

Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

204 476

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C103/84
C 07 C103/78
C 07 C103/80

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2428 856
(31) 8116476

(22) 30.08.82
(32) 28.08.81

(44) 30.11.83
(33) FR

(71) siehe (73)
(72) DIMO, IOANA; BONNEMAIN, BRUNO; HARDOUIN, MICHEL J.-CH.; LAUTROU, JEAN; FR;
(73) GUERBET SA, AULNAY-SOUS-BOIS, FR
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61359/11/37/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON HALOGENHALTIGEN, AROMATISCHEN CARBONSAEUREAMIDEN

(57) Die vorliegende Erfindung hat ein Verfahren zur Herstellung von Brom-Jod-Benzol-Verbindungen zum Gegenstand, die als Kontrastmittel in der Radiographie verwendet werden können und eine bessere Toleranz als analoge Poly-Jod-Verbindungen besitzen, bei Kontrastwerten in der gleichen Größenordnung wie die Poly-Jod-Verbindungen.

L 4 7 0 0 0 0

- 1 -

AP C 07 C / 242 885 6
61 359/11
4. 4. 1983

Verfahren zur Herstellung von gemischten Brom-Jod-Benzol-Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von gemischten Brom-Jod-Benzol-Verbindungen. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Kontrastmittel für die Radiographie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Seit langem verwendet man als Kontrastmittel Jod-Benzol-Verbindungen, die im Benzolkern mehrere Jodatome besitzen, im allgemeinen 3 Jodatome pro Benzolkern, sowie verschiedene andere Substituenten. Diese anderen Substituenten sind pharmakologisch annehmbare Gruppen, die eine Verabreichung der Verbindungen an Mensch und Tier ermöglichen. Die Substituenten werden im allgemeinen in der Weise gewählt, um den Verbindungen eine ausreichende Wasserlöslichkeit im Hinblick auf die Verabreichung in wässriger Lösung zu verleihen.

Es wurden bisher mehrere Lösungen vorgeschlagen, um die Toleranz der als Kontrastmittel verwendeten Jod-Benzol-Verbindungen zu erhöhen. Ein erster Typ der Lösungen besteht darin, Strukturen zu synthetisieren, die zwei oder drei Trijod-Benzolkerne aufweisen (siehe z. B. die US-PS 3 290 366 und GB-PS 1 346 795).

Ein zweiter Typ der Lösungen besteht darin, andere Substituenten als Jodatome in der Weise auszuwählen, um eine bes-

31 MRZ 1983 * 079785

sere Toleranz zu erhalten. Insbesondere orientiert man sich dabei auf nicht-ionische Strukturen, d. h., daß sie keine ionischen Substituenten wie Carboxygruppen aufweisen (siehe z. B. die DE-PS 2 031 724 und FR-PS 2 253 509).

Ein dritter Typ der Lösungen besteht darin, polyjodierte, asymmetrische Di- oder Tribenzolverbindungen zu synthetisieren, die eine einzige ionische Gruppe aufweisen (siehe z. B. US-PS 4 014 986).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, die eine erhöhte Toleranz und gleiche Kontrastwirkung aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, das Problem der Toleranzerhöhung bei den Jod-Benzol-Verbindungen auf eine grundlegend neue, von den bisher bekannten Lösungen verschiedene Art und Weise durch den Ersatz eines Teils der Jodatome im Kern der bekannten Jod-Benzol-Verbindungen durch Bromatome zu lösen.

Erfindungsgemäß wird nicht nur die Toleranz der Verbindungen erhöht, sondern es bleibt auch die Kontrastwirkung in der gleichen Größenordnung erhalten.

Diese letzte Tatsache ist besonders überraschend, denn man mußte normalerweise erwarten, daß der Austausch von Jodatomen durch Bromatome eine merkliche Verringerung der Kontrastwir-

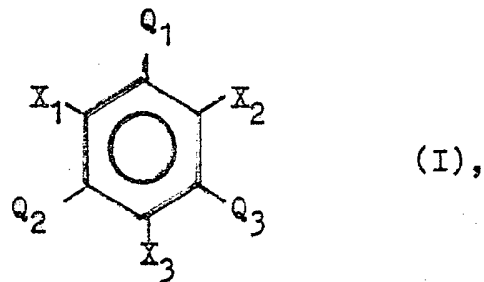
kung eines Atoms auf Röntgenstrahlen proportional zur Wirksamkeit $\frac{1}{3}$ seiner Atomnummer ist (J. Duheix, V. Bismuth, M. Laval-Jeantet - Traité de radiodiagnostic, vol. 1 - L-image radiologique, Masson et Cie, 1969). Die Atomnummer von Brom ist 35 und diejenige von Jod 53. Die durch Brom verliehene Kontrastwirkung müßte daher drei- bis viermal schwächer sein. Man konnte daher erwarten, daß der Austausch eines Teils der Jodatome durch Bromatome zu einer erheblichen Verringerung der Kontrastwirkung führt, und zwar in einem solchen Maße, daß die Verbindung praktisch nicht mehr als Kontrastmittel verwendbar ist. Im Gegensatz dazu kann man jedoch durch den partiellen Austausch von Jodatomen durch Bromatome eine Kontrastwirkung in der gleichen Größenordnung erreichen, wie sie von entsprechenden Poly-Jodverbindungen bekannt ist. Außerdem kommt ein erheblicher ökonomischer Vorteil hinzu, denn Brom ist gegenwärtig weit weniger kostspieliger als Jod.

Daher bezieht sich die vorliegende Erfindung darauf, gemischte Brom-Jod-Benzol-Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die als Kontrastmittel in der Radiographie verwendet werden können und eine größere Toleranz als die in der Radiographie als Kontrastmittel verwendeten Poly-Jodverbindungen aufweisen, wobei ihre Kontrastwirkung in der gleichen Größenordnung liegt wie bei den Poly-Jod-Verbindungen.

In den Verbindungen beträgt die Anzahl der Kern-Bromatome vorteilhafterweise 1 : 2 bis 2 : 1 in bezug auf die Anzahl der Kern-Jodatome. Vorzugsweise ist die Anzahl der Bromatome gleich der der Jodatome in den Verbindungen. Es kann sich dabei insbesondere um Verbindungen mit zwei Benzolkernen handeln, deren einer Kern trijodiert und deren anderer Kern tribromiert ist.

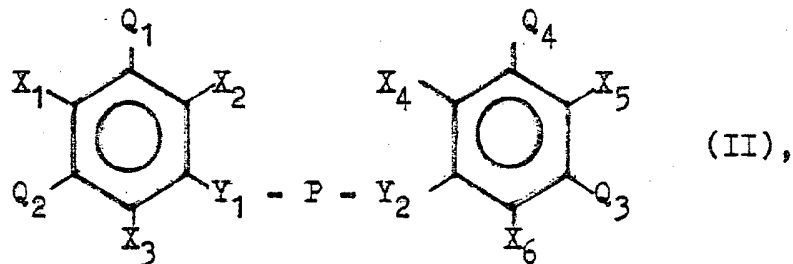
Die durch die vorliegende Erfindung zur Verfügung gestellten gemischten Verbindungen können insbesondere die folgenden Verbindungen sein:

I - Verbindungen der Formel I



in der X_1 , X_2 und X_3 unter Jod und Brom ausgewählt werden, wobei J und Br gleichzeitig anwesend sind und Q_1 , Q_2 und Q_3 pharmakologisch annehmbare Gruppen sind.

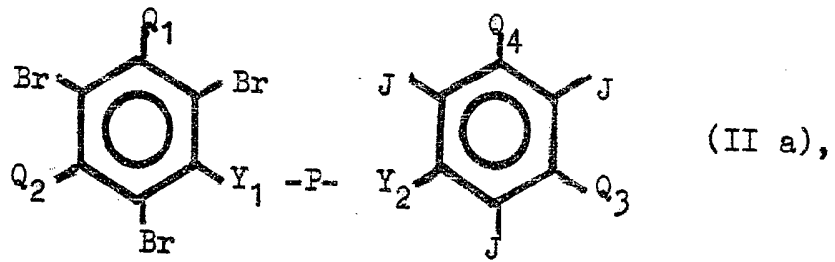
II - Verbindungen der Formel II



in der

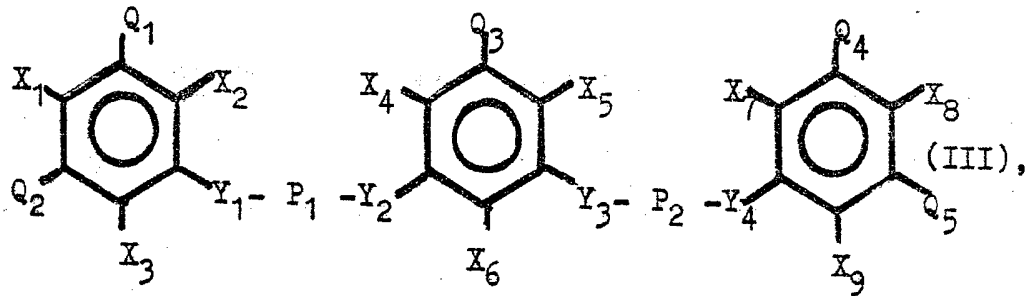
X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 und X_6 unter Jod und Brom ausgewählt werden, wobei J und Br gleichzeitig anwesend sind und Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 , Y_1 , Y_2 und P pharmakologisch annehmbare Gruppen sind.

Unter den Verbindungen der Formel II besitzt eine vorteilhafte Klasse von Verbindungen die Formel II a



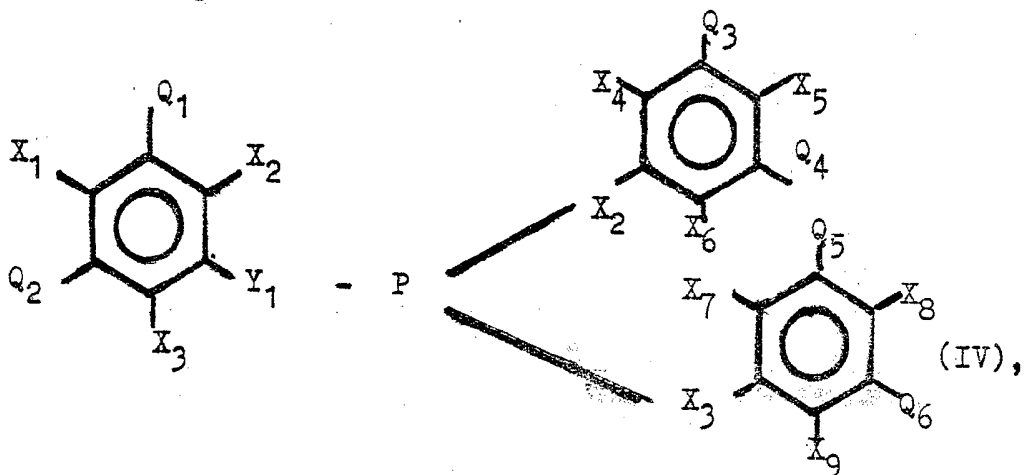
in der
 $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Y_1, Y_2$ und P pharmakologisch annehmbare Gruppen sind.

III - Verbindungen der Formel III



in der
 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ und X_8 unter Jod und Brom ausgewählt werden, wobei J und Br gleichzeitig anwesend sind und
 $Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, P_1$ und P_2 pharmakologisch annehmbare Gruppen sind.

IV - Verbindungen der Formel IV



in der

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ und X_9 unter Jod und Brom ausgewählt werden, wobei J und Br gleichzeitig anwesend sind und

$Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, Q_6, Y_1, Y_2, Y_3$ und P pharmazeutisch annehmbare Gruppen sind.

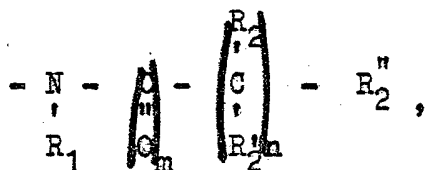
Es werden im folgenden Beispiele für die Gruppen der Typen Q, Y, Z und P gegeben.

1. Gruppen des Typs Q

a) Wasserstoff

b) hydrophile Aminogruppen

wie Θ der Gruppen A der Formel



in der

m gleich 0, 1 oder 2 ist,

n gleich 0 bis 6 ist,

und die Radikale R_1, R_2, R_2' und R_2'' Gruppen der Formel

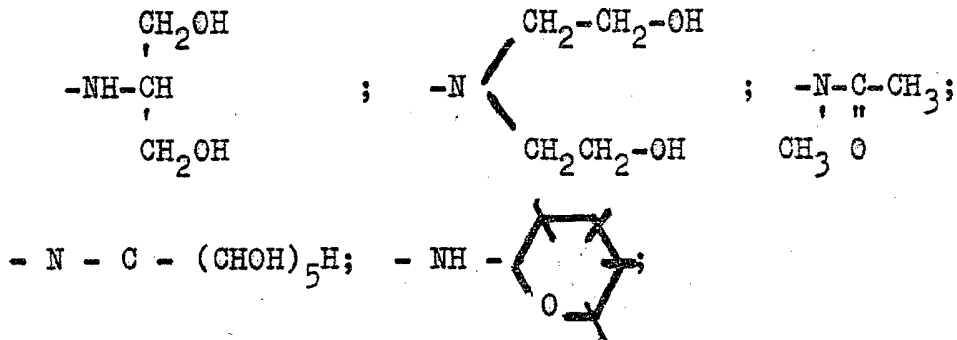
- $(\text{CHZ})_a^T$ mit $a = 0$ bis 5
 $Z = \text{H}$ oder OH
 $T = \text{H}, \text{OH}$ oder COOH

- $\overline{\text{L}}(\text{CH}_2)_b - \text{O}(\text{CH}_2)_d \overline{\text{H}}_p$ mit $b = 1$ bis 5
 $d = 1$ bis 5
 $p = 1$ bis 5

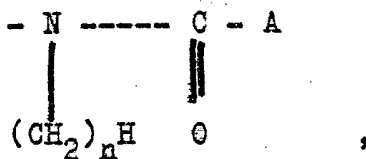
und

- Zuckerrest
 bedeuten.

Als typische Beispiele derartiger Gruppen kann man Gruppen der folgenden Formeln angeben:

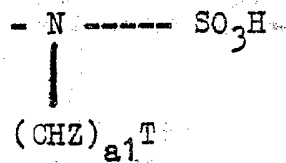


⊖ Gruppen der Formel



in der n gleich 0 bis 3 ist und A eine Stickstoffgruppe wie oben definiert darstellt.

- Gruppen der Formel



in der Z = H oder OH

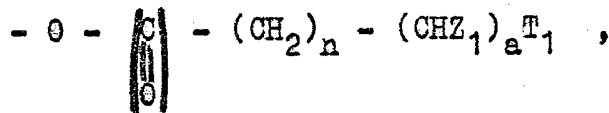
T = H oder OH

$a_1 = 0$ bis 3 sind.

c) Ether- oder Estergruppen wie

⊖ Alkoxy-Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiert, insbesondere durch Kohlenstoff- oder Aminogruppen, wie die vorstehend definierte Gruppe A ;

⊖ Gruppen der Formel



in der $m = 0, 1$ oder 2

$n = 0$ bis 6

$a = 0$ bis 6

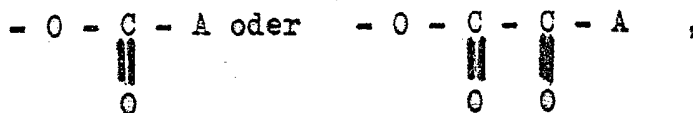
$Z = H, OH$ oder NH_2

$T_1 = H, OH$ oder NH_2 sind;

⊖ Gruppen der Formel $- O - \begin{array}{c} | \\ C \\ | \\ O \end{array} - Ar$,

in der Ar ein aromatisches Radikal darstellt;

⊖ Gruppen der Formel



in der A wie oben definiert ist.

d) Sulfonyl-Gruppen wie

⊖ die Gruppe $-\text{SO}_2\text{H}$,

⊖ die Gruppen der Formel $-\text{SO}_2\text{-A}$,
in der A wie vorstehend definiert ist.

e) Mit Kohlenstoff verbundene Gruppen wie

⊖ Gruppen der Formel $-(\text{CH}_2)_a\text{T}$,

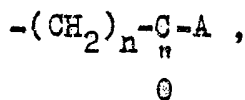
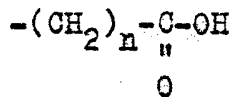
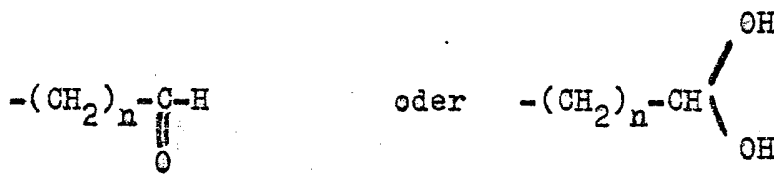
in der $a = 0$ bis 6

$\text{T} = \text{H}$ oder OH

$\text{T} = \text{H}$ oder OH sind.

⊖ Gruppen der Formel $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-Ar}$,
in der Ar ein aromatisches Radikal darstellt,

⊖ Gruppen der Formel

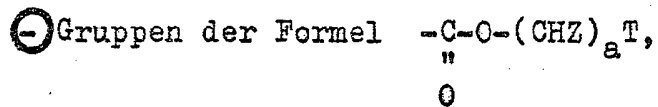
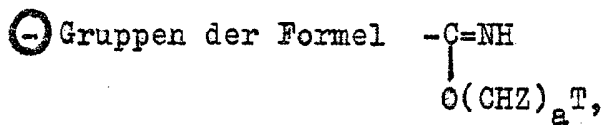
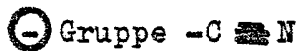


in der $n = 0$ bis 6 und

A wie vorstehend definiert ist.

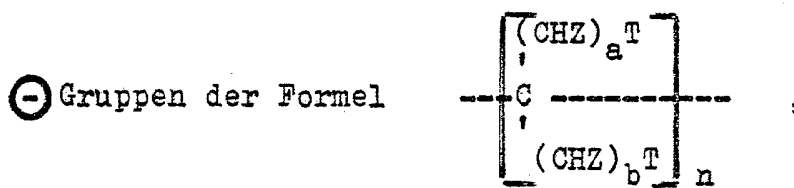
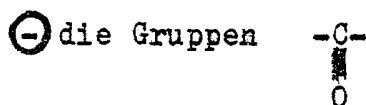
61 359/11

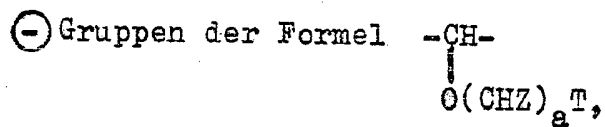
- 10 -

in der $a = 0$ bis 6 $Z = \text{H}$ oder OH $T = \text{H}$ oder OH sind.in der $a = 0$ bis 3 $Z = \text{H}$ oder OH $T = \text{H}$ oder OH sind.

2. Gruppen vom Typ Y (bivalent)

a) mit Kohlenstoff verbundene Gruppen wie

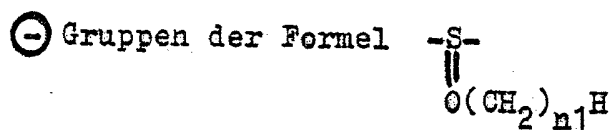
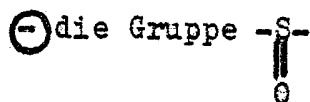
in der $a, b = 0$ bis 6, $n = 1$ bis 4 $Z = \text{H}$ oder OH $T = \text{H}$ oder OH sind,



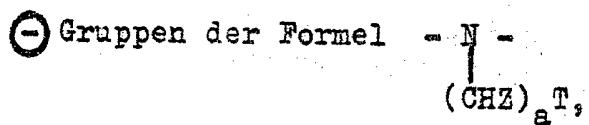
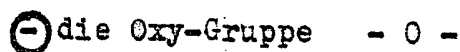
in der $a = 0$ bis 6
 $Z = \text{H}$ Oder OH
 $T = \text{H}$ oder OH sind,



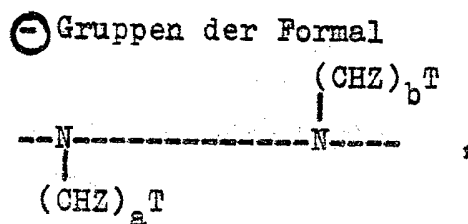
b) Gruppen eines anderen Typs wie



mit $n_1 = 1$ bis 6



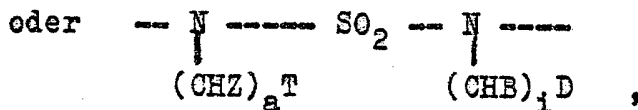
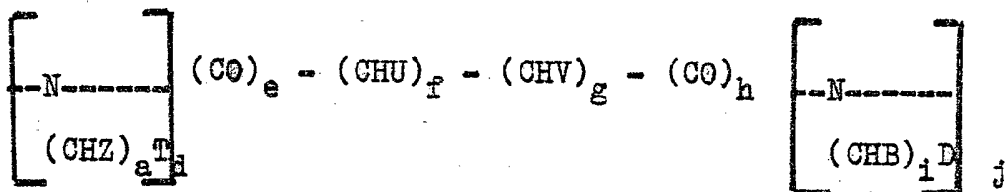
in der $a = 0$ bis 3
 $Z, T = \text{H}$ Oder OH sind,



in der a, b = 0 bis 3
 Z, T = H oder OH sind.

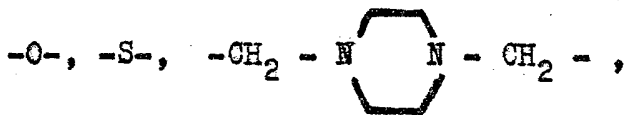
3. Gruppen vom Typ P

Die divalenten Gruppen P können der folgenden Formel entsprechen



in denen d, e, h, j = 0, 1 oder 2
 a, f, g, i = 0 bis 6
 Z, U, B, V = H, OH, Br, $(\text{CH}_2)_n \text{COOH}$
 mit n = 0 bis 3,
 T, D = H oder OH sind.

Es können andere Reste in die Brücken eingeschoben werden, wie die Gruppen der Formel



;

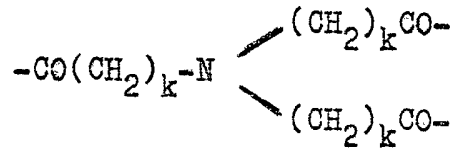


;



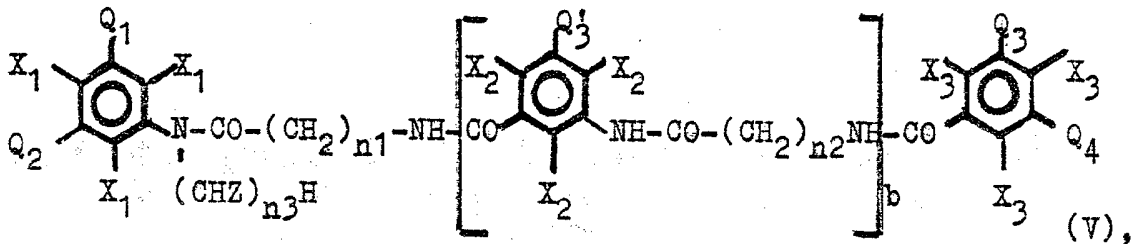
;

Die trivalenten Gruppen P können Gruppen der folgenden Formel sein:



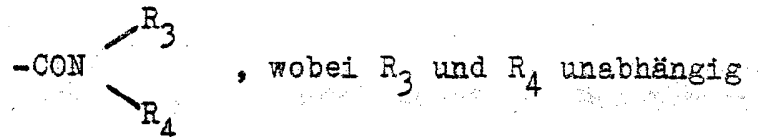
mit $k = 0$ bis 4.

Eine bevorzugte Gruppe der durch die Erfindung zur Verfügung gestellten gemischten Verbindungen sind Verbindungen der Formel V



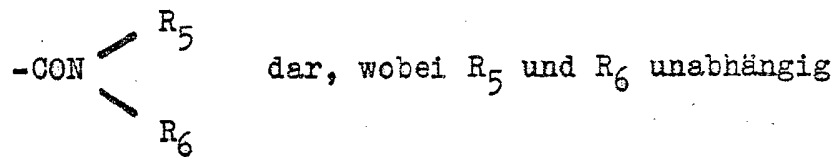
in der X_1 , X_2 und X_3 Brom oder Jod darstellen, wobei mindestens eines von den beiden anderen verschieden ist,

Q_1 ist eine Gruppe $-\text{COOH}$ oder eine Gruppe der Formel

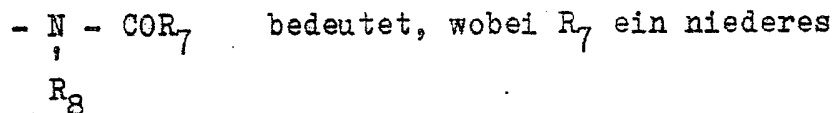


voneinander, ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder ein niederes Carboxyalkylradikal ist,

Q^2 stellt ein Wasserstoffatom, ein CH_2OH -Radikal, ein Cyano-radikal oder ein Radikal der Formel

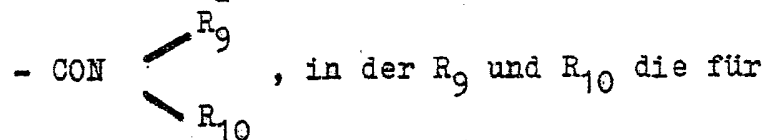


voneinander ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder niederes Alkanoyl, niederes Oxyalkyl, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel

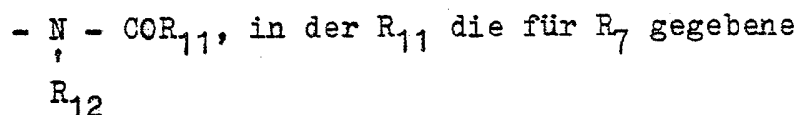


Alkylradikal, niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkylradikal ist und R_8 ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxyalkylradikal darstellt,

Q_3 und Q_3^1 bedeuten unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Cyanoradikal, ein CH_2OH -Radikal, ein Radikal der Formel



R_5 und R_6 gegebenen Bedeutungen besitzen, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



Bedeutung und R_{12} die für R_8 gegebene Bedeutung besitzen,

Q_4 stellt eine Aminogruppe, ein Cyanoradikal oder eine Gruppe

- N - COR₁₅ dar, wobei R₁₅ ein
R₁₆

niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder ein niederes Alkoxy-niederes-Alkylradikal ist,

R₁₆ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder ein niederes Alkanoylradikal ist,

Z ist H oder OH

n₁ und n₂ sind gleich 1 bis 5

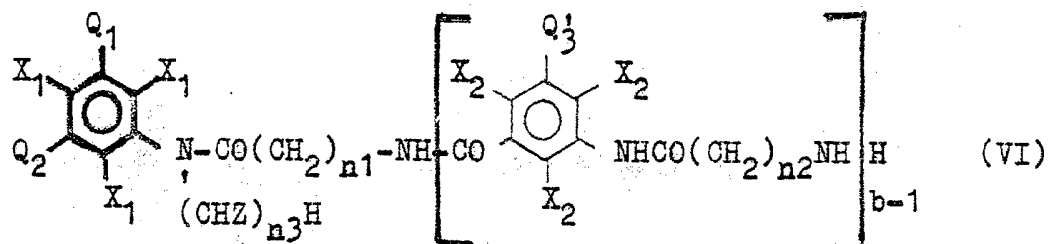
n₃ ist gleich 0 bis 3, und

b ist 0 oder 1,

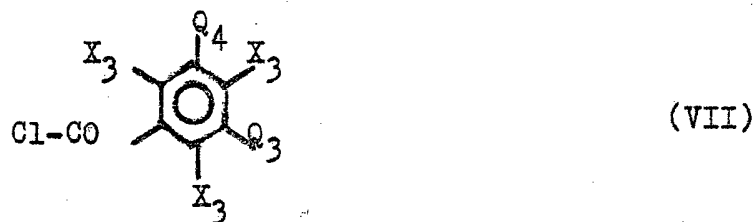
und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze.

In der vorliegenden Anmeldung bezeichnet der Ausdruck "niederes" im allgemeinen Radikale mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Um die Verbindungen der Formel V herzustellen, kann man verfahren, wie im US-Patent 4 014 986 beschrieben, und zwar so, daß man die Kondensation eines Amins der Formel VI



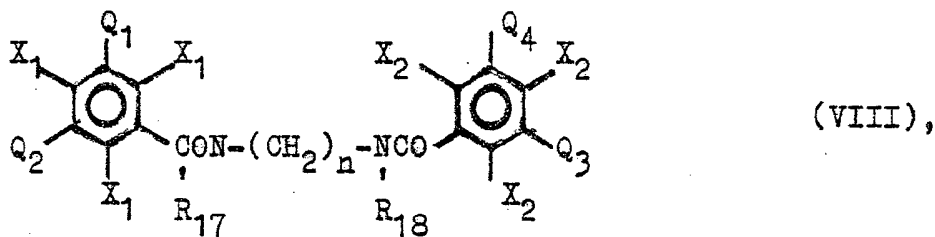
mit einem Säurechlorid der Formel VII



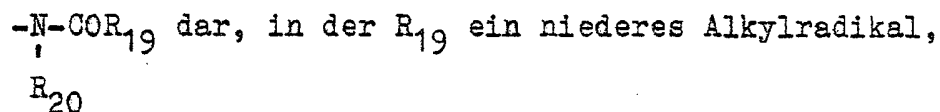
durchführt, insbesondere in einem polaren Lösungsmittel bei einer Temperatur von 20 bis 60 °C und in Anwesenheit eines Säure-Akzepters.

Noch allgemeiner kann festgestellt werden, daß die gemischten Brom-Jod-Benzol-Verbindungen nach den gleichen Verfahren erhalten werden können, wie sie für die analogen Poly-Jod-Verbindungen angewendet werden. Zu diesem Zweck führt man insbesondere Reaktionen durch wie Halogenierung, Alkylierung, Acylierung (durch Kondensation eines Säurechlorids mit einem Amin oder Alkohol) oder Salzbildung, die umfassend für die analogen Poly-Jod-Verbindungen beschrieben wurden.

Daher können beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel VIII

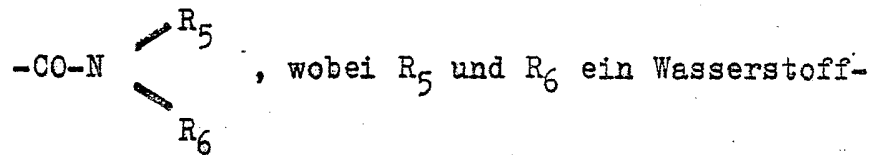


in der X_1 Brom und X_2 Jod oder X_1 Jod und X_2 Brom sind, Q_1 und Q_4 stellen unabhängig voneinander ein Aminoradikal oder ein Radikal der Formel

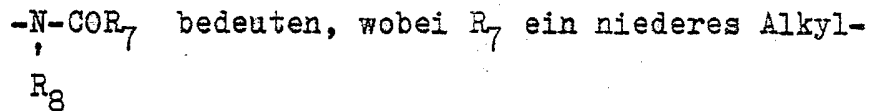


ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder ein niederes Alkoxy-niederes-Alkylradikal darstellt und R_{20} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal ist,

Q_2 und Q_3 bedeuten unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein CH_2OH -Radikal, ein Radikal der Formel



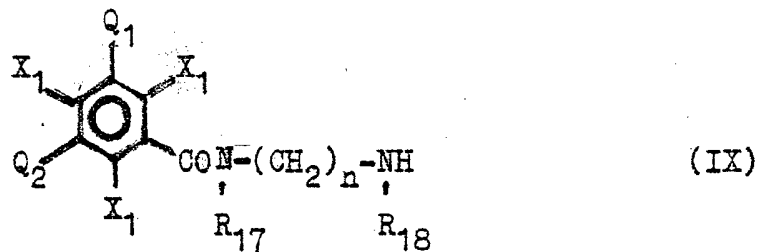
atom, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



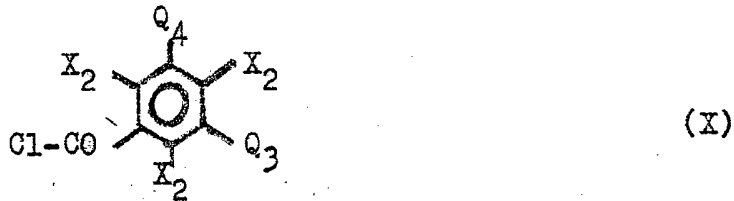
radikal, mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_9 ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxyalkylradikal ist,

und R_{17} und R_{18} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal sind, und

n ist eine ganze Zahl von 1 bis 5, hergestellt werden, in dem man die Kondensation eines Amins der Formel IX



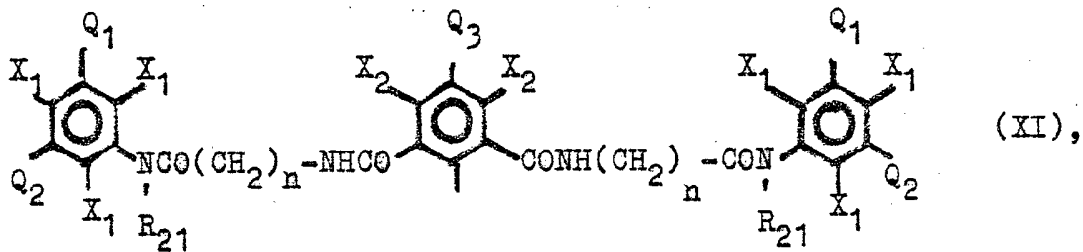
mit einem Säurechlorid der Formel X



durchführt, wobei sich an diese Reaktion gegebenenfalls eine Acylierungs-Reaktion anschließt.

Die Verfahrensbedingungen können dieselben sein, wie in der FR-PS 2 313 018 beschrieben.

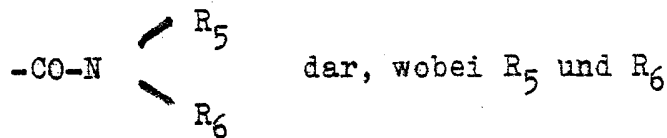
In der gleichen Weise können Verbindungen der Formel XI



in der X₁ Brom und X₂ Jod oder X₁ Jod und X₂ Brom sind,

Q₁ ist eine Gruppe COOH

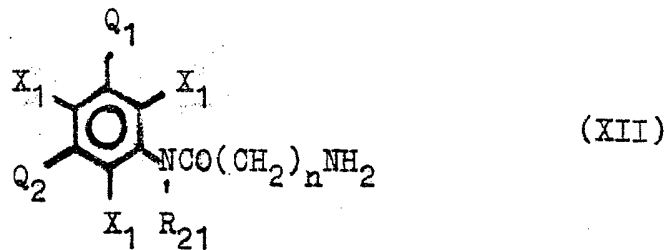
Q₂ stellt ein Wasserstoffatom, ein CH₂OH-Radikal oder ein Radikal der Formel



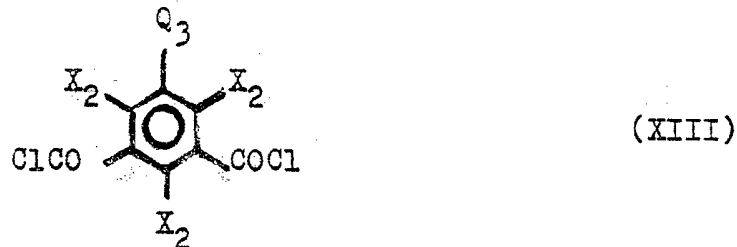
ein Wasserstoff, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel

$\underset{\text{R}_8}{\text{N}}\text{-COR}_7$, darstellen, wobei R_7 ein niederes Alkylradikal, niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_8 ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxyalkylradikal darstellt, Q_3 bedeutet ein Radikal der Formel

$\underset{\text{R}_{12}}{\text{N}}\text{-COR}_{11}$, in der R_{11} die für R_7 gegebene Bedeutung und R_{12} die für R_8 gegebene Bedeutung besitzen. R_{21} stellt ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxyalkylradikal dar, und n ist eine ganze Zahl von 1 bis 5, sowie ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze hergestellt werden, indem man die Kondensation eines Amins der Formel XII



mit einem Säuredichlorid der Formel XIII



durchführt, wobei sich an diese Reaktion gegebenenfalls eine Acylierungs- und/oder Salzbildungsreaktion anschließt.

Die Verfahrensbedingungen können dieselben sein, wie in der FR-PS 2 347 339 beschrieben.

Ausführungsbeispiel

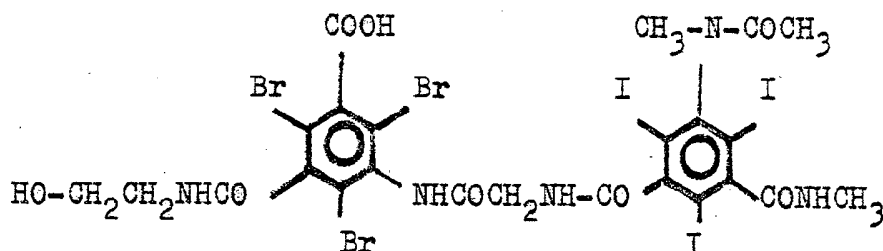
Im folgenden werden Beispiele zur Herstellung der gemischten Brom-Jod-Benzol-Verbindungen gegeben.

In diesen Beispielen werden die Produkte durch ihren Rf-Wert aus der Dünnschichtchromatographie mittels Silicagel-Schicht charakterisiert, wobei die folgenden Eluierungsmittel verwendet wurden:

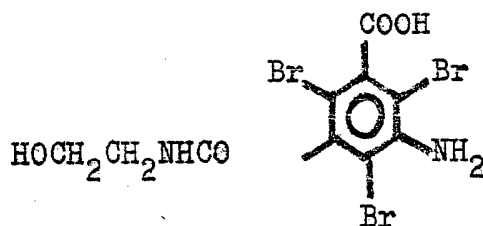
- Eluant 1: Benzol/Methylethylketon/Ameisensäure
(60/25/20)
- Eluant 2: n-Butanol/Essigsäure/Wasser
(50/11/25).

Beispiel 1

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-Trijod-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure (Verbindung 1)



I - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure



Man stellt eine Suspension von 1 Mol N-Hydroxy-3-ethyl-carbamoyl-5-amino-benzoesäure in 4 Liter Wasser und 820 ml konz. Salzsäure her. Dann fügt man tropfenweise 230 ml (9 Mol) Brom hinzu. Anschließend setzt man das Rühren noch 24 Std. bei Umgebungstemperatur fort. Man zentrifugiert, wäscht den Niederschlag mit 2 l Wasser von 90 °C und trocknet 24 Std. lang bei 110 °C.

Ausbeute: 96,5 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/Methylethylketon (MEC)

Ameisensäure (60/25/20)

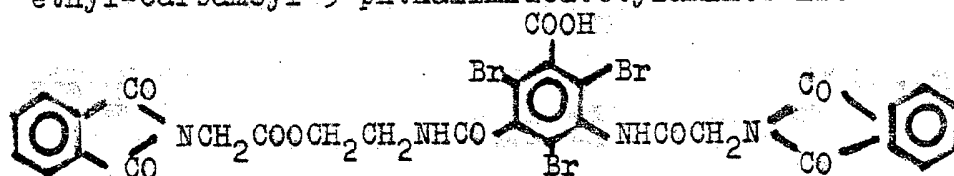
Rf des Ausgangsproduktes: 0,05

Rf des bromierten Produktes: 0,55

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 100 %

II - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-aminoacetamido-benzoesäure

a) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-phthalamido-acetoxyethyl-carbamoyl-5-phthalimidoacetylaminobenzoesäure



Man löst 322 g (0,7 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethyl-carbamoyl-5-amino-benzoesäure in 60 ml Dimethylacetamid.

men und die Mischung auf 90 °C erhitzt. Man trennt den unlöslichen Anteil durch Filtration und stellt anschließend mit Ammoniak den pH-Wert auf 3 - 4 ein.

Dann läßt man über Nacht bei Umgebungstemperatur kristallisieren.

Nach dem Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Trocknen im Trockenschrank erhält man 175 g des Produkts, was einer Ausbeute von 48,5 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- 1) CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20) : Rf 0,05 (orange-gelber Fleck nach Entwicklung mit Hinhydrin).

Es verbleiben ca. 1 % Phthalhydrazid mit Rf 0,75.

- 2) Reinheit gemäß Jodbestimmung: 98 %.

III- Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-trijod-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure

a) Kondensation

Man stellt eine Suspension von 75 g (0,145 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino acetamido-benzoesäure in einer Mischung von 75 ml Dimethylacetamid und 56 ml (0,4 Mol)

Dann fügt man portionsweise 392 g (1,75 mol) Phthalyl-glycin-Säurechlorid hinzu.

Nach 48 Std. langem Rühren bei Umgebungstemperatur gießt man die Lösung in 2 l Wasser von 70 °C. Es gibt eine Fällung, wonach man noch eine 1/2 Std. rührt und dann zentrifugiert.

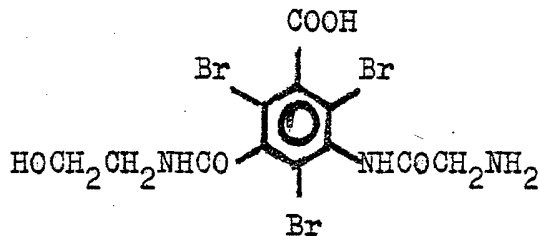
Das Produkt wird ohne Trocknung und Reinigung in der folgenden Stufe weiterverwendet.

Kontrolle:

CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure

(60/25/20) : Rf 0,7 (Ausgangsprodukt: Rf 0,55).

b) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-aminoacetamido-benzoesäure



Man stellt eine Suspension des wie vorstehend erhaltenen Produktes in 2,4 l Wasser und 204 ml Hydrazinhydrat her. Man erhitzt 1 Std. lang auf 90 °C und rührt anschließend 48 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Es gibt eine Kristallisation.

Dann zentrifugiert man und klärt mit Wasser. Man erhält ein Produkt, das 10 bis 15 % Phthalhydrazid enthält. Das Produkt wird in 1 l Wasser und 100 ml konz. Schwefelsäure aufgenom-

Triethylamin her. Dann fügt man 103 g (0,159 Mol) 2,4,6-Trijod-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäurechlorid hinzu. Man rührt 3 Std. lang bei 45 °C und überprüft das Ende der Reaktion durch CCM.

Die erhaltene Lösung wird in 500 ml Wasser und 40 ml konz. Salzsäure gegossen, wobei sich ein Niederschlag bildet. Man läßt noch 15 Std. lang bei Umgebungstemperatur rühren. Nach der Zentrifugierung nimmt man das Produkt in 300 ml Wasser auf und löst es durch Zugabe von 5-N-Sodalösung (pH = 7,8), dann fällt man von neuem durch 5-N-Salzsäure.

Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet im Trockenschrank bei 60 °C.

Man erhält 114,5 g rohes Produkt, was einer Ausbeute von 70 % entspricht.

b) Reinigung

Sie wird durch Kristallisation aus der Wärme in abs. Ethanol durchgeführt.

114 g des Produktes werden mit 125 ml absol. Ethanol in Suspension gebracht. Dann erhitzt man unter Rückfluß, wonach die Lösung und dann die Kristallisation erfolgen. Man führt die Erhitzung noch 24 Std. lang fort und läßt dann erkalten.

Nach Zentrifugierung und Trocknung wird das Produkt in 250 ml Wasser und Soda gelöst. Man stellt den pH-Wert mit Essigsäure auf 4 - 5 ein und filtriert zweimal über Kohle 3SA. Man filtriert und säuert dann mit konz. Salzsäure an.

Nach Zentrifugierung, Waschen mit Wasser und Trocknung im Trockenschrank bei 60 °C erhält man 54,5 g des reinen Produkts, was einer Ausbeute von 47,5 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

a) CCM mit Eluant Benzol(Methylethylketon/Ameisensäure)
(60/25/20) : Rf 0,15.

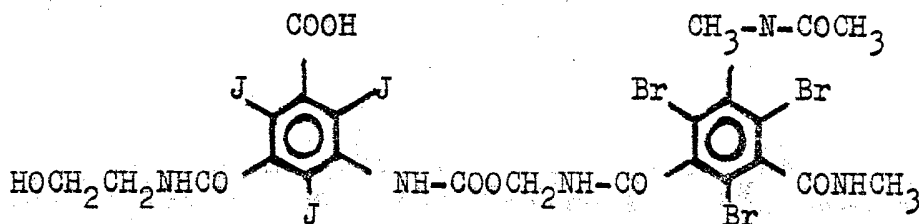
CCM mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser
(50/11/25) : Rf 0,3 und 0,8.

2) Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 97 %

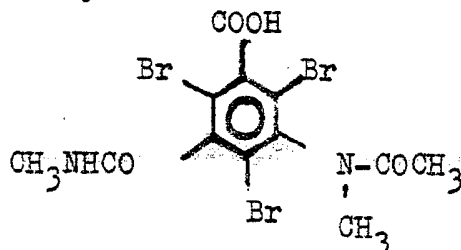
3) Reinheit gemäß Jodbestimmung: 100 %, gemäß Brombestimmung: 100 %.

Beispiel 2

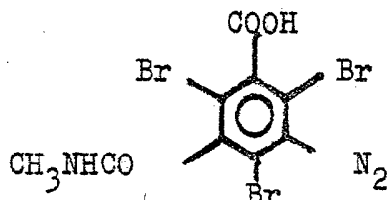
Herstellung von 2,4,6-Trijod-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure (Verbindung 2)



I - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure



- 1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure

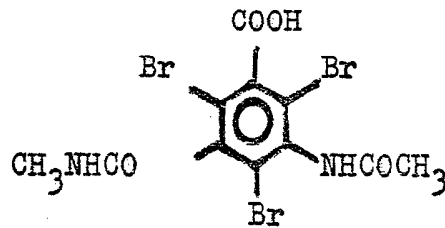


Man stellt eine Suspension von 194 g (1 Mol) 3-N-methylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure in 4 l Wasser und 820 ml konz. Salzsäure her. Dann fügt man tropfenweise 230 ml (9 Mol) Brom hinzu. Man setzt das Rühren noch 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur fort. Dann zentrifugiert man, wäscht den Niederschlag mit 2 l Wasser von 90 °C und trocknet anschließend 24 Std. lang bei 110 °C.

Man erhält 410 g rohe Säure, was einer Ausbeute von 95 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- 1) CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
 Rf des Ausgangsprodukts: 0,1
 Rf des bromierten Produkts: 0,7
- 2) Reinheit gemäß Brombestimmung: 98 %.
- 3) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-N-acetylamino-benzoesäure



a) Kondensation

Man stellt eine Suspension von 230 g (0,5 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure in 200 ml Essigsäureanhydrid und 100 ml Essigsäure her. Dann fügt man tropfenweise 60 ml konz. Schwefelsäure hinzu, wobei die Temperatur nicht höher als 55 bis 60 °C steigen darf. Man rührt noch 1 Std. lang bei 55 °C und gibt danach Schwefelsäure hinzu. Die erhaltene Lösung wird dann in 1 l Eiswasser gegossen. Es gibt eine Fällung, und man rührt noch 24 Std. bei Umgebungstemperatur. Dann zentrifugiert man, wäscht mit Wasser und trocknet anschließend 16 Std. lang bei 80 °C im Trockenschrank.

Man erhält 240 g rohe Säure, was einer Ausbeute von 100 % entspricht.

b) Reinigung

Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation über das Ammoniumsalz.

Man stellt eine Suspension von 42 g roher Säure in 45 ml Wasser her. Dann fügt man 10-N-Ammoniaklösung bis zur Auflösung hinzu (pH = 7 - 8). Man rührt 24 Std. lang bei Umge-

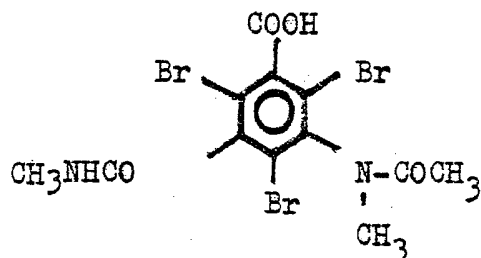
bungstemperatur. Es erfolgt die Kristallisation, man zentrifugiert und klärt durch 10 ml Wasser. Der Niederschlag wird in 500 ml Wasser von 90 °C gelöst. Dann behandelt man zweimal mit Kohle 3SA innerhalb von 2 Std. bei 80 °C. Man fällt das Produkt durch Salzsäure 1/10. Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet über Nacht bei 80 °C,

Man erhält 30 g des Produkts, was einer Ausbeute von 71 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- 1) CCM - mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
 - Rf des Ausgangsprodukts: 0,7
 - Rf des acetylierten Produkts: 0,35
 - mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser (60/11/25)
 - Rf des Ausgangsprodukts: 0,75
 - Rf des acetylierten Produkts: 0,3
- 2) Reinheit gemäß Brombestimmung: 100 %
3. Reinheit gemäß Bestimmung an Soda: 99 %.
- 3) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure

a) Methylierung



Man löst 189 g (0,4 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-N-acetylamino-benzoesäure in 184 ml 5-N-Sodalösung (0,92 Mol). Dann fügt man 32,4 ml (0,52 Mol) Methyljodid hinzu und rührt 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Das Ende der Reaktion wird durch CCM kontrolliert, Eluant : Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25). Man gießt die Lösung in 300 ml Wasser und 75 ml konz. Salzsäure, wonach die Ausfällung erfolgt. Man läßt noch 5 Std. lang kristallisieren und zentrifugiert dann. Der Niederschlag wird in 500 ml Wasser aufgenommen und 10-N-Sodalösung bis zur Auflösung zugegeben, dann stellt man durch Zugabe von Essigsäure wieder einen pH-Wert von 4 ein. Zur Entfärbung der Lösung gibt man 1 ml Natriumbisulfit-Lösung zu. Man fällt im sauren Medium, zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet 24 Std. lang bei 80 °C.

Man erhält 157 g des Produkts, was einer Ausbeute von 81 % für die Methylierung entspricht.

b) Reinigung

Die Reinigung erfolgt durch Rekristallisation aus einer Ethanol-Wasser-Mischung.

Man stellt eine Suspension von 100 g der rohen Säure in 500 ml Wasser her. Man erhitzt auf 80 °C und gibt langsam 130 ml Ethanol (95 %ig) bis zur völligen Auflösung hinzu. Man filtriert und läßt unter Rühren 24 Std. lang kristallisieren. Man zentrifugiert, klärt durch eine Wasser-Ethanol-Mischung und trocknet im Trockenschrank 24 Std. lang bei 80 °C.

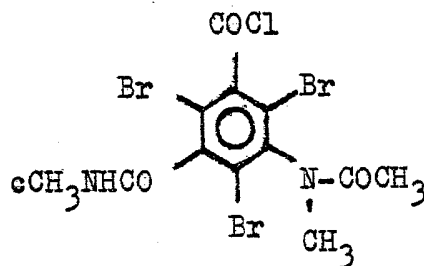
Man erhält 62,8 g des Produkts, das man in 200 ml Wasser und Soda löst. Man stellt den pH-Wert auf 4 - 5 mit Essigsäure

ein und behandelt zweimal mit Kohle. Dann filtriert man und säuert mit konz. Salzsäure an. Nach Zentrifugierung, Waschen mit Wasser und Trocknung 24 Std. lang bei 80 °C erhält man 50 g des reinen Produkts, was einer Ausbeute von 50 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- 1) CCM mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25)
Rf des Ausgangsprodukts: 0,3
Rf des methylierten Produkts: 0,25 und 0,35.
- 2) Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 97 %
- 3) Reinheit gemäß Brombestimmung: 97 %.

II - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäurechlorid



Man stellt eine Suspension von 296 g (0,59 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure in 600 ml Thionylchlorid her. Man erhitzt 3 Std. lang unter Rühren auf 80 °C. Man erhält eine Lösung und verdampft das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum. Der pastöse Rückstand wird in 500 ml Isopropylether aufgenommen und die Mischung 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es erfolgt die Kristallisation. Nach Zentrifugierung und Klärung mit Isopropylether wäscht man den Niederschlag unter Rühren 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur in 250 ml Aceton. Man zentri-

fugiert, klärt mit 50 ml Aceton und trocknet das Produkt anschließend unter Vakuum.

Man erhält 150 g eines klaren, beigefarbenen Produkts, was einer Ausbeute von 50,5 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- 1) CCM (nach Reaktion mit Monoethanolamin im Überschuß, in Dimethylacetamid)
mit Eluant Benzol/Methylethylketon/Ameisensäure (60/25/20):
Rf des Ausgangsprodukts: 0,57
Rf des mit Monoethanolamin kondensierten Produkts: 0,35.

- 2) Bestimmung des Säurechlorids durch Propylamin: 105 %.

III - Herstellung von 2,4,6-Trijod-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-2,4,6-tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure

Die 2,4,6-Trijod-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure wird wie in Beispiel 1-III hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Trijod-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-aminoacetamido-benzoesäure und 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure.

Ausbeute roh: 55 % - Ausbeute global: 21 %.

Reinheitskontrolle:

1) CCM

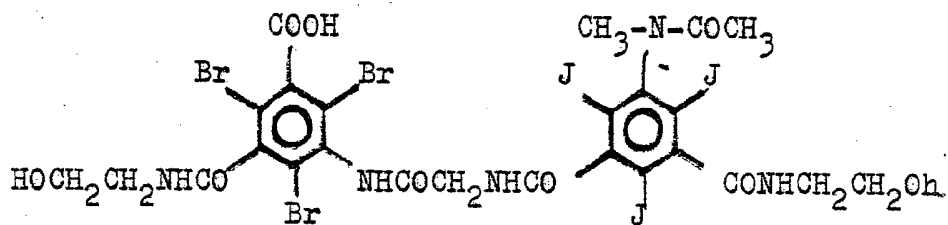
- mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20): Rf 0,3
- mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25): Rf 0,2 - 0,3.

2) Reinheit durch Bestimmung an Methylat: 99,6 %.

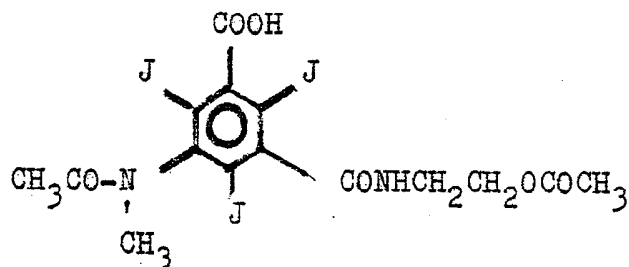
3) Reinheit durch Jodbestimmung: 98,3 %
durch Brombestimmung: 99,4 %.

Beispiel 3

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylaminobenzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure (Verbindung 3).



I - Herstellung von 2,4,6-Trijod-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylaminobenzoesäure

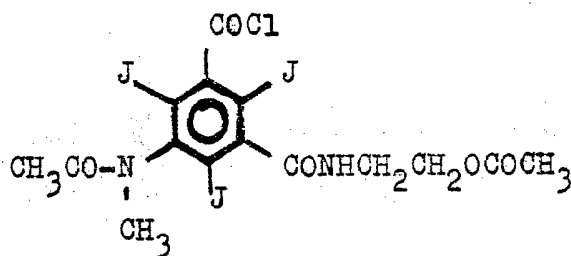


900 g (1,38 Mol) 2,4,6-Trijed-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure werden in 1500 ml Dioxan in Suspension gebracht. Dann fügt man tropfenweise 198 ml Acetylchlorid hinzu. Nach Ablauf von 4 Std. Erhitzen auf 80 °C erhält man eine klare Lösung. Nach Abkühlung gießt man diese Lösung in 4,5 l Isopropylether. Man erhält weiße Kristalle, die man zentrifugiert, mit Wasser wäscht und im Trockenschrank bei 70 °C trocknet.

Ausbeute: annähernd 100 %.

CCM, mit Eluant 1: Rf 0,45.

II - Herstellung von 2,4,6-Trijed-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäurechlorid



960 g der vorstehenden Säure werden in 2080 ml Thionylchlorid 6 Std. lang unter Rückfluß erhitzt. Das Säurechlorid kristallisiert in Thionylchlorid und wird nach Abkühlung zentrifugiert und mit Isopropylether gewaschen.

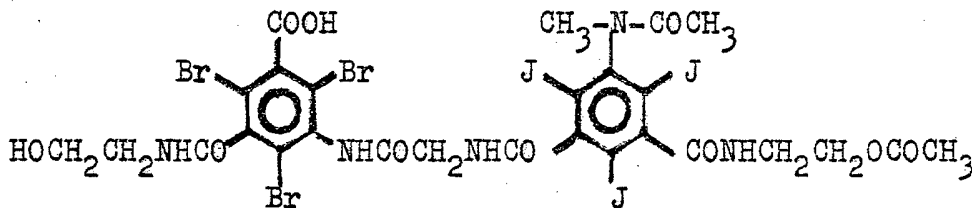
Ausbeute: 55 %

Reinheitskontrolle:

- Bestimmung von organischem Chlor: 101 %
- CCM mit Eluant 1: Rf 0,6 nach Kondensation mit Isopropylamin.

III - Kondensation

Die 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoesäure der Formel



wird wie in Beispiel 1 hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino-acetamido-benzoesäure und 2,4,6-Trijod-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäurechlorid.

Ausbeute der Kondensation: 70 %.

Reinheitskontrolle durch CCM mit Eluant 1: Rf 0,1.

IV - Verseifung

Das vorstehende Produkt wird in 320 ml 2N-Sodalösung gelöst. Man erhitzt 2 Std. lang auf 50 °C und fällt dann das Produkt mit Salzsäure, anschließend zentrifugiert man, wäscht mit Wasser und trocknet im Trockenschrank bei 70 °C.

Ausbeute: 65 %

V - Reinigung

Sie wird über die Kristallisation des Methylamin-Salzes in Ethanol durchgeführt. Das gereinigte Produkt wird zentrifu-

giert und anschließend mit Propanol 2 Std. lang bei 80 °C gewaschen.

Das Methylaminsalz wird dann in Sodalösung gelöst und anschließend mit Kohle 3SA 3 Stunden lang bei 60 °C behandelt, um es zu entfärben.

Das gereinigte, zentrifugierte Produkt wird mit Wasser bis zur Abwesenheit von Chlorid und von Methylaminspuren gewaschen.

Reinheitskontrolle:

1) CCM

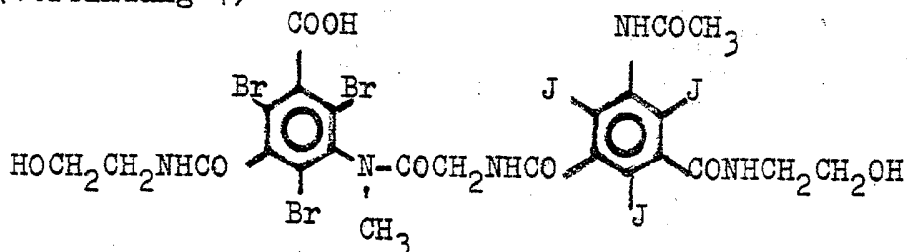
- mit Eluant 1: Rf 0,1,
- mit Eluant 2: Rf 0,25 und 0,3.

2) Reinheit gemäß Jodbestimmung: 97 %.

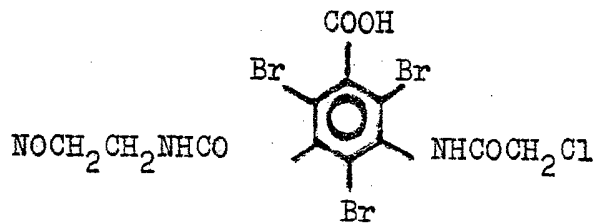
3) Reinheit gemäß Brombestimmung: 96 %.

Beispiel 4

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-trijod-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-glycyl-5-N-methylamino-benzoesäure
(Verbindung 4)



I - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-chlor-acetamido-benzoesäure



Zu einer Suspension von 1 Mol (461 g) 2,4,6-Tribro-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure in 1 l Dioxan fügt man tropfenweise 3 Mol Chloracetylchlorid.

Man erhitzt 3 Std. lang auf 80 °C. Das Produkt löst sich und kristallisiert dann. Das amidierte und durch Acetylchlorid veresterte Produkt wird zentrifugiert und mit Wasser gewaschen. Danach verseift man die Esterfunktion durch 2 Mol Natriumkarbonat in Wasser bei Umgebungstemperatur. Das erhaltene Produkt wird mit Salzsäure gefällt, zentrifugiert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 78 %.

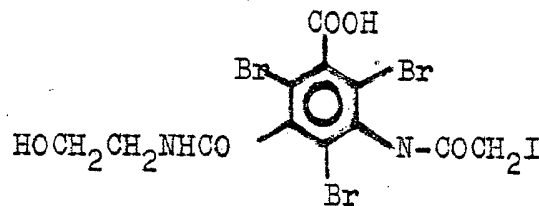
CCM, Eluant 1: Rf 0,35,

Eluant 2: Rf 0,5

% Cl. gefunden: 6,55 % Cl theoretisch: 6,60

% Br gefunden: 44,65 % Br theoretisch: 44,65.

II - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-jod-5-N-methyl-acetamido-benzoesäure



0,75 Mol der vorstehenden Säure werden in 2,23 Mol 5-N-Soda-lösung und 1,5 Mol CH_3I gelöst. Nach 4 Std. Erhitzen auf 40°C wird die Lösung in 400 ml industrielle Salzsäure, die mit Eiswasser 1 : 2 verdünnt wurde, gegossen und der erhaltene klare, gelbe Niederschlag zentrifugiert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 85 %

Bestimmung der Azidität: 97,8 %

Bestimmung von Jod: % I gefunden 19,35

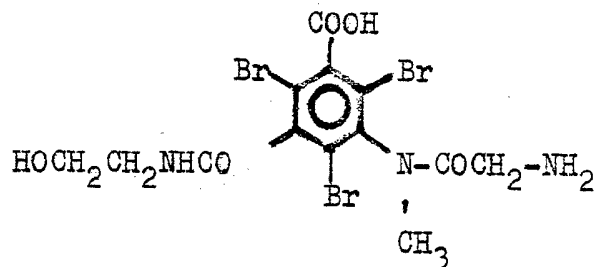
% I theoretisch 19,75

Brom: % Br gefunden 36,66

% Br theoretisch 37,30

CCM, Eluant 1: Rf 0,4

III - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-
-amino-5-n-methyl-acetamido-benzoessäure



0,517 Mol des vorstehenden Produkts werden in 1,5 l 10-N-Ammoniaklösung 2 Std. lang auf 60°C erhitzt.

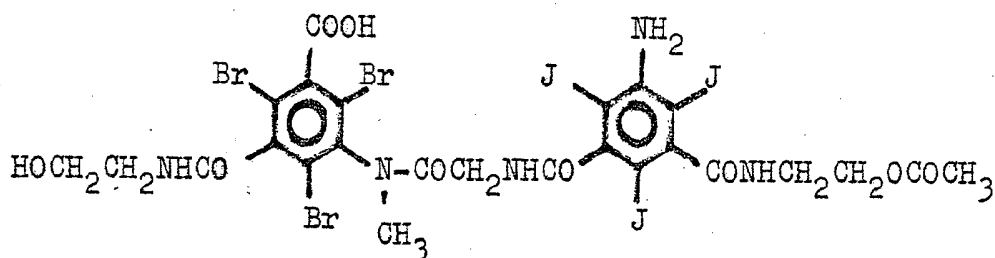
Danach wird das Ammoniak unter Wasserstrahlpumpen-Vakuum verdampft. Man erhält 350 g einer äquimolaren Mischung vom Ammoniumsalz des erwarteten Produkts und von Ammoniumjodid.

CCM, Eluant 1: Rf \approx 0,05

Dieses Produkt wird ohne Reinigung weiterverwendet.

IV Kondensation

Die 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-trijod-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-5-amino-benzoyl)-glycyl-5-N-methyl-amino-benzoesäure der Formel



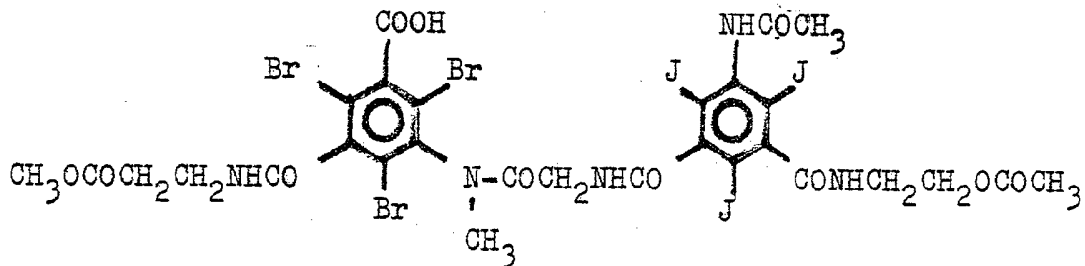
wird, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-amino-5-N-methyl-acetamido-benzoesäure und 2,4,6-Trijod-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-5-amino-benzoesäurechlorid, hergestellt.

Ausbeute der Kondensation: 81 %

CCM, Eluant 1: Rf 0,1

Dieses Produkt wird ohne Reinigung weiterverwendet.

V - Acetylierung



357 g der vorstehenden, rohen Säure werden in 330 ml Dimethylacetamid gelöst. Dann werden tropfenweise 1,23 Mol Acetylchlorid zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 4 Std. lang bei Umgebungstemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird zentrifugiert und mit Wasser gewaschen.

Das erhaltene Produkt wird so, wie es ist, ohne Reinigung oder Trocknung, weiterverwendet.

VI - Verseifung der Esterfunktion

Die vorstehende, rohe Säure wird in 1,23 Mol 2N-Sodalösung gelöst. Die erhaltene, alkalische Lösung wird 2 Std. lang bei Umgebungstemperatur gerührt, dann mit Essigsäure auf pH 5 eingestellt und zweimal mit Kohle 3SA bei 70 °C behandelt. Die filtrierte, gut entfärbte Lösung wird dann in eine Salzsäurelösung gegossen.

Das erwartete Produkt fällt aus, es wird durch Zentrifugieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 53,5 % für die Acetylierung und Verseifung.
Reinigung über das Ammoniumsalz.

Das Produkt wird durch zwei aufeinanderfolgende Ammoniumsalze gereinigt, dann mit Wasser gewaschen, um Chloride und NH_4^+ -Ionen zu entfernen.

Bestimmungen: Azidität: 101,50 %

Brom: gefunden: 20,4 % theoretisch: 20,7 %

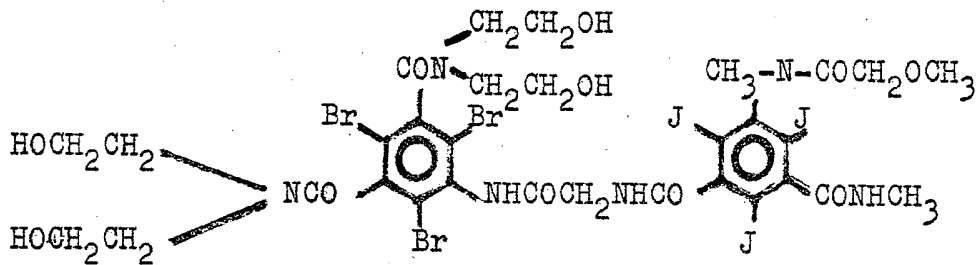
Jod : gefunden: 32,5 % theoretisch: 32,9 %

CCM, Eluant 1: Rf 0,05

Eluant 2: 2 Isomeren, Rf 0,17 und 0,27.

Beispiel 5

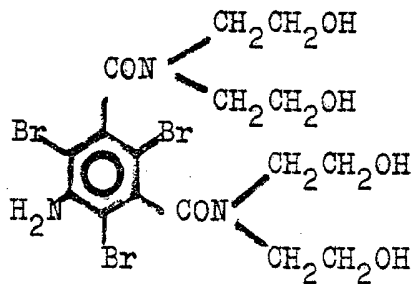
Herstellung einer Verbindung der Formel



(Verbindung 25)

I - Kondensation von Diethanolamin mit 2,4,6-Tribrom-amino-isophthalsäuredichlorid

führt zu einer Verbindung der Formel



Zu einer Lösung von 1,18 Mol Diethanolamin in 100 ml Wasser und 1,18 Mol KHCO_3 fügt man tropfenweise 184 g (0,4 Mol) 2,4,6-Amino-isophthalsäuredichlorid in Lösung von 185 ml Aceton.

Das weiße Produkt fällt nach und nach aus. Durch Zentrifugierung und anschließende Trocknung im Trockenschrank

isoliert man 278 g eines rohen Produkts, das mit Eluant 1 einen Rf-Wert von 0,1 ergibt und das gemäß der Bestimmungen von Brom, Chlor und Azidität 9,7 % KCl und 26 % KHCO_3 enthält.

Reinigung durch Kristallisation in Ethanol:

Die 278 g des rohen Produkts werden in 1 l Ethanol (absol.) bis zum Sieden erhitzt. 97 g des unlöslichen Minerals werden durch Zentrifugieren in der Wärme entfernt. Das reine Produkt kristallisiert nach und nach, und nach Ablauf von zwei Tagen zentrifugiert man 110 g des gut kristallisierten, weißen Produktes.

Reinheitskontrolle:

98 % Reinheit gemäß Brombestimmung

0 % Azidität an Methylat

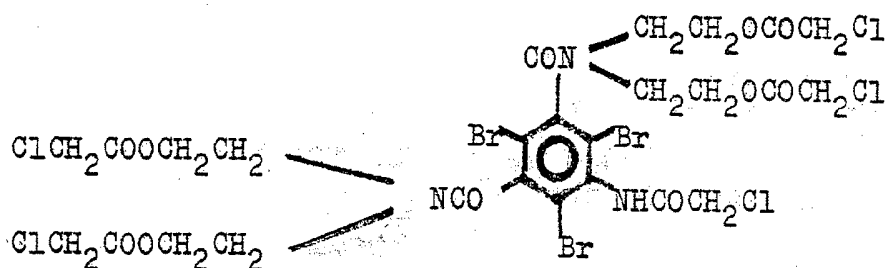
kein Cl^-

CCM mit Eluant 1: ein einziger Fleck Rf 0,1

Ausbeute: 46,5 % für Kondensation und Reinigung.

II - Chloracetylierung

führt zu einer Verbindung der Formel

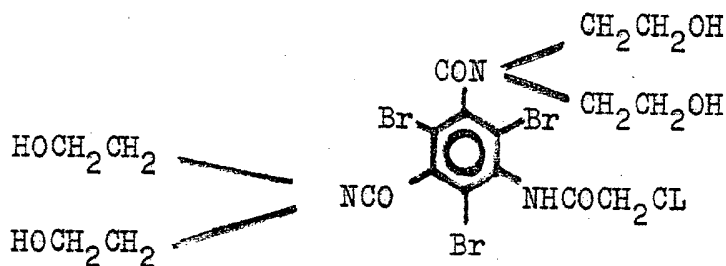


Zu dieser Lösung von 85 g des vorstehenden Amins (kristallisiert in Ethanol) in 100 ml Dioxan fügt man tropfenweise 80 ml Chloracetylchlorid. Nach Ablauf von 1/4 Stunde ist die Auflösung vollständig. Die Lösung wird über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt und dann in 500 ml Eiswasser gegos-

sen. Man erhält einen Gummi. Die überstehende Lösung wird umgefüllt und zweimal durch 500 ml Eiswasser ersetzt. Man erhält hierauf ein weißes, kristallisiertes Produkt.
CCM, Eluant 1: Rf 0,6.

III - Verseifung der Esterfunktionen

führt zu einer Verbindung der Formel



Das vorstehende Produkt wird in 1,144 Mol 2N-Sodalösung gelöst und die erhaltene Lösung 3 Std. lang bei Umgebungstemperatur gerührt.

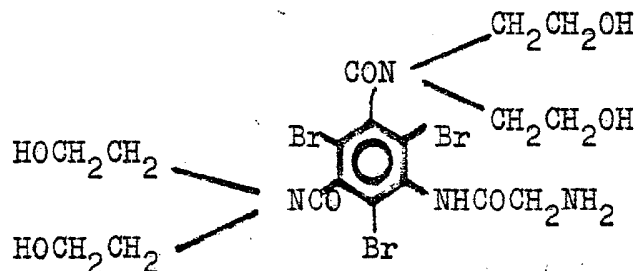
Man säuert daraufhin auf pH 2 an und extrahiert die aus der Verseifung stammende Monochloressigsäure mit 3 x 250 ml Ethylacetat bis zu einem neutralen pH in den zwei Phasen. Man erhält nach Eindampfen bis zur Trockne 95 g eines weißen, kristallinen Feststoffes.

CCM, Eluant 1: Rf 0,1

Bestimmung von Brom und organischem Chlor: 95 %.

IV - Aminierung

führt zu einer Verbindung der Formel



Die 95 g des vorstehenden Produktes werden in 600 ml 10N-Ammoniaklösung gelöst. Man erhitzt 3 Std. lang auf 60 °C und dampft dann bis zur Trockne ein. Man erhält einen fast weißen Feststoff, der 1 Mol NH₄Cl pro Mol enthält.

CCM, Eluant 1: Rf 0

CCM, Isopropanol/Ethylacetat/NH₄OH (35/35/40)/ Rf 0,7

CCM, Eluant 2: zwei Flecke, Rf 0 und 0,1

Die Flecke zeigen sich unter UV-Licht und nach Behandlung mit Ninhydrin.

V - Kondensation

0,154 Mol des vorstehenden Produkts werden mit 0,154 Mol 2,4,6-Trijod-3-N-methylmethoxy-acetamido-methyl-5-carbamoylbenzoesäurechlorid in Anwesenheit von 0,23 Mol Triethylamin in DMAC bei 45 °C kondensiert. Danach werden das DMAC mit Ethylacetat und das nicht-ionische Produkt fortlaufend mit Phenol extrahiert und die erhaltene wässrige Lösung hierauf eingedampft.

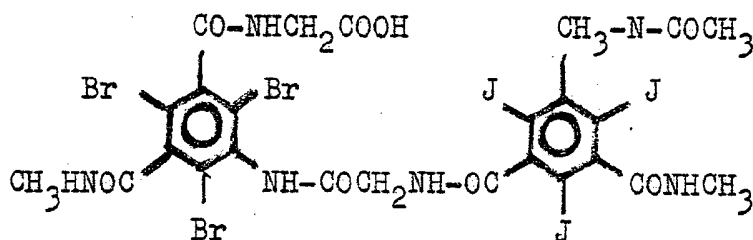
Ausbeute (global): 35 %

CCM, Eluant 1: Rf 0,05

Eluant 2: Rf 0,3 und 0,45

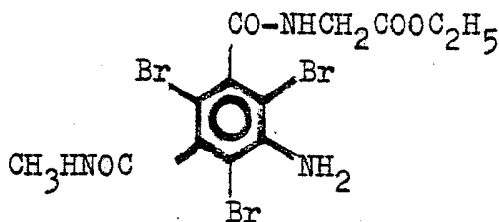
Beispiel 6

Herstellung einer Verbindung der Formel



(Verbindung 26)

I - Herstellung einer Verbindung der Formel



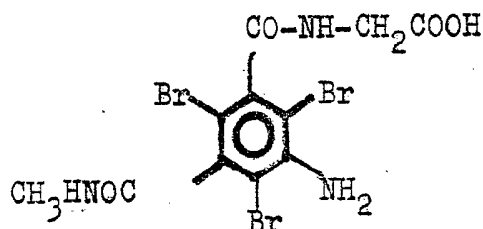
Zu einer Suspension von 80 g (0,60 Mol) Glycinethylester-Hydrochlorid in 500 ml wasserfreiem DMAC und 200 ml Triethylamin fügt man in Portionen 176 g (0,39 Mol) Tribrom-5-amino-methyl-isophthalaminsäurechlorid. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur gießt man die Reaktionslösung in 2 l Wasser.

Der Niederschlag wird zentrifugiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Man erhält 169 g des Produkts mit einer Ausbeute von 84 %.

Reinheit (Bestimmung von Brom): 97 %.

II - Herstellung einer Verbindung der Formel



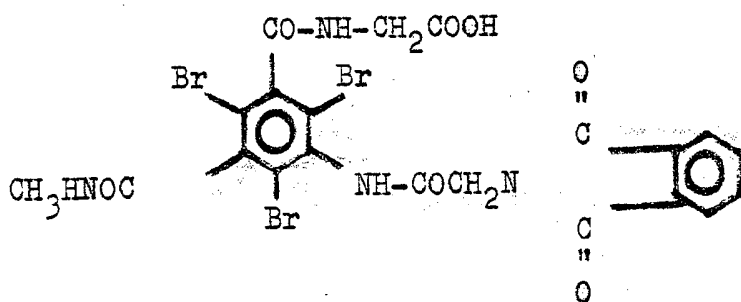
155 g des Esters (0,30 Mol) werden bei Umgebungstemperatur in 1 l N-Sodalösung gerührt.

Die Säure wird durch Ansäuern mit Salzsäure erhalten. Die erhaltenen weißen Kristalle werden zentrifugiert und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 68,5 %

Reinheit (-COOH): 100,6 %.

III - Herstellung einer Verbindung der Formel

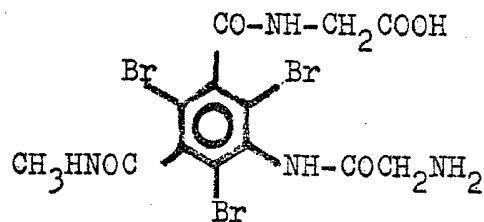


12,2 g des vorstehenden Produkts (0,025 Mol) werden in 40 ml wasserfreiem DMAC und 6,7 ml Triethylamin gelöst. Dann fügt man portionsweise unter Rühren 9 g (0,04 Mol) Phthalylglycin-Säurechlorid hinzu. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen und das erwartete Derivat kristallisiert.

Ausbeute: 50 %

Reinheit (Brom): 102,8 %

IV - Herstellung einer Verbindung der Formel



24 g (0,03 Mol) des vorstehenden Produkts werden in 50 ml Wasser und 5 ml Hydrazinhydrat 8 Std. lang auf 70 °C erhitzt.

Der erhaltene Feststoff wird filtriert und getrocknet.

Ausbeute: 50 %

Reinheit (Brom): 99 %.

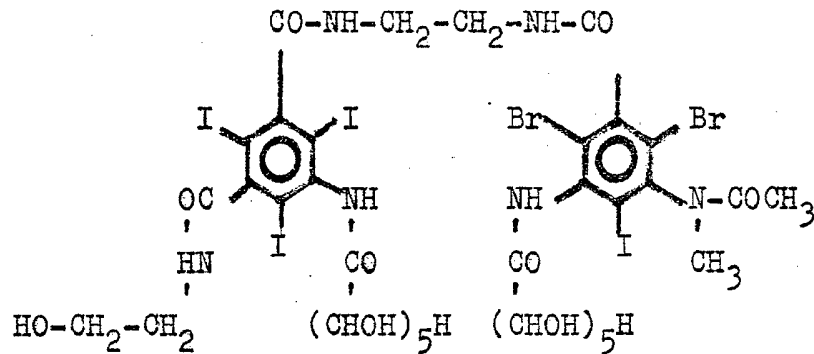
V - Kondensation

2,2 g (0,004 Mol) der vorstehenden amino-acetylierten Säure werden in 3 ml DMAC, 1,4 ml Triethylamin und 1 ml Wasser gelöst und 2,7 g (0,004 Mol) 2,4,6-Trijod-5-methyl-acetamidoisophthalaminsäure-chlorid in kleinen Portionen zugegeben. Nach 8 Std. langem Erhitzen auf 50 °C fällt die Säure aus. Nach Filtration und Trocknung erhält man die erwartete Verbindung (Ausbeute = 61 %)

CCM (Eluant 2) Rf 0,65

Beispiel 7

Herstellung von N-(2,4,6-Trijod-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-5-N-gluconyl-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-tribrom-3-N-methylacetamido-5-N-gluconyl-amino-benzoyl)-1,2-diaminoethan (Verbindung 28)



I - Herstellung von (2,4,6-Trijod-3-N-acetoxy-ethylcarbamoyl-5-amino)-benzoylamino-ethylamin

Das 2,4,6-Trijod-3-N-acetoxy-ethyl-carbamoyl-5-amino-benzoesäurechlorid (216 g, 0,325 Mol) wird in 250 ml Wasser in Suspension gebracht. Dann setzt man 250 ml Ethylendiamin hinzu und kühlt in der Weise, daß die Temperatur 20 °C nicht übersteigt. Die vollständige Auflösung ist nach 2 Std. Rühren erreicht, wonach man noch weitere 15 Std. rührt. Das Produkt kristallisiert. Nach Zentrifugieren und Waschen mit Methanol erhält man 131 g an Produkt, was einer Ausbeute von 58,7 % entspricht.

CCM (Eluant 1) Rf 0,12

II - Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methyl-acetamido-5-amino-benzoesäurechlorid

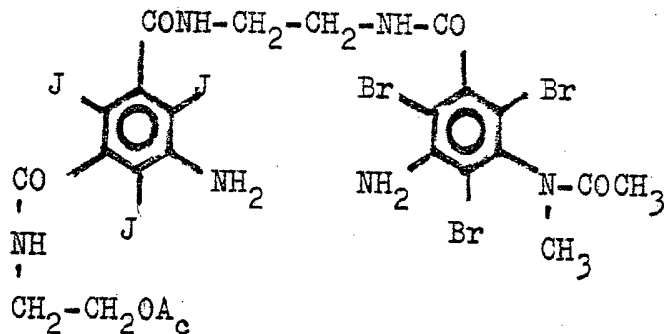
20 g der entsprechenden Säure werden in 40 ml SOCl_2 2 Std. lang auf 80 °C erhitzt. Nach Verdampfen des Thionylchlorids wird das Öl in 100 ml Isopropylether gefällt. Nach 1 Std. Rühren, Zentrifugieren, Waschen mit Ethylacetat, Zentrifugieren und Trocknen erhält man 17 g der Verbindung, was einer Ausbeute von 81,5 % entspricht.

CCM (Eluant 1): Rf 0,75

61 359/11

- 48 -

III - Herstellung von N-(2,4,6-Trijod-3-N-acetoxymethyl-carbamoyl-5-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-tribrom-3-N-methylacetamido-5-amino-benzoyl)-1,2-diaminoethan

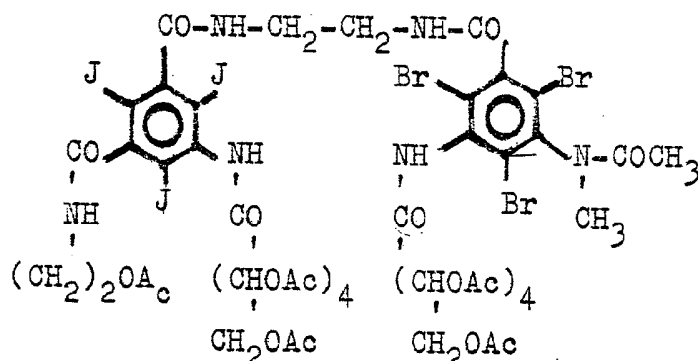


Die nach I erhaltene Verbindung (100 g 0,145 mol) wird in 100 ml DMAC in Anwesenheit von Triethylamin (100 ml, basischer pH-Wert) gelöst. Das 2,4,6-Tribrom-3-N-methylacetamido-5-amino-benzoesäurechlorid (80 g, 0,168 Mol) wird in Pulverform zur Lösung gegeben.

Die Mischung wird 7 Std. lang auf 50 °C erhitzt und anschließend 8 Std. lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach Fällung mit 1 l Wasser, Zentrifugieren und Trocknen erhält man 170 g der Verbindung, was einer Ausbeute von 100 % entspricht.

CCM (Eluant 1): Rf 0,46

IV - Herstellung von N-(2,4,6-Trijod-3-N-acetoxyethyl-carbamoyl-N-penta-acetoxygluconyl-5-aminobenzoyl)-N'-(2,4,6-tribrom-3-N-methylacetamido-N-penta-acetoxygluconyl-5-amino-benzoyl)-1,2-diaminoethan



Man löst 100 g (0,089 Mol) der wie oben erhaltenen Verbindung in 180 ml DMAC. Dann fügt man 0,445 Mol Pentaacetylgluconsäurechlorid in Pulverform hinzu, die sich entsprechend auflösen.

Nach 20 Std. Rühren bei Umgebungstemperatur wird die Mischung durch 1,3 l Eiswasser gefällt. Dann setzt man das Rühren noch über Nacht fort. Nach Zentrifugierung wird das gummiartige Produkt in 300 ml CH_2Cl_2 aufgenommen. Die mit Bikarbonat (5 %) und anschließend mit Wasser gewaschene organische Phase wird dann eingedampft. Man erhält 126 g eines beigefarbenen Produkts, was einer Ausbeute von 75 % entspricht.

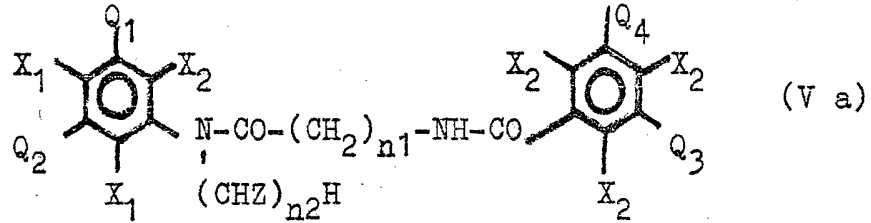
V - Abspaltung der Schutzgruppen

Die Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen wird mittels Transveresterung von 100 g (0,053 Mol) der erhaltenen Verbindung in 250 ml Methanol in Gegenwart von 6,2 ml (0,1 Mol) Ethanolamin und unter Anwendung eines Katalysators durchgeführt. Nach Erhitzen auf 35°C (48 Std. lang) und anschließendem Rühren bei Umgebungstemperatur (48 Std. lang) wird die Reaktionsmischung über Resin H^+ gegeben. Nach Konzentration des Filtrats und Fällung mit Wasser erhält man 26,6 g des noch immer unreinen Produkts. Dieses wird in warmem Wasser gelöst. Nach Entfernung des unlöslichen Anteils erhält man aus dem konzentrierten Filtrat 4 g der erwarteten Verbindung, was einer Ausbeute von 5,3 % entspricht.

CCM Eluant 2, Ausgangsprodukt Rf:	0,70	0,86
erhaltenes Produkt:	0,35	0,40
Eluant 1, Ausgangsprodukt Rf:	0,72	
erhaltenes Produkt:	0,05	

In den folgenden Tabellen I und II sind die charakteristischen Daten der Verbindung der Beispiele 1 bis 7 und von anderen Verbindungen der allgemeinen Formel V aufgeführt sowie diejenigen der Verbindungen der Formel III, die nach analogen Verfahren hergestellt wurden.

Tabelle I



Verbindung	X ₁	X ₂	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄
1	Br	J	-COOH	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-CONHCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
2	J	Br	"	"	"	"
3	J		"	"	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	"
4	Br	J	"	"	"	-NHCOCH ₃
5	J	Br	"	-CONHCH ₃	H	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
6	Br	J	"	"	"	"
7	Br	J	"	H	-CONHCH ₃	"
8	J	Br	"	"	"	CH ₃
9	Br	J	"	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	"	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_2\text{OC} \end{matrix}$
10	J	Br	"	"	"	"
11	J	Br	"	"	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
12	J	Br	-COOH	H	-CONHCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
13	J	Br	-COOH	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-CONHCH ₃	"
14	J	Br	"	-CONHCH ₃	"	"
15	J	Br	"	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-NHCOCH

Fortsetzung Tabelle I

Verb.	X ₁	X ₂	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄
16	Br	J	-COOH	-CONHCH ₃	-NHCOCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
17	Br	J	"	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	-CONHCH ₃	-NHCOCH ₃
18	J	Br	"	"	"	"
19	J	Br	"	-NHCOCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$	"
20	J	Br	-COOH	-CON $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	-CONHCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
21	J	Br	"	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-CONHCH ₂ CH ₂ OH	-NHCOCH ₂ OCH ₃
22	Br	J	"	"	"	"
23	J	Br	"	"	"	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
24	Br	J	"	"	"	"
25	Br	J	-CON $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	-CONH $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$	-CONHCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_2\text{OCH}_3 \end{matrix}$
26	Br	J	-CONHCH ₂ COOH	-CONHCH ₃	-CONHCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
27	J	Br	-COOH	-CH ₂ OH	-CONHCH ₃	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{COCH}_3 \end{matrix}$
28	Br	J	-COOH	-CONCH ₂ CH ₂ OH	-CONHCH ₃	-CN

Fortsetzung Tabelle I

Ver- bg.	n ₁	Z	n ₂	Ausbeute % Konden- sation	Ausbeute % Verseifung	Ausbeute % global	Rf Eluant 1	Rf Eluant 2
1	1	-	0	70		33	0,15	0,3 u. 0,38
2	"	-	"	55		21	0,3	0,2 u. 0,3
3	"	-	"	70	65		0,1	0,25 u. 0,3
4	"	H	1	81	AC+Vers. 53,5		0,05	0,17 u. 0,2
5	"	-	0	76		16	0,45	0,3 u. 0,4
6	"	-	"	88		60	0,50	0,35 u. 0,4
							u. 0,55	
7	"	-	"	66		50	0,45	0,4 u. 0,5
8	"	-	"	83,7		48	0,55	
9	"	-	"	87		23,5	0,05	0,25
10	"	-	"	47		20	0,1	0 0,25
11	"	-	"	90	51	12,5	0,1	0,45 u. 0,5
12	2	-	"	93		56	0,4	0,45 u. 0,6
13	3	-	"	72		45	0,5	0,2 u. 0,25
14	3	-	"	84		41	0,13	0,2 u. 0,3
15	H ₁	H	1	85	AC+Vers. 61	20	0,05	0,2 u. 0,27
16	"	-	0	77,5	Acetylierung 51	25	0,20	0,35 u. 0,4
							u. 0,25	
17	"	-	"				0,25	
18	"	-	"				0,15	
19	"	-	"	82	Acetyl. 55,5	20	0,10	0,20 u. 0,3
							u. 0,15	
20	1	-	0	61,5		13,5	0,1	0,15 u. 0,2
21	"	-	"				0,03	0,1 u. 0,17
22	"	-	"				0,05	0,1 u. 0,17
23	"	H	1				0,05	0,1 u. 0,2
24	"	H	1				0,05	0,1 u. 0,2
25	"	-	0			35	0,05	0,3 u. 0,45
26	"	-	"	61				0,65
27	"	-	"				0,25	0,3 u. 0,4
							u. 0,30	
28	1	-	"	70			0,15	0,4

Tabelle II

Verbindungen der Formel III

Verb.	chemische Formel	Rf Eluant 1	Rf Eluant 2
29		0,65	0,050
30		0,050	0,30 u. 0,35
31			0,10

Im folgenden werden vergleichende Untersuchungsergebnisse der gemischten Brom-Jod-Benzoe-Verbindungen angegeben.

1- Kontrastwirkung

Die Kontrastwirkung wurde indirekt gemessen, und zwar mittels eines auf einem photographischen Film durch ein Bündel von Röntgenstrahlen hervorgerufenen Abdruckes, wobei die Strahlen vorher durch eine Küvette geleitet wurden, die in wässriger Lösung die Testverbindungen enthielt. Die Transparenz des Film nach der Entwicklung wurde mit Hilfe eines optischen Densitometers gemessen. In jedem Fall wurde die Messung auf dem gleichen Film und mit der gleichen Strahlenquelle (70 kV) durchgeführt, im Vergleich mit einem Kontrastmittel, das als Bezugspunkt diente.

Als Vergleichsprodukt wurde Hexabrix verwendet, das ist eine Lösung des Natriumsalzes und des Methylglucaminsalzes der Joxaglinsäure (32 % Jod).

Die gemischten Verbindungen wurden in Form der wässrigen Lösungen ihrer Methylglucaminsalze untersucht, wobei diese die gleiche Anzahl Mole an Verbindungen wie Hexabrix enthielten.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III

Verbindung	relative Kontrastwirkung/Hexabrix
1	0,91
2	0,92
3	0,92

Man kann feststellen, daß die Kontrastwirkung der gemischten Verbindungen nahe bei der von Hexabrix liegt, einer einzig und allein jodierten Verbindung mit ähnlicher Struktur wie die Testverbindungen. Um mit den gemischten Produkten die gleiche Kontrastwirkung wie mit den nur jodierten Produkten zu erhalten, sind nur 1,09mal mehr Mole an Verbindungen erforderlich.

2- Aktivierung des Komplements

Die Arbeiten von Elliott C. Lasser (Investig. Radiol, 1974, 9, 4 6A) haben gezeigt, daß die Kontrastmittel das Komplement aktivieren, das ist die Gesamtheit serischer Proteine, deren Aktivierung zu schweren anaphylaktischen Reaktionen führen kann.

Die Messung dieser Aktivierung wird durch Bestimmung der hämolytischen Konzentration 50, bezeichnet als CH50, durchgeführt. Man geht davon aus, daß die Produkte weniger Komplement-Aktivatoren haben, d. h. eine erhöhte CH50 aufweisen, und somit weniger Sekundärwirkungen vom anaphylaktischen Typ hervorrufen, also eine bessere Toleranz besitzen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle IV aufgeführt.

Tabelle IV

Testverbindung	CH 50 Mol/ml
1	20,2
2	20,8
entsprechende ergänzende Jodierung der Verbindung 1 und 2	17,9
5	7,4
entsprechende ergänzende Jodierung der Verbindung 5	3,8
7	10,0
8	11,5
12	11,0
13	15,3

3 - Akute intracisternale Toxizität

Die akute intracisternale Toxizität wurde an der Ratte nach der Methode von E. Melartin, P. Tuohimaa, R. Dabb, (Investigate Radiology, 1970, vol. 5 Nr. 1, 13 - 21) gemessen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle V aufgeführt.

Tabelle V

Verbindung	akute Toxizität IC Ratte
2	170
Entsprechende ergänzende Jodierung der Verbindung 2	75
5	10,5
Entsprechende ergänzende Jodierung der Verbindung 5	3,7

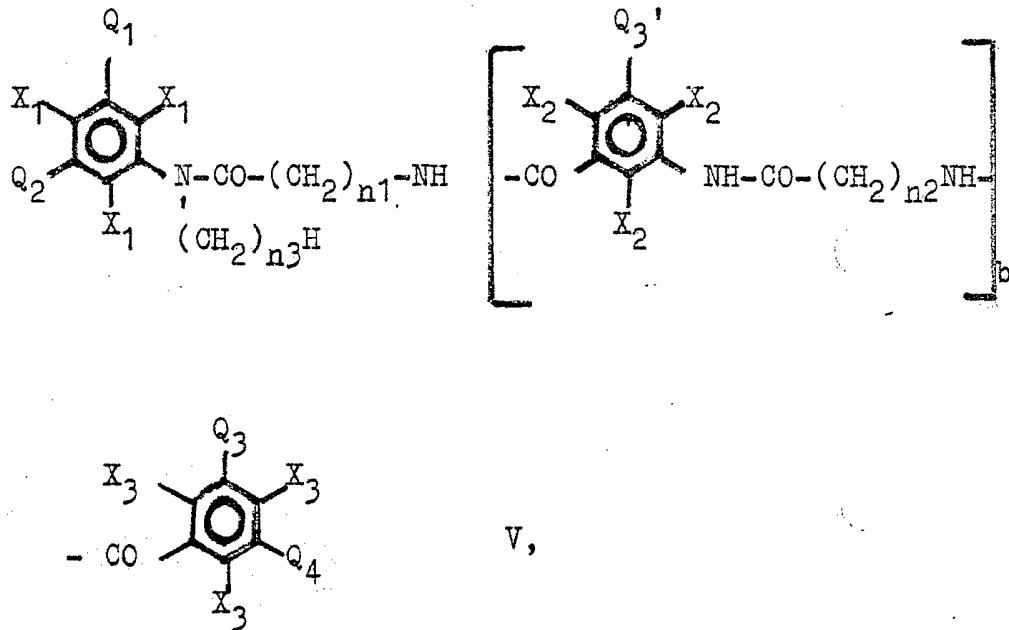
Die gemischten Verbindungen (bromiert und jodiert) der vorliegenden Erfindung können also als spezifische Produkte für radiologische Zwecke verwendet werden.

Die bevorzugte pharmazeutische Form wird durch wäßrige Lösungen einer oder mehrerer der oben definierten gemischten Verbindungen dargestellt.

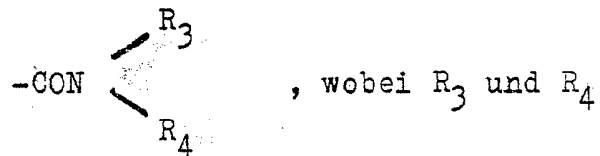
Die wäßrigen Lösungen enthalten im allgemeinen 5 bis 100 g an gemischter Verbindung, und die Injektionsmenge dieser Lösungen kann im allgemeinen zwischen 5 und 100 ml schwanken.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen ausgewählt unter
1- Verbindungen der Formel V

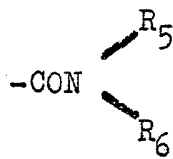


in der X_1 , X_2 und X_3 Brom oder Jod darstellen, wobei mindestens eines von beiden anderen verschieden ist,
 Q_1 ist eine Gruppe $-COOH$ oder eine Gruppe der Formel



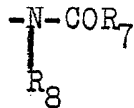
unabhängig voneinander, ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder ein niederes Carboxyalkylradikal ist,

Q_2 stellt ein Wasserstoffatom, ein CH_2OH -Radikal, ein Cyanoradikal oder ein Radikal der Formel



dar, wobei R₅ und R₆

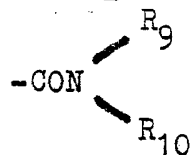
unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder niederes Alkanoyl, niederes Oxyalkyl, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



bedeutet, wobei

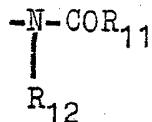
R₇ ein niederes Alkylradikal, niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkylradikal ist und R₈ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxyalkylradikal darstellt,

Q₃ und Q₃' bedeuten unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Cyanoradikal, ein CH₂OH-Radikal, ein Radikal der Formel



, in der R₉ und R₁₀ die

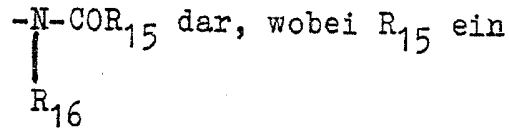
für R₅ und R₆ gegebenen Bedeutungen besitzen, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



, in der R₁₁ die

für R₇ gegebene Bedeutung und R₁₂ die für R₈ gegebene Bedeutung besitzen,

Q_4 stellt eine Aminogruppe, ein Cyanoradikal oder eine Gruppe



niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder ein niederes Alkoxy-niederes-Alkylradikal ist,

R_{16} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder ein niederes Alkanoylradikal ist,

Z ist H Oder OH

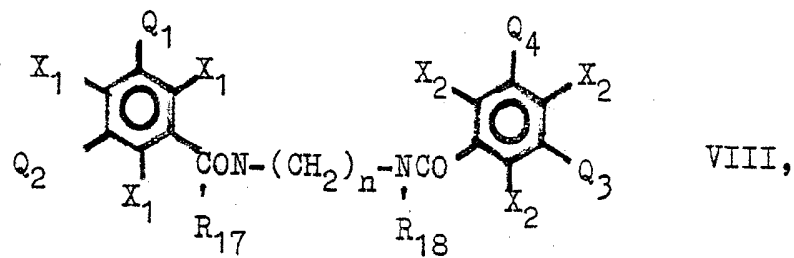
n_1 und n_2 sind gleich 1 bis 5

n_3 ist gleich 0 bis 3, und

b ist 0 oder 1,

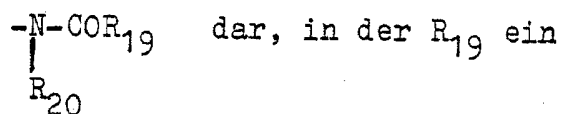
und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze,

2 - Verbindungen der Formel VIII



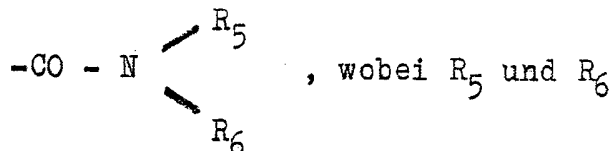
in der X_1 Brom und X_2 Jod oder X_1 Jod und X_2 Brom sind,

Q_1 und Q_4 stellen unabhängig voneinander ein Aminoradikal oder ein Radikal der Formel

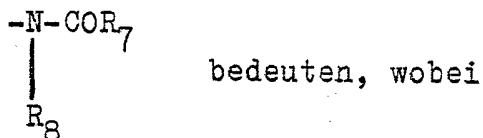


niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder ein niederes Alkoxy-niederes-Alkylradikal darstellt und R_{20} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal ist,

Q_2 und Q_3 bedeuten unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein CH_2OH -Radikal, ein Radikal der Formel



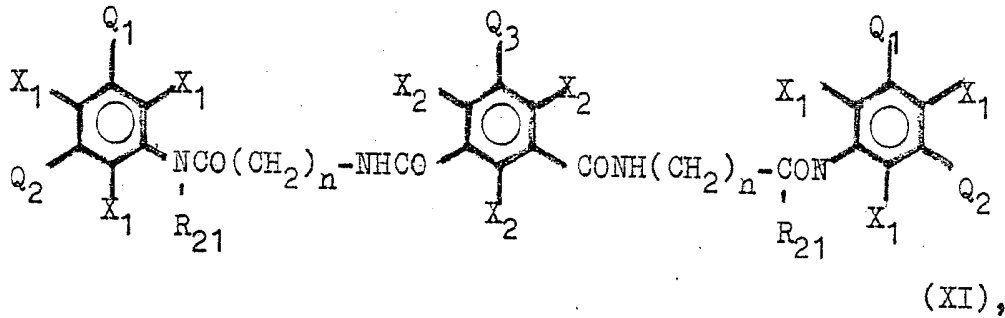
ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein mono- oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes Oxyalkyl, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



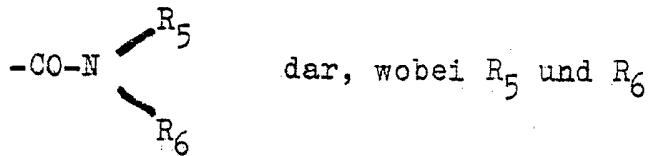
R_7 ein niederes Alkylradikal, mono- oder polyhydroxyliertes niederes Alkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_8 ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxyalkylradikal ist, und R_{17} und R_{18} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal sind, und

n ist eine ganze Zahl von 1 bis 5,

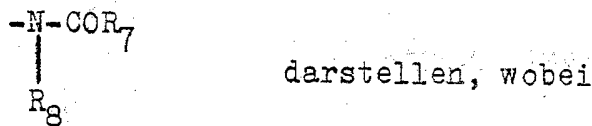
3-Verbindungen der Formel XI



in der X_1 Brom und X_2 Jod oder X_1 Jod und X_2 Brom sind,
 Q_1 ist eine Gruppe COOH
 Q_2 stellt ein Wasserstoffatom, ein CH_2OH -Radikal
 oder ein Radikal der Formel



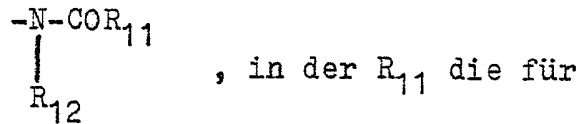
ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein mono-
 oder polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal oder nie-
 deres Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl, eine Aminogruppe oder
 ein Radikal der Formel



R_7 ein niederes Alkylradikal, niederes Hydroxyalkylradikal
 oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und

R_8 ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder
 niederes Hydroxyalkylradikal darstellt,

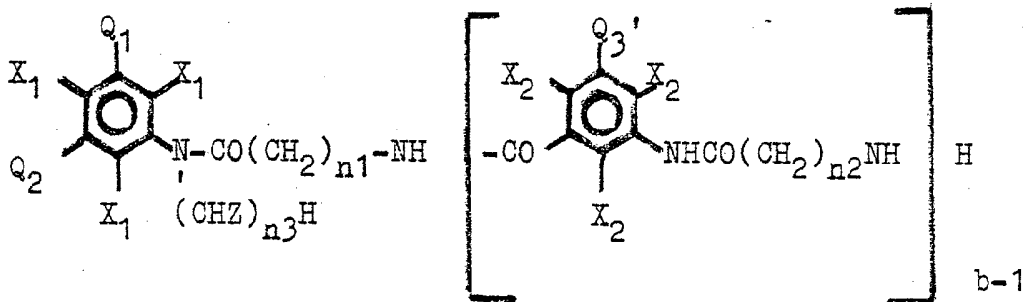
Q₃ bedeutet ein Radikal der Formel



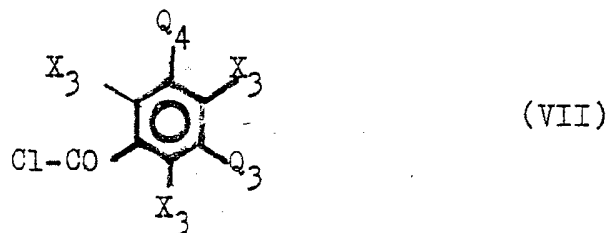
R₇ gegebene Bedeutung und R₁₂ die für R₈ gegebene Bedeutung besitzen,

R₂₁ stellt ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder niederes Hydroxylalkylradikal dar, und n ist eine ganze Zahl von 1 bis 5, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, gekennzeichnet dadurch, daß man die genannten Verbindungen durch Halogenierungs-, Alkylierungs-Acylierungs- sowie Salzbildungs-Reaktionen herstellt.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel V, gekennzeichnet dadurch, daß man die Kondensation eines Amins der Formel VI

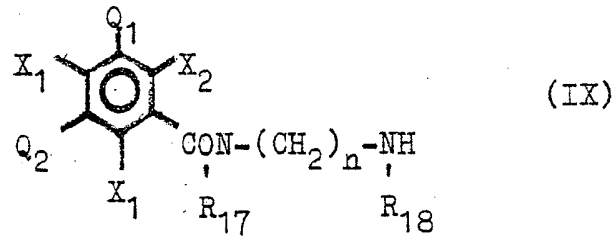


mit einem Säurechlorid der Formel VII

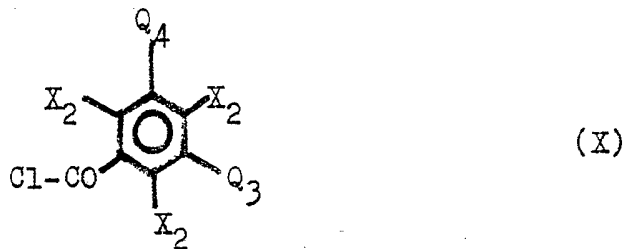


durchgeführt, insbesondere in einem polaren Lösungsmittel bei einer Temperatur von 20 bis 60 °C und in Anwesenheit eines Säure-Akzeptors.

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel VIII, gekennzeichnet dadurch, daß man die Kondensation eines Amins der Formel IX

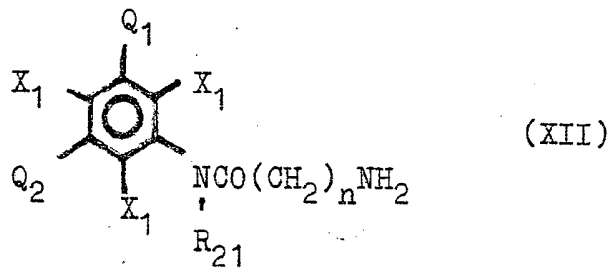


mit einem Säurechlorid der Formel X

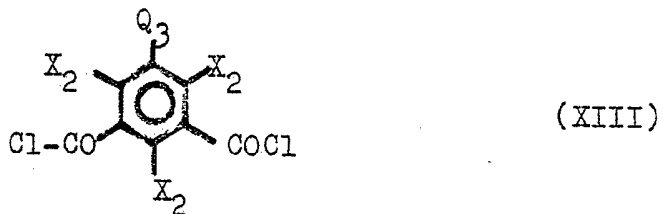


durchführt, wobei sich an diese Reaktion gegebenenfalls eine Acylierungs-Reaktion anschließt.

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel XI, gekennzeichnet dadurch, daß man die Kondensation eines Amins der Formel XII



mit einem Säuredichlorid der Formel XIII



durchführt, wobei sich an diese Reaktion gegebenenfalls eine Acylierungs- und/oder Salzbildungsreaktion anschließt.