q₃ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-metil-csoport, —CONR₅R₆ csoport — melyben R₅ és R₆ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal helyettesített, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkanoil-oxi-csoporttal helyettesített rövid szénláncú alkilcsoport — aminocsoport vagy —N(R₈)—COR₇ csoport, melyben R₇ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, egy vagy több hidroxilcsoporttal helyettesített, rövid szénláncú alkilcsoport vagy rövid szénláncú alkoxilcsoporttal helyettesített, rövid szénláncú alkilcsoport, és R₈ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú hidroxil-alkil-csoport;

R₁₇ és R₁₈ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú hidroxilalkil-csoport; és

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám —

úgy állíthatók elő, hogy egy (IX) általános képletű amint egy (X) általános képletű savkloriddal kondenzálunk, és ezt követően adott esetben acilezési reakciót végzünk.

E reakció a 2 313 018 számú francia szabadalmi leírásban közölt feltételek mellett hajtható végre.

Hasonlóképpen, a (XI) általános képletű vegyületek - e képletben

X_1 jelentése brómatom és X_2 jelentése jódatom, vagy

X_1 jelentése jódatom és X_2 jelentése brómatom;

Q_1 jelentése karboxilcsoport;

Q_2 jelentése hidrogénatom, hidroximetil-csoport,

—CONR₅R₆ csoport, - melyben R₅ és R₆ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, rövid

szénláncú alkilcsoport, egy vagy több hidroxil-

csoporttal helyettesített, rövid szénláncú alkil-

csoport, rövid szénláncú alkanol-oxicsoporttal

helyettesített, rövid szénláncú alkilcsoport -

aminocsoport vagy —N(R₈)—COR₇ csoport,

melyben R₇ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport,

rövid szénláncú hidroxil-alkil- vagy rövid

szénláncú alcoxicsoporttal helyettesített, rövid

szénláncú alkilcsoport, és R₈ jelentése hidrogén-

atom, rövid szénláncú alkil- vagy rövid szénláncú

hidroxil-alkil-csoport;

Q_3 jelentése —N(R₁₂)—COR₁₁ csoport, melyben

R₁₁ jelentése ugyanaz, mint amit fentebb R₇ jel-

entésére vonatkozóan meghatároztunk, és R₁₂

jelentése ugyanaz, mint amit fentebb R₈ jel-

entésére vonatkozóan meghatároztunk;

R₂₁ jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkil-

vagy rövid szénláncú hidroxil-alkil-csoport; és

n értéke 1-től 5-ig terjedő egész szám -

és ezek gyógyászati szempontból alkalmas savaddí-

ciós sói úgy állíthatók elő, hogy egy (XII) általános

képletű amint egy (XIII) általános képletű dikarbonsav-

dikloriddal kondenzálunk, és ezt követően acile-

zést és/vagy sóképző reakciót hajtható végre.

E reakciók műveleti feltételei ugyanazok, mint

amelyeket a 2 347 339 számú francia szabadalmi le-

írásban közöltek.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli pél-

dákban részletesen ismertetjük.

A példákban leírt termékeket vékonyréteg-kroma-

tográfiás (a következőkben: VRK), szilikagél-leme-

zen mutatott R_f értékükkel jellemeztük. Ezekhez az

elemzésekhez a következő kifejlesztő (futtató) rend-

szereket használtuk:

1. Futtatószer: benzol, metil-etil-ke-ton és hangya-

sav 60 : 25 : 20 arányú elegye.

2. Futtatószer: n-butanol, ecetsav és víz 50 : 11 : 25

arányú elegye.

1. példa

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil)

- 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 -

(N - metil - N - acetil - amino) - benzoi] - glicil

amino)-benzoesav [(II_a) általános képletű vegyület,

$Q_1 = -COOH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$,

$Q_3 = -CONHCH_3$, $Q_4 = -N(CH_3)-COCH_3$,

$Y_1-P-Y_2 = -NHCOCH_2NHCO-$] (I. vegyület)

előállítása

I. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil)
- 5 - amino - benzoesav előállítása [(I) általános képle-
tű vegyület, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$,
 $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -NH_2$,
 $Q_1 = -COOH$]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

1 mól 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - amino
- benzoesavat 4 liter víz és 820 ml tömény sósav
elegyében szuszpendálunk, és 230 ml (9 mól) brómot
csepegtetünk hozzá, majd utána 24 órán át szobahő-
mérsékleten keverjük. A csapadékot nuccsoljuk, 2
liter 90 °C hőmérsékletű vízzel mossuk, és 110 °C-on
24 órán át szárítjuk. Így az I. lépés címbeli termékét
96,5 % hozammal kapjuk. A termék tisztaságának
ellenőrzése: VRK, I. futtatószerrel:

- a kiinduló anyag R_f értéke: 0,05,

- az I. lépés címbeli termékének R_f értéke: 0,55,

- hatóanyagtartalom a brómmeghatározás alap-
ján: 100 %.

II. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil)
- 5 - (amino - acetil - amino) - benzoesav [(I) képletű
vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NH-$
 $CO-$, $Q_3 = -NHCOCH_2NH_2$,
 $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítása

a) részlépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - ftálimido - acetoxil - etil
- karbamoil) - 5 - (ftálimido - acetil - amino) - benzo-
sav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = 2 - (ftá-$
limido - acetoxil) - etil - karbamoil-, $Q_3 = ftálimido-$
acetil-amino-csoport, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítása

322 g (0,7 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - hidroxil -
etil - karbamoil) - 5 - amino - benzoesav és 600 ml
dimetil - acetamid elegyéhez 392 g (1,75 mól) ftálimi-
do-acetil-kloridot adagolunk, majd 48 órán át szoba-
hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot 2 liter 70
°C hőmérsékletű vízbe öntjük, a csapadékot elegyet
további fél órán át keverjük, és nuccsoljuk. A leszíva-
tott terméket szárítás és további tisztítás nélkül hasz-
náljuk a következő b) részlépés végrehajtásához.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, I. futta-
tószerrel:

- a kiinduló anyag R_f értéke: 0,55.

b) részlépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - N - (hidroxil - etil - karbamoil)
- 5 - (amino - acetil - amino) - benzoesav [(I) képletű
vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$,
 $Q_3 = -NHCOCH_2NH_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállí-
tása.

Az a) részlépésben kapott terméket 2,4 liter víz és
204 ml hirazin-hidrát elegyében szuszpendáljuk, és

előbb 90 °C-on melegítjük 1 órán át keverés közben, majd a keverést további 48 órán át szobahőmérsékleten folytatjuk. A kivált kristályos anyagot leszívjuk, vízzel derítjük, így egy olyan terméket kapunk, mely 10–15 % ftálsav-hidrazidot tartalmaz. Ezt a terméket 1 liter víz és 100 ml tömény kénsav elegyében 90 °C-ra melegítjük, az oldhatatlan részt kiszűrjük, és a pH-t 3–4-re állítjuk ammónium-hidroxiddal. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten kristályosodni hagyjuk, leszívjuk, vízzel mossuk, szárítószekrényben megszáritjuk. Így 175 g (48,5 %) hozammal kapjuk a b) részlépés, azaz a II. lépés címbeli termékét.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, I. futtatószerrel:

– a termék R_f értéke: 0,05 (ninhidrinrel detektálva narancssárga folt).

– A termék körülbelül 1 % ftálsav-hidrazidot tartalmaz, melynek R_f értéke 0,75.

A termék hatóanyag-tartalma jód meghatározás alapján 98 %.

III. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxi - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoil] - glicil - amino} - benzoosav [(II) képletű vegyület, $Q_1 = -CO-OH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -CONHCH_3$, $Q_4 = -N(CH_3)-COCH_3$, $Y_1-P-Y_2 = -NH-COCH_2NHCO-$] előállítás.

a) részlépés: kondenzáció

75 g (0,145 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - hidroxi - etil - karbamoil) - 5 - (amino - acetyl - amino) - benzoosavat (a II. lépés címbeli terméke) 75 ml dimetil-acetamidban szuszpendálunk, és 56 ml (0,4 mól) trietil-amint adunk hozzá, majd utána 103 g (0,159 mól) 2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoil - kloridot adagolunk hozzá. Ezután a keveréket 45 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük. A reakció teljes lezajlását VRK vizsgálattal ellenőrizzük.

Az így képződött oldatot 500 ml víz és 40 ml tömény sósav elegybe öntjük, és a csapadékos elegyet szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük, majd leszívjuk. A terméket 300 ml vízben elkeverjük, és 5 n nátronlúg hozzáadásával a pH értékét 7,8-ra állítva feloldjuk, majd 5 n sósavval ismét kicsapjuk. A csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk, szárítószekrényben 60 °C-on megszáritjuk. Így 114,5 g nyers címbeli vegyületet kapunk (a hozam 70 %).

b) részlépés: tisztítás.

A tisztítást forró abszolút etanolból való átkristályosítással végezzük.

114 g nyers terméket 125 ml abszolút etanolban szuszpendálunk, és visszafolyós hűtővel forraljuk. Előbb oldat képződik, majd kristályosodni kezd. A melegítést 24 órán át folytatjuk, utána lehűtjük, a csapadékot leszívjuk, megszáritjuk, és 250 ml vizes nátronlúgban oldjuk. A pH értékét ecetsavval 4–5-re állítjuk, és kétszer egymás után csontszénnel (3SA) kezeljük. Szűrés után a szűrletet tömény sósavval megsavanyítjuk, a csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk, szárítószekrényben 60 °C hőmérsékleten szárít-

juk. Így a III. lépést 54,5 g tiszta címbeli termékét kapjuk (hozam 47,5 %).

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, I. futtatószerrel:

– a termék R_f értéke: 0,15; a 2. futtatószerre az R_f érték: 0,3 és 0,38.

A termék hatóanyag-tartalma nátrium-metanollal végzett titrálás alapján 97 %, a jód-tartalom vagy a brómtartalom meghatározása alapján 100 %.

2. példa

2,4,6 - Trijód - 3 - (N - hidroxi - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoil] - glicil - amino} - benzoosav [(II) képletű vegyület, $Q_1 = -CO-OH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -CONHCH_3$, $Q_4 = -N(CH_3)-COCH_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = -J$, $X_4 = X_5 = X_6 = -Br$] - (2 vegyület) előállítás

I. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = CH_3NHCO-$, $Q_3 = -N(CH_3)-COCH_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítás

a) részlépés:
2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - amino - benzoosav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -CO-OH$, $Q_2 = CH_3NHCO-$, $Q_3 = -NH_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítás

194 g (1 mól) 3-N-metil-karbamoil-1-amino-benzoosavat 4 liter vízben szuszpendálunk, és 820 ml tömény sósav hozzáadása után keverés közben hozzá-csepegtetünk 230 ml (9 mól) brómot, majd a keverést szobahőmérsékleten folytatjuk 24 órán át. A csapadékot leszívjuk, 2 liter 90 °C-os vízzel mossuk, majd 24 órán át 110 °C-on szárítjuk. Így 410 g (95 %) hozammal kapjuk az a) részlépés nyers címbeli termékét.

A termék tisztaságának ellenőrzése VRK, I. futtatószerrel:

– a kiinduló anyag R_f értéke 0,1.

– a brómozott termék R_f értéke 0,7.

A termék hatóanyag-tartalma brómmeghatározás alapján 98 %.

b) részlépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - acetyl - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = CH_3NHCO-$, $Q_3 = -NHCOCH_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítás

230 g (0,5 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - amino - benzoosav, 200 ml ecetsav-hidrid és 100 ml ecetsav szuszpenziójához 60 ml tömény kénsavat csepegtetünk olyan ütemben, hogy a hőmérséklet az 50–60 °C-ot meg ne haladja. Az ada-

golás befejezése után a reakcióelegyet 1 órán át 55 °C hőmérsékleten keverjük, majd a kapott oldatot 1 liter jég-víz-keverékhez öntjük. A kivált csapadékot nuccsoljuk, vízzel mossuk, és szárítószekrényben 16 órán át 80 °C-on szárítjuk. Így 240 g (100 %) hozammal kapjuk a b) részlépés nyers címbeli termékét. Ennek tisztítását ammóniumsójának kristályosításával végezzük, a következőként.

42 g nyers savat 45 ml vízben szuszpendálunk, és addig adunk hozzá 10 n vizes ammónium-hidroxid oldatot, amíg teljesen feloldódik (ekkor a pH érték 7–8). Ezt az oldatot 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kikristályosodott csapadékot nuccsoljuk, 10 ml vízzel mossuk, és utána a csapadékot 500 ml vízben 90 °C hőmérsékleten feloldjuk. Az oldatot kétszer egymás után csontszénnel (3SA) 2 órán át 80 °C-on kezeljük, és utána a terméket 1 : 10 arányban hígított sósavval kicsapjuk, nuccsoljuk, vízzel mossuk, és éjszakán át 80 °C-on szárítjuk. Így 30 g (71 %) hozammal kapjuk a b) részlépés tiszta termékét.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 1. futtatószerrel:

- a kiinduló anyag R_f értéke: 0,7,
- az acetilezett termék R_f értéke: 0,35.

2. futtatószerrel:

- a kiinduló anyag R_f értéke: 0,75,
- az acetilezett termék R_f értéke: 0,3.

A termék hatóanyag-tartalma brómmeghatározás alapján 100 %.

Hatóanyag-tartalom nátrium-hidroxidos titrálassal 99 %.

c) részlépés:

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = \text{---COOH}$, $Q_2 = \text{CH}_3\text{NHCO---}$, $Q_3 = \text{---N(CH}_3\text{)---COCH}_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = \text{---Br}$] előállítás

189 g (0,4 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - acetil - amino) - benzoosavat 184 ml 5 n nátronlúgban (0,92 mól) oldunk, 32,4 ml (0,52 mól) metil-jodidot adunk hozzá, és az elegyet 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakció teljességét VRK elemzéssel ellenőrizzük, ehhez futtatószerként a fentebb meghatározott 2. futtatószerrel alkalmazzuk. Az oldatot 300 ml víz és 75 ml tömény kénsav elegyéhez öntjük. A terméket 5 órán át kristályosodni hagyjuk, utána nuccsoljuk. A csapadékot 500 ml vízben szuszpendáljuk, és 10 n nátronlúgot adunk hozzá addig, amíg teljesen feloldódik, majd a pH értékét ecetsav hozzáadásával 4-re állítjuk. Az oldathoz szintelenítés végett 1 ml nátrium-hidrogén-szulfid oldatot adunk. Savas közegben a termék kicsapódik, leszívattal szűrjük, vízzel mossuk, és 24 órán át 80 °C-on szárítjuk. Így nyers formában, 157 g hozammal kapjuk a c) részlépés címbeli termékét (a metilezési lépésre a hozam 81 %).

A nyers termék tisztítását vizes alkoholból való átkristályosítással végezzük. 100 g nyers savat 500 ml vízben szuszpendálunk, e keveréket 80 °C-ra melegítjük, és 130 ml 95 %-os etanol fokozatosan hozzáadunk, míg az oldódás teljessé válik. Az elegyet szűrjük, és keverés közben 24 órán át kristályosodni hagyjuk. Ekkor leszívattal, víztartalmú alkohollal mossuk, és szekrényben 24 órán át 80 °C-on szárítjuk. Így

62,8 g terméket kapunk, ezt 200 ml vízben és nátrium-hidroxidban oldjuk, utána a pH értékét ecetsavval 4–5-re állítjuk. Két csontszén kezelés után az oldatot szűrjük, és tömény sósavval megsavanyítjuk. A kivált csapadékot leszívattal, vízzel mossuk, 80 °C-on 24 órán át szárítjuk. Így tiszta formában, 50 g (50 %) hozammal kapjuk a c) részlépés címbeli termékét.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 2. futtatószerrel:

- a kiinduló anyag R_f értéke: 0,3,
- a metilezett termék R_f értéke: 0,25 és 0,35.

A termék hatóanyag-tartalma nátrium-metanoltos titrálassal 97 %, brómmeghatározás alapján 97 %.

II. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil - klorid [(I) képletű vegyület, $Q_1 = \text{---COCl}$, $Q_2 = \text{CH}_3\text{NHCO---}$, $Q_3 = \text{---N(CH}_3\text{)---COCH}_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = \text{---Br}$] előállítása

296 g (0,59 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoosav és 600 ml tionilklorid szuszpenzióját 80 °C hőmérsékleten 3 órán át keverés közben hevítjük. Az így kapott oldatból a tionilkloridot vákuumban ledesztilláljuk, és a krémszerű maradékot 500 ml diizopropil-éterben eloszlatva 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kivált kristályokat leszívattal, diizopropil-éterrel mossuk, utána a csapadékot 250 ml acetonnal felvéve 24 órán át szobahőmérsékleten keverjük, ismét leszívattal, 50 ml acetonnal megmossuk, szárítjuk. Így 150 g (50,5 %) hozammal kapjuk a II. lépés címbeli termékét enyhén drappos formában.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK főlegesen vett etanol-aminnal dimetil-acetamidban való reakció után (1. futtatószerrel):

- a kiinduló anyag R_f értéke: 0,57,
- az etanol-aminnal kapott kondenzációs termék R_f értéke: 0,35.

Savklorid-meghatározás propil-aminnal: 105 %.

III. lépés 2,4,6 - Trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil) - glicil - amino) - benzoosav [(II) képletű vegyület, $Q_1 = \text{---COOH}$, $Q_2 = \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO---}$, $Q_3 = \text{---CONHCH}_3$, $Q_4 = \text{---N(CH}_3\text{)---COCH}_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = \text{---J}$, $X_4 = X_5 = \text{---Br}$] előállítás

E vegyületet az 1. példa III. lépése szerint készítjük 2,4,6 - trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (amino - acetil - amino) - benzoosav és 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil - klorid kölcsönhatásával. A nyers termék hozama 55 %, a tiszta termék hozama 21 %.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 1. futtatószerrel:

- a címbeli termék R_f értéke: 0,3;
- a 2. futtatószerrel az R_f érték 0,2–0,3.

Hatóanyag-tartalom nátrium-metanolátos titrálásal 99,6 %, jód meghatározás alapján 98,3 %, bróm meghatározás alapján 99,4 %.

3. példa

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, Q₁ = —COOH, Q₂ = HOCH₂CH₂—NHCO—, Q₃ = —CONHCH₂CH₂OH, Q₄ = —N(CH₃)—COCH₃, Y₁—P—Y₂ = —NHCOCH₂NHCO—] (3. vegyület) előállítás

I. lépés

2,4,6 - Trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, Q₁ = —COOH, Q₂ = —N(CH₃)—COOH₃, Q₃ = —CONHCH₂CH₂OCOCH₃, X₁ = X₂ = X₃ = —J] előállítás

900 g (1,38 mól) 2,4,6 - trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoosav és 1500 ml dioxán szuszpenziójához 198 ml acetil-kloridot csepegtetünk, majd 4 órán át 80 °C hőmérsékleten melegítjük, és lehűtés után 4,5 liter diizopropiléterbe öntjük. A kivált fehér kristályokat leszívjuk, vízzel mossuk, szekrényben 70 °C hőmérsékleten szárítjuk. A hozam megközelítőleg 100 %, R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,45.

II. lépés

2,4,6 - Trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil - klorid [(I) képletű vegyület, Q₁ = —COCl, Q₂ = —N(CH₃)—COCH₃, Q₃ = —CONHCH₂CH₂OCOCH₃, X₁ = X₂ = X₃ = —J] előállítás

960 g I. lépésben kapott savat 2080 ml tionilkloridban 6 órán át visszafolyós hűtővel forralunk. Lehűléskor a savklorid kikristályosodik. Leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk. A hozam 55 %.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, (propilaminvaló kondenzáció után) az 1. futtatószerrel: R_f = 0,6.

Hatóanyag-tartalma a szerves klórtartalom meghatározása alapján 101 %.

III. lépés

2,4,6 - Tribrom - (3 - N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, Q₁ = —COOH, Q₂ = HOCH₂CH₂NHCO—, Q₃ = —CONHCH₂CH₂OCOCH₃, Q₄ = —N(CH₃)—COCH₃, Y₁—P—Y₂ = —NHCOCH₂NHCO—] előállítás

8

E vegyületet az 1. példa szerint állítjuk elő 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (amino - acetil - amino) - benzoosav és 2,4,6 - trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil - klorid kölcsönhatásával. A hozam 70 %.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 1. futtatószerrel: a termék R_f értéke: 0,1.

IV. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, Q₁ = —COOH, Q₂ = HOCH₂CH₂NHCO—, Q₃ = —CONHCH₂CH₂OH, Q₄ = —N(CH₃)—COCH₃, Y₁—P—Y₂ = —NHCOCH₂NHCO—] előállítás

A III. lépésben kapott terméket 320 ml 2 n nátronlúgban oldjuk, és az oldatot 2 órán át 50 °C-on melegítjük, utána a terméket sósavval kicsapjuk, leszívjuk, vízzel mossuk, szárítószekrényben 70 °C-on megszáritjuk. A hozam 65 %.

E nyersterméket úgy tisztítjuk, hogy metil-aminsójt etanolból átkristályosítjuk. A tisztított terméket leszívjuk, propanollal mossuk, 80 °C-on 2 órán át szárítjuk. Ezután a metil-aminnal képzett só nátronlúgban oldjuk, és csontszén (3SA) 5 pH érték mellett, 3 órán át 60 °C hőmérsékleten kezeljük. Utána szűrjük, az oldatot megsavanyítjuk, a csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk addig, amíg kloridiontól és metil-amintól mentessé válik.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 1. futtatószerrel R_f értéke 0,1, 2. futtatószerrel R_f értéke 0,25 és 0,3.

Hatóanyag-tartalma jód meghatározás alapján 97 %, bróm meghatározás alapján 96 %.

4. példa

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - N - metil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, Q₁ = —COOH, Q₂ = HOCH₂CH₂NHCO—, Q₃ = —CONHCH₂CH₂OH, Q₄ = —NHCOCH₃, Y₁—P—Y₂ = —N(CH₃)—COCH₂NHCO—] (4. vegyület) előállítás

55

I. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (klór - acetil - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, Q₁ = —COOH, Q₂ = HOCH₂CH₂NHCO—, Q₃ = ClCH₂CONH—, X₁ = X₂ = X₃ = —Br] előállítás

60

461 g (1 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - amino - benzoosav és 1 liter dioxán szuszpenziójához 3 mól klóracetil-kloridot csepegte-

65

tünk, majd az elegyet 3 órán át 80 °C hőmérsékleten melegítjük. Közben oldat képződik, majd kristályok válnak ki. A kiinduló anyag a klór-acetil-kloriddal egyidejűleg savamidot és észtert képez. A kristályos terméket szűrjük, vízzel mossuk. Az észtercsoportot 2 mól nátrium-karbonáttal vizes oldatban, szobahőmérsékleten elszappanosítjuk, és sósavval savanyítva a kapott csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk. Így az I. lépés termékét 78 % hozammal kapjuk.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 1. futtatószerrel R_f értéke 0,35, 2. futtatószerrel R_f értéke 0,5.

A klórtartalom számított értéke 6,60, talált értéke 6,55 %. A brómtartalom számított értéke 44,65, talált értéke 44,65 %.

II. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - jód - acetil - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -N(CH_3)-COCH_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítás

Az I. lépésben készült sav 0,75 mól mennyiségét 2,23 mól 5 n nátronlúgban oldjuk, hozzáadunk 1,5 mól metil-jodidot, és a keveréket 40 °C hőmérsékleten 4 órán át melegítjük, majd az oldatot jégvízzel kétszeresére hígított 400 ml technikai sósavba öntjük. A kapott enyhén sárga csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk. Hozam 85 %.

A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,4.

Hatóanyag-tartalma savtartalma alapján 97,8 %. A jódtartalom számított értéke 19,75, talált értéke 19,35 %. A brómtartalom számított értéke 37,3, talált értéke 36,55 %.

III. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - N - (hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - amino - acetil - amino) - benzoosav [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -N(CH_3)-COCH_2NH_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítás

A II. lépés termékének 0,517 mól mennyiségét 1,5 liter 10 n ammónium-hidroxid oldattal 60 °C hőmérsékleten 2 óra át melegítjük. Ezután az amónium vízsugár-vákuummal bepároljuk, és így 350 g olyan keveréket kapunk, mely ekvimolekuláris arányban tartalmazza a III. lépés címbeli termékének ammóniumsóját és ammónium-kloridot.

A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,05.

E terméket további tisztítás nélkül használjuk a következő lépéshez.

IV. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - amino - benzoil] - glicil - N - metil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$,

$Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -CONHCH_2CH_2OCOCH_3$, $Q_4 = -NH_2$, $Y_1 - P - Y_2 = -N(CH_3)-COCH_2NHCO-$] előállítása

5 E vegyületet a fentiek szerint 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - amino - acetil - amino) - benzoosav és 2,4,6 - trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - amino - benzoil - klorid kölcsönhatásával állítjuk elő. E kondenzációs reakció hozama 81 %.

10 A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,1.

E terméket további tisztítás nélkül használjuk a következő lépéshez.

15

V. lépés

20 2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - acetoxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - N - metil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = CH_3COOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -CONHCH_2CH_2OOCCH_3$, $Q_4 = -NHCOCH_3$, $Y_1 - P - Y_2 = -N(CH_3)-COCH_2NHCO-$] előállítás

25 A IV. lépésben kapott nyers sav 357 g mennyiségét 330 ml dimetil-acetamidban oldjuk, és 1,23 mól acetil-kloridot csepegtetünk hozzá. A kapott oldatot szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd vízbe öntjük.

30 A képződött csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk. Az így kapott terméket szárítás és további tisztítás nélkül használjuk a következő lépéshez.

35

VI. lépés

40 2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - N - metil - amino} - benzoosav [(II_a) képletű vegyület, $Q_1 = -COOH$, $Q_2 = HOCH_2CH_2NHCO-$, $Q_3 = -CONHCH_2CH_2OH$, $Q_4 = -NHCOCH_3$, $Y_1 - P - Y_2 = -N(CH_3)-COCH_2NHCO-$] előállítás

45 Az V. lépésben kapott nyers savat 1,23 mól 2 n nátronlúgban oldjuk, és az így kapott alkálikus oldatot szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd ecetsavval pH 5 értékre állítjuk, és 70 °C hőmérsékleten csontszénnel (3SA) kétszer kezeljük. Szűrés után ezt az oldatot sósavoldatba öntjük, ekkor a kívánt termék kicsapódik. Leszivatjuk, és vízzel ismételtelen mossuk. Az V. és VI. lépés együttes hozama 53,5 %.

55 A terméket úgy tisztítjuk, hogy kétszer egymás után amóniumsóvá alakítjuk, majd ismét kicsapjuk. A terméket addig mossuk vízzel, míg kloridiontól és ammóniumiontól mentessé válik.

60 A termék hatóanyag-tartalma elmeletileg 20,7 %, talált érték 20,4 %. A számított jódtartalom 32,9 %, talált értéke 32,5 %. A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,05, a 2. futtatószerrel két izomer jelenik meg, R_f értékük 0,17, illetve 0,27.

65

5. példa

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N,N - di - 2 - dihidroxi - etil) - karbamoil) - 5 - ([2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metoxi - acetil - N - metil - amino) - benzoil] - glicil - amino) - benzoosav - N,N - di - (2 - hidroxi - etil) - amid [(II_a) képletű vegyület, Q₁ = —CON(CH₂CH₂OH)₂, Q₂ = —CON(CH₂CH₂OH)₂, Q₃ = —CONHCH₃, Q₄ = —N(CH₃)—COCH₂OCH₃, Y₁—P—Y₂ = —NHCOCH₂NHCO—] (25. vegyület) előállítása

I. lépés

2,4,6 - Tribrom - 5 - amino - izo - ftálsav - N,N,N',N' - tetra(2 - hidroxi - etil) - diamid[(I) képletű vegyület, Q₁ = Q₃ = —CON(CH₂CH₂OH)₂, Q₂ = NH₂, X₁ = X₂ = X₃ = —Br] előállítása

1,18 mól dietanol-amin, 100 ml víz és 1,18 mól kálium-hidrogén-karbonát elegyéhez 184 g (0,4 mól) 2,4,6 - tribrom - 5 - amino - izoftálsav - diklorid 185 ml acetonnal készült oldatát csepegtetjük. Fehér csapadék válik ki, ezt leszívjuk, szárítószekrényben megszáritjuk. Így 278 g nyersteget kapunk, melynek R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,1, és a bróm-, klór- és aciditás meghatározások szerint 9,7 % kálium-kloridot és 26 % kálium-hidrogén-karbonátot tartalmaz.

E terméket etanolból való átkristályosítással tisztítjuk. 278 g nyersteget 1 liter abszolút etanollal felforralunk, és forrón szűrve 97 g szervesetlen, oldhatatlan terméket eltávolítunk. A forró oldatból lehűléskor fokozatosan kristályosodik ki a tiszta termék. Két nap elteltével 110 g, jól kristályosodó fehér terméket kapunk leszívás és szárítás után.

A termék tisztaságának ellenőrzése:

A brómmeghatározás szerint hatóanyag-tartalma 98 %.

Nátrium-metanolátos titrálás szerint aciditása nincsen. Kloridiont nem tartalmaz.

VRK elemzés szerint az 1. futtatószerrel egyetlen foltot ad, melynek R_f értéke 0,1.

A kondenzáció és ezt követő tisztítás együttes hozama 46,5 %.

II. lépés

2,4,6 - Tribrom - 5 - (N - klór - acetil - amino) - izoftálsav - N,N,N',N' - tetra - (2 - klór - acetoxi - etil) - diamid [(I) képletű vegyület, Q₁ = Q₂ = —CON(CH₂CH₂OCOCH₂Cl)₂, Q₃ = —NHCOCH₂Cl, X₁ = X₂ = X₃ = —Br] előállítása

85 g I. lépésből származó, etanolból átkristályosított termék, és 100 ml dioxán szuszpenziójához 80 ml klór-acetil-kloridot csepegtetünk. Negyedóra elmúltával az oldódás teljessé válik. Éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, az oldatot 500 ml jégvízbe öntjük. Gumiszűrő termék válik ki. A felülúszó oldatot leszívjuk, és kétszer egymás után 500 ml jegesvízzel helyettesítjük. Így fehér, kristályos terméket kapunk. Ennek R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,6.

III. lépés

2,4,6 - Tribrom - 5 - (N - klór - acetil - amino) - izoftálsav - N,N,N',N' - tetra(2 - hidroxi - etil) - diamid [(I) képletű vegyület, Q₁ = Q₂ = —CON(CH₂CH₂OH)₂, Q₃ = —NHCOCH₂Cl, X₁ = X₂ = X₃ = —Br] előállítása

1,144 mól II. lépésből származó terméket 2 n nátronlúgban oldunk, és ezt az oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, utána 2 pH értékre savanyítjuk, és háromszor 250 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárazra párolva 95 g fehér, kristályos anyagot kapunk. R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,1, hatóanyag-tartalma a szerves klór- és bróm-tartalom meghatározása alapján 95 %.

IV. lépés

2,4,6 - Tribrom - 5 - (N - glicil - amino) - izoftálsav - N,N,N',N' - tetra - (2 - hidroxi - etil) - diamid [(I) képletű vegyület, Q₁ = Q₂ = —CON(CH₂CH₂OH)₂, Q₃ = —NHCOCH₂NH₂, X₁ = X₂ = X₃ = —Br] előállítása

95 g III. lépésből származó terméket 600 ml 10 n ammónium-hidroxid oldatban oldva 3 órán át 60 °C-on melegítünk, majd szárazra pároljuk. Így szürkésfehér, szilárd csapadékot kapunk, mely molonként 1 mól ammónium-kloridot tartalmaz.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, az 1. futtatószerrel R_f értéke 0.

Izopropanol, etil-acetát és ammónium-hidroxid 35 : 35 : 40 arányú elegyével végezve a kifejlesztést, az R_f értéke 0,7.

A 2. futtatószerrel kifejlesztve két folt jelentkezik, ezek R_f értéke 0, illetve 0,1. E foltok UV fényben és ninhidrinnel detektálhatók.

V. lépés

0,154 mól IV. lépésből származó terméket 0,154 mól 2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metoxi - acetil - N - metil - amino) - benzoil - kloriddal kondenzálunk 0,23 mól trietilamin jelenlétében, dimetil-acetamid oldószerben, 45 °C hőmérsékleten. A dimetil-acetamidot ezt követően folyamatosan extraháljuk etil-acetáttal, a nemionos terméket fenolal extraháljuk, és a kapott vizes oldatot bepároljuk. Az összhozam 35 %.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, az 1. futtatószerrel R_f értéke 0,05. A 2. futtatószerrel két folt jelenik meg, ezek R_f értéke 0,3, illetve 0,45.

6. példa

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - ([2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil] - glicil - amino) - benzoosav - N - (karboxi - metil) - amid [(II_a) képletű

vegyület, $Q_1 = -\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $Q_2 = -\text{CONHCH}_3$, $Q_3 = -\text{CONHCH}_3$, $Q_4 = -\text{N}(\text{CH}_3)-\text{COCH}_3$] (26. vegyület) előállítás

$Y_1 - P - Y_2 = -\text{NHCOCH}_2\text{NHCO}-$

I. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - amino - benzoészav - N - (etoxi - karbonil - metil) - amid [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -\text{CONHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $Q_2 = -\text{CONHCH}_3$, $Q_3 = -\text{NH}_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -\text{Br}$] előállítás

80 g (0,60 mól) glicin etilészter hidroklorid, 500 ml vízmentes dimetil-acetamid és 200 ml trietil-amin szuszpenziójához 176 g (0,39 mól) 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - amino - benzoil - kloridot adagolunk. Szobahőmérsékleten való keverés után a reakcióelegyet 2 liter vízbe öntjük. A keletkezett csapadékot leszívjuk, vízzel mossuk, és megszáritjuk. Így 169 g (84 %) hozammal kapjuk az I. lépés címbeli termékét.

E termék hatóanyag-tartalma a brómmeghatározás alapján 97 %.

II. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - amino - benzoészav - N - karboximetil - amid [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $Q_2 = -\text{CONHCH}_3$, $Q_3 = -\text{NH}_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -\text{Br}$] előállítás

155 g (0,30 mól) I. lépésből származó terméket szobahőmérsékleten 1 liter 1 n nátronlúggal keverünk. A keletkezett savat sósavval savanyítva csapadék formájában kapjuk. Leszívjuk, vízzel mossuk. A hozam 68,5 %.

A termék hatóanyag-tartalma a karboxilcsoport titrálása alapján 100,6 %.

III. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - ftálimido - acetyl - amino) - benzoészav - N - (karboxi - metil) - amid [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $Q_2 = -\text{CONHCH}_3$, $Q_3 = 2$ -ftálimido-acetyl-aminocsoport] előállítás

12,2 g (0,025 mól) II. lépésből származó terméket 40 ml vízmentes dimetil-acetamid és 6,7 ml trietil-amin elegyében oldunk, és ehhez az oldathoz keverés közben 9 g (0,04 mól) ftálimidoacetyl-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet vízbe öntve a III. lépés címbeli terméke kikristályosodik. A hozam 50 %.

A termék hatóanyag-tartalma brómmeghatározás alapján 102,8.

IV. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - glicil - amino) - benzoészav - N - (karboxi - metil) - amid [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -\text{CONHCH}_2\text{COOH}$, $Q_2 = -\text{CONHCH}_3$, $Q_3 = -\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -\text{Br}$] előállítás

24 g (0,03 mól) III. lépésből származó termék, 50 ml víz és 5 ml hidrazin-hidrát keverékét 8 órán át 70 °C-on melegítjük. A szilárd csapadékot szűrjük, szárítjuk. A hozam 50 %.

A termék hatóanyag-tartalma brómmeghatározás alapján 99 %.

V. lépés

2,2 g (0,004 mól) IV. lépésből származó terméket feloldunk 3 ml dimetil-acetamid, 1,4 ml trietil-amin és 1 ml víz elegyében, és hozzáadagolunk 2,7 g (0,004 mól) 2,4,6 - Trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoil - kloridot, majd utána 8 órán át 50 °C hőmérsékleten hevítjük. Ezután a savat savas közegben kicsapjuk, szűrjük, szárítjuk. A hozam 61 %.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, 2. futtatószerrel az R_f értéke 0,65.

7. példa

N^1 - [2,4,6 - Trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - glukonil - amino) - benzoil] - N^2 - [2,4,6 - tribrom - 3 - (N - glukonil - amino) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoil] - 1,2 - diamino - etán [(7) képletű vegyület] előállítás (nem tartozik az oltsalmi körbe)

I. lépés

[2,4,6 - Trijód - 3 - (N - (2 - acetoxil - etil) - karbamoil) - 5 - amino - benzoil] - etilén - diamin [(I) képletű vegyület, $Q_1 = -\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $Q_2 = -\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, $Q_3 = \text{NH}_2$, $X_1 = X_2 = X_3 = -\text{J}$] előállítás

2,16 g (0,325 mól) 2,4,6 - trijód - 3 - (N - (2 - acetoxil - etil) - karbamoil) - 5 - amino - benzoil - kloridot 250 ml vízben szuszpendálunk, és hűtés közben a hőmérsékletet 20 °C alatt tartva 250 ml etilén-diamint adagolunk hozzá. Az oldódás 2 órán át tartó keverés után teljessé válik. A keverést további 15 órán át folytatjuk, eközben a termék kikristályosodik. Leszívjuk, metanollal mossuk, szárítjuk. Így 131 g (38,7 %) hozammal kapjuk az I. lépés címbeli termékét.

A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,12.

II. lépés

2,4,6 - Tribrom - 3 - amino - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil - klorid [(1) képletű vegyület, $Q_1 = -COCl$, $Q_2 = -NH_2$, $Q_3 = -N(CH_3)COCH_3$, $X_1 = X_2 = X_3 = -Br$] előállítása

20 g megfelelő savat 40 ml tionilkloriddal 2 órán át 80 °C hőmérsékleten hevítjük. A tionilklorid ledesztillálása után visszamaradó olajat 100 ml diizopropiléterrel 1 órán át keverjük, a csapadékot leszívátjuk, etil-acetáttal mossuk, szárítjuk. Így 17 g (81,5 %) hozammal kapjuk a II. lépés címbeli termékét.

A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,75.

III. lépés

N^1 - [2,4,6 - Trijód - 3 - (N - (2 - acetoxi - etil) - karbamoil) - 5 - amino - benzoil] - N^2 - (2,4,6 - tribrom - 3 - amino - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil) - 1,2 - diamino - etán [(8) képletű vegyület] előállítása

100 g (0,145 mól) I. lépésből származó terméket 100 ml dimetil-acetamid és 100 ml trietil-amin keverékében oldunk (a kémhatásnak bázisosnak kell lennie). Ehhez hozzáadagolunk 80 g (0,168 mól) porított, II. lépésből származó terméket, majd a keveréket 7 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítjük, és utána 8 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ennek befejezte után 1 liter vízzel kicsapjuk, a csapadékot leszívátjuk, szárítjuk. Így 170 g (100 %) hozammal kapjuk a III. lépés címbeli termékét [azaz a (8) képletű vegyületet].

A termék R_f értéke az 1. futtatószerrel 0,46.

IV. lépés

N^1 - [2,4,6 - trijód - 3 - (N - (2 - acetoxi - etil) - karbamoil) - 5 - (N - (penta - acetil - glukonil) - amino) - benzoil] - N^2 - [2,4,6 - tribrom - 3 - (N - (penta - acetil - glukonil) - amino) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil] - 1,2 - diamino - etán [(9) képletű vegyület] előállítása

100 g (0,089 mól) III. lépésből származó [azaz (8) képletű] terméket 180 ml dimetil-acetamidban oldunk, és hozzáadagolunk 0,445 mól pentaacetil-glukonsav-kloridot. A savklorid az adagolás után nyomban feloldódik.

Az elegyet szobahőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd 1,3 liter jegesvizet öntünk hozzá, és utána éjszakán át keverjük. A csapadékot leszűrjük, és a gumiszerű terméket 300 ml diklór-metánban felvesszük. A szerves fázist 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát oldattal, majd vízzel mossuk, és utána bepároljuk. Így 126 g drappos terméket kapunk (hozam 75 %), ez a IV. lépés címbeli terméke [azaz a (9) képletű vegyület].

V. lépés

N^1 - [2,4,6 - Trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (N - glukonil - amino - benzoil) - N^2 - [2,4,6 - tribrom - 3 - (N - glukonil - amino) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzoil] - 1,2 - diamino - etán [(7) képletű vegyület] előállítása

A IV. lépés termékének [azaz a (9) képletű vegyületnek] dezacetilezését átészterezési reakcióval végezzük.

100 g (0,053 mól) (9) képletű vegyületet 250 ml metanol és 6,2 ml (0,1 mól) etanol-amin (katalizátor) elegyében oldunk, és utána 48 órán át 35 °C hőmérsékleten, majd további 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet egy H^+ -fázisban lévő ioncserélő gyantán átsepegtetjük (perkoláljuk). A szűrletet betöményítjük, és vízzel csapadékossítjuk. Így 26,6 g szennyezett terméket kapunk. Ezt forró vízben oldjuk, az oldhatatlan részt elkülönítjük, és a szűrletet betöményítjük. Így 4 g (5,3 %) hozammal kapjuk az V. lépés címbeli termékét, azaz a (7) képletű vegyületet.

A termék tisztaságának ellenőrzése: VRK, a 2. futtatószerrel:

- a kiinduló anyag R_f értéke 0,70 és 0,86,
- a kapott termék, azaz a (7) képletű vegyület R_f értéke 0,35 és 0,40. VRK az 1. futtatószerrel:
- a kiinduló anyag R_f értéke 0,72,
- a kapott termék, azaz (7) képletű vegyület R_f értéke 0,05.

8. példa

A 9. vegyület előállítása

0,19 mól 2,4,6 - tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - (amino - acetamido) - benzooesavat szuszpendálunk 50 ml dimetil-formamid és 50 ml tributil-amin elegyében. Kis részletekben hozzáadunk 129 g 2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - metoxi - acetamido) - benzooesav - kloridot. Az elegyet 4 óra hosszat 60 °C-on keverjük. A reakcióelegyet ezután 500 ml és 40 ml koncentrált sósav elegyébe öntjük. A képződött csapadékot elválasztjuk, mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 87 %, R_f (1-futtatószer): 0,05.

9. példa

A 12. vegyület előállítása

0,76 g 2,4,6 - trijód - 3 - (β - propionaid) - benzooesav szuszpendálunk 200 ml víz, 200 ml dioxán és 200 g nátrium-karbonát elegyében. Apránként hozzáadunk 0,76 g 2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetil - amino) - benzooesav - kloridot. Az elegyet 40 °C-on 4 óra hosszat melegítjük.

jük, majd a reakcióelegyet 1,5 l víz és 250 ml koncentrált sósav elegyébe öntjük. A képződött csapadékot elválasztjuk, mossuk, szárítjuk. Kitermelés: 93 %, R_r (1. futtatószer): 0,4.

10. példa

2,4,6 - Tribrom - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - trijód - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoin] - glicil - amino) - benzoosav (1. vegyület) metil-glukaminsója

16 g (0,014 mól) 1. vegyületet 2,76 g (0,014 mól) N-metil-glukamin jelenlétében feloldunk annyi vízben, hogy az oldat térfogata 33,7 ml legyen. Az oldat pH-ja 7,2, jód tartalma 16 %, brómtartalma 10,5 %. Az oldatot 120 °C-on 20 percig sterilizáljuk. A só viszkozitása 37 °C-on: 5,82 cP.

11. példa

5 2,4,6 - Trijód - 3 - (N - hidroxil - etil - karbamoil) - 5 - {[2,4,6 - tribrom - 3 - (N - metil - karbamoil) - 5 - (N - metil - N - acetyl - amino) - benzoin] - glicil - amino) - benzoosav (2. vegyület) nátriumsója

10 50 g (0,044 mól) 2. vegyületet feloldunk 22 ml 2 n nátrium-karbonátban, és a térfogatot vízzel 105,5 ml-re egészítjük ki. Az oldat pH-ja 7. Az oldatot 0,45 µ-os millipor szűrőn leszűrjük, és ezüst-nitrátot adunk hozzá. Az oldat jód tartalma 16 %, brómtartalma 10,5 %. Az oldatot 120 °C-on 20 percig sterilizáljuk. A só viszkozitása 37 °C-on: 5,76 cP, 28 °C-on 6,72 cP.

15 A találmány szerinti eljárással előállított vegyületet a következő táblázatokban foglaltuk össze:

Az (Va) általános képletű vegyületek adatai

Ve- gyü- let	X ₁	X ₂	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	n ₁	Z	n ₂	KOR- den- záció hozam %	Hidrolízis hozam %	Össz- hozam %	R _r 1. fut- tató- szer	R _r 2. fut- tató- szer
1.	Br	J	—CO ₂ H	N - (2 - Hidroxi - etil) - karbamoil	N - metil - karba- moil	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	70		33	0,15	0,3; 0,38
2.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - metil - moil	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	55		21	0,3	0,2; 0,3	
3.	Br	J	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	70	65		0,1	0,25; 0,3
4.	Br	J	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - acetil - amino	1	H	1	81	Acetilézés + hidrolízis 53,5	0,05	0,17; 0,27	
5.	J	Br	—CO ₂ H	N - metil - karbamoil	H	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	76		16	0,45	0,3; 0,4
6.	Br	J	—CO ₂ H	N - metil - karbamoil	H	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	88		60	0,50; 0,55	0,35; 0,45
7.	Br	J	—CO ₂ H	H	N - metil - karba- moil	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	66		50	0,45	0,4; 0,5
8.	J	Br	—CO ₂ H	H	N - metil - karba- moil	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	83,7		48	0,55	
9.	Br	J	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - metil - moil	N - metil - N - me- toxi - acetil - amino	1	—	0	87		23,5	0,05	0,25
10.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - metil - moil	N - metil - N - me- toxi - acetil - amino	1	—	0	47		20	0,1	0,25
11.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	N - metil - N - ace- til - amino	1	—	0	90	51	12,5	0,1	0,45; 0,55

12.	J	Br	—CO ₂ H	H	N - metil - karba- moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	93	56	0,4	0,45; 0,6
13.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	72	45	0,5	0,2; 0,25
14.	J	Br	—CO ₂ H	N - metil - karbamoil	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	84	41	0,13;	0,2; 0,3
15.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - N - acetil - amino etil) - karbamoil	H	1	85	20	0,05	0,2; 0,27
16.	Br	J	—CO ₂ H	N - metil - karbamoil	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	77,5	25	0,20; 0,25	0,35; 0,40
17.	Br	J	—CO ₂ H	N - metil - N - acetil - amino	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	0,25			
18.	J	Br	—CO ₂ H	N - metil - N - acetil - amino	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0			0,15	
19.	J	Br	—CO ₂ H	N - metil - N - acetil - amino	etil) - karbamoil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	82	20	0,10; 0,15	0,20; 0,50
20.	J	Br	—CO ₂ H	N,N - bisz - (2 - hid- roxi - etil) - karba- moil	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	61,5	13,5	0,1	0,15; 0,23
21.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - N - metoxi - acetil etil) - karbamoil - amino	—	0			0,03	0,1; 0,17
22.	Br	J	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karamoil	etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - N - metoxi - acetil etil) - karbamoil - amino	—	0			0,15	
20.	J	Br	—CO ₂ H	N,N - bisz(2 - hidro- xi - etil) - karbamoil	moil	N - metil - N - metil - N - ace- til - amino	—	0	61,5	13,5	0,1	0,15; 0,23
21.	J	Br	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - N - metoxi - acetil etil) - karbamoil - amino	—	0			0,03	0,1; 0,17
22.	Br	J	—CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - karbamoil	etil) - karbamoil	N - (2 - hidroxi - N - metoxi - acetil etil) - karbamoil - amino	—	0			0,05	0,1; 0,17

I. táblázat folytatása

Az (Va) általános képletű vegyületek adatai

Ve- gyü- let	X ₁	X ₂	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	n ₁	Z	n ₂	Kon- den- záció hozam %	Hidrolízis hozam %	Össz- hozam %	R _f 1. fut- tató- szer	R _f 2. fut- tató- szer
23.	J	Br	-CO ₂ H	N - (2 - hiroxi - etil) - - karbamoil	N - (2 - hidroxi - etil) - etil) - karbamoil	N - metil - N - ace - til - amino	1	H	1			0,05	0,1; 0,2	
24.	Br	J	-CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - etil) - - karbamoil	N - (2 - hidroxi - etil) - etil) - karbamoil	N - metil - N - ace - til - amino	1	H	1			0,05	0,1; 0,2	
25.	Br	J	N,N - bisz(2 - hidro- - hidroxi - xi - etil) - karba- etil) - karba- moil	N - bisz(2 - hidro- - hidroxi - xi - etil) - karba- moil	N - metil - karba- moil	N - metil - N - me - toxi - acetil - amino	0	-	0	35		0,05	0,3; 0,45	
26.	Br	J	N - (karboxiN - - metil) - karmoil	N - metil - karbamoil	N - metil - moil	N - metil - karba- til - amino	0	-	0	61			0,65	
27.	J	Br	-CO ₂ H	-CH ₂ OH	N - metil - moil	N - metil - karba- til - amino	0	-	0				0,25; 0,30	0,3; 0,4
28.	Br	J	-CO ₂ H	N - (2 - hidroxi - - karbamoil	N - (2 - hidroxi - etil) - moil	N - metil - karba- Ción	1	-	0	70			0,15	0,4

Kiegészítés az I. táblázathoz

32.	Br	J	COOH	N - hidroxil - etil - kar-N - acetoxil - etil - kar-NH ₂ bamoil	1	H	1	81	0,1
33.	J	Br	COOH	N - hidroxil - etil - kar-N - acetoxil - etil - kar-NH ₂ bamoil	1	H	1	92	0,1
34.	J	Br	COOH	N - acetil - amino amino	1	-	0	82	0,47 - 0,5
35.	Br	J	N,N - bisz(hidroxil - etil) - karbamoil	-N,N - bisz - (hidroxil - etil - kar-N - metil - N - metoxil - etil) - karbamoil bamoil	1	-	0	60	0,05 0,25 - 0,35

187 785

II. táblázat

Vegyület	Képlet	R _r 1. futtatószer	R _r 2. futtatószer
(III) általános képlet			
29.	$Q_1 = -COOH, Q_2 = -CONHCH_2CH_2OH, Q_3 = -NHCOCH_3, Q_4 = -COOH, Q_5 = -CONHCH_2CH_2OH,$ $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = X_5 = X_6 = -J, Y_1 - P_1 - Y_2 = -NHCOCH_2NHCO-, Y_3 - P_2 - Y_4 = -CONHCH_2CONH-$	0,65	0,05
(V) általános képlet			
30.	$Q_1 = -COOH, Q_2 = Q_3 = -CONHCH_3, Q_4 = -CONHCH_3, Q_5 = -N(CH_3)COCH_3, X_1 = X_3 = -Br, X_2 = -J, b = 1, n_1 = 1, n_3 = 0$	0,05	0,30; 0,35
(III) általános képlet			
31.	$Q_1 = Q_4 = -COOH, Q_2 = Q_5 = -CONHCH_2CH_2OH, Q_3 = -NHCOCH_3, X_1 = X_2 = X_3 = X_7 = X_8 = X_9 = -J,$ $X_4 = X_5 = X_6 = -Br, Y_1 - P_1 - Y_2 = -NHCOCH_2NHCO-, Y_3 - P_2 - Y_4 = -CONHCH_2CONH-$		0,10

A találmány szerinti bróm-jód-benzol-származékokkal végzett összehasonlító kísérletek eredményei a következők.

1. Kontrasztképesség

A kontrasztképességet (opacitást) közvetlenül határoztuk meg azon nyomjel alapján, mely egy fényképező filmen keletkezett akkor, amidőn röntgensugarak haladtak át a találmány szerinti vegyületek vizes oldatát tartalmazó cellán. Előhívás után a film átlátszóságát optikai denzitóméter segítségével határoztuk meg. A meghatározást minden egyes esetben azonos filmen, és azonos röntgenforrással (70 kV) határoztuk meg az összehasonlításhoz használt kontrasztanyaggal.

Az összehasonlításhoz használt anyag (referens anyag) a Hexabrix, az ioxaglinsav nátrium- és metilglukamin-sójának vizes oldata, mely 32 % jódot tartalmaz.

A találmány szerinti vegyületeket metil-glukaminsók vizes oldatainak formájában vizsgáltuk. Az oldat molaritása azonos volt a Hexabrix-et tartalmazó vizes oldat molaritásával.

Eredményeinket a III. táblázat tartalmazza.

III. táblázat

Vegyület	A Hexabrix-re vonatkoztatott kontrasztképesség
1	0,91
2	0,92
5	0,92

A fenti eredményekből világosan látható, hogy a találmány szerinti vegyületek kontrasztképessége a Hexabrix opacitásához igen közel áll. A Hexabrix olyan, kizárólag jódot tartalmazó vegyület, melynek szerkezete hasonló a találmány szerinti vegyületek szerkezetéhez. Ahhoz, hogy a találmány szerinti vegyületekkel ugyanolyan kontrasztképességet érjünk el, mint a kizárólag jódatomokat tartalmazó vegyületek esetében, mindössze 1,09-szer több mólt kell belőlük alkalmaznunk.

2. A kiegészítő anyag aktiválása

E. C. Lasser munkái [Investig. Radiol. 9, 4 6A (1974)] kimutatták, hogy a kontrasztközegek aktiválására egy kiegészítő anyagot, amely szérumszérumból áll, kombinációjából áll. Ez az aktiválási folyamat súlyos anafilaxiás reakciókhoz vezethet.

Ennek az aktiválási folyamatnak a meghatározását úgy végezzük, hogy meghatározzuk az 50 %-os hemolízist előidéző koncentrációt, ezt HC₅₀ értéknek nevezzük. Úgy tekintjük, hogy olyan vegyületek, melyek a kiegészítő anyagra kisebb aktiváló hatást fejtenek

ki, azaz HC₅₀ értékük magasabb, kisebb mértékben idéznek elő anafilaxiás típusú mellékhatásokat, s így toleranciájuk kedvezőbb.

Vizsgálati eredményeinket a IV. táblázat tartalmazza.

IV. táblázat

Vizsgált vegyület	HC ₅₀ mól/ml
1	20,2
2	20,8
Az 1 és 2 vegyületek teljesen jódzott analógjai	17,9
5	7,4
Az 5 vegyület teljesen jódzott analógja	3,8
7	10,0
8	11,5
12	11,0
13	15,3

3. Akut intraciszternális toxicitás

Az akut intraciszternális toxicitást patkányokon határoztuk meg E. Melartin és munkatársai módszerével [Investig. Radiol., 5. köt. 1. szám, 13. old. (1970)]. Eredményeinket az V. táblázat tartalmazza.

V. táblázat

Vegyület	Akut intraciszternális toxicitás patkányokon
2	170
Az 2 vegyület teljesen jódzott analógja	75
5	10,5
Az 5 vegyület teljesen jódzott analógja	3,7

A találmány szerinti bróm-jód-benzol-származékok tehát hasznos kontrasztanyagok röntgensugarakkal szemben.

A vegyületek előnyös gyógyszerformája a fentiekben meghatározott egy vagy több bróm-jód-származékokat tartalmazó vizes oldat.

A vizes oldatok általában 5–100 g bróm-jód-vegyületet tartalmaznak. Ezeknek az oldatoknak a befecskendezésre alkalmas mennyisége általában 5 ml és 1000 ml között váltakozik.

Szabadalmi igénypontok

Eljárás (V) általános képletű bróm-jód-benzol-származékok – a képletben

X_1 , X_2 és X_3 jelentése bróm- vagy jódatom, és ezek közül legalább az egyik különbözik a másik kététől,

Q_1 jelentése karboxilcsoport vagy hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy karboxil-(1–4 szénatomos alkil)- csoporttal egy vagy kétszeresen helyettesített karbamoilcsoport,

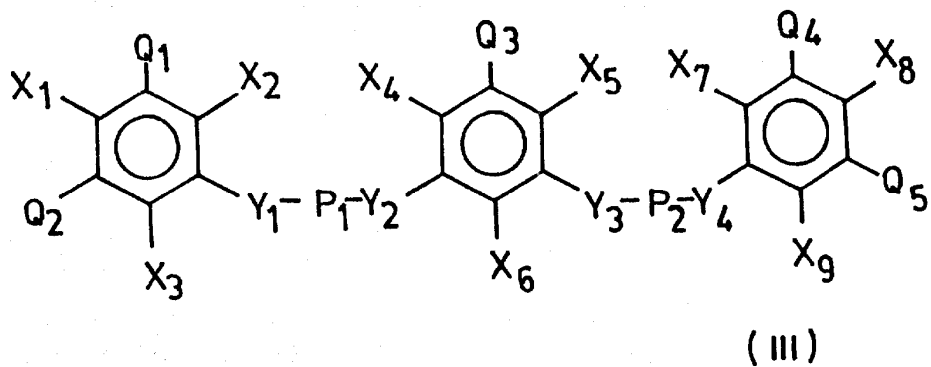
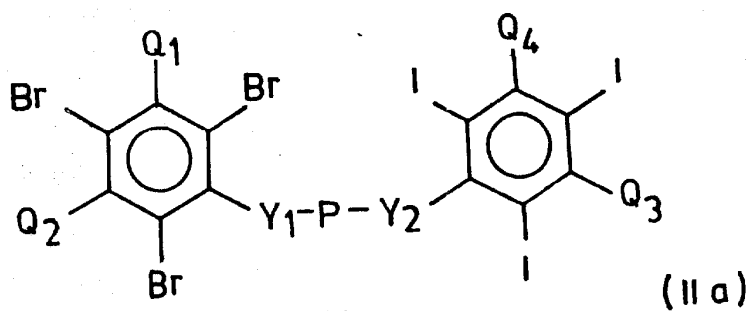
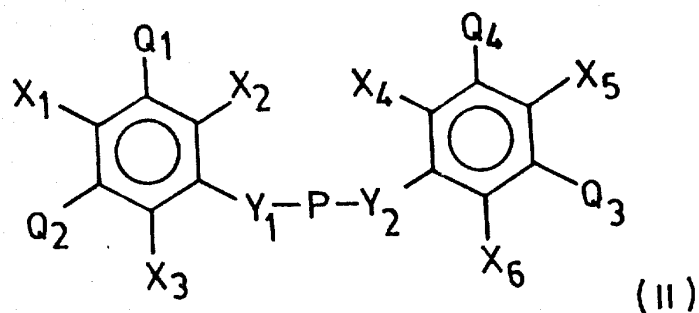
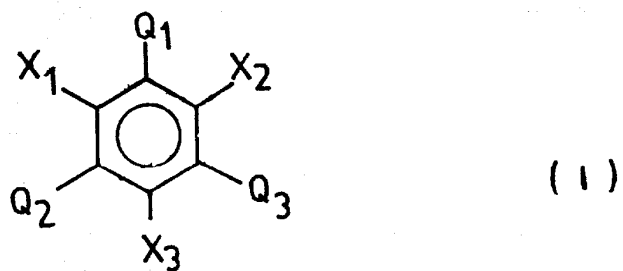
Q_2 jelentése hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal egy vagy kétszeresen helyettesített karbamoilcsoport, hidrogénatom, hidroxil-metil-csoport, 2–5 szénatomos alkanoilcsoporttal és 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2–5 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített aminocsoport,

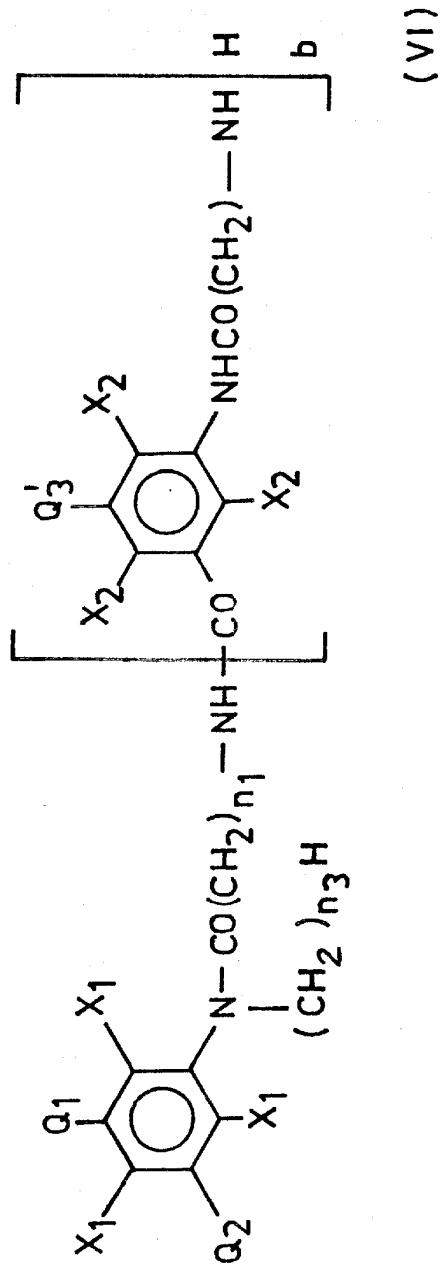
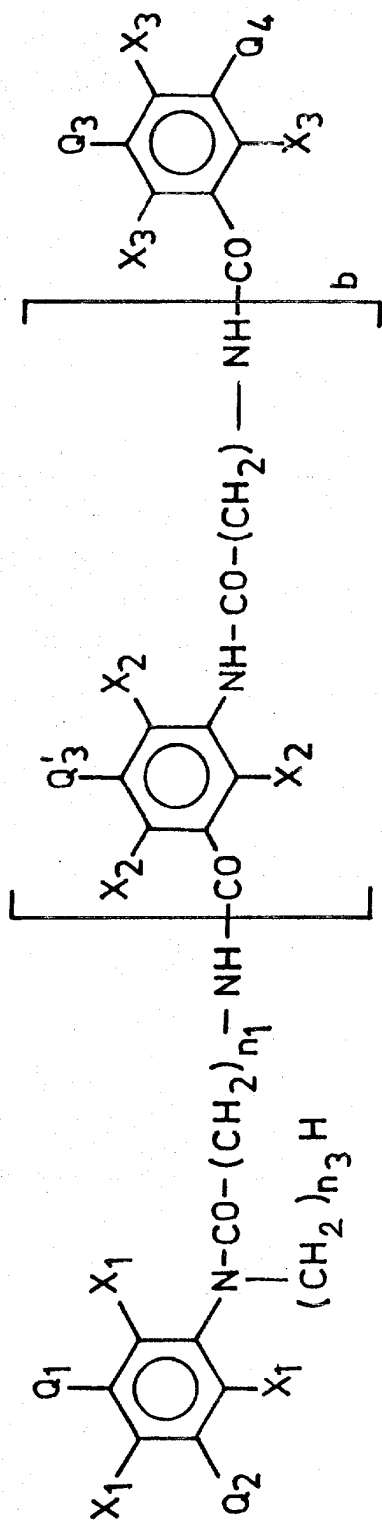
Q_3 és Q_3' jelentése hidrogénatom, karboxilcsoport, 1–4 szénatomos alkil-, hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy 2–5 szénatomos alkanoil-oxil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal egyszeresen

helyettesített karbamoilcsoport, 2–5 szénatomos alkanoil- és 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy 2–5 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített aminocsoport,

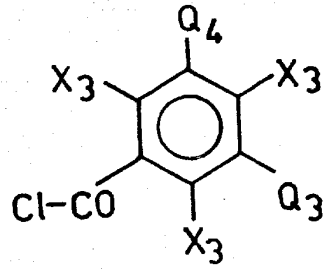
- 5 Q_4 jelentése hidrogénatom, cianocsoport, adott esetben 1–4 szénatomos alkil- és 2–5 szénatomos alkanoil-csoporttal vagy 1–4 szénatomos alkil- és (1–4 szénatomos alkoxil)-(2–5 szénatomos alkanoil)-csoporttal vagy 2–5 szénatomos alkanoil- vagy (1–4 szénatomos alkoxil)-(2–5 szénatomos alkanoil)-csoporttal helyettesített aminocsoport, 1–4 szénatomos alkilcsoporttal vagy hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal egyszeresen helyettesített karbamoilcsoport,
- 10 n_1 jelentése 1, 2 vagy 3,
 n_3 jelentése 0 vagy 1,
 b jelentése 0 vagy 1 – ,
valamint gyógyászati szempontból alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű amint – X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , n_1 , n_3 és b jelentése – egy (VII) általános képletű savkloriddal – X_3 , Q_3 és Q_4 jelentése a fenti – poláros oldószerben, 20 és 60 °C közötti hőmérsékleten, savmegkötő-szer jelenlétében kondenzálunk, majd adott esetben a kapott (V) általános képletű vegyületek – X_1 , X_2 , X_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_3' , Q_4 , n_1 , n_3 és b jelentése a fenti – gyógyászati szempontból alkalmas sóit képezzük.
- 15 n_1 jelentése 1, 2 vagy 3,
 n_3 jelentése 0 vagy 1,
 b jelentése 0 vagy 1 – ,
valamint gyógyászati szempontból alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű amint – X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , n_1 , n_3 és b jelentése – egy (VII) általános képletű savkloriddal – X_3 , Q_3 és Q_4 jelentése a fenti – poláros oldószerben, 20 és 60 °C közötti hőmérsékleten, savmegkötő-szer jelenlétében kondenzálunk, majd adott esetben a kapott (V) általános képletű vegyületek – X_1 , X_2 , X_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_3' , Q_4 , n_1 , n_3 és b jelentése a fenti – gyógyászati szempontból alkalmas sóit képezzük.
- 20 n_1 jelentése 1, 2 vagy 3,
 n_3 jelentése 0 vagy 1,
 b jelentése 0 vagy 1 – ,
valamint gyógyászati szempontból alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű amint – X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , n_1 , n_3 és b jelentése – egy (VII) általános képletű savkloriddal – X_3 , Q_3 és Q_4 jelentése a fenti – poláros oldószerben, 20 és 60 °C közötti hőmérsékleten, savmegkötő-szer jelenlétében kondenzálunk, majd adott esetben a kapott (V) általános képletű vegyületek – X_1 , X_2 , X_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_3' , Q_4 , n_1 , n_3 és b jelentése a fenti – gyógyászati szempontból alkalmas sóit képezzük.
- 25 n_1 jelentése 1, 2 vagy 3,
 n_3 jelentése 0 vagy 1,
 b jelentése 0 vagy 1 – ,
valamint gyógyászati szempontból alkalmas sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (VI) általános képletű amint – X_1 , X_2 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , n_1 , n_3 és b jelentése – egy (VII) általános képletű savkloriddal – X_3 , Q_3 és Q_4 jelentése a fenti – poláros oldószerben, 20 és 60 °C közötti hőmérsékleten, savmegkötő-szer jelenlétében kondenzálunk, majd adott esetben a kapott (V) általános képletű vegyületek – X_1 , X_2 , X_3 , Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_3' , Q_4 , n_1 , n_3 és b jelentése a fenti – gyógyászati szempontból alkalmas sóit képezzük.

8 db rajz

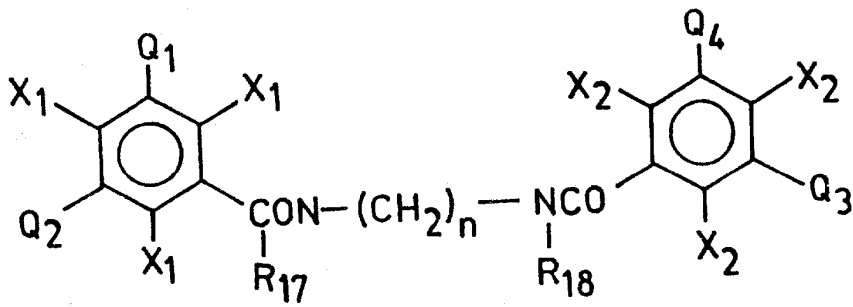




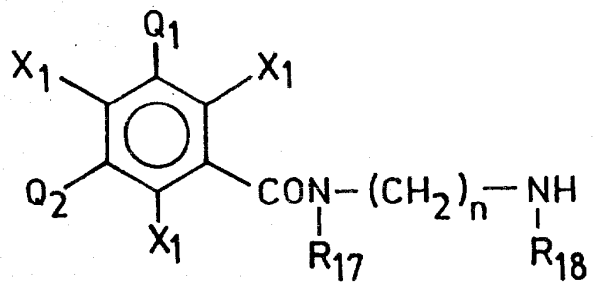
Nemzetközi osztályozás: C 07 K 5/02;
A 61 K 49/04



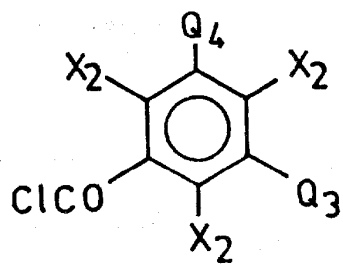
(VII)



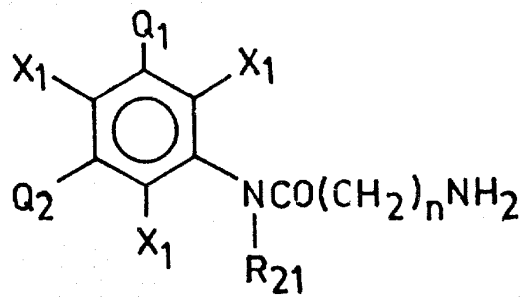
(VIII)



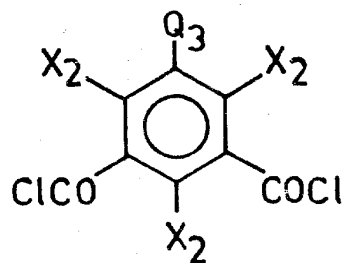
(IX)



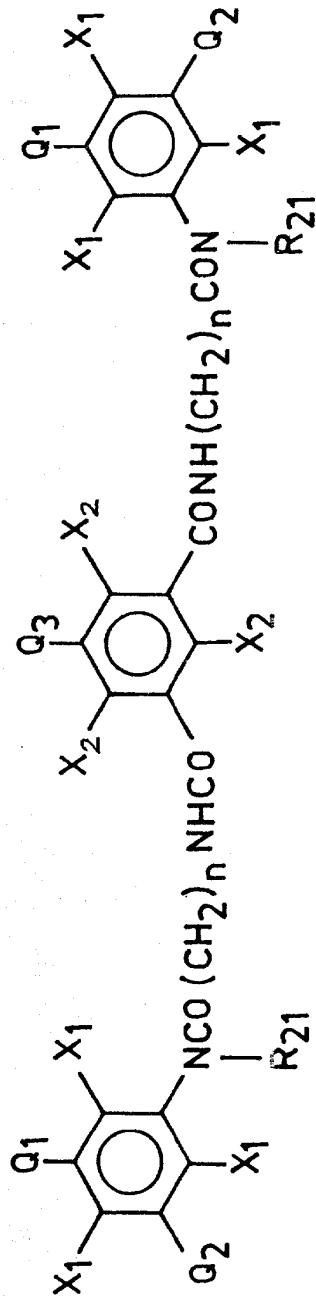
(X)



(XII)



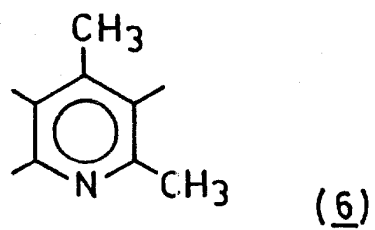
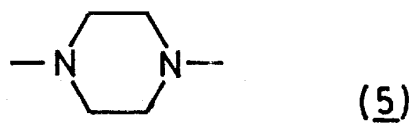
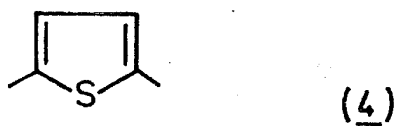
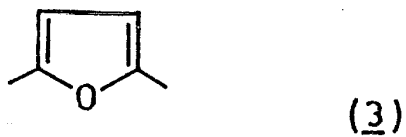
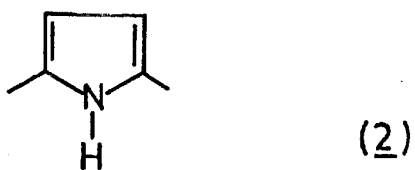
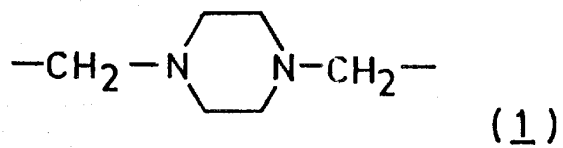
(XIII)

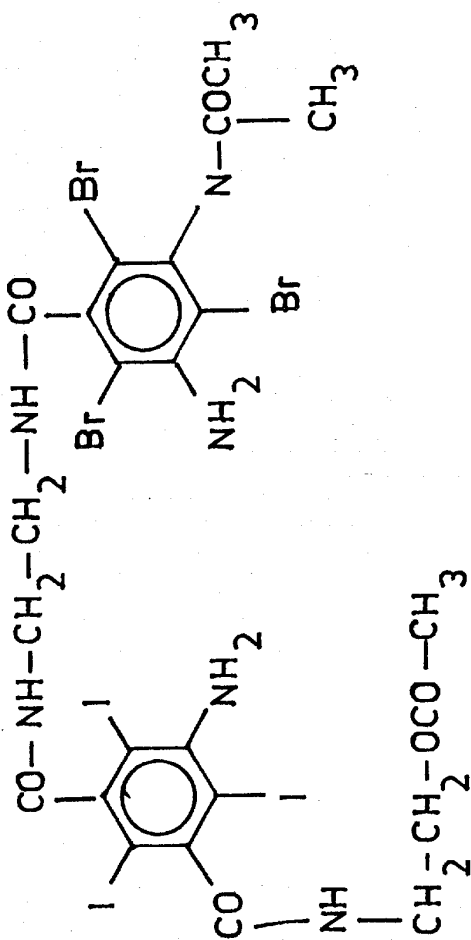


(XI)

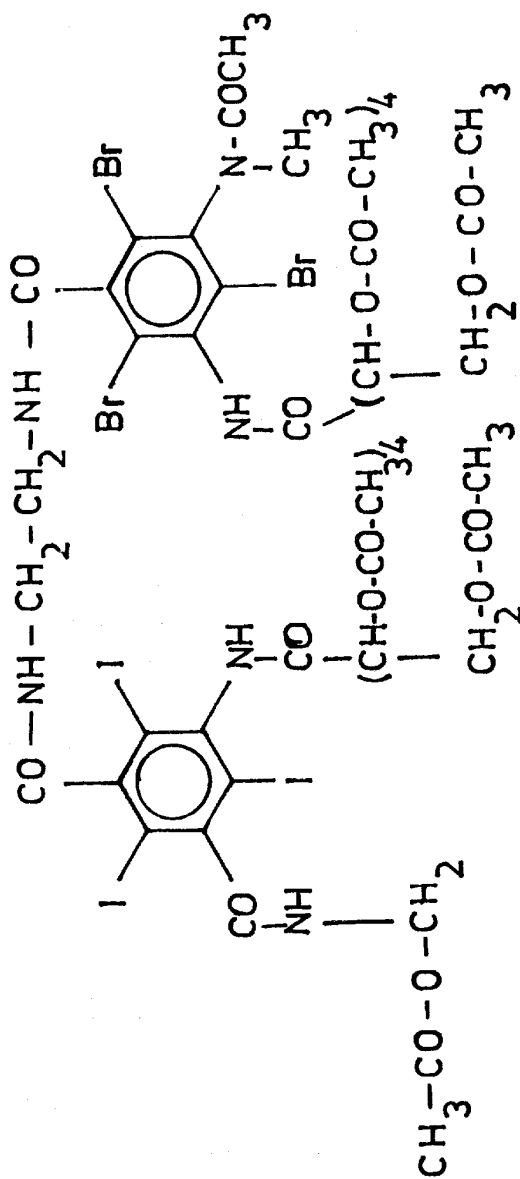
187 785

Nemzetközi osztályozás: C 07 K 5/02;
A 61 K 49/04



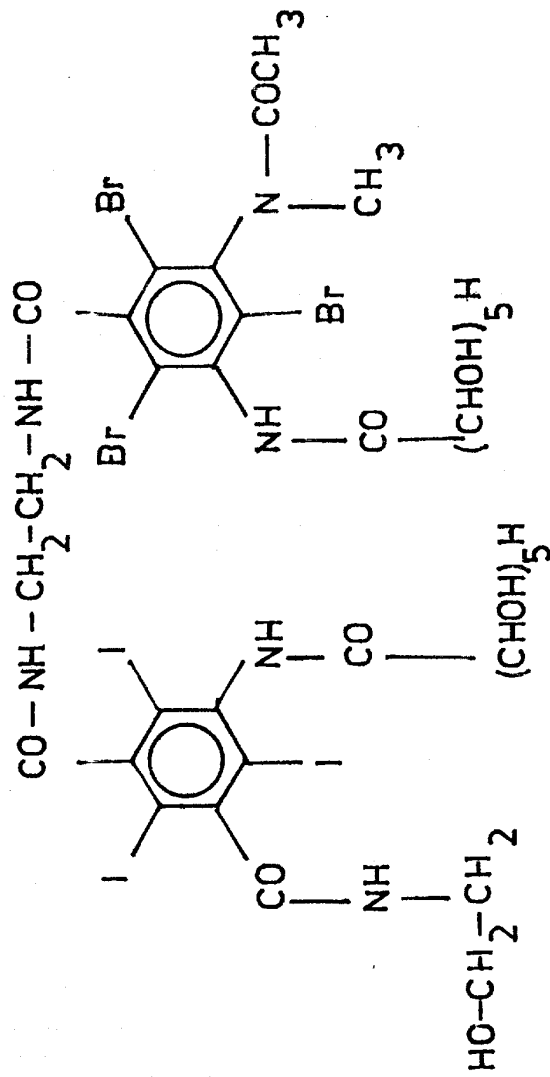
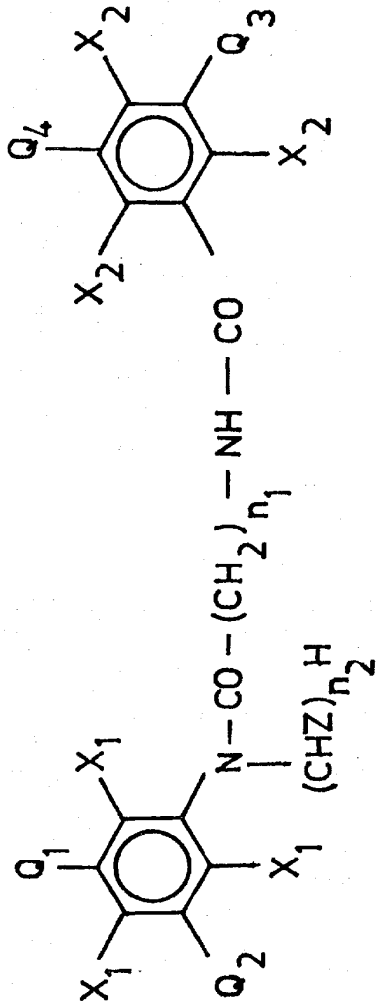


(8)



(9)

(Va)



(7)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet