

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158468 B

- (21) Patentansøgning nr.: 3002/81
- (22) Indleveringsdag: 07 jul 1981
- (41) Alm. tilgængelig: 11 apr 1982
- (44) Fremlagt: 21 maj 1990
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 10 okt 1980 DE 3038853

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 C 233/69  
A 61 K 49/04

- (71) Ansøger: \*SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Berlin und Bergkamen; Muellerstrasse 170-178; 1 Berlin 65, DE
- (72) Opfinder: Heinrich \*Pfeiffer; DE, Ulrich \*Speck; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) N-hydroxyalkylerede dicarboxylsyre-bis-(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-trijodanilider samt røntgenkontrastmidler med indhold heraf

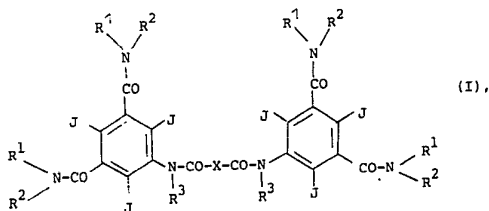
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

forgrenet alkylengruppe, som kan være afbrudt af et eller flere oxygenatomer eller substitueret med hydroxy- eller alkoxygrupper. De hidtil ukendte dimere forbindelser af formelen I er på grund af deres gode farmakologiske og fysikokemiske egenskaber egnede som skyggigivende stoffer på alle anvendelsesområder for vandopløselige jodholdige røntgenkontrastmidler.

3002-81

Nye N-hydroxyalkylerede dicarboxylsyre-bis-(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-trijodanilider) af den almene formel I

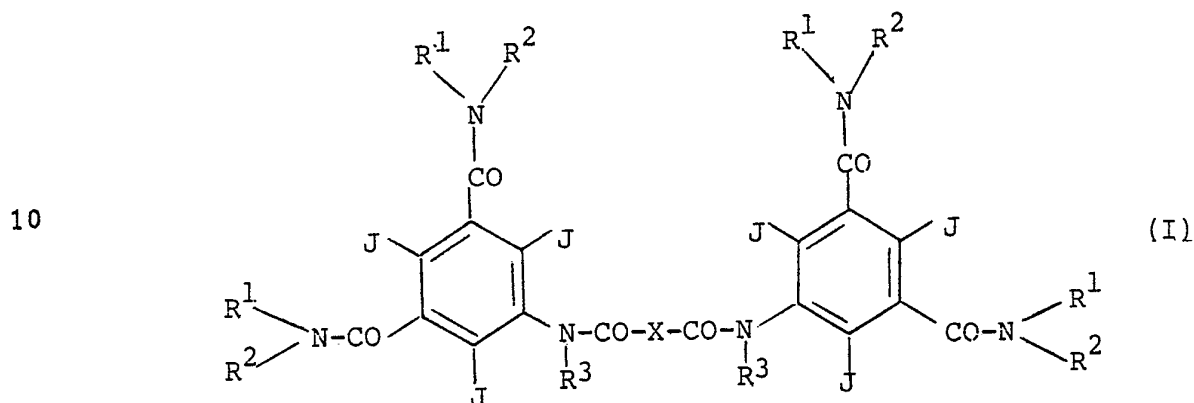


hvor  $R^1$  betegner en lavere, ligekædet eller forgrenet mono- eller polyhydroxyalkylgruppe,  $R^2$  betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller  $R^1$ ,  $R^3$  betegner en lavere mono- eller dihydroxyalkylgruppe, og X betegner en direkte binding eller en ligekædet eller

DK 158468 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte N-hydroxyalkylerede dicarboxylsyre-bis-(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-trijodanilider), som er ejendommelige ved, at de har den almene formel I

5



15

hvor i  $R^1$  betegner en lavere, ligekædet eller forgrenet mono- eller polyhydroxyalkylgruppe,  $R^2$  betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller  $R^1$ ,  $R^3$  betegner en lavere mono- eller dihydroxyalkylgruppe, og X betegner en direkte binding eller en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe, der kan være afbrudt af et eller flere oxygenatomer eller substitueret med hydroxy- eller alkoxygrupper, samt røntgenkontrastmidler, som er ejendommelige ved, at de indeholder forbindelserne af formel I som skyggegivende stof.

25

Gruppen  $R^1$  indeholder som ligekædet eller forgrenet lavere mono- eller polyhydroxyalkylgruppe 2-8 carbonatomer, fortrinsvis 2-5 carbonatomer. Ligekædede grupper  $R^1$  har fortrinsvis 2-4 carbonatomer, forgrenede fortrinsvis 3-5 carbonatomer. Hydroxygrupperne i  $R^1$  kan foreligge som primære eller sekundære hydroxygrupper.  $R^1$  kan indeholde 1-5 hydroxygrupper, fortrinsvis 1-3 hydroxygrupper, således at forbindelser af den almene formel I i alt kan indeholde 4-40 hydroxygrupper, fortrinsvis 4-24 hydroxygrupper.

35 Som grupper  $R^1$  skal eksempelvis nævnes: 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 2,3-dihydroxypropyl, 2,3-dihydroxybutyl, 2,4-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxy-

butyl , 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-propyl , 2,3-dihydroxy-  
 1-methylpropyl , 2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-butyl , 2,3,4-  
 trihydroxybutyl , 2,4-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)-butyl ,  
 3-hydroxy-2,2-bis-(hydroxymethyl)-propyl , 4-hydroxy-3,3-  
 5 bis-(hydroxymethyl)-butyl , 4-hydroxy-2,2-bis-(hydroxymethyl)-  
 butyl , 2-hydroxy-1,1-bis-(hydroxymethyl)-ethyl , 1,3-di-  
 hydroxyisopropyl , 2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl.

Når  $R^2$  betegner en lavere alkylgruppe, menes dermed specielt  
 10 ligekædede grupper med 1-4 carbonatomer, fortrinsvis 1-2  
 carbonatomer, såsom f.eks. butyl, propyl, ethyl og specielt  
 methyl.

Gruppen  $R^3$  inderholder som lavere mono- eller dihydroxyalkyl-  
 gruppe 2-3 carbonatomer og 1-2 hydroxygrupper, der kan fore-  
 ligge som primære eller sekundære hydroxygrupper.

15 Hydroxyethylgruppen foretrækkes særligt.

X som ligekædet eller forgrenet alkylen, der kan være af-  
 brudt af et eller flere oxygenatomer, kan indeholde 1-6  
 carbonatomer. En ligekædet alkylengruppe med 1-4 carbon-  
 atomer, som kan være afbrudt af et eller flere, fortrinsvis  
 20 af 1, 2 eller 3, oxygenatomer, foretrækkes.

Som eksempler kan her nævnes:  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  
 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ ,  $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_2-$  og  $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_3-$ .

Som forgrenede grupper X kommer  $>\text{CHCH}_3$ ,  $-\text{[CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2]-$ ,  
 $-\text{[CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2]-$ ,  $-\text{[CH]}_2-$  og lignende på tale.  
 OH

25 X som ligekædet eller forgrenet alkylen kan også være sub-  
 stitueret med alkylgrupper, hvorhos methoxy- eller ethoxy-  
 grupper foretrækkes.

Til røntgendiagnostik, f.eks. af urinafledende organer og  
 af kar, der skal medtages angiografisk, blev der som kon-

trastmidler udviklet salte af 2,4,6-trijodbenzoesyrer, som tåltes godt. Disse stoffer blev dog ved højere dosering ikke tålt af organismen uden bivirkninger, selvom deres toksicitet ofte er ringe. En tilstrækkelig fremstilling af kar-systemet, de afledende urinveje, men også af de cerebrospi-  
5 nale hulheder og andre systemer kræver anvendelsen af høje kontrastmiddeldoseringer eller højkoncentrerede opløsninger. Derved får de fysisk-kemiske egenskaber af kontrastmidler-  
ne og deres opløsninger stærkt stigende betydning, da væ-  
10 sentlige farmakologiske virkninger, såsom smerte, blodtryksfald, karbeskadigelse og mange andre må føres tilbage til disse.

Sammenlignet med saltene af trijoderede benzoesyrederivater har vandopløselige, ikke-ionogene forbindelser en række for-  
15 dele:

De har et ringere osmotisk tryk og forårsager derfor færre smerter og ringere endothelbeskadigelser ved den angiogra-  
fiske anvendelse. Desuden er urinstofkoncentrationen højere og ved subarachnoidal injektion optræder der sjældnere  
20 arachnoiditis.

Ved myelografien blev der ved anvendelsen af ikke-ionogene røntgenkontrastmidler konstateret en ringe tilbøjelighed til krampetilstande (epileptogenicitet). Det er frem for  
25 alt med disse forbindelser såsom f.eks. metrizamid eller iopamidol til anvendelse i angiografien og myelografien, ikke lykkedes at fremstille tilstrækkeligt koncentrerede og røntgentætte opløsninger, som ikke er hypertone over for blodet eller væsker. Hexajoderede og ikke-ionogene røntgenkontrastmidler, der tåles godt, og hvoraf der kun-  
30 ne fremstilles højkoncentrerede og blodisotone, vandige opløsninger, blev første gang beskrevet i DE offentliggørelsesskrift nr. 26 28 517. Lignende forbindelser er imellemtiden beskrevet også i DE offentliggørelsesskrift nr. 28 059 28.

Selvom ikke-ionogene hexaioderede røntgenkontrastmidler på grund af deres gunstige fysiokemiske egenskaber (særligt kraftigt hydrofile, lavere osmotisk tryk) tåles ret godt, er de med de hidtil beskrevne forbindelser opnåede  
5 resultater dog endnu ikke fuldt tilfredsstillende. Uheldig er f.eks. den høje viskositet netop af de godt tålelige og let opløselige forbindelser, henholdsvis den ringe opløselighed af mindre viskose stoffer med højt jodindhold samt bestemte toksiske virkninger af nogle af de  
10 hidtil beskrevne forbindelser trods relativ høj  $DL_{50}$ -værdi efter intravenøs indgift.

Det var overraskende, at en forholdsvis ringe kemisk ændring af den i DE offentliggørelsesskrift nr. 26 28 517 beskrevne forbindelsesklasse førte til en betydelig forbedring af  
15 tåleligheden og til en forhøjelse af opløseligheden af forbindelserne ifølge opfindelsen, således som det fremgår af tabel 1, hvori forbindelsen A ifølge opfindelsen (malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-tri=jod-N-2-hydroxyethylanilid]) sammenlignes med oxalsyre-  
20 bis[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid] (B) samt med iopamidol (5-[ $\alpha$ -hydroxypropionyl-amino]-2,4,6-trijodisophthalsyre-bis-[1,3-dihydroxyisopropylamid]) og metrizamid (2-(3-acetamid-2,4,6-trijod-5-[N-methyl-acetamid]-benzamid)-2-deoxy-D-glucose) med hensyn til osmo-  
25 tisk tryk, viskositet og tålelighed.

TABEL I

Osmotisk tryk, viskositet og tålelighed af ikke-ionogene kontrastmidler af forskellig kemisk struktur som vandig opløsning.

(Koncentration: 300 mg J/ml)

Stof	Osmotisk tryk 37°C (atmosfære)	Viskositet 37°C (cP)	DL <sub>50</sub> (rotte) injektion, hastighed: 2 ml/min. (g jod/kg legemsvægt)
A	7,2	6,8	mere end 30
B	4,3	13,7	13
Iopamidol	15,7	4,7	12
Metrizamid	12,3	6,2	12

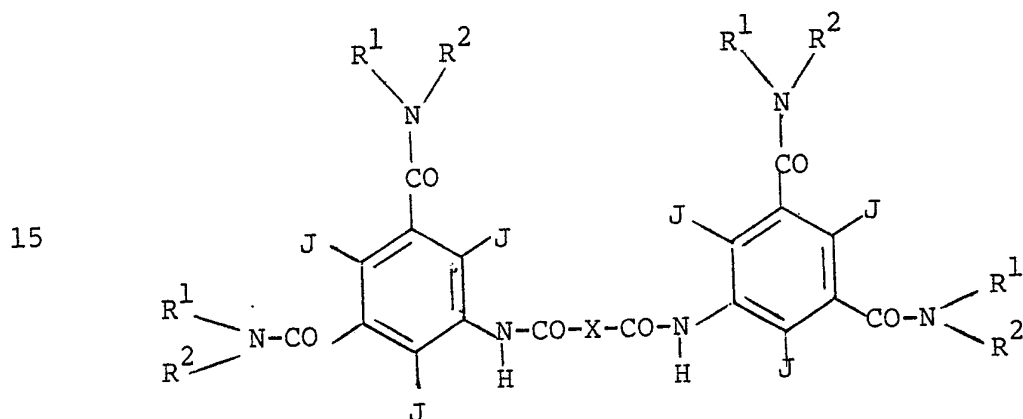
Bemærkelsesværdig er her den overordentlig gode tålelighed af forbindelserne ifølge opfindelsen af formel I, således som det fremgår af den ekstremt høje LD<sub>50</sub>-værdi. En undersøgelse af forsøgsdyrene viste en i forhold til sammenligningsforbindelserne reduceret nyretoksicitet, hvilket ved denne høje dosis er et meget væsentligt kriterium. Derved er de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser i den til angiografien anvendelige koncentration på 300 mg jod/ml isoton med blodet; de er på grund af deres viskositet egnet til såvel til en hurtig injektion som også til en injektion gennem fine nåle.

Forbindelserne ifølge opfindelsen af den almene formel I er således som skyggegivende stoffer fremragende egnede til fremstillingen af henholdsvis til anvendelsen i røntgenkontrastmidler. De hidtil ukendte forbindelser besidder alle egenskaber, som fordres af røntgenkontrastmidler. Mange er, selvom de er ikke-ionogene, meget let vandopløselige. De hidtil ukendte forbindelser er fremragende røntgenkontrastmidler, som tåles godt, og som er egnede i angiografien, urografien, myelografien, lymfografien og til fremstillingen af forskellige legemshulheder og til andre radiologiske undersøgelser. På grund af deres milde og neutrale smag egner nogle af forbindelserne sig fremragende til oral applikation og til indføring i lungen. Den hos sædvanlige kontrastmidler eksisterende bitre og kvalmefremkaldende smag anses for en stor ulempe, specielt i gastrografien og bronchografien.

Opfindelsen angår således også hidtil ukendte røntgenkontrastmidler på basis af forbindelserne af den almene formel I. Fremstillingen af de hidtil ukendte røntgenkontrastmidler på basis af forbindelserne ifølge opfindelsen af den almene formel I sker på i og for sig kendt måde, f.eks. ved at det skyggegivende stof med de i den galeniske farmaci sædvanlige tilsætningsstoffer, f.eks. stabilisatorer, såsom natriumedetat, calcium-di-

natriumedetat, fysiologisk acceptable puffere, natriumchlorid og lignende, bringes på en til den intravenøse applikation egnet form. Koncentrationen af det hidtil ukendte røntgenkontrastmiddel i vandigt medium retter sig helt efter den røntgendiagnostiske metode. De foretrukne koncentrationer og doseringer af de hidtil ukendte forbindelser bevæger sig i området fra 50-500 mg jod/ml for koncentrationen og 5-500 ml for doseringen. Særligt foretrukne koncentrationer ligger mellem 100-400 mg jod/ml.

10 Forbindelser af den almene formel I kan fremstilles ved, at man på i og for sig kendt måde N-hydroxyalkylerer en dicarboxylsyre-bis-(3,5-dicarbamoyl-2,4,6-trijodanilid) af den almene formel II



hvor  $R^1$ ,  $R^2$  og X har ovennævnte betydning, og i molekylet tilstedeværende frie hydroxygrupper kan foreligge i beskyttet form, med en forbindelse af den almene formel III



20 hvori A betegner et hydrogenatom eller en  $\text{CH}_2\text{OH}$ -gruppe, og B og D enten sammen betyder en oxidorings oxygenatom, eller B betegner en hydroxygruppe, og C betegner et chlor- eller bromatom eller en sulfat- eller alkylsulfatgruppe,

og om ønsket derpå frigør beskyttede hydroxylgrupper.

N-alkyleringen ifølge opfindelsen af de acylerede anilidgrupper sker ved hjælp af metoder, der kendes af fagfolk. Således kan man f.eks. omsætte forbindelserne af formlen  
5 II i et egnet opløsningsmiddel, såsom methanol, ethanol eller 1,2-propandiol i nærværelse af alkalialkoholat eller alkalihydrid med forbindelsen af formlen III, f.eks. med chlor, ethanol, ethylenoxid, chlorpropandiol-(2,3) eller glycidol-(2,3-oxidopropanol) ved en temperatur fra  
10 stuetemperatur til 80°C, fortrinsvis fra 20°C til 50°C.

En yderligere alkyleringsmulighed består i at indføre forbindelsen II med intermediært beskyttede hydroxygrupper i reaktionen. Dette sker ifølge sædvanlige metoder ved indføring af grupper, som let igen afspaltes,  
15 f.eks. ved forethring (f.eks. indføring af triphenylmethylresten).

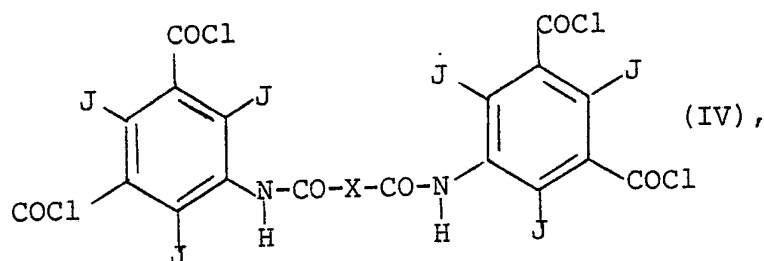
Hydroxylbeskyttelsesgruppen kan også opnås ved ketalisering eller acetalisering, f.eks. ved hjælp af acetaldehyd, acetone, 2,2-dimethoxypropan eller dihydropyran.

20 Den senere afspaltning af de intermediært indførte beskyttelsesgrupper under frilægning af de til sidst ønskede hydroxylgrupper sker ligeledes ifølge metoder, som er almindeligt kendte af fagfolk. Således kan afspaltningen af beskyttelsesgrupperne ske uden særlige reaktionstrin med oparbejdningen og isoleringen af reaktions-  
25 produkterne. Den kan imidlertid også gennemføres på sædvanlig måde i et særskilt reaktionstrin. Acylbeskyttelsesgrupper kan f.eks. afspaltes ved hjælp af alkaliske og acetal-, ketal- eller etherbeskyttelsesgrupper ved  
30 sur hydrolyse.

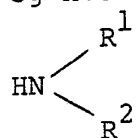
Udgangsforbindelserne af den almene formel II er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 26 28 517, i fransk pa-

tentskrift nr. 77 19 234 eller i det belgiske patentskrift nr. 856.039 eller kan fremstilles ifølge i og for sig kendte fremgangsmåder af et tetracarboxylsyretetrachlorid af den almene formel IV

5



som er beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 26 28 517, og hvor X har ovennævnte betydning, ved omsætning med en amin

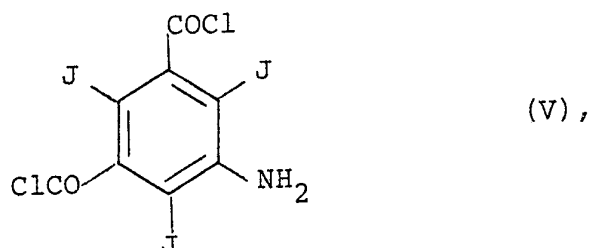


, hvori  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  har de ovenfor anførte betydninger, idet de i  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  eventuelt tilstedeværende frie hydroxylgrupper kan foreligge i beskyttet form.

10

Såfremt de endnu/er <sup>ikke</sup> beskrevet, kan tetracarboxylsyretetrachloriderne af den almene formel IV fremstilles ved, at man på i og for sig kendt måde omsætter 5-amino-2,4,6-trijodisophthalsyredichlorid af formlen V

15



med et dicarboxylsyrechlorid af den almene formel VI



hvori  $\text{X}'$  har ovennævnte betydning for X, og yderligere eventuelt tilstedeværende frie hydroxygrupper kan foreligge i beskyttet form.

20

Som beskyttelsesgrupper kommer sædvanligvis anvendte grupper på tale og desuden også 1,2-oxidgruppen. Omsætningen belyses nærmere ved hjælp af fremstillingsforskriften for malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijod=

5 anilid]:

Den varme opløsning af 298 g (0,5 mol) 5-amino-2,4,6-trijodisophthalsyredichlorid i 650 ml dioxan behandles dråbevis ved en indvendig temperatur på 90°C med 29 ml (0,3 mol) malonsyredichlorid og omrøres under tilbage-

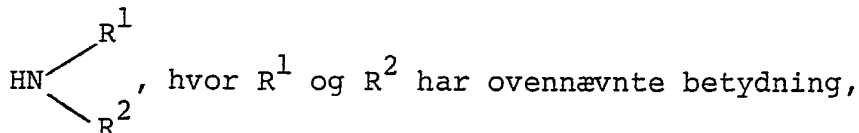
10 svaling i 2 timer, hvorved der dannes et tykt bundfald. Efter omrøring natten over ved stuetemperatur frafiltreres bundfaldet, vaskes med dioxan og tørres ved 50°C i vakuum. Der fås 298 g (79,8% af det teoretiske udbytte) malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijod=

15 anilid], (dioxanindhold 15,8%), smp. 310°C (dekomponering).

De således fremstillede tetracarboxylsyretetra-

chlorider af den almene formel IV omsættes nu med en

amin



20 idet i  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  tilstedeværende frie hydroxygrupper kan foreligge i beskyttet form, og således fås forbindelserne af den almene formel II.

#### Eksempel 1

25 Malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-N-2-hydroxyethylanilid]

a) I en opløsning af 150 g (100 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] (der er taget hensyn til dioxanindhold) i 250 ml dimethylacetamid dryppes ved 50-60°C under omrøring en opløsning af 52,5 g (500 mmol) N-methylaminopropandiol-(2,3) i 150 ml dimethylacetamid

i løbet af 15 min., hvorved temperaturen får lov til at stige til 59°C. I yderligere 10 min. tilsættes 118,8 ml (0,5 mol) tributylamin. Derefter omrøres i yderligere 4 timer ved 50°C og natten over ved stuetemperatur. Derpå behandles reaktionsblandingen med 18,3 ml koncentreret saltsyre indtil sur reaktion, og opløsningen dryppes i 2 l methylenchlorid. Efter 1 times omrøring dekanteres fra bundfaldet. Bundfaldet omrøres igen i 1 time med 2 liter methylenchlorid, og der dekanteres påny, hvorpå bundfaldet tørres ved 50°C i vakuum. Råproduktet (190 g) opløses i 1,5 liter vand, filtreres, sættes til en søjle med ca. 2 liter kationbytter IR 120 og elueres med vand. Eluatet inddampes i vakuum, opløses i 1,5 liter vand, sættes til en søjle med ca. 1,5 liter anionbytter IRA 410 og elueres med vand. Dette eluat omrøres i 30 min. med 15 g aktiv carbon, suges fra og inddampes i vakuum. Resten tørres ved 50°C i vakuum. Der fås 102 g malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid] (66% af det teoretiske udbytte), smp. 238-240°C (dekomponering).

b) Hydroxyethylering:

Under opvarmning til 50°C omsættes 3,3 g natrium (144 mmol) i 60 ml methanol til methylat, og derpå tilsættes 130 ml 1,2-propylenglycol. Opløsningen behandles med 69,9 g (45 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid] og derpå til hurtigere opløsning med 300 ml methanol. Efter 15 min. ved 50°C er opløsningen klar. Methanolet afdestilleres så i vakuum. Der tildryppes nu ved ca. 50°C under kraftig omrøring 9 ml (135 mmol) chlorethanol og omrøres i 5 timer ved 50°C. Efter afkøling til stuetemperatur røres den svagt gullige, uklare opløsning dråbevis i 2 liter acetone. Efter 1 times omrøring frasuges bundfaldet, omrøres i 30 min. med 500 ml acetone, frasuges igen og tørres ved 50°C i vakuum. Råproduktet opløses i 500 ml vand, og opløsningen sættes til en søjle med

ca. 500 ml kationbytter IR 120. Efter eluering med vand inddampes i vakuum til 400 ml og sættes til en søjle med 500 ml anionbytter (IRA 410). Efter eluering med vand omrøres eluatet i 30 min. med 4 g carbon, frasuges og  
5 inddampes i vakuum. Der fås 59,3 g titelforbindelse (80% af det teoretiske udbytte), smp.: 247-249°C (dekomponering).

### Eksempel 2

10 Oxalsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

a) I en opløsning af 188 g (142 mmol) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] (der tages hensyn til dioxanindhold) i 376 ml dimethylacetamid, dryppes ved 50-60°C under omrøring i løbet af 30 min. en opløsning af 117 g (1,28 mol) 1-aminopropandiol-(2,3) i 234 ml  
15 dimethylacetamid. Derpå omrøres i 4 timer ved ca. 50°C og natten over ved stuetemperatur. Opløsningen syrnes med 15 ml koncentreret saltsyre og inddampes i vakuum ved 50°C. Resten røres i 2 liter vand, omrøres natten  
20 over, bundfaldet suges fra og vaskes med vand. Efter tørring ved 50°C i vakuum fås 156 g (75% af det teoretiske udbytte) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid], smp.: ingen dekomponering indtil 310°C.

25 b) Hydroxyethylering:

Under opvarmning til 50°C omsættes 3 g (130 mmol) natrium i 120 ml methanol til methylatet, og der tilsættes 130 ml 1,2-propylenglycol. Der tilsættes 44 g (30 mmol) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid], og tilsættes til hurtigere opløsning 300 ml methanol.  
30 nol. Efter 15 min. ved 50°C er opløsningen klar. Derpå afdestilleres methanolet i vakuum, hvorved der dannes en suspension. Ved ca. 50°C og under kraftig omrøring til-

sættes nu dråbevis 8 ml (120 mmol) chlorethanol, og der efterrøres i 5 timer ved 50°C og natten over ved stuetemperatur. Den uklare opløsning røres dråbevis i 2 liter acetone, og det dannede bundfald frasuges efter 1 times  
 5 forløb. Derpå udrøres bundfaldet i 30 min. med 500 ml acetone, frasuges og tørres ved 50°C i vakuum. Råproduktet (51,3 g) ledes i 10%ig vandig opløsning gennem 500 ml kationbytter (IR 120) og elueres med vand. Eluatet indampes til ca. 400 ml og sættes til en søjle af ca.  
 10 500 ml anionbytter (IR 410) og elueres med vand. Eluatet omrøres med 4 g aktivt carbon, frasuges og indampes i vakuum til tørhed. Til fjernelse af propylenglycolrest og til udvinding af et let håndterbart krystallinsat udkoges resten en til to gange med 130 ml ethanol  
 15 hver gang og efter afkøling frasuges og tørres i vakuum ved 50°C. Der fås 25 g (56% af det teoretiske udbytte) af titelforbindelsen. Smp. 293-296°C (dekomponering).

### Eksempel 3

20 Oxalsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyle)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

a) Analogt som beskrevet i eksempel 2a) omsættes 199 g (150 mmol) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] (der er taget hensyn til dioxanindhold) med 123 g (1,35 mol) 2-aminopropandiol-(1,3) ("Serinol"), og  
 25 der oparbejdes. Bundfaldet omrøres i to dage med vand, suges fra og tørres. Der fås 198 g (90% af det teoretiske udbytte) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyle)-2,4,6-trijodanilid], smp.: ingen dekomponering inden 310°C.

30 b) Hydroxyethylering:

Analogt som beskrevet i eksempel 2b) behandles natrium-methylat/propylenglycol-opløsningen med 44 g (30 mmol) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyle)-

2,4,6-trijodanlid], og der tilsættes methanol. Efter 1 times opvarmning til 50°C afdestilleres methanolet i vakuum, og den opnåede suspension - som beskrevet i eksempel 2b) - behandles med 8 ml (120 mmol) 2-chlor-ethanol og videreforarbejdes derpå via ionbytter. Til yderligere rensning koges råproduktet (26 g) med 110 ml ethanol i 16 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling frafiltreres og tørres. Der fås 23 g (50% af det teoretiske udbytte) af titelforbindelsen, smp.: igen dekomponering inden 310°C.

#### Eksempel 4

#### Malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

a) Analogt som beskrevet i eksempel 2a) omsættes 75 g (50 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijodanlid] (der er taget hensyn til dioxanindhold) med 41 g (450 mmol) 1-aminopropandiol og oparbejdes. Råproduktet omrøres dog med 700 ml vand i to dage, bundfaldet suges fra, vaskes med vand og tørres ved 50°C i vakuum. Der fås 59 g (80% af det teoretiske udbytte) malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanlid], smp.: 262-268°C (dekomponering).

#### b) Hydroxyethylering:

Analogt som beskrevet i eksempel 2b) behandles den af 1,5 g (65 mmol) natrium, methanol og 1,2-propandiol fremstillede opløsning med 22,2 g (15 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid] og fortyndes med 150 ml methanol. Efter 2,5 times omrøring ved 60°C er stoffet opløst. Efter afdestillation af methanolet i vakuum giver den nu følgende hydroxyethylering med 4 ml (60 mmol) chlorethanol efter oparbejdning via ionbytter, kogning med 165 ml n-butanol i

stedet for ethanol og udrøring med diethylether samt efter tørring i vakuum 15 g (64% af det teoretiske udbytte) af titelforbindelsen; smp. 238°C (dekomponering).

#### Eksempel 5

#### 5 Malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

a) Analogt som beskrevet i eksempel 2a) omsættes 252 g (192 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] (der er taget hensyn til dioxanindhold) med 164 g (1,8 mol) 2-aminopropandiol-(1,3) ("Serinol"), og der oparbejdes. Råproduktet omrøres dog i to dage med kun 1 liter vand. Der fås 226 g (79,5% af det teoretiske udbytte) malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid], smp.: 289-298°C (dekomponering).

#### b) Hydroxyethylering:

Analogt som beskrevet i eksempel 2b) behandles natrium-methylat/propylenglycol-opløsningen af 15,6 g (680 mmol) natrium med 236,6 g (157 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid], og der fortyndes med 1 liter methanol. Efter opløsning og afdestillation af methanolet i vakuum tilsættes 42 ml (628 mmol) 2-chlorethanol. Den sædvanlige oparbejdning giver efter udkogning med 800 ml ethanol 147 g (60% af det teoretiske udbytte) af titelforbindelsen, smp.: 300°C.

#### Eksempel 6

#### Oxalsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

30 Analogt som beskrevet i eksempel 2b) behandles natrium-

methyolat/1,2-propylenglycol-opløsningen (fremstillet af 1,1 g (48 mmol) natrium) med opløsningen af 23,3 g (15 mmol) oxalsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid] og efter afdestillation af methanolet i vakuum omsættes med 3 ml (45 mmol) 5 chlorethanol. Efter behandling med ionbyttere og rensning ved aktivt carbon fås efter inddampning 17,4 g (72% af det teoretiske udbytte) af titelforbindelsen, smp.: 257-259°C (dekomponering).

10 Eksempel 7

3,6-dioxakorksyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

a) Analogt som beskrevet i eksempel 2a) omsættes 34,1 g (24 mmol) 3,6-dioxakorksyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] (der er taget hensyn til dioxanindhold) opløst i 68 ml dimethylacetamid med opløsningen af 19,9 g (219 mmol) 2-aminopropandiol-(1,3) ("Serinol") i 60 ml dimethylacetamid. Efter syrning og inddampning behandles resten ifølge eksempel 1a) med ionbyttere. 15 Efter oparbejdningen fås 20,7 g (13,3 mmol) 3,6-dioxa-korksyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid], smp.: ingen dekomponering inden 20 310°C.

b) Hydroxyethylering:

25 Analogt som beskrevet i eksempel 2b) behandles natrium-methyolat/1,2-propylenglycolopløsningen (fremstillet af 1,02 g (44,3 mmol) natrium) med 16,3 g (10,3 mmol) 3,6-dioxakorksyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid] og fortyndes med 50 ml methanol. 30 Efter opløsning og afdestillation af methanolet i vakuum tilsættes 2,8 ml (41,2 mol) chlorethanol. Efter oparbejdning og efter udkogning med 60 ml ethanol fås 11,3 g (67% af det teoretiske udbytte) af titelforbindelsen,

smp.: 251-265°C (dekomponering).

Eksempel 8

Malonsyre-bis-[3,5-bis-(bis-2-hydroxyethylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

5 a) Analogt som beskrevet i eksempel 2a) omsættes 131 g  
(100 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-  
trijodanilid] (der er taget hensyn til dioxanindhold)  
med 94,5 g (900 mmol) diethanolamin og oparbejdes. Res-  
ten omrøres dog kun med 1 liter vand. Der fås 114 g  
10 (75% af det teoretiske udbytte) malonsyre-bis-[3,5-  
bis-(bis-2-hydroxyethylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid],  
smp.: 235-244°C (dekomponering).

b) Hydroxyetylering:

15 Analogt som beskrevet i eksempel 2b) behandles natrium=  
methyolat/(1,2-propylenglycol-opløsningen (fremstillet  
af 4,94 g (215 mmol) natrium) med 76,7 g (50 mmol) malon-  
syre-bis-[3,5-bis-(bis-hydroxyethylcarbamoyl)-2,4,6-  
trijodanilid], og blandingen fortyndes med methanol. Efter  
opløsning og afdestillation af methanolet i vakuum til-  
20 sættes 13,4 ml (200 mmol) 2-chlorethanol. Efter oparbejd-  
ning og afsaltning via ionbytter - ifølge eksempel 2b) -  
bringes råproduktet til krystallisation ved 16 timers  
kogning i 350 ml ethanol. Der fås 61,3 g (75,7% af det  
teoretiske udbytte) af titelforbindelsen, smp. 249-258°C  
25 (dekomponering).

Eksempel 9

Fremstilling af en brugsfærdig opløsning:

Malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxy=  
isopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-  
hydroxyethyl)anilid]

617,08 g

Calciumdinatriumedetat	0,10 g
Natriumbicarbonat	1,08 g
Aqua bidestillata	til 1000 ml

5 Det skyggegivende stof opløses efter tilsætning af calcium-  
dinatriumedetatet i noget aqua bidestillata, og opløsnin-  
gens pH-værdi indstilles på 7 ved tilsætning af natrium-  
carbonat. Efter indstilling af volumenet på 20 ml ved  
tilsætning af aqua bidestillata varmesteriliseres opløs-  
ningen derpå. Jodindholdet udgør 300 mg/ml.

10 Eksempel 10

Malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethyl-  
propylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid]

a) Analogt som beskrevet i eksempel 1a) omsættes 131 g  
(100 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(chlorcarbonyl)-2,4,6-  
15 trijodanilid] (der er taget hensyn til dioxanindhold)  
med 72,5 g (450 mmol) 6-amino-2,2-dimethyl-1,3-dioxepin-  
5-ol eller med 55,4 g 1,2,4-trihydroxy-3-aminobutan i  
nærværelse af 107 ml (450 mmol) tributylamin og oparbej-  
des. Der fås 116 g (73% af det teoretiske udbytte) malon-  
20 syre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl-  
carbamoyl)-2,4,6-trijodanilid], smp.: 254-263°C (dekom-  
ponering).

b) Hydroxyethylering

25 En opløsning af natriummethylat (fremstillet af 4,94 g  
natrium) i 200 ml methanol og 215 ml 1,2-propylenglycol  
behandles ved 50°C med 79,9 g (50 mmol) malonsyre-bis-  
[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethylpropyl)-2,4,6-  
trijodanilid]. Efter 15 min. forløb befries opløsningen  
for methanol i vakuum, behandles ved 50°C under kraf-  
30 tig omrøring med 13,4 ml (200 mmol) chlorethanol, hol-  
des denne temperatur i 5 timer og omrøres yderligere  
natten over uden opvarmning. Den sædvanlige oparbejd-

ning ved fældning med acetone og afsaltning via ionbytter giver en inddampningsrest, som krystalliserer ved kogning med 350 ml ethanol. Udbytte af titelforbindelsen udgør 55,5 g (61,2% af det teoretiske udbytte), smp.: 245-257°C (dekomponering).

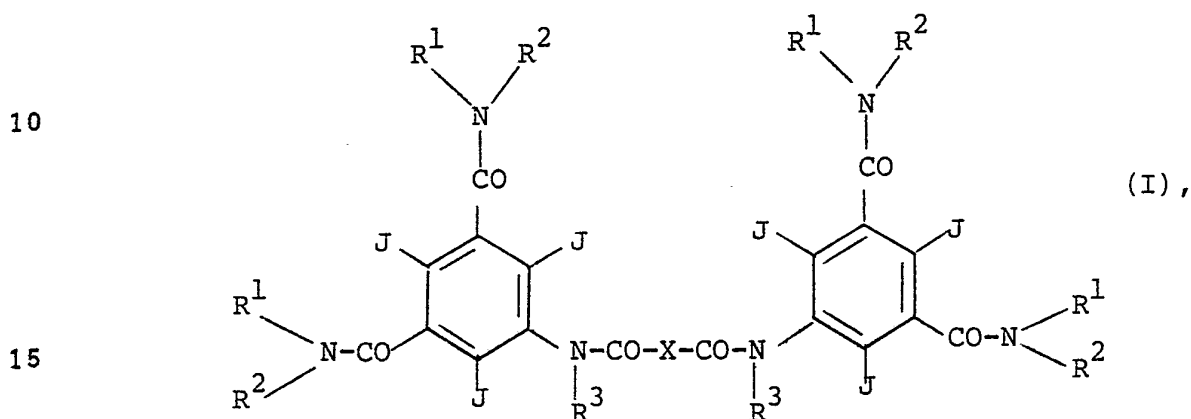
Eksempel 11

Malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2,3-dihydroxypropyl)-anilid]

En opløsning af natriummethylat (fremstillet af 4,94 g natrium) i 300 ml methanol og 215 ml 1,2-propylenglycol behandles ved 50°C med 75,1 g (50 mmol) malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamoyl)-2,4,6-trijodanilid]. Efter 15 min. forløb befries opløsningen i vakuum for methanol, behandles ved 50°C under kraftig omrøring med 16,7 ml (200 mmol) 3-chlorpropandiol, holdes denne temperatur i 5 timer og omrøres yderligere natten over uden opvarmning. Den sædvanlige oparbejdning ved fældning med acetone og afsaltning via ionbytter ifølge eksempel 2b) giver en inddampningsrest, som krystalliserer ved kogning med 350 ml isopropanol. Udbytte af titelforbindelsen udgør 50,7 g (62,3% af det teoretiske udbytte), smp.: 229-242°C (dekomponering).

## P a t e n t k r a v .

1. N-hydroxyalkylerede dicarboxylsyre-bis-(3,5-dicarbamoyl-  
2,4,6-trijodanilider), k e n d e t e g n e t ved, at de har  
den almene formel I



20  
25

hvor  $R^1$  betegner en lavere, ligekædet eller forgrenet mono- eller polyhydroxyalkylgruppe,  $R^2$  betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller  $R^1$ ,  $R^3$  betegner en lavere mono- eller dihydroxyalkylgruppe, og X betegner en direkte binding eller en ligekædet eller forgrenet alkylengruppe, som kan være afbrudt af et eller flere oxygenatomer eller substitueret med hydroxy- eller alkoxygrupper.

30

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er malonsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamo-yl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid].

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er malonsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid].

35

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er malonsyre-bis-[3,5-bis(2,3-dihydroxy-1-hydroxymethyl-propylcarbamo-yl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid].

5. Forbindelse ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at det er oxalsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropylcarbamo-yl)-2,4,6-trijod-N(2-hydroxyethyl)-anilid].

5 6. Forbindelse ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at det er oxalsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid].

10 7. Forbindelse ifølge krav 1, kendet tegnet ved, at det er 3,6-dioxakorksyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxyisopropyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-N-(2-hydroxyethyl)-anilid].

8. Røntgenkontrastmiddel, kendet tegnet ved, at det indeholder mindst én forbindelse ifølge krav 1.

15

9. Røntgenkontrastmiddel ifølge krav 8, kendet tegnet ved, at det indeholder mindst én forbindelse ifølge krav 2-7.

20

25

30

35