



**NORGE**

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 151005**

[C] (45) **PATENT MEDDELT**  
23. JAN. 1985

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 C 103/78, 149/23,  
A 61 K 49/04

(21) Patentsøknad nr. **801916**  
(22) Inngivelsesdag 26.06.80  
(24) Løpedag 26.06.80  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr. -

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringssdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 29.12.80  
(44) Utlegningsdag 15.10.84

(71)(73) Soker/Patenthaver **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,  
BERLIN UND BERGKAMEN,  
Müllerstrasse 170-178, D-1 Berlin 65 og  
Waldstrasse 14, D-4619 Bergkamen,  
BRD.**

(72) Oppfinner **WOLFGANG MÜTZEL, Berlin,  
HANS-MARTIN SIEFERT, Berlin,  
ULRICH SPECK, Berlin,  
HEINRICH PFEIFFER, Berlin,  
PAUL-EBERHARD SCHULZE, Berlin,  
BERNHARD ACKSTEINER, Berlin,  
BRD.**

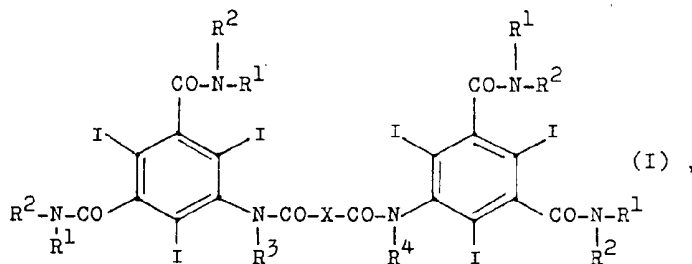
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 28.06.79, 26.10.79, 02.05.80,  
BRD, nr. P 29 26 428, P 29 43 777,  
P 30 17 304

(54) Oppfinnelsens benevnelse **TRIJODERTE 5-AMINOISOFTHALSYREDERIVATER OG ANVENDELSE  
AV DISSE SOM SKYGGEGIVENDE KOMPONENT I RØNTGENKONTRAST-  
MIDLER.**

(57) Sammendrag

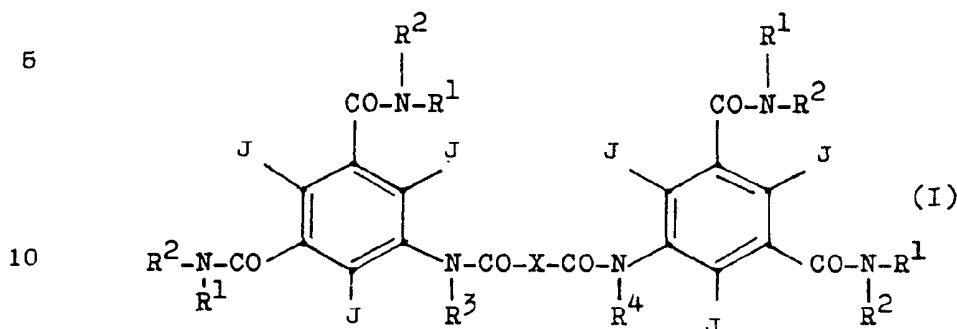
Trijoderte 5-aminoisofthalsyrederivater med  
den generelle formel:



hvor

R<sup>1</sup> er en lavere rettkjedet eller forgrenet mono- eller polyhydroxyalkylgruppe,  
R<sup>2</sup> er hydrogen, lavere alkyl eller R<sup>1</sup>,  
R<sup>3</sup> og R<sup>4</sup> som er like eller forskjellige, er hydrogen eller lavere alkyl, og  
X er rettkjedet eller forgrenet alkyl som er avbrutt av ett eller flere svovel- eller selenatomer og eventuelt dessuten av oxygenatomer eller av en di-(laverealkyl)-silylgruppe eller en tetra-(laverealkyl)-disiloxangruppe, og deres anvendelse i røntgenkontrastmidler.

Oppfinnelsen angår nye trijoderte 5-aminoisofthalsyre-derivater med den generelle formel:



hvor

15  $R^1$  er en lavere rettkjedet eller forgrenet mono- eller polyhydroxyalkylgruppe med 2 - 8 carbonatomer og 1 - 5 hydroxygrupper,

$R^2$  er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer eller  $R^1$ ,

20  $R^3$  og  $R^4$  er like eller forskjellige og er hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og

X er rettkjedet eller forgrenet alkylen med 2 - 12 carbonatomer som er avbrutt av 1 - 3 svovelatomer eller 1 eller 2 selenatomer og eventuelt dessuten av et oxygenatom av en di-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)-silylgruppe eller en tetra-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)-di-siloxangruppe og anvendelse av disse isofthalsyrederivater som skyggegivende komponent i røntgenkontrastmidler.

Gruppen  $R^1$  inneholder fortrinnsvis 2 - 5 carbonatomer.

Rettkjedede grupper  $R^1$  inneholder fortrinnsvis 2 - 4 carbonatomer og forgrenede fortrinnsvis 3 - 5, særlig 3 carbonatomer.

30 Hydroxygruppene i substituenten  $R^1$  kan foreligge som primære eller sekundære hydroxygrupper. Gruppen  $R^1$  inneholder fortrinnsvis 1 - 3 og særlig 2 hydroxygrupper. Som eksempler på gruppen  $R^1$  kan nevnes: 2-hydroxyethyl-, 2-hydroxypropyl-, 3-hydroxypropyl-, 3-hydroxy-1-methyl-propyl-, 1-(hydroxy-methyl)-ethyl-, 3-hydroxy-1-methyl-butyl-, 2-hydroxy-isobutyl-, 2,3-dihydroxypropyl-, 2,3-dihydroxybutyl-, 2,4-dihydroxybutyl-, 3,4-dihydroxybutyl-, 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-propyl-, 2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-propyl-, 2,3-dihydroxy-1-methyl-propyl-, 2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-butyl-, 1,3,4-trihydroxy-



hulrom og andre systemer krever anvendelse av høyere kontrastmiddeldoseringer eller høykonsentrerte oppløsninger. Derved øker de fysiske-kjemiske egenskaper hos kontrastmidlet og deres oppløsninger sterkt, da vesentlige farmakologiske virkninger som smerte, blodtrykksfall, karbeskadigelse og annet kan føres tilbake til disse.

Ved utviklingen av dimerene ved sammenkobling av to trijoderte benzosyrer kan i motsetning til de monomere trijoderte benzosyrer blant annet den neurale forlikelighet forbedres og vasolidasjonen i angiografien minskes. Ved det noe lavere osmotiske trykk, f.eks. av den dimere isocarminsyre (som dimegluminsalt) øker deres konsentrasjon i urinen.

Med innføringen av det ikke-ionogene metrizamid lykkedes det for første gang å senke det osmotiske trykk betydelig med et monomert trijodert kontrastmiddel. Også med metrizamid forblir det osmotiske trykk av en eksempelvis for angiografien egnet oppløsning (300 mg jod/ml) ved 12 atm fremdeles betraktelig over det osmotiske trykk for blodet (7,5 atm).

Dets egnethet i myelografien, angiografien og urografien er beskrevet i flere arbeider i Acta Radiol. Suppl. 335 (1973). Derimot er alle hittil beskrevne vannoppløselige kontrastmidler, likesom metrizamid, ikke egnet for lymfografi.

En viktig rolle spiller de fysiske egenskaper også ved et røntgenkontrastmiddel for anvendelsen i lymfografi.

I den medisinske praksis anvendes for lymfografi for tiden overveiende joderte oljer, f.eks. joderte fettsyre-estere av valmueolje. Dette middel viser på den ene side nok en god akkumuleringsdyktighet i lymfeknutene og god kontrastvirkning, men er på den annen side på grunn av sine kjente bivirkninger hverken alminnelig eller problemløst anvendbar. De kan på grunn av at lymfekarene lett beskadiges, særlig ved en hurtig applikasjon, begünstige lymfekars lesjoner. En rekke ulemper skyldes dette kontrastmiddels oljekarakter: da suspensjonen av oljen først skjer i blodet, er oljedråpestørrelsen ikke forutbestembar. Hvis oljedråpene er for store, er ofte olje-mikroembolier, f.eks. i lungene, uunn-gåelige. Da opptagelsen av de store oljedråper fra de mellom-

liggende rom i lymfekarillarene neppe er mulig, lykkes fremstillingen av lymfebanene og lymfeknutene f.eks. efter subkutan eller intraparenkymatøs injeksjon bare i unntagelsestilfeller.

5           Sistnevnte ulempe kan bare overvinnnes ved endolymfatisk applikasjon, hvorved imidlertid en likeledes ikke komplikasjonsløs forutgående farvestoffmarkering og operativ frileggelse av lymfekaret under lokalanestesi må taes med på kjøpet. Til slutt kan det ikke sees bort fra at kontrastmidler på  
10 basis av joderte oljer efter skjedd applikasjon bare utskilles igjen meget langsomt. Avhengig av tilberedelsesformen utgjør utskillelsestiden uker til måneder.

De nevnte ulemper har man forsøkt å overvinne ved emulgering av disse joderte oljer. Herved er det nok oppnådd å  
15 nedsette viskositeten og dråpestørrelsen, hvorved kapillarpassasjen forbedres og ved stabiliteten av emulsjonen kan embolisasjonsrisikoen senkes. Disse delresultater kan imidlertid bare oppnåes ved å ta andre ulemper på kjøpet. Eksempelvis kan i denne sammenheng nevnes: effektiv reduksjon  
20 av jodinnholdet pr. ml kontrastmiddel, og dermed forbundet uunngåelig kontrasttap, større lokaltoksisitet ved lymfeknuter, hepatotoksiske virkninger og histologisk påvisbar fremmedlegemereaksjon, forsterket ved tilsatte emulgatorer.

Alle kontrastmidler på basis av joderte oljer er lite  
26 stabile og har på grunn av de nevnte bivirkninger bare begrenset anvendelse.

De kjente vannoppløselige organiske jodforbindelser i de vanlige preparater for uro- og angiografi viser seg likeledes å være lite inntil helt uegnet for lymfografi, da de  
30 efter applikasjon for hurtig igjen diffunderer ut av lymfekarsystemet. På grunn av denne mangelfulle akkumuleringsevne i lymfeknutene er disse vandige preparater i beste fall begrenset egnet for den perifere lymfangiografi.

Også forsøk med krystallsuspensjoner på basis av kjerne-  
35 joderte aromater, som f.eks. med jodamid eller tetrajodterefthalsyrederivater, har på grunn av deres for lave forlikelighet (betennelseeffekter på injeksjonsstedet og i lymfesystemet) og deres for lange utskillelsestid (dager til

uker) ikke ført til i den medisinske praksis brukbare kontrastmidler for lymfografi.

Sammenfatningsvis kan det fastslås at lymfografi med disse kjente røntgenkontrastmidler ikke er mulig uten risiko og derfor bare kan utføres stasjonært, idet pasienten må undersøkes meget nøye med hensyn til midlenes anvendbarhet. For gjennomføringen av en slik undersøkelse kreves fra prøven på egnethet til den egentlige lymfografi i det minste tre dager.

Til grunn for foreliggende oppfinnelse lå derfor den oppgave å utvikle nye skyggegivende stoffer på basis av kjerne-  
10 joderte aromater og røntgenkontrastmidler, som er egnet for avbildning av legemshulrom og særlig også for lymfografi.

Det har vist seg at forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den generelle formel I på fremragende måte er egnet som skyggegivende stoffer i røntgenkontrastmidler. Overraskende  
15 nok er den vandige oppløsning av forbindelsene med formel I også anvendbar ved direkte og indirekte lymfografi.

Ved indirekte lymfografi forstår man alle metoder ved hvilke skyggegivende stoffer f.eks. anvendes i hud og under-  
20 hud, slimhud, parenkymatøse og ikke-parenkymatøse organer, serøse og cavitære hulrom, muskler og brusk og knokler.

Forbindelsene med formel I er godt vannoppløselige, uten å være belastet med ulempen ved en forsterket diffusjon gjennom lymfekarveggene. De erholdte lymfogrammer utmerkes  
25 derved ved en skarp begrensning overfor omgivelsen.

Røntgenkontrastmiddelpreparater på basis av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er meget bestandige, er ikke påvirkelige av luft eller lys, og oppviser hverken i fast form eller i oppløsning en uønsket jodavspaltning.

30 Med hensyn til forlikeligheten er det særlig fordelaktig at de ikke er belastet med embolisasjonsrisiko.

Akkumuleringsevnen hos de nye kontrastmidler i lymfekarsystemet er god såvel etter direkte som etter indirekte applikasjon. Allerede etter 5 til 20 minutter er forløpet av  
35 lymfangiene og lymfeknutene optimalt bragt i kontrast.

Kontrastmidlet forblir etter applikasjonen minst 45 minutter i lymfesystemet og blir i løpet av ca. 24 timer praktisk talt fullstendig utskilt over nyrene.

Da det ved anvendelsen av røntgenkontrastmidlet ifølge oppfinnelsen i lymfografi ikke som tidligere er nødvendig med egnethetsprøver, kan ved anvendelsen av disse midler det ønskede lymfogram fastlegges uten stasjonær behandling, hvorved  
5 behandlingsvarigheten forkortes til maksimalt 1,5 til 4 timer.

En annen meget viktig fordel ved røntgenkontrastmidlene på basis av forbindelsene med formel I er den indirekte av-avtegnbarhet av lymfesystemet i det minste til den første, og til dels inntil den annen lymfeknutestasjon og lengre, hvorved  
10 den tidligere erkjennelse av sykkelige forandringer, f.eks. et metastatisk tilfelle, og dets betimelige bekjempelse mulig-gjøres.

Dessuten har fremgangsmåteforbindelsene i vandig opp-løsning en for røntgenkontrastmidler ønskelig lav viskositet,  
15 som muliggjør anvendelsen av mindre kanyler ved anvendelsen av dette røntgenkontrastmiddel.

I den etterfølgende tabell er de fordelaktige virkninger av forbindelsene ifølge oppfinnelsen thiodipropionsyre-bis-  
20 [3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid] (A) og 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxanonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid] (B) med fettsyreethylesteren av det joderte Oleum Papaveris (C). Forsøksresultatene ble  
25 bestemt på hund ved de i lymfografien vanlige forsøksmetoder etter direkte og indirekte applikasjon.

30

35

T a b e l l

Bedømmelsesparameter	C	A + B
5 Anvendelsesmulighet	direkte lymfografi	direkte og indirekte lymfografi
Bestandighet	lys-luft-ømfintlig (I-avspaltning)	stabil
Forlikelighet	emboli-risiko	ingen embolier
10 Oppholdstid i kroppen	uker til måneder	timer
15 Avbildningsområde ved indirekte lymfografi	ingen avbildning av lymfesystemet	avbildning av lymfesystemet til i det minste den første lymfeknutestasjon
Behandlingstid	minst 3 dager	maksimalt 4 timer

20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er imidlertid ikke bare egnet for lymfografi. På grunn av deres fysiske egenskaper, som f.eks. høy vannoppløselighet og lavt osmotisk trykk og farmakologiske egenskaper, som f.eks. ekstremt liten diuretisk virkning, er de også utmerket egnet som skygg-

25 givende stoffer for forskjellige anvendelsesområder for vannoppløselige røntgenkontrastmidler, særlig til avbildning av legemshulrom og også f.eks. de avledende urinveier inklusive den retrograde urografi, mave-tarmkanalen, leddhulrom, det cerebrospinale og tracheobronchiale system, til hysterosalpingografi, til gastroenteroskopi og til bronchoskopi. I

30 alle tilfelle får man ved det nye røntgenkontrastmiddel en særlig god detalje-erkjennbarhet av de avbildede strukturer.

Fremstillingen av de nye kontrastmidler på basis av forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den generelle formel I skjer på i og for seg kjent vis, f.eks. ved at man bringer det

35 skyggegivende stoff i en for applikasjon egnet form med de i den galeniske kjemi vanlige tilsetninger, f.eks. stabilisatorer som natriumedetat, calcium-di-natriumedetat, fysiologisk godtagbare puffere, natriumklorid, propylenglycol, ethanol o.l. Konsentrasjonen av det nye kontrastmiddel i

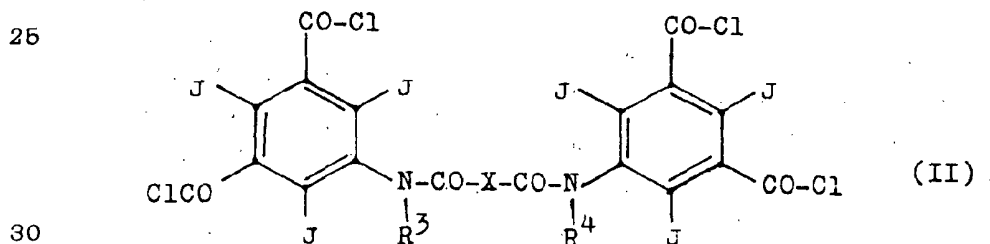
vandig medium retter seg helt etter den røntgendiagnostiske metode. De foretrukne konsentrasjoner og doseringer av de nye forbindelser ligger seg i området 20-400 mg J/ml for konsentrasjonene og 5-500 ml for doseringen. Særlig foretrukket er konsentrasjoner mellom 100 og 400 mg J/ml.

Hvis fremgangsmåten skal anvendes spesielt for lymfografi, skjer fremstillingen av den vandige kontrastmiddel-oppløsning f.eks. på den måte at man rører det utvalgte virkestoff ved værelsetemperatur ut i vann for injeksjon, inntil forbindelsen er fullstendig oppløst. Ved tilsetning av alkoholer, baser, syrer og de vandige puffersystemer kan oppløsningens egenskaper påvirkes i den ønskede retning.

For dette anvendelsesområde ligger de foretrukne konsentrasjoner og doseringer seg i områdene 200 - 400 mg J/ml for konsentrasjonen og 1 - 50 ml for doseringen.

I den nedenstående redegjørelse for fremstillingen av de nye isofthalsyrederivater menes med betegnelsen "lavere alkyl" alkylgrupper med 1 - 4 carbonatomer.

De trijoderte 5-aminoisofthalsyrederivater med den generelle formel I kan fremstilles ved at man på i og for seg kjent vis omsetter et tetracarboxylsyretetraklorid med den generelle formel:



hvor  $R^3$ ,  $R^4$  og X er som ovenfor angitt, med et amin med

formelen  $\text{HN} \begin{matrix} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{matrix}$ , hvor  $R^1$  og  $R^2$  er som ovenfor angitt.

Amideringen av CO·Cl-gruppen utføres i et egnet, hensiktsmessig polart oppløsningsmiddel ved 0 - 100°C, fortrinnsvis ved 20 - 80°C. Som egnede oppløsningsmidler kan eksempelvis nevnes dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid, dimethyl-  
 5 acetamid, hexametapol o.a., og deres blandinger. Da amideringsreaksjonen forløper eksotermt, er det eventuelt fordelaktig at reaksjonsblandingen avkjøles lett, for å holde reaksjonstemperaturen under 60°C.

10 Det under amideringsreaksjonen frigjorte hydrogenklorid blir enten bundet av et tilsvarende overskudd av base

$$\text{HN} \begin{cases} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{cases},$$
 eller ved tilsetning av en vanlig protonakseptor.

15 Som protonakseptor for nøytralisering av det ved amideringen dannede hydrogenklorid anvendes fortrinnsvis tertiære aminer, som f.eks. triethylamin eller tributylamin.

20 De ved reaksjonsforløpet dannede anorganiske eller organiske salter fraskilles på i og for seg kjent vis, fortrinnsvis f.eks. ved hjelp av vanlige ionebyttekolonner eller ved filtrering over kjente adsorbenter, som f.eks. "Diaion" eller Amberlite® XAD-2 og 4.

25 De ved fremgangsmåten anvendte nye tetracarboxylsyre-tetraklorider med formel II får man på i og for seg kjent vis fra det kjente 5-amino-, hhv. 5-laverealkylamino-2,4,6-trijodisofthalsyrediklorid ved kondensasjon med dikloridet av en alifatisk dicarboxylsyre med formelen Cl-CO-X-CO-Cl hvor X er som ovenfor angitt. Omsetningen skjer fortrinnsvis ved over 100°C. Som reaksjonsmedium er organiske oppløsningsmidler, f.eks. aromatiske hydrocarboner som klorbenzen og toluen,  
 30 men særlig inerte polare oppløsningsmidler som dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dioxan, tetrahydrofuran o.a., egnet. Det ved omsetningen dannede dimere tetracarboxylsyretetraklorid med den generelle formel II krystalliserer enten ut eller isoleres ved inndampning av oppløsningen i vakuum.

35 Er i tetracarboxylsyretetrakloridet med formel II substituentene R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> forskjellige (R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = lavere alkyl, fortrinnsvis methyl), skjer omsetningen trinnsvis, idet man på i og for seg kjent måte f.eks. som ovenfor beskrevet, omsetter 5-laverealkylamino-2,4,6-trijodisofthalsyrediklorid med

$\text{Cl}\cdot\text{CO}\cdot\text{X}\cdot\text{COOCH}_3$  (hvor X er som ovenfor angitt), forsåper den dannede halvester på vanlig vis og isolerer trisyren i form av dens natriumsalt. Natriumsaltet blir derpå overført med f.eks. fosforpentaklorid på vanlig måte til det tilsvarende tri-  
 5 carboxylsyre-triklorid, som til slutt kondenseres med 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyrediklorid ved i og for seg kjente metoder, f.eks. som ovenfor beskrevet, til det til slutt  
 10 hhv. hydrogen. Dicarboxylsyredikloridet med formelen  $\text{Cl}\cdot\text{CO}\cdot\text{X}\cdot\text{COCl}$  hhv. halvesteren  $\text{Cl}\cdot\text{CO}\cdot\text{X}\cdot\text{CO}\cdot\text{OCH}_3$ , hvor X er et rettkjedet eller forgrenet alkylen, som er avbrutt av ett eller flere svovel- eller selenatomer og eventuelt dessuten av  
 15 oxygenatomer, er i og for seg kjent. Fremstillingen av de første trinn av denne forbindelsestype skjer således ved kjente metoder, som f.eks. beskrevet i DE-offentliggjørelses-  
 skrift 2 028 556 og av David K. Laing et al., J. Chem. Soc. Dalton Trans. 21 (1975), 2297.

Fremstillingen av dicarboxylsyredikloridet med formelen  
 20  $\text{ClCO}\cdot\text{X}\cdot\text{COCl}$  hhv. halvesterkloridet med formelen  $\text{ClCOX}\cdot\text{COOCH}_3$ , hvor X er avbrutt av en di-laverealkyl-silylgruppe eller en tetra-laverealkyl-disiloxangruppe, kan fremstilles fra dicarboxylsyre-methylesteren  $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{X}\cdot\text{COOCH}_3$ , som eksempelvis  
 25 beskrevet av R. A. Benkeser et al. (J. Org. Chem. 32 (1967), 395), hvorved man ved for fagmannen kjente metoder ved partiell forsåpning med bare én ekvivalent base av halv-  
 30 esterens  $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{X}\cdot\text{COOH}$  eller ved fullstendig forsåpning med et overskudd av base, hhv. ved omestring i alkoholisk oppløsning i nærvær av mineralsyre får dicarboxylsyren  $\text{HOOC}\cdot\text{X}\cdot\text{COOH}$ . For  
 fremstilling av halvesteren  $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{X}\cdot\text{COCl}$  fra dicarboxylsyren  $\text{HOOC}\cdot\text{X}\cdot\text{COOH}$ , som beskrevet av L. H. Sommer et al. (J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 2932), overføres først til dicarboxyl-  
 syrediesteren, fra hvilken man så, som ovenfor beskrevet, får halvesteren  $\text{CH}_3\text{OCO}\cdot\text{X}\cdot\text{COOH}$  ved partiell forsåpning.

35 Ved omsetning med thionylklorid eller oxalyklorid fremstilles så på i og for seg kjent vis halvesterkloridet fra halvesteren, hhv. dicarboxylsyredikloridet fra dicarboxylsyren, som f.eks. fremstillingen av 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonandisyre-diklorid som skal beskrives detaljert som:

Til 8,2 g 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonan-  
disyre destilleres 40 ml oxalylklorid, idet reaksjonen dempes  
ved isavkjøling. Derpå omrøres i ytterligere 45 minutter ved  
værelsetemperatur og overskuddet av oxalylklorid avdestilleres  
i vakuum. Residuet fraksjoneres i vakuum, og man får 6,2 g  
4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonandisyre-diklorid;  
Kp<sub>1</sub>: 45°C (66% av det teoretiske).

De følgende utførelseseksempler tjener til ytterligere  
belysning av oppfinnelsen.

#### Eksempel 1

Thiodipropionsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-propyl-N-  
methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]

A) Thiodipropionsyre-bis-(3,5-klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-  
anilid

595,7 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid opp-  
løses i 600 ml dioxan. Til den kokende oppløsning tildryppes  
under omrøring i løpet av 20 minutter 97,3 ml thiodipropion-  
syre-diklorid. Derpå omrøres reaksjonsblandingen i 4 timer  
under tilbakeløp (badtemperatur 120-130°C). Etter ca. 1 time  
faller et bunnfall ut. Etter omrøring over natten ved vær-  
elsetemperatur avsuges bunnfallet og tørres ved 50°C i vakuum  
over natriumhydroxyd uten luftstrøm. Råutbytte: 543 g  
(81,4% av det teoretiske). Det rå "tetraklorid" omrøres i  
ytterligere 30 minutter med 750 ml dioxan på dampbad, avsuges  
etter avkjøling til værelsetemperatur, vaskes med litt dioxan  
og tørres ved 50°C i vakuum over natriumhydroxyd uten luftstrøm.  
Utbytte: 435 g (61% av det teoretiske) med 6,5% dioxan,  
smp. 253-254°C (spaltning).

B) Amidering

285 g thiodipropionsyre-bis-(3,5-klorcarbonyl)-2,4,6-  
trijod-anilid oppløses i 500 ml dimethylacetamid og oppvarmes  
til 50°C. Ved 50°C tildryppes i løpet av 45 minutter under  
omrøring 105 g N-methylamino-propandiol-(2,3) oppløst i 300 ml  
dimethylacetamid, idet en varmetoning til +58°C inntrer. Der  
tilsettes 237,6 ml tributylamin, og derpå omrøres i 4 timer  
ved ca. 50°C og over natten ved værelsetemperatur. Reaksjons-  
blandingen tilsettes så 40 ml konsentrert saltsyre og inn-

151005

12

røres dråpevis i 4 l metylenklorid. Etter 30 minutters omrøring blir bunnfallet avsuget, nok en gang utrørt i 30 minutter med 1,5 l metylenklorid, avsuget og tørret i vakuum ved 40°C.

5 Råutbytte: 364 g.

200 g råprodukt (pH 4-5) oppløses i 2 l varm methanol, filtreres og føres over en svakt basisk anionbytter, f.eks.

10 Levatit<sup>®</sup> MP 7080, ca. 5 l. Dråpehurtighet ca. 1 l/h. Oppløsningen flyter av med ca. pH 10. På "Rotavapor" inndampes filtratet til 2 l. Den erholdte methanoliske oppløsning føres så over en svakt sur kationbytter, f.eks.

Levatit<sup>®</sup> CP 3050, 5 l. Oppløsningen med pH over 6 flyter farveløst av. Den erholdte methanoliske oppløsning inndampes til 1,2 l. Ved koketemperatur tildryppes så 2,4 l i-propanol.

15 Derved danner det seg en oljeaktig utskillelse som størkner ved avkjøling. Etter omrøring over natten avsuges bunnfallet, vaskes med litt kald i-propanol og utrøres med ethanol.

20 Det faste residuum avsuges. Etter tørking i vakuum ved 100°C får man 100 g thiodipropionsyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 240-260°C (spaltning).

#### Eksempel 2

26 20 g thiodipropionsyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] oppløses i 50 ml dimethylacetamid og oppvarmes til 50°C. Ved 50°C tildryppes i løpet av 30 minutter under omrøring 6,8 g 1-amino-propandiol-2,3, hvorved lette varmetoninger opptrer. Der tilsettes 17,8 ml tributylamin og omrøres i 4 timer ved 50°C og over natten ved værelsetemperatur.

30 Reaksjonsblandingen surgjøres så med konsentrert saltsyre og innrøres dråpevis i 300 ml metylenklorid. Etter avsugning og vasking av bunnfallet med metylenklorid tørres i vakuum ved 40°C. Råproduktet helles over en i dimethylacetamid oppberedt svakt basisk anion- og etterfølgende svakt sur

35 kationbytter. Man får en nesten farveløs oppløsning som inndampes til 200 ml. Der tilsettes nu ca. 800 ml isopropanol. Det dannede bunnfall avsuges, vaskes med isopropanol og utrøres med litt vann. Bunnfallet tørres i 10 timer ved 50°C i vakuum. Man får 17,5 g (75% av det teoretiske) thiodipropionsyre-bis-

[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 300°C (spaltning).

#### Eksempel 3

5 20 g thiodipropionsyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijodanilid] innføres langsomt i en 50°C varm blanding av 200 ml dioxan og 42 g N-methyl-propandiol-(1,3). Det faste tetraklorid oppløses hurtig under varmetoning. Der omrøres i ytterligere 2 timer ved 50°C. I suspensjonen inn-  
10 røres etter avkjøling 200 ml diklormethan. Man dekanterer fra den oljeaktige utskillelse og tar opp med 50 ml methanol. Den methanoliske oppløsning helles i 500 ml isopropanol, og bunnfallet avsuges. For videre rensning oppløses råproduktet i en blanding av methanol og dimethylacetamid og renses som i  
15 eksempel 1 beskrevet. Man får 19,2 g (82% av det teoretiske) thiodipropionsyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid], smp. 300°C (spaltning).

#### Eksempel 4

20 59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kondenseres med 12 g dithiodieddiksyre-diklorid som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 34,8 g (52% av det teoretiske) dithiodieddiksyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 285°C (spaltning). 20 g av dette tetraklorid  
25 blir som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 7,9 g N-methylamino-propandiol-(2,3). Etter opparbeidelse ved felning i methylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svakt sure ionebyttere og omfelning fra methanol/isopropanol (1:2), får man 12 g (60% av det  
30 teoretiske) dithiodieddiksyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid], smp. 235°C (spaltning).

#### Eksempel 5

35 59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kondenseres med 13,5 g bis-(2-klorcarbonylethyl)-disulfid som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 42,2 g (62% av det teoretiske) 4,5-dithiaoctandisyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 252°C. 40 g av dette tetraklorid

blir, som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 15,2 g N-methylamino-propandiol-(2,3). Efter opparbeidelse ved felning i methylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svakt sure ionebyttere og omfelning fra metanol/isopropanol (1:2) får man 30 g (63% av det teoretiske) 4,5-dithiaoctandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 290-292,5°C (spaltning).

#### Eksempel 6

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kondenseres med 11 g 2-methyl-3-thiaglutarsyre-diklorid som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får en blanding av 5,5'-(2-methyl-3-thiaglutaryldiimino)-bis-(2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid) og 5-(2-methyl-3,5-dioxoperhydro-1,4-thiazin-4-yl)-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid som skilles ved kromatografi på silicagel. Med kloroform som elueringsmiddel fraskilles først 5-(2-methyl-3,5-dioxo-perhydro-1,4-thiazin-4-yl)-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid, og så 5,5'-(2-methyl-3-thia-glutaryldiimino)-bis-(2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid) som ren forbindelse. Utbyttet utgjør 15,5 g (24% av det teoretiske), med smp. 255°C (spaltning). 10 g av dette tetraklorid blir, som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 4 g N-methylamino-propandiol-(2,3). Efter opparbeidelse ved felning i methylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svakt sure ionebyttere og omfelning fra metanol/isopropanol (1:2) får man 6 g (50% av det teoretiske) 5,5'-(2-methyl-3-thia-glutaryldiimino)-bis-[2,4,6-trijod-isofthalsyre-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl)-diamid]; smp. 235-320°C (spaltning).

#### Eksempel 7

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kondenseres med 13,5 g 3,6-dithiaoctandisyre-diklorid som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 36,8 g (54% av det teoretiske) 3,6-dithiaoctandisyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] med smp. 270°C (spaltning).

30 g av dette tetraklorid blir, som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 11,5 g N-methylamino-propandiol-

(2,3). Etter opparbeidelse ved felning i metylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svakt sure ionebyttere og omfelning fra methanol/isopropanol (1:2), får man 20 g (55% av det teoretiske) 3,6-dithiaoctan-  
5 disyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-propyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid] med smp. 245°C (spaltning).

#### Eksempel 8

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kon-  
10 denseres med 15,1 g 3,8-dithiadecandisyre-diklorid, som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 40,5 g (58% av det teoretiske) 3,8-dithiadecandisyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] med smp. 245°C. 30 g av dette tetra-  
15 klorid blir, som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 11,5 g N-methylamino-propandiol-(2,3). Etter opparbeidelse ved felning i metylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svakt sure ionebyttere og omfelning fra methanol/isopropanol (1:2) får man 22 g (59% av det teoretiske) 3,8-dithiadecandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-  
20 propyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid] med smp. 250°C (spaltning).

#### Eksempel 9

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kon-  
25 denseres med 14,4 g 4-selena-heptandisyre-diklorid, som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 37,5 g (54% av det teoretiske) 4-selena-heptan-disyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 246°C (spaltning).

30 g av dette tetraklorid blir, som beskrevet i eksempel 1  
30 under B), omsatt med 11,4 g N-methylamino-propandiol-(2,3). Etter opparbeidelse ved felning i metylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svake sure ionebyttere og omfelning fra methanol/isopropanol (1:2) får man 16,4 g (46% av det teoretiske) 4-selena-heptan-disyre-  
35 bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijodanilid]; smp. 215-260°C (spaltning).

Eksempel 10

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kondenseres med 12,9 g 3,5-dithiaheptandisyre-diklorid som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 41,3 g (61% av det teoretiske) 3,5-dithiaheptandisyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] med smp. 240-250°C (spaltning). 30 g av dette tetraklorid blir, som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 11,7 g N-methylamino-propandiol-(2,3). Etter opparbeidelse ved felning i diklormethan blir råproduktet opp-

10 tatt i vann og utrørt med kull. Råoppløsningen filtreres over en adsorpsjonsharpiks, og derpå undersøkes den avflytende vandige oppløsning på sitt ioneinnhold ved hjelp av måling av ledningsevnen. Det på harpiksen adsorberte materiale blir

15 etter omhyggelig vasking med vann, eluert med ethanol. Den således forrensede forbindelse blir for rensning filtrert over en svakt basisk og svakt sur ionebytter. Etter omfelning av det således isolerte råprodukt fra methanol/isopropanol (1:2) får man 24,4 g (69% av det teoretiske) 3,5-dithiaheptandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-

20 carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 290°C (spaltning).

Eksempel 11

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kondenseres med 14,4 g 4,6-dithianonandisyre-diklorid som beskrevet i eksempel 1 under A). Man får 37,1 g (53,7% av det teoretiske) 4,6-dithia-nonan-disyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] med smp. 220-260°C (spaltning). 25 g av dette tetraklorid blir, som beskrevet i eksempel 1 under B), omsatt med 10 g N-methylamino-propandiol-(2,3).

30 Etter opparbeidelse ved felning i metylenklorid, fjernelse av anioner og kationer ved hjelp av svakt basiske og svakt sure ionebyttere og omfelning av det erholdte råprodukt fra methanol/isopropanol (1:2), får man 17,3 g (55% av det teoretiske) 4,6-dithianonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp.

35 230-260°C (spaltning).

Eksempel 12

4-thiaheptandisyre-mono-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methylcarbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]-mono-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-N-methyl-anilid]

- 5 A) 115 g 5-methylamino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid oppløses ved værelsetemperatur i 80 ml dimethylacetamid. Til dette tildryppes 44,6 g thiodipropionsyremonomethylatmonoklorid, idet temperaturen holdes under 30°C. Etter
- 10 24 timers omrøring blir det utfelte biprodukt avsuget og filtratet inndampet i vakuum. Det oljeaktige residuum kromatograferes over silicagel med methylenklorid. Man forener fraksjonene som inneholder den rene forbindelse, inndamper oppløsningen og utrører residuet med 100 ml tørr ether. Man
- 15 får 71 g (47% av det teoretiske) 2,4,6-trijod-3-[N-methyl-N-(methoxy-4-thia-pimeloyl)-amino]-isofthalsyre-diklorid med smp. 153°C. 31,2 g av denne halvester suspenderes i 300 ml av en dioxan/vannblanding og tilsettes ved 80°C 1 ekvivalent (120 mmol) natronlut. Etter 4 timer lar man det avkjøle,
- 20 omrører over natten og inndamper i vakuum. Residuet taes opp i litt methanol og innrøres i aceton. Det erholdte bunnfall avsuges og tørres i vakuum ved 50°C i 3 timer. Man får 17,2 g (54% av det teoretiske) 2,4,6-trijod-3-[N-methyl-N-(hydroxy-4-thiapimeloyl)-amino]-isofthalsyre som trinatriumsalt med
- 25 smp. 300°C (spalting). 15 g av denne trisyre suspenderes i 150 ml toluen, og tilstedeværende vann avdestilleres azeotropt. Ved 10°C innføres 17,9 g fosforpentaklorid, og der omrøres i 2 timer. Reaksjonsoppløsningen inndampes så i vakuum ved ca. 10°C. Man får 17,5 g (108% av det teoretiske) rått 2,4,6-
- 30 trijod-3-[N-methyl-N-(klor-4-thiapimeloyl)-amino]-isofthalsyre-diklorid.

17 g av dette rå, fuktighetsømfintlige trisyreklorid tilsettes under nitrogen porsjonsvis til en oppløsning av 12,8 g 5-amino-2,4,6-trijodisofthalsyre-diklorid i 25 ml

35 dimethylacetamid. Man omrører i 16 timer ved 30°C og suger så av det utfalte tetraklorid. Råproduktet oppløses i 150 ml triklormethan og filtreres over silicagel. Man får 15,3 g 4-thiaheptandisyremono-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-N-methylanilid]-mono-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-

151005

18

anilid] ("tetraklorid") med smp. 240-260°C (spaltning).

#### B) Amidering

15 g av tetrakloridet innføres i 21 g N-methyl-propan-  
diol-(2,3) oppvarmet ved 50-60°C og gjennomgasset med nitrogen.  
Reaksjonsblandingen henses i 4 timer ved denne temperatur  
og tilsettes så 25 ml tørr dioxan. Man dekanterer dioxanet,  
opptar residuet i 50 ml methanol og feller med 250 ml iso-  
propanol. Det utfelte råprodukt avsuges og befries for ioner  
analogt med eksempel 1. Man får 11,2 g 4-thiaheptandisyre-mono-  
[3,5-bis-(2,3-dihydroxy-propyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-  
trijod-anilid]-mono-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-  
carbamoyl)-2,4,6-trijod-N-methyl-anilid] med smp. 250°C  
(spaltning).

16

#### Eksempel 13

20 g thiopropionsyre-bis-[3,5-bis-(klor-carbonyl)-2,4,6-  
trijod-anilid] oppløses i 50 ml dimethylformamid og tildryppes  
ved værelsetemperatur 29,2 g methylglucamin suspendert i 50 ml  
dimethylformamid. Derved inntreer en varmetoning. Man omrører  
i 4 timer ved 50°C, lar avkjøle og innrører reaksjonsblandingen  
i 500 ml isopropanol. Felningen avsuges, taes opp i  
methanol/dimethylformamid og renses som beskrevet i eksempel 1.  
Man får 21 g (70% av det teoretiske) thiodipropionsyre-bis-  
[3,5-bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl-N-methyl-carbamoyl)-  
2,4,6-trijod-anilid], smp. 230°C (spaltning).

25

#### Eksempel 14

59,5 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid kon-  
denseres med 12,7 g 3-oxa-6-thiaoctandisyre-diklorid, som be-  
skrevet i eksempel 1 under A). Man får 34 g (50,6% av det  
teoretiske) 3-oxa-6-thiaoctandisyre-bis-[3,5-bis-(klor-  
carbonyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 272-290°C (spaltning).  
23,7 g av dette tetraklorid blir som beskrevet i eksempel 1  
under B), omsatt med 7,8 g N-methylamino-propandiol-(2,3).  
Reaksjonsoppløsningen innrøres i 1 liter isopropanol. Det ut-  
felte materiale avsuges, vaskes med isopropanol og tørres.  
Råmaterialet oppløses i methanol og renses som beskrevet i  
eksempel 1 ved filtrering over ionebyttere og omfelning fra

35

- methanol/isopropanol (1:2). Man får 11,7 g (49% av det teoretiske) 3-oxa-6-thia-octandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]; smp. 285-290°C (spaltning).

5

Eksempel 15

4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijodanilid]

- 10 A) 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(klorcarbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] ("tetraklorid")

15 19,4 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid oppløses i 20 ml dioxan, og til denne oppløsning tildryppes i løpet av 10 minutter 6,2 g 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxanonandisyre-diklorid under kokning. Blandingen holdes under tilbakeløpskokning i 4 timer og hensettes over natten ved værelsetemperatur. Derpå avsuges bunnfallet, vaskes med litt kald dioxan og omkrystalliseres fra benzen.

20 Man får 9,25 g "tetraklorid" (4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxanonandisyre-bis-[3,5-bis-klorcarbonyl-2,4,6-trijod-anilid]), smp. 212-213°C; utbytte 40% av det teoretiske.

25 B) 7 g "tetraklorid" tildryppes til en oppløsning av 6,14 g N-methylaminopropandiol-(2,3) i 25 ml dimethylacetamid (DMA) ved 40°C. Denne oppløsning holdes så i 2 timer ved 50°C og innrøres i 250 ml isopropylether. Det oljeaktige bunnfall oppløses i litt methanol, felles igjen i isopropylether for å fjerne tilbakeværende DMA, og bunnfallet frafiltreres. For ytterligere rensning oppløses bunnfallet i 350 ml methanol, og oppløsningen filtreres så over en svakt basisk anionbytter ("Lewatit" MP 7080) og derefter over en svakt sur kationbytter ("Lewatit" CP 3050). Etter inndampning får man 7,8 g 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid] (93% av det teoretiske), spaltningsspunkt 220°C.

35

151005

20

Eksempel 16

5,5-dimethyl-5-sila-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijodanilid]

5 A) 5,5-dimethyl-5-sila-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(klor-carbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] ("tetraklorid")

8,4 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid oppløses ved oppvarmning i 9 ml dioxan og tildryppes 4,5 g 5,5-dimethyl-5-sila-nonandisyre-diklorid i løpet av 10 minutter under kokning. Blandingen holdes under tilbakeløp i ytterligere 3,5 timer og hensettes så over natten ved værelsetemperatur. Derpå avsuges, filterresiduet vaskes med litt kold dioxan, og forsøksforbindelsen omkrystalliseres fra benzen. Man får 4,76 g "tetraklorid" (49% av det teoretiske); smp. 225-230°C (spaltning).

15

B) Av 4,75 g "tetraklorid" og 4,3 g N-methylamino-propan-diol-(2,3) fåes, som beskrevet i eksempel 1 under B), 5,1 g 5,5-dimethyl-5-sila-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid] (90% av det teoretiske); spaltningspunkt 225°C.

20

Eksempel 17

4,4-dimethyl-4-sila-heptandisyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxypropyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid]

25 A) 4,4-dimethyl-4-sila-heptandisyre-bis-[3,5-bis-(klor-carbonyl)-2,4,6-trijod-anilid] ("tetraklorid")

6,3 g 5-amino-2,4,6-trijod-isofthalsyre-diklorid og 1,5 g 4,4-dimethyl-4-sila-heptandisyre-diklorid omsettes som beskrevet i eksempel 2 under A), til 2,9 g "tetraklorid" (40% av det teoretiske); spaltningspunkt ca. 215°C.

30

B) De erholdte 2,9 g "tetraklorid" omsettes som beskrevet i eksempel 1 under B), med 2,3 g 2-aminopropan-diol-(1,3) til 2,69 g 4,4-dimethyl-4-sila-heptandisyre-bis-[3,5-bis-(1,3-dihydroxypropyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid], (80% av det teoretiske); spaltningspunkt 230°C.

35

Eksempel 18

Fremstilling av en bruksferdig røntgenkontrastmiddelopløsning for lymfografi

---

5 Oppløsningen av 61,68 g 4,4,6,6-tetrametyl-4,6-disila-  
5-oxa-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-  
carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid], 10 mg vannfritt calcium-  
dinatrium-edetat og 4,0 g 1,2-propandiol i 90 ml dobbelt-  
destillert vann blir ved tilsetning av 0,1 N natronlut innstilt  
10 på en pH-verdi på 7,2 og derpå oppfylt til 100 ml med dobbelt-  
destillert vann. Denne oppløsning fylles i ampuller og  
steriliseres i 20 minutter ved 120°C. Oppløsningen inneholder  
275 mg jod/ml.

Eksempel 19

15 Fremstilling av en bruksferdig røntgenkontrastmiddelopløsning for lymfografi

---

Man oppløser 58,09 g 3,3'-thiodipropionsyre-bis-[3,5-  
bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-  
anilid], 10 mg vannfritt calcium-dinatrium-edetat og 4,0 g  
20 1,2-propandiol i 90 ml dobbeltdestillert vann, innstiller opp-  
løsningens pH ved tilsetning av 0,1 N natronlut på 7,2 og  
fyller til slutt opp til 100 ml med dobbeltdestillert vann.  
Oppløsningen føres gjennom et porefilter med en porestørrelse  
på 0,2  $\mu$ m, fylles i ampuller og steriliseres i 20 minutter  
25 ved 120°C.

Oppløsningen inneholder 275 mg jod/ml.

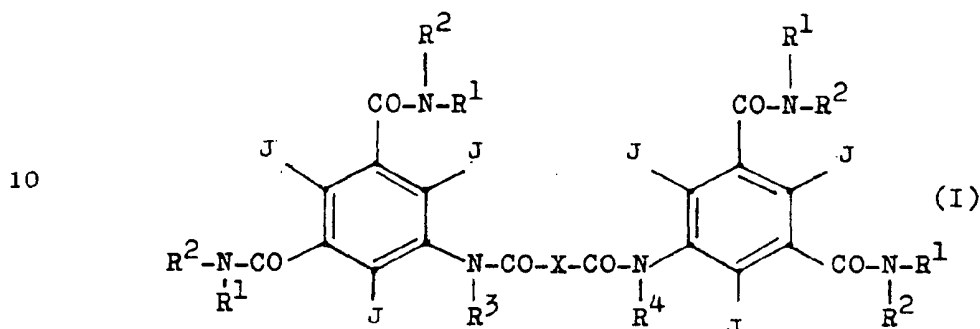
30

35

P a t e n t k r a v

1. Trijoderte 5-aminoisofthalsyrederivater, karakterisert ved den generelle formel:

5



15

hvor

$R^1$  er en lavere rettkjedet eller forgrenet mono- eller polyhydroxyalkylgruppe med 2 - 8 carbonatomer og 1 - 5 hydroxygrupper,

20  $R^2$  er hydrogen, alkyl med 1 - 4 carbonatomer eller  $R^1$ ,  
 $R^3$  og  $R^4$  er like eller forskjellige og er hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og

X er rettkjedet eller forgrenet alkylene med 2 - 12 carbonatomer som er avbrudt av 1 - 3 svovelatomer eller 1 eller 2  
 25 selenatomer og eventuelt dessuten av et oxygenatom av en di-  
 ( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)-silylgruppe eller en tetra-( $C_1$ - $C_4$ -alkyl)-di-  
 siloxangruppe.

2. Isofthalsyrederivat ifølge krav 1,  
 30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t e r 3,3'-thiodipropion-  
 syre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-  
 2,4,6-trijod-anilid].

3. Isofthalsyrederivat ifølge krav 1,  
 35 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t e r 3,6-dithiaoctandi-  
 syre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-  
 2,4,6-trijod-anilid].

4. Isofthalsyrederivat ifølge krav 1,

- . k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t e r 4,4,6,6-tetramethyl-4,6-disila-5-oxa-nonandisyre-bis-[3,5-bis-(2,3-dihydroxypropyl-N-methyl-carbamoyl)-2,4,6-trijod-anilid].
- 6 5. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 - 4 som skyggivende komponent i røntgenkontrastmidler.

10

15

20

25

30

35