



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4519/83

(22) Indleveringsdag: 30 sep 1983

(41) Alm. tilgængelig: 02 apr 1984

(44) Fremlagt: 09 sep 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 okt 1982 GB 8228067

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 233/69

A 61 K 49/04

(71) Ansøger: *NYEGAARD & CO. A/S; Nycoveien 2, Postboks 4220; Oslo 4, NO

(72) Opfinder: Knut *Wille; NO

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

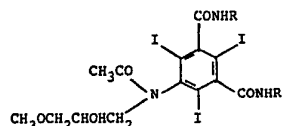
(54) **Trijodbenzenderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og radiologiske præparater indeholdende sådanne forbindelser**

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

4519-83

Forbindelser med den almene formel



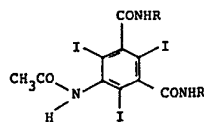
I

hvor R betegner $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ har en række gunstige egenskaber, nemlig foruden lav toxicitet, lav osmolaritet, høj stabilitet, simpel fremstilling og evne til at danne vandige opløsninger med høj koncentration og lav osmolaritet, og desforuden høj stabilitet mod udkrystallisation fra vandige opløsninger, selv i nærværelse af pødekrystaller. Disse egenskaber gør dem velegnede som almene røntgenkontrast-

stoffer ikke blot ved alle former for intravaskulær synliggørelse såsom urografi og cerebral, coronær og perifer angiografi, men tillige i myelografi.

Forbindelserne eksisterer dels som endo- og exo-isomerer, dels i racemisk form og optisk aktive former, der alle kan anvendes som røntgenkontraststoffer.

Forbindelserne fremstilles ved omsætning af den tilsvarende 5-monoacetylaminoforbindelse



II

med et reagens til indførelse af 2-hydroxy-3-metoxypopylgruppen, fx en forbindelse $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_2\text{X}$ (III) hvor X er et atom eller en gruppe der kan fjernes som anion. En forbindelse II kan fremstilles fx ved omsætning af 5-acetamido-2,4,6-trijodisofthaloylchlorid og/eller 5-diacetylamin-2,4,6-trijodisofthaloylchlorid med 1,3- eller 2,5-dihydroxypropylamin efterfulgt, når 5-diacetylaminoforbindelsen er anvendt, af fjernelse af den ene N-acetylgruppe, fx ved alkalisk hydrolyse.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte trijodbenzenderivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf samt et nonionisk joderet røntgenkontrastmiddel til myelografisk og vaskuløs anvendelse indeholdende sådanne forbindelser. Disse er ejendommelige ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

I britisk patentskrift nr. 1.321.591 er der beskrevet visse nonioniske forbindelser som røntgenkontrastmidler, og de pågældende forbindelser repræsenterer et vigtigt fremskridt i forhold til tidligere kendte ioniske røntgenkontrastmidler med hensyn til bivirkninger der skyldes høje koncentrationer af ioner og/eller høj osmolaritet. Sådanne forbindelser er egnede til et eller flere mulige områder for røntgen-synliggørelse, men de er sædvanligvis ikke egnede for et bredt område eller spektrum af sådanne anvendelser. Generelt er nonioniske røntgenkontrastmidler nyttige på to hovedområder, nemlig:

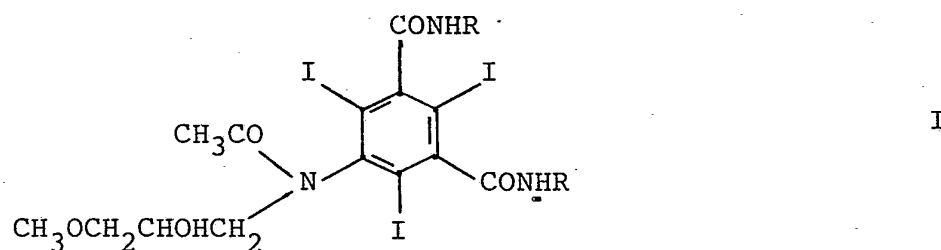
Intravaskulær synliggørelse, herunder urografi og angiografi, fx cerebral, coronar og perifer angiografi; og myelografi, dvs. injektion i cerebrospinalvæsken.

Radiologer har anvendt forskellige røntgenkontrastmidler specielt tilpasset til forskellige anvendelsesområder, men det er klart fordelagtigt hvis det er muligt at bruge et enkelt røntgenkontrastmiddel til et bredt anvendelsesområde; bortset fra det økonomisk fordelagtige ved fremstilling i stor målestok er det også mere tilfredsstillende for radiologen at være i stand til at udnytte erfaringer opnået med et kontrastmiddel på et anvendelsesområde, fx urografi, også på andre områder, fx angiografi eller myelografi. I nærværende beskrivelse vil et røntgenkontrastmiddel der kan bruges ved alle former for intravaskulær synliggørelse og myelografi blive betegnet et "alment røntgenkontrastmiddel".

I britisk patentskrift nr. 1.548.594 er der beskrevet to specifikke forbindelser som kan bruges som "almene røntgenkontrastmidler" og som tilfredstiller en "pakke" af gunstige parametre nemlig lav toxicitet, lav osmolaritet, høj stabilitet, let at fremstille og god egnethed til at frembringe opløsninger med høj koncentration men lav osmolaritet. Lav viskositet ved høje koncentrationer er også ønskelig. Som nævnt i britisk patentskrift nr. 1.548.594 gælder det at selv om den minimale standard for hver af parametrene ikke nødvendigvis

er exceptionelt høj i sig selv, så er det meget usædvanligt at finde en forbindelse som har hele "pakken" af gunstige egenskaber i tilstrækkelig høj grad. Det er kendt at røntgenkontrastmidler som har indbyrdes nære strukturelle ligheder ikke desto mindre kan have meget forskellige egenskaber som fx toxicitet. Det er således en vanskelig empirisk opgave at identificere en forbindelse som har en fuldstændig pakke gunstige parametre og som kan bruges som alment røntgenkontrastmiddel.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den iagttagelse at to isomerer N,N'-bis-(dihydroxypropyl)-5-[N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisofthalamider med formlen



hvor R betegner $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ tilfredsstiller de ovennævnte parametre nemlig lav toxicitet, lav osmolaritet, høj stabilitet og let fremstilling som anført i britisk patentskrift nr. 1.548.594, mens de tillige har høj opløselighed og specielt en krystalvæksthastighed på nul eller på en meget lav værdi. Disse faktorer sikrer at forbindelserne ifølge opfindelsen kan bruges som alment røntgenkontrastmiddel og sikrer samtidig høj stabilitet af endog overmættede opløsninger deraf. Krystalvæksthastigheden på nul eller en meget lav værdi af forbindelserne med formel I muliggør at højkonzentrerede opløsninger af forbindelserne kan lagres i lange perioder uden risiko for at krystallinsk materiale udskiller sig fra opløsningen. Det er klart fordelagtigt at oparbejde røntgenkontrastmidler i sterile opløsninger frem for at radiologen må være nødt til at fremstille en steril opløsning umiddelbart før brugen ud fra røntgenkontraststoffet i frysetørret form. Sådanne opløsninger tilberedt af radiologen kan ikke lagres i væsentlige tidsrum og som følge heraf går en vis mængde

røntgenkontrastmiddel til spille fordi man må kassere ubrugt opløsning. På den anden side er det, når røntgenkontrastmidler er oparbejdet som sterile opløsninger, fordelagtigt at de har en så lav krystalvæksthastighed som muligt for at nedsætte risikoen for at krystallinsk materiale skiller sig ud af opløsningen.

Der er således ifølge opfindelsen tilvejebragt forbindelser med formel I som defineret foran, herunder de stereoisomere former deraf, hver for sig eller i kombination. Disse forbindelser er ikke specifikt angivet i britisk patentskrift nr. 1.321.591 og repræsenterer et væsentligt og værdifuldt fremskridt i forhold til de forbindelser der generelt er angivet i nysnævnte britiske patentskrift.

Forbindelsen med formel I, hvor R betegner $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, nemlig N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-5-[N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse A) eksisterer i form af både exo- og endoisomer, og begge disse isomerer ligger inden for opfindelsens område. Desuden indeholder forbindelsen et chiralt kulstofatom og eksisterer således i optisk aktive former. Opfindelsen omfatter således d-formen, l-formen og den racemiske form af forbindelsen med formel I hvor R er $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$.

Forbindelsen med formel I hvor R er $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, nemlig N,N'-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-5-(N-2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse B) eksisterer også i form af endo- og exo-isomer, men foruden chiralcentret i 3-metoxy-2-hydroxypropylkæden har den tillige chiralcentre i de to grupper R. Eftersom drejning omkring bindingen mellem nitrogenatomet og benzenkernen tillige er kraftigt begrænset, findes der otte enantiomerer der danner fire racemater, og opfindelsen omfatter alle disse isomere former.

Forbindelse A har vist sig at have en intravenøs toxicitet (LD_{50} i.v.) hos mus på >18000 mg I/kg, mens den tilsvarende værdi for forbindelse B er 22000. Den maximale intravenøse toxicitetsgrænse der er angivet i britisk patentskrift nr. 1.548.594 som hensigtsmæssig for et alment røntgenkontrastmiddel er 17000 mg I/kg.

Den intracerebrale toxicitet (LD_{50} i.c.) hos mus af forbindelse A er 1850 mg I/kg, mens den for forbindelsen B er >1750 mg I/kg. Den højeste intracerebrale toxicitetsgrænse der er foreslået i britisk patentskrift nr. 1.548.594 som
5 hensigtsmæssig for et alment røntgenkontrastmiddel er 1500 mg I/kg.

Nefrotoxiciteten hos kaniner af både forbindelse A og forbindelse B er >10500 mg I/kg, hvilket er den nefrotoxicitetsgrænse der er foreslået i britisk patentskrift nr.
10 1.548.594 som hensigtsmæssig for et alment røntgenkontrastmiddel. Forbindelsen A har lav osmolaritet, nemlig 0,75 ved 300 mg I/ml, hvilket er den højeste osmolaritetsgrænse der er foreslået i britisk patentskrift nr. 1.548.594 som hensigtsmæssig for et alment røntgenkontrastmiddel, mens forbindelse
15 B har en osmolaritet på 0,66 ved 300 mg I/ml. Forbindelse A har en viskositet på 6,1 cP ved 37°C og 12,7 ved 20°C, idet koncentrationen i begge tilfælde er 300 mg I/ml. Den maximale viskositet der er foreslået i britisk patentskrift nr. 1.548.594 med henblik på egnethed som alment røntgenkontrast-
20 middel er 6,5 cP ved 37°C (koncentration 300 mg I/ml).

Forbindelse A har forholdsvis høj opløselighed i vand, nemlig 31 g/100 ml (141 mg I/ml) ved 20°C og 38 g/100 ml (173 mg I/ml) ved 37°C. Ved forholdsvis høje koncentrationer eksisterer hovedparten af kendte nonioniske røntgenkontrastmidler
25 sandsynligvis som overmættede opløsninger i stedet for som sande vandige opløsninger. De ovennævnte opløselighedsegenskaber gør det muligt at bruge forbindelserne ifølge opfindelsen ved koncentrationer på ca. 40 g/100 ml uden overmætning ved legemstemperatur.

Forbindelse B danner højkoncentrerede opløsninger, fx 100 g/100 ml, uden nogen tendens til at krystallisere. Dette kan meget vel skyldes antallet af tilstedeværende isomere former. Det vil forstås at en overmættet opløsning er termodynamisk ustabil og er tilbøjelig til at krystallisere uventet, særlig hvis den kommer i kontakt med podekrystaller.
35 Sådan en krystallisation kunne føre til injektion af væsentlige mængder krystallinsk materiale, og det kunne bevirke vævsbeskadigelser. Sådanne beskadigelser ville til dels afhænge

af størrelsen af de krystaller som blev injiceret utilsigtet, og klart mikrofine krystaller ville ikke give anledning til dette problem. Suspensioner af mikrofine krystaller oparbejdes faktisk hyppigt til injektionsbrug.

5 Det har vist sig at overmættede opløsninger af forbindelse A krystalliserer yderst langsomt, selv når de podes. En fordel ved dette er at tendensen til at udkrystallisere fra overmættede opløsninger er væsentligt nedsat, således at sådanne opløsninger kan lagres i lange tidsrum. Ved udnyttelse af moderne farmaceutisk teknik er det naturligvis muligt
10 at minimere muligheden for at podekrystaller er til stede. Imidlertid betyder den meget langsomme krystallisationshastighed, selv hvis krystallisationen faktisk begynder, såvel som den forholdsvis høje opløselighed ved legemstemperatur at
15 krystallerne forbliver meget små i ampullerne og opløser sig hurtigt i legemsvæsken efter injektion.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er således af særlig interesse som almene røntgenkontrastmidler ved at overmættede opløsninger deraf kan lagres i lange tidsrum uden risiko for
20 dannelse af krystaller som kunne bevirke vævsbeskadigelse ved injektion. Den meget langsomme krystalvæksthastighed af forbindelse A gør forbindelsens sande opløselighed mindre kritisk. Disse egenskaber hos forbindelserne med formel I medfører at de i særlig grad indebærer et vigtigt og værdifuldt fremskridt i forhold til mange røntgenkontrastmidler
25 som er alment angivet i litteraturen, herunder de forannævnte patentskrifter.

Hvad angår stabiliteten har forbindelserne med formel I vist sig at være stabile ved autoklaving ved 120°C i 20
30 minutter. Det skal i denne sammenhæng bemærkes at forbindelserne med formel I indeholder en m-karboxyamido-o-jod-N-(β -hydroxyalkyl)-anilindel som har tendens til at føre til intramolekylær ringslutning med forskydning af jod, som beskrevet i britisk patentpublikation nr. GB-A-2.031.405. Af denne grund autoklaveres forbindelserne med formel I fortrinsvis til sterilisation i nærværelse af et fysiologisk acceptabelt puffersystem
35 hvis pH-værdi falder med stigende temperatur, fx ammoniak eller en amin med en pKa ved 15°C på eller under 9,5, som

beskrevet i ovennævnte britisk e patentansøgning. Det har vist sig at autoklaving af en opløsning af forbindelse A indeholdende 300 mg I/ml og indeholdende 10 mM tris-puffer og 0,32 mg/g $\text{CaNa}_2\text{-EDTA}$ ved 120°C i 20 minutter resulterede i et pH-fald på kun 0,06 enheder, nemlig fra pH 7,35 til 7,29, og en forøgelse af uorganisk jod fra 11 $\mu\text{g/ml}$ til kun 17 $\mu\text{g/ml}$. Der observeredes ingen ændring ved TLC og HPLC.

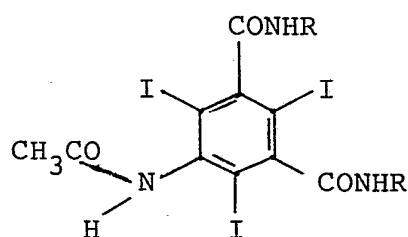
Forbindelserne ifølge opfindelsen har således begge den forannævnte "pakke" af gunstige parametre inklusive simpel fremstilling (se nedenfor) og er derfor af særlig interesse som almene røntgenkontrastmidler.

Ifølge opfindelsen er der også tilvejebragt radiologiske præparater der som virksom bestanddel indeholder mindst én forbindelse med formel I som defineret foran, sammen med en inert bærer.

De radiologiske præparater ifølge opfindelsen tilvejebringes hensigtsmæssigt i en form der egner sig til indgift ved injektion, fx i ampuller eller hætteglas. Ampullen eller hætteglassets kapacitet kan fx være fra 5 til 500 ml og koncentrationen kan fx være fra 20 til 500 mg I/ml.

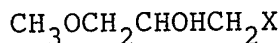
Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde, men nedenstående proces er af særlig betydning og udgør et yderligere træk ved opfindelsen.

Der er således tilvejebragt en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel I som defineret foran, ved hvilken fremgangsmåde man omsætter en forbindelse med formelen



hvor R har den foran angivne betydning, eller et derivat deraf med en eller flere beskyttelsesgrupper såsom acylgrupper, fx acetyl, eller cykliske acetal eller ketal, med et eller flere reagenser der er effektive til indførelse af 2-hydro-

xy-3-metoxypropylgruppen, fx en forbindelse med formelen



III

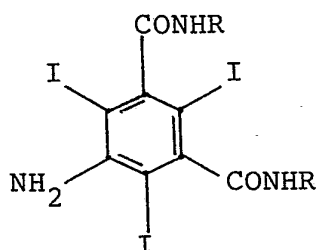
5 hvor X er et atom eller en gruppe der kan fjernes som an-
ion, eller et derivat deraf med en beskyttelsesgruppe, fx
en acylgruppe, efterfulgt om nødvendigt af hydrolyse af uøn-
skede beskyttelsesgrupper, hvorved der vindes en forbindelse
med formel I som defineret foran.

10 Når der bruges en forbindelse med formel III er det
fortrinsvis et reaktivt esterderivat, fx en forbindelse med
formel III hvor X er et halogenatom, fx et klor- eller brom-
atom, eller en sulfat- eller kulbrintesulfatgruppe, fx en
tosyl- eller mesylgruppe. Det reaktive derivat omsættes for-
15 trinsvis med acetamido-udgangsmaterialet under basiske betin-
gelser, fx i et ikke-vandigt medium, fx i en alkanol såsom
metanol, ætanol, 2-metoxyætanol og/eller propylenglykol. Propy-
lenglykol kan fx bruges i blanding med metanol og/eller æta-
nol. Der bruges fortrinsvis en base, hensigtsmæssigt et alkali-
20 metalalkoxyd såsom natriummetoxyd eller et alkalimetahydroxyd
såsom natrium- og kaliumhydroxyd. Det er også muligt at omsæt-
te acetamidoforbindelsen med et epoxyd, fx metoxymetyloxiran.

Således kan man fx fremstille en forbindelse med formel
I ved omsætning af en forbindelse med formel II med 2-hydroxy-
25 3-metoxypropylklorid, fortrinsvis i nærværelse af propylengly-
kol og/eller metanol, med fx natriumhydroxyd som base.

Forbindelserne med formel II kan fremstilles på en
hvilken som helst hensigtsmæssig måde, fx ved omsætning af
5-acetamido-2,4,6-trijodisofthaloylklorid og/eller 5-diacetyl-
30 amino-2,4,6-trijodisofthaloylklorid med 1,3-dihydroxy-2-propyl-
amin eller 2,3-dihydroxypropylamin efterfulgt, hvis 5-diacetyl-
aminoforbindelsen anvendes, af fjernelse af én N-acetylgruppe,
ved alkalisk hydrolyse ved svagt forhøjet temperatur. Reaktio-
nen kan fx udføres i nærværelse af dimetylformamid eller dio-
35 xan som opløsningsmiddel, hensigtsmæssigt ved yderligere til-
stedeværelse af et alkalimetal- eller jordalkalimetalkarbonat
eller -bikarbonat såsom kaliumbikarbonat.

En forbindelse med formel II kan også fremstilles fx ved acetylering af en forbindelse med formlen



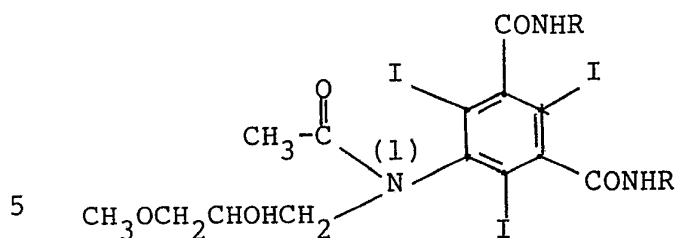
IV

hvor R har de foran angivne betydninger.

Acetyleringen kan udføres på en hvilken som helst hensigtsmæssig måde, fx ved brug af eddikesyreanhydrid (der også kan tjene som opløsningsmiddel) sammen med katalytiske mængder af en mineralsk syre såsom svovlsyre eller perklorsyre, eller ved anvendelse af et syrehalogenid fortrinsvis i et polært opløsningsmiddel såsom dimetylformamid eller dimetylacetamid. Hvor der dannes uønskede O-acetylgrupper eller hvor der er andre beskyttelsesgrupper til stede kan disse fjernes enten ved dette trin eller efter hydroxyalkyleringen af den O-acetylerede eller beskyttede forbindelse. Den alkaliske hydrolyse af O-acetylgruppen kan fx udføres ved hjælp af et vandigt alkalimetahydroxyd såsom natriumhydroxyd, og reaktionen udføres fortrinsvis ved svagt forhøjet temperatur, fx ca. 50°C.

Desforuden kan der i afhængighed af det anvendte acetyleringsmiddel dannes andre produkter som fordrer fraskillelse. Når der bruges eddikesyreanhydrid med koncentreret svovlsyre som katalysator sker der ofte delvis bis-acetylering af den primære aminogruppe således at der vindes et overacetyleret produkt. I almindelighed vil der blive vundet en blanding af acetylerede produkter. Eventuelt kan bisacetylaminogruppen hydrolyseres til monoacetylaminogruppen under milde basiske betingelser, fx ved brug af natriumhydroxyd i fx metanol før N-hydroxyalkyleringen. Det er imidlertid også muligt at udføre N-hydroxyalkylering under anvendelse af bis-acetylaminoforbindelsen ved samtidig solvolyse.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er genstand for endo/exo-isomeri som forklaret nedenfor. Under henvisning til følgende formel:



hvor R har de foran angivne betydninger, vil det forstås at der eksisterer en exo- og en endo-isomer på grund af begrænset drejning af N-CO bindingen (1), bevirket af sterisk hindring fra de nabostillede voluminøse jodatomer og tilstedeværelse af 2-hydroxy-3-metoxypropylgruppen bundet til nævnte N-atom. Disse isomerer har tendens til at komme i ligevægt i opløsning, men de er tilstrækkelig stabile til at blive adskilt ved tyndlagskromatografi.

Forbindelserne ifølge opfindelsen eksisterer også i racemiske og optisk aktive former som forklaret foran.

Det vil forstås at de enkelte optisk aktive isomerer af forbindelsen ifølge opfindelsen let kan vindes ved konventionelle metoder. Således kan fx de enkelte optisk aktive isomerer af forbindelse A vindes ved anvendelse af et optisk aktivt 2-hydroxy-3-metoxypropyleringsmiddel til at indføre 2-hydroxy-3-metoxypropylgruppen. Særskilte optiske isomerer af forbindelsen med formel I kan om nødvendigt blandes i lige store mængder til frembringelse af et racemat. Tilsvarende kan forbindelse B også fremstilles ved anvendelse af mellemprodukter med optisk aktive sidekæder.

Forbindelserne med formel II som defineret er vigtige mellemprodukter ved fremstilling af forbindelsen med formel I.

Fremstilling af forbindelser med formel I og II er belyst i de følgende eksempler. Der eksemplificeres tillige radiologiske præparater indeholdende forbindelser med formel I ifølge opfindelsen.

Udgangsmateriale

5-Acetamido-N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-trijodiso-
ftalamid

- 5 300 g 5-amino-N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-trijodisoftalamid suspenderedes i 1,5 liter eddikesyreanhydrid ved 90°C (i et oliebad) og derefter tilsattes der 3 g p-toluen-sulfonsyre. Blandingen opvarmedes i 4,5 timer og afkøledes derpå langsomt til stuetemperatur. Produktet opsamledes på
- 10 et filter og vaskedes med små mængder eddikesyreanhydrid. Udbytte 353 g. Produktet suspenderedes i en blanding af 600 ml metanol og 300 ml vand ved stuetemperatur og pH reguleredes til ca. 11,5 ved tilsætning af 200 ml 5N natriumhydroxyd. Denne blanding opvarmedes til 50°C og der tilsattes dråbevis
- 15 yderligere 235 ml 5N natriumhydroxyd på en sådan måde at pH holdtes på ca. 10,5. Efter 2-3 timer gik pH-værdien ikke ned og hydrolysen var fuldført. Efter afkøling til stuetemperatur syrnedes blandingen med 6N saltsyre til pH ca. 6. Efter omrøring i 2 timer ved stuetemperatur afkøledes blandingen til
- 20 3°C i 2-3 dage. Produktet opsamledes på et filter, suspenderedes i 500 ml vand og filtreredes på ny. Udbytte 257 g, smp. >270°C.

Beregnet for $C_{16}H_{20}I_3N_3O_7$: C 25,72 H 2,70 I 50,96 N 5,62

Fundet: C 25,68 H 2,85 I 51,0 N 6,03%.

- 25 TLC (forovertrukne TLC-plader af silikagel 60 F-254 fra "Merck" [®] A.G. fremkaldt i $CHCl_3/MeOH$ 70:30) udviste én plet med R_f -værdien 0,38.

Eksempel 1

- 30 N,N'-Bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-5-[N-(2-hydroxy-3-metoxyp-
pyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse A)
- 1036 g (1,39 mol) 5-acetamido-N,N'-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-2,4,6-trijodisoftalamid opslæmmedes i en blanding af 4170 ml propylenglykol og 4170 ml metanol. Efter tilsætning
- 35 af 114 ml (2,08 mol) 18,25M natriumhydroxyd opvarmedes blandingen til ca. 50°C. Da alt eller næsten alt udgangsmaterialet var opløst afdampedes overskud af metanol i vakuum. Derefter

tilsattes der 259 g (2,08 mol) 2-hydroxy-3-metoxypropylklorid. Reaktionsblandingen opvarmedes til 50°C i 44 timer og opbevare-
des derpå ved stuetemperatur i 44 timer. Efter neutralisation
med koncentreret saltsyre indampedes reaktionsblandingen i
5 vakuum. Remanensen opløstes i 3500 ml metanol og behandledes
med en blanding af 2,87 kg "Dowex" ® anionbytterharpiks 1x4
og 1,2 kg "Amberlite" ® kationbytterharpiks. Ionbytterharpiksen
fracfiltreredes og vaskedes med 80% vandig metanol. Filtratet
indampedes i vakuum til tørhed og remanensen opløstes i 5
10 liter isopropylalkohol ved 80°C. Produktet udfældedes ved
afkøling til 13,5°C og opsamledes på et filter. Yderligere
rensning udførtes ved omkrystallisation fra 4 liter isopropyl-
alkohol.

Udbytte 577 g (fraktion I).

15 De to isopropylalkohol-moderlude opsamledes og inddampe-
des til tørhed i vakuum. Temperaturen forøgedes fra 60°C til
105°C for at fremme indampningen. Remanensen omkrystallisere-
des fra 2 liter isopropylalkohol.

Udbytte 419 g (fraktion II).

20 Fraktion I og II opsamledes og opløstes i 2 liter 80%
vandig metanol ved 55°C hvorpå opløsningen indampedes til
tørhed i vakuum ved 55°C. Udbytte 954 g. Denne procedure blev
udført for at overføre krystallerne til en mere opløselig
form. Produktet opløstes i 1110 ml metanol og tilbagesvaledes
25 i 26 timer. Krystaller, der var uopløselige i varm metanol,
begyndte at udkrystallisere efter ca. 2 timer. Der tilsattes
yderligere mængder metanol, 250 ml, under kogningen. Derefter
afkøledes blandingen og omrørtes i 64 timer. Under sidste
trin tilsattes der 50 ml metanol. Produktet opsamledes på
30 et filter og vaskedes med kold metanol. Udbytte 828 g.

Produktet opløstes derpå i 2 liter 80% vandig metanol
ved 55°C og opløsningen indampedes til tørhed i vakuum. Rema-
nensen opløstes i 1150 ml kogende metanol og tilbagesvaledes
natten over. Blandingen fortyndedes med yderligere 750 ml
35 metanol under kogningen. Under denne procedure udkrystallise-
rede der sig krystaller som var uopløselige i varm metanol.
Efter afkøling og omrøring fracfiltreredes krystallerne.

Udbytte 696 g.

Dette produkt opløstes i en blanding af 1500 ml metanol og 600 ml vand og opløsningen inddampedes til tørhed i vakuum ved 55°C. Til slut opløstes remanensen i 700 ml vand og ind-
 5 dampedes til tørhed i vakuum ved 55°C. Udbytte 706 g, smp. 184-186°C. TLC (forovertrukne TLC-plader af silikagel 60 F-254 fra "Merck" [®] A.G. og fremkaldt i n-BuOH/HOAc/H₂O 50:11:25) viste to pletter med R_f-værdier 0,45 og 0,53 i forholdet 1:4. De to pletter repræsenterede endo/exo-isomererne.

10 Beregnet for C₂₀H₂₈I₃N₃O₉: C 28,76 H 3,38 I 45,59 N 5,03 O 17,24
 Fundet: C 28,68 H 3,44 I 45,3 N 5,15 O 17,03%.

Eksempel 2

15 N,N'-Bis-(2,3-dihydroxypropyl)-5-[N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse B)

Til en suspension af 800 g (1,07 mol) 5-acetamido-N,N'-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-trijodisoftalamid, fremstillet som i britisk patentskrift nr. 1548594, i 2,4 liter propylen-
 20 glykol sættes der 97,3 ml (1,61 mol) 16,5M natriumhydroxyd og derpå omrørtes suspensionen ved ca. 70°C indtil udgangsmaterialet var opløst. Derpå blev opløsningen afkølet til ca. 35°C og der tilsattes 199,8 g (1,61 mol) 2-hydroxy-3-metoxypropylchlorid. Efter ca. 16 timer opvarmedes reaktionsblandin-
 25 gen til ca. 50°C i yderligere 8 timer. Reaktionen standsedes ved tilsætning af saltsyre og derpå indampedes blandingen i vakuum til tørhed. Remanensen suspenderedes i 2,3 liter metanol og uopløste salte frafiltreredes. Opløsningen fortyndedes med 575 ml vand og behandledes med tilstrækkelige mæng-
 30 der "Amberlite" [®] IR-120 kationbytterharpiks og "Dowex" [®] 1x4 anionbytterharpiks for at fjerne uorganiske salte. Efter filtrering behandledes opløsningen med trækul og indampedes til tørhed i vakuum. Remanensen opløstes i 3,2 liter 2-propanol ved opvarmning og derpå indampedes opløsningen til tørhed
 35 i vakuum. Remanensen opløstes i 3,2 liter varm 2-propanol og opløsningen afkøledes til -40°C, hvorved produktet udkrystalliseredes. Produktet opsamledes på et filter i et udbytte på 718 g. 700 g af krystallerne opløstes i 2,8 liter kogende

2-propanol og tilbagesvales i 2 dage. Efter nogle timers forløb begyndte der at udkrystallisere sig krystaller som var uopløselige i varm 2-propanol. Blandingen filtreredes i varm tilstand. Udbytte 490 g. Krystallerne opløstes i vand og opløsningen inddampedes til tørhed i vakuum.

Produktet viste sig som én plet med en R_f -værdi på 0,48 ved tyndlagskromatografi (silikagel 60 F-254 fra "Merck"® A.G.) med eluering med kloroform/metanol 70:30. Udgangsmaterialet havde R_f -værdien 0,39. Endo/exo-isomererne viste sig som to pletter med R_f -værdier på henholdsvis 0,26 og 0,35 da produktet blev underkastet TLC under eluering med 1-butanol/iseddiesyre/vand 50:11:25. HPLC viste endo/exo-isomererne som to toppe med retentionstider på henholdsvis 35,86 og 33,37 minutter (udformet på en Brownlee Labs Spheri-5 RP 18 5 µm kolonne med en gradienteluering ved 1-13% CH_3CN i vand, 0,2% pr. minut). Mængdeforholdet mellem endo- og exoisomeren i en ækvilibreret vandig opløsning er ca. 20:80. Beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{I}_3\text{N}_3\text{O}_9$: C 28,76 H 3,38 I 45,59 N 5,03 Fundet: C 28,78 H 3,33 I 45,8 N 5,12%.

20

Radiologiske præparater

N,N'-Bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-5-[N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisoftalamid (forbindelse A) ifølge opfindelsen, trometamol (TRIS) og edetatet (CaNa_2EDTA) opløses i vand til injektionsbrug (ca. 950 ml). pH reguleres til 7,5 ved hjælp af 2M saltsyre og der tilsættes vand til injektion for at supplere opløsningens rumfang op til 1000 ml. Opløsningen membranfiltreres og dispenseres i flasker eller injektionsglas.

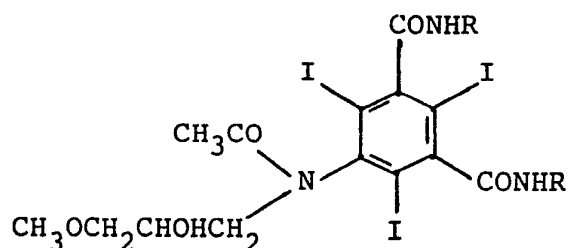
Infusionsopløsninger fremstilles i flasker med 250 ml og 500 ml, mens opløsninger til injektion dispenseres i injektionsbeholdere på 20, 50 og 100 ml.

De dispensererede produkter autoklaveres i 20 minutter ved 120°C.

Eksempel	A	B	C	D	E	F
Præparat, 1 liter	100 mgI/ml infusion	150 mgI/ml infusion	180 mgI/ml injektion	240 mgI/ml injektion	350 mgI/ml injektion	440 mgI/ml injektion
Forbindelse A	219 g	329 g	395 g	526 g	768 g	965 g
Trometamol (TRIS)	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g	1,2 g
Natriumkalciumedetat (CaMa ₂ -EDTA)	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Vand til injektion, ad 1000 ml						
HCl 2M til pH 7,5						

P a t e n t k r a v

1. Trijodbenzenderivater k e n d e t e g n e t ved at de har den almene formel

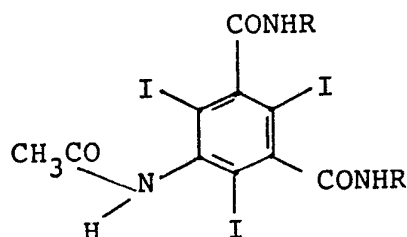


10 hvor R betegner $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, herunder stereoisomere former deraf hver for sig eller i kombination.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den udgøres af N,N-bis-(1,3-dihydroxy-2-propyl)-5-[N-(2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisofthalamid.

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at den udgøres af N,N'-bis-(2,3-dihydroxypropyl)-5-(N-2-hydroxy-3-metoxypropyl)-acetamido]-2,4,6-trijodisofthalamid.

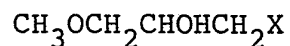
4. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den almene formel I som defineret i krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man omsætter en forbindelse med formlen



30 hvor R har den i krav 1 angivne betydning, eller et derivat deraf med en eller flere beskyttelsesgrupper, med et eller flere reagenser egnet til indførelse af 2-hydroxy-3-metoxypropylgruppen og derpå om nødvendigt fjerner uønskede beskyttelsesgrupper ved hydrolyse til dannelse af en forbindelse med formel I som defineret i krav 1.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved at reagentet til indførelse af 2-hydroxy-3-metoxypropyl-

gruppen er en forbindelse med formlen



III

- 5 hvor X er et atom eller en gruppe der kan fjernes som anion, eller et derivat deraf med en beskyttelsesgruppe.
6. Radiologisk præparat, k e n d e t e g n e t ved at det som virksom bestanddel indeholder en forbindelse med formel I som defineret i krav 1, sammen med en inert bærer.
- 10 7. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved at det er til stede i hætteglas eller ampuller.
8. Præparat ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved at hvert hætteglas eller ampul indeholder den virksomme bestanddel i en koncentration på 20-500 mg I/ml.