

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 935362 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **935362**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
**C07C235/04  
A61K 49/04**

(22) Tekemispäivä - Ingningsdag - Filing date **30.11.1993**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.11.1993**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

08.12.1992 US 986646

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 • NanoSystems L.L.C.**, 1250 South College Road, Collegeville, PA 19426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Bacon, Edward R.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**2 • Daum, Sol Jacob**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

**3 • Illig, Carl R.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Jodatut aroyylioksi-karboksamidit**

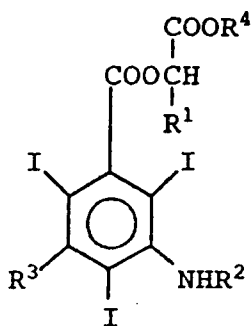
**Joderade aroyloxi-karboxamider**

## Jodatut aroyylioksikarboksamidit

Tämä keksintö koskee jodattuja aroyylioksikarboksamideja, jotka ovat erityisen käyttökelpoisia varjoaineina röntgenkuvausta varten.

Röntgenkuvaus on hyvin tunnettu ja äärimmäisen arvokas keino erilaisten ihmiskehon tautitilojen havaitsemiseksi ja diagnosoimiseksi varhain. Varjoaineiden käyttö kuvauksen lisäämiseksi lääketieteellisissä röntgenkuvausmenetelmissä on laajalle levinnyt. Erinomaista taustatietoa jodatuista varjoaineista ja muista varjoaineista löytyy teoksesta D. P. Swanson et al., Pharmaceuticals in Medical Imaging, 1990, MacMillan Publishing Company.

Erilaisia liukoisia ja veteen liukenemattomia jodattuja amideja ja estereitä on käytetty röntgenvarjoaineina. Esimerkiksi US-patenttijulkaisussa 3 097 228 kuvataan 2,4,6-trijodibentsoyylioksialkaanihappojen johdannaiset, joilla on rakenne



jossa  $R^1$  on H tai alempi alkyylili,  $R^2$  on H tai alkanoyyli,  $R^3$  on H tai alkanoyyliamino ja  $R^4$  on alempi alkyylili. Mainittussa patentissa ei kuitenkaan viitata karboksamidiryhmään, joka on sitoutunut esteriryhmään jodattuun aromaattiseen renkaaseen liittyen.

US-patenttijulkaisussa 4 328 202 kuvataan ionimuotoiset 5-C-substituoidut 2,4,6-trijodi-isoftaalihappojohdannaiset röntgenvarjoaineina, mutta ei viitata karboks-

US-patenttijulkaisussa 4 328 202 kuvataan ionimuotoiset 5-C-substituoidut 2,4,6-trijodi-isoftaalihappojohdannaiset röntgenvarjoaineina, mutta ei viitata karboksamidiryhmään, joka on sitoutunut esteriryhmään jodattuun aromaattiseen happoon liittyen.

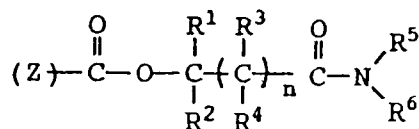
US-patenttijulkaisussa 4 364 921 kuvataan trijodattut isoftaalihappodiamidit ei-ioniaktiivisina röntgenvarjoaineväliaineina, mutta ei viitata karboksamidiryhmään, joka on sitoutunut esteriryhmään jodattuun aromaattiseen renkaaseen liittyen.

Julkaistussa EP-patenttijulkaisussa 0 498 482 kuvataan nanohiukkasista koostuvat röntgenvarjoainekoostumukset, jotka ovat osoittautuneet äärimmäisen käyttökelpoisiksi lääketieteellisessä kuvauksessa. Kuitenkin hienojakoiset varjoaineet voivat osoittaa tietyissä in vivo käyttökohteissa epätydyttävää entsymaattista hajoavuutta, esimerkiksi plasmassa ja veressä.

Olisi toivottavaa, että tuotettaisiin yhdisteitä käytettäväksi röntgenvarjoaineina, joilla on parempi entsymaattinen hajoavuus ja sopivat liukoisuusprofiilit.

On keksitty ja valmistettu uudet jodatut aroyylioksikarboksamidit, jotka ovat käyttökelpoisia varjoaineina röntgenvarjoainekoostumuksissa.

Spesifisemmin tämän keksinnön mukaisesti tuotetaan yhdisteitä, joilla on rakenne I



jossa (Z)COO on jodatun aromaattisen hapon jäännös;

n on kokonaisluku 0 - 20;

R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, fluorialkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, alkoksi tai aryylioksi;

$R^3$  ja  $R^4$  ovat toisistaan riippumatta substituentti, kuten edellä substituenttien  $R^1$  ja  $R^2$  yhteydessä on määritetty, halogeeni, hydroksi tai asyyliamino;

5 ja  $R^5$  ja  $R^6$  ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, alkoksi, alkoksialkyyli tai asetamidoalkyyli;

tai  $R^5$  ja  $R^6$  yhdessä typpiä atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, edustavat 4 - 7-jäsenistä tyyppiä sisältävää rengasta.

10 Lisäksi tämä keksintö tuottaa röntgenvarjoainekoostumuksen, joka sisältää edellä kuvatun yhdisteen, ja menetelmän lääketieteellisen diagnostisen röntgenkuvauksen toteuttamiseksi, jolloin nisäkkään elimistöön saatetaan tehokas kontrastin tuottava määrä edellä kuvattua röntgen-  
15 varjoainekoostumusta.

Tämän keksinnön edullinen ominaisuus on, että tuotetaan uudet yhdisteet, joilla on käyttöä erityisesti röntgenvarjoaineina.

20 Toinen tämän keksinnön edullinen ominaisuus on, että tuotetaan yhdisteet, joilla on sopivat liukoisuusprofiilit ja parannettu entsyymaattinen hajoavuus.

Edellä esitetyssä rakennekaavassa I ( $Z$ -COO on jodattu aromaattisen hapon jäännös. Jodattu aromaattinen happo voi sisältää yhden, kaksi, kolme tai useamman jodiatomin  
25 molekyyliä kohden. Edulliset lajit sisältävät vähintään kaksi ja edullisemmin vähintään kolme jodiatomia molekyyliä kohden. Jodatut yhdisteet voivat sisältää substituentteja, jotka eivät vaikuta vahingollisesti yhdisteen kontrastia lisäävään kykyyn.

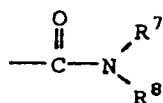
30 Kuvaaviin esimerkkeihin sopivista aromaattisista hapoista sisältyvät diatritsoiinihappo, metritsoiinihappo, urokonihappo, jodtalaamihappo, trimesiinihappo, joksagliinihappo (hexabrix), joksitalaamihappo, tetrajoditereftaalihappo, jodipamidi ja vastaavat.

Edullisissa suoritustavoissa ( $Z$ )COO on substituoidun trijodibentsoehapon, kuten asyyllillä, karbamyyllillä ja/tai asyyliaminolla substituoidun trijodibentsoehapon, jäännös.

5 Kaavassa (I)  $R^1$  ja  $R^2$  ovat toisistaan riippumatta vety; substituoitu tai substituoinaton, lineaarinen tai haaroittunut alkyyli, joka sisältää edullisesti 1 - 20 hiiliatomia, edullisemmin 1 - 8 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli ja vastaava; fluori-alkyyli, joka sisältää edullisesti 1 - 3 fluoriatomia ja jonka alkyyliosuus on kuten edellä substituentin  $R^1$  yhteydessä on kuvattu; sykloalkyyli, joka sisältää edullisesti 3 - 8 hiiliatomia, kuten syklopropyyli ja syklobutyyli; aryyli, joka sisältää edullisesti 6 - 10 hiiliatomia, kuten fenyyli ja naftyyli; aralkyyli, joka sisältää edullisesti 7 - 12 hiiliatomia, kuten bentsyyli; alkoksi, jonka alkyyliosuus sisältää 1 - 20 hiiliatomia, kuten edellä on kuvattu; tai aryylioksi, jonka aryyliosuus sisältää edullisesti 6 - 10 hiiliatomia, kuten edellä on kuvattu.

$R^3$  ja  $R^4$  ovat toisistaan riippumatta substituentti, kuten substituentin  $R^1$  yhteydessä on määritetty; halogeeni, kuten kloori tai bromi; hydroksi tai asyyliamino, so. ryhmä

25



jossa  $R^7$  ja  $R^8$  ovat kuten jäljempänä substituenttien  $R^5$  ja  $R^6$  yhteydessä on määritetty. Kuitenkaan reaktiiviset substituentit, kuten halogeeni, eivät ole edullisia liittyen hiiliatomiin, joka on amidikarbonyylin vieressä.

$R^5$  ja  $R^6$  ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, kuten substituentin  $R^1$  yhteydessä edellä on määritetty; sykloalkyyli, kuten substituentin  $R^1$  yhteydessä edellä on

35

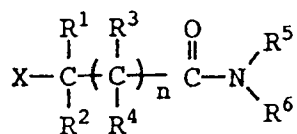
määritetty; aryyli, kuten substituentin  $R^1$  yhteydessä edellä on määritetty, aralkyyli, kuten substituentin  $R^1$  yhteydessä on edellä määritetty; alkoksi, kuten substituentin  $R^1$  yhteydessä on edellä määritetty; alkoksialkyyli, jonka alkyylilosuudet ovat kuten edellä substituentin  $R^1$  yhtey-

dessä on kuvattu; asetamidoalkyyli, so. ryhmä  $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -alkyyli, jossa alkyyli on kuten edellä substituentin  $R^1$  yhteydessä on määritetty; tai  $R^5$  ja  $R^6$  yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, edustavat 4 - 7-jäsenistä tyydyttynyttä tai tyydyttymätöntä, tyyppiä sisältävää rengasta, kuten piperidyyliä, piperitsinyyliä, pyrrolidinyyliä tai vastaavaa.

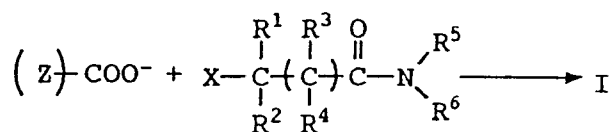
Alkyyli-, sykloalkyyli-, aryyli-, aralkyyli- ja alkoksiryhmät ja tyyppiä sisältävä rengas edellä esitetyssä kaavassa (I) voivat olla substituoimattomia tai substituoituja erilaisilla substituentteilla, jotka eivät vaikuta haitallisesti yhdisteiden stabiilisuuteen tai tehoon röntgenvarjoaineina, kuten alkyyylillä, sykloalkyyylillä, aryyylillä, aralkyyylillä, alkoksilla, hydroksilla, asyylioksilla, halogeenilla, kuten kloorilla, bromilla tai jodilla, asyyliaminolla, karboalkoksilla, karbamyyylillä ja vastaavaalla.

Kuitenkaan reaktiiviset substituentit, kuten halogeeni, hydroksi ja asyyliamino eivät ole edullisia liittyen hiiliatomeihin, mikäli läsnä amiditypen vieressä olevissa substituentteissa  $R^5$  ja  $R^6$ .

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan valmistaa saatamalla jodatun aromaattisen hapon karboksylaatti tai sen suola, kuten natriumsuola, reagoimaan funktionalisoidun amidin kanssa, jolla on kaava



jossa X on poistuva ryhmä ja  $R^1 - R^6$  ovat kuten edellä on määriteltä. Sopiviin poistuviin ryhmiin sisältyvät halogeeni, kuten bromi, kloori ja jodi, sulfonyylioksi, kuten metaanisulfonyylioksi ja tolueenisulfonyylioksi. On havaittu, että X:n ollessa kloori, natriumjodidin lisääminen voi helpottaa reaktiota. Jodattujen aromaattisten happojen karboksylaattit ja funktionalisoidut amidit, jotka ovat käyttökelpoisia lähtöaineina tämän keksinnön yhdisteitä valmistettaessa, ovat tunnettuja yhdisteitä ja/tai niitä voidaan valmistaa käyttäen alalla tunnettua tekniikkaa. Esimerkiksi sopiviin amideihin sisältyvät kaupallisesti saatavissa olevat bromiasetamidi- ja klooriasetamidijohdannaiset, joista esitetään esimerkit jäljempänä. Yleinen reaktiokaavio on seuraava:



Reaktio voi tapahtua lämpötiloissa, jotka ovat välillä  $-78 - 100^\circ\text{C}$ . Tarkoituksenmukaisuuden vuoksi reaktio voi tapahtua ympäröivässä lämpötilassa.

Tarkoituksenmukaisesti reaktio voi tapahtua ympäröivässä paineessa, kuitenkin korkeammat ja matalammat paineet ovat mahdollisia.

Seuraavat ovat spesifisiä kuvaavia esimerkkejä tämän keksinnön edullisista yhdisteistä, jotka on valmistettu:

2-amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatti;

2-etyyliamino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatti;

2-dietyyliamino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatti;

2-dibutyylimino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyylimino)-2,4,6-trijodibentsoaatti;

2-di-isopropyylimino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyylimino)-2,4,6-trijodibentsoaatti;

5 2-bis-(2-hydroksietyyli)amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyylimino)-2,4,6-trijodibentsoaatti;

2-bis-(2-asetoksietyyli)amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(diasetyylimino)-2,4,6-trijodibentsoaatti ja

10 2-dietyylimino-2-oksoetyyli-3,5-bis(diasetyylimino)-2,4,6-trijodibentsoaatti.

Tämän keksinnön edulliset yhdisteet ovat yhdenmu-  
kaisia edellä esitetyn kaavan I kanssa, jossa  $R^1 = R^2 = H$   
ja  $n = 0$ , kuten seuraavassa esitetään:

15 **Yhdiste** **Z** **R<sup>5</sup>** **R<sup>6</sup>**

|    |    |   |                                    |                                    |
|----|----|---|------------------------------------|------------------------------------|
| 20 | 1. |   | H                                  | H                                  |
|    | 2. | " | H                                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      |
|    | 3. | " | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      |
| 25 | 4. | " | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      |
|    | 5. | " | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  |
| 30 | 6. | " | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH |

|    |    |   |                                                    |                                                    |
|----|----|---|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 35 | 7. |   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> |
|    | 8. | " | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      |



Kun tämän keksinnön yhdistettä käytetään röntgenvarjoaineena, se sisältää edullisesti vähintään noin 35 paino-%, edullisemmin 40 paino-% jodia.

Edullisissa suoritusmuodoissa tämän keksinnön yhdisteet voidaan formuloida hienojakoisiksi röntgenvarjoaine-  
 5 koostumuksiksi, edullisesti nanohiukkasista muodostuviksi röntgenvarjoaine-  
 koostumuksiksi, kuten on kuvattu yleisesti omistetussa, julkaistussa EP-patenttijulkaisussa  
 0 498 482. Tällaiset nanohiukkasista muodostuvat koostu-  
 10 mukset voidaan valmistaa dispergoimalla keksinnön yhdisteet  
 nestemäiseen dispersioväliaineeseen ja märkäjauhamalla yhdiste  
 karkean jauhatusväliaineen ja pintaa muuntavan aineen läsnä  
 ollessa nanohiukkasten muodostamiseksi. Vaihtoehtoisesti  
 15 pintaa muuntava aine voidaan saattaa kosketukseen yhdisteen  
 kanssa hankaamisen jälkeen.

Tämän keksinnön röntgenvarjoaine-koostumukset sisältävät  
 edellä kuvatut yhdisteet, edullisesti hiukkasten muodossa,  
 ja fysiologisesti hyväksyttävän kantajan. Esimerkiksi  
 20 hiukkaset voidaan dispergoida vesipitoiseen nesteeseen,  
 joka toimii röntgenvarjoaineen kantajana. Muihin sopiviin  
 kantajiin sisältyvät nestemäiset kantajat, kuten sekoitetut  
 vesipitoiset ja ei-vesipitoiset liuottimet, kuten alkoholi;  
 geelit; kaasut, kuten ilma; ja jauheet.

Röntgenvarjoaine-koostumus voi sisältää noin 1 -  
 25 99,9 paino-%, edullisesti 2 - 45 paino-% ja edullisemmin  
 10 - 25 paino-% edellä kuvattuja hiukkasia, jolloin koostu-  
 muksen jäljellä oleva osuus koostuu kantajasta, lisäai-  
 neista ja vastaavasta. Koostumukset, jotka sisältävät jopa  
 noin 100 paino-% hiukkasia, ovat mahdollisia, jos koostu-  
 30 tumus on pakastekuivatussa muodossa.

Varjoaineen annos, joka on tarkoitus antaa potilaalle,  
 voidaan valita alan ammattimiesten tuntemaan tekniikan mukaisesti  
 siten, että saadaan riittävä kontrastia lisäävä vaikutus.  
 Tyypilliset annokset voivat olla 50 -  
 35 350 mg jodia/kohteen ruumiinpaino-kg monia kuvaussovellu-

tuksia varten. Joitakin sovellutuksia, esimerkiksi lymfo-  
grafiaa, varten pienemmät annokset, esim. 0,5 - 20 mg  
I/kg, voivat olla tehokkaita.

5 Röntgenvarjoainekoostumus voi sisältää yhden tai  
useamman tavanomaisen lisäaineen, joita käytetään röntgen-  
varjoaineen ominaisuuksien kontrolloimiseksi ja/tai lisää-  
miseksi. Esimerkiksi voidaan lisätä sakeuttamisaineita,  
kuten dekstraania tai ihmisen seerumin albumiinia, pusku-  
riaineita, viskositeettia sääteleviä aineita, suspendoin-  
10 tiaineita, peptisoivia aineita, paakkuuntumisenestoainei-  
ta, sekoitusaineita ja muita lääkkeitä ja vastaavia. Osit-  
tainen luettelo tietyistä spesifisistä lisäaineista sisäl-  
tää kumit, sokerit, kuten dekstraanin, ihmisen seerumin  
albumiinin, gelatiinin, natriumalginaatin, agarin, deks-  
15 triinin, pektiinin ja natriumkarboksimeetyyliselluloosan.  
Tällaisia lisäaineita, pinta-aktiivisia aineita, säilöntä-  
aineita ja vastaavia voidaan sisällyttää keksinnön koos-  
tumuksiin.

Menetelmä diagnostista kuvausta varten käytettäväk-  
20 si lääketietellisissä menetelmissä tämän keksinnön mukai-  
sesti käsittää edellä kuvatun röntgenvarjoainekoostumuksen  
tehokkaan, kontrastin tuottavan määrän saattamisen rönt-  
gentutkimuksen tarpeessa olevan nisäkkään elimistöön. Ih-  
mispotilaiden lisäksi tutkittava kohde voi käsittää nisä-  
25 käslajit, kuten kaniinit, koirat, kissat, apinat, lampaat,  
siat, hevoset, nautaeläimet ja vastaavat. Sen jälkeen ai-  
nakin osa annettua varjoainetta sisältävästä kehosta saa-  
tetaan alttiiksi röntgensäteille röntgenkuvamallin tuotta-  
miseksi vastaten varjoaineen läsnäoloa. Kuvamalli voidaan  
30 sitten tehdä näkyväksi. Esimerkiksi voidaan käyttää tavan-  
omaisesti mitä tahansa röntgenkuvaustekniikkaa, edullises-  
ti suuren kontrastin tekniikkaa, kuten tietokonekerrosku-  
vausta. Vaihtoehtoisesti kuvamalli voidaan havaita suoraan  
röntgensäteille herkältä fosforisuodatin-hopeahalidivalo-  
35 kuvausfilmin yhdistelmältä.

Tämän keksinnön koostumukset voidaan antaa potilaalle eri tavoin riippuen menetelmän tyypistä ja tutkitavan kudoksen anatomisesta suuntautumisesta. Sopiviin varjoainekoostumuksen antotapoihin sisältyvät varjoainekoostumuksen antaminen suonensisäisesti (valtimon- tai laskimonsisäisesti) katetrin avulla, laskimonsisäisesti ruiskeena, peräsuolen kautta, ihonalaisesti, lihaksensisäisesti, vammansisäisesti, selkäydinkanavansisäisesti, intrakisternaalisesti (intracisternal), suun kautta, sisäänhengityksen kautta, suoraan kehon onteloon, esimerkiksi artrografia, ja vastaavasti.

Edullisten käyttömuotojen, esimerkiksi varastoveren, maksan, pernan ja imusolmukkeen kuvauksen, lisäksi tämän keksinnön röntgenvarjoainekoostumusten odotetaan olevan käyttökelpoisia myös varjoaineina minkä tahansa elimen tai kehon ontelon kuvaamiseksi. Esimerkiksi tämän keksinnön koostumusten odotetaan olevan käyttökelpoisia angiografisen, urografisen, myelografisen, gastrointestinaalisen, kolekystografisen ja kolangiografisen, artrografisen ja hysterosalpingografisen röntgenkuvauksen varjoaineina sekä suun ja keuhkoputkien röntgenkuvauksen varjoaineina.

Tätä keksintöä kuvataan nyt viitaten seuraaviin esimerkkeihin, mutta sitä ei ole millään tavoin tarkoitettu niihin rajoitetuksi.

#### **Esimerkki 1**

**2-amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatin valmistus (yhdiste 1)**

Bromiasetamidi (21,76 g, 157,8 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli natriumdiatritsoaatti (100,3 g, 157,8 mmol) 1 000 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja liuosta sekoitettiin ympäröivässä lämpötilassa argonilmakehässä noin 12 tunnin ajan. Sitten reaktioseos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin jäännös, joka otettiin kylmään veteen. Kiinteä tuote kerättiin talteen, pestiin vedellä ja

kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin valkoinen kiinteä aine. Tämä raaka tuote otettiin 350 ml:aan kyllästettyä, vesipitoista natriumbikarbonaattia ja seosta sekoitettiin 15 minuutin ajan. Tuote kerättiin talteen, pestiin peräkkäin vedellä, metanolilla ja eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 92,4 g (88 %) haluttua tuotetta. Kiteyttäminen uudelleen DMF-H<sub>2</sub>O:sta ja kuivaaminen 120 °C:ssa suurtyhjössä tuottivat analyyttisesti puhtaan aineen; sulamispiste 288 - 300 °C (hajoaminen); CI - MS : MH<sup>+</sup> 672.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) -spektrin tiedot vastasivat toivotun tuotteen tietoja.

Yhdisteen C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>I<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:n analyysi:

Laskettu: C 23,27, H 1,80, I 56,74, N 6,26;

Havaittu: C 23,34, H 1,64, I 56,78, N 6,27.

#### Esimerkki 2 - 5

Seuraavat yhdisteet valmistettiin synteettisesti käyttäen menetelmää, joka on samanlainen kuin edellä esimerkissä 1 kuvattu menetelmä 2-amino-2-oksoetyyli-3,5-bis-(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatin valmistamiseksi, paitsi että näissä valmistusmenetelmissä käytettiin seuraavia klooriasetamidijohdannaisia bromiasetamidin sijasta, natriumjodidi lisättiin katalyyttinä ja reaktioseoksia kuumennettiin höyryhauteella 2 tunnin ajan sen jälkeen, kun niitä oli sekoitettu 12 tunnin ajan yön yli huoneenlämpötilassa.

| Esimerkki | Yhdiste | Klooriasetamidi-johdannainen                                           | Saanto, % |
|-----------|---------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2         | 4.      | ClCH <sub>2</sub> CON(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub>     | 92        |
| 3         | 3.      | ClCH <sub>2</sub> CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>     | 83        |
| 4         | 5.      | ClCH <sub>2</sub> CON(CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | 92        |
| 5         | 6.      | ClCH <sub>2</sub> CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> | 94        |

**Esimerkki 6**

**2-bis(2-asetoksietyyli)amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(diasetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatin valmistus (yhdiste 7)**

5 Etikkahappoanhydridi (100 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 2-bis-(2-hydroksietyyli)amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaattia (20,3 g, 26,7 mmol), valmistettu kuten edellä on kuvattu, kuivassa pyridiinissa (200 ml) ja seosta sekoitettiin 12 tunnin ajan  
 10 ympäröivässä lämpötilassa. Sitten liuos lisättiin jään ja veden ylimäärään ja saostunut kiinteä aine kerättiin talteen ja pestiin vedellä. Raaka tuote (20,5 g, 88 %) kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatista ja saatu tuote kuivatettiin tyhjiössä, jolloin saatiin analyyttisesti puhdas tuote,  
 15 sulamispiste 178 - 180 °C, CI - MS: MH<sup>+</sup> 928. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz) -spektrin tiedot vastasivat ehdotettua rakennetta.

$C_{25}H_{28}I_3N_3O_{11}$ :n analyysi:

Laskettu: C 32,38, H 3,04, I 41,06, N 4,53  
 20 Havaittu: C 32,41, H 2,95, I 41,25; N 4,39.

**Esimerkki 7**

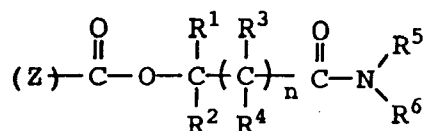
**2-dietyyliamino-2-oksoetyyli-3,5-bis(diasetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatin valmistus (yhdiste 8)**

Valmistettiin synteettisesti 2-dietyyliamino-2-oksoetyyli-3,5-bis(diasetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatti käyttäen esimerkissä 6 kuvattua menetelmää vastaavaa menetelmää  
 25 2-bis-(2-asetoksietyyli)amino-2-oksoetyyli-3,5-bis(diasetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatin valmistamiseksi, paitsi että etikkahapon anhydridi lisättiin 2-dietyyliamino-2-oksoetyyli-3,5-bis(asetyyliamino)-2,4,6-trijodibentsoaatin liuokseen.  
 30

# Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että sillä on rakenne

5



10 jossa (Z)COO on jodatus aromaattisen hapon jäännös;  
n on kokonaisluku 0 - 20;

R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, fluorialkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, alkoksi tai aryylioksi;

15 R<sup>3</sup> ja R<sup>4</sup> ovat toisistaan riippumatta substituentti, kuten substituenttien R<sup>1</sup> ja R<sup>2</sup> yhteydessä edellä on kuvattu, halogeeni, hydroksi tai asyyliamino;

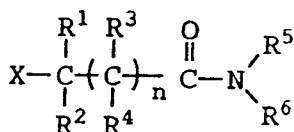
20 ja R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> ovat toisistaan riippumatta H, alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, aralkyyli, alkoksi, alkoksialkyyli tai asetamidoalkyyli;

tai R<sup>5</sup> ja R<sup>6</sup> yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, edustavat 4 - 7-jäsenistä tyyppiä sisältävää rengasta.

25 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että (Z)COO on jodatus aromaattisen hapon jäännös, jolloin jodattu aromaattinen happo on valittu diatritsoiinihaposta, metritsoiinihaposta, urokonihaposta, jodtalaamihaposta, trimesiinihaposta, ioksagaliinihaposta, joksitalaamihaposta, tetrajoditereftaalihaposta ja jodipamidista.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että (Z)COO on diatritsoiinihapon jäännös.

35 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että n = 0, R<sup>1</sup> = H ja R<sup>2</sup> = H.



jossa X on poistuva ryhmä ja n ja  $R^1 - R^6$  ovat kuten edellä on määritelty missä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5.

5           9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktio toteutetaan lämpötilassa, joka on  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ :sta  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ :seen, ja ilmakehän paineessa.

10           10. Jommankumman patenttivaatimuksista 8 ja 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että poistuva ryhmä on halogeeni tai sulfonyylioksiryhmä.

          11. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 8 - 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reaktioseokseen lisätään natriumjodidia, kun poistuva ryhmä on kloori.

15           12. Menetelmä röntgenvarjoainekoostumuksen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdistetään minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen yhdiste farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa.