



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP A61k 27/08

Zgłoszono: 16.08.72 (P. 157315)

Pierwszeństwo: 17.08.71 Republika
Federalna
Niemiec

Int. Cl.² A61K 29/02

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.09.1977

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Schering Aktiengesellschaft, Bergkamen (Republika Federalna Niemiec i Berlin Zachodni)

Środek kontrastowy do zdjęć rentgenowskich

1

Przedmiotem wynalazku jest środek kontrastowy do zdjęć rentgenowskich, zawierający jako substancję czynną nowe trójjodowe N-metyloanilidy kwasu dwukarboksylowego i ich sole z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami.

Nowe trójjodowe N-metyloanilidy kwasu dwukarboksylowego odpowiadają wzorowi 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę karboksylową, N-monoacyloaminową, N-alkilo-N-acyloaminową, N,N-dwuacyloaminową, N-acyloaminometylową, grupę o wzorze 2 lub 3, przy czym A oznacza rodnik alkilenowy o 2-3 atomach węgla z ewentualnie wtrąconym atomem tlenu, a R_2 i R_3 stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub hydroksyalkilowe, albo R_2 i R_3 razem z atomem azotu tworzą grupę heterocykliczną, ewentualnie zawierającą dodatkowy heteroatom, R_2 oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową, hydroksyalkoksylową lub alkoksyalkoksylową, X oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch nasyconego węglowodoru o 2-14 atomach węgla, ewentualnie zawierającego kilka wtrąconych atomów tlenu lub siarki, korzystnie atomów tlenu. Nowe związki mogą występować także w postaci soli z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami.

Atomy siarki mogą występować zarówno w stanie dwuwartościowym (-S-), jak i w stanie utle-

2

nionym (o wyższej wartościowości takim, jak we wzorze 4 lub 5).

Spośród grup alkilowych, alkoksylowych i rodników acylowych do korzystnych zaliczają się na przykład grupa metylowa, etylowa, izopropylowa, butylowa, metoksylowa, etoksylowa, rodnik acetylowy, propionylowy, butyrylowy, izobutyrylowy, walerylowy i heptylokarbonylowy.

Do soli z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami zaliczają się zarówno sole z metalami, na przykład sole sodowe, litowe, wapniowe lub magnezowe, jak i sole amin, korzystnie sole z etanoloaminą, dwuetanoloaminą, morfoliną, glicyną, N-monoalkiloglicyną lub N,N-dwualkiloglicyną, przy czym w grupie alkilowej może być zawarta grupa hydroksylowa, jeśli grupa alkilowa zawiera więcej niż 1 atom węgla. Jako mono- i dwualkilowe grupy należy rozumieć także spośród nich, które w samej grupie monoalkilowej albo łącznie w grupie dwualkilowej zawierają do czterech atomów węgla.

Jako substancję cieniującą środka kontrastowego według wynalazku stosuje się korzystnie dwu-/3-chlorokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/kwasu dwuglikolowego, dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/kwasu dwuglikolowego, dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/kwasu 2,5,8-trójksoanonano-dwukarboksylowego-1,9, dwu-/3-karboksy-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodo-

-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego, dwu-3/-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu tiowuglikolowego, dwu-3-karboksy-5-N-metylo-N-acetyloamino-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego, dwu-3-metoksykarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego, dwu-3,5-dwukarboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego, dwu-3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu 3,6,9,12-czterooksatetradekanodwukarboksylowego-1,14, dwu-3-karboksy-5-chloro-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego, dwu-3-karboksy-5-pirolidynokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego lub dwu-3-karboksy-5-N-butyrolaktamyl-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilid/ kwasu dwuglikolowego.

Sposób wytwarzania nowych związków o ogólnym wzorze 1 polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 6, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową, niższą grupę alkoksylową lub alkoksyalakilową, poddaje się reakcji z pochodną kwasu dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru lub bromu i w zależności od oczekiwanego ostatecznego znaczenia podstawnika R_2 w produkcie końcowym, ewentualnie otrzymany najpierw związek o wzorze 1, w którym R_2 oznacza atom chlorowca, zmydla się lub za pomocą niższych alkoholi, hydroksyalkoholi lub alkoksyalkoholi przekształca w ester o ogólnym wzorze 1 i/lub związek o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę -OH, estryfikuje się, albo przekształca w sole z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami.

Reakcję halogenku kwasowego o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 oznacza atom chlorowca, z pochodną kwasu dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 7 prowadzi się korzystnie na drodze ogrzewania składników reakcji w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze 80—150°C. Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się na przykład chlorobenzen lub toluen.

Reakcję kwasu o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 oznacza grupę -OH, lub odpowiedniego jego estru z pochodną kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 7 prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze 60—140°C. Jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się dwumetyloformamid i dwumetyloacetamid.

Nieoczekiwanym było to, że reakcja kondensacji związku o ogólnym wzorze 6 z halogenkiem kwasu dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 7 przebiega z tak wysokimi wydajnościami, ponieważ z ujawnionego przez wyłożenie opisu patentowego Niemieckiej Republiki Federalnej DOS nr 1 922 606 i 1 922 613 wiadomo na przykład, że wydajności osiągane w analogicznych reakcjach stosujących jako substrat kwas 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowy podstawiony w położeniu-3 są znacznie niższe. Stąd też zaskakującym było to, że na drodze monometylowania zajmującej położenie-3 grupy aminowej osiąga się tak korzystny wpływ na przebieg reakcji.

Stosowane jako substraty związki monometyloaminowe o wzorze 6 można wytwarzać z odpow-

wiednich związków aminowych na drodze metylowania za pomocą formaldehydu i kwasu siarkowego. Sposób metylowania podano w zgłoszeniu patentowym Niemieckiej Republiki Federalnej nr P 2050217.4.

Związki o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 oznacza atom chlorowca można otrzymać z odpowiednich związków o ogólnym wzorze 6, w którym R_2 oznacza grupę hydroksylową, na drodze chlorowania.

Nowe trójjodowe N-metyloanilidy kwasu dwukarboksylowego o ogólnym wzorze 1 stanowią cenne substancje cieniujące, stosowane w środkach kontrastowych do zdjęć rentgenowskich, a nadto nowe produkty pośrednie przy wytwarzaniu substancji cieniujących. I tak na przykład związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza atom chlorowca, można zmydlać do kwasów lub poddawać estryfikacji z alkoholami.

Kwasy te w postaci swych rozpuszczalnych w wodzie, farmakologicznie dopuszczalnych soli stanowią substancje cieniujące znakomitych środków kontrastowych do zdjęć rentgenowskich w urografii i cholestografii. Roztwory tych soli wyróżniające się niską lepkością można podawać drogą wstrzykiwań dożylnych. Ponadto roztwory tych soli odznaczają się przy niskiej toksyczności znakomitą tolerowalnością w układzie krążenia.

Estry o ogólnym wzorze 1 są odpowiednie na przykład jako środki do bronchiografii.

Podane niżej przykłady objaśniają szczegółowo sposób wytwarzania niektórych substancji o wzorze 1 oraz sporządzanie środków kontrastowych według wynalazku.

Przykład I. 144 g chlorowodoru chloru 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoiu (o temperaturze topnienia 249—251°C z rozkładem, wytworzonego ze 148 g kwasu 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego i 595 ml chlorku tiionylu w temperaturze 50—55°C) rozpuszcza się roztwór 34,5 g dwuchlorku kwasu dwuglikolowego w 35 ml chlorkobenzenu. Po 3-godzinym ogrzewaniu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną całość zateża się do sucha, a pozostałość przekształca się w dziesięciokrotnej ilości czterowodorofuranu. Otrzymuje się 125 g (86% wydajności teoretycznej) dwu-3-chlorokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 249—251°C (z rozkładem).

Przykład II. Do roztworu 35 g kwasu 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego w 50 ml dioksanu w temperaturze 80°C wkrapla się roztwór 6,4 g dwuchlorku kwasu dwuglikolowego w 20 ml dioksanu. Po upływie 30 minut temperaturę reakcji podwyższa się do temperatury 95°C, po czym całość utrzymuje się w tej temperaturze w ciągu 4 godzin. Następnie całość wytrąca się w 2,5 litra wody z lodem, odsącza otrzymany osad, przemycza go wodą i suszy w temperaturze 50°C. W celu oddzielenia zanieczyszczeń osad dwukrotnie ogrzewa się w temperaturze wrzenia z porcjami po 150 ml octanu etylowego. Pozostałość suszy się w temperaturze 50°C i sporządza zawiesinę w 500 ml wody. Po dodaniu rozcieńczonego ługu sodowego otrzymuje się sól dwusodową, którą klaruje i od-

barwia się za pomocą dodatku 5 g węgla aktywowanego. Po przesączeniu wytrąca się osad za pomocą kwasu solnego i suszy produkt w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 21 g (54,5% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 260°C (z rozkładem).

Przykład III. 30 g kwasu 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego rozpuszcza się w 45 ml dioksanu w temperaturze 80°C, po czym do roztworu tego wkrapla się roztwór 8,5 g dwuchloru kwasu 2,5,8-trójjoksanonodwukarboksyłowego-1,9 w 20 ml dioksanu i całość utrzymuje w ciągu 3 godzin w temperaturze 90–95°C. Po ochłodzeniu mieszaninę wlewa się do 2 litrów wody z lodem, miesza w ciągu 3 godzin na łaźni lodowej i odsącza wytrącony osad. Po przemyciu osadu wodą i suszeniu w temperaturze 50°C, produkt reakcji rozpuszcza się w wodnym roztworze ługu sodowego. Całość miesza się w ciągu 30 minut z 5 g węgla aktywowanego, przesącza, zakwasza dodatkiem kwasu octowego lodowatego do odczynu o wartości pH=5–5,5, ponownie traktuje 5 g węgla aktywowanego, przesącza i wytrąca osad zakwaszając stężonym kwasem solnym do odczynu o wartości pH=1. Po odsączeniu osadu, przemyciu wodą i suszeniu w temperaturze 50°C otrzymuje się 23 g (72% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu 2,5,8-trójjoksanonodwukarboksyłowego-1,9 o temperaturze topnienia 167–171°C (z rozkładem).

Przykład IV. Z 99,5 g kwasu 3-metyloamino-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodobenzoesowego sporządza się zawiesinę w 350 ml dioksanu, po czym ogrzewa się do temperatury 80°C i do tej zawiesiny, mieszając, wkrapla się roztwór 16,5 g dwuchloru kwasu dwuglikolowego w 55 ml dioksanu w ciągu 10 minut. Następnie całość utrzymuje się w ciągu 4 godzin w temperaturze 95°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę wlewa się do 3 litrów wody z lodem, dodatkowo miesza w ciągu 30 minut, odsącza wytrącony osad, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 50°C. Z otrzymanego surowego produktu (95 g) sporządza się zawiesinę w 350 ml etanolu i za pomocą dodatku 60 ml bezwodnej dwuetyloaminy rozpuszcza. Po mieszanii w ciągu nocy, wytrąconą sól dwuetyloaminową odsącza się, przemywa ją etanolem i odsącza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Osad rozpuszcza się w 1 litrze wody, w celu odbarwienia roztworu dodaje się 5 g węgla aktywowanego i po przesączeniu roztworu dodaje się 5 g węgla aktywowanego i po przesączeniu roztworu zakwasza dodatkiem stężonego kwasu solnego do odczynu o wartości pH=1. Po kilkugodzinnym mieszanii na łaźni wodnej osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 84 g dwu-/3-karboksy-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 245–248°C (z rozkładem).

Przykład V. Do roztworu 52,9 g kwasu 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego w 75 ml

dioksanu w temperaturze 80°C w ciągu 10 minut wkrapla się roztwór 20 g dwuchloru kwasu tioldwuglikolowego w 40 ml dioksanu, po czym utrzymuje się mieszaninę w ciągu 6 godzin w temperaturze 100°C, pozostawia do ochłodzenia do temperatury pokojowej i, mieszając i chłodząc, powoli wkrapla do 3 litrów wody z lodem. Całość chłodząc lodem miesza się dodatkowo w ciągu kilku godzin, a wytrącony osad odsącza. Po suszeniu w temperaturze 50°C z otrzymanego surowego produktu (55 g) sporządza się zawiesinę w 500 ml wody i alkalizuje do odczynu o wartości pH=11 dodatkiem wodorotlenku sodowego rozcieńczonego wodą w stosunku 1:1. Po przesączeniu znad 5 g węgla aktywowanego, klarowny żółtobrazowo zabarwiony roztwór zakwasza się kwasem octowym do odczynu o wartości pH=5,5 i odbarwia po kilkakrotnym traktowaniu porcjami po 2 g węgla aktywowanego. Bezbarwny przesącz, chłodząc lodem, zakwasza się dodatkiem rozcieńczonego kwasu solnego do odczynu o wartości pH=1, a wytrącony osad po kilkugodzinnym mieszanii mieszanin odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 51 g (87,5% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu tioldwuglikolowego o temperaturze topnienia 266–268°C (z rozkładem).

Przykład VI. Do roztworu 60 g kwasu 3-metyloamino-5-N-metyloacetyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego w 250 ml dioksanu w temperaturze 80°C wkrapla się roztwór 18,5 g dwuchloru kwasu dwuglikolowego w 30 ml dioksanu, po czym utrzymuje się w ciągu kilku godzin w temperaturze 95–100°C do ustania wywiązywania się chlorowodoru. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, mieszając, wlewa się mieszaninę do 3 litrów wody z lodem, a odsączony osad suszy się w temperaturze 50°C. Otrzymany produkt surowy (63 g) oczyszcza się na drodze kilkakrotnego działania węglem aktywowanym na wodny roztwór jego soli dwusodowej. Po wytrąceniu za pomocą kwasu solnego, odsączeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywaniu wodą i suszeniu w temperaturze 50°C otrzymuje się 59 g (91% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-5-N-acetyloamino-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 254–256°C (z rozkładem).

Przykład VII. 13,5 g 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesanu metylowego rozpuszcza się w 40 ml toluenu, po czym do tego wrzającego roztworu wkrapla się roztwór 2,8 g dwuchloru kwasu dwuglikolowego w 10 ml toluenu. Następuje szybkie wywiązywanie się chlorowodoru, a po chwili rozpoczyna wytrącać się produkt reakcji. W celu całkowitego zakończenia reakcji całość utrzymuje się jeszcze w ciągu 8 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, następnie oddestylowuje się toluen i pozostawia mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Wykryształizowany produkt kondensacji odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa toluenem i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 11,5 g (74% wydajności teoretycznej) dwu-/3-metoksykar-

bonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 253—256°C (z rozkładem).

Przykład VIII. 28,8 g kwasu 3-metyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego rozpuszcza się na gorąco w mieszaninie składającej się ze 120 ml dioksanu i 120 ml toluenu, po czym do tego wrzącego roztworu wkrapla się roztwór 5,1 g dwuchlorku kwasu dwuglikolowego w 10 ml toluenu. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, pozostawia do ochłodzenia do temperatury pokojowej i wyodrębnia wytrącony produkt reakcji, który przemywa się gorącym toluenem i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymany produkt surowy (27 g) rozpuszcza się w postaci soli czterosodowej w śródowniku wodnym, a roztwór odbarwia się na drodze kilkakrotnego traktowania go węglem aktywowanym. Następnie roztwór powoli wprowadza się do gorącego stężonego kwasu solnego, przy czym wydziela się biały, serowaty osad, który odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 25 g (81% wydajności teoretycznej) dwu-/3,5-dwukarboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 257—260°C (z rozkładem).

Przykład IX. 120 g dwu-/3-chlorokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego, wytworzonego, jak w przykładzie I, rozpuszcza się w 1,2 litra dioksanu w temperaturze 80°C, po czym dodaje się na przemian 500 ml wody i 145 ml stężonego ługu sodowego. Całość poddaje się reakcji w ciągu 1 godziny w temperaturze 90°C, dodaje 10 g węgla aktywowanego, odsącza pod zmniejszonym ciśnieniem i zależa roztwór pod próżnią do objętości około 500 ml. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 1 litrem wody i, mieszając i chłodząc, na łaźni lodowej strąca się produkt zmydlania za pomocą dodatku kwasu siarkowego rozcieńczonego wodą w stosunku 1:1. Po odsączeniu pod zmniejszonym ciśnieniem, przemyciu wodą i suszeniu w temperaturze 50°C, otrzymuje się 105 g (90% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego, identycznego z produktem, otrzymanym w przykładzie II.

Przykład X. 14 g dwu-/3-chlorokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego, wytworzonego, jak w przykładzie I, rozpuszcza się w możliwie najwyższym stężeniu we wrzącym sulfotlenku metylowym, po czym do roztworu dodaje się porcjami 100 ml metanolu i klarowny roztwór ogrzewa się w ciągu 8 godzin na łaźni parowej. Całość zależa się następnie do sucha, a pozostałość zadaje się 100 ml 5% wagowo roztworu sodu. Po kilkugodzinnym mieszanii pozostałość odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 11,8 g (86% wydajności teoretycznej) dwu-/3-metoksykarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego, identycznego z produktem, otrzymanym w przykładzie VII.

Przykład XI. 26,4 g kwasu 3-metyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego rozpuszcza się w 300 ml

toluenu na gorąco i zadaje w ciągu 10 minut kroplami roztworu 9,8 g dwuchlorku kwasu 3,6,8,12-czterooksatetradekanodwukarboksyowego-1,14 w 30 ml toluenu. Całość utrzymuje się w ciągu 5 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i, mieszając, pozostawia do ochłodzenia do temperatury pokojowej. Z wyodrębnionego produktu reakcji sporządza się zawiesinę w 200 ml wody i rozprowadza przez dodanie rozcieńczonego ługu sodowego. Do roztworu dodaje się 5 g węgla aktywowanego, miesza w ciągu 30 minut, przesącza, a przesącz zakwasza się dodatkiem kwasu octowego lodowego do odczynu o wartości pH=5,5, ponownie traktuje 5 g węgla aktywowanego i strąca po dodaniu stężonego kwasu solnego do odczynu o wartości pH=1. Po kilkugodzinnym mieszanii na łaźni lodowej wytrącony osad odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy w temperaturze pokojowej pod próżnią. Otrzymuje się 27,6 g (94% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu 3,6,8,12-czterooksatetradekanodwukarboksyowego-1,14 o temperaturze topnienia 86°C.

Przykład XII. 8,7 g kwasu 3-metyloamino-5-chloro-2,4,6-trójjodobenzoesowego rozpuszcza się na gorąco w 20 ml dioksanu i zadaje kroplami roztworu 1,75 g dwuchlorku kwasu dwuglikolowego w 5 ml dioksanu. Całość utrzymuje się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną do ustania wywiązywania się chlorowodoru, chłodzi do temperatury pokojowej i dodaje do niej 20 ml 5% wagowo ługu sodowego, po czym zależa się pod próżnią do sucha, rozpuszcza pozostałość w wodzie, dodaje 2 g węgla aktywowanego i przesącza. Przesącz zakwasza się, wkraplając kwas octowy lodowy do odczynu o wartości pH=5, ponownie dodaje 2 g węgla aktywowanego, przesącza i następnie strąca przez dodawanie stężonego kwasu solnego do odczynu o wartości pH=1. Po wymieszanii otrzymanego produktu surowego z izopropanolem w temperaturze pokojowej, otrzymuje się 7,7 g (81% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-5-chloro-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 218—220°C (z rozkładem).

Przykład XIII. Z 3,13 g monopirolidynu kwasu 5-metyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego sporządza się zawiesinę w 10 ml dioksanu, po czym zawiesinę ogrzewa się do temperatury 95—100°C i mieszając wkrapla do niej roztwór 0,5 g dwuchlorku kwasu dwuglikolowego w 1,2 ml dioksanu. Całość utrzymuje się następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze 95°C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą do objętości 50 ml. Wytrącony osad po zakrzepnięciu odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymany produkt surowy (2,7 g) przekryształizowuje się z metanolem.

Otrzymuje się 2,2 g (66% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-5-pirolidynokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 270—271°C (z rozkładem).

Przykład XIV. Z 16,4 g kwasu 3-metyloamino-5-N-butyrolaktamilo-2,4,6-trójjodobenzoesowego

sporządza się zawiesinę w 53,6 ml dioksanu, po czym zawiesinę ogrzewa się do temperatury 95–100°C i, mieszając, wkrapla w ciągu 5 minut roztwór 2,75 g dwuchloru kwasu dwuglikolowego w 6 ml dioksanu. Następnie całość utrzymuje się w temperaturze 95°C w ciągu 4 godzin, a po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozcieńcza się wodą do objętości 250 ml. Wytrącony osad odsącza się po zakrzepnięciu, przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C. Z otrzymanego produktu surowego (12,9 g) sporządza się zawiesinę w 64,5 ml etanolu i rozpuszcza po dodaniu 20 ml stężonego wodnego roztworu monometyloaminy. Po mieszanii w ciągu nocy i ochłodzeniu w lodzie, wytrąconą sól monometyloaminową odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza w 120 ml wody, dodaje w celu odbarwienia 0,6 g węgla aktywowanego i po przesączeniu roztwór zakwasza się stężonym kwasem solnym do odczynu o wartości pH=1. Po chwili odsącza się osad, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 9,0 g (51% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-5-N-butyrolaktamilo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego o temperaturze topnienia 266–268°C (z rozkładem).

Przykład XV. 17,1 g dwumetyloamidu kwasu 5-metyloamino-2,4,6-trójjodoizoftalowego rozpuszcza się w 57 ml dioksanu, ogrzewa do temperatury 80°C, i mieszając, wkrapla w ciągu 10 minut roztwór 2,9 dwuchloru kwasu dwuglikolowego w 6,8 ml dioksanu. Mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 80°C w ciągu 4 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej, wlewa do 300 ml lodowatej wody, miesza w ciągu 30 minut, oddestylowuje dioksan pod zmniejszonym ciśnieniem, odsącza otrzymany osad, przemywa go wodą i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymany produkt w ilości 16 g rozpuszcza się w 160 ml lodowatego kwasu octowego z dodatkiem 1,6 g aktywowanego węgla i przekrystalizowuje. Otrzymany produkt miesza się z eterem i odsącza, otrzymując 9,6 g produktu, który w analogiczny sposób przekrystalizowuje się ponownie z lodowatego kwasu octowego, miesza z wodą i suszy w temperaturze 50°C, otrzymując 5,8 g dwu-/3-karboksy-5-dwumetyloaminokarbonylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu dwuglikolowego. Produkt topnieje w temperaturze 261–263°C z objawami rozkładu.

Przykład XVI. Do gorącego roztworu 32 g kwasu 3-metyloamino-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodobenzoesowego w 400 ml dioksanu, mieszając, wkrapla się roztwór 8 g chlorku 2,5,8-trójksanonanodwukarbonylu-1,9 w 10 ml toluenu i ogrzewa na łaźni parowej nadal w ciągu 5 godzin. Następnego dnia oddziela się pokrystalizacyjny ług macierzysty, a pozostałość ogrzewa się w temperaturze wrzenia z acetonem. Otrzymuje się 28,4 g (77% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu 2,5,8-trójksanonanodwukarboksylowego-1,9 o temperaturze topnienia 201–221°C (z rozkładem).

W celu dalszego oczyszczenia kwas ten w postaci 25% roztworu soli amonowej chromatografuje

się na kolumnie, wypełnionej tlenkiem glinu. Z frakcji podstawowej otrzymuje się 21 g (57% wydajności teoretycznej) powyższej substancji o temperaturze topnienia 210–222°C (z rozkładem).

Przykład XVII. Analogicznie, jak w przykładzie XVI, 30 g kwasu 3-metyloamino-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodobenzoesowego w 350 ml dioksanu poddaje się reakcji z 6 g chlorku 2,5-dwuoksaheksanodwukarbonylu-1,6 na łaźni parowej. Wytrącony kwas (28,6 g) rozpuszcza się w 150 ml 50% wodnego roztworu metanolu w postaci soli amonowej, dwukrotnie (przy odczynie o wartości pH=7 i o wartości pH=4) odbarwia się węglem aktywowanym i strąca stężonym kwasem solnym. Wilgotny osad ponownie rozpuszcza się w 200 ml wody w postaci soli amonowej, traktuje węglem aktywowanym i strąca. Otrzymuje się 25,2 g (75% wydajności teoretycznej) dwu-/3-karboksy-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/ kwasu 2,5-dwuoksaheksanodwukarboksylowego-1,6 o temperaturze topnienia 235–239°C (z rozkładem).

Przykład XVIII. Sporządzenie roztworu gotowego do użytku: dwu-/3-karboksy-2,4,6-trójjodo-

-N-metyloanilidu/	
kwasu dwuglikolowego	425,0 g
sól dwusodowa kwasu etylenodwuamino-N-N'-	143,5 g
-czterooctowego	0,1 g
woda redestylowana uzupełniająca do objętości	1000 ml.

Roztwór soli przygotowuje się według podanego przepisu, zobojętnia do odczynu o wartości pH=7,2±0,2, otrzymanym roztworem napełnia się ampułki o pojemności 10 względnie 10 ml i wyjąławia. Zawartość jodu wynosi 280 mg/ml.

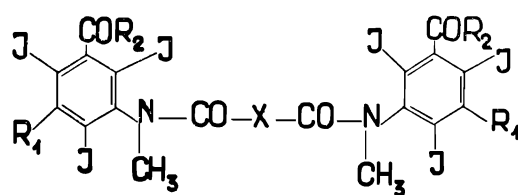
Przykład XIX. Sporządzanie roztworu gotowego do użytku: dwu-/3-karboksy-5-acetyloaminometylo-2,4,6-trójjodo-N-metyloanilidu/

kwasu dwuglikolowego	256,0 g
N-metyloglicyna	40,0 g
wodorotlenek sodowy	7,8 g
sól dwusodowa kwasu etylenodwuamino-N-N'-	
-czterooctowego	0,1 g
woda redestylowana uzupełniająca do objętości	1000 ml.

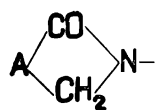
Roztwór soli przygotowuje się według podanego przepisu, zobojętnia do odczynu o wartości pH=7,2±0,2, otrzymanym roztworem napełnia się flakony o pojemności 100 ml i wyjąławia. Zawartość jodu wynosi 150 mg/ml.

Zastrzeżenia patentowe

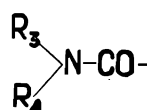
1. Środek kontrastowy do zdjęć rentgenowskich, **znamienny tym**, że jako substancję cieniującą zawiera co najmniej jeden z nowych trójjodowych N-metyloanilidów kwasu dwukarboksylowego o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę karboksylową, N-monoacyloaminową, N,N-dwuacyloaminową, N-alkilo-N-acyloaminową, N-acyloaminometylową, grupę o wzorze 2 lub 3, przy czym A oznacza rodnik alkilowy o 2–3 atomach węgla z ewentualnie wtrąconym atomem tlenu, a R₂ i R₃ stanowią jedna-



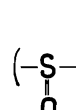
Wzór 1.



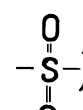
Wzór 2



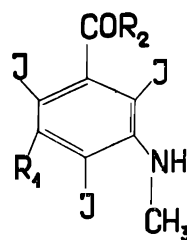
Wzór 3.



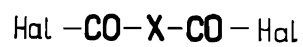
Wzór 4.



Wzór 5.



Wzór 6.



Wzór 7.