

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

205 892

Int.Cl.³

3(51) C 07 C103/76

C 07 C103/375

C 07 C103/87

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2428 864
(31) 8116477

(22) 30.08.82
(32) 28.08.81

(44) 11.01.84
(33) FR

(71) siehe (73)
(72) DIMO, JOANA; BONNEMAIN, BRUNO; HARDOIN, MICHEL J.; LAUTROU, JEAN; FR;
(73) GUERBET SA, AULNAY-SOUS-BOIS, FR
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61360/11/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON IN KONTRASTMITTELN VERWENDBAREN BROM-VERBINDUNGEN

(57) Die Erfindung hat ein Verfahren zur Herstellung von Brom-Benzol-Verbindungen zum Gegenstand, die in Kontrastmitteln verwendet werden können.

- 1 -

242886 4

Berlin, den 11.2.1983
AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

Verfahren zur Herstellung von in Kontrastmitteln verwendbaren Brom-Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die als Kontrastmittel in der Radiographie verwendet werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

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

Es wurden bisher mehrere Lösungen vorgeschlagen, um die Toleranz der als Kontrastmittel verwendeten Jod-Benzol-Verbindungen zu erhöhen. Ein erster Typ der Lösungen besteht darin, Strukturen zu synthetisieren, die zwei oder drei Trijod-Benzolkerne aufweisen (siehe z. B. US-PS 32 90 366 und GB-PS 13 46 795).

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

16 FEB 1983 * 069416

242886 4

-2-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

Toleranz zu erhalten. Insbesondere orientiert man sich dabei auf nicht-ionische Strukturen, d. h., daß sie keine ionischen Substituenten wie Carboxygruppen aufweisen (siehe z. B. DE-PS 20 31 724 und FR-PS 22 53 509).

Ein dritter Typ der Lösungen besteht darin, polyjodierte, asymmetrische Di- oder Tribenzolverbindungen zu synthetisieren, die eine einzige ionische Gruppe aufweisen (siehe z. B. US-PS 40 14 986).

Bisher hat man sehr wenige, den Jod-Benzol-Verbindungen analoge Brom-Benzol-Verbindungen beschrieben, die als Kontrastmittel verwendet werden können.

Elliot C. Lasser in Amer. J. of Roentg. 1962, 87, 2, 338-360, bezieht sich in einer vergleichenden Studie auf die bromierte Analogverbindung von Natriumacetrizoat (Urokon), nämlich das 2,4,6-Tribrom-5-acetamido-Natriumbenzoat.

Außerdem beschreibt die FR-PS 11 72 953 halogenierte Amino-isophthalsäure-Verbindungen. Obwohl sich die PS im wesentlichen auf jodierte Derivate bezieht, beschreibt sie auch zwei bromierte Derivate, nämlich 2,4,6-Tribrom-3-amino-isophthalsäure und 2,4,6-Tribrom-3-acetamido-isophthalsäure.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen, mit welchen das Problem der Toleranzerhöhung bei den Jod-Benzol-Verbindungen auf eine grundlegend neue, von den bisher bekannten Lösungen verschiedene Art und Weise gelöst werden kann.

242886 4

-3-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, durch den Einsatz eines Teils der Jodatome im Kern der bekannten Jod-Benzol-Verbindungen durch Bromatome nicht nur die Toleranz der Verbindungen zu erhöhen, sondern auch die Kontrastwirkung in der gleichen Größenordnung zu erhalten.

Es ist besonders überraschend, daß erfindungsgemäß der gewünschte Effekt erzielt wird, denn man mußte normalerweise erwarten, daß der partielle Austausch von Jod-Benzol-Verbindungen durch Brom-Benzol-Verbindungen eine merkliche Verringerung der Kontrastwirkung nach sich zieht. Es ist tatsächlich bekannt, daß die Kontrastwirkung eines Atoms auf Röntgenstrahlung proportional zur Wirksamkeit z^3 seiner Atomnummer ist (J. Duheix, V. Bismuth, M. Laval-Jeantet-Traité de radiodiagnostic, vol. 1-L'image radiologique, Masson et Cie., 1969). Die Atomnummer von Brom ist 35, diejenige von Jod 53. Die durch Brom verliehene Kontrastwirkung müßte demnach drei- bis viermal schwächer sein. Man konnte daher erwarten, daß die Anwesenheit von Bromatomen anstelle eines Teils der Jodatome zu einer erheblichen Verringerung der Kontrastwirkung führt. Erfindungsgemäß kann man jedoch durch den partiellen Austausch von Jod-Benzol-Verbindungen durch Brom-Benzol-Verbindungen eine Kontrastwirkung von Kontrastmitteln erreichen, die in der gleichen Größenordnung liegt, wie sie von entsprechenden Mitteln bekannt ist, die nur Jod-Benzol-Verbindungen enthalten.

Außerdem kommt ein erheblicher ökonomischer Vorteil hinzu, denn Brom ist gegenwärtig weit weniger kostspielig als Jod.

242886 4

-4-

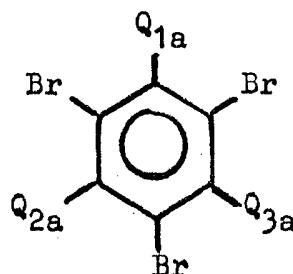
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Erfindungsgemäß werden zu den Jodbenzolverbindungen analoge, neue Brombenzolverbindungen zur Verfügung gestellt.

Die vorliegende Erfindung liefert demnach Verbindungen, ausgewählt unter 1-Verbindungen der Formel Ia

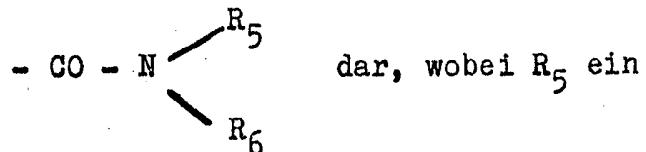


(Ia),

in der

Q_{1a} eine Gruppe -COOH oder eine Gruppe -COOH ist, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist,

Q_{2a} stellt ein Radikal der Formel



Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl ist und R₆ ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl bedeutet,

Q_{3a} stellt eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel

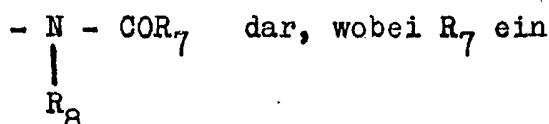
242886 4

-5-

11.2.1983

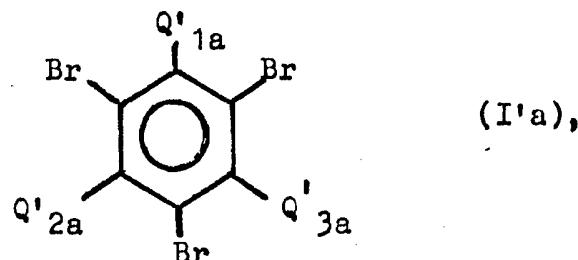
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R₈ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet;

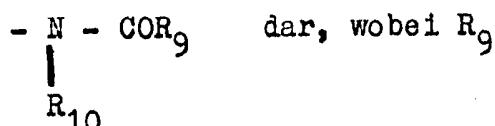
2-Verbindungen der Formel I'a



in der

Q'_{1a} eine Gruppe -COOH oder eine Gruppe-COOH ist, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist,

Q'_{2a} stellt eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R₁₀ ein Wasser-

242886 4

-6-

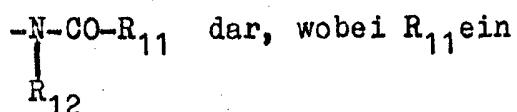
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

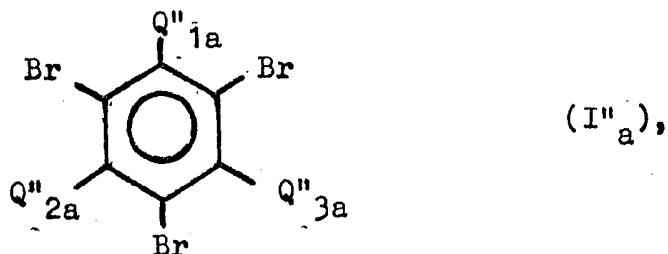
stoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

Q'_{3a} stellt eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{12} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

3-Verbindungen der Formel I" a



in der

Q''_{1a} eine Gruppe $-COOH$ oder eine Gruppe $-COO-$ ist,
die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base
als Salz gebunden ist,

Q''_{2a} bedeutet ein Wasserstoffatom,

Q''_{3a} stellt ein Radikal der Formel

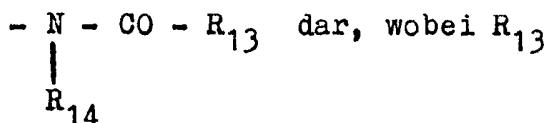
242886 4

-7-

11.2.1983

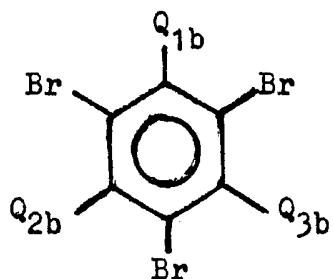
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl ist und R_{14} ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

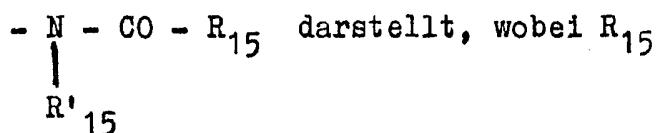
4-Verbindungen der Formel Ib



(Ib),

in der

Q_{1b} ein Radikal der Formel



ein polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal ist und R'_{15} ein Wasserstoffatom oder ein niederes Alkylradikal bedeutet,

Q_{2b} ein Radikal der Formel

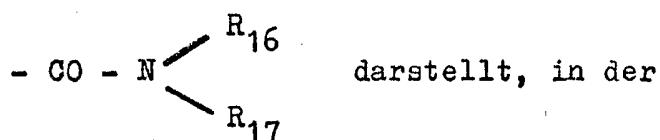
242886 4

-8-

11.2.1983

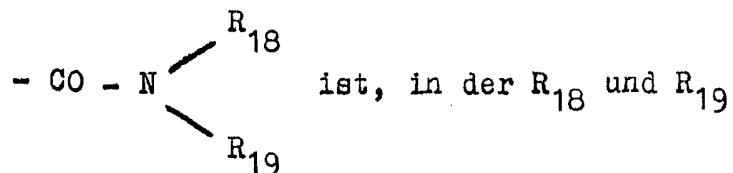
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

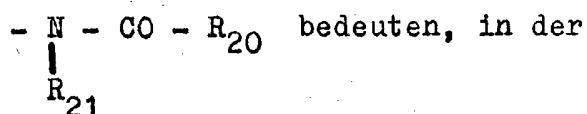


R_{16} und R_{17} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl bedeuten,

Q_{3b} ein Radikal der Formel



ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl oder ein Radikal der Formel



R_{20} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{21} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

5-Verbindungen der Formel Ic

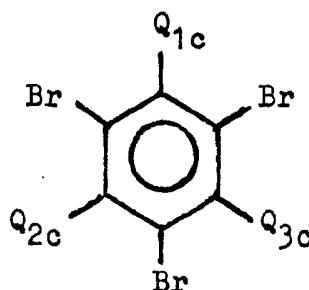
242886 4

-9-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



in der

Q_{1c} ein Radikal der Formel $- \text{CONH}-R_{22}$ darstellt, in der R_{22} ein Zuckerrest oder ein polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal ist,

Q_{2c} ein Radikal der Formel

$\begin{array}{c} - \text{N} - \text{CO} - R_{23} \\ | \\ R_{24} \end{array}$ bedeutet, in der

R_{23} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{24} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet und

Q_{3c} ein Radikal der Formel

$\begin{array}{c} R_{25} \\ | \\ - \text{CO} - \text{N} \\ | \\ R_{26} \end{array}$ darstellt, in der

R_{25} und R_{26} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl oder ein Radikal der Formel

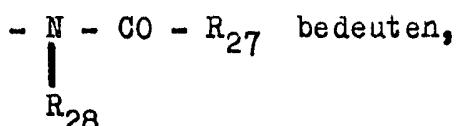
242886 4

-10-

11.2.1983

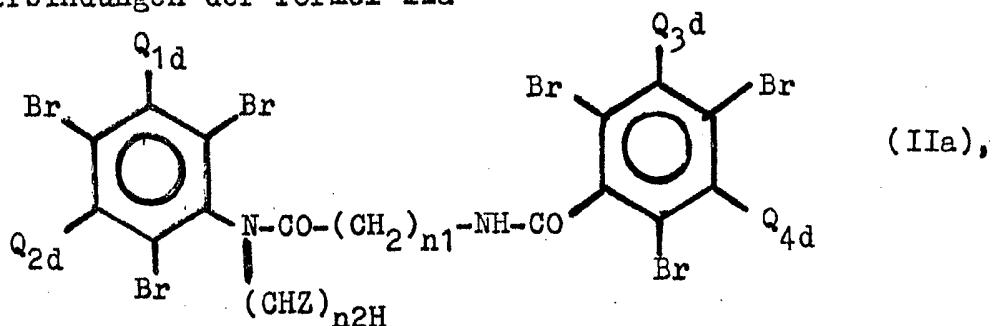
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



in der R_{27} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{28} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

6-Verbindungen der Formel IIa



in der

Q_{1d} eine Gruppe $-\text{COOH}$ oder eine Gruppe $-\text{COOH}$ ist, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist,

Q_{2d} und Q_{3d} ein Wasserstoffatom, ein Radikal der Formel

$-\text{CO}-\text{N}\begin{cases} \text{R}_{29} \\ \text{R}_{30} \end{cases}$, wobei R_{29} und R_{30} ein Wasserstoffatom,

ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl sind, eine Amino-gruppe

242886 4

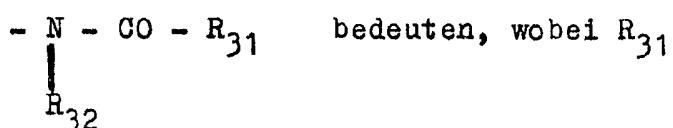
-11-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

oder ein Radikal der Formel



ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{32} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet, wobei Q_{2d} gleichfalls ein Radikal $-\text{CH}_2\text{OH}$ darstellen kann,

Q_{4d} eine Gruppe $-\text{NH}_2$ oder ein Radikal der Formel $\begin{array}{c} - \text{N} - \text{CO} - \text{R}_{33} \\ | \\ \text{R}_{34} \end{array}$

darstellt, in der R_{33}

ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{34} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder ein niederes Alkanoylradikal bedeutet,

Z ist H oder OH,

n_1 ist gleich 1 bis 5,

n_2 ist gleich 0 bis 6;

7-Verbindungen der Formel II_b

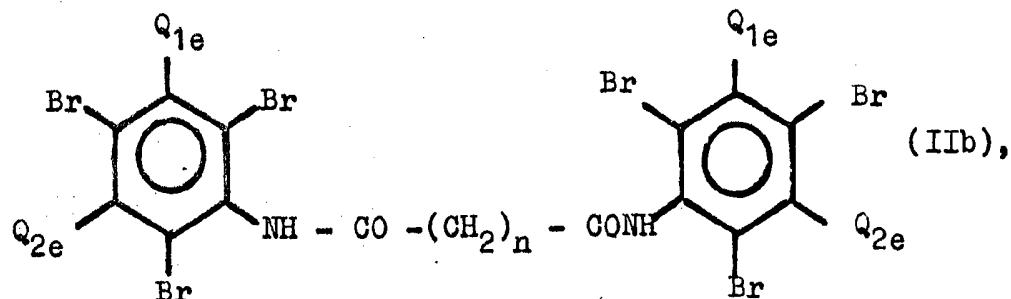
242886 4

-12-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



in der

Q_{1e} eine Gruppe $-\text{COOH}$ oder eine Gruppe $-\text{COOH}$ ist, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist,

Q_{2e} ein Wasserstoffatom, ein Radikal der Formel $-\text{CO}-\text{N} \begin{cases} R_{35} \\ R_{36} \end{cases}$,

wobei R_{35} und R_{36} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel

$-\text{N} - \text{CO}-R_{37}$ darstellt, wobei
 R_{38}

R_{37} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{38} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

8-Verbindungen der Formel III

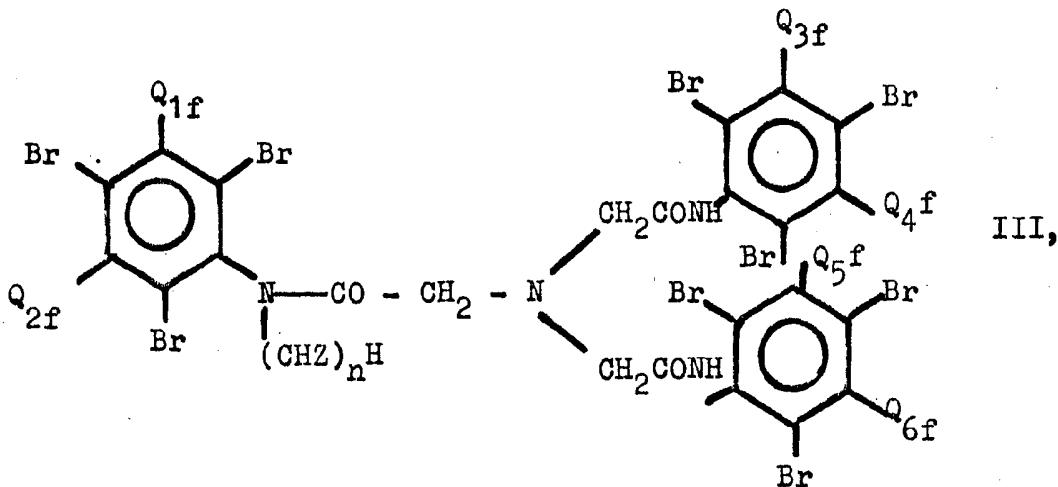
242886 4

-13-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

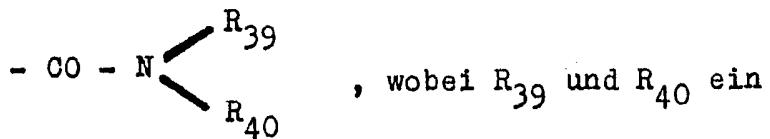
61 360/11



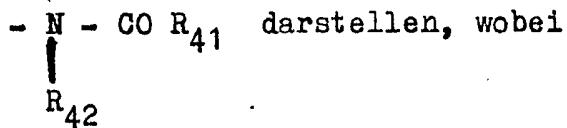
in der

Q_{1f} eine Gruppe -COOH oder eine Gruppe -COOH ist, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist,

Q_{2f}, Q_{3f}, Q_{4f}, Q_{5f} und Q_{6f} ein Wasserstoffatom, ein Radikal der Formel



Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



242886 4

-14-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

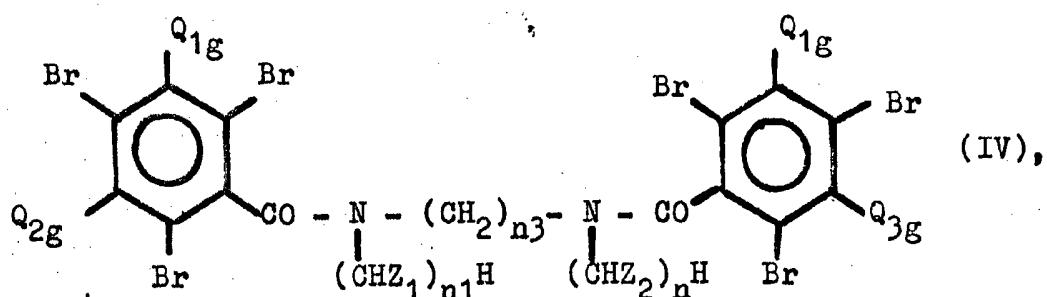
61 360/11

R_{41} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{42} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

Z ist H oder OH und

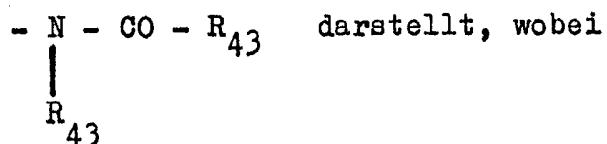
n ist gleich 0 bis 6,

9 - Verbindungen der Formel IV



in der

Q_{1g} ein Radikal der Formel



R_{43} ein polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal ist und R'_{43} ein Wasserstoffatom oder ein niederes Alkylradikal bedeutet,

Q_{2g} und Q_{3g} unabhängig voneinander ein Radikal der Formel

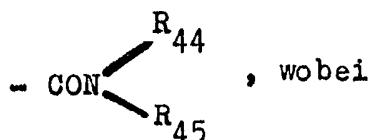
242886 4

-15-

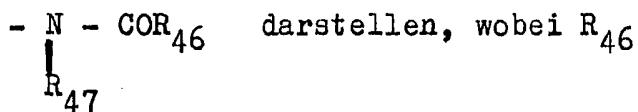
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



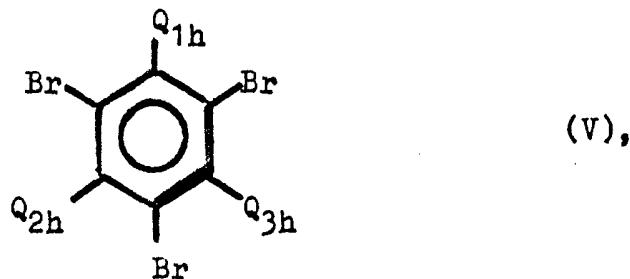
R_{44} und R_{45} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{47} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

Z_1 und Z_2 sind H oder OH,
 n_1 und n_2 sind gleich 0 bis 6,
 n_3 ist gleich 0 bis 4,

10 - Verbindungen der Formel V



in der

Q_{1h} , Q_{2h} und Q_{3h} eine Gruppe $-\text{COOH}$, eine Gruppe $-\text{COOH}$, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden

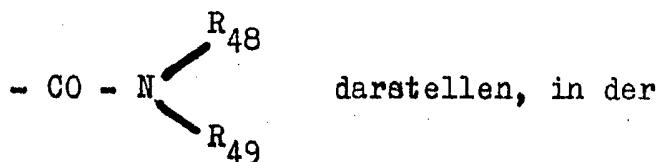
242886 4

-16-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

ist, oder eine Gruppe der Formel



R_{48} und R_{49} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkyradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl bedeuten.

In den oben genannten Definitionen bezeichnet der Ausdruck "niederes", wie er bei den Radikalen Alkyl, Alkoxy oder Alkanoyl angewendet wurde, Radikale mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, außerdem bezeichnet man mit "Hydroxyalkylradikal" ein mono- oder polyhydroxyliertes Alkyradikal.

Die neuen Brombenzolverbindungen können nach den für die Herstellung der analogen Polyjod-Verbindungen angewendeten Verfahren erhalten werden. Zu diesem Zweck kann man die klassischen Reaktionen der Bromierung, Alkylierung, Acylierung (durch Kondensation eines Säurechlorids mit einem Amin oder Alkohol) und Salzbildung durchführen, wie sie ausführlich für die analogen Polyjod-Verbindungen beschrieben sind.

Daher können die Verbindungen der Formeln Ia, I'a und I''a insbesondere durch Alkylierung und/oder Acylierung der entsprechenden Verbindungen hergestellt werden, die eine Amino- oder monosubstituierte Aminogruppe aufweisen.

Die Verbindungen der Formel Ib können hergestellt werden, indem man eine Acylierung mittels eines Säurechlorides der

242886 4

-17-

11.2.1983

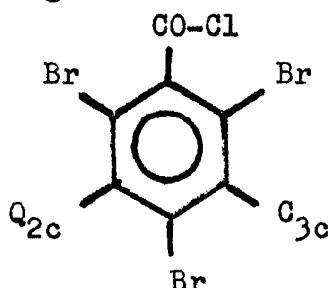
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Formel Cl-CO-R₁₅, dessen Hydroxy-Gruppen vorzugsweise geschützt sind, durchführt, woran sich gegebenenfalls die Abspaltung der Schutzgruppen und eine Alkylierung der entsprechenden Verbindungen, die eine Aminogruppe besitzen, anschließen.

Die Verfahrensbedingungen können die gleichen sein, wie in der FR-PS 22 53 509 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, in dem man die Acylierung eines Amins der Formel $\text{NH}_2\text{-R}_{22}$ mit einem entsprechenden Säurechlorid durchführt, d. h. mit einer Verbindung der Formel



Die Verfahrensbedingungen können die gleichen sein, wie in der FR-PS 20 53 037 beschrieben.

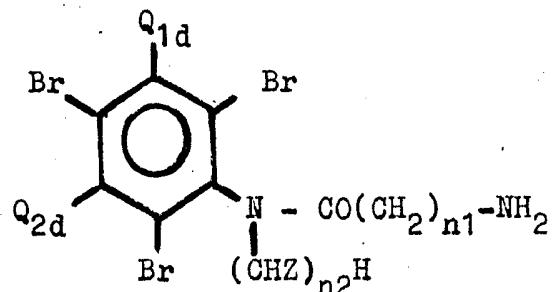
Die Verbindungen der Formel IIa können hergestellt werden, indem man die Acylierung eines Amins der Formel

242886 4

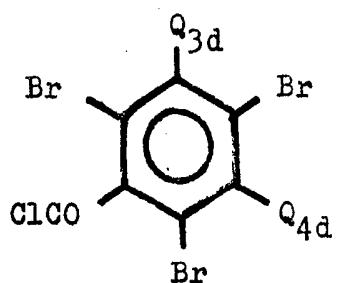
-18-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11



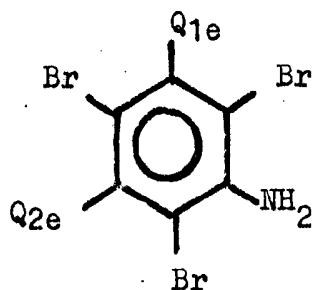
mit einem Säurechlorid der Formel



durchgeführt.

Die Verfahrensbedingungen können die gleichen sein, wie in der US-PS 40 14 986 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel IIb können hergestellt werden, indem man die Kondensation eines Amins der Formel



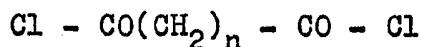
242886 4

-19-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

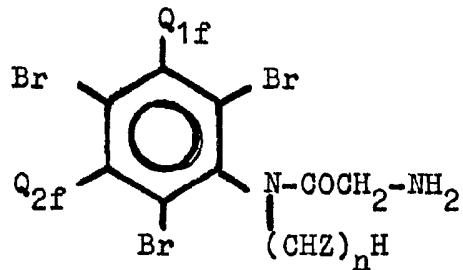
mit einem Disäurechlorid der Formel



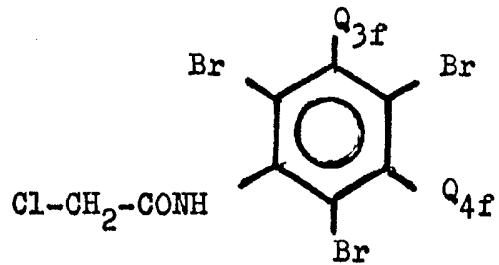
durchführt.

Die Verfahrensbedingungen können die gleichen sein, wie in der US-PS 32 90 366 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel III können hergestellt werden, indem man ein Amin der Formel



mit einem chlorierten Derivat der Formel



umgesetzt.

Die Verfahrensbedingungen können die gleichen sein, wie in der FR-PS 22 72 640 beschrieben.

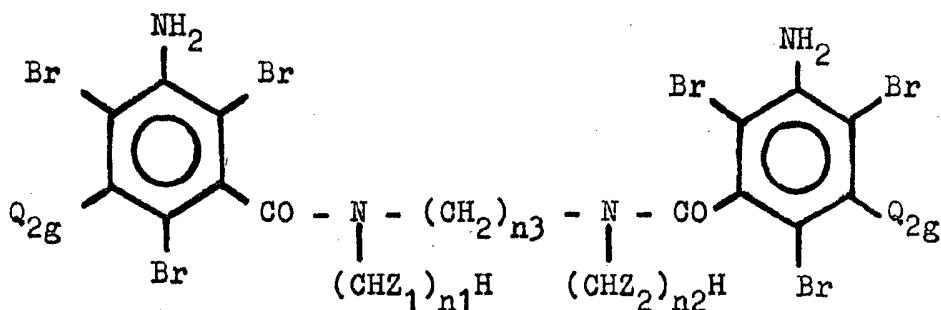
242886 4

-20-

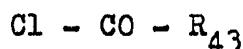
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

Die Verbindungen der Formel IV können hergestellt werden, indem man die Acylierung eines Amins der Formel



mit einem Säurechlorid der Formel



durchführt, dessen Hydroxygruppen vorzugsweise geschützt sind, woran sich gegebenenfalls die Abspaltung der Schutzgruppen anschließt.

Die Verfahrensbedingungen können die gleichen sein, wie in der FR-PS 23 13 018 beschrieben.

Was die Verbindungen der Formel V betrifft, so können sie, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-5-cyano-isophthalsäure, durch Hydrolyse des Amids, woran sich gegebenenfalls nach Umwandlung des Amids in ein Säurechlorid die Reaktion mit einem Amin der Formel HNR₄₈R₄₉ anschließt, hergestellt werden.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Herstellung der Brom-Benzol-Verbindungen.

242886 4

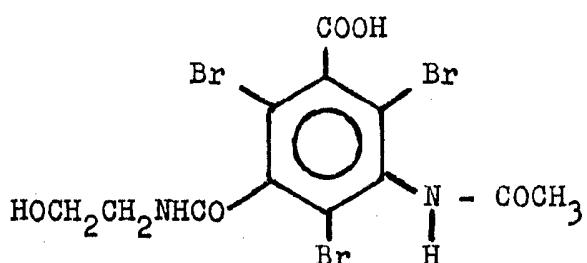
-21-

11.2.1983

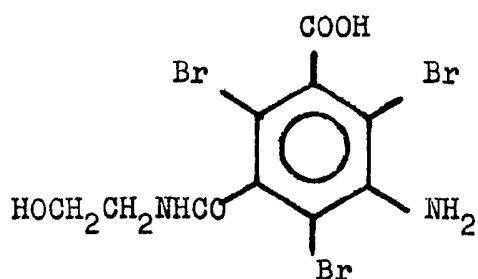
AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

Beispiel 1

Herstellung von 2,4,6,-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-5-N-acetyl-amino-benzoësäure



1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino-Benzoësäure



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

Ausbeute: 96,5 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit El ant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

242886 4

-22-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

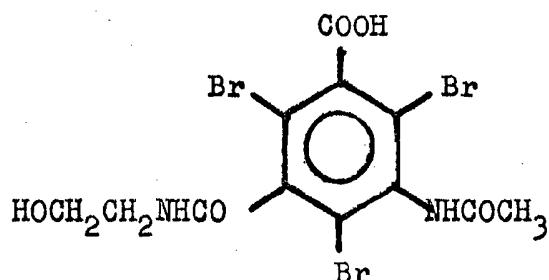
61 360/11

Rf des Ausgangsprodukts: 0,05

Rf des bromierten Produkts: 0,55

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 100 %

2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-N-acetyl-amino-benzoësäure



a) Kondensation

Man stellt eine Suspension von 0,5 Mol 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino-benzoësäure in 200 ml Essigsäureanhydrid und 100 ml Essigsäure her. Dann fügt man tropfenweise 60 ml konz. Schwefelsäure hinzu, wobei die Temperatur 55 bis 60 °C nicht übersteigen soll. Nach Zugabe der Schwefelsäure röhrt man noch 1 Std. lang bei 55 °C. Die erhaltene Lösung wird in 1 l Eiswasser gegossen. Es erfolgt eine Fällung. Man röhrt 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Dann zentrifugiert man und wäscht mit Wasser. Man trocknet 16 Std. lang bei 80 °C im Trockenschrank.

Ausbeute: 75,5 %

b) Reinigung

Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation des Ammonium-

242886 4

-23- 11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

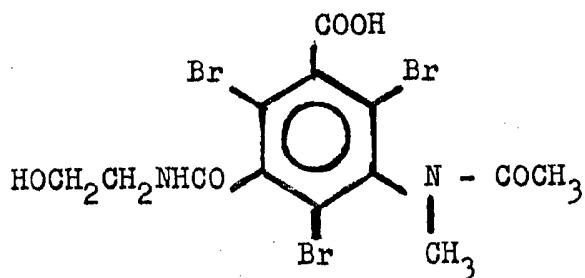
salzes. Man stellt eine Suspension von 42 g der rohen Säure in 45 ml der rohen Säure in 45 ml Wasser her. Dann setzt man 10N-Ammoniak bis zur Auflösung hinzu (pH = 7 bis 8). Man röhrt 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Es erfolgt Kristallisation. Man zentrifugiert und klärt mit 10 ml Wasser. Dann wird der Niederschlag in 500 ml Wasser von 90 °C gelöst. Man führt innerhalb von 2 Std. zwei Behandlungen mit Kohle 3SA bei 80 °C durch. Anschließend fällt man das Produkt mit 1/10 Salzsäure. Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet über Nacht bei 80 °C.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
 - Rf des Ausgangsproduktes: 0,55
 - Rf des acetylierten Produkts: 0,25
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 101 %
- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 100 %

Beispiel 2

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylarnino-benzoësäure



242886 4

-24-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

a) Methylierung

Man löst 0,4 Mol 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-N-acetylamino-benzoesäure in 184 ml 5-N-Sodalösung (0,92 Mol). Dann fügt man 32,4 ml (0,52 Mol) Methyljodid hinzu und röhrt 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Das Ende der Reaktion wird durch CCM mit Eluant: Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25) kontrolliert. Man gießt die Lösung in 300 ml Wasser und 75 ml konz. Salzsäure. Es erfolgt eine Fällung. Man lässt 5 Std. lang kristallisieren und zentrifugiert dann. Der Niederschlag wird in 500 ml Wasser aufgenommen. Man fügt 10-N-Soda bis zur Auflösung hinzu und stellt dann den pH-Wert durch Zugabe von Essigsäure auf 4 ein. Zur Entfärbung der Lösung setzt man 1 ml Natriumsulfit-Lösung hinzu. Dann fällt man im sauren Medium, zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet 24 Std. lang bei 80 °C.

b) Reinigung

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

Man stellt eine Suspension von 100 g der rohen Säure in 500 ml Wasser her. Dann erhitzt man auf 80 °C und fügt langsam 130 ml Ethanol (95 %) bis zur völligen Auflösung hinzu. Man filtriert und lässt unter Rühren 24 Std. Lang kristallisieren. Man zentrifugiert, klärt mit einer Wasser-Ethanol-Mischung und trocknet 24 Std. lang bei 80 °C im Trockenschrank. Man erhält 62,8 g des Produkts, das man in 200 ml Wasser und Soda löst. Durch Zugabe von Essigsäure stellt man den pH-Wert auf 4 bis 5 ein und behandelt zweimal mit Kohle. Man filtriert und säuert

242886 4

-25-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

danach mit konz. Salzsäure an. Dann zentrifugiert man, wäscht mit Wasser und trocknet 24 Std. lang bei 80 °C.

Ausbeute global (Methylierung und Reinigung): 20 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure
(60/25/20)

Rf des Ausgangsprodukts: 0,25

Rf des methylierten Produkts: 0,25

- CCM mit Eluant Butanol/ CH_3COOH /Wasser
(50/11/25)

Rf des Ausgangsprodukts: 0,20

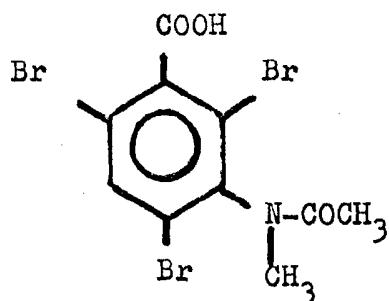
Rf des methylierten Produkts: 0,18 bis 0,32

- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 98 %

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 104 %

Beispiel III

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylamino-benzoësäure



242886 4

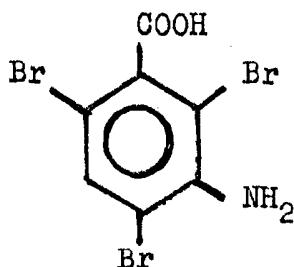
-26-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-amino-benzoësäure



Die 2,4,6-Tribrom-3-amino-benzoësäure wird, wie in Beispiel I
- 1 beschrieben, hergestellt, ausgehend von 3 Amino-benzoë-
säure.

Ausbeute: 95,2 %

Reinheitskontrolle:

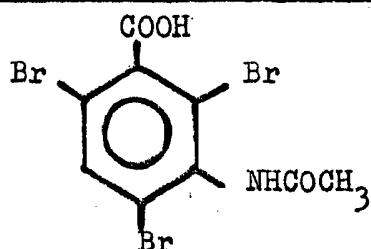
- CCM mit Eluant Benzol/MEG/Ameisensäure
(60/25/20)

Rf des Ausgangsprodukts: 0,2

Rf des bromierten Produkts: 0,85

-Reinheit gemäß Brombestimmung: 99 %

2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-acetylamino-benzoësäure



Die 2,4,6-Tribrom-3-N-acetylamino-benzoësäure wird, wie in
Beispiel I-2 beschrieben, hergestellt, ausgehend von 2,4,6-
Tribrom-3-amino-benzoësäure.

242886 4

-27-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Ausbeute: 84,5 %

Reinheitskontrolle:

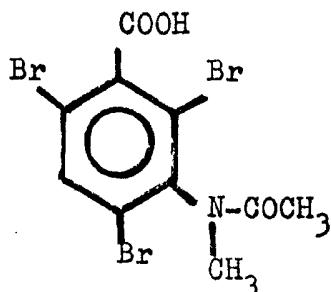
- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure
(60/25/20)

Rf des Ausgangsprodukts: 0,85

Rf des acetylierten Produkts: 0,6

- Reinheit gemäß Bestimmung an Natrium-Methylat: 97 %

3) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylamino-benzoësäure



Die 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylamino-benzoësäure wird, wie in Beispiel II beschrieben, hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-N-acetylamino-benzoësäure.

Ausbeute global (Methylierung und Reinigung):

64,5 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure
(60/25/20)

Rf des Ausgangsproduktes: 0,6

Rf des methylierten Produkts: 0,75

- CCM mit Eluant Butanol/CH₃COOH/Wasser
(50/11/25)

Rf des Ausgangsproduktes: 0,45

242886 4

-28-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

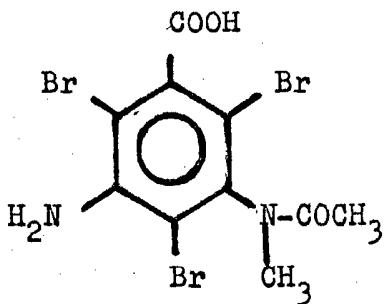
61 360/11

Rf des methylierten Produkts: 0,55

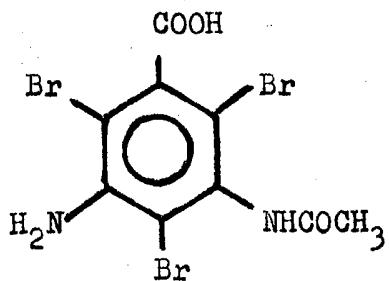
- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 98 %
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 99 %

Beispiel IV

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-amino-N-methyl-5-N-acetyl-aminobenzoesäure



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



Die 2,4,6-Tribrom-3-amino-5-N-acetylamino-benzoesäure wird, wie in Beispiel I-1 beschrieben, hergestellt, ausgehend von 3-Amino-5-N-acetylamino-benzoesäure.

Ausbeute: 95 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure
(60/25/20)

242886 4

-29-

11.2.1983

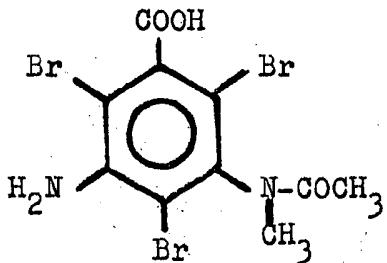
AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

Rf des Ausgangsprodukts: 0,07

Rf des bromierten Produkts: 0,65

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 97 %

2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-amino-N-methyl-5-N-acetyl-amino-Benzoesäure



Die 2,4,6-Tribrom -3-amino-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure wird, wie in Beispiel II beschrieben, hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-amino-5-N-acetylamino-benzoësäure.

Ausbeute: 81 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser
(50/11/25)

Rf des Ausgangsprodukts: 0,4

Rf des methylierten Produkts: 0,32 und 0,47

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 98 %

- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 101 %

Beispiel V

Herstellung von 5,5'-bis-Adipoyldiimino-(2,4,6-tribrom-5-amino-N-methyl-isophthalansäure

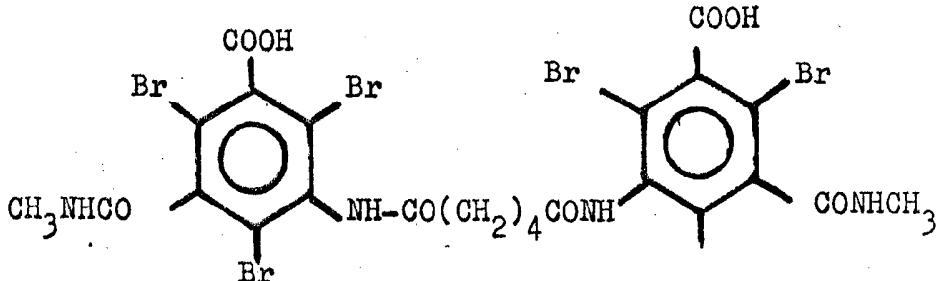
242886 4

-30-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



a) Kondensation

Man löst 150 g (0,348 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure in 520 ml Dimethylacetimid. Dann fügt man tropfenweise 25,5 ml (0,2 Mol) Adipolychlorid hinzu und hält dabei die Temperatur zwischen 20 und 25 °C. Man röhrt noch 12 Std. bei Umgebungstemperatur.

Das Ende der Reaktion wird durch CCM kontrolliert. Man gießt die Lösung in 900 ml Wasser, und es erfolgt die Fällung. Man setzt das Rühren noch 16 Std. lang fort. Nach Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Trocknen bei 60 °C während 24 Std. erhält man 135 g des Produkts, was einer Ausbeute von 80 % entspricht.

b) Reinigung

Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation des Ammoniumsalzes. Man stellt eine Suspension von 135 g des Produkts in 135 ml Wasser her und setzt 10-N-Ammoniak bis zur Auflösung (pH = 7 bis 8) hinzu. Anschließend röhrt man noch 24 Std. lang. Es erfolgt die Kristallisation. Nach Zentrifugieren und Klären mit 20 ml Wasser löst man den Niederschlag in 500 ml Wasser und führt eine Behandlung mit Kohle 3SA

242886 4

-31-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

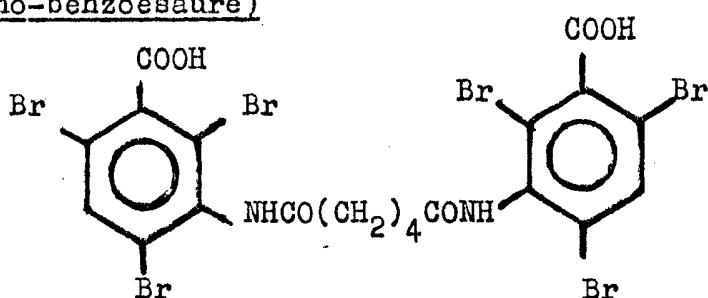
durch. Man filtriert und säuert anschließend mit konz. Salzsäure an. Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet 16 Std. lang bei 80 °C im Trockenschrank. Man erhält 58,9 g des reinen Produkts, was einer Ausbeute von 43,5 % für die Reinigung entspricht.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC-Ameisensäure (60/25/10)
Rf des Ausgangsprodukts: 0,7
Rf des kondensierten Produkts: 0,45
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 104 %
- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 93 %
- Reinheit gemäß Bestimmung an Tetrabutylammonium: 104 %

Beispiel VI

Herstellung von 5,5'-bis-Adipoyleimino-(2,4,6-Tribrom-3-amino-benzoesäure)



Die 5,5'-bis-Adipoyleimino-(2,4,6-Tribrom-3-amino-benzoesäure) wird, wie in Beispiel V beschrieben, hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-amino-benzoesäure.

242886 4

-32-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

Ausbeute der Kondensation: 100 %

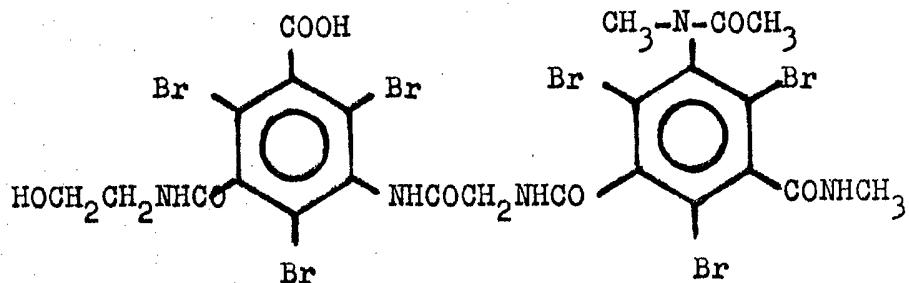
Ausbeute der Reinigung: 56 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure
(60/25/10)
 - Rf des Ausgangsprodukts: 0,85
 - Rf des kondensierten Produktes: 0,5
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 99 %
- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 101 %

Beispiel VII

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-3-N-methyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoësäure



1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethyl-carbamoyl-5-aminoacetamido-benzoësäure

a) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-phthalimido-acetoxy-ethyl-carbamoyl-5-phthalimido-acetylamino-benzoësäure

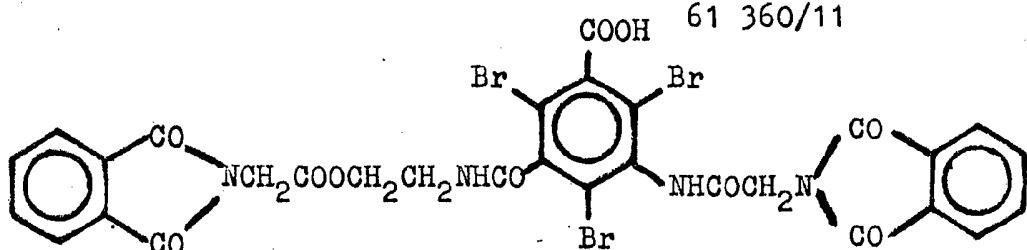
242886 4

-33-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



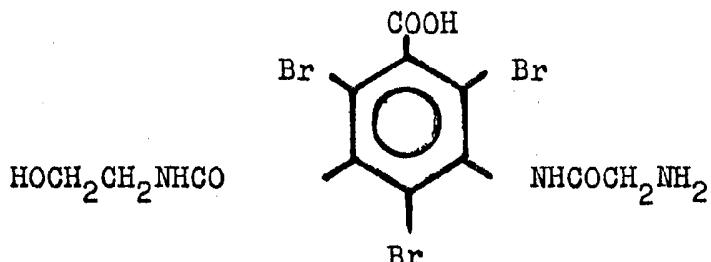
Man löst 322 g (0,2 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-5-amino-benzoesäure in 600 ml Dimethylacetamid. Dann fügt man portionsweise 392 g (1,75 Mol) Phthalyl-glycin-säurechlorid hinzu. Nach 48 Std. Rühren bei Umgebungstemperatur gießt man die Lösung in 2 l Wasser von 70 °C. Es erfolgt eine Fällung, man setzt das Rühren noch 1/2 Std. fort und zentrifugiert dann.

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

Kontrolle:

CCM mit Eluant Benzol/MEG/Ameisensäure (60/25/20) =
Rf 0,7 (Ausgangsprodukt = Rf 0,55)

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



Man stellt eine Suspension des wie vorstehend erhaltenen

242886 4

-34-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Produkts in 2,4 l Wasser und 204 ml Hydrazinhydrat her. Man erhitzt 1 Std. lang auf 90 °C und röhrt noch 48 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Es erfolgt Kristallisation. Anschließend zentrifugiert man und klärt mit Wasser. Man erhält ein Produkt, das 10 bis 15 % Phthalhydrazid enthält. Das Produkt wird in 1 l Wasser und 100 ml konz. Schwefelsäure aufgenommen und die Mischung auf 90 °C gehalten. Man trennt den unlöslichen Anteil durch Filtration ab und stellt anschließend mit Ammoniak den pH-Wert auf 3 bis 4 ein. Dann läßt man über Nacht bei Umgebungstemperatur auskristallisieren.

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

Reinheitskontrolle:

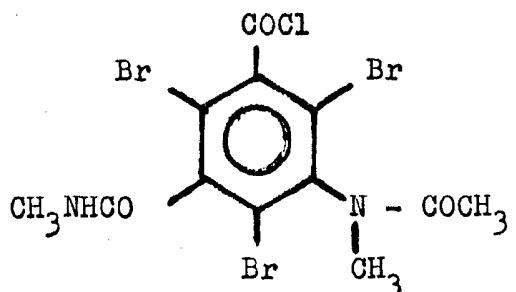
- 1) CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20) =
Rf 0,05 (orange-gelber Fleck nach Entwicklung mit Ninhydrin).
Es verbleiben ungefähr 1 % Phthalhydrazid mit Rf 0,75.
- 2) Reinheit gemäß Brombestimmung: 98 %
- 2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoësäurechlorid

242886 4 -35-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



Man stellt eine Suspension von 296 g (0,59 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl N-methyl-5-N-acetylamino-benzoesäure in 600 ml Thionylchlorid her. Dann erhitzt man unter Röhren 3 Std. lang auf 80 °C. Man erhält eine Lösung, aus der man das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum verdampft. Der pastöse Rückstand wird in 500 ml Isopropylether aufgenommen und die Mischung 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Es erfolgt Kristallisation. Nach Zentrifugieren und Klären mit Isopropylether wäscht man den Niederschlag unter Röhren 24 Std. lang bei Umgebungstemperatur in 250 ml Aceton. Man zentrifugiert, klärt mit 50 ml Aceton und trocknet das Produkt anschließend unter Vakuum.

Man erhält 150 g eines hellen, beigen Produktes, was einer Ausbeute von 50,5 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- 1) CCM (nach Reaktion mit Monoethanolamin im Überschuß in Dimethylacetamid) mit Eluant Benzol/Methylethylketon/Ameisensäure (60/25/20):

Rf des Ausgangsprodukts 0,57

Rf des mit Monoethanolamin kondensierten Produkts 0,35

242886 4

-36-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

2) Bestimmung des Säurechlorids durch Propylamin: 105 %

3) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-3-N-methyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetyl-aminobenzoyl)-5-glycylamino-benzoësäure

a) Kondensation

Man stellt eine Suspension von 135 g (0,296 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-N-aminoacetamido-benzoësäure in einer Mischung von Dimethylacetamid (300 ml) und Triethylamin (107 ml, entsprechend 0,74 Mol) her. Zu dieser Suspension fügt man 150 g (entsprechend 0,296 Mol) 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoësäurechlorid. Man röhrt 3 Std. lang bei 45 °C. Das Ende der Reaktion wird durch CCM kontrolliert: Es verbleiben weniger als 3 % des Ausgangsproduktes.

Man gießt die Lösung in 1 l Wasser und säuert anschließend mit konz. Salzsäure an. Es bildet sich ein geringer Niederschlag, und man setzt das Rühren noch 8 Tage lang bei Umgebungstemperatur fort.

Nach Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Trocknen bei 60 °C, 25 Std. lang, erhält man 68,2 g des Produkts, was einer Ausbeute von 24 % entspricht.

b) Reinigung

Man löst 68,2 g des Produkts in 130 ml absolut. Ethanol unter Rückfluß. Anschließend läßt man bei Umgebungstemperatur

242886 4

-37-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

24 Std. lang auskristallisieren. Man zentrifugiert und klärt. Dann löst man das Produkt in 200 ml Wasser und Soda. Man stellt den pH-Wert mit Essigsäure auf 4 bis 5 ein und behandelt zweimal mit Kohle. Dann filtriert man und säuert anschließend mit konz. Salzsäure an.

Nach Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Trocknen 24 Std. lang bei 60 °C erhält man 43 g des Produkts, was einer Ausbeute von 63 % für die Reinigung entspricht.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
 - Rf des Amins: 0,07
 - Rf der dem Säurechlorid entsprechenden Säure: 0,7
 - Rf des kondensierten Produkts: 0,4
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 100 %
- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 97 %

Beispiel VIII

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-3-N-hydroxyethyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetyl-amino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoësäure

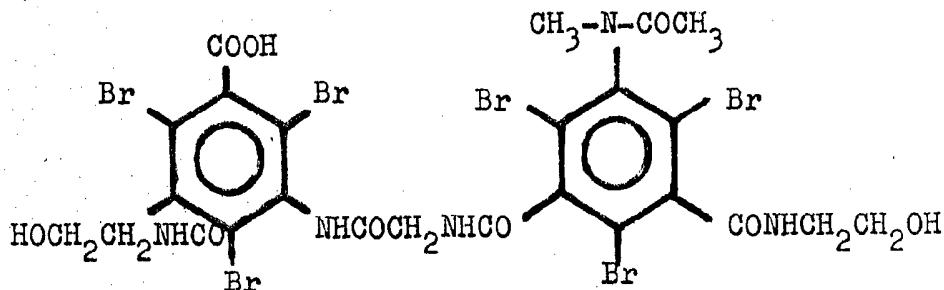
242886 4

-38-

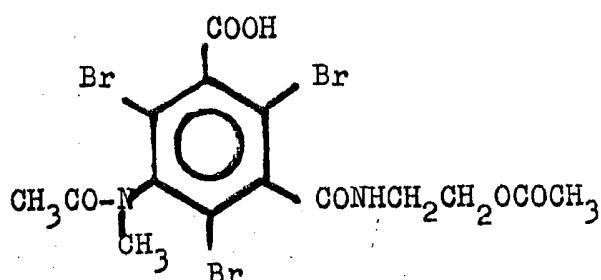
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-acetoxy-ethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylaminobenzoesäure



Man stellt eine Suspension von 270 g (0,52 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylaminobenzoesäure in 1,3 l Dioxan her. Dann fügt man 78 ml (1,04 Mol) Acetylchlorid hinzu und erhitzt die Mischung 8 Std. lang auf 80 °C. Das Dioxan wird durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Man erhält 290 g des Produkts, was einer Ausbeute von 98,6 % entspricht. Dieses Produkt wird ohne Reinigung weiterverwendet.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
- Rf des Ausgangsprodukts: 0,25
- Rf des O-acetylierten Produkts: 0,40

242886 4

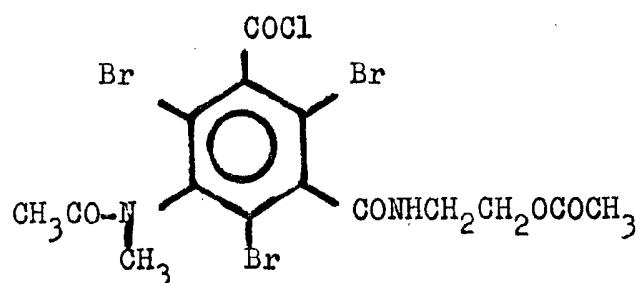
-39-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

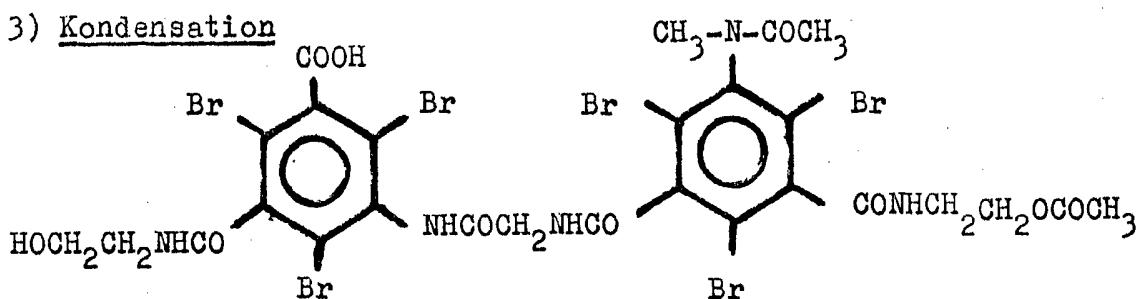
2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-acetoxy-ethyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoësäurechlorid



Man stellt eine Suspension von 290 g (0,52 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-acetoxyethyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-benzoësäure in 500 ml Thionylchlorid her. Dann erhitzt man 4 Std. lang auf 80 °C. Das überschüssige Thionylchlorid wird durch Verdampfen unter Vakuum entfernt.

Nach der Trocknung erhält man 300 g des Produkts, was einer Ausbeute von 100 % entspricht. Dieses Produkt wird ohne Reinigung weiterverwendet.

3) Kondensation



Die Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-

242886 4

-40-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

(2,4,6-tribrom-3-N-acetoxyethyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetyl-amino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoic acid is formed, as described in Example VII, starting from 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-5-amino-acetamido-benzoic acid and 2,4,6-Tribrom-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetyl-amino-benzoic acid chloride.

Ausbeute der Kondensation: 62,5 %

Dieses Produkt wird ohne Reinigung weiterverwendet.

4) Verseifung

Man löst 146 g (0,138 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetyl-amino-benzoyl)-5-glycylamino-benzoic acid in 270 ml 2-N-Sodalösung. Dann erhitzt man 2 Std. lang auf 45 °C. Man stellt den pH-Wert mit Salzsäure auf 6 bis 7 ein und führt zwei Behandlungen mit Kohle durch. Man filtriert und fällt anschließend im sauren Medium (pH = 1). Dann zentrifugiert man, klärt und trocknet 20 Std. lang bei 60 °C im Trockenschrank. Man erhält 54 g des Produkts, was einer Ausbeute von 24 % entspricht.

Reinheitskontrolle

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
- Rf des Ausgangsprodukts: 0,1
- Rf des verseiften Produkts: 0,05

5) Reinigung

Sie wird mittels Kristallisation in Isopropanol durchgeführt.

242886 4

-41-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

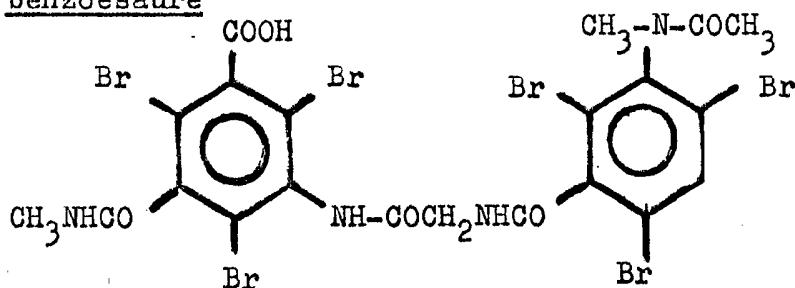
Man stellt eine Suspension von 54 g des rohen Produkts in 54 ml Isopropanol her. Dann erhitzt man 2 Std. lang auf 80 °C. Man röhrt über Nacht bei Umgebungstemperatur, wobei die Kristallisation erfolgt. Man zentrifugiert, klärt mit Isopropanol und wäscht anschließend das Produkt mit Wasser. Nach Trocknen bei 80 °C, 16 Std. lang im Trockenschrank, erhält man 21 g des Produkts, was einer Ausbeute von 34 % für die Reinigung entspricht.

Reinheitskontrolle

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20):
Rf 0,05
- CCM mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser
(50/11/25) : Rf 0,2 und 0,3

Beispiel IX

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methyl-carbamoyl-(2,4,6-tribrom-N-methyl-3-N-acetylarnino-benzoyl)-5-glycylarnino benzoësäure



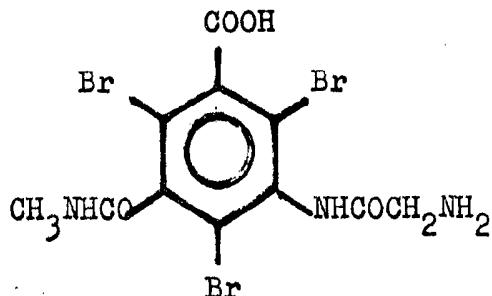
- 1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methyl-carbamoyl-5-aminoacetylarnino-benzoësäure

242886 4

-42-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11



Die Verbindung wird, wie in Beispiel VII-1 beschrieben, hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-N-methyl-carbamoyl-5-amino-benzosäure.

Ausbeute: 45 %

Reinheitskontrolle:

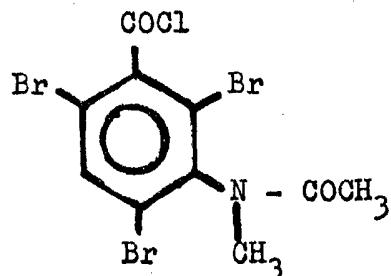
-CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20): Rf 0,1

-CCM mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25):

Rf 0,07

-Reinheit gemäß Brombestimmung: 96 %

2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylamino-benzoësäurechlorid



Die Verbindung wird, wie in Beispiel VII-2 beschrieben, hergestellt, unter Verwendung von 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylamino-benzoësäure.

Ausbeute: 85 %

242886 4

-43-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Reinheitskontrolle:

- CCM (nach Reaktion mit Monoethanolamin im Überschuß,

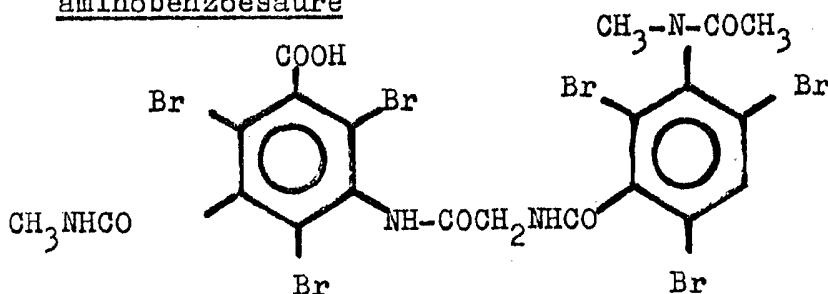
in Dimethylacetamid)

mit Eluant Benzol/Methylethylketon/Ameisensäure
(60/25/20)

R_f des Ausgangsprodukts: 0,7

R_f des mit monoethanolamin kondensierten Produkts: 0,5

3) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methyl-carbamoyl-(2,4,
6-tribrom-N-methyl-3-N-acetylarnino-benzoyl)-5-glycyl-
aminobenzoësäure



Die 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-(2,4,6-tribrom-N-methyl-3-N-acetylarnino-benzoyl)-5-glycylarnino-benzoësäure wird, wie in Beispiel VII beschrieben, hergestellt, ausgehend von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-amino-acetamido-benzoësäure und 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylarnino-benzoësäurechlorid.

Ausbeute der Kondensation: 85 %

Ausbeute der Reinigung: 13,5 %

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure

(60/25/20)

242886 4

-44-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Rf des Amins: 0,05

Rf der dem Säurechlorid entsprechenden Säure 0,85

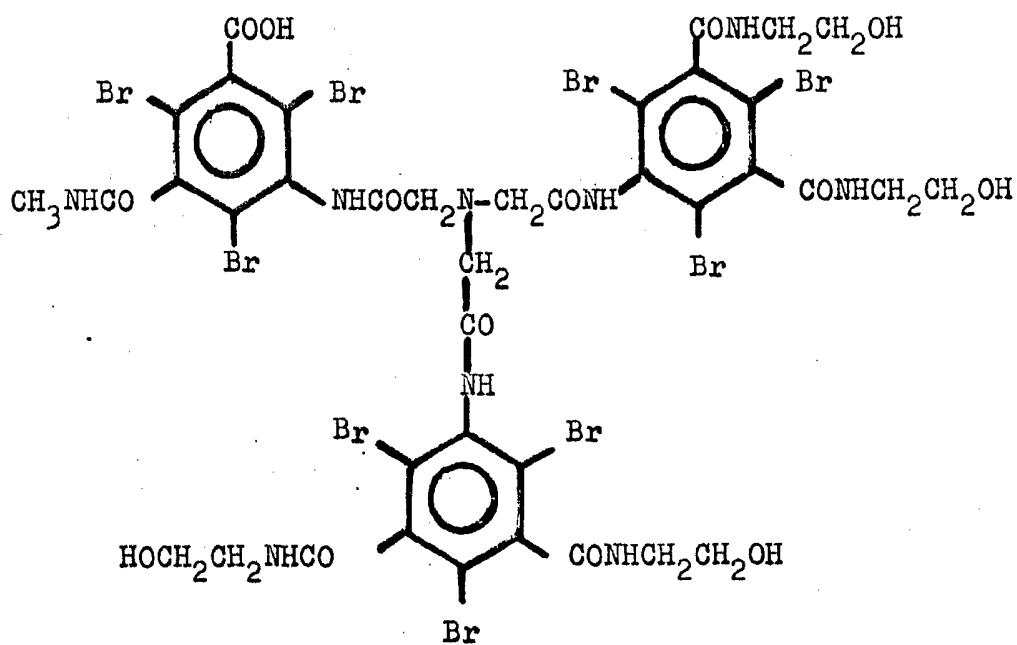
Rf des kondensierten Produkts: 0,5

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 96 %

- Reinheit gemäß Bestimmung an Methylat: 103 %

Beispiel X

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-bis-N-methyl-carbamoyl-[2,4,6-tribrom-3,5-bis-(N-hydroxy-ethylcarbamoyl)-phenyl]-carbamoyl-methyl]-5-amino-acetamido-benzoësäure



- 1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3,5-bis(hydroxyethyl)-carbamoyl-chloracetanilid

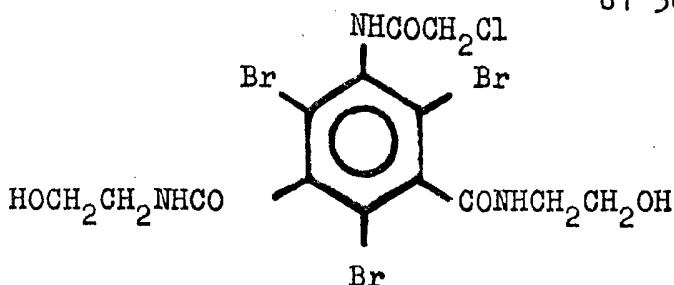
242886 4

-45-

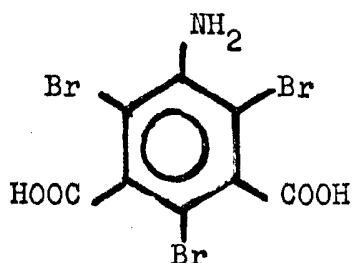
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



a) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-5-amino-isophthalsäure



Diese Säure wird, wie in Beispiel I-1 beschrieben, hergestellt,

ausgehend von 3-Amino-isophthalsäure

Ausbeute: 86,5 %

Reinheitskontrolle :

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
 - Rf des Ausgangsprodukts: 0,1
 - Rf des bromierten Produkts: 0,8
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 99 %

b) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-5-amino-isophthalsäure chlorid

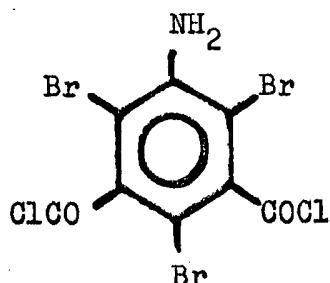
242886 4

-46-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



Man stellt eine Suspension von 729 g (1,73 Mol) 2,4,6-Tribrom-5-amino-isophthalsäure in 1800 ml Thionylchlorid her. Dann erhitzt man 8 Std. lang auf 80 °C. Anschließend entfernt man das überschüssige Thionylchlorid durch Verdampfen unter Vakuum. Das Konzentrat wird in 1 l Isopropylether aufgenommen, und es erfolgt Kristallisation. Man zentrifugiert und klärt mit Isopropylether. Nach Trocknen unter Vakuum erhält man 465 g, was einer Ausbeute von 60 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

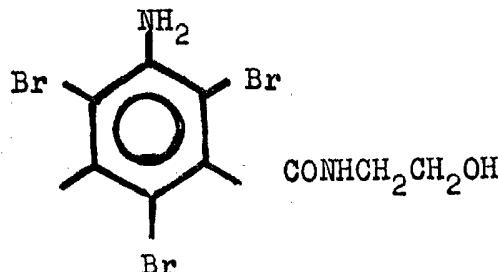
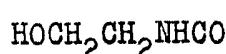
- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf der Ausgangssäure: 0,8

Rf des Produkts nach Kondensation mit Monoethanolamin: 0,4

- Reinheit gemäß Säurechloridbestimmung mit Propylamin: 105 %

c) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3,5-bis-(hydroxyethylcarbamoyl)-anilin



242886 4

-47-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61.360/11

Man löst 184 g (0,404 Mol) 2,4,6-Tribrom-5-amino-isophthal-säurechlorid in 180 ml Dimethylacetamid. Dann fügt man tropfenweise 145 ml (2,4 Mol) Monoethanolamin hinzu, wobei man die Temperatur zwischen 20 und 25 °C hält. Man röhrt noch 16 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Dann gießt man die Lösung in 1 l Eiswasser, wobei die Fällung erfolgt. Man röhrt noch 24 Std. bei Umgebungstemperatur, zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet 16 Std. lang bei 80 °C. Man erhält 168 g des Produkts, was einer Ausbeute von 84 % entspricht.

Reinheitskontrolle

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20): Rf 0,4
- Reinheit gemäß Brombestimmung: 98 %

d) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3,5-bis-(hydroxyethylcarbamoyl)-chloracetanilid

- Kondensation

Man löst 515 g (1,02 Mol) des nach c) erhaltenen Produkts in 775 ml Dimethylacetamid. Dann fügt man tropfenweise 377 ml (4,7 Mol) Chloracetylchlorid hinzu, wobei man die Temperatur zwischen 20 und 30 °C hält. Man röhrt noch 16 Std. lang bei Umgebungstemperatur und gießt die Mischung in 4,5 l Eiswasser, wobei die Fällung erfolgt. Man zentrifugiert und klärt mit Wasser. Dieses Produkt wird ohne Trocknung weiterverwendet.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
Rf des Ausgangsprodukts: 0,4

242886 4

-48-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Rf des kondensierten Produkts: 0,85

- Verseifung

Man stellt eine Suspension des vorstehenden Produkts in 1750 ml 2-N-Sodalösung her. Dann röhrt man 16 Std. lang bei Umgebungstemperatur und säuert mit Salzsäure an (pH = 1). Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet 16 Std. lang bei 80 °C.

Man erhält 215 g, was einer Ausbeute von 36 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf des Ausgangsprodukts: 0,4

Rf des chloracetylierten Produkts: 0,2

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 99 %

- Reinheit gemäß Chlorbestimmung: 105 %

2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-bis-[(2,4,6-tribrom-3,5-bis-(N-hydroxyethylcarbamoyl)-phenyl)-carbamoylmethyl]-5-amino-acetamido-benzoësäure

a) Kondensation

Man mischt eine Lösung von 10 g (0,02 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-methylcarbamoyl-5-amino-acetamido-benzoësäure in 18 ml 1-N-Soda mit einer Lösung von 23,2 g (0,04 Mol) 2,4,6-Tribrom-3,5-bis-(hydroxyethylcarbamoyl)-chloracetanilid in 40 ml 1-N-Soda.

242886 4

-49-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Nach 1 Std. Erhitzen auf 85 °C fügt man 18 ml 1-N-Soda hinzu und hält die Mischung für weitere 20 Std. auf 85 °C. Dann kühlst man die Lösung auf 20 °C ab und säuert mit konz. Salzsäure auf pH = 1 an. Es bildet sich ein Gummi, der nach 16 Std. bei Umgebungstemperatur kristallisiert. Man zentrifugiert, wäscht mit Wasser und trocknet 24 Std. lang im Trockenschrank bei 60 °C.

Man erhält 29 g der rohen Säure.

b) Reinigung

Man stellt eine Suspension von 29 g der rohen Säure in 60 ml Wasser her und stellt den pH-Wert durch Zugabe von Soda auf 7 ein. Dann filtriert man den unlöslichen Anteil und säuert anschließend mit konz. Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 1 oder darunter an. Man zentrifugiert den Niederschlag und wäscht ihn mit Wasser. Man bringt den Niederschlag in 10 ml Wasser in Suspension und fügt Ammoniak bis zur neutralen Reaktion hinzu. Dann setzt man ebenfalls 2 g Ammoniumchlorid zu. Man röhrt 48 Std. lang bei Umgebungstemperatur, wobei die Kristallisation erfolgt. Man zentrifugiert und löst den Niederschlag in 50 ml Wasser. Anschließend behandelt man zweimal mit Kohle und fällt mit Salzsäure. Nach Zentrifugieren, Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man 5,2 g des gereinigten Produkts.

Reinheitskontrolle

- CCM mit Eluant/Butanol/Essigsäure/Wasser (5011/25)
- Rf des chlorierten Ausgangsprodukts: 0,65

242886 4

-50-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Rf des aminierten Ausgangsprodukts: 0,07

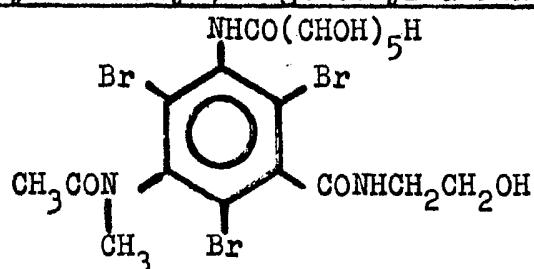
Rf des Kondensationsprodukts: 0,2

- Reinheit gemäß Brombestimmung: 98,7 %

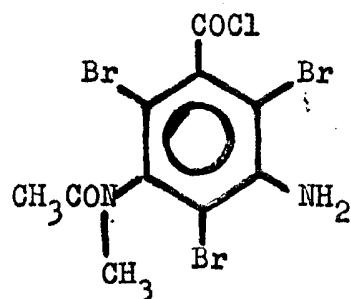
- Reinheit gemäß Bestimmung an Natrium-methylat: 95 %

Beispiel XI

Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-(N-methylacetamido)-5-(N-hydroxyethylcarbamoyl)-N-gluconyl-anilin



1) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetyl-amino-5-amino-benzoësäurechlorid



Man stellt eine Suspension von 200 g (entsprechend 0,446 Mol) 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetyl-amino-5-amino-benzoësäure in 200 ml Isopropylether her. Dann fügt man tropfenweise 200 ml Thionylchlorid hinzu. Man röhrt noch 4 Std. lang bei

242886 4

-51-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

80 °C und über Nacht bei Umgebungstemperatur. Anschließend dampft man die Mischung am Rotationsverdampfer ein, bis man einen Rückstand erhält, den man seinerseits wieder in 400 ml Isopropylether aufnimmt. Man röhrt 24 Std. lang bei Umgebungs-temperatur, wobei die Kristallisation erfolgt. Nach Zentri-fugieren, Klären und Trocknen 24 Std. lang bei 40 °C erhält man 165 g des Produktes, was einer Ausbeute von 79,3 % ent-spricht.

Reinheitskontrolle

- CCM mit Eluant Benzol/MEG/Ameisensäure (60/25/20)

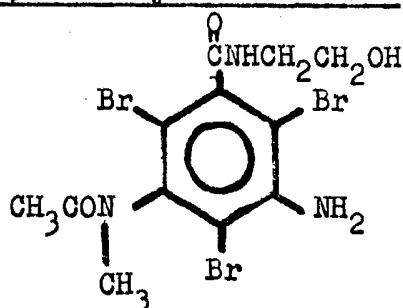
Rf des Ausgangsproduktes: 0,7 bis 0,8

Rf des Säurechlorids: 0,5

(nach Kondensation mit Monoethanolamin)

- Reinheit gemäß Bestimmung an Propylamin: 90,5 %

2) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxy-ethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-anilin



Man löst 65,3 g (0,140 Mol) 2,4,6-Tribrom-N-methyl-3-N-acetylamino-5-amino-benzoësäurechlorid in 100 ml Dimethyl-acetamid. Dann fügt man tropfenweise 25,2 ml (0,140 Mol) Ethanolamin hinzu, wobei man gegebenenfalls kühlt, damit die Temperatur 25 °C nicht übersteigt. Man röhrt noch 2 Tage

242886 4

-52-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

bei Umgebungstemperatur. Dann gießt man die Lösung in eine Mischung von 400 ml Wasser und 80 g Eis. Es erfolgt eine Fällung. Anschließend röhrt man noch 48 Std. lang. Nach Zentrifugieren, Waschen, Klären und Trocknen erhält man 56,4 g des Produkts, was einer Ausbeute von 82,5 % entspricht.

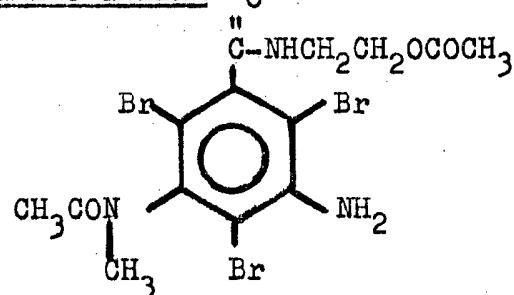
Reinheitskontrolle

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf des Ausgangsproduktes: 0,7 bis 0,8

Rf des kondensierten Produkts: 0,55

3) Herstellung von 2,4,6-3-N-acetoxyethyl-carbamoyl-N-methyl-5-N-acetylamino-anilin



Man stellt eine Suspension von 56,4 g (0,115 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-hydroxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylaminoanilin in einer Mischung von 74,8 ml Essigsäure und 0,78 ml Schwefelsäure her. Dann röhrt man 3 Std. lang bei 80 °C und anschließend 12 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Man gießt die Lösung in 260 ml permutiertes Wasser, das einige Eisstücke enthält, und es erfolgt Kristallisation. Nach Klärung und Trocknung erhält man 46 g des Produkts, was einer Ausbeute von 75,4 % entspricht.

242886 4

-53-

11.2.1983

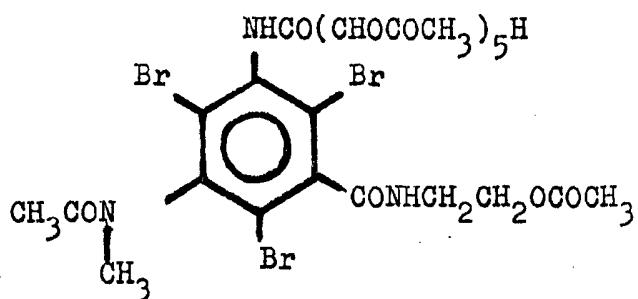
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)
Rf des Amins OH: 0,55
Rf des Amins O-acetyliert: 0,75

4) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-(N-methyl-acetamido)-5-(N-acetoxyethylcarbamoyl)-N-pentaacetoxy-gluconyl-anilin



Man stellt eine Suspension von 28 g (0,0573 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-N-acetoxyethylcarbamoyl-N-methyl-5-N-acetylaminoanilin in 36 ml Dimethylacetamid her und fügt portionsweise 36,5 g Pentaacetyl-gluconsäurechlorid (0,086 Mol) hinzu. Dann röhrt man 48 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Man setzt 78 ml Wasser zu und röhrt 30 Minuten lang. Man extrahiert die wäßrige Phase mit 4 x 150 ml Dichlorethan. Dann wäscht man die organische Phase mit 4 x 250 ml einer 5%igen Natriumbikarbonatlösung und mit 2 x 500 ml Wasser.

Nach Trocknung über Calciumchlorid filtriert man und verdampft das Dichlorethan unter Vakuum. Man erhält 30,5 g des Produkts.

242886 4

-54-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

was einer Ausbeute von 63 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

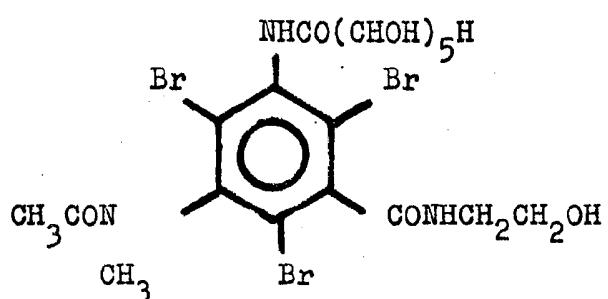
- CCM mit Eluant Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25)

Rf des Amins OH: 0.2

Rf des Amins O-acetyliert: 0,65

R_f des kondensierten Produkts vor Verseifung: 0.5

5) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-(N-methyl-acetamido)-5-(N-hydroxyethylcarbamoyl)-N-gluconyl-anilin



Man löst 30,5 g (0,033 Mol) 2,4,6-Tribrom-3-(N-methylacetamido)-5-(N-acetoxyethylcarbamoyl)-N-pentaacetoxy-gluconyl-anilin in einer Mischung von 83 ml Wasser, 13 ml Hydrazinhydrat und 15 ml Methanol. Dann röhrt man 6 Std. lang bei 45 °C und 12 Std. lang bei Umgebungstemperatur. Anschließend trägt man in die Mischung 40 ml Wasser und 36 g Phthalsäureanhydrid ein und röhrt 4 Std. lang bei 70 °C sowie 48 Std. bei Umgebungstemperatur.

Nach der Zentrifugierung behandelt man die Mutterlauge 3 Std. lang bei 60 °C mit Kohle 3SA, dampft sie auf ein Drittel ihres Anfangsvolumens ein und extrahiert mit 6 x 200 ml

242886 4

-55-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Ethylacetat. Nach Eindampfen bis zur Trockne erhält man 13 g des Produkts, was einer Ausbeute von 60 % entspricht.

Reinheitskontrolle:

- CCM mit Eluant Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/10)

Rf des Produkts vor Verseifung: 0,05

Rf des Produkts nach Verseifung: 0,55

Beispiele XII und XIII

Man verfährt, wie in den Beispielen VII und VIII beschrieben, und erhält die folgenden Verbindungen:

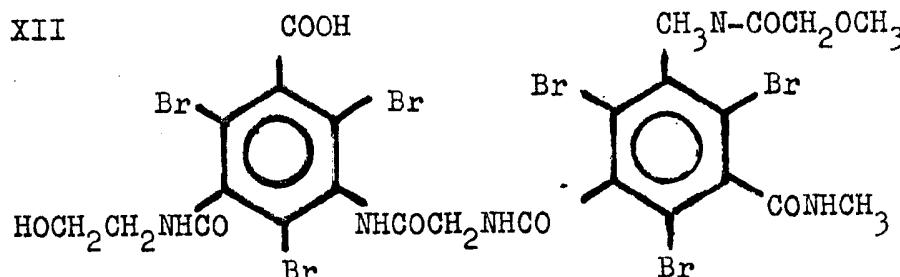
Beispiel

Formel

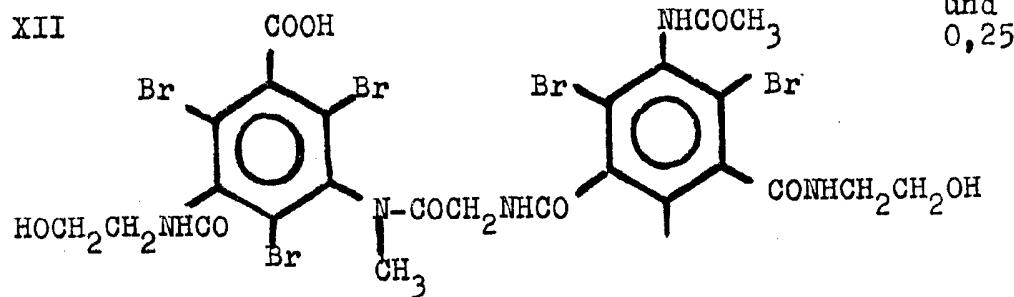
Rf
Eluant 1^x
0,1

Rf
Eluant 2^x
0,25

XII



XIII



^xEluant 1: Benzol/Methylethylketon/Ameisensäure (60/25/20)

242886 4

-56-

11.2.1983

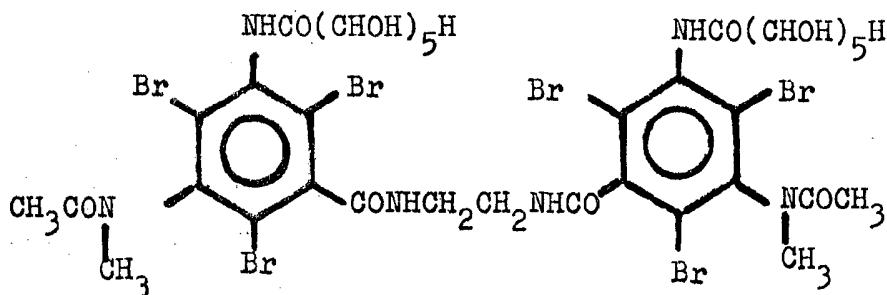
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

^xEluant 2: n-Butanol/Essigsäure/Wasser (50/11/25)

Beispiel XIV

Herstellung von N,N'-bis-(2,4,6-Tribrom-3-N-methylacetamido-5-N-gluconylamino-benzoyl)-1,2-diamino-ethan



a) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-3-N-methyl-acetamido-5-amino-benzoësäurechlorid

20 g der entsprechenden Säure, gelöst in 40 ml SOCl_2 , werden 2 Std. lang auf 80 °C erhitzt. Nach Verdampfen des Thionylchlorids wird das Öl mit 100 ml Isopropylether gefällt. Man röhrt 1 Std. lang, zentrifugiert, wäscht mit Ethylacetat, zentrifugiert wieder, trocknet und erhält 17 g der Verbindung, was einer Ausbeute von 81,5 % entspricht.

b) Herstellung von N,N'-bis(2,4,6-Tribrom-3-N-methylacetamido-5-amino-benzoyl)-1,2-diamino-ethan

Zu 100 g des nach a) erhaltenen Säurechlorids (0,215 Mol), gelöst in 190 ml DMAC, fügt man 10 ml (0,15 Mol) Ethylen-

242886 4

-57-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

diamin und 30 ml Triethylamin. Nach 4 Tage langem Rühren bei Umgebungstemperatur wird der unlösliche Anteil abzentrifugiert und das Filtrat mit 950 ml Wasser gefällt. Nach Zentrifugieren, Waschen und Trocknen erhält man 85,3 g des Produkts, was einer Ausbeute von 44 % entspricht.

- CCM Benzol/MEC/Ameisensäure (50/20/30)
Säusechlorid + Ethanolamin Rf: 0,70 bis 0,74
erhaltenes Produkt Rf: 0,90

c) Herstellung von N,N'-bis(2,4,6-Tribrom-3-N-methylacetamido-5-N-pentaacetoxy-gluconyl-amino-benzoyl)-1,2-diaminoethan

Man löst 0,089 Mol der wie oben erhaltenen Verbindung in 180 ml DMAC. Dann fügt man 0,445 Mol Pentaacetylgluconsäurechlorid in Pulverform hinzu, das sich entsprechend auflöst. Nach 20 Std. langem Rühren bei Umgebungstemperatur wird die Mischung mit 1,3 l Eiwasser gefällt. Man setzt das Rühren noch über Nacht fort. Nach dem Zentrifugieren wird das rohe Produkt in Dichlorethan aufgenommen. Die mit NaHCO₃ (5%ig) und anschließend mit Wasser gewaschene organische Phase wird eingedampft. Das Öl kristallisiert in Petrolether.

Ausbeute: 40 %

- CCM Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20) Rf 0,38
(Ausgangsprodukt Rf 0,46)

d) Abspaltung der Schutzgruppen

Die Abspaltung der Schutzgruppen wird mittels Natrium-

242886 4

-58-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Methylat/Methanol durchgeführt.

- CCM Butanol/Wasser/Essigsäure (50/25/20)
Rf: 0,34 bis 0,40

Beispiel XV

Herstellung von 2,4,6-Tribrombenzol-1,3,5-tricarboxysäure und ihren Derivaten

a) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-5-cyano-isophthalsäure

Man löst 232 g (0,555 Mol) 2,4,6-Tribrom-5-amino-isophthal-säure in 500 ml konz. Schwefelsäure und kühlt die Lösung anschließend mit Hilfe eines Eisbades auf eine Temperatur zwischen 0 und 5 °C. Hierauf setzt man innerhalb 1 Std. nach und nach 77 g (1,11 Mol) Natriumnitrit zu, wobei die Temperatur auf 0 bis 5 °C gehalten wird, und röhrt anschließend noch 2 Std. bei dieser Temperatur. Die Mischung wird dann langsam unter Röhren auf Eis gegossen und der Natriumnitrit-Überschuß durch eine ausreichende Menge an Harnstofflösung beseitigt. Unter ständiger Beibehaltung einer Temperatur von 0 bis 5 °C neutralisiert man die Suspension anschließend mit 5-N-Soda auf pH = 6. Die Mischung wird daraufhin zu einer Lösung von 69 g (0,694 Mol) Kupferchlorid und 89 g (1,82 Mol) Natriumcyanid in 1 l Wasser gegeben und die Lösung bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Man stellt den pH-Wert der Lösung durch Zugabe von Salzsäure auf 3 ein, zentrifugiert den Kupfersalz-Niederschlag ab und bringt den pH-Wert durch weitere Zugabe von Salzsäure auf 1. Man kühlt die Lösung mit Hilfe eines Eisbades und röhrt sie 16 Std. lang. Dann zentrifugiert man den gebildeten Niederschlag ab und nimmt ihn in 400 ml Was-

24.2886 4

-59-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

ser und einer für die Auflösung und zum Erreichen eines neutralen pH-Wertes erforderlichen Menge an Soda auf. Um die Lösung zu entfärbten, röhrt man sie 1 Std. lang mit Kohle 3 SA, filtriert die Kohle dann ab und fällt mit verdünnter Salzsäure.

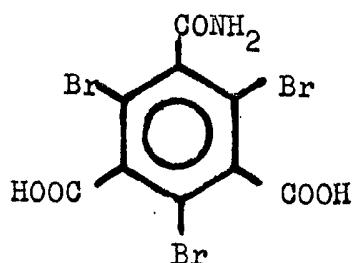
Man erhält nach Zentrifugieren und Waschen mit wenig Wasser 130 g des weißen Produkts.

Ausbeute: 55 %

Nach Rekristallisation in 400 ml Ethanol erhält man 77,5 g des gereinigten Produkts.

Schmelzpunkt höher als 300 °C.

b) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-5-carbamoyl-isophthalsäure



Man löst 60 g (0,140 Mol) 2,4,6-Tribrom-5-cyano-isophthalsäure in 120 ml (0,6 Mol) 5-N-Soda. Man röhrt die Lösung dann 3 Std. lang bei 50 °C und fügt anschließend bei Umgebungstemperatur 50 cm³ konz. Salzsäure hinzu. Man kühlt mit Hilfe eines Eisbades und röhrt 2 Std. lang. Nach Abzentrifugieren des Nieder-

242886 4

-60-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

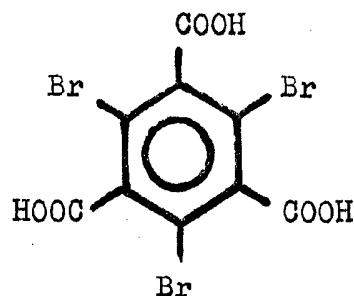
schlags und Waschen mit wenig Eiswasser erhält man nach Trocknung 60 g des weißen Produkts.

Ausbeute: 96 %, Schmelzpunkt höher als 300 °C.

- CCM: Benzol/MEG/Ameisensäure (60/25/20)

RF: 0,3

c) Herstellung von 2,4,6-Tribrombenzol-1,3,5-tricarboxysäure



Die 2,4,6-Tribrombenzol-1,3,5-tricarboxylsäure kann ausgehend von 2,4,6-Tribrom-5-carbamoyl-isophthalsäure durch Reaktion mit einem Nitrosierungsmittel, wie Natriumnitrit in Schwefelsäure oder Salzsäure oder wie ein Alkylnitrit oder Nitrosonium-Tetrafluorborat in einem organischen Lösungsmittel, erhalten werden. 52,5 g (0,123 Mol) 2,4,6-Tribrom-5-carbamoyl-isophthalsäure werden in einer Mischung von 700 ml Wasser und 700 ml konz. Salzsäure in Suspension gebracht. Dann erhitzt man die Suspension auf 90 °C und fügt nach und nach innerhalb von 7 Std. eine Lösung von 41 g (0,595 Mol) Natriumnitrit in 700 ml Wasser hinzu. Nach der Zugabe röhrt man noch 1 Std. und dampft die erhaltene Lösung dann bis zur Trockne ein. Man

242886 4

-61-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

erhält 90 g Rückstand, den man in 500 ml Ether, unter Rühren 2 Std. lang, aufnimmt. Man entfernt das unlösliche Natriumchlorid durch Filtration. Die etherische Phase wird bis zur Trockne eingedampft, und man erhält 49 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 93 %, Schmelzpunkt höher als 300 °C.

- CCM: Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf: 0,4

d) Herstellung von 2,4,6-Tribrombenzol-1,3,5-tricarboxylsäuretrichlorid

Man stellt eine Suspension von 45 g (0,1 Mol) 2,4,6-Tribrombenzol-1,3,5-tricarboxylsäure in 80 ml (1,1 Mol) Thionylchlorid her. Dann gibt man 2 ml Dimethylformamid hinzu und röhrt 2 Std. lang unter Rückfluß. Man lässt erkalten, und es kristallisiert ein weißer Feststoff. Man zentrifugiert, wäscht mit wenig Cyclohexan und erhält nach Trocknung 43 g des Produkts in Form weißer Nadeln.

Ausbeute: 85 %, Schmelzpunkt: 202 °C

e) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-1,3,5-tris(2,3-dihydroxypropyl-carbamoyl)-benzol

25 g (0,05 Mol) 2,4,6-Tribrombenzol-1,3,5-tricarboxylsäuretrichlorid werden in 50 cm³ Dimethylacetamid gelöst. Dann fügt man nach und nach eine Lösung von 30 g (0,33 Mol) Aminopropan-2,3-diol in 60 ml Dimethylacetamid hinzu. Man röhrt

242886 4

-62-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

die Reaktionsmischung 3 Std. lang bei 50 °C, nachdem sie durch Zugabe von Salzsäure auf einen neutralen pH-Wert eingestellt wurde und dampft anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird in einem Minimum an Wasser aufgenommen und mit Phenol extrahiert. Nach Behandlung der phenolischen Phase mit Ethylether und Extraktion mit Wasser dampft man die wäßrige Phase im Vakuum ein. Man erhält 25 g eines weißen Produkts.

Ausbeute: 76 %

- CCM: Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf: 0,05

- CCM: Isobutanol/Isopropanol/Ammoniak

(30/30/40)

Rf: 0,55 bis 0,60

f) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-1,3,5-tris-(2,3,4,5,6-N-methyl-pentahydroxyhexyl-carbamoyl)-benzol

Die Verbindung wird in der gleichen Weise hergestellt wie das oben beschriebene Produkt (e).

- CCM: Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf: 0,05

- CCM: Isobutanol/Isopropanol/Ammoniak

(30/30/40) Rf: 0,10 und 0,15

242886 4

-63-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

g) Herstellung von 2,4,6-Tribrom-1,3,5-tris (bis-hydroxyethyl-carbamoyl)-benzol

Die Verbindung wird in der gleichen Weise wie unter e) hergestellt.

- CCM: Benzol/MEC/Ameisensäure (60/25/20)

Rf: 0,05

- CCM: Isobutanol/Isopropanol/Ammoniak (30/30/40)

Rf: 0,45

Nachfolgend werden die Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen angeführt, die mit den Mischungen der Brom-Benzol-Verbindungen und mit den Jod-Benzol-Verbindungen durchgeführt wurden.

1. Kontrastwirkung

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

242886 4

-64-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Als Bezugs-Verbindung wurde Hexabrix verwendet, das ist eine Lösung des Natriumsalzes und des Methylglucaminsalzes der Ioxaglinsäure (32 % Jodgehalt).

Die Mischungen wurden in Form der wäßrigen Lösungen von Mischungen der Methylglucaminsalze der jodierten und der bromierten Verbindungen getestet, die die gleiche Anzahl an Molen enthielten, wie es bei Hexabrix der Fall war. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle I

Kontrastmittel	relative Kontrastwirkung/Hexabrix
Äquimolare Mischung des Methylglucamin-Salzes der Ioxaglin-Säure und des bromierten Analogpro- duktes (Beispiel VII)	0,905

Man stellt fest, daß die Kontrastwirkung der Mischung sehr nahe bei der von Hexabrix liegt. Um mit den Mischungen die gleiche Kontrastwirkung wie mit einem Mol des lediglich jodierten Produkts zu erreichen, benötigt man nur 0,55 Mol des jodierten Produkts und 0,55 Mol des bromierten Produkts.

242886 4

-65-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

2. Akute intracisternale Toxizität

Die akute intracisternale Toxizität wurde an der Maus gemäß der Methode von E. Melartin, P. Tuohimaa, R. Dabb, Investigative Radiology, 1970, vol. 5, Nr. 1, 13-21, gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Kontrastmittel	akute Toxizität IC Maus DL ₅₀ g E _q Jod/kg
Telebrix	0,2
Äquimolare Mischung Telebrix + bromiertes Analogprodukt (Methylglucamin-Salz der Ver- bindung von Beispiel I-2)	0,35

3. proteinische Bindung

Der Grad der Wechselbeziehungen mit Proteinen ist ein Indiz für die Toleranz der Kontrastmittelprodukte. Je geringer diese Wechselwirkungen sind, desto besser ist die Toleranz.

Die proteinische Bindung wurde gemäß der von Brodersen (J. of Clinical Investigation, 1974, vol. 4, 1353-1364) beschriebenen Technik untersucht.

242886 4

-66-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Die Ergebnisse sind in Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III

Kontrastmittel	protein. Bindung Mole ⁻¹
Methylglucamin-Ioxaglat	122
äquimolare Mischung Methylglucamin-Ioxaglat + bromiertes Analogprodukt (Methylglucamin-Salz der Verbindung von Beispiel VII)	102
Methylglucamin-Adipiodon	12 800
äquimolare Mischung Methylglucamin-Adipiodon + bromiertes Analogprodukt (Methylglucamin-Salz der Verbindung von Beispiel VI)	8 100

Die Mischungen der jodierten und der bromierten Verbindungen können also als Kontrastmittel für radiologische Zwecke verwendet werden.

Die wässrigen Lösungen enthalten im allgemeinen 5 bis 100 g der Mischung jodierter und bromierter Verbindungen, und die injizierbare Menge dieser Lösungen kann im allgemeinen zwischen 5 und 1000 ml schwanken.

242886 4

-67-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Außerdem sind die bromierten Verbindungen für sich allein bei diagnostischen Techniken wie der registrierenden Angiographie verwendbar.

242886 4

-68-

11.2.1983

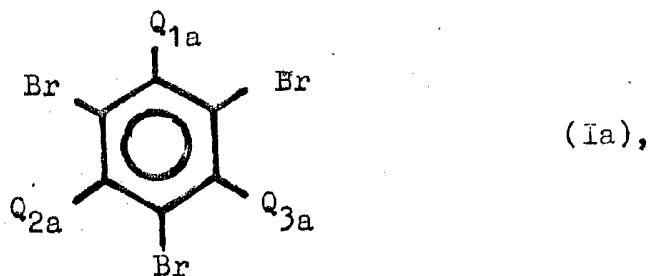
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Bromverbindungen, ausgewählt unter

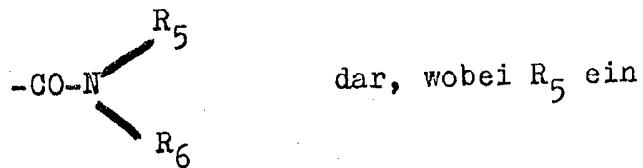
1 - Verbindungen der Formel Ia



in der

Q_{1a} eine Gruppe $-COOH$ oder eine Gruppe $-COO-$ ist,
die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als
Salz gebunden ist,

Q_{2a} stellt ein Radikal der Formel



Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes Oxyalkyl ist und R_6 ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl bedeutet,

Q_{3a} stellt eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel

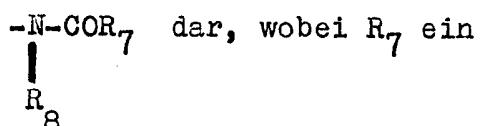
242886 4

-69-

11.2.1983

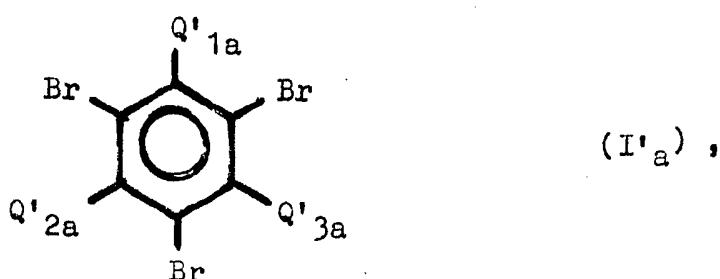
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11



niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_8 ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet;

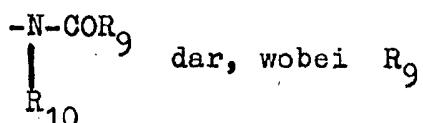
2 - Verbindungen der Formel I'a



in der

Q'_{1a} eine Gruppe $-COOH$ oder eine Gruppe $-COO^-$ ist,
die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base
als Salz gebunden ist,

Q'_{2a} stellt eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{10}

242886 4

-70-

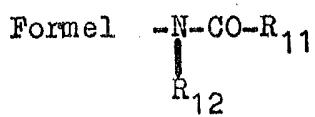
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

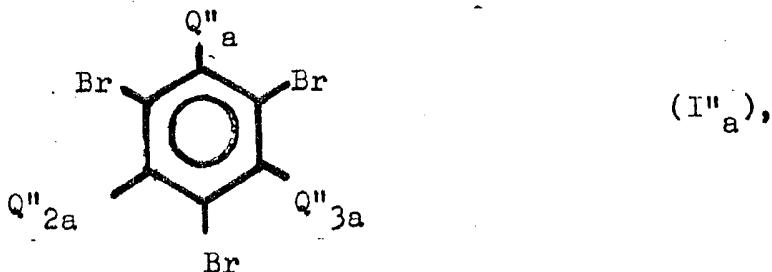
Q'_{3a} stellt eine Aminogruppe oder ein Radikal der



dar, wobei R_{11} ein

niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{12} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

3 - Verbindungen der Formel I''_a

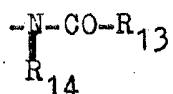


in der

Q''_{1a} eine Gruppe $-COOH$ oder eine Gruppe $-COO-$ ist,
die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base
als Salz gebunden ist,

Q''_{2a} bedeutet ein Wasserstoffatom,

Q''_{3a} stellt ein Radikal der Formel



dar, wobei R_{13}

242886 4

-71-

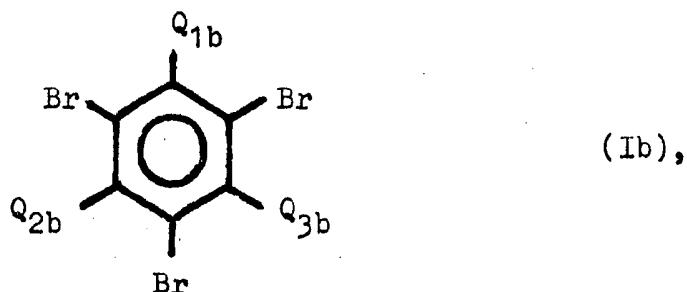
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

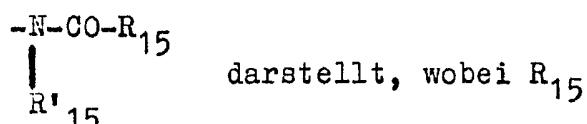
ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl ist und R₁₄ ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

4 - Verbindungen der Formel (Ib)



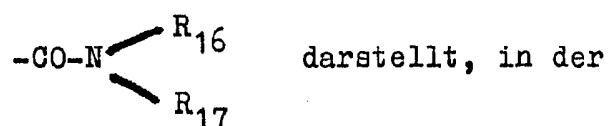
in der

Q_{1b} ein Radikal der Formel



ein polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal ist und R'₁₅ ein Wasserstoffatom oder ein niederes Alkylradikal bedeutet

Q_{2b} ein Radikal der Formel



R₁₆ und R₁₇ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkyl-

242886 4

-72-

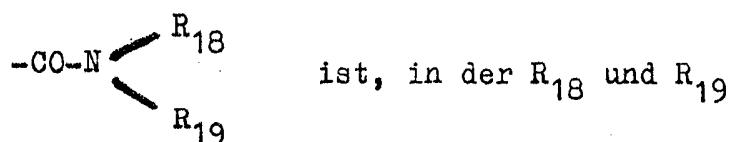
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

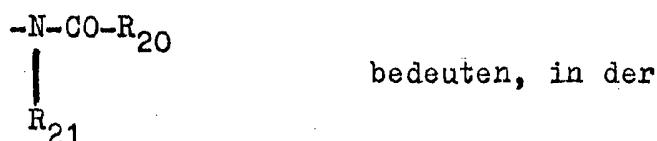
61 360/11

radikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl bedeuten,

Q_{3b} ein Radikal der Formel

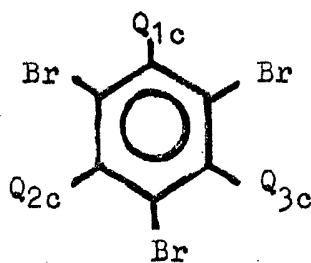


ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes Oxyalkyl oder ein Radikal der Formel



R_{20} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{21} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

5 - Verbindungen der Formel Ic



(Ic),

in der

Q_{1c} ein Radikal der Formel $-CONH-R_{22}$ darstellt,

242886 4

-73-

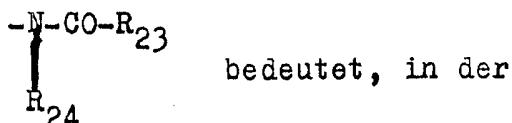
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

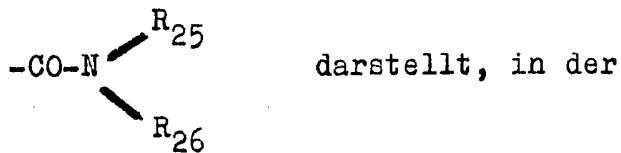
in der R₂₂ ein Zuckerrest oder ein polyhydroxyliertes, niederes Alkylradikal ist,

Q_{2c} ein Radikal der Formel



R₂₃ ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R₂₄ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet und

Q_{3c} ein Radikal der Formel



R₂₅ und R₂₆ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl oder ein Radikal der Formel



in der R₂₇ ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl

242886 4

-74-

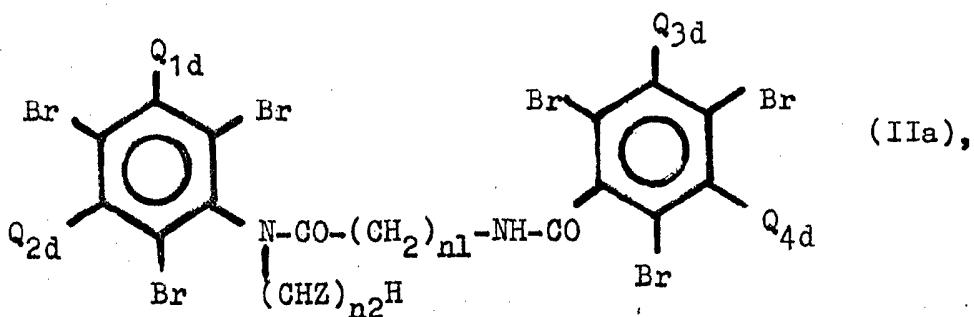
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

ist und R₂₈ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

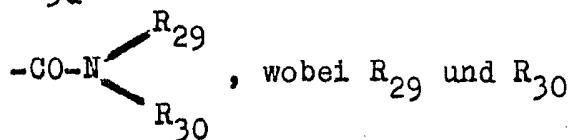
6 - Verbindungen der Formel IIa



in der

Q_{1d} eine Gruppe -COOH oder eine Gruppe -COOH ist, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist,

Q_{2d} und Q_{3d} ein Wasserstoffatom, ein Radikal der Formel



ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoylniederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



242886 4

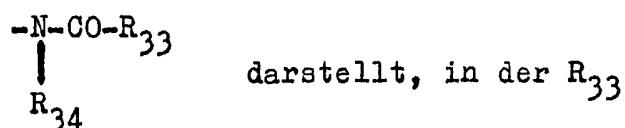
-75-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4
61 360/11

ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R₃₂ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet, wobei Q_{2d} gleichfalls ein Radikal-CH₂OH darstellen kann,

Q_{4d} eine Gruppe -NH₂ oder ein Radikal der Formel



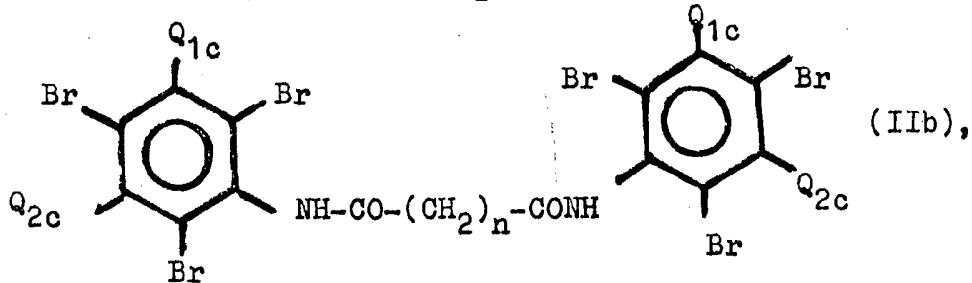
ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R₃₄ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder ein niederes Alkanoylradikal bedeutet,

Z ist H oder OH,

n₁ ist gleich 1 bis 5

n₂ ist gleich 0 bis 6;

7 - Verbindungen der Formel IIb



242886 4

-76-

11.2.1983

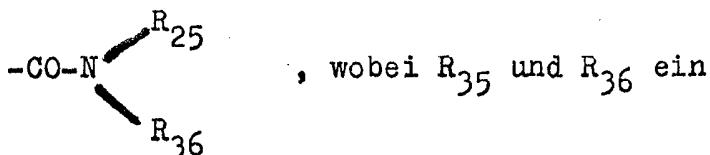
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

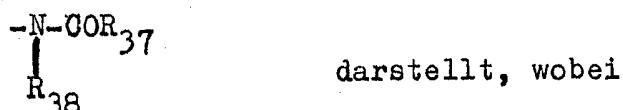
in der

Q_{1c} eine Gruppe -COOH oder eine Gruppe -COOH ist,
die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base
als Salz gebunden ist,

Q_{2c} ein Wasserstoffatom, ein Radikal der Formel



Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein
niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-
niederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein
Radikal der Formel



R_{37} ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxy-
alkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist
und R_{38} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkyl-
radikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal be-
deutet,

8 - Verbindungen der Formel III

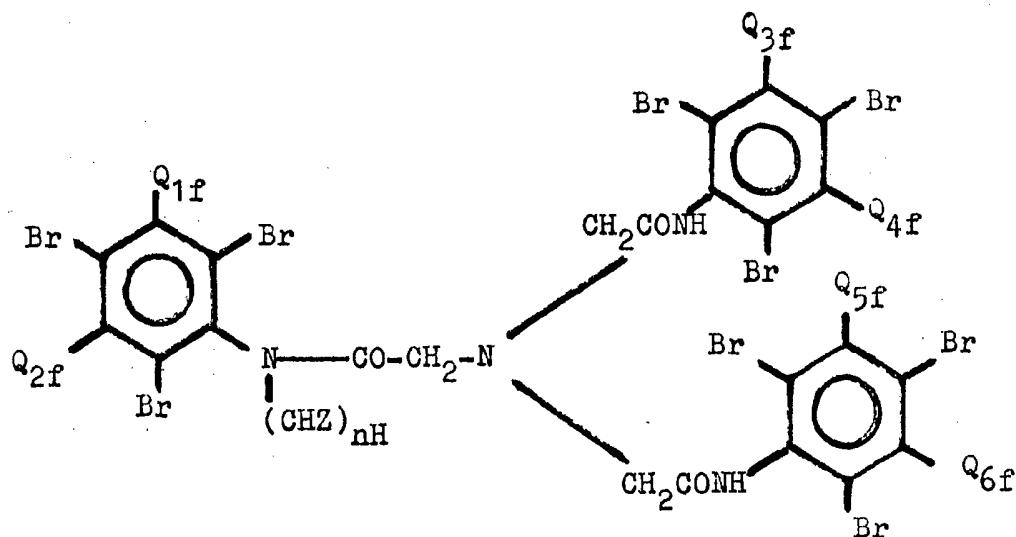
242886 4

-77-

11.2.1983

AP C 07 0/242 886/4

61 360/11

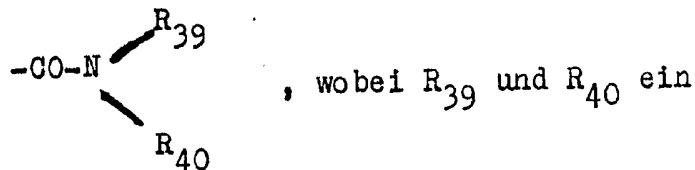


III,

in der

*Q*_{1f} eine Gruppe -COOH oder eine Gruppe -COOH ist,
die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz
gebunden ist,

*Q*_{2f}, *Q*_{3f}, *Q*_{4f}, *Q*_{5f} und *Q*_{6f} ein Wasserstoffatom,
ein Radikal der Formel



242886 4

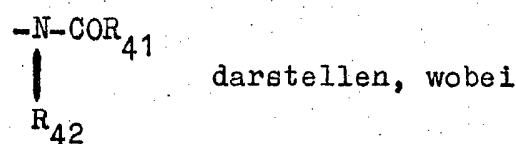
-78-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel

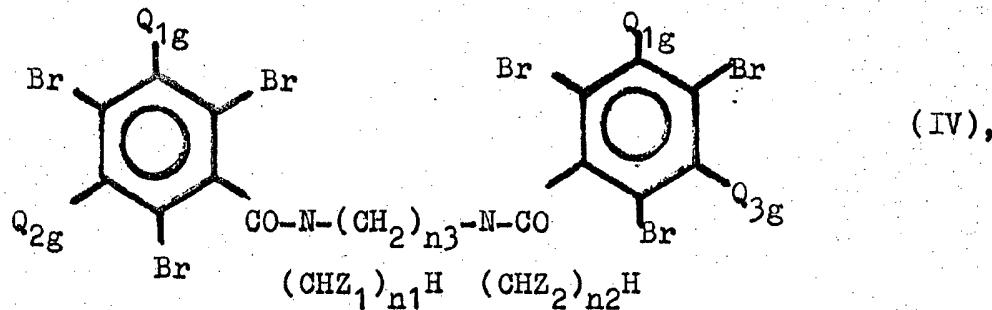


R₄₁ ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R₄₂ ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

Z ist H oder OH und

n ist gleich 0 bis 6,

9 - Verbindungen der Formel IV



in der

Q_{1g} ein Radikal der Formel

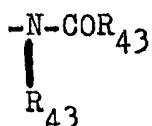
242886 4

-79-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

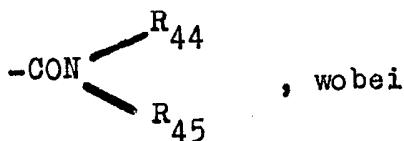
61 360/11



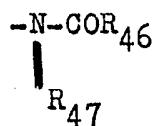
darstellt, wobei

R_{43} ein polyhydroyliertes, niederes Alkylradikal ist und R'_{43} ein Wasserstoffatom oder ein niederes Alkylradikal bedeutet,

Q_{2g} und Q_{3g} unabhängig voneinander ein Radikal der Formel



R_{44} und R_{45} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes-Oxyalkyl sind, eine Aminogruppe oder ein Radikal der Formel



darstellen, wobei R_{46}

ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkoxy-niederes-Alkyl ist und R_{47} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal oder ein niederes Hydroxyalkylradikal bedeutet,

Z_1 und Z_2 sind H oder OH,

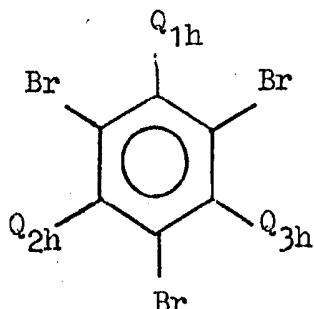
n_1 und n_2 sind gleich 0 bis 6,

n_3 ist gleich 0 bis 4,

242886 4

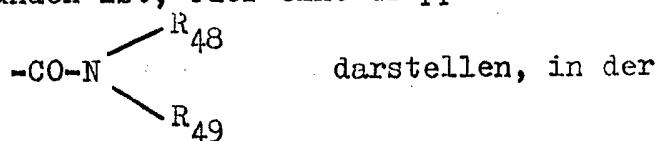
- 80 -

10 - Verbindungen der Formel V



in der

Q_{1h} , Q_{2h} und Q_{3h} eine Gruppe $-COOH$, eine Gruppe $-COOH$, die mit einer pharmakologisch annehmbaren Base als Salz gebunden ist, oder eine Gruppe der Formel



R_{48} und R_{49} ein Wasserstoffatom, ein niederes Alkylradikal, ein niederes Hydroxyalkylradikal oder niederes Alkanoyl-niederes Oxyalkyl bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß man die Verbindungen durch eine oder mehrere der folgenden Reaktionen herstellt:
Bromierung, Alkylierung, Acylierung, Salzbildung, Hydrolyse, Umwandlung von einem Amid in die Säure sowie Umwandlung einer Säure in das Amid durch Umsetzung in das Säurechlorid und anschließende Reaktion mit einem Amin.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, I'a und I" a, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Alkylierung und/oder Acylierung von entsprechenden Verbindungen durchführt, die eine Aminogruppe oder eine mono-substituierte Aminogruppe besitzen.

242886 4

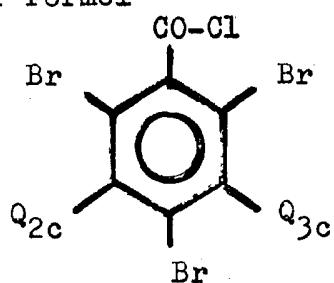
-81-

11.2.1983

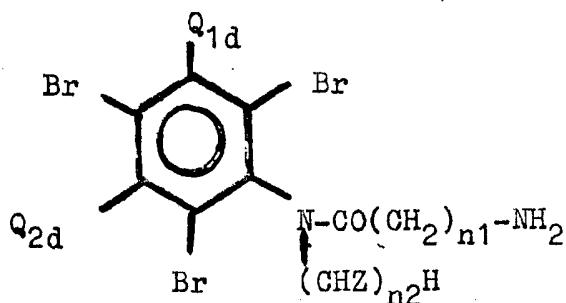
AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Acylierung mittels eines Säurechlorides der Formel $\text{Cl}-\text{CO}-\text{R}_{15}$, dessen Hydroxy-Gruppen vorzugsweise geschützt sind, durchführt, woran sich gegebenenfalls die Abspaltung der Schutzgruppen und eine Alkylierung der entsprechenden Verbindungen, die eine Aminogruppe besitzen, anschließen.
4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ic, gekennzeichnet dadurch, daß man die Acylierung eines Amins der Formel $\text{NH}_2-\text{R}_{22}$ mit einem entsprechenden Säurechlorid durchführt, d.h. mit einer Verbindung der Formel



5. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIa, gekennzeichnet dadurch, daß man die Acylierung eines Amins der Formel



242886 4

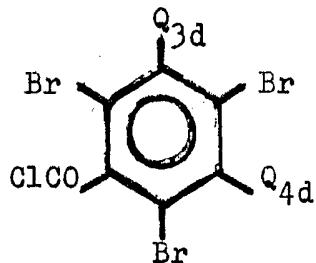
-82-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

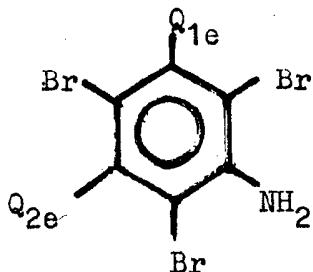
61 360/11

mit einem Säurechlorid der Formel

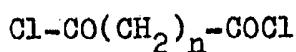


durchführt.

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



mit einem Disäurechlorid der Formel



durchführt.

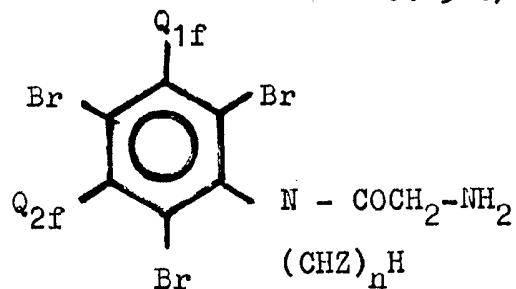
7. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel III, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Amin der Formel

242886 4 -83-

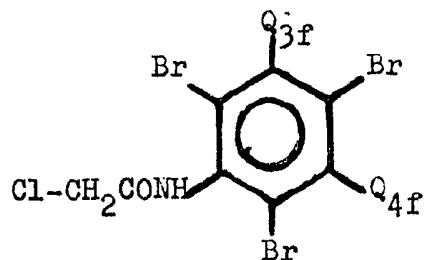
11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

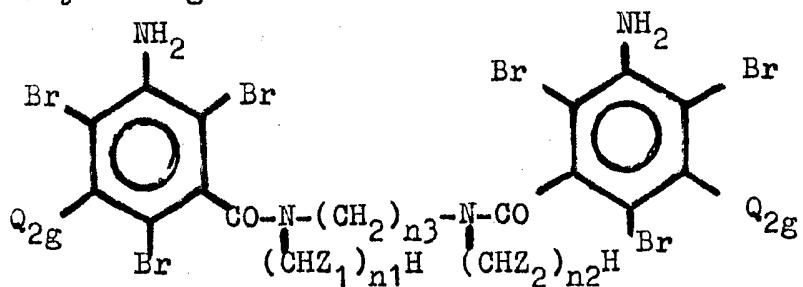


mit einem chlorierten Derivat der Formel

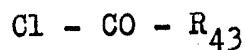


umgesetzt.

8. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV, gekennzeichnet dadurch, daß man die Acylierung eines Amins der Formel



mit einem Säurechlorid der Formel



242886 4

-84-

11.2.1983

AP C 07 C/242 886/4

61 360/11

durchführt, dessen Hydroxygruppen vorzugsweise geschützt sind, woran sich gegebenenfalls die Abspaltung der Schutzgruppen anschließt.

9. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel V, gekennzeichnet dadurch, daß man die Hydrolyse von 2,4,6-Tribrom-5-cyano-isophthalsäureamid durchführt, woran sich gegebenenfalls nach Umwandlung des Amids in ein Säurechlorid die Reaktion mit einem Amin der Formel $\text{HNR}_{48}\text{R}_{49}$ anschließt.