

17 86/92

61536

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

56.178/BE

61536

K I V O N A T

Eljárás véralvadást nem okozó nemionos kontrasztanyagok és ezeket tartalmazó készítmények előállítására

E.R. SQUIBB & SONS, INC. PRINCETON, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. ^{05.} május 28.

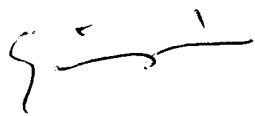
Elsőbbsége: 1991. ^{07.} május 31. (708,656)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás a (XIX) általános képletű, új, nemionos kontrasztanyagok — a fontosabb vegyületek képletében X^1 oxigénatomot, R hidroxil-alkil-csoportot, R_1 és R_2 pedig N-(hidroxil-alkil)-karbamoil-csoportot jelent és p értéke 3 — és ezeket, illetve ismert, trijód-benzol és egy heterociklusos csoport, vagy egy dimer trijód-fenil-származék és egy vagy több heterociklusos csoport fő szerkezeti elemekből felépített kontrasztanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, valamint ezen készítmények alkalmazásával az egyes kontrasztanyagok röntgendiagnosztikai vizsgálatoknál fennálló vérrögképződés kockázatának a csökkentésére.

A találmány szerint a (XIX) általános képletű vegyüle-

teket például úgy állítják elő, hogy a megfelelő trijód-benzol-származékot, amelynek képletében a heterociklusos csoporttal szubsztituált aminocsoport helyén szubsztituálatlan aminocsoport áll, a hidroxicsoportjain védett formában 4-pentenoil-kloriddal reagáltatják, a terméket N-jód-szukcinimiddel jódozzák, majd a kapott jód-metil-származékot ezüst-acetáttal reagáltatva acetoxivegyületté alakítják, végül az acetyl csoportot a védőcsoportokkal együtt lehasítják.



1786/92

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1061 Budapest, Dalszínház u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

XXXXXX

61536

7

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

56.178/BE

NS205 CO7D 309/14
AG1K 31/35
G01N 23/00

Eljárás véralvadást nem okozó nemionos kontrasztanyagok és
ezeket tartalmazó készítmények előállítására

E.R. SQUIBB & SONS, INC. PRINCETON, New Jersey,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltalálók: RANGANATHAN Ramachandran S., PRINCETON,

TWEEDLE Michael F., PRINCETON,

WEDEKING Paul W., HILLSBOROUGH,

PILLAI Radhakrishna, KENDALL PARK,

New Jersey, AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1992. ⁰⁵május ~~28~~.

Elsőbbsége: 1991. ⁰⁵május 31. ^{07/}(708,656)

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás új, nemionos röntgenkontraszt-
anyagok és ezeket, illetve ismert, trijód-benzol és egy he-

terociklusos csoport, vagy egy dimer trijód-fenil-származékok és egy vagy több heterociklusos csoport fő szerkezeti elemekből felépített kontrasztanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, amely készítmények alkalmazásával végzett diagnosztikai vizsgálatok során csökkent mértékben áll fenn a vérrögzépződés veszélye.

Az utóbbi években a nemionos röntgenkontrasztanyagok, mint például az iopamidol és iohexol alkalmazása a diagnosztika egyik speciális területén, az angiográfiában, széles körben elfogadottá vált. Ennek elsődleges oka az a tény, hogy a nemionos kontrasztanyagok intravénás beadását követő káros reakciók előfordulásának gyakorisága a legtöbb ionos kontrasztanyaggal (például: nátrium-diatrizozát vagy meglumin-diatrizozát és hasonló) összevetve egy kettes faktorialal kisebb.

Azt sem titkolhatjuk azonban, hogy - bár korlátozott számban - a nemionos kontrasztanyagokkal végzett angiográfiás vizsgálatok egyes eseteinél a készítmény beadása közben véralvadást figyeltek meg. Ennek a nem gyakori, de mégis roppant zavaró jelenségeknek a vizsgálata során egybehangzóan megerősítést nyert, hogy a röntgenkontrasztanyag, akár ionos, akár nemionos, önmagában ismert trombogén, vagyis nincs trombusképződést kiváltó hatása. Néhány in vitro körülmények között végzett kísérlet során az is bebizonyosodott, hogy az ionos kontrasztanyagok rendszerint erősebb antikoaguláns hatást mutatnak, mint a nemionos megfelelőik. Bármely vegyület angiográfiás kontrasztanyagként való kiválasztásánál mindenesetre azt is mérlegelnünk kell, természe-

tesen egyéb tényezőkkel egyetemben, hogy a nemionos kontrasztanyagok kisebb kemotoxicitása áll az inonos készítmények jobb antikoaguláns tulajdonságaival szemben.

A kutatókban mostanra az a vélemény alakult ki, hogy a ritkán előforduló vérrögzépződés magyarázata a vizsgálat gyakorlati kivitelezésében keresendő. Nyilvánvaló például, hogy ha a kontrasztanyagot tartalmazó fecskendőbe vért szívunk fel, és ott állni hagyjuk néhány percig a vizsgálatot megelőzően, vagyis a vér közvetlenül érintkezik a nemionos hatóanyaggal, akkor trombusképződés következhet be, tehát csupán a vizsgálati technika javítása, a kivitelezésben végrehajtott változtatások már az első lépését jelenthetik a probléma megoldásának. Mindazonáltal más biztosítékokat is keresnünk kell ennek a rossz vizsgálati technikából adódó esetleges vérrögzépződésnek a kiküszöbölésére, így például alkalmazhatunk antikoagulánsokat is. Ennek különösen azokban az esetekben lehet jelentősége, amikor a páciens egyébként is trombusképződésre hajlamos.

Az egyik leginkább elterjedt antikoaguláns hatóanyag a heparin. Az általános felfogás szerint önmagában az angiográfiás vizsgálat nem indokolja, hogy a páciens rutinszerűen heparint is kapjon, indokolt azonban a heparin alkalmazása akkor, ha a vizsgálatnak alávetett személynél korábban már hiperaggregációt állapítottak meg. Az ilyen, heparint és kontrasztanyagot tartalmazó kombinált készítményeket már kipróbálták hasonló vizsgálatok során, és nem mondhatnánk, hogy teljes sikerrel. Az élő szervezetben ugyanis a koaguláció és

a fibrinolízis egymás ellen ható folyamat, és a kényes egyensúly megbontása bármely irányba, komoly problémát okozhat, nevezetesen trombózis vagy vérzékenység léphet fel, tehát könnyen belátható, hogy a heparin alkalmazása nem kockázatmentes. Egyes vélemények szerint továbbá, heparin adása az angiográfiás vizsgálatok alkalmával bizonyos esetekben a szív vérrel való ellátatlanságát idézheti elő és isémiás agykárosodást is okozhat.

A 0 390 242 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetnek egy módszert, miszerint emberi vérben a vörös vértetek aggregációjának veszélye oly módon csökkenthető, hogy a nemionos kontrasztanyaghoz 20-60 mM koncentrációban nátrium-kloridot adnak. Ez az eljárás azonban nemkívánatos mértékben növeli a röntgenkontrasztanyag ozmolalitását.

Az itt elmondottakból világosan látható, hogy nagyon is hasznos lenne, ha sikerülne akár az alkalmazás technikáját, akár az alkalmazott gyógyászati készítményeket illetően olyan haladást elérni, ami az angiográfiás vizsgálatoknál általában, de kiváltképpen a trombusképződésre hajlamos páciensek esetében megoldaná a kontrasztanyaggal kapcsolatos problémákat.

A találmány tárgya tehát eljárás új, nemionos röntgenkontrasztanyagok és ezeket, illetve ismert, trijód-benzol és egy heterociklusos csoport, vagy egy dimer trijód-fenil-származék és egy vagy több heterociklusos csoport fő szerkezeti elemekből felépített kontrasztanyagokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, valamint ezen készítmények

alkalmazásával a diagnosztikai vizsgálatoknál fennálló vérrögképződés veszélyének a csökkentésére.

A találmány a legszélesebb értelemben olyan nemionos kontrasztanyagokat tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik, amelyek alkalmazásával csökken a vérrögképződés kockázata minden esetben, amikor a véralvadék keletkezésének a veszélye ténylegesen fennáll. Amint az előzőekben részletesen megtárgyaltuk, a vérrögképződés kockázata adódhat a speciális angiográfiás vizsgálati technikából, illetve okozhatja a vizsgálatnak alávetett személy egyéni, másokétól eltérő reagálása. A rokon tárgyú, új nemionos röntgenkontrasztanyagokra - eredeti címe: "New Nonionic Radiographic Contrast Agents" - vonatkozó, 710 884 sorásmű amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben jeleztük, hogy az (i) képletű vegyület esetében meglepő mértékű antikoaguláns hatást figyeltünk meg. Legújabbán azt találtuk, hogy a trijód-benzol-származékok közül mindazok, amelyek fő szerkezeti elemként szubsztituálatlan vagy megfelelően szubsztituált heterociklusos csoportot foglalnak magukban, illetve azok a dimertrijód-fenil-származékok, amelyek fő szerkezeti elemei között ugyancsak található egy vagy több heterociklusos csoport, antikoaguláns tulajdonságukat tekintve felülmúlják a heterociklusos csoportot nem tartalmazó nemionos kontrasztanyagokat. Némely esetben az antikoaguláns aktivitás elérheti vagy meghaladhatja az ionos kontrasztanyagokét is.

A vegyületek ezen előnyös tulajdonságairól úgy gondoljuk, hogy jelentős mértékben fokozhatják a röntgendiagnosz-

tikai vizsgálatok biztonságát, elsősorban azokban az esetekben, amikor az esetleges vérrögzépződést valós problémaként kell figyelembe venni. A találmány hasznosítása tehát lehetővé teszi olyan előnyös diagnosztikai eljárások, illetve gyógyászati készítmények alkalmazását, amelyeknél az ionos kontrasztanyagokkal összevetve kevesebb nemkívánatos hatással kell számolni, és azonfelül ezeknek a készítményeknek az antikoaguláns hatása jobb, mint a más szerkezetű nemionos kontrasztanyagoké, továbbá legalábbis eléri, esetleg meghaladja az ionos kontrasztanyagokét.

A találmány szerinti diagnosztikai vizsgálatoknál hasznosítható gyógyászati készítmények legfőbb összetevőinek, az úgynevezett hatóanyagoknak jellemző szerkezeti eleme az (a) képletű trijód-benzol váz, amely egy vagy több heterociklusos csoportot viselhet helyettesítőként a szabad vegyértékkel jelezett helyeken. Előnyösen azok a vegyületek, amelyek képletében 4-6 hidroxicsoport található, illetve még kedvezőbb, ha a hidroxicsoportok száma öt. Különösen kiemelkedő jelentőségűek azok a vegyületek, amelyek képletében a hidroxicsoportok többsége a heterociklusos csoporttól vagy csoportoktól távolabb helyezkedik el. Így például, ismereteink szerint azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében egy vagy két hidroxicsoport a heterociklusos molekulárészben, és három vagy négy hidroxicsoport az R_1 vagy R_2 szimbólumnak megfelelő molekulárészben helyezkedik el, fokozott stabilitásúak, és kevésbé toxikusak.

Az (a) képletű trijód-benzol vázhoz kapcsolódó hetero-

ciklusos csoportok közül előnyösek az (A), AB), (C), (D) és (E) általános képletűek, amely általános képletbekben R és R' egymástól függetlenül hidrogénatomot, valamint alkil-, hidroxil-, alkoxil-, hidroxil-alkil- és alkoxil-alkil-csoportot jelenthet;

X^1 jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(HCO)-$ képletű vagy $-N(alkil-CO)-$ általános képletű csoport;

X^2 jelentése vagy azonos az X^1 jelentéseként megadottak valamelyikével, vagy metilén-csoport;

m értéke 1-4, illetve 0-4, ha X^2 metilén-csoportot jelent;

n értéke 0-3;

p értéke 2-5;

q és r értéke egymástól függetlenül 1 vagy 2; és

s értéke 2-5.

Előnyös, ha a trijód-benzol típusú röntgenkontrasztanyag

(I) általános képletű, amely általános képletben

R_1 egy R_4R_6N-CO- , R_2 egy R_2R_7N-CO- általános képletű, R_3 pedig egy hetertociklusos csoportot jelent; vagy

R_2 jelentése Z-W- általános képletű csoport, ahol W egy összekötő csoportot, Z pedig egy (b) általános képletű csoportot jelent, és a (b) általános képletben

R_8 jelentése $R_{10}R_{12}N-CO-$ általános képletű csoport vagy egy heterociklusos csoport;

R_9 jelentése $R_{11}R_{13}N-CO-$ általános képletű csoport vagy egy heterociklusos csoport; továbbá

R_4 , R_5 , R_{10} és R_{11} azonos vagy különböző jelentésű, és egymástól függetlenül hidrogénatomot, illetve me-



til- vagy 2-hidroxi-etil-csoportot jelent; és R_6 , R_7 , R_{12} és R_{13} ugyancsak azonos vagy különböző jelentésű lehet, és egymástól függetlenül jelenthet hidrogénatomot, 2,3-dihidroxi-propoxi-, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil-, 2-hidroxi-etil- vagy 2,3-dihidroxi-1-(hidroxi-metil)-propil-csoportot, ez utóbbi mindkét sztereoizomerjét beleértve;

a W összekötő csoport az -X-Y-X- általános képlettel írható le, amely általános képletben

X egy $-N(R_{14})-CO-$ vagy $-CO-N(R_{14})-$ általános képletű csoportot jelent; és

Y jelentése $-CH(R_{14})-A-[CH(R_{14}')]_n-$ általános képletű csoport; ahol R_{14} és R_{14}' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve alkil- vagy hidroxi-alkil-csoport;

A jelentése egyszeres kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(CO-R_{14})-$ általános képletű csoport; és

n értéke egész szám 0-tól 6-ig.

A heterociklusos csoporttal szubsztituált trijód-benzol-származékok egyik körét, ahol a heterociklusos csoport az (A) általános képletnek felel meg, már korábban, a rokon tárgyú - eredeti címe: "New Nonionic Radiographic Contrast Agents" - 710 844 sorszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben leírtuk. Ez a szabadalmi bejelentés az (ii) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyek képletében

- Y jelentése egyszeres kémiai kötést kifejező vegyérték-vonal, oxigén- vagy nitrogénatom, metilén-, etilén- vagy trimetiléncsoport, illetve $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $=\text{N}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}=$ vagy $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}-$ képletű csoport;
- R_1 és R_2 jelentése azonos vagy különböző lehet, és jelenthet hidrogénatomot, 2-hidroxi-etil-, 2,3-dihidroxi-propil-, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil- vagy 2,3-dihidroxi-metil)-propil-csoportot, ez utóbbi mindkét sztereoizomerjét beleértve;
- R_3 és R_4 jelentése szintén azonos vagy különböző lehet, és egymástól függetlenül hidrogénatomot, illetve metil- vagy hidroxi-etil-csoportot jelenthet;
- R_5 jelentése hidrogénatom, illetve alkil-, hidroxi-, hidroxi-metil- vagy 2-hidroxi-etil-csoport;
- R_6 jelentése hidrogénatom, illetve alkil-, hidroxi-, hidroxi-metil- vagy 2-hidroxi-etil-csoport, és megegyezhet R_5 jelentésével vagy különbözhet attól; és
- n értéke 0 vagy 1;

azzal a megszorítással, hogy a heterogyűrű egy nitrogén- és egy oxigénatomja között csak metilén- vagy metincsoporttól különböző csoport állhat összekötő elemként; továbbá, ha Y vegyértékvonalat jelent, akkor m értéke nullától különbözik.

Alkilcsoport alatt itt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, például metil-, etil- vagy propilcsoportot értünk.

A már többször említett, rokon tárgyú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi jelentése értelmében azokat a trijód-

-benzol-származékokat, amelyek képletében az (A) általános képletű csoport 4-helyzetben hidroximetil-csoporttal szubsztituált oxazolidinből származtatható, az [A] reakcióvázlaton látható szintézisutat követve állkíthatjuk elő. Eszerint a kereskedelembe kapható (IA) képletű izoftálsavszármazékokat valamilyen jódozószerezrel, például kálium-jodid-dikloriddal híg sósavas oldatban jódozzuk, aminek eredményeképpen a (II) képletű 5-amino-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarbonsavat kapjuk. Ez utóbbi vegyületet tisztított szulfinil-kloriddal klórozzuk, majd az így kapott (III) képletű dikarbonsavkloridból, a (IV) képletű 1-amino-2,3-propándiollal reagáltatva, előállítjuk a megfelelő (V) képletű izoftálsavamidot. Az (V) képletű vegyületet piridinben ecetsavanhidriddel szelektíven 0-acilezve a (VI) képletű 5-amino-N,N'-bisz-(2,3-diacetoxi-propil)-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamidot kapjuk, majd ezt etil-acetátos oldatban, foszgén toluolos oldatát adva hozzá, 16 órán át 60 °C-on hagyjuk reagálni, amikor is a (VII) képletű izocianát képződik. Az oldószert elpárologtatjuk, és vele együtt eltávolítjuk a foszgén feleslegét, valamint a reakció során keletkezett hidrogén-kloridot, azután ismételtelen etil-acetátot desztillálva a maradékról, megszabadítjuk azt a savnyomoktól is, és a visszamaradó (VII) képletű nyers izocianátot etil-acetátos oldatban, valamilyen katalizátor, például réz(I)-klorid vagy fenil-higany(II)-acetát jelenlétében 2,3-epoxipropanollal reagáltatjuk, aminek eredményeképpen a (VIII) képletű {3,5-bisz[(2,3-diacetoxi-propil)-karbamoil]-2,4,6-



-trijód-fenil}-karbamát keletkezik. A (VIII) képletű karbamát bázisos oldatát 30 percig 75 °C-on tartva intramolekuláris ciklizáció játszódik le, és az így képződött reakciótermék vizes metanolból történt átkristályosítása után egysegesen a (IX) képletű N,N'-bisz(2,3-trijód-1,3-benzoldi-karboxamidot kapjuk.

A (IX) képletű tetraacetátot nátrium-metanoláttal deacetilezzük, majd a terméket hidrogénion-fázisban lévő Dowex-50 ioncserélő gyantával kezelve semlegesítjük és csontszénnel derítjük. Az így kapott (X) képletű N,N'-bisz(2,3-dihidroxipropil)-5-[4-(hidroximetil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamidot kisnyomású, fordított fázisú folyadékkromatográfiás eljárással sómentesítjük, illetve tisztítjuk, miáltal a tiszta (X) képletű végtermékhez jutunk.

Az 5-helyzettől eltérő pozícióban szubsztituált 2-pirrolidinon-származékokat a [B] reakcióvázlat szerint állítjuk elő. Ennek megfelelően úgy járunk el, hogy egy (XI) általános képletű dikarbonsavamidot - amelynek előállítását az [A] reakcióvázlaton már bemutattuk - reagáltatunk a megfelelő ω -halogén-savhalogeniddel, majd az így kapott (XII) általános képletű anilidet egy (XIII) általános képletű 2-pirrolidinon-származékká ciklizáljuk.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében a heterociklusos csoport 2-piperidinonból származtatható - ezek a vegyületek is a már említett rokon tárgyú szabadalmi bejelentésünkben szerepelnek -, úgy állíthatjuk



elő, hogy valamilyen alkalmas oldószerben, például N,N-dimetil-acetamidban egy (XI) általános képletű vegyületet egy megfelelően szubsztituált, (XIV) általános képletű bróm-valeril-bromiddal reagáltatunk. Az így kapott (XV) általános képletű anilidet ezt követően valamilyen bázissal, például kálium-karbonáttal reagáltatva valamilyen alkalmas oldószerben, például N,N-dimetil-acetamidban, a kívánt (XVI) általános képletű 2-piperidinon-származék keletkezik.

Ha a (XVI) általános képletben R_5 vagy R_6 hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoportot jelent, akkor reagáltatás előtt ezeket a csoportokat acetát, illetve valamilyen éter formájában meg kell védenünk, majd a reakciót követően a védőcsoportokat el kell távolítanunk. Mindezt a szokásos, általánosan ismert eljárások valamelyikével végezhetjük. Amennyiben a piperidinyűrű halogénatommal szubsztituált, a vegyületet valamilyen alkalmas oldószerben tetraetil-ammónium-acetáttal, illetve ecetsavban ezüst-acetáttal reagáltatva alakíthatjuk át a megfelelő acetoxiszármazékká. Az acetoxi-származék vizes metanolban nátrium-hidroxiddal, illetve metanolban, nátrium-metilát jelenlétében kivitelezett szolvalízise a megfelelő (XVI) általános képletű vegyületet adja, ahol R_5 és/vagy R_6 jelentése hidroxil- vagy hidroxil-metil-csoport.

Példával illusztrálva a fentieket: a (XVII) általános képletű vegyületekből gyűrűzáródással a megfelelő (XVIII) általános képletű 3-bróm-piperidin-2-on-származékok keletkeznek, amelyeknél a brómatomot előbb acetoxicsoporra cserélve, majd azt tovább alakítva, a fent leírt eljárással a megfelelő



hidroxivegyületet állíthatjuk elő.

A (XVII) általános képletű köztitermékek szintéziséhez szükséges 2,5-dibróm-valeril-bromidot úgy állítjuk elő, hogy δ -valerolaktont vörösfoszfor jelenlétében elemi brómmal reagáltatunk. Ha az így kapott savbromidot, azaz a 2,5-dibróm-valeril-bromidot egy (XI) általános képletű vegyülettel kondenzáljuk, a megfelelő (XVII) általános képletű vegyület keletkezik.

Az (I) általános képletű trijód-benzol-származékok közül azok, amelyek képletében az R_3 szimbólumnak megfelelő heterociklusos csoport (B) általános képletű, új vegyületek. Ezeket az új vegyületeket a (XIX) általános képlettel jellemezhetjük, amely általános képletben

R jelentése hidrogénatom, illetve alkil-, hidroxil-, alkoxil-, hidroxil-alkil- vagy alkoxil-alkil-csoport;

x^1 jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(HCO)-$ képletű vagy $-N(alkil-CO)-$ általános képletű csoport;

p értéke 2-5;

R_1 egy R_4R_6N-CO- általános képletű csoportot; és

R_2 egy R_5R_7N-CO- általános képletű csoportot jelent; vagy

R_2 jelentése $Z-W-$ általános képletű csoport, ahol W egy összekötő csoportot, Z pedig egy (b) általános képletű csoportot jelent, és a (b) általános képletben

R_8 jelentése $R_{10}R_{12}N-CO-$ általános képletű csoport, vagy egy heterociklusos csoport;

R_9 jelentése $R_{11}R_{13}N-CO-$ általános képletű csoport, vagy egy heterociklusos csoport; továbbá



R_4 , R_5 , R_{10} és R_{11} azonos vagy különböző jelentésű, és egymástól függetlenül hidrogénatomot, illetve metil- vagy 2-hidroxi-etil-csoportot jelent; és

R_6 , R_7 , R_{12} és R_{13} ugyancsak azonos vagy különböző jelentésű lehet, és egymástól függetlenül jelenthet 2,3-dihidroxi-propil-, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil-, 2-hidroxi-etil- vagy 2,3-dihidroxi-1-(hidroxi-metil)-propil-csoportot, ez utóbbi mindkét sztereoizomerjét beleértve;

a W összekötő csoport az -X-Y-X- általános képlettel írható le, amely általános képletben

X egy $-N(R_{14})-\text{CO}-$ vagy $-\text{CO}-N(R_{14})-$ általános képletű csoportot jelent; és

Y jelentése $-\text{CH}(R_{14})-\text{A}-[\text{CH}(R_{14}')]_n-$ általános képletű csoport;

ahol

R_{14} és R_{14}' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, illetve alkil- vagy hidroxi-alkil-csoport;

A jelentése egyszeres kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, oxigén- vagy kénatom, illetve $-\text{N}(\text{CO}-R_{14})-$ általános képletű csoport; és

n értéke egész szám 0-tól 6-ig.

A fenti meghatározásokban és az egész leírásban is, alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos alkánokból származtatható csoportot értünk.

Kiemelkedő jelentőségűek azok a (XIX) általános képletű, új vegyületek, amelyek képletében



x^1 jelentése oxigénatom;

p értéke 3;

R jelentése hidroxil-alkil-csoport;

R_4 és R_5 jelentése egyaránt hidrogénatom; valamint

R_6 és R_7 egyaránt hidroxil-alkil-csoportot jelent.

Különösen kiemelkedő jelentőségűek azok az új vegyületek, amelyek képletében a (B) általános képletnek megfelelő heterociklusos csoport [5-(hidroxil-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino-csoport;

R_4 és R_5 jelentése egyaránt hidrogénatom; és

R_6 és R_7 jelentése külön-külön 2,3-dihidroxil-propil- vagy 2-hidroxil-1-(hidroxil-metil)-etil-csoport.

A találmány szerint az új vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy először egy (XI) általános képletű vegyületet valamilyen aprotikus oldószerben, például N,N-dimetil-acetamidban a (XX) képletű 4-pentenoil-kloriddal reagáltatunk, aminek eredményeképpen a megfelelő (XXI) általános képletű penténsavanilid keletkezik. Magától értetődően az R_1 és R_2 szimbólumoknak megfelelő csoportok reakcióképes szubsztituenseit, például a hidroxil- és merkaptocsoportot, valamint az R-NH- általános képletű csoportot a reagáltatás idejére védőcsoporttal kell ellátnunk, majd a reagáltatás végeztével a védett formában kapott végtermék védőcsoportjait ismert eljárásokat alkalmazva el kell távolítanunk.

A (XX) képletű 4-pentenoil-kloridot 4-pentánsavból ismert eljárásokkal [Ascher: "Constitution of Isanci and Isanolic Acids", Ann. 589, 222-238 (1954); Chem. Abs. 50, 1599] állíthatjuk elő.

A kapott (XXI) általános képletű vegyületet ezután alkalmas oldószerben, például kloroformban N-jód-szukcinimiddel jódozzuk, majd a terméket, a megfelelő (XXII) általános képletű jódszármazékot úgynevezett acetoxilezéssel, például ecetsavban ezüst-acetáttal reagáltatva egy (XXIII) általános képletű vegyületté alakítjuk, és ennek nátrium-metiláttal metanolban kivitelezett dezacetilezésével jutunk a kívánt (XIVa) általános képletű végtermékhez.

Egy másik eljárásváltozat szerint a megfelelő (XI) általános képletű vegyületet, előnyösen valamilyen bázis vagy Lewis-sav katalizátor jelenlétében, egy (XXIV) általános képletű vegyülettel - a képletben Y_1 és Y_2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy hidroxicsoport, és L valamilyen kilépő csoportot, például klór- vagy brómatomot jelent - reagáltatjuk, aminek eredményeképpen egy (XIVb) általános képletű vegyületet kapunk. Lewis-sav katalizátorként legelőnyösebb az alumínium-klorid vagy az ón/IV/-klorid.

A (C) általános képletű heterociklusos csoporttal szubsztituált trijód-benzol-származékok ismertek a szakirodalomból, ilyen vegyületeket írnak le például G.B. Hoey és munkatársai a Springer-Verlag (Berlin) kiadónál 1984-ben, Mr.Sovak szerkesztésében megjelent "The Chemistry of X-ray Contrast Media" című monográfiában [1. fejezet, Radiocontrast Agents]. E vegyületek köréből részletesen tárgyalják például az (iii) képletű, MP-10013 kódjelű, iogalamid néven ismert trijód-benzol-származékot.

A (D) általános képletű heterociklusos csoporttal szubszt-

tituált trijód-benzol típusú kontrasztanyagok ugyancsak ismertek, például a 4 0 21 481 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból, amely az (iv) általános képletű vegyületekre - a képletben R és R' jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport, R'' pedig alkil-, illetve poli- vagy monohidroxil-alkil-csoportot jelent - vonatkozik. Legismertebb példaként e körből a metrizamidot említhetjük.

Szintén a szakirodalomból, a 4 066 743 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból (a szabadalmas: Kneller) ismerjük azokat a vegyületeket, amelyek az (E) általános képletű heterociklusos csoportot foglalják magukban. A fenti szabadalmi leírás kiemelten foglalkozik az (v) általános képletű vegyületekkel - a képletben R₁ hidroximetil-csoportot, R₂ pedig hidroximetil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent - és azok előállításával.

A dimer vegyületeket, amelyek képletében az összekötő csoport heterociklusos részt nem tartalmaz, a szakirodalomban leírt eljárásokkal állíthatjuk elő. Jól ismert példaként említhetjük ilyen dimer vegyületekre az iotrolan és az ioxaglicsav (ioxaglic acid) néven ismert kontrasztanyagokat.

Az 1. táblázat gondos áttanulmányozása során arra a megállapításra juthatunk, hogy a jelenleg használatos valamennyi megvizsgált aciklusos, nemionos röntgenkontrasztanyag APTT indexe (APTT = activated partial thromboplastin time, az aktivált parciális tromboplastin-idő angol nevének általánosan elterjedt rövidítése) 0,2 és 0,3 közötti értéket mutat, ez-



zel szemben a metrizamid - egyike a heterociklusos csoporttal szubsztituált, trijód-benzol típusú, nemionos kontrasztanyagoknak (az angol nyelvű szakirodalomból átvett rövidítéssel: NICM = Nonionic Iodinated Contrast Media), amely a mi osztályozásunk szerint abba a körbe tartozik, ahol a heterociklusos csoport a (D) általános képletnek felel meg - APTT indexe 0,8. A találmány szerinti összes új NICM jelölt - ezek valamennyien az (A) és (B) általános képletű heterociklusos csoportok valamelyikével szubsztituált trijód-benzol-származékok - APTT indexe a 0,4-től 2,6-ig terjedő tartományba esik, és legalább két új nemionos kontrasztanyagnál ez az érték magasabb, mint az ionos kontrasztanyagok közül az ioxaglisavé és a diatrizonsavé, amelyek APTT indexe a fenti sorrendben 0,9 és 10. Az új heterociklusos származékok közül mindazok, amelyek hidroximetil-csoportot viselnek helyettesítőként, az alacsonyabb indexű 0,3 és 0,5 közötti tartományba tartoznak, míg a hidroxicsoporthal szubsztituált megfelelőik a közepes értéknek megfelelő sávban találhatók, 0,6 és 0,8 közötti indexet mutatva, és végül a szubsztituálatlan analógoknál találjuk a legmagasabb, 1,0 és 2,6 közötti értékeket.



1. Táblázat

Ismert kontrasztanyagok és az új NICM jelöltek APTT
indexei¹

(Az anyagok szerkezeti képleteit a rajzmelléklet
tartalmazza).

A vegyület neve	Alvadási index (I) ²
0,9 %-os nátrium-klorid-oldat	---
Isovist-240	0,2
Optiray-320	0,3
Ominopaque-350	0,3
Isovue-370	0,3
Ultravist-370	0,3
3HM5-Iomorphol-A	0,4
2HM5-Iopyrol-A	0,4
5HM-Iofurol-A	0,5
3H2-Iopyrol-A	0,6
3H2-Iopyrol-S	0,6
3H2-Iopiperidol-A	0,8
Metrizamid	0,8
Hexabrix-320 ³	0,9
Renografin-76 ³	1,0
2-Iopyrol-A	2,0
2-Iopiperidol-A	2,6



¹Az összes mérést 370 mg I/ml koncentrációnál végeztük, hacsak más adat nem szerepel.

² $I = (T_c - T_s) / (T_r - T_s)$, ahol a T_c a vizsgált anyagra mért alvadási idő; T_s a 0,9 %-os nátrium-klorid-oldatra mért alvadási idő; és R_r a Renografin-76 néven ismert kontrasztanyagra mért alvadási idő.

³Ionos kontrasztanyag

A találmány szerinti vegyületek és az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények a legtöbb olyan felhasználási területen alkalmazhatók, ahol vízzoldható sugár-átnemeresztő anyagokra van szükség, így például az erek (vazográfia), a húgyutak (urografía) és az ízületek (artográfia) kontrasztanyagos röntgenvizsgálatához, valamint az agy- és gerincvelői folyadékot tartalmazó testüregek láthatóvá tételéhez. Készítmény formájában, különböző adalékanyagokkal megnövelve a vegyületek vizes oldatának viszkozitását, előnyösen alkalmazhatjuk azokat a hörgők (bronchográfia), valamint a méh és a petevezeték (histeroszalpingográfia) kontrasztanyagos röntgenvizsgálatához is.

A röntgensugarak részére átlátszatlan (XIX) általános képletű vegyületek különösen jól hasznosíthatók olyan vizes készítmények alapanyagaiként, amelyek a szív- és érrendszer, kiváltképpen az agyi erek láthatóvá tételére szolgálnak a radiográfiás vizsgálatok során. Ezen túlmenően, nemionos tulajdonságuk alkalmassá teszi ezeket a vegyületeket a likvort tartalmazó testüregek láthatóvá tételére, vagyis használatukkal elvégezhetjük az ideggyökök (radikulográfia), az agykamra



(ventrikulográfia) és a gerincvelő (mielográfia) röntgenvizsgálatát.

A fenti célokra hasznosítható vizes készítmények tartalmazhatnak egyetlen, illetve több, a találmány szerinti eljárással előállított vagy ismert, itt a leírásban tárgyalt, heterociklust magában foglaló vegyületet, feltéve, hogy azok önmagukban, külön-külön megfelelően tiszták.

A röntgenkontrasztanyag készítmények a találmány szerint olyan vizes oldatok, amelyek 100 ml-enként 15 g-ot vagy azt meghaladó mennyiséget - ez hozzávetőlegesen 50 és 500 mg közötti jóddal egyenértékű milliliterenként - tartalmaznak valamely a fentiekben tárgyalt vegyületből. A töményebb oldatok általában előnyösebbek, alkalmazásuk az általánosan elterjedt gyakorlatnak megfelelően, a vizsgálandó testüregtől függően történhet. Az erek vizsgálata során az oldatot injekció vagy infúzió útján juttatjuk a véráramba, míg urográfias vizsgálat alkalmával intravénás injekcióhoz folyamodhatunk. Mielográfia és radikulográfia céljára az oldatot az ágyéki vagy nyakszirti részen megejtett szűrccsapolás után adjuk a likvorhoz. Mielográfiához általában 5-15 ml, radiokulográfiához 3-5 ml, és ventrikulográfiához 1-2 ml oldat szükséges.

Az itt leírt kontrasztanyagokból készült oldatok vagy szuszpenziók azonfelül enterálisan is alkalmazhatók. Szuszpenzió vagy oldat készítéséhez rendszerint 1-100 mmol kontrasztanyagot használunk 1-2 liter fiziológiásan elviselhető folyékony vivőanyagra számítva.

A találmány szerinti eljárással előállított, új ve-



gyületeket tartalmazó röntgenkontrasztanyag készítmények rendkívül egyszerűen elkészíthetők, mivel semmiféle sóképző vagy szolubilizáló összetevőre nincs szükség. Mindössze annyi a dolgunk, hogy a példákban megadott módon előállított vegyületek valamelyikét steril körülmények között a kívánt koncentrációhoz szükséges mennyiségben feloldjuk kétszer desztillált vízben, és az így kapott oldat máris alkalmas arra, hogy fiolákba töltsük és sterilizáljuk. A vegyületek a sterilizálás hőmérsékletén a gyakorlatban szokásos időtartam alatt (120 °C-on 30 perc vagy 100 °C-on 60 perc) nem szenvednek bomlást.

Az itt ismertetett új, heterociklusos szerkezeti elemet magukban foglaló, nemionos kontrasztanyagok az eddig ismeretekhez képest meglepően előnyös tulajdonságúak. Stabilitási jellemzőiket tekintve kiválóak, ezért szükségtelen, hogy a belőlük készült készítmények sterilizálásakor az autoklávozáshoz szerves pufferanyagokat használjunk, vagy az oldatot szén-dioxiddal telítsük.

A leírásban tárgyalt, új heterociklusos szerkezeti elemet tartalmazó, nemionos kontrasztanyagok azonkívül más előnyös tulajdonságaik révén is, például jó elviselhetőségük, vízzoldhatóságuk, stabilitásuk, ozmalalitásuk, viszkozitásuk és egyéb, az angiográfiás és urográfiás felhasználás szempontjából fontos faktorok alapján kiválóan bizonyultak.

A (XIX) általános képletű, új, heterociklusos szerkezeti elemet tartalmazó, nemionos kontrasztanyagokról és a többi, az (A), (B), (C), (D) és (E) heterociklusos csoportok vala-

melyikével szubsztituált trijód-benzol-származékokról elmondhatjuk, hogy antikoaguláns jellemzőiket tekintve legalább azonos értékűek, de inkább jobbak, mint az ismert nem-ionos kontrasztanyagok, így például az iopamidol, iohexol vagy ioversol, sőt, az új vegyületek némelyikét az ionos kontrasztanyagok, például a diatrizonsav vagy ioxaglilsav antikoaguláns hatását elérő vagy meghaladó tulajdonságúnak találtuk. A találmány szerinti gyógyászati készítmények és új kontrasztanyagok, valamint ezek alkalmazásának módja lehetővé teszi, hogy a vérrögzépződés veszélyét minden olyan esetben csökkentsük, amikor az valós problémát jelenthetett az eddigiek során.

Az alábbiakban a találmányt példákkal szemléltetjük, az itt közölt részletek azonban semmilyen módon nem lehetnek korlátozó érvényűek.

1. példa

N,N'-Bisz(2,3-dihidroxipropil)-5-[[5-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

A) N,N'-Bisz(2,3-diacetoxipropil)-2,4,6-trijód-5-[(4-pentenoil)-amino]-1,3-benzoldikarboxamid

21,8 g (25 mmol) 5-amino-N,N'-bisz(2,3-diacetoxipropil)-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid 150 ml N,N-dimetil-acetamiddal készült oldatához szobahőmérsékleten, keverés közben hozzáadunk 7,44 g (62 mmol) 4-pentenoil-kloridot, majd a reakcióelegyet 16 óra hosszáig keveredni hagyjuk. Ezután az N,N-dimetil-acetamidot vákuumban elpárologtatjuk, a ma-

radékot feloldjuk 250 ml etil-acetátban, és mossuk 100 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint kétszer 100 ml vízzel. A szerves fázist megszárítjuk és bepároljuk, aminek eredményeképpen piszkosfehér szilárd anyag formájában kapjuk a nyersterméket, amelyet további tisztítás céljából 250 ml etil-acetát és 50 ml hexán elegyből átkristályosítunk. Az így kapott 21,3 g, 225-227 °C-on olvadó anyag a címben megnevezett vegyület.

A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke:

0,50 (etil-acetát); tömegspektruma: m/z 956 ($M+H$)⁺,
830, 653.

B) N,N'-Bisz(2,3-diacetoxi-propil)-2,4-trijód-5-[[5-(jód-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-1,3-benzoldikarboxamid

14,3 g (15 mmol) fenti, az A) pontban leírtakszerint előállított vegyületet feloldunk 300 ml kloroformban, hozzáadunk 4,48 g (20 mmol) N-jód-szukcinimidet, majd az elegyet felmelegítjük 50 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszáig, miközben a reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiás és fordított fázisú nagynyomású-folyadékkromatográfiás vizsgálattal követjük. Miután meggyőződünk róla, hogy az egyórányi reakcióidő lejártával a reakció végbe ment, a kloroformot elpárologtatjuk, a párlási maradékot feloldjuk 300 ml etil-acetátban és egymást követően mossuk 100 ml vízzel, kétszer 50 ml 25 %-os nátrium-tioszulfát-oldattal, majd további kétszer 50 ml vízzel. A szerves fázist megszá-

rítjuk és bepároljuk, aminek eredményeképpen 16,6 g halvány-sárga, üvegszerű szilárd anyag marad vissza. A nyerstermék további tisztítását kromatográfiás eljárással egy 45 cm hosszú, 200 g szilikagéllel töltött oszlopon végezzük, etil-acetátot használva eluensként, 50 ml térfogatú frakciókat szedünk, és a tiszta anyagot tartalmazó frakciókat egyesítve bepároljuk. Az így kapott üvegszerű szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, amelynek a tömege 13,0 g. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_F -értéke: 0,47 (etil-acetát); tömegspektruma: m/z 1082 ($M+H$)⁺, 907, 781.

C) 5-[[5-(Acetoxi-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-
-N,N'-bisz(2,3-diacetoxi-propil)-2,4,6-trijód-1,3-benzol-
dikarboxamid

16,32 g (15 mmol) fenti, B) pont szerinti vegyület 165 ml tömény vízmentes ecetsavval készült oldatához 10,01 g (60 mmol) ezüst-acetátot adunk, majd a reakcióelegyet 80 °C-on keverjük 16 órán át. A nem oldódó anyagot kiszűrjük, majd az ecetsavat vákuumban, 60 °C-on elpárologtatjuk, és a párlási maradékot feloldjuk 200 ml etil-acetátban. Az így kapott oldatot egymás után 100 ml vízzel, 200 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét 100 ml vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó vörös, szilárd nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát elegyével eluálva az oszlopot. Az eluálást koncentrációgrádiens mellett végezzük, melynek során a hexán arányát 25 %-ról 10 %-ra csökkentjük. Az így kapott 13,2 g halvány-

rózsaszín, üvegszerű szilárd anyag a címben megnevezett vegyület. A termék vékonyréteg-kromatográfiás R_f -értéke:

0,35 (etil-acetát): tömegspektruma: m/z 1014 $(M+H)^+$, 888, 839, 713.

D) N,N'-Bisz(2,3-dihidroxi-propil)-5-[[5-(hidroxi-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

22,3 g (22 mmol) fenti, a C) pontban leírtak szerint kapott vegyületet feloldunk 150 ml metanolban, hozzáadjuk 23 mmól nátrium-metilát 16 ml metanollal készült oldatát, majd az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 3 óra hosszáig. A reakcióidő lejártával az oldat pH-ját hidrogénion-fázisban lévő Dowex-50 ioncserélő gyantával 6-ra állítjuk, majd a gyan-
tát kiszűrjük, és a metanolt vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot feloldjuk 150 ml vízben, majd egymást követően háromszor 1 g csontszénnel megderítjük az oldatot, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. Az így kapott nyerstermék bézsszínű, üvegszerű szilárd anyag, amelynek a tömege: 17,50 g, és amely nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis alapján 97 %-os tisztaságú. A nyerstermék további tisztítását nemionos CHP-20 gyantán fordított fázisú oszlopkromatográfiával végezzük, az eluens vizes etanol. A kívánt terméket így módon szintelen, üvegszerű szilárd anyagként kapjuk, a tömege: 15,95 g. Ebből az anyagból 1,00 g-ot 30 ml forró butanolból átkristályosítva szintelen tűk formájában 970 mg, a címben megnevezett vegyületet kapunk. A termék vékonyréteg-kromatog-

ráfiás R^f -értéke: 0,3 (etil-acetát:metanol = 7:3); tömegspektruma: m/z 804 $(M+H)^+$, 713, 587. Elemèanalízis alapján a termék 0,85 mól kötött vizet tartalmaz.

2. példa

N,N'-Bisz[2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil]-5-[[5-hidroxi-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

) N,N'-Bisz[2-acetoxi-1-(acetoxi-metil)-etil]-2,4,6-trijód-5-[(4-pentenoil)-amino]-1,3-benzoldikarboxamid

47,75 g (50 mmol) 5-amino-N,N'-bisz[2-acetoxi-1-(acetoxi-metil)-etil]-2,4,6-trijódé-1,3-benzoldikarboxamid 400 ml N,N-dimetil-acetamiddal készült oldatához keverés közben hozzáadunk 11,9 g (100 mmol) 4-pentenoil-kloridot, majd az elegyet szobahőmérsékleten keverjük 16 óra hosszáig. Ezután az N,N-dimetil-acetamidot vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot feloldjuk 600 ml etil-acetátban és mossuk egymás után 150 ml 10 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, kétszer 100 ml vízzel, valamint 150 ml nátrium-klorid-oldattal. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk, majd a piszkosfehér szilárd anyagként visszamaradó nyersterméket további tisztítás céljából 250 ml aceton és 75 ml hexán elegyből átkristályosítjuk. Az így kapott 42,5 g, 162-164 °C olvadáspontú termék a címben megnevezett vegyület, amelynek a vékonyréteg-kromatográfiás R^f -értéke: 0,55 (etil-acetát); a tömegspektruma: m/z 956 $(M+H)^+$, 830, 653.



B) N,N'-Bisz[2-acetoxi-1-(acetoxi-metil)-etil]-2,4,6-tri-jód-5-[[5-(jód-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-1,3-benzoldikarboxamid

9,55 g (10 mmol) fenti, az A) pontban leírtak szerint előállított vegyületet feloldunk 200 ml kloroformban, hozzáadunk 4,48 g (20 mmol) N-jód-szukcinimidet, majd felmelegítjük a reakcióelegyet 50 °C-ra és ezen a hőmérsékleten tartjuk 1 óra hosszat. Közben a reakció előrehaladását mind vékonyréteg-kromatográfiás, mind fordított fázisú nagynyomású-folyadék-kromatográfiás analízissel követjük, amiből megállapítható, hogy az óra végére a reakció végbement. Ekkor a kloroformot ledesztilláljuk, a maradékot feloldjuk 200 ml etil-acetátban, majd az így kapott oldatot egymást követően 100 ml vízzel, kétszer 50 ml 25 %-os vizes nátrium-tioszulfát-oldattal, valamint további kétszer 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist szárítjuk, és az oldószert elpárologtatjuk, majd a visszamaradó 10,2 g halványsárga, üvegszerű szilárd anyagot 200 g szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 7:3 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 8,5 g üvegszerű szilárd termék a címben megnevezett vegyület, amely 145-150 °C-on bomlás közben olvad, de már 126-130 °C-on gyöngyözni kezd.

C) 5-[[5-(Acetoxi-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-N,N'-bisz[2-acetoxi-1-(acetoxi-metil)-etil]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

7,5 g (6,93 mmol) fenti, B) pont szerinti vegyület 100



ml vízmentes, tömény ecetsavval készült oldatához 3,34 g (20 mmol) ezüst-acetátot adunk, majd az elegyet 80 °C-on keverjük 16 óra hosszáig. A nem oldódó anyagot kiszűrjük, az ecetsavat vákuumban, 60 °C-on elpárologtatjuk, majd a maradékot feloldjuk 250 ml etil-acetátban és mossuk egymás után 100 ml vízzel, 100 ml vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, valamint ismét 100 ml vízzel. Az etil-acetátos oldatot szárítjuk és bepároljuk, majd a visszamaradó szilárd, vörös nyersterméket egy 250 cm hosszú, 200 g szilikagéllel töltött oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk. Az eluálást koncentrációgrádiens mellett hexán és etil-acetát elegyével végezzük, 25 %-ról 10 %-ra csökkentve a hexán arányát oldószerelegyben. Az így kapott 5,5 g rózsaszínű, üvegszerű szilárd anyag a címben megnevezett vegyület, amelynek az olvadáspontja: 172-175 °C.

D) N,N'-Bisz[2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil]-5-[[5-(hidroxi-metil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

2,7 g (2,66 mmol) fenti, C) pont szerinti vegyületet feloldunk 50 ml metanolban, hozzáadjuk 2,6 mmól nátrium-metilát 6 ml metanollal készült oldatát, majd szobahőmérsékleten keverjük az elegyet 3 óra hosszat. A reakcióidő leteltével az oldat pH-ját hidrogénion-fázisban lévő Dowex-50 ioncserélő gyantával 6-os értékre állítjuk, majd a gyantát kiszűrjük, és a metanolt vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot feloldjuk 150 ml vízben, az oldatot háromszor egymás után megderítjük 0,3 g csontszénnel, majd szűrjük és bepároljuk, aminek ered-

ményeképpen 2,1 g bézsszínű, üvegszerű szilárd anyagot kapunk. A nyersterméket ezután nemionos CHP-20 gyantán fordított fázisú kromatográfiával tisztítjuk, vizes etanollal eluálva az oszlopot. Az így kapott tiszta, címszerinti vegyület 208-210 °C-on lágyul, 258-262 °C-on gyöngyözni kezd, és 285-289 °C-on bomlás közben olvad; a tömege: 1,85 g. Elemanalízis alapján a termék 0,6 mól kötött vizet tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a nemionos röntgenkontrasztanyagokkal végzett diagnosztikai vizsgálatok során a vérrögképződés kockázatának csökkentésére, azzal j e l l e m e z v e , hogy az ilyen vizsgálatnak alávetett páciensnek valamely nemionos, heterociklusos csoportot magában foglaló trijód-benzol-származék olyan mennyiségét adjuk, amely a képi megjelenítést lehetővé teszi.

2. Az 1.igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kontrasztanyagként alkalmazott trijód-benzol-származék képletében 4-6 hidroxicsoport található.

3. Az 1.igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kontrasztanyagként alkalmazott trijód-benzol-származék képletében a hidroxicsoportok száma öt.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kontrasztanyagként alkalmazott trijód-benzol-származék képletében a hidroxicsoportok több mint fele a heterociklusos csoporttól távolabb eső molekulárszben helyezkedik el.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kontrasztanyagként alkalmazott, heterociklusos csoportot magában foglaló trijód-benzol-származék fő szerkezeti eleme a (c) általános képletű trijód-benzol váz — beleértve annak dimer formáit is —, ahol a heterociklusos csoport az (A), (B), (C), (D) vagy (E) általános képletű csoportok valamelyike, és amely általános képletekben R és R' egymástól



függetlenül hidrogénatomot, valamint alkil-, hidroxil-, alkoxil-, hidroxil-alkil- és alkoxil-alkil-csoportot jelenthet;
 x^1 jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(HCO)-$ képletű vagy $-N(alkil-CO)-$ általános képletű csoport;
 x^2 jelentése vagy azonos az x^1 jelentéseként megadottak valamelyikével, vagy metilén-csoport;
 m értéke 1-4, illetve 0,4, ha x^2 metilén-csoportot jelent;
 n értéke 0,3;
 p értéke 2-5;
 q és r értéke egymástól függetlenül 1 vagy 2; és
 s értéke 2-5.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a trijód-benzol-származék (I) általános képletű, amely általános képletben

R_1 egy R_4R_6N-CO- , R_2 egy R_5R_7N-CO- általános képletű csoportot és
 R_3 egy heterociklusos csoportot jelent; vagy
 R_2 jelentése $Z-W-$ általános képletű csoport, ahol W egy összekötő csoportot, Z pedig egy (b) általános képletű csoportot jelent, és a (b) általános képletben
 R_8 jelentése $R_{10}R_{12}N-CO-$ általános képletű csoport vagy egy heterociklusos csoport;
 R_9 jelentése $R_{11}R_{13}N-CO-$ általános képletű csoport vagy egy heterociklusos csoport; továbbá
 R_4 , R_5 , R_{10} és R_{11} azonos vagy különböző jelentésű, és hidrogénatomot, illetve metil- vagy 2-hidroxil-etil-csoportot jelent; és

R_6 , R_7 , R_{12} és R_{13} ugyancsak azonos vagy különböző jelentésű lehet, és jelenthet hidrogénatomot, 2,3-dihidroxipropil-, 2-hidroxil-(hidroximetil)-etil-, 2-hidroxietil- vagy 2,3-dihidroxil-(hidroximetil)-propil-csoportot, ez utóbbi mindkét sztereoizomerjét beleértve;

a W összekötő csoport az -X-Y-X- általános képlettel írható le, amely általános képletben

X egy $-N(R_{14})-CO-$ vagy $-CO-N(R_{14})-$ általános képletű csoportot jelent; és

Y jelentése $-CH(R_{14})-A-[CH(R_{14}')]_n-$ általános képletű csoport, ahol R_{14} és R_{14}' jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy hidroxialkil-csoport;

A jelentése egyszeres kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(CO-R_{14})-$ általános képletű csoport; és

n értéke egész szám 0-tól 6-ig.

7. A 6. és 4. igénypontok szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóbanforgó heterociklusos csoport 0-2 hidroxicsoporttal szubsztituált, és az R_1 , valamint R_2 szimbólumoknak megfelelő csoportok helyettesítőként összesen 3 vagy 4 hidroxicsoporthat viselnek.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a nemionos, trijód-benzol típusú, heterociklusos csoportot magában foglaló kontrasztanyag a 3HM5-Iomophol-A, 2HM5-Iopyrol-A, 5HM-Iofurol-A, 3H2-Iopyrol-A, 3H2-Iopyrol-S, 3H2-Iopiperidol-A, 2-Iopyrol-A és 2-Iopiperidol-A néven ismert vegyületek valamelyike.



9. Gyógyászati készítmény a vérrögképződés kockázatának csökkentésére a kontrasztanyagok diagnosztikai vizsgálatok során, azzal jellemezve, hogy fő összetevői egy nemionos, heterociklusos szerkezeti elemet magában foglaló trijód-benzol-származék, amely antikoaguláns tulajdonságú, és valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyag.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a heterociklusos csoportot magában foglaló trijód-benzol típusú kontrasztanyag meghatározó szerkezeti eleme a (c) általános képletű csoport — beleértve annak dimer formáit is —, ahol a heterociklusos csoport az (A), (B), (C), (D) vagy (E) általános képletű csoportok valamelyike, és amely általános képletekben R és R' egymástól függetlenül hidrogénatomot, valamint alkil-, hidroxil-, alkoxil-, hidroxil-alkil- és alkoxil-alkil-csoportot jelenthet;

x^1 jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(CHO)-$ képletű vagy $-N(alkil-CO)-$ általános képletű csoport

x^2 jelentése vagy azonos az x^1 jelentéseként megadottak valamelyikével, vagy metilén-csoport;

m értéke 1-4, illetve 0-4, ha x^2 metilén-csoportot jelent;

n értéke 0-3;

p értéke 2-5;

q és r értéke egymástól függetlenül 1 vagy 2; és

s értéke 2-5.

11. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a trijód-benzol-származék (1) általános képletű, amely általános képletben

- R_1 egy R_4R_6N-CO- , R_2 egy R_5R_7N-CO- általános képletű csoportot, és
- R_3 egy heterociklusos csoportot jelent; vagy
- R_2 jelentése $Z-W-$ általános képletű csoport, ahol W egy összekötő csoportot, Z pedig egy (b) általános képletű csoportot jelent, és a (b) általános képletben
- R_8 jelentése $R_{10}R_{12}N-CO-$ általános képletű csoport vagy egy heterociklusos csoport;
- R_9 jelentése $R_{11}R_{13}N-CO-$ általános képletű csoport vagy egy heterociklusos csoport; továbbá
- R_4 , R_5 , R_{10} és R_{11} azonos vagy különböző jelentésű, és hidrogénatomot, illetve metil- vagy 2-hidroxi-etil-csoportot jelent; és
- R_6 , R_7 , R_{12} és R_{13} ugyancsak azonos vagy különböző jelentésű lehet, és jelenthet hidrogénatomot, 2,3-dihidroxi-propil-, 2-hidroxi-etil-, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil- vagy 2,3-dihidroxi-1-(hidroxi-metil)-propil-csoportot, ez utóbbi mindkét sztereoizomerjét beleértve;
- a W összekötő csoport az $-X-Y-X-$ általános képlettel írható le, amely általános képletben
- X egy $-N(R_{14})-CO-$ vagy $-CO-N(R_{14})-$ általános képletű csoportot jelent; és
- Y jelentése $-CH(R_{14})-A-[CH(R_{14}')]_n-$ általános képletű csoport, ahol R_{14} és R_{14}' jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy hidroxi-alkil-csoport;
- A jelentése egyszeres kémiai kötést kifejező



vegyértékvonal, oxigén- vagy kénatom, illetve
-N(CO-R₁₄)- általános képletű csoport; és
n értéke egész szám 0-tól 6-ig.

12. A 9. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, az-
zal jellemezve, hogy a szóban forgó heterociklusos csoport 0-2
hidroxicsoporthal szubsztituált, és az R₁, valamint R₂ szim-
bolumnak megfelelő csoportok helyettségként összesen 3 vagy 4
hidroxicsoporthat viselnek.

13. A (XIX) általános képletű vegyületek, amelyek kép-
letében

R jelentése hidrogénatom, illetve alkil-, hidroxil-, al-
koxil-, hidroxil-alkil- vagy alkoxil-alkil-csoport;

X¹ jelentése oxigén- vagy kénatom, illetve -N(HCO)- képle-
tű vagy -N(alkil-CO)- általános képletű csoport;

p értéke 2-5;

R₁ jelentése egy R₄R₆N-CO- általános képletű csoport; és

R₂ egy R₅R₇N-CO- általános képletű csoportot jelent; vagy

R₂ jelentése Z-W- általános képletű csoport, ahol W egy
összekötő csoportot, Z pedig egy (b) általános képletű
csoportot jelent, és a (b) általános képletben

R₈ jelentése R₁₀R₁₂-N-CO- általános képletű csoport
vagy egy heterociklusos csoport;

R₉ jelentése R₁₁R₁₃N-CO- általános csoport vagy egy
heterociklusos csoport; továbbá

R₄, R₅, R₁₀ és R₁₁ azonos vagy különböző jelentésű,
és egymástól függetlenül hidrogénatomot, illetve
metil- vagy 2-hidroxil-etil-csoportot jelent; és



R_6 , R_7 , R_{12} , és R_{13} ugyancsak azonos vagy különböző jelentésű lehet, és egymástól függetlenül jelenthet 2,3-dihidroxipropil-, 2-hidroxil-(hidroximetil)-etil-, 2-hidroxietil- vagy 2,3-dihidroxil-(hidroximetil)propilcsoportot, ez utóbbi mindkét sztereoizomerjét beleértve;

a W összekötő csoport az -X-Y-X- általános képlettel írható le, amely általános képletben

X egy $-N(R_{14})-CO-$ vagy $-CO-N(R_{14})-$ általános képletű csoportot jelent; és

Y jelentése $-CH(R_{14})-A-[CH(R_{14}')]_n-$ általános képletű csoport; ahol

R_{14} és R_{14}' jelentése hidrogénatom, illetve alkil- vagy hidroxialkilcsoport;

A jelentése egyszeres kémiai kötést kifejező vegyértékvonal, oxigén- vagy kénatom, illetve $-N(CO-R_{14})-$ általános képletű csoport; és

n értéke egész szám 0-tól 6-ig.

14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében

x^1 jelentése oxigénatom;

p értéke 3;

R jelentése hidroxialkilcsoport;

R_4 és R_5 jelentése egyaránt hidrogénatom; valamint

R_6 és R_7 jelentése egyaránt hidroxialkilcsoport.

15. A 13. igénypont szerinti (XIX) általános képletű vegyület, amelynek képletében a (B) általános képletnek meg-



felelő heterociklusos csoport [5-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuranilidén]-amino-csoport;

R_4 és R_5 jelentése egyaránt hidrogénatom; továbbá

R_6 és R_7 jelentése 2,3-dihidroxipropil-csoport.

16. A 15.igénypont szerinti (XIX) általános képletű vegyület, amelynek képletében R_6 és R_7 jelentése egyaránt 2-hidroxietil-1-(hidroximetil)-etil-csoport.

17. A 13. igénypont szerinti vegyületek közül név szerint az N,N'-bisz(2,3-dihidroxipropil)-5-{{5-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuranilidén}-amino}-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid.

18. A 13.igénypont szerinti vegyületek közül név szerint az N,N'-bisz[2-hidroxietil-1-(hidroximetil)-etil]-5-{{5-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuranilidén}-amino}-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid.

A meghatalmazott

+13 kg wt
fz

Bellósy László
szabványügyi ügyvivő,
az S.B.C. & Co. Budapesti Kereskedelmi
Szövetkezet tagja
H-1061 Budapest, Budavári körút 10.
Telefon: 153-0213, 153-3664

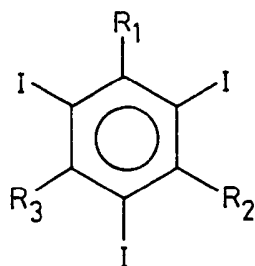
17 86/92

56.178 / BE

13 / 1

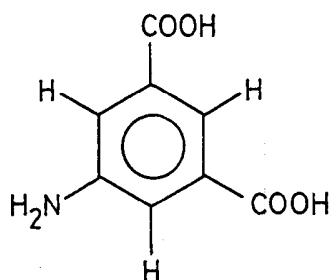
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

61536

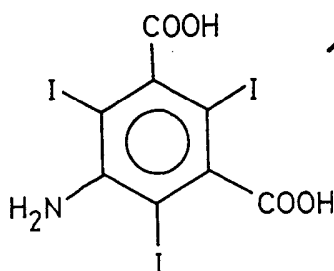


(I)

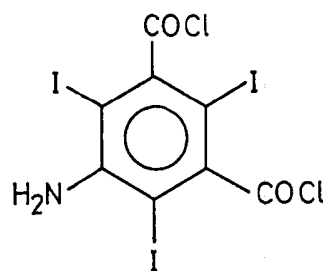
[A₁]



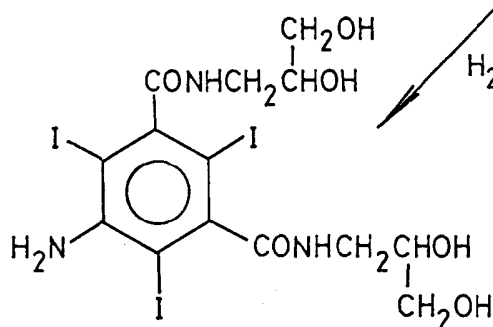
(IA)



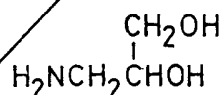
(II)



(III)



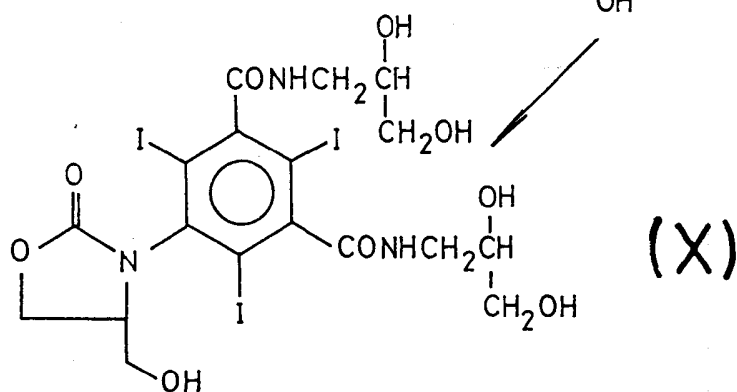
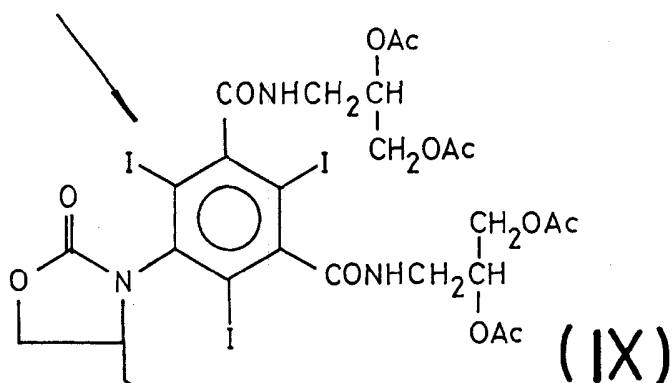
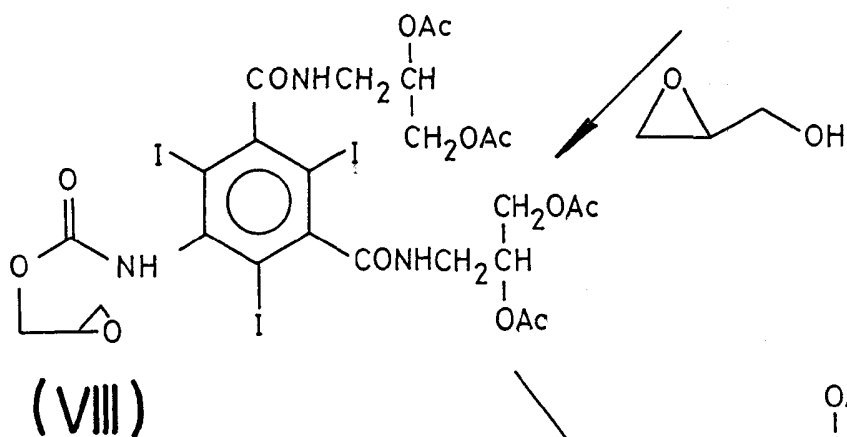
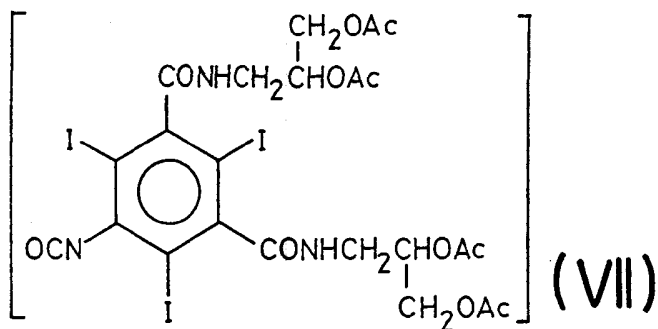
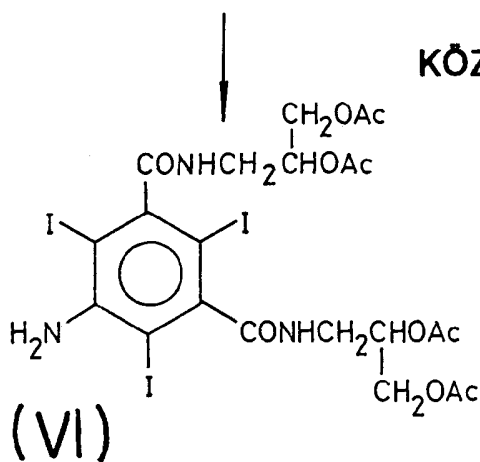
(V)



(IV)

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1061 Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 153-3733, Fax: 153-3664

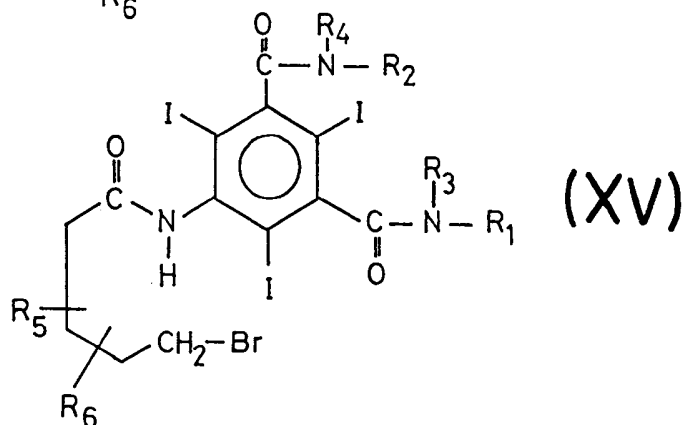
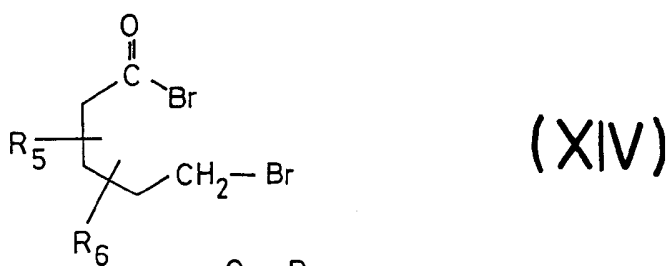
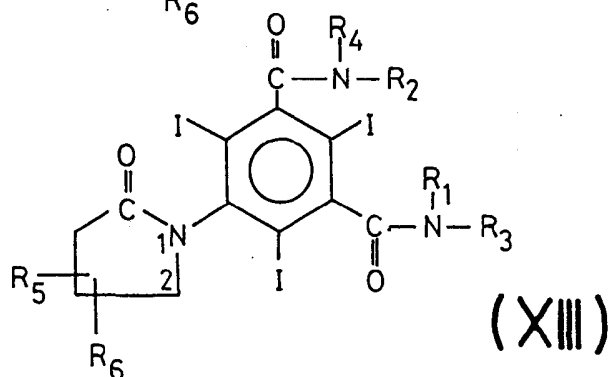
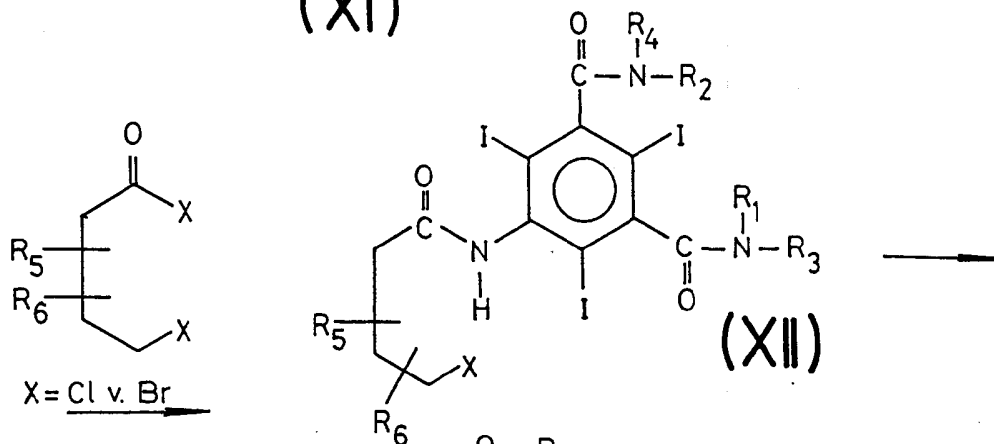
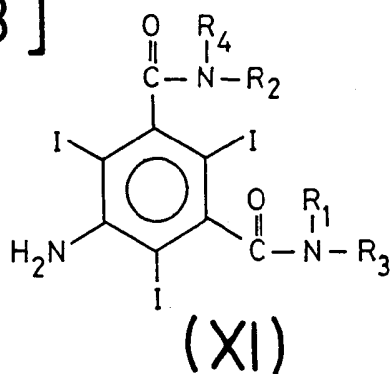
[A₂]



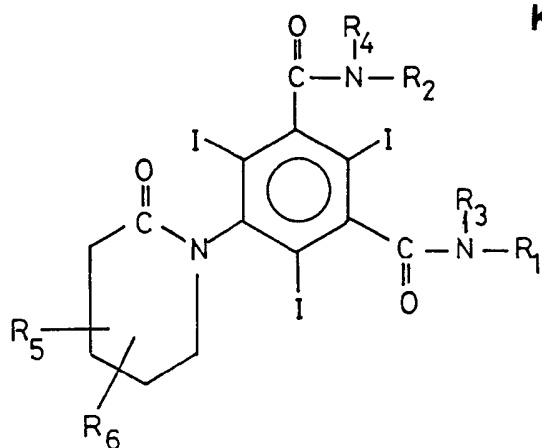
[B]

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

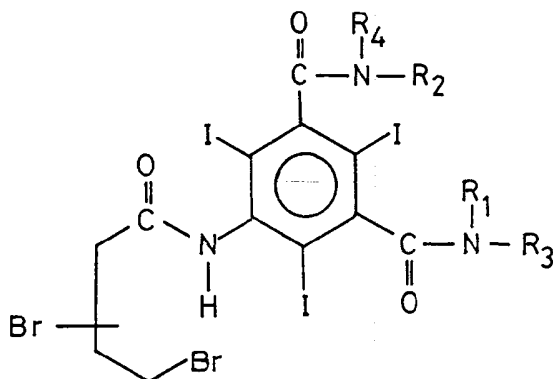
13 / 3



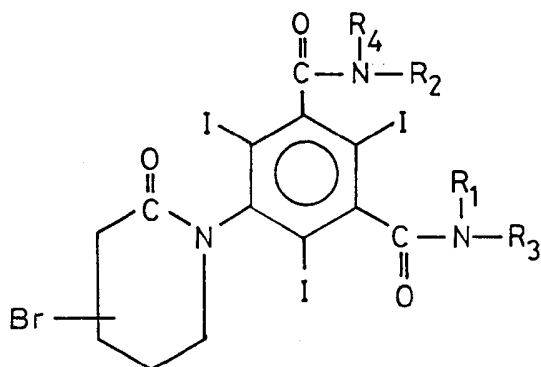
761536



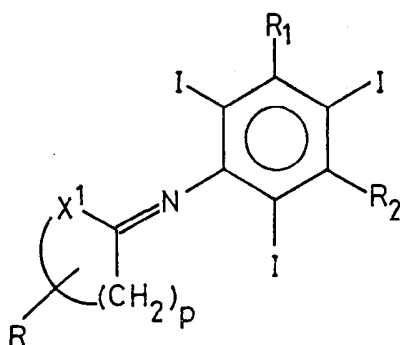
(XVI)



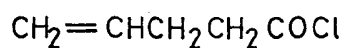
(XVII)



(XVIII)

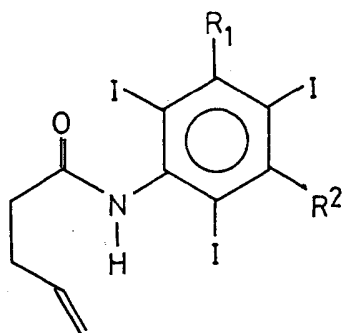


(XIX) ✓

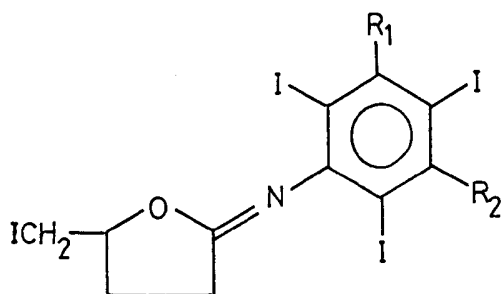


(XX)

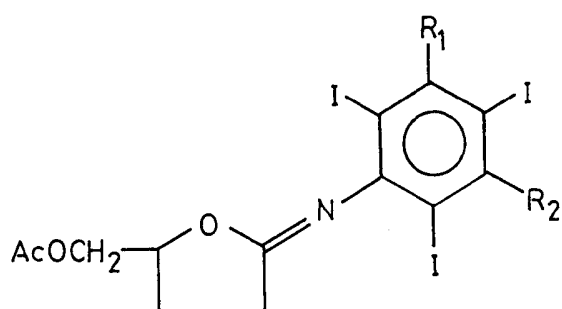
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



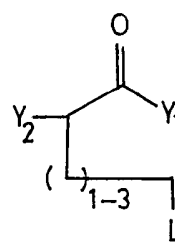
(XXI)



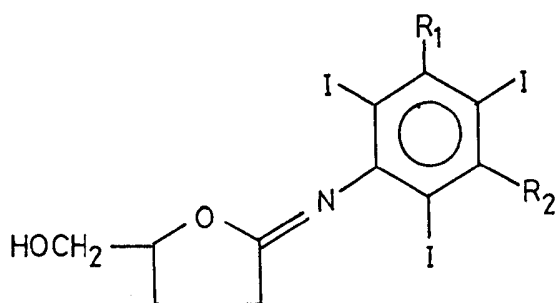
(XXII)



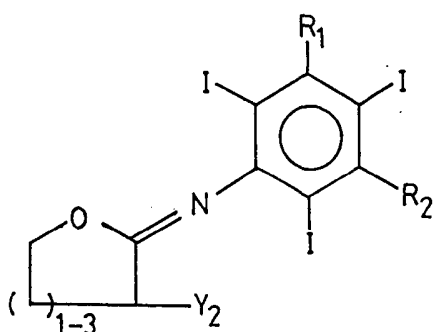
(XXIII)



(XXIV)



(XXIV a)

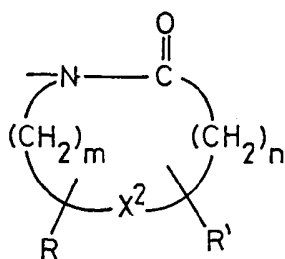


(XXIV b)

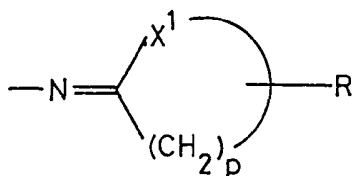


ÖSSZÉTELEI PÉLDÁNY

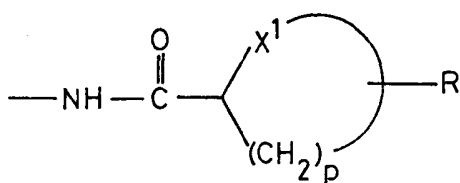
13 / 6



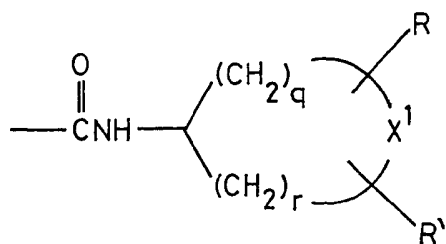
(A)



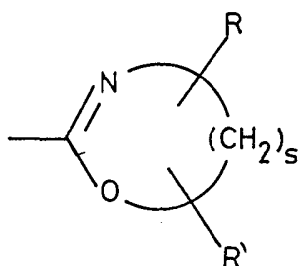
(B)



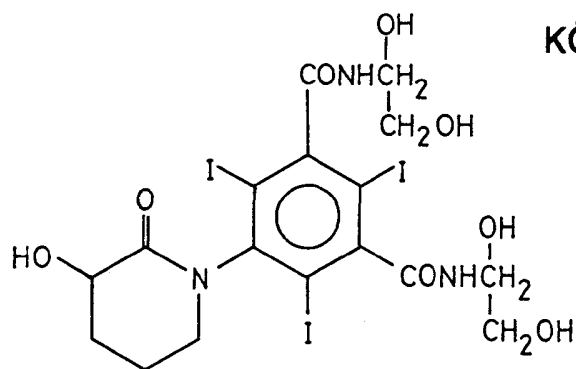
(C)



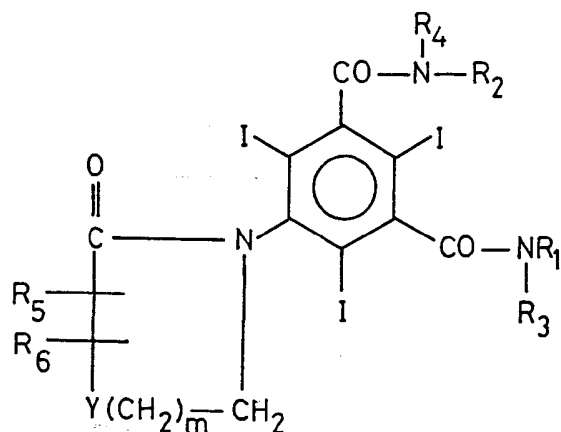
(D)



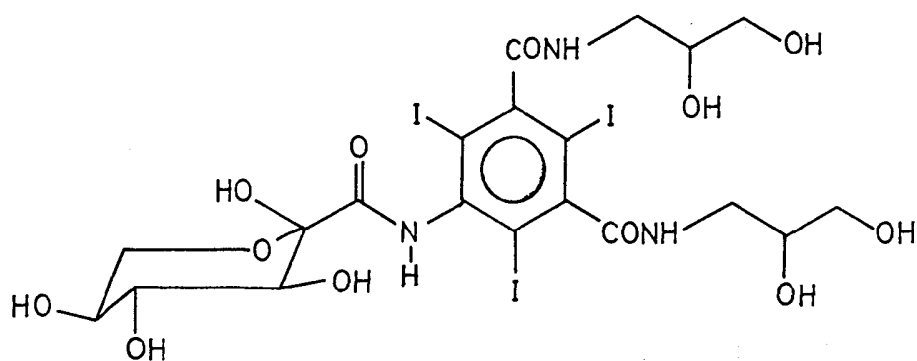
(E)



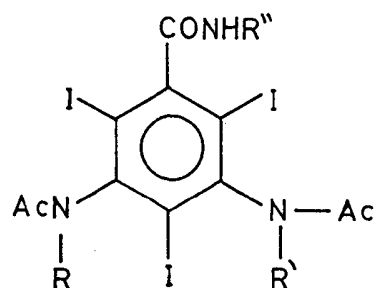
(i)



(ii)

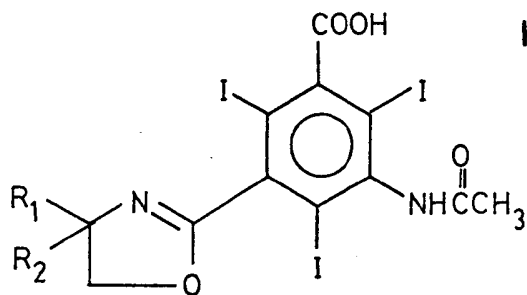


(iii)

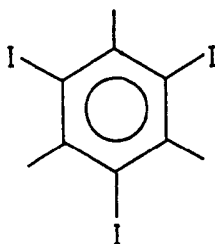


(iv)

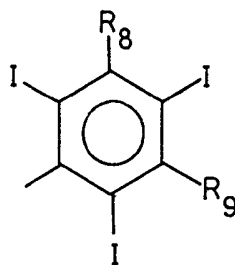
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



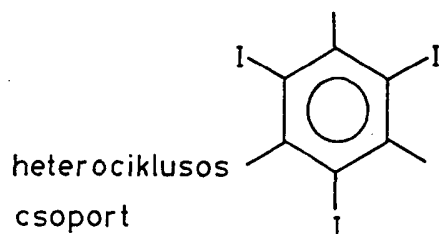
(v)



(a)



(b)

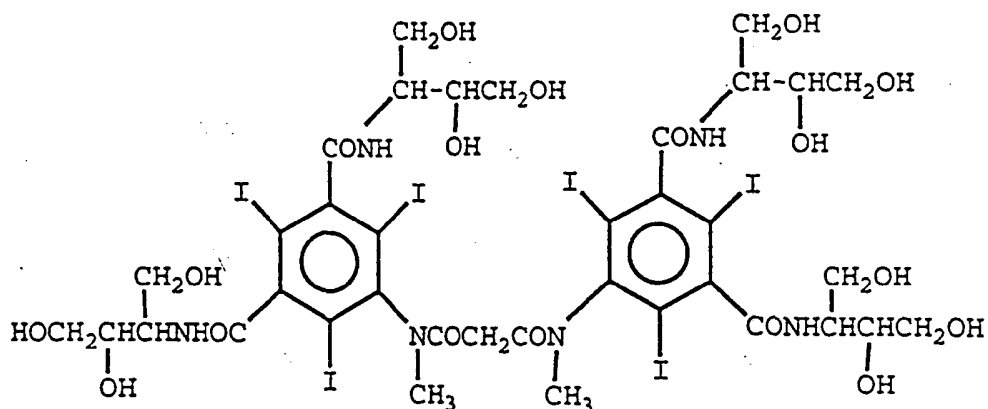
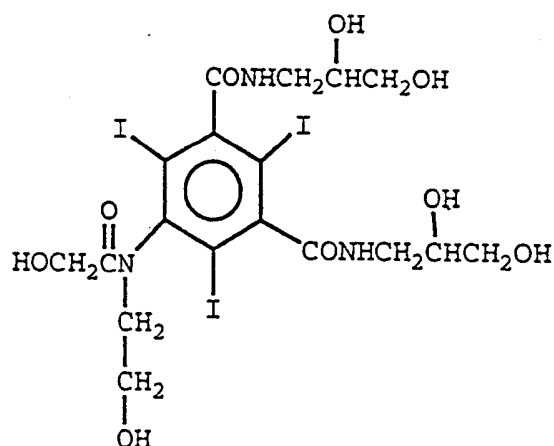
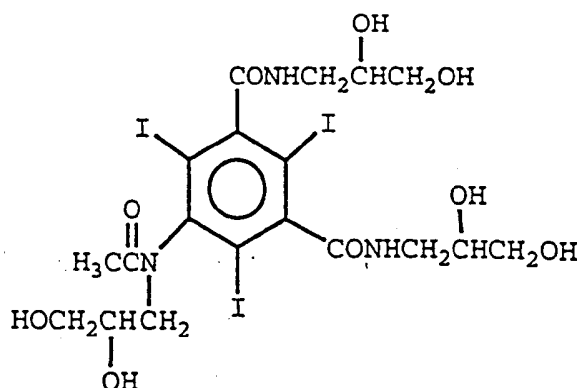


(c)

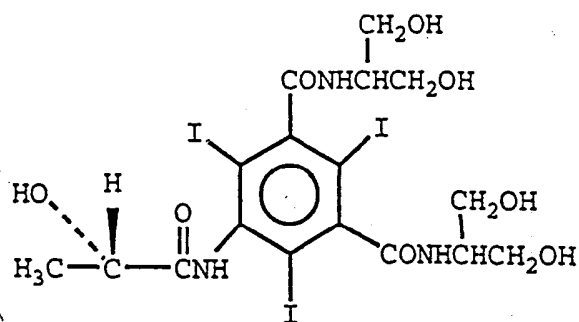
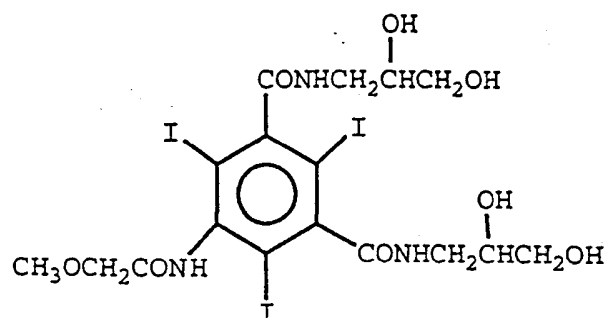
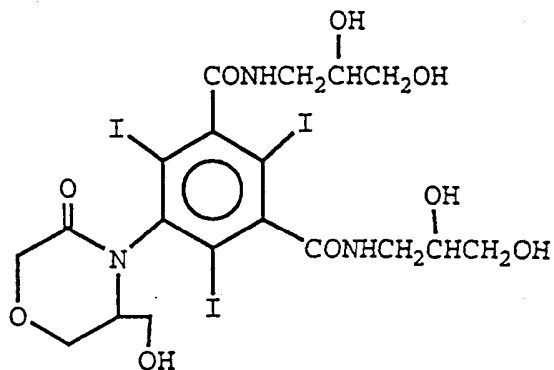
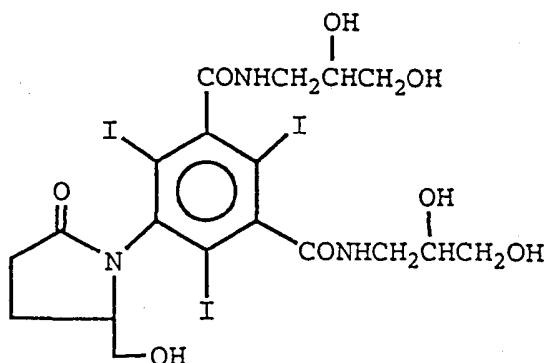


KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

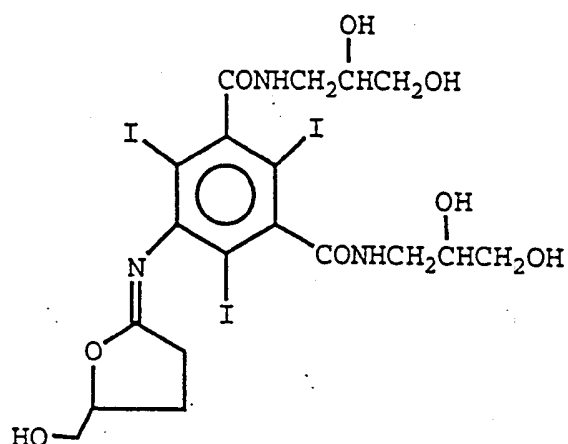
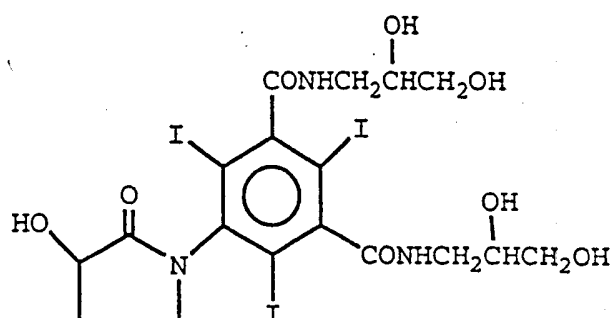
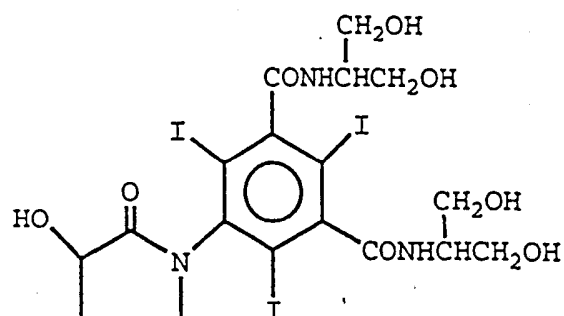
13/9

Isovist-240 (iotrolán)Optiray-320 (ioverzol)Omnipaque 350 (iohexol)

Békezy László
szabványosított ügyvivő
az S.B.C. & M. Szabványosított Nemzetközi
Szabványosított Nemzetközi
H-1061 Budapest, Dózsa körút 10.
Telefon: 153-3120, Fax: 153-2664

Isovue-370 (iopamidol)Ultravist-370 (iopromid)3HM5-Iomorphol-A2HM5-Iopyrol-A

Bellényi László
szabványügyi ügyvivő
az S.M.C. és a Budapesti Nemzetközi
Szabványügyi Társaság tagja
H-1061 Budapest, Dózsa u. 10.
Telefon: 133-0772, Fax: 133-3664

5HM-Iofurol-A3H2-Iopyrol-A3H2-Iopyrol-S

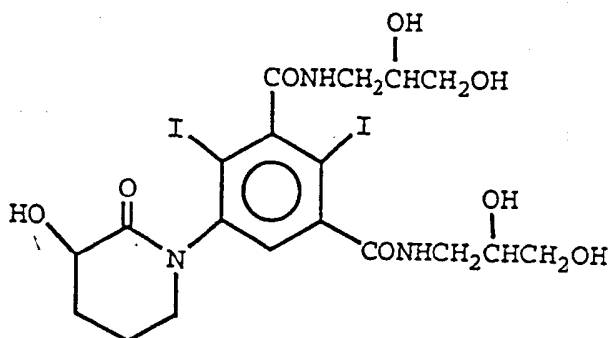
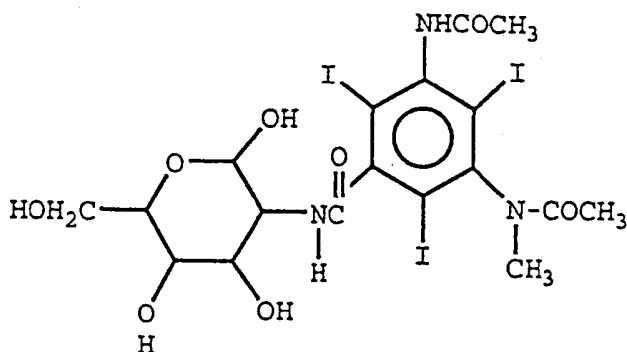
Bellényi László
szabványügyi ügyvivő
az E.M.C. & K. Levegőtisztosítókész
Kutató- és Termelési Igazgatóság
N-1061 Budapest, Dózsa György u. 10.
Telefon: 153-3731, Fax: 153-3664



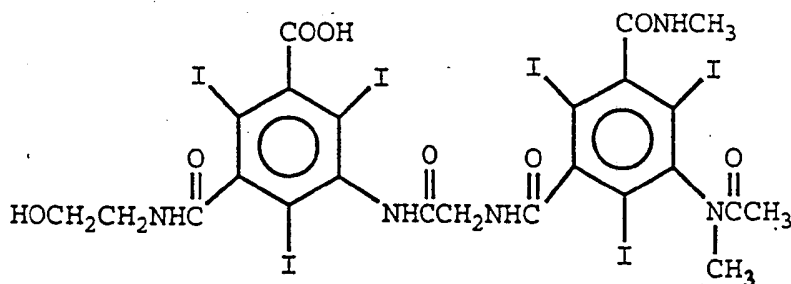
56.178/BE

13/12

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

3H2-Iopiperidol-AMetrizamideHexabrix-320 (ioxaglilsav/nátrium-ioxaglát/meglumin-ioxaglát)

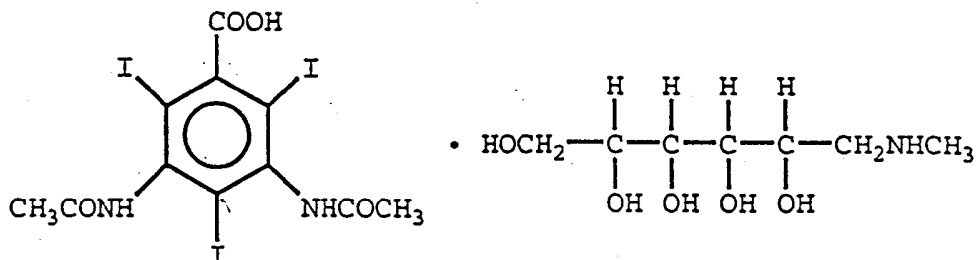
Ioxaglilsav



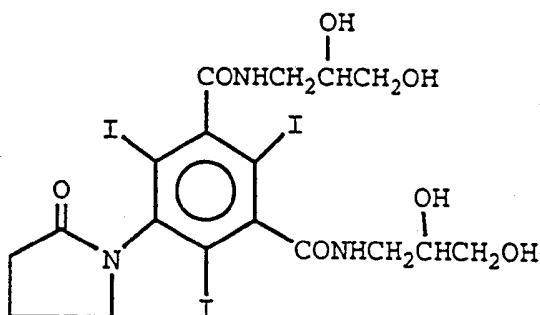
(nátriumsójjával és megluminnal képzett sójjával kombinálva.)

Bellény László
szabványügyi ügyvivő
az S.D.C. és a Magyar Szabványügyi
Szervezetek közös tagja
H-1061 Budapest, Balzsámház u. 10.
Telefon: 153-3336, fax: 153-3664

Renografin-76 (meglumin-diatrizoát)



2-Iopyrol-A



2-Iopiperidol-A

