



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 177461

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 C 237/46, A 61 K 49/02

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	892189	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	31.05.89	(85) Videreføringssdag	02.06.88, FR, 8807369
(24) Løpedag	31.05.89	(30) Prioritet	23.01.89, FR, 8900672
(41) Alm. tilgj.	04.12.89		
(44) Utlegningsdato	12.06.95		

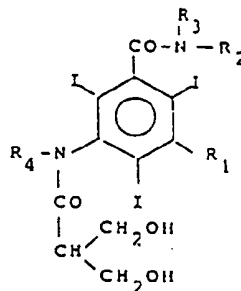
(71) Patentsøker Guerbet SA, 15, rue des Vanesses, F-93420 Villepinte, FR
(72) Oppfinner Michel Schaefer, Chilly-Mazarin, FR
Maryse Dugast-Zrihen, Paris, FR
Michel Guillemot, Paris, FR
Didier Doucet, Livry-Gargan, FR
Dominique Meyer, Paris, FR
(74) Fullmektig J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) Benevnelse **Trijodbenzenforbindelser og kontrastmidler inneholdende disse**

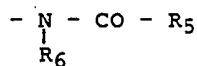
(56) Anførte publikasjoner NO 129093

(57) Sammendrag

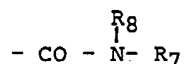
Nye ikke-ioniske forbindelser med formel



hvori R₁ er valgt fra en gruppe med formelen



hvori R₅ er valgt fra C₁ - C₄-alkyl, C₁ - C₄-hydroksyalkyl og C₁ - C₄-polyhydroksyalkyl, og R₆ er valgt fra hydrogen, C₁ - C₄-alkyl, C₁ - C₄-hydroksyalkyl og C₁ - C₄-polyhydroksyalkyl, og en gruppe med formelen



hvori R₇ er valgt fra C₁ - C₄-hydroksyalkyl og C₁ - C₄-polyhydroksyalkyl, og R₈ er valgt fra hydrogen og C₁ - C₄-alkyl, R₂ er valgt fra hydrogen, C₁ - C₄-hydroksyalkyl og C₁ - C₄-polyhydroksyalkyl, R₃ er valgt fra hydrogen og C₁ - C₄-alkyl og R₄ er valgt fra hydrogen, C₁ - C₄-alkyl, C₁ - C₄-hydroksyalkyl og C₁ - C₄-polyhydroksyalkyl.

Forbindelsene kan anvendes som kontrastmidler.

Deres fremstilling er beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører trijodbenzenforbindelser og kontrastmidler inneholdende disse for anvendelse ved radiografi.

Jodbenzenforbindelser inneholdende flere jodatomer i benzenringen, vanligvis tre jodatomer pr benzenring, og forskjellig andre substituent er i lang tid blitt anvendt som kontrastmiddel. Disse andre substituent er farmakologisk tålbare grupper som gjør at forbindelsene kan tilføres til mennesker og dyr. Generelt, velges disse substituent, på den ene side, for å gi forbindelsene tilstrekkelig oppløselighet i vann slik at de kan tilføres i vandig løsning og, på den annen side, for å gi disse forbindelser tilstrekkelig toleranse slik at de tolereres av den humane organisme.

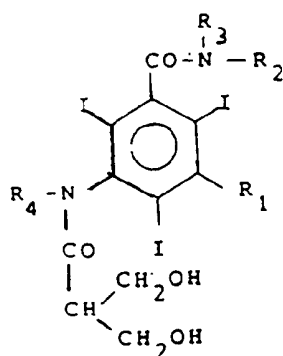
For dette formål har man foreslått ikke-ioniske strukturer, dvs jodbenzenderivater med ikke-ioniske substituent.

Således ble det i FR patent 2.053.037 foreslått karbamoyljodbenzenforbindelser inneholdende totalt minst en N-hydroksyalkylgruppe og minst to hydroksygrupper.

En forbindelse som illustrerer denne gruppen er metrizamid som imidlertid har vist seg å ha begrenset stabilitet.

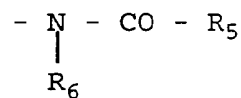
Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe nye ikke-ioniske forbindelser som tolereres godt av den humane organisme, som er svært stabile i vandig løsning og som har en høy oppløselighet i vann og som utviser lav viskositet til løsning.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således forbindelser med formel I:



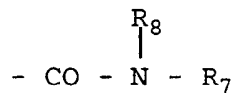
hvor

R_1 er en gruppe med formel



hvor R_5 er $C_1 - C_4$ -alkyl, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl, og

R_6 er hydrogen, $C_1 - C_4$ -alkyl, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl, eller R_1 er en gruppe med formel



hvor R_7 er $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl, og

R_8 er hydrogen eller $C_1 - C_4$ -alkyl,

R_2 er hydrogen, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl,

R_3 er hydrogen eller $C_1 - C_4$ -alkyl, og

R_4 er valgt fra hydrogen, $C_1 - C_4$ -alkyl, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl.

Med en polyhydroksyalkylgruppe menes det, i henhold til foreliggende oppfinnelse, en rettkjedet eller forgrenet polyhydroksyalkylgruppe.

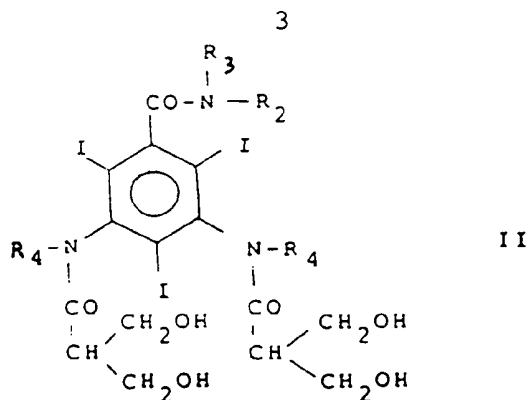
En foretrukket forbindelse med formel I er forbindelsen med formel I hvor

$R_1 = -\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $R_3 = \text{H}$

$R_4 = -\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$.

En foretrukket gruppe av forbindelser med formel I er den gruppen som utgjøres av forbindelser av den symmetriske diamintype, dvs forbindelser med formel:

177461

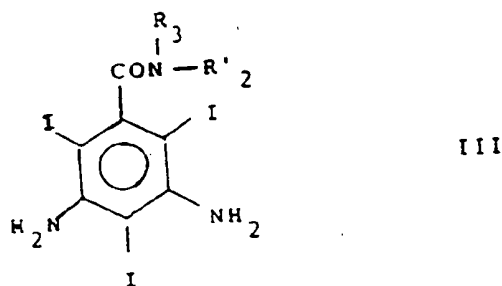


hvor R_2 , R_3 og R_4 har den ovennevnte betydning.

Forbindelsene med formel I kan fremstilles på vanlig måte, særlig ved acylerings- og/eller alkylerings-reaksjoner med utgangspunkt i kjente forbindelser.

Således kan forbindelsene av den symmetriske diaminotype (forbindelser med formel II) fremstilles ved

a) acylering av en diaminoforbindelse med formel:



hvor R_2' representerer en R_2 -gruppe hvis hydroksygrupper er beskyttet,

med et syreklorid med formel:



IV

hvor R representerer

en $-\text{CH}$ $\begin{cases} \text{CH}_2\text{-OH} \\ \text{CH}_2\text{-OH} \end{cases}$ gruppe, hvis hydroksygruppen er beskyttet,

b) alkylering av den oppnådde forbindelse, om nødvendig, med et alkylerende reagens med formel:



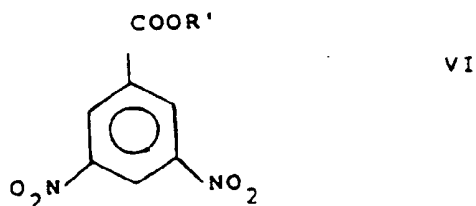
V

hvor R'_4 har betydningen som angitt over med unntak av hydrogen og Z representerer en labil gruppe slik som et klor-, brom- eller jodatom, i nærvær av en base slik som natriummetylat, natriumetylat, natriumhydrid eller natriumhydroksyd,

c) avbeskyttelse.

Forbindelser med formel III er beskrevet i FR patentsøknad FR-A-2.614.299.

De andre forbindelser med formel III kan fremstilles på analog måte idet man særlig utgår fra et alkyl-3,5-dinitrobenzoat med formel:



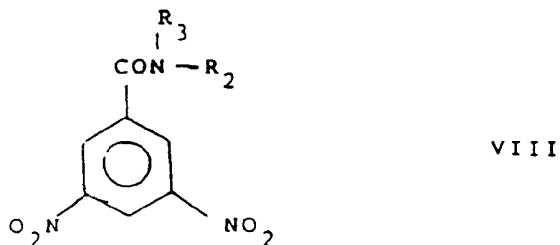
hvor R' er en $C_1 - C_4$ -alkylgruppe slik som metyl.

Asymmetriske diaminoforbindelser kan også fremstilles ved å utgå fra en forbindelse med formel VI ved:

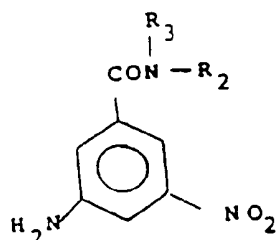
a) Reaksjon med et amin med formel:



for fremstilling av forbindelser med formel:

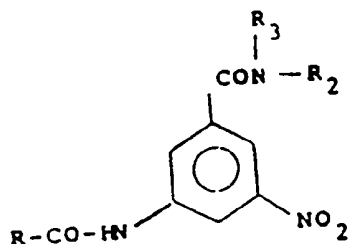


b) reduksjon ved hjelp av ammoniumsulfid for fremstilling av forbindelser med formel:



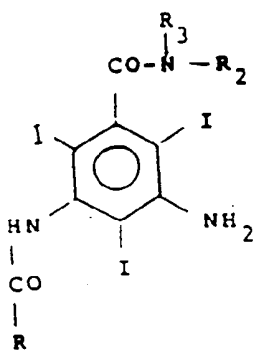
IX

- c) acylering av forbindelsen med formel IX med et syreklorid med formel RCOCl (IV) for fremstilling av en forbindelse med formel:



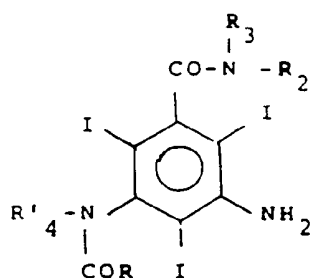
X

- d) reduksjon og jodering av forbindelsen med formel X for fremstilling av forbindelsen med formel:



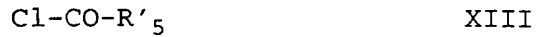
XI

- e) alkylering, om nødvendig, av forbindelsen med formel XI med et alkylerende reagens med formel V for fremstilling av forbindelsen med formel:

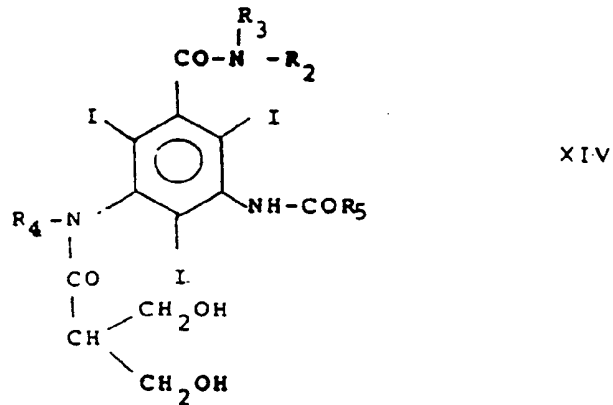


XII

- f) avbeskyttelse av forbindelsen med formel XII
 g) acylering av den oppnådde avbeskyttede forbindelse med et syreklorid med formel:



hvor $R}'_5$ representerer en R_5 -gruppe hvis hydroksygruppe er beskyttet, hvorpå man etter avbeskyttelse oppnår en forbindelse med formel:



idet trinn med f og g om nødvendig kan gjennomføres i motsatt rekkefølge,

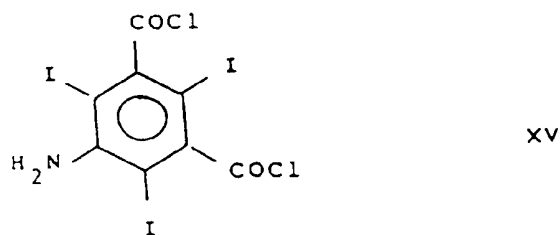
- h) alkylering for fremstilling av forbindelser med formel I
 hvori R_6 har betydningene som angitt over, unntatt hydrogen.

Symmetriske forbindelser av isoftalsyre-typen (forbindelser med formel I hvori $R_1 = -\text{CO}-\text{N}(\text{R}_2)$



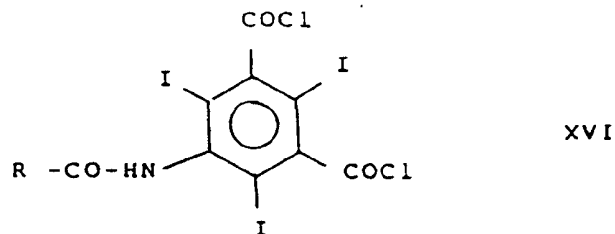
kan fremstilles ved

- a) acylering av et amin med formel:

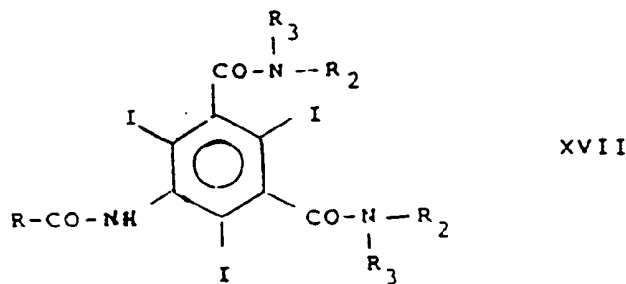


med et syreklorid med formel RCOCl (IV) for fremstilling av

forbindelser med formel:



- b) reaksjon av forbindelsen med formel XVI med et amin med formel $\text{H}-\underset{\text{R}_3}{\text{N}}-\text{R}_2$ (VII) for fremstilling av forbindelser med formel:



og, om ønsket, enten

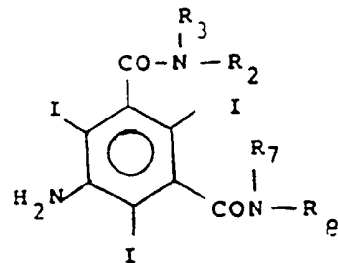
- c) alkylering av forbindelsen med formel XVII med et alkylerende reagens med formel $\text{R}'_4\text{Z}$ slik som det som er angitt over og til slutt
- d) fjerning av beskyttelsesgruppene fra $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{H})_2$ -gruppen, eller
- e) fjerning av beskyttelsesgruppen fra $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ -gruppen og, om ønsket
- f) alkylering av den avbeskyttede forbindelse med et alkylerende reagens $\text{R}'_4\text{Z}$.

De asymmetriske forbindelser av isoftalsyre-typen

(forbindelser med formel I hvori $\text{R}_1 = -\text{CO}-\underset{\text{R}_8}{\text{N}}-\text{R}_7$ med $\text{R}_7 \neq \text{R}_2$

og/eller $\text{R}_8 \neq \text{R}_3$) kan fremstilles ved

- a) acylering av et amin med formel:



XVIII

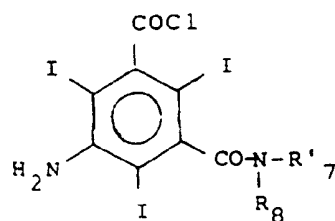
med et syreklorid med formel RCOCl ,

- b) alkylering, om ønsket, med et alkylerende reagens med formel $\text{R}'_4\text{Z}$ og
- c) fjerning av beskyttelsesgruppene fra $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2-$ gruppen.

Forbindelsen med formel XVIII kan oppnås som beskrevet i EP-O-015.867.

Alternativt, kan de asymmetriske forbindelser av isoftalsyre-typen fremstilles ved

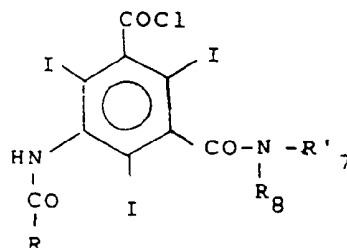
- a) acylering av et amin med formel:



XIX

hvor R'_7 representerer en R_7 -gruppe hvori hydroksygruppen er beskyttet,

med et syreklorid med formel RCOCl (IV) for fremstilling av en forbindelse med formel:

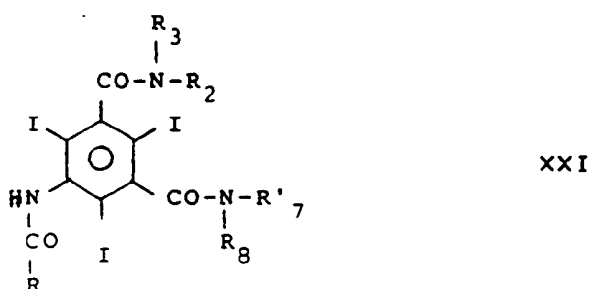


XX

- b) reaksjon av forbindelsen med formel XX med et amin med formel:



for fremstilling av en forbindelse med formel:



og, om ønsket, enten

- c) alkylering av forbindelsen med formel XXI med et alkylerende reagens med formel $\text{R}'_4\text{Z}$ slik som det som er angitt over, og til slutt
- d) fjerning av beskyttelsesgruppene fra $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2-$ gruppen, eller
- e) fjerning av beskyttelsesgruppene fra $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2-$ gruppen, og om ønsket,
- f) alkylering av den avbeskyttede forbindelse med et alkylerende reagens $\text{R}'_4\text{Z}$.

Et annet formål med den foreliggende oppfinnelse er kontrastmidler, som inneholder minst en forbindelse med generell formel I.

Disse kontrastmidler anvendes i mennesker og dyr for radiologiske formål.

Den foretrukne farmasøytiske type kontrastmidler i henhold til oppfinnelsen består av vandige løsninger av forbindelsene.

De vandige løsninger inneholder vanligvis totalt fra 5 - 100 g forbindelser med formel I pr 100 ml og volumet som skal injiseres av en slik løsning varierer vanligvis fra 1 - 1000 ml.

Den vandige løsning av forbindelsene med formel I kan også inneholde tilsetningsmidler slik som:

- natriumklorid i konsentrasjoner mellom 0,1 og 10 mM/l
- dinatrium EDTA i konsentrasjoner mellom 0,1 og 2 mM/l
- natriumcitrat i konsentrasjoner mellom 0,1 og 10 mM/l
- heparin i doser mellom 10 og 100 enheter pr 100 ml løsning.

Disse forbindelser kan tilføres på alle vanlig anvendte måter for joderte ikke-ioniske kontrastmidler. Således kan de tilføres enteralt eller parenteralt (intravenøs tilførsel, intra-arteriell tilførsel, opasifisering av hulrom) og de kan særlig tilføres i det subarachnoide hulrom.

Et eksempel på middelet i henhold til oppfinnelsen er gitt i det følgende.

Sammensetning

Forbindelse i eksempel 1	65 g
Vann for injiserbart preparat	
QS	100 ml

Følgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbindelsene med formel I.

EKSEMPEL 1

Fremstilling av 5-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-N-(2,3-dihydroksypropyl)propionamido]-N',N''-bis-(2-hydroksyetyl)-2,4,6-trijodoisofalamid.

a) Fremstilling av 5-[2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksyamido]-2,4,6-trijodisofaloyldiklorid.

137 g 5-amino-2,4,6-trijodisofaloylchlorid (0,23 mol) oppløses i 460 ml DMAC hvortil det tilsettes 110 g (0,57 mol) 2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksylysyrechlorid. Reaksjonsblandingen omrøres under argon ved omgivelsestemperatur i fire døgn. DMAC fjernes i vakuum. Den oppnådde olje ekstraheres med 3 l etylacetat og vaskes to ganger med 1 l isvann. Den organiske fase tørkes og konsentreres til tørrhet. Produktet krystalliseres fra 200 ml CH₂Cl₂. Etter filtrering, oppnås 110 g fast stoff:

177461

11

Utbytte: 64 %
TLC: SiO₂ CH₂Cl₂ Rf: 0,13
(60 F 254) SiO₂ eter/petroleumseter 50/50
Rf: 0,52

b) Fremstilling av 5-[2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboks-
amido]-N',N''-bis-(2-hydroksyetyl)-2,4,6-trijodisoftalamid

130 g av produktet oppnådd i a (0,173 mol) oppløses i en
løsning av 750 ml DMAC og 75 ml (0,534 mol) trietylamin.
33,7 g etanolamin (0,552 mol) tilsettes dråpevis til reak-
sjonsblandingen. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i tre
timer ved omgivelsestemperatur. Trietylaminhydrokloridet
fjernes ved filtrering og DMAC fjernes i vakuum. Den oppnådde
olje krystalliseres fra 1 liter vann. Produktet avfiltreres og
tørkes i vakuum.

Utbytte: 95 %
TLC: SiO₂ Rf: 0,25 CH₂Cl₂/metanol 9/1
(60F254) SiO₂ Rf: 0,67 CH₂Cl₂/metanol 8/2
% I : 45,6 (funnet) - 47,6 (teoretisk)
Hypersil C8 5 µm 15 cm
HPLC-renhet: 97 % 0,01 M NaH₂PO₄ = 50
Metanol = 50

c) Fremstilling av 5-[3-hydroksy-2-hydroksymetyl-N-(2,3-
dihydroksypropyl)-propionamido]-N',N''-bis-(2-hydroksyetyl)-
2,4,6-trijodisoftalamid.

Til en suspensjon av 100 g av produktet oppnådd i b (0,125
mol) i 350 ml etylenglykol tilsettes dråpevis 125 ml (0,5 mol)
4 N metylen ved 60°C etterfulgt av 65 g (0,625 mol) 1-klor-
2,3-propandiol. Etter en time ved 60°C har massen i
reaksjonsblandingen økt. 100 ml (0,4 mol) 4 N metylat og
55,2 g (0,5 mol) 1-klor-2,3-propandiol tilsettes. Blandingen
holdes over natten ved 60°C. En ytterligere tilsetning av
31 ml (0,125 mol) 4 N metylat og 20,7 1-klor-2,3-propandiol
gjennomføres. Omrøring opprettholdes i 4 timer ved 60°C.
Mineralsaltene fjernes ved filtrering. Etylenglykol avdampes i
vakuum.

Destillasjonsresten opptas i 800 ml 10 N HCl og løsningen omrøres over natten ved omgivelsestemperatur. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørrhet og resten opptas i 300 ml etanol. Mineralsaltene fjernes ved filtrering. Etanolen avdampes i vakuum og resten krystalliseres fra 1 liter isopropylalkohol. Presipitatet avfiltreres og renses ved HPLC (RP 18) (eluering med vann).

Totalt utbytte (alkylering-avbeskyttelse-rensing): 52 %

1) TLC (silika 60F254) : CH₂Cl₂/metanol 7/3 Rf: 0,4

2) HPLC Hypersil C8 5µm 15 cm

Buffer 0,01 M NaH₂PO₄ .. 97

metanol .. 3

Renhet: 97 %

3) % I : 45,8 (funnet) - 46,4 (teoretisk)

4) NMR (DMSO)

Dårlig oppløst multipllett sentrert ved 3,5 ppm (18 H);
multipllett sentrert ved 4,5 ppm (OH) utbyttbar med D₂O (6 H);
bred topp ved 8,4 ppm (NH) utbyttbar med D₂O (2 H).

EKSEMPEL 2

Fremstilling av 5-glykolamido-3-[3-hydroksy-2-hydroksymetyl-N-(2,3-dihydroksypropyl)-propionamido]-2,4,6-trijod-N-hydroksymetylbenzamid

a) Fremstilling av 3,5-dinitro-N-(2-hydroksyetyl)-benzamid

750 g (3,32 mol) metyl-3,5-dinitrobenzoat suspenderes i 2 liter metanol i nærvær av 222,7 g (3,65 mol) etanolamin. Reaksjonsblandingen kokes med tilbakeløp i 48 timer inntil esteren har forsvunnet. Etter 4 timer ved romtemperatur, avfiltreres det krystallinske produkt, vaskes med 500 cm² metylenklorid, og tørkes deretter i en ovn ved 60°C og i vakuum i 4 timer. Denne prosedyre fører til utvinning av 718 g produkt i et utbytte på 85 %.

Smeltepunkt: 140°C.

TLC (toluen/metyletylketon/maursyre (60/25/25) Rf: 0,5.

b) Fremstilling av 3-nitro-5-amino-N-(2-hydroksyetyl)-benzamid.

Til en suspensjon av 25,5 g (0,5 mol) 3,5-dinitro-N-(2-hydroksyetyl)-benzamid i 135 cm² vann tilsettes ved 70°C 12,25 g (0,18 mol) ammoniumsulfid. Ved endt tilsetning er blandingen homogen, men represipitering skjer etter en halv time ved 70°C. Reaksjonsblandingen får avkjøle til omgivelsestemperatur og omrøringen fortsettes i to timer. Presipitatet avfiltreres, vaskes med metanol (70 cm²) og tørkes i en ovn (60°C).

Oppnådde masse : 15,1 g - Utbytte 67 %

TLC (toluen/metyletylketon/maursyre 60/25/25). Rf : 0,3

¹H NMR (DMSO): 3,4 ppm (multipllett; 4H, CH₂ alifatisk); 4,65 ppm (multiplet, H utbyttbar med D₂O, NH₂); 5,9 ppm (singlett, H utbyttbar med D₂O, OH); 7,4 - 7,7 ppm (2 multiplletter; 3H, aromatiske protoner); 8,6 ppm (multipllett, 1H, NH).

c) Fremstilling av 3-nitro-5-[2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksamido]-N-hydroksyetylbenzamid

40 g (0,177 mol) 3-nitro-5-amino-N-(2-hydroksyetyl)-benzamid oppløses i 400 cm² DMAC. Tilsetningen av 74,9 g (0,389 mol) 2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksylysyreklorid i nærvær av trietylamin (54,6 cm²) gir en eksotermisk reaksjon.

Reaksjonsblandingen holdes under argon i 18 timer ved omgivelsestemperatur. Blandingen filtreres og filtratet fortynnes med vann og ekstraheres med etylacetat. Resten som oppnås etter avdamping av løsningsmidlet behandles med kaliumkarbonat (12 g) i 300 cm² metanol. Etter omrøring ved omgivelsestemperatur i 48 timer, konsentreres blandingen, og ekstraheres deretter med etylacetat. Det urene produkt oppnådd etter behandling rekrystalliseres fra en blanding av en eter/etylacetat 80/20. 37,8 g produkt isoleres i et utbytte på 56 %.

TLC (etylacetat Rf: 0,48).

HPLC Hypersil C8 5 μ m 15 cm

Buffer: 0,01 M NaH₂PO₄ 50 %
MeOH 50 %

Renhet: 94 %

d) Fremstilling av 5-amino-3-[2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksamido]-2,4,6-trijod-N-hydroksyetylbenzamid.

En metanolisk løsning (1,4 l) av 40 g 3-nitro-5-[2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksamido]-N-hydroksyetylbenzamid omrøres under en hydrogenatmosfære ($5 \cdot 10^5$ Pa) i fem timer ved 50°C i nærvær av 4 g palladiumholdig kull. Katalysatoren avfiltreres deretter og filtratet avdampes under redusert trykk. Den oppnådde forbindelse suspenderes i 950 cm² vann. Blandingen gjøres homogen ved tilsetning av 20 cm² 2 N saltsyre. 63 cm² jodklorid (70 % i jod) tilsettes deretter dråpevis under kraftig omrøring. Etter 24 timer ved omgivelsestemperatur avfiltreres presipitatet, vaskes med vann opptas i eter. Etter tørking, oppnås 32 g produkt i et utbytte på 42 %.

TLC (diklormetan/metanol 90/10) Rf: 0,8

e) Fremstilling av 5-amino-3-[N-(2,3-dihydroksypropyl)-2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksamido]-2,4,6-trijod-N-hydroksyetylbenzamid.

Til en løsning av forbindelsen oppnådd i d) (20 g, 0,027 mol) i en blanding av etylenglykol-dimetylformamid v/v (160 ml) tilsettes dråpevis 84 cm² (0,337 mol) 4 N natriummetylat. Blandingen oppvarmes ved 60°C i en halv time og 36,1 cm² (0,432 mol) 1-klor-2,3-propandiol tilsettes ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen holdes ved 60°C under nitrogen i 60 timer. Mineralsaltene fjernes ved filtrering. Etylenglykol og DMF avdampes i vakuum. Det oppnådde urene produkt renses på silanisert silika (eluering med vann, etterfulgt av vann/metanol 50/50). 16,5 g produkt isoleres. Ubytte 76 %.

TLC (diklormetan/metanol 80/20). Rf: 0,8

f) Fremstilling av 5-amino-3-[3-hydroksey-2-(hydroksymetyl)-N-(2,3-dihydrokseypropyl)-propionamido]-2,4,6-trijod-N-hydroksyetylbenzamid.

16 g (0,02 mol) av produktet oppnådd i e) avbeskyttes i nærvær av 80 cm² 10 N saltsyre i 48 timer ved omgivelsestemperatur. Etter nøytralisering og avdamping under redusert trykk, presipiteres resten med en blanding av metanoleter (9/1), avfiltreres og renses deretter ved HPLC (RP 18) (eluering med vann, deretter med vann/metanol 90/10).

4 g produkt isoleres i et totalt utbytte (avbeskyttelse, rensing) på 30 %.

TLC (diklormetan/metanol 80/20). Rf: 0,25

HPLC Hypersil C8 5µm 15 cm.

Buffer: 0,01 M NaH₂PO₄ 90 %
MeOH 10 %

Renhet: 97 %.

g) Fremstilling av 5-N-glykolamido-3-[3-hydroksey-2-(hydroksymetyl)-N-(2,3-dihydrokseypropyl)-propionamido]-2,4,6-trijod-N-hydroksyetylbenzamid.

5,5 g O-acetyllert glykolsyreklorid (0,04 mol) tilsettes dråpevis ved omgivelsestemperatur til en løsning av 3 g av forbindelsen oppnådd i trinn f (0,004 mol) i 30 cm² vannfri DMAC. Reaksjonsblandingen oppvarmes ved 40°C i 12 timer, og helles deretter over i 250 cm² isvann. Det oppnådde presipitat avfiltreres og ekstraheres med etylacetat. Etter behandling etterfulgt av avdamping, avbeskyttes det oppnådde produkt oppløst i 50 cm² metanol i nærvær av 10 cm² 1 N natriumhydroksyd. Løsningen omrøres ved omgivelsestemperatur i 14 timer, og avsaltet deretter ved påfølgende passeringer gjennom H⁺ (IRN77) og OH⁻ (IRN78) harpikser. Etter avdamping til tørrhet, opptas resten i etyleter, filtreres og tørkes. Oppnådd masse: 1,5 g. Totalt utbytte: 47 %.

Renhet i jod: 99 %

TLC (etylacetat/metanol/ammoniakk 60/40/1).

Rf: 0,25

HPLC Hypersil C8 5µm 15 cm

177461

16

Buffer: 0,01 M NaH₂PO₄ 90 %
MeOH 10 %
Renhet: 89 %

EKSEMPEL 3

Fremstilling av 3,5-bis-(3-hydroksy-2-hydroksymetyl)-propion-amido-2,4,6-trijod-N-(2,3-dihydroksypropyl)-benzamid

a) Fremstilling av 3,5-diamino-2,4,6-trijod-N-(2,3-diacetoksypropyl)-benzamid

301,5 g (0,5 mol) 3,5-diamino-2,3,6-trijod-N-(2,3-dihydroksypropyl)-benzamid suspenderes i 1 l vannfri pyridin avkjølt til 15°C. Etter tilsetning av 2.450 ml eddiksyreanhydrid, omrøres blandingen i 18 timer ved omgivelsestemperatur og helles deretter i surgjort vann. Etter ekstrahering med etylacetat, tørking av den organiske fase og avdamping, oppnås 270 g produkt i et utbytte på 78,5 %.

Renhet i jod: 98,3 %

TLC toluen/metyletylketon/HCOOH 60/25/35. Rf: 0,70

b) Fremstilling av 3,5-bis-(2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksamido)-2,4,6-trijod-N-(2,3-diacetoksypropyl)-benzamid

114,5 g (0,166 mol) av forbindelsen oppnådd i a) oppløses i 350 ml vannfri DMAC. Tilsetning av 128 g (0,66 mol) 2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksylysyreklorid gjennomføres ved 0°C. Etter omrøring over natten helles reaksjonsmassen i en blanding av is og vann. Presipitatet avfiltreres, vaskes med vann og tørkes deretter i vakuum ved 50°C.

c) Fremstilling av 3,5-bis-(2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksamido)-2,4,6-trijod-N-(2,3-dihydroksypropyl)-benzamid

175 g av forbindelsen oppnådd i b) suspendert i 2,5 l metanol omrøres ved omgivelsestemperatur i nærvær av 45 g kaliumkarbonat over natten. Etter avdamping av reaksjonsblandingen, krystalliseres produktet fra vann. Etter filtrering og tørking, anvendes krystallene oppnådd i et utbytte på 85 % direkte i neste trinn.

d) Fremstilling av 3,5-bis-(3-hydroksy-2-hydroksymetyl-propionamido)-2,4,6-trijod-N-(2,3-dihydroksypropyl)-benzamid
Forbindelsen oppnådd i c) oppløses i 2 l 5 N HCl ved 50°C. Etter omrøring i 18 timer, filtreres den oppnådde suspensjon. Filtratet konsentreres i vakuum og resten opptas i isopropanol.

108 g krystallinsk produkt oppnås i to mengder i et utbytte på 94 %.

TLC SiO₂ Butanol 60, vann 25, CH₃COOH 11 : R_f : 0,2

Produktet renses ved preparativ HPLC på SiO₂ RP18 15,25 µm med vann som elueringsmiddel i et utbytte på 47 %.

Renhet i jod: 99,6 %

HPLC-renhet: 99,1 % (Hypersil C8 5µm 15 cm 0,01 M NaH₂PO₄, MeOH 5).

¹H NMR 200 MHz (DMSO)

8,5 ppm (m, 1H utbyttbar med D₂O, O-CONH)
9,9 ppm (t, 2H utbyttbar med D₂O, O-NH-CO)
4,6 ppm (m, 6H utbyttbar, OH)
3-4 ppm (m, 13H, CH)
2,7 ppm (m, 2H, NH-CH₂)

EKSEMPEL 4

Fremstilling av 5-(3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-N-(2-hydroksyetyl)-propionamido]-N-(2-hydroksyetyl)-N'-(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisofthalmid

a) Fremstilling av 5-(2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksyamido)-2,4,6-trijod-3-N'-(2-acetoksyetyl)-karbamoylbenzoyl-klorid

5,36 g 2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboksylysyre (0,0308 mol) oppløses i 18 ml DMAC. Reaksjonsblandingen avkjøles til 5°C og 2,55 ml (0,0350 mol) SOCl₂ tilsettes dråpevis slik at temperaturen forblir under 15°C. Når tilsetningen er fullstendig, får reaksjonsblandingen stå i tre timer ved omgivelsestemperatur.

Deretter tilsettes 6,0 g (0,00906 mol) 5-amino-2,4,6-trijod-3-(N-2-acetoksyetyl)-karbamoylbenzoylchlorid. Reaksjonsblandingen holdes under argon i fire døgn ved omgivelsestemperatur.

DMAC fjernes i vakuum. Den oppnådde olje opptas i etylacetat; den organiske fase vaskes med vann, tørkes og konsentreres til tørrhet. Produktet krystalliseres fra 100 ml eter. Etter avfiltrering og tørking, oppnås 1,8 g produkt i et utbytte på 24 %.

TLC (silika 60F 254):

Etylacetat/petroleumseter 80/20 - Rf = 0,83

b) Fremstilling av 5-(2-isopropyl-1,3-dioksan-5-karboks-amido)-2,4,6-trijod-N-(2-acetoksyetyl)-N'-(2,3-dihydroksypropyl)-isoftalamid

1 g (0,00122 mol) av produktet oppnådd i a) oppløses i 100 ml DMAC, deretter tilsettes 0,26 ml trietylamin (0,00189 mol). 0,18 g (0,00196 mol) 3-amino-1,2-propandiol tilsettes dråpevis til reaksjonsblandingen. Etter fullstendig tilsetning, omrøres reaksjonsblandingen under argon ved omgivelsestemperatur i 24 timer.

Trietylaminhydrokloridet avfiltreres, hvorpå DMAC avdampes. Den således oppnådde olje krystalliseres fra 20 ml eter.

Etter avfiltrering og tørking, oppnås 0,8 g produkt i et utbytte på 75,5 %.

TLC (silika 60F254) : CHCl₃/MeOH/NH₄OH 53/30/10

Rf = 0,77.

c) Fremstilling av 5-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-N-(2-hydroksyetyl)-propionamidol]-N-(2-hydroksyetyl)-N'-(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid

0,4 g (0,000458 mol) av produktet oppnådd i b) oppløses i 0,7 ml etylenglykol og 0,69 ml (0,00275 mol) av en 4 N løsning av natriummetylat. Til denne løsning tilsettes 0,18 ml (0,00275 mol) kloretanol. Reaksjonsblandingen oppvarmes ved 40°C i fem timer. 0,34 ml 4 N natriummetylat og 0,1 ml kloretanol

tilsettes. Blandingen holdes ved 40°C over natten. pH i reaksjonsblandingen bringes til 7,00 ved tilsetning av fortynnet saltsyre. Etylenglykol avdampes i vakuum. Resten etter destillering opptas i 6 ml vann og 5 ml konsentrert saltsyre, og omrøres over natten ved omgivelsestemperatur.

Reaksjonsblandingen konsentreres og renses deretter ved preparativ HPLC (RP 18, eluering med vann). Etter avdampning og tørking, oppnås 0,1 g produkt i et totalt utbytte (alkylering - rensing) på 27 %.

TLC (silika 60F254) : CH₂Cl₂/metanol/7/3 - R_f = 0,33

HPLC: kolonne av Hypersil C8 5µm 25 cm

Buffer: 0,01 M NaH₂PO₄/MeOH : 95/5

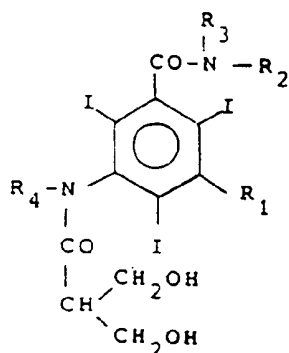
Renhet: 95 %

¹H NMR (Bruker - 200 MHz) i DMSO: i overensstemmelse med forventet struktur.

PATENTKRAV

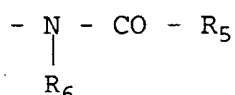
1. Forbindelse,

karakterisert ved at den har formelen:



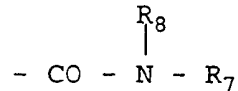
hvor

R₁ er en gruppe med formelen



hvor R₅ er C₁ - C₄-alkyl, C₁ - C₄-hydroksyalkyl eller C₁ - C₄-polyhydroksyalkyl, og

R_6 er hydrogen, $C_1 - C_4$ -alkyl, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl,
 eller R_1 er en gruppe med formel:



hvor R_7 er $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksy,
 og

R_8 er hydrogen eller $C_1 - C_4$ -alkyl,

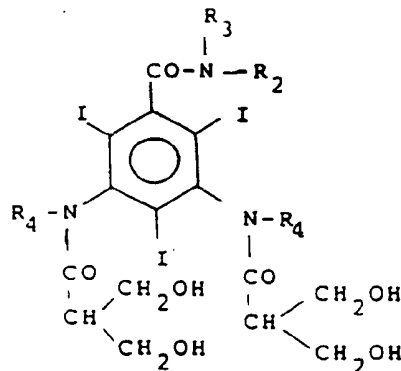
R_2 er hydrogen, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl,

R_3 er hydrogen eller $C_1 - C_4$ -alkyl,

R_4 er hydrogen, $C_1 - C_4$ -alkyl, $C_1 - C_4$ -hydroksyalkyl eller $C_1 - C_4$ -polyhydroksyalkyl.

2. Forbindelse som angitt i krav 1,

karakterisert ved at den har formelen:



II

hvor R_2 , R_3 og R_4 har betydningene som angitt i krav 1.

3. Forbindelse som angitt i krav 1,

karakterisert ved at den er 5-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-N-(2,3-dihydroksypropyl)-propionamido]-N',N''-bis-(2-hydroksyetyl)-2,4,6-trijodisofhtalamid.

4. Forbindelse som angitt i krav 1,

karakterisert ved at den er 5-N-glykolamido-3-[3-hydroksy-2-(hydroksymetyl)-N-(2,3-dihydroksypropyl)-propionamido]-2,4,6-trijod-N-hydroksyetylbenzamid.

5. Forbindelse som angitt krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den er 3,5-bis-(3-
hydroksy-2-hydroksymetyl)-propionamido-2,4,6-trijod-N-(2,3-
dihydroksypropyl)-benzamid.
6. Forbindelse som angitt i krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den er 5-[3-hydroksy-2-
(hydroksymetyl)-N-(2-hydroksyetyl)-propionamido]-N-(2-
hydroksyetyl)-N'-(2,3-dihydroksypropyl)-2,4,6-trijodiso-
ftalamid.
7. Kontrastmiddel,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en
effektiv mengde av minst en forbindelse som angitt i krav
1 - 6.