



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

214 328 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 1091/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 01. 08.
(30) Elsőbbségi adatok:
89/00376.8 1989. 01. 09. GB
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 90/00053
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 90/07491

(51) Int. Cl.⁶

C 07 C 233/88

C 07 C 237/46
C 07 D 317/28
C 07 D 317/36
C 07 D 333/16
A 61 K 49/00
A 61 K 49/04
A 61 K 31/265

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 03. 02.

(72) Feltalálók:

Klaveness, Jo, Oslo (NO)
Strande, Per, Oslo (NO)

(73) Szabadalmaz:

NYCOMED A/S, Oslo (NO)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Eljárás jódózott észterek és ezeket tartalmazó röntgen- és ultrahang-
kontrasztanyagok előállítására és a kontrasztanyagok**

(57) KIVONAT

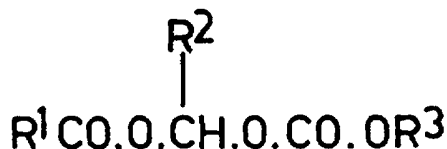
A találmány tárgyát (I) általános képletű röntgen- és ultrahang-kontrasztanyag képezi, amely injekciós célra szolgáló folyadékban szuszpendálva egy (I) általános képletű jódózott észtert – a képletben

R¹ jelentése trijód-fenil-csoport, amely szubsztituálva van 2–7 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal, (1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal, hidroxil-(1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal (1–6

szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, és/vagy olyan trijód-benzoil-amino-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, amely a fenilgyűrűn

(1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil- és (1–7 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal van szubsztituálva,

R² jelentése hidrogénatom, fenil- vagy naftilcsoport



(I)

HU 214 328 B

vagy adott esetben fenil- vagy naftilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy

R² R³-mal együtt 1–4 szénatomos alkilén-csoportot alkot,

R³ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, tienilcsoport, vagy 1–8 szénatomos alkilcsoport, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet,

1–6 szénatomos alkoxilcsoporttal,

– fenilcsoporttal, tienilcsoporttal, vagy

– N-szubsztituált (2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, ahol a nitrogénhez kapcsolódó szubsztitu-

ens egy hidroxi-(1–6-szénatomos alkil)-karbamoil-vagy (1–6 szénatomos alkil)-dioxolanil-(1–6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoporttal is szubsztituált jód-fenil-csoport –

tartalmaz 0,02 és 7 mikron közötti átlagos méretű részecskék formájában.

Az észterek alkalmasak különösen a máj és a lép röntgen és ultrahangképének a készítésére. A találmány tárgyát képező az ilyen kontrasztanyagoknak és a bennük alkalmazott új jódzott észtereknek az előállítási eljárása is.

A találmány tárgyát orvosi röntgen- és ultrahangképek kialakítására alkalmazható kontrasztanyagok és ezeknek, valamint a bennük alkalmazott új jódzott észtereknek az előállítási eljárása képezi.

Leírták, hogy a májban és a lépben lévő sebek kimutatásának a javítása céljából olyan kontrasztanyagok alkalmazhatók, amelyek ezekben a szervekben akkumulálódnak. Számos anyagot próbáltak ki, de jelenleg nincs a piacon ilyen anyag és az ismert kontrasztanyagok mind hátrányokkal rendelkeznek.

Mivel a máj és a lép retikuloendoteliális rendszere – mint ismert – fagocitózis révén befogja a részecskéket, így ezeknek a szerveknek a láthatóvá tételére rendkívül jól alkalmazhatók a részecskékből álló kontrasztanyagok. Ebben a vonatkozásban javasolták jódzott olajok emulzióinak, különösen mákszemolaj jódzott etilészterének az alkalmazását [Vermess, M. és mtsai, Radiology, 137 (1980) 217]. Ezek az anyagok azonban rendkívül toxikusak voltak.

Másik lehetőség liposzómák alkalmazása, amelyek vízzoldható jódzott kontrasztanyagokat tartalmaznak [Havron A. és mtsai, Radiology, 140 (1981) 507]. Mivel azonban a liposzómákba csak korlátozott mennyiségű jód építhető be, viszonylag nagy mennyiségű lipidet kell beadagolni a kívánt kontraszt eléréséhez. Ez azonban a tüdőkapillárisokban embóliát okozhat. Ezenkívül a liposzómák viszonylag instabilak tárolás során [Shulkin, P.M. és mtsai, J. Microencapsul., 1 (1984) 73].

A máj láthatóvá tételére alkalmaztak szubmikron méretű tórium-dioxid részecskéket és ezekkel lényeges kontraszt-növekedést értek el a klinikai vizsgálatokban, de alkalmazásukat nem folytatták, mivel rendkívül hosszú ideig maradtak ezek az anyagok vissza a májban. Ezt figyelembe véve és figyelembe véve a tórium eredendő radioaktivitását, komoly káros mellékhatások léptek fel, így például daganat és fibrózis [Thomas, S.F., Radiology, 78 (1962) 435].

Ugyancsak javasolták a vízzoldható röntgen kontrasztanyag, a jodipamid etilészterének az alkalmazását [Violante, M.R. és mtsai, Invest. Radiol., 2, (1984) 133]. Az etilészterek azonban nem megfelelően metabolikusan labilisak, és így várható volt, hogy viszonylag hosszú ideig maradnak a májban. Mind ez az észter, mind a mákszemolaj jódzott etil-észtere intravénás ada-

golást követően megnöveli a hepatocitákban a lipid vakuolákat [Vermess et al, Radiology, 137 (1980) 217 és Violante M. R., Invest. Radiol., 2 (1984) 133]. Az ilyen morfológiai változások káros hatásúak a hepatocitákra.

Az 1 363 847. számú nagy-britanniai, a 4 018 783. számú amerikai egyesült államokbeli és 2 157 283. számú nagy-britanniai szabadalmi leírásokban tri-jód-fenil-csoportot tartalmazó karbonsavak acil-oxi-alkil-észtereit írják le kontrasztanyagként. A 4 018 783. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti vegyületeket elsődlegesen a légzőrendszer röntgenképénél való alkalmazásra javasolták, míg a 2 157 283. számú nagy-britanniai szabadalmi leírás szerint a legelőnyösebb alkalmazás liposzómahordozóban történik.

Azt tapasztaltuk, hogy a máj és a lép láthatóvá tételére szolgáló rendkívül előnyös kontrasztanyagok azok, amelyek szemcsés lipofil jódtartalmú karbonát-észtereket tartalmaznak és ezek metabolikusan labilisak és vízzoldható anyagokat képeznek, amelyek lényegében nem toxikusak és a célszervekben nem maradnak vissza.

A találmányunk tárgyát röntgen- és ultrahang-kontrasztanyagok képezik, amelyek injekciós célra szolgáló folyadékokban szuszpendálva egy (I) általános képletű jódzott észtert – a képletben

R¹ jelentése trijód-fenil-csoport, amely szubsztituálva van

2–7 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal, (1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal, hidroxil-(1–6-szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal, (1–6 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, és/vagy olyan trijód-benzoil-amino-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, amely a fenilgyűrűn

(1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil- és (1–7 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal van szubsztituálva,

R² jelentése hidrogénatom, fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben fenil- vagy naftilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy

R² R³-mal együtt 1–4 szénatomos alkilén-csoportot alkot,

R³ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, tienilcsoport, vagy

1–8 szénatomos alkilcsoport, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet,

- 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal,
 - fenilcsoporttal, tienilcsoporttal, vagy
 - N-szubsztituált (2–7 szénatomos alkanoil)-amincsoporttal, ahol a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens egy hidroxil-(1–6-szénatomos alkil)-karbamoil- vagy (1–6 szénatomos alkil)-dioxolanil-(1–6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoporttal is szubsztituált jód-fenilcsoport,
- és a molekula olyan terméké metabolizálható, amely a testfolyadékban oldódik és fiziológiailag elfogadható
- tartalmaznak 0,02 és 7 mikron közötti átlagos méretű részecské formájában.

Ha az R^3 szubsztituens nem kapcsolódik az R^2 szubsztituenssel, a metabolikus termék $R^1\text{COOH}$, $R^2\text{CHO}$, $R^3\text{OH}$ általános képletű vegyület vagy széndioxid. Ha R^3 és R^2 együtt alkilcsoportot alkotnak, a termék $R^1\text{COOH}$ vagy $\text{HO}(R^3\text{-}R^2)\text{CHO}$ általános képletű vegyület vagy széndioxid.

Az alkilcsoportok lehetnek egyenes vagy elágazó szénláncúak, telítettek vagy telítetlenek és lehetnek például metil-, etil-, izopropil-, butil- vagy allilcsoportok.

Az R^1 és R^3 szubsztituensek közül legalább az egyik csoportban trijód-fenil-csoportot jelent. Az ilyen csoport a kereskedelembe hozzáférhető karbonsav vagy nemionos amid- röntgen-kontrasztanyagokban előforduló csoportok közül bármelyik lehet. Ilyen csoportok például a 2,4,6-trijód-fenil-csoport, amely a 3- és/vagy 5-helyzetben alkanoil-amino-, N-alkil-alkanoil-amincsoportot tartalmaz. Az ilyen csoportokban az alkanoil-csoport általában acetilcsoport és az N-alkil-alkanoil-amincsoport általában Nmetil-acetamincsoport. Az N-hidroxil-alkil-karbamoil-csoport általában 1,3- vagy 2,3-dihidroxil-propil-csoport a hidroxil-alkil molekularész vonatkozásában.

Az R^1 szubsztituens jelentésében a trijód-fenil-csoport előnyösen közvetlenül a karbonilcsoporthoz kapcsolódik, azaz az (I) általános képletű vegyület a trijód-benzoészav-származéknak az észtere, így például egy röntgen kontraszt sav, így metrizonsav, diatrizonsav, jotalminsav vagy joxalginsav észtere. Az R^3 szubsztituensben a trijód-fenil-csoport kapcsolódhat közvetlenül az oxigénatomhoz (a vegyület ekkor helyettesített trijód-fenoxil-csoportot tartalmaz), vagy hídon keresztül kapcsolódhat, így például a N-hidroxil-alkil-karbamoil-, amely a nemionos röntgen kontrasztanyagokban, így a iohexolban, iopentolban, iopromidban és metrizamidban vannak jelen. Ha az ilyen nemionos kontrasztanyagok több hidroxilcsoportot tartalmaznak, az $R^1\text{CO.O.CH(R}^2\text{).O.CO.O-}$ általános képletű csoport az R^3 szubsztituensben több helyen kapcsolódhat.

Fontos jellemzője a találmány szerinti kontrasztanyag, hogy az lényegében vízben oldhatatlan és így szemcsés állapotban adagolva a máj vagy a lép által befogható. A molekulában lehetnek jelen viszonylag hidrofil csoportok, így például hidroxilcsoport, azzal a feltétellel, hogy a molekula többi része kellően lipofil a minimális átlagos vízoldhatóság céljából. Egy metabo-

likus enzimolízist követően fontos azonban, hogy a metabolizmus termékei megfelelő vízoldhatóságot mutassanak fiziológiai pH-érték mellett, hogy a célszervekből kiválasztódjanak. A termékeknek maguknak fiziológiailag elfogadhatónak kell lenniük.

Azt tapasztaltuk, hogy ha a találmányunk szerinti szemcsés vegyületeket intravénásan adagoljuk, akkor ezek befoghatók a máj és a lép retikuloendoteliális rendszere által és a szemcséknek a kialakuló akkumulálódása nagy mértékben elősegíti az ezekről a szervekről készített képek kialakítását, másrészt a máj fagocitasejtjei (Kupffer sejtek) liziszómákat tartalmaznak, amelyek hidrolitikus enzimek széles spektrumával rendelkeznek, többek között számos éterázt tartalmaznak. Így, ha a szemcséket a fagociták már befogták, akkor ezek a lizoszómákba kerülnek és itt vízoldható termékekké alakulnak, amelyek ezt követően kiválasztódnak. A vegyületeknek vízoldható termékekké való viszonylag gyors átalakulása lényegesen csökkenti a toxikus reakcióknak a lehetőségét.

A liposzómákkal összehasonlítva a találmányunk szerinti szilárd kontrasztanyagok részecskéinek, illetve szemcséinek sokkal nagyobb a jódtartalma. Így egy kívánt kontrasztszint eléréséhez, amelyet egy meghatározott jódmennyiség segítségével érhetünk el, sokkal kisebb mennyiségű anyagra van szükség és csökken nagy mértékben a tüdőembólia kialakulásának a rizikója. Emellett a találmányunk szerinti anyag, amely általában kristályos, sokkal stabilabb tárolás során, mint a már javasolt liposzómák.

A találmányunk szerinti vegyületek nagy jódtartalmuk következtében kiváló röntgenképet adnak. A viszonylag nehéz jódatomok jelenlétének következtében a részecskék visszaverik az ultrahangot és alkalmazhatók ultrahangképek kialakítására is.

A találmányunk szerinti vegyületek gyorsan akkumulálódnak a májban és a lépben és ezt követően a szervekben maradnak, így a kép sokkal kedvezőbben alakítható ki időben, mint az ismert nemionos kontrasztanyagokkal, amelyek a májban csak átmenetileg tartózkodnak.

Így tehát ha a maximális máj-jód-koncentrációt elérjük, egy koncentrációplató jön létre, amely lehetővé teszi, hogy a képet hosszú idő alatt alakítsuk ki. Amikor a kontrasztanyag a kiürülése megkezdődik a májból, ez nagyon gyorsan játszódik le, így a kontrasztanyag rövid idő alatt kiürül a testből.

A máj által történő felvételnek és kiürítésnek ez a profilja rendkívül előnyös és lényeges előnyt jelent a technika állásához viszonyítva.

A találmányunk szerinti vegyületeknek kicsi a toxicitása, például négyszer kisebb, mint a megfelelő olyan észterszármazék toxicitása, ahol az $R^{30}\text{CO}$ csoportot $R^3\text{CO}$ csoporttal helyettesítjük.

A kontrasztanyag átlagos szemcsemérete általában 0,02 és 7 mikron közötti, előnyösen 0,01 és 3 mikron közötti.

Az injektálható folyadék lehet bármilyen steril fiziológiailag elfogadható folyadék, így fiziológiai sóoldat, amely tartalmazhat fiziológiailag elfogadható stabilizálószer, így szarvasmarha szérumból albumint, humán

szérum albumint, propilén-glikolt, zselatint, polivinil-pirrolidont (például mintegy 30000 dalton molekulatömegűt) vagy poliszorbátot (például Polysorbate 80-t) vagy a felsorolt stabilizálószerke közül kettőnek vagy többnek a kombinációját.

A kontrasztanyag alkalmazható a máj és/vagy a lép röntgen- vagy ultrahangi képének a kialakítására embereknél és állatoknál, ennek során a közeget intravaszkulárisan, általában intravénásan adagoljuk a kép kialakítását megelőzően.

A találmányunk szerinti vegyületeket bármely ismert módon előállíthatjuk. A vegyületeket általában az $R^1\text{COOH}$ általános képletű savnak vagy funkciók származékának $X\text{-CHR}^2\text{.O.CO.R}^3$ általános képletű vegyülettel – a képletben X jelentése lehasadó csoport, így halogénatom, meziloxi- vagy toziloxi-csoport – való észterezésével állítjuk elő. Ha X jelentése lehasadó csoport, az $R^1\text{COOH}$ általános képletű sav funkciók származéka általában só, így káliumsó. A reakciót általában oldatban, például poláros oldószerben, így dimetilformamidban folytatjuk le.

Az $X\text{-CHR}^2\text{.O.CO.OR}^3$ általános képletű vegyületeket, ahol X jelentése halogénatom, az $R^2\text{CHO}$ általános képletű vegyületből és $X^1\text{.CO.OR}^3$ általános képletű vegyületből – a képletben X^1 jelentése halogénatom – állítjuk elő bázis, így piridin jelenlétében.

Az $X\text{-CHR}^2\text{.O.CO.OR}^3$ általános képletű intermedierek előállíthatók az $X\text{-CHR}^2\text{.O.CO.Hal}$ általános képletű vegyületnek a képletben Hal jelentése halogénatom – $R^3\text{OH}$ általános képletű alkohollal való kapcsolásával is. Ha az R^3 csoport több hidroxilcsoportot tartalmaz, mint például a iohexolban, célszerű ezeket például acetamid-csoportok-kal védeni, hogy biztosítsuk hogy csak egy hidroxilcsoport lépjen reakcióba. Az ilyen acetamid-csoportok kívánt esetben a találmányunk szerinti vegyületekben bennmaradhatnak.

A találmányunk szerinti kontrasztanyagot előnyösen úgy állítjuk elő, hogy a terméket vízzel elegyedő oldószerben, így etanolban készített oldatból vízzel való erőlyes összekeveréssel, például ultrahangot alkalmazva kicsapjuk, és a víz célszerűen tartalmaz stabilizálószer, így szarvasmarha szérum albumint, humán szérum albumint, zselatint, polivinil-pirrolidont, propilén-glikolt vagy poliszorbátot. Így 1,0 mikron átlagos átmérőjű részecskéket kapunk. Mechanikus aprítással vagy porlasztva szárítással is előállíthatjuk a megfelelő szemcsemeretet. A részecskéket az előzőekben említetteknek megfelelően injekciós célra szolgáló folyadékban diszpergálhatjuk.

A következő példákkal találmányunkat szemléltetjük. A szeronorm szérum vizsgálatára vonatkozó vizsgálat ismertetése hozzáférhető a következő cégnél: Nycomed AS, Oslo, Norvégia.

1. példa

[1-(Etil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát (1-Klór-etil)-etil-karbonátot (10,00 g, 66,0 mmol) 1,55 óra alatt szobahőmérsékleten hozzácsépegtünk

kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát (40,00 g, 60,0 mmol) és nátrium-jodidnak (0,89 g, 6,0 mmol) száraz dimetilformamidban (200 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten, majd az oldószer csökkenett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk kloroformban (120 ml) és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás, aktív szén kezelés és szűrés után a cím szerinti vegyületet az oldatnak csökkenett nyomáson való bepárlásával kristályosítjuk.

Kitermelés: 79%. Nagynyomású folyadékkromatográfián meghatározott tisztaság: 99%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): delta = 1,25 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1,64 (d, J = 6 Hz, CH_3); 1,67 (s, N(Me)COCH_3); 2,05 (s, NCOCH_3); 2,96 (s, NCH_3); 4,21 (q, J = 7 Hz, CH_2); 6,97 (q, J = 6 Hz, CH); 10,10 ppm (s, NH).

2. példa

[1-(Etil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-metil-amino-karbonil)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát (1-(Klór-etil)-etil-karbonátot (1,67 g, 11,0 mmol) hozzácsépegtünk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-metil-amino-karbonil)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát (6,52 g, 10,0 mmol) és nátrium-jodidnak (150 mg, 1,0 mmol) száraz dimetilformamidban (50 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 24 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten, majd az oldószer csökkenett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk kloroformban és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás, szűrés és az oldószernek csökkenett nyomáson való eltávolítása után a cím szerinti vegyületet kapjuk.

Kitermelés: 2,2 g (38%). Nagynyomású folyadékkromatográfián meghatározott tisztaság: 98.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): delta = 1,24 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1,63 (d, J = 6 Hz, CH_3); 2,03 (s, CH_3CO); 2,75 (d, J = 3 Hz, NCH_3); 4,21 (q, J = 7 Hz, CH_2); 6,93 (q, J = 6 Hz, CH); 8,4–8,7 (m, NHMe); 10,03 ppm (s, NHAc).

3. példa

[1-(Etil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-3-{alfa-[3-(N-acetil-N-metil-amino)-5-(metil-amino-karbonil)-2,4,6-trijód-benzol-amino]-acetil-amino}-5-[N-(2-hidroxi-etil)-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-etil-karbonátot (0,84 g, 5,5 mmol) szobahőmérsékleten hozzácsépegtünk cézium-3-{3-alfa-[3-(N-acetil-N-metil-amino)-5-(metil-amino-karbonil)-2,4,6-trijód-benzol-amino]-acetil-amino}-5-[N-(2-hidroxi-etil)-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát (7,00 g, 5,0 mmol) és nátrium-jodidnak (75 mg, 0,5 mmol) száraz dimetilformamidban (25 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 24 órán át 50 °C hőmérsékleten keverjük, majd az oldószer csökkenett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot trituráljuk, mossuk és szűrjük egymást követően először kloroformmal, majd vízzel és így a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 5,7 g, (82%). Az ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrum hasonló a cím szerinti vegyületre és a kiindulási vegyületre (szabad karbonsav formájában) kivéve a karbonsav esetén, amely a cím szerinti vegyületben észterezett. A cím szerinti vegyület 1-etil-oxi-karbonil-oxi-etil-csoportok cím szerinti vegyület

^1H -NMR (DMSO- d_6) adatai: delta = 1,24 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1,63 (d, J = 6 Hz, CH_3); 4,21 (q, J = 7 Hz, CH_2); 6,94 ppm (q, J = 6 Hz, CH). Ezek a kémiai vonalak összhangban vannak 1. és 2. példa szerinti vegyületekkel és nem azonosak az 1-(klór-etil)-karbonáttal, amely kiindulási vegyület (delta = 1,24 (t, J = 7 Hz, CH_3); 1,76 (d, J = 6 Hz, CH_3); 4,21 (q, J = 7 Hz, CH_2) 6,51 ppm (q, J = 6 Hz, CH)).

4. példa

[1,3-Dioxolán-2-on-4-il]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

4-Klór-1,3-dioxolán-2-ont (1,35 g, 11 mmol) hozzáadunk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (6,66 g, 10 mmol) és nátrium-jodidnak (0,15 g, 1 mmol) száraz dimetil-formamidban (50 ml) készített oldatához. Az elegyet 6 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 4 napig szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk kloroformban (100 ml) és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való kezelést követően az elegyet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 5,6 g. Folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 93%.

^1H -NMR (DMSO- d_6): delta = 1,67 ($\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$); 2,05 (NCOCH_3); 2,96 (NCH_3); 4,7; 4,9 (CH_2); 7,02(CH); 10,14 ppm(NH).

5. példa

[1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-fenil-karbonátot (Synthesis 1986, 627 szerint állítjuk elő) (2,21 g, 11 mmol) hozzáadunk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (6,66 g, 10 mmol) és kálium-jodidnak (0,17 g, 1 mmol) száraz dimetil-formamidban készített oldatához. Az elegyet 6 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 4 napig szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot szuszpendáljuk kloroformban (100 ml) és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után a reakcióelegyet szárazra pároljuk. Kitermelés: 7,3 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 98%. ^1H -NMR (DMSO- d_6): delta = 1,68 ($\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$); 1,74 (CHCH_3); 2,05 (NCOCH_3); 2,97 (NCH_3); 7,05 (CH); 7,25–7,52 (aromás); 10,14 ppm (NH).

6. példa

[1-(Benzil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-benzil-karbonátot (Synthesis 1986, 627 szerint állítjuk elő) (2,36 g, 11,0 mmol) hozzáadunk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (6,66 g, 20 mmol) és nátrium-jodidnak (0,15 g, 1 mmol) száraz dimetil-formamidban (50 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 7 óráig keverjük 50 °C hőmérsékleten és 7 napig szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot feloldjuk kloroformban (100 ml) és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való kezelés után az elegyet szárazra pároljuk. Kitermelés: 6,8 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 97%.

^1H -NMR (DMSO- d_6): delta = 1,64 (CHCH_3); 1,66 ($\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$); 2,05 (NCOCH_3); 5,23 (CH_2); 7,00 (CH); 7,30–7,45 (aromás); 10,12 ppm (NH).

7. példa

[1-(Tienil-metil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

i) (1-Klór-etil)-tienil-karbonátot (1-Klór-etil)-klór-formiátot (28,6 g, 0,2 mol) és 2-hidroxi-metil)-tiofént (20,6 g, 0,18 mol) feloldunk kloroformban (220 ml) 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyhez 10 °C alatti hőmérsékleten 35 perc alatt hozzácsepegtetünk piridint (15,8 g, 0,2 mol). A kapott reakcióelegyet 24 órán át keverjük szobahőmérsékleten, ekkor csapadék válik ki. A szerves fázist háromszor 1 n sósavoldattal, egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot vákuumban desztilláljuk.

Kitermelés: 36,5 g.

^1H -NMR (DMSO- d_6): delta = 1,76 (CH_3); 5,41 (CH_2); 6,53 (CHCH_3); 7,04, 7,25; 7,59 ppm (tiofén).

ii) 1-(Tienil-metil-oxi-karbonil-oxi)-etil 5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-tienil-karbonátot (2,43 g, 11 mmol) hozzáadunk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (6,66 g, 10 mmol) és kálium-jodidnak (0,17 g, 1 mmol) száraz dimetil-formamidban készített oldatához. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 4 napig szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (100 ml) szuszpendáljuk és háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után a reakcióelegyet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 7,9 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 88%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 1,64 (CHCH₃); 1,65 (N(CH₃)COCH₃); 2,05 (NCOCH₃); 2,95 (NCH₃); 5,41 (CH₂); 7,00 (CHCH₃); 7,05; 7,25; 7,61 (tiofén); 10,11 ppm (NH).

8. példa

[1-(2-Metoxi-etil-oxi-karbonil-oxi)-etil-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

i) (1-Klór-etil)-2-metoxi-etán-karbonát

(1Klór-etil)-klór-formiátot (28,6 g, 0,2 mol) és 2-metoxi-etanol (13,7 g, 0,18 mol) feloldunk kloroformban (220 ml) 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyhez 12 °C alatti hőmérsékleten 45 perc alatt hozzásepegte-tünk piridint (15,8 g, 0,2 mol). A kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd háromszor 1 n sósavoldattal, egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül kétszer vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot vákuumban desztilláljuk.

Kitermelés: 75%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 1,76 (CHCH₃); 3,27 (OCH₃); 3,55 (CH₂OCH₃); 4,27 (COOCH₂); 6,51 (CH).
ii) [1-(2-Metoxi-etil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-2-metoxi-etán-karbonátot (2,0 g, 11 mmol) szobahőmérsékleten hozzáadunk kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (6,66 g, 10 mmol) és kálium-jodidnak (0,17 g, 1 mmol) száraz dimetilformamidban készített oldatához. A reakcióelegyet 4 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 3 napig szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (100 ml) szuszpendáljuk és háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáton való szárítás után az elegyet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 7,1 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 79%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): = 1,65 (CHCH₃); 1,66 (N(CH₃)COCH₃); 2,05 (NCOCH₃); 2,96 (NCH₃); 3,26 (OCH₃); 3,55 (CH₂OCH₃); 4,29 (COOCH₂); 6,98 (CH); 10,12 ppm (NH).

FAB-MS: M+1 = 775.

9. példa

[1-{2-N-{3,5-bisz-[2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metil-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-fenil}-acetil-amino}-etil-oxi-karbonil-oxi}-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(i) (1-(Klór-etil)-2-N-{3,5-bisz-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metil-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-fenil}-acetil-amino-etil-karbonát

(1-Klór-etil)-klór-formiátot (0,77 g, 5,5 mmol) és 5-(N-acetil-N-(2-hidroxi-etil)-amino)-N,N'-bisz-[2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metil]-2,4,6-trijód-1,3-benzol-dikarboxamidot (4,36 g, 5 mmol) feloldunk diklór-metánban (10 ml) 0 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyhez

45 perc alatt piridint (4,35 mg, 5,5 mmol) adunk. A kapott reakcióelegyet 1 órán át keverjük 0 °C hőmérsékleten, majd ismét hozzáadunk 1-(klór-etil)-klór-formiátot (0,77 g, 5,5 mmol) és piridint (4,35 mg, 5,5 mmol).

5 A reakcióelegyet 3 napig hagyjuk szobahőmérsékleten állni, majd négyszer 0,1 n sósavoldattal, kétszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és végül vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk.

10 Kitermelés: 3,8 g.

ii) 1-{2-N-{3,5-bisz-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metil-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-fenil}-acetil-amino}-etil-oxi-karbonil-oxi}-etil-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

15 (1-Klór-etil)-2-N-{3,5-bisz-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metil-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-fenil}-acetil-amino)-etil-karbonátot (3,1 g, 3,3 mmol) szobahőmérsékleten hozzáadunk kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (2,00 g, 3 mmol) és káliumjodidnak (50 mg, 0,3 mmol) száraz dimetil-formamidban készített oldatához. A reakcióelegyet 18 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 1 napig szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (50 ml) és dimetil-formamidban (5 ml) szuszpendáljuk és kétszer nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és kétszer vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal és csontszénnel kezeljük és az elegyet szárazra pároljuk. Kitermelés: 2,65 g FABMS M+1 = 1528.

10. példa

35 [1-{2-[N-{3,5-bisz-[(2,3-dihidroxi-propil)-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-fenil}-acetil-amino]-etiloxi-karbonil-oxi}-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijódbenzol-karboxilát

40 [1-{2-[N-{3,5-bisz-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metil-amino-karbonil]-2,4,6-trijód-fenil}-acetil-amino}-etil-oxi-karbonil-oxi}-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátot (0,5 g, 0,3 mmol) feloldunk dimetil-formamidban (3,5 ml) és vízben (1,5 ml). A reakcióelegyhez szobahőmérsékleten 1n sósavoldatot (0,6 ml, ml, 0,6 mmol) adunk. A kapott reakcióelegyet 2 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten, majd az elegyet szárazra pároljuk. Kitermelés: 0,4 g.

FAB/MS: 1490 (M + H+).

11. példa

50 [1-(Etil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-3,5-di(acetil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-etil-karbonátot (1,68 g, 11,0 mmol) szobahőmérsékleten hozzáadunk kálium-3,5-di(acetil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (6,52 g, 10,0 mmol) és nátriumjodidnak (0,30 g, 2,0 mmol) száraz dimetil-formamidban (100 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet két órán át keverjük 60 °C hőmérsékleten és 65 órán át 40 °C hőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (100 ml) szuszpendáljuk és négy-

szer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után az oldatot szárazra pároljuk.

Kitermelés: 2,45 g.

Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 98,5%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 1,24 (CH₂CH₃); 1,63 (CHCH₃); 2,02 (COCH₃); 4,20 (CH₂CH₃); 6,93 (CHCH₃); 10,03 ppm (NH), FAB/MS: 731 (M+H⁺)

12. példa

(Fenil-oxi-karbonil-oxi-metil)-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(i) Klór-metil-fenil-karbonát

Fenil-klór-formiátot (9,0 g, 57,5 mmol) feloldunk 1,2-diklóretánban (50 ml) és a kapott oldathoz keverés közben hozzácsepegtetünk piridint (0,22 g, 2,8 mmol). Egy másik reakcióedényben paraformaldehidet (7,0 g, 233,1 mmol) melegítünk a gáz alakú monomer fejlesztése céljából. A formaldehid gázt az első reakcióedénybe buborékolatjuk át egy csövön keresztül, amelynek a bemenete a folyadék felülete alatt van. A reakcióelegyet ezután 3 órán át keverjük 65 °C hőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet háromszor vízzel mossuk, szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. Desztillálással (fp. 64–67 °C/5.10⁻⁴ mbar) 2,7 g terméket kapunk. A kapott terméket tovább tisztítjuk flashkromatográfiásan (Silikagel 60, petroléter/etil-acetát 95:5). Kitermelés: 2,1 g.

¹H-NMR (CDCl₃): delta = 5,78 (CH₂); 7,18–7,41 ppm (fenil).

ii) (Fenil-oxi-karbonil-oxi-metil)-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

Klór-metil-fenil-karbonátot (0,50 g, 2,7 mmol) szobahőmérsékleten hozzáadunk kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (1,62 g, 2,4 mmol) és nátrium-jodidnak (0,038 g, 0,25 mmol) száraz dimetil-formamidban (15 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 18 órán át szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (25 ml) szuszpendáljuk és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után az elegyet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 0,67 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 92%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 1,68 (NCH₃COCH₃); 2,06 (NHCOCH₃); 2,97 (NCH₃); 6,08 (CH₂); 7,28–7,49 (fenil); 10,13 ppm (NH).

FAB/MS: 779 ((M+H)⁺).

13. példa

[1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-3-fenil-propil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

i) [1-Klór-3-fenil-propil]-fenil-karbonát Fenil-klór-

formiátot (0,80 g, 5,1 mmol) és 3-fenil-propionaldehidet (0,96 g, 7,2 mmol) feloldunk 1,2-diklór-etánban (5 ml) és a kapott oldathoz keverés közben hozzácsepegtetünk piridint (0,020 g, 0,25 mmol). A reakcióelegyet 2 napig keverjük 80 °C hőmérsékleten, majd vízzel (10 ml) mossuk, szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. Flash-kromatográfiásan végzett tisztítás (Silikagel 60, petroléter/etil-acetát 95 : 5) után 0,45 g terméket kapunk.

Kitermelés: 0,45 g.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): delta = 2,43 (CH₂CH); 2,87 (CH₂CH₂CH); 6,34 (CH); 7,19–7,41 ppm (fenil).

ii) [1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-3-fenil-propil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

15 [1-Klór-3-fenil-propil]-fenil-karbonátot (0,30 g, 1,02 mmol) hozzáadunk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (0,62 g, 0,93 mmol) és nátrium-jodidnak (0,014 g, 0,093 mmol) száraz dimetil-formamidban (5 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és 2 napon át szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (15 ml) szuszpendáljuk és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után az elegyet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 0,26 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 94,4%.

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 1,68 (NCH₃COCH₃); 2,06 (NHCOCH₃); 2,38 (CH₂CH); 2,83 (CH₂CH₂CH); 2,98 (NCH₃); 7,02 (CH); 7,19–7,52 (fenil); 10,15 ppm (NH). FAB/MS: 883 ((M+H)⁺).

35 14. példa

[1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-pentil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

i) (1-Klór-pentil)-fenil-karbonát

40 Fenil-klór-formiátot (2,0 g, 12,8 mmol) és n-valeraldehidet (1,3 g, 15,1 mmol) feloldunk 1,2-diklór-etánban (10 ml) és az oldathoz keverés közben piridint (0,06 g, 0,76 mmol) csepegtetünk. A reakcióelegyet 1 napig keverjük 80 °C hőmérsékleten, majd vízzel (10 ml) mossuk, szárítjuk (MgSO₄). Flash-kromatográfiásan végzett tisztítás (Silikagel 60, petroléter/etil-acetát 95 : 5).

Kitermelés: 0,26 g. GC/MS: 242.0 (M⁺).

45 ii) [1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-pentil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

50 (1-Klór-pentil)-fenil-karbonátot (0,14 g, 0,58 mmol) szobahőmérsékleten hozzáadunk kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (0,35 g, 0,53 mmol) és nátrium-jodidnak (0,008 g, 0,053 mmol) száraz dimetil-formamidban (3 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 5 órán át keverjük 50 °C hőmérsékleten és két napon át szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (15 ml) szuszpendáljuk és négyszer telített nátrium-hid-

rogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után az elegyet szárazra pároljuk.

Kitermelés: 0,04 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 94,8%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 0,92 (CH₃CH₂); 1,31–1,55 (CH₃CH₂CH₂); 1,68 (N CH₃COCH₃); 2,04 (CH₂CH); 2,05 (NHCOCH₃); 2,97 (NCH₃); 6,95 (CH); 7,27–7,49 (fenil); 10,13 ppm (NH).

FAB/MS: 835.((M+H)⁺).

15. példa

[1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-1-fenil-metil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

i) [1-Klór-1-(fenil-metil)]-fenil-karbonát

Fenil-klór-formiátot (3,0 g, 19,2 mmol) és benzaldehydet (2,4 g, 23,0 mmol) feloldunk 1,2-diklór-etánban (15 ml) és a kapott oldathoz hozzácsepegtetünk piridint (0,09 g, 1,14 mmol). A reakcióelegyet 2 napig keverjük 80 °C hőmérsékleten és 1 napig 100 °C hőmérsékleten. A kapott reakcióelegyet vízzel (25 ml) mossuk, a vizes fázist diklór-metánnal (25 ml) visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázist szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. Flash-kromatográfiásan végzett tisztítás (Silikagel 60, petroléter/etil-acetát 95:5) után 1,5 g terméket kapunk.

¹H-NMR (CDCl₃): delta = 7,34 (CH); 7,20P 7,61 ppm (fenil).

GC/MS: 262,1 (M⁺).

ii) [1-(Fenil-oxi-karbonil-oxi)-1-fenil-metil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

[11-Klór-1-(fenil-metil)]-fenil-karbonátot (0,63 g, 2,4 mmol) szobahőmérsékleten hozzáadunk kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (1,44 g, 2,2 mmol) és nátrium-jodidnak (0,034 g, 0,23 mmol) száraz dimetil-formamidban (12 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 2 órán keresztül keverjük 60 °C hőmérsékleten és 18 órán át szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (20 ml) szuszpendáljuk és négyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnézium-szulfáttal való szárítás után az elegyet szárazra pároljuk. Kitermelés: 0,90 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 96,6%. ¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 1,67 (NCH₃COCH₃); 2,05 (NHCOCH₃); 2,96 (NCH₃); 7,29–7,54 (fenil); 7,71 (CH); 10,13 ppm (NH), FAB/MS 854 (M⁺).

16. példa

[1-(Hexil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

i) (1-Klór-etil)-hexil-karbonát

(1-Klór-etil)-klór-formiátot (10,0 g, 69,9 mmol) és 1-hexanolt (6,5 g, 63,6 mmol) feloldunk kloroformban (80 ml) 0 °C hőmérsékleten. A kapott reakcióelegyhez

piridint (5,5 g, 69,5 mmol) csepegtetünk 17 perc alatt a hőmérsékletnek 10 °C alatt való tartása közben. A kapott reakcióelegyet 20 órán át tartjuk szobahőmérsékleten, majd a szerves fázist 1 n sósav-oldattal, egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítjuk és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot (11,6 g) vákuumban desztilláljuk (fp. 61–72 °C, 3×10–3 mbar).

10 Kitermelés: 9,0 g.

¹H-NMR (CDCl₃): delta = 0,89 (CH₂CH₃); 1,28–1,40 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,69 (OCH₂CH₂); 1,83 (CH₃CH); 4,20 (OCH₂); 6,43 ppm (CH).

ii) [1-(Hexil-oxi-karbonil-oxi)-etil]-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilát

(1-Klór-etil)-hexil-karbonátot (0,47 g, 2,3 mmol) hozzáadunk szobahőmérsékleten kálium-5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karboxilátnak (1,51 g, 2,3 mmol) és nátrium-jodidnak (0,036 g, 0,24 mmol) száraz dimetil-formamidban (12 ml) készített oldatához. A reakcióelegyet 3 órán át keverjük 60 °C hőmérsékleten és 18 órán át szobahőmérsékleten, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A visszamaradó anyagot kloroformban (20 ml) szuszpendáljuk és háromszor telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd kétszer vízzel mossuk. Magnéziumszulfáttal való szárítás után az elegyet szárazra pároljuk. Kitermelés: 0,88 g. Nagynyomású folyadékkromatográfiásan meghatározott tisztaság: 92,5%.

¹H-NMR (DMSO-d₆): delta = 0,86 (CH₂CH₃); 1,22–1,36 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 1,62 (OCH₂CH₂); 1,64 (CHCH₃); 1,66 (NCH₃COCH₃); 2,04 (NHCOCH₃); 2,95 (NCH₃); 4,16 (OCH₂); 6,96 (CH); 10,11 ppm (NH).

FAB/MS: 801 ((M+H)⁺).

1. részecske előállítási példa

Szarvasmarha szérum albumint (BSA) (0,75 g) feloldunk desztillált vízben (25,0 ml) és 0,45 mikron pórusméretű membránszűrőn szűrjük az oldatot. Az 1. példa szerinti terméknek (0,2 g) 96%-os etanolban (5,0 ml) készített szűrt oldatát (0,22 mikron) lassan hozzáadjuk a BSA-oldathoz erélyes keverés közben hosszú idő alatt. A képződött mikrorészecskéket centrifugáljuk és többször mossuk. A részecskék méretét és méreteloszlását Coulter Multisizer berendezéssel és fény- és elektronmikroszkópos úton analizáljuk. Az átlagos átmérő 2,0 mikron, amely a fő frakció átmérője is.

2. részecske előállítási példa

Szarvasmarha szérum albumint (BSA) (0,75 g) feloldunk desztillált vízben (25,0 ml) és 0,45 mikron pórusméretű membránszűrőn szűrjük az oldatot. Az 1. példa szerinti terméknek (0,2 g) 96%-os etanolban (5,0 ml) készített szűrt oldatát (0,22 mikron) lassan hozzáadjuk a BSA-oldathoz erélyes keverés közben hosszú idő alatt. A képződött mikrorészecskéket centrifugáljuk és többször mossuk. A részecskék méretét és méreteloszlását Coulter Multisizer berendezéssel és fénymikroszkópos

úton analizáljuk. Az átlagos átmérő 2,0 mikron, amely a fő frakció átmérője is.

3. részecske előállítási példa

2% Polysorbat 80-t (Tween 80) feloldunk desztillált vízben (25,0 ml) és membránszűrőn (0,45 mikron) szűrjük a kapott oldatot. Az 1. példa szerinti terméknek (0,2 g) 96%-os etanolban (5,0 ml) készített szűrt oldatát (0,22 mikron) lassan hozzáadjuk a Tween 80 oldathoz erélyes keverés közben hosszú idő alatt. A képződött mikrorészecskéket centrifugáljuk és többször mossuk, majd steril foszfát-pufferolt só-oldatba (1,8 ml) visszük, amely 0,25 Tween 80-t tartalmaz. A részecskeméretet és a részecskeeloszlást Coulter Counter berendezéssel és fénymikroszkópiás úton analizáljuk. A fő átmérő 4 mikron.

4. részecske előállítási példa

3%-os humán szérum albumin (HSA) oldatot készítünk desztillált vízben (150 ml) és az oldatot membránszűrőn (0,45 mikron) szűrjük. Az 1. példa szerinti terméknek (1,2 g) 96%-os etanolban (15,0 ml) készített szűrt oldatát (0,22 mikron) lassan hozzáadjuk a erélyes keverés közben a HSA-oldathoz. A kialakult mikrorészecskéket centrifugáljuk és többször mossuk, majd steril foszfát-pufferolt sóoldatba (10,7 ml) visszük. A részecskeméretet és a részecskeeloszlást Coulter Counter berendezéssel és fénymikroszkópiás úton analizáljuk. Az átlagos átmérő 2,5–3,5 mikron.

5. részecske előállítási példa

0,4%-os humán szérum albumin (HSA) oldatot készítünk desztillált vízben (60,0 ml) és az oldatot membránszűrőn (0,45 mikron) szűrjük. Az 1. példa szerinti terméknek (0,6 g) 96%-os etanolban (15,0 ml) készített szűrt oldatát (0,22 mikron) lassan hozzáadjuk erélyes keverés közben a HSA oldathoz. A kialakult mikrorészecskéket centrifugáljuk és többször mossuk, majd steril foszfát-pufferolt sóoldatba (5,3 ml) visszük, amely 0,4% HSA-t tartalmaz. A részecskeméretet és a részecskeeloszlást Malvern Mastersizer berendezéssel és fénymikroszkópiás úton analizáljuk. Az átlagos átmérő 1,45 mikron.

6. részecske előállítási példa

0,4% humán szérum albumint (HSA) és 2% propilén-glikolt tartalmazó desztillált vizes (60,0 ml) oldatot készítünk és ezt membránszűrőn (0,45 mikron) szűrjük. Az 1. példa szerinti terméknek (0,6 g) 96%-os etanolban (15,0 ml) készített szűrt oldatát (0,22 mikron) lassan hozzáadjuk erélyes homogenizálás közben a HSA/propilén-glikol oldathoz. A kialakult mikrorészecskéket centrifugáljuk és többször mossuk, majd steril foszfát-pufferolt sóoldatba (5,3 ml) visszük, amely 0,2% propilén-glikolt tartalmaz. A részecskeméretet és a részecskeeloszlást Malvern Mastersizer berendezéssel és fénymikroszkópiás úton analizáljuk. Az átlagos átmérő 1,5–1,7 mikron.

1. Kontrasztanyag-készítmény előállítási példa

Az 1. részecske előállítási példa szerinti részecskéket (1,0 g) sterilén szűrt izotóniás 0,9% nátrium-klorid/in-

jekciós célra szolgáló víz (100 ml) oldatban diszpergáljuk erélyes keverés közben, amíg homogén szuszpenziót kapunk.

2. Kontrasztanyag-készítmény előállítási példa

Az 1. részecske előállítási példa szerinti részecskéket (1,0 g) sterilén szűrt 0,9% nátrium-klorid/injekciós célra szolgáló víz (100 ml) oldatban szuszpendáljuk, amely szarvasmarha szérum albumint (3,0 g) tartalmaz, erélyes keverés közben, amíg homogén szuszpenziót kapunk.

3. Kontrasztanyag-készítmény előállítási példa

Az 1. részecske előállítási példa szerinti részecskéket (1,0 g) steril foszfát-pufferolt só-oldatban (100 ml) szuszpendáljuk, amíg homogén szuszpenziót kapunk.

4. Kontrasztanyag-készítmény előállítási példa

Az 1. részecske előállítási példa szerinti részecskéket (2,8 g) steril foszfát-pufferolt sóoldatban (100 ml) szuszpendáljuk, amíg homogén szuszpenziót kapunk.

In vitro biodegradáció

Az 1. példa szerinti porított terméket Seronormban (0,5 mg/ml) szuszpendáljuk 7,4 pH-érték mellett és 37 °C hőmérsékleten keverjük. Kontrollként foszfát-pufferolt sóoldatot (PBS) alkalmazunk 7,4 pH-értékkel. Különböző mintát veszünk a centrifugálás utáni felületről (400 ppm, 10 perc). Az Isopaque [5-(N-acetil-aminol-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karbonsav] szabadon bocsátását nagynyomású folyadékromatográfiásan ellenőrizzük. 6 óra elteltével 100% anyag hidrolizált. A PBS-ben csak 1,1% anyag hidrolizált ugyanennyi idő alatt.

In vivo metabolizmus

A 3. részecske előállítási példa szerinti részecskéket intravénásan patkányok farokvénájába injektáljuk. Az adagolás 200 mg/kg, injektálás sebessége 1 ml/perc, a koncentráció 10 mg/ml. Az injektálás után 15 perccel a beadagolt mennyiségnek mintegy 70%-a volt a májban található. Ez a felvétel 1,4 mg jód/g máj. A jódtartalom az injektálást követő 3 órán át állandó volt, majd 6 óra elteltével 24%-ra csökkent. Az injektálás után 24 órával csak 4% volt a májban található. Az injektálást követő első 3 órában mintát vettünk az epéből és a vizeletből. Az ily módon történő kiválasztás a beinjektált dózis 8,1, illetve 3,4%-a volt. Minden jód kiválasztódott Isopaque-ként [5-(N-acetil-amino)-3-(N-acetil-N-metil-amino)-2,4,6-trijód-benzol-karbonsav]. 72 óra alatt az összes jód kiválasztódott a vizeletben, illetve a székletben keresztül azonos mennyiségekben (mindkét esetben mintegy 50%). A részecskének a tüdő kapillárisokban való embolizálódásának megállapítása céljából mértük ebben a szervben a jódtartalmat. 15 perccel az injektálás után a beinjektált adagnak csak 1,3%-a volt a tüdőben található, 24 óra elteltével nem volt jód kimutatható. Ez azt jelenti, hogy a tüdőben való megtapadás minimális volt.

CT-tanulmányok nyulakban

Kontrasztvizsgálatokat végeztünk a májban nyulakon. Az elaltatott állatokat Siemens CT-vizsgálóber-

dezésbe helyeztük és a 4. gyógyszerkészítmény előállítási példa szerinti részecskéket injektáltuk a szélső fülí vénába. A részecsk koncentráció 28 mg/ml volt. 75 mg jód/kg részecske adagolási mennyiség a máj kontrasztot a 75 HU alapértékről mintegy 120 HU alapértékre emelte meg. Így ennél az adagolási mennyiségnél a kontraszt 35–40 HU volt. Ez a kontrasztnövekedés a 15 perces megfigyelési idő alatt állandó volt. A májban az átlagos jódtartalom 1,1 mg jód/g máj volt. Az eredményeket összehasonlítottuk más nyulakban végzett dinamikus CT-vizsgálatokkal, ahol iohexolt injektáltunk (350 mg jód/ml). Ezekbe az állatokba legalább nyolcszor nagyobb mennyiségű jódot kellett beinjektálni, hogy ugyanazt a kontrasztnövekedést érjük el a májban. Ezzel a vaszkuláris kontraszt közeggel a növekedés időleges volt, egy vagy két percig tartott csak.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Röntgen- és ultrahang-kontrasztanyag, *azzal jellemezve*, hogy injekciós célra szolgáló folyadékban szuszpendálva egy (I) általános képletű jódózott észter – a képletben

R¹ jelentése trijód-fenil-csoport, amely szubsztituálva van 2–7 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal, (1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal, hidroxil-(1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal (1–6 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, és/vagy olyan trijód-benzoil-amino-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, amely a fenilgyűrűn (1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil- és (1–7 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal van szubsztituálva,

R² jelentése hidrogénatom, fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben fenil- vagy naftilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy

R² R³-mal együtt 1–4 szénatomos alkilcsoportot alkot,

R₃ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, tienilcsoport, vagy

1–8 szénatomos alkilcsoport, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet,

– 1–6 szénatomos alkoxics csoporttal,

– fenilcsoporttal, tienilcsoporttal, vagy

– N-szubsztituált (2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, ahol a nitrogénhez kapcsolódó szub-

stituens egy hidroxil-(1–6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy (1–6 szénatomos alkil)-dioxolanil-(1–6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoporttal is szubsztituált jód-fenilcsoport, és a molekula olyan terméké metabolizálható, amely a testfolyadékban oldódik, és fiziológiailag elfogadható – tartalmaz 0,02 és 7 mikron közötti átlagos méretű részecskék formájában.

2. Eljárás (I) általános képletű jódózott észterek előállítására – a képletben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti –, *azzal jellemezve*, hogy az R¹COOH általános képletű savat – a képletben

R¹ jelentése trijód-fenil-csoport, amely szubsztituálva van 2–7 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal, (1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil-csoporttal, (1–6 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, olyan trijód-benzoil-amino-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, amely a fenilgyűrűn (1–6 szénatomos alkil)-amino-karbonil- és (1–7 szénatomos alkil)-(2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal van szubsztituálva,

– vagy funkciók származékát egy X-CHR².O.CO.OR³ általános képletű vegyülettel – a képletben

25 X jelentése lehasadó csoport és

R² jelentése hidrogénatom, fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben fenil- vagy naftilcsoporttal szubsztituált 1–6 szénatomos alkilcsoport vagy

R² R³-mal együtt 1–4 szénatomos alkilcsoportot alkot

30 R³ jelentése fenil- vagy naftilcsoport, tienilcsoport, vagy

1–8 szénatomos alkilcsoport, amely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet

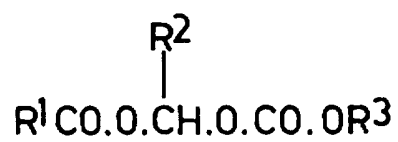
– 1–6 szénatomos alkoxics csoporttal,

– fenilcsoporttal, tienilcsoporttal, vagy

– N-szubsztituált (2–7 szénatomos alkanoil)-amino-csoporttal, ahol a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituens egy hidroxil-(1–6 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy (1–6 szénatomos alkil)-dioxolanil-(1–6 szénatomos alkil)-karbamoil-csoporttal is szubsztituált jód-fenilcsoport, –

észterezünk.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti kontrasztanyag előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű vegyületet – a képletben R¹, R² és R³ jelentése az 1. igénypontban megadott – stabilizálószer vizes oldatának és vízzel elegyedő oldószernek az elegyből keveréssel kicsapjuk, és a kapott szemcsés vegyületet injekciós célra alkalmas folyadékban diszpergáljuk.



(I)