



(19) **UA** (11) **54 370** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 08G 73/02, 69/00, A 61K**
49/04

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 96062448, 21.12.1994
(24) Дата начала действия патента: 17.03.2003
(30) Приоритет: 22.12.1993 DE Р 43 44 464.4
(46) Дата публикации: 15.03.2003
(86) Заявка РСТ:
РСТ/ЕР94/04245, 19941221

(72) Изобретатель:
Краузе Вернер, DE,
Майер Франц-Карл, DE,
Бауэр Михель, DE,
Шуманн-Жиампьер Габриэль, DE,
Пресс Вольф-Рюдигер, DE

(73) Патентовладелец:
ШЕРИНГ АГ, DE

(54) ИОДСОДЕРЖАЩИЕ ДЕНДРИМЕРНЫЕ ПОЛИМЕРЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СРЕДСТВО ДЛЯ
РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКИ

(57) Реферат:
Иодсодержащие дендримерные полимеры
общей формулы (I):

A - (X)_б, (I)

где A обозначает азотсодержащее ядро
базисной мультиплетности б, причем б имеет
величину 1-8; и

X обозначает состоящий из $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$

структурных единиц S и максимально 2ⁿ дающих

изображение остатков Z остаток, где n определяет
число генераций и обозначает цифры 1-10; причем
S и Z имеют разные значения; являются ценными
рентгенодиагностическими средствами.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2003, N 3, 15.03.2003. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **54 370** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 08G 73/02, 69/00, A 61K**
49/04

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 96062448, 21.12.1994
(24) Effective date for property rights: 17.03.2003
(30) Priority: 22.12.1993 DE P 43 44 464.4
(46) Publication date: 15.03.2003
(86) PCT application:
PCT/EP94/04245, 19941221

(72) Inventor:
Krause Werner, DE,
MAIER Franz-Karl, DE,
Bauer Michel, DE,
Schumann-Giampieri Gabriele, DE,
Press Wolf-Rudiger, DE
(73) Proprietor:
SCHERING AG, DE

(54) Iodine-containing dendrimeric polymers, a process for preparation thereof AND X-ray diagnostic agent

(57) Abstract:

Iodine-containing dendrimeric polymers of
general formula (I)

$A-(X)_b$, (I)

in which

A stands for a nitrogen-containing nucleus of
basic multiplicity b, and

b stands for the numbers 1 to 8 and

X stands for a radical composed of

$$\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$$

reproduction units S and at most 2^n imaging
radicals Z, in which

n determines the number of generations and
stands for the numbers 1 to 10,

S and Z have various meanings, are valuable
X-ray diagnostic agents.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2003, N 3, 15.03.2003.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **54 370** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 08G 73/02, 69/00, A 61K**
49/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
96062448, 21.12.1994

(24) Дата набуття чинності: 17.03.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 22.12.1993 DE P 43 44 464.4

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.03.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP94/04245, 19941221

(72) Винахідник(и):

Краузе Вернер , DE,
Майєр Франц-Карл , DE,
Бауєр Міхель , DE,
Шуманн-Жиамп'єрі Габріель , DE,
Пресс Вольф-Рюдігер , DE

(73) Власник(и):

ШЕРІНГ АГ, DE

(54) ЙОДОВМІСНІ ДЕНДРИМЕРНІ ПОЛІМЕРИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСІБ ДЛЯ
РЕНТГЕНОДІАГНОСТИКИ

(57) Реферат:

Йодовмісні дендримерні полімери загальної
формули (I):

$A - (X)_b, (I)$

де A означає азотвмісне ядро базисної
мультиплетності b, причому b має величину 1-8; i

X означає залишок, який складається з $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$

структурних одиниць S і які максимально 2^n дають
зображення залишків Z, де n визначає число
генерацій і означає цифри 1-10; причому S і Z
мають різні значення; є цінними
рентгенодіагностичними засобами.

Опис винаходу

Изобретение относится к охарактеризованным в формуле изобретения объектам, т.е. к новым йодсодержащим дендримерным (с дендритовой структурой) полимерам, содержащим эти соединения

средствам, применению полимерных соединений в качестве контрастных веществ, а также к способу получения этих соединений и средств.

Рентгеноконтрастные вещества являются необходимыми вспомогательными средствами при диагнозе многочисленных заболеваний, как, например, атеросклеротические сосудистые процессы, опухоли, инфаркты, заболевания почек и мочевыводящих путей и нарушения перфузии, например, в случае сердца (ишемия, а также воспаления).

Требования, которые предъявляются к такого рода контрастным веществам, касаются, прежде всего, следующего:

а) достаточно высокая концентрация йода в используемом растворе. От нее - пока средство не разбавляют - зависит плотность для рентгеновских лучей контрастного вещества в качестве единственного параметра. Это в особенности имеет место в ангиографии, когда контрастное вещество инъецируют с высокой скоростью через катетер в кровеносные сосуды и тем самым оно вытесняет кровь.

В ряде других исследований также желательны высококонцентрированные контрастные вещества, например, когда разбавление в организме становится обычно слишком сильным (инъекция в желудочки сердца, аорту или в случае внутривенной пальцевой субтракционной ангиографии) или в случае неблагоприятных условий записи (съемки) (так, прохождение лучей через организм более тяжелых пациентов может становиться очень длительным);

б) хемотоксичность, неотъемлемое свойство растворов контрастных веществ, которое, между прочим, связано с липофильностью молекул, их сродством к протеинам и с электронной плотностью. При клиническом применении оно выражается в появлении побочных действий, как тошнота, рвота; определенных реакций круга кровообращения, крапивницы, бронхоспазма и других симптомов вплоть до шока и смерти. Фармакологически хемотоксичные эффекты измеряют, например, в виде ЛД₅₀ после внутривенной инъекции;

в) вязкость; величина, которая важна для процесса введения контрастных веществ, например, когда нужно быстро инъецировать большие объемы (30 - 100мл) высококонцентрированных и таким образом более высоковязких растворов. Кроме плохой инъецируемости более высоковязкие контрастные вещества также обладают недостатками, выражающимися в плохой смешиваемости с кровью (образование свилей вместо гомогенного заполнения полости сердца или кровеносных сосудов) и в воспрепятствовании прохождению через капилляры, например, легких;

г) осмотичность растворов контрастных веществ. В случае введения сильно гипертонических по отношению к крови и тканям растворов (физиологическая величина составляет 310м осм/кг) вода вытесняется из клеток, вследствие чего, между прочим, разрушаются оболочки клеток и нарушается "баланс" общего количества электролита. Таким образом, возникает большое число отчасти серьезных побочных действий, как, например, падение кровяного давления, брадикардия вплоть до остановки сердца, нарушения гемато-энцефалического барьера, сосудистые боли и т.д.;

д) растворимость, которая должна быть достаточно высокой в воде при физиологических значениях pH для практического применения контрастных веществ, однако, при этом слишком сильно не ухудшая одновременно переносимости и содержания йода в молекуле;

е) химическая стабильность растворов контрастных веществ, которая позволяет осуществлять стерилизацию путем нагревания, а также придает способность к хранению, по меньшей мере, 24 месяца.

Для изображения сосудов желательны рентгеноконтрастные вещества, которые распределяются исключительно в сосудистом пространстве, т.е. объем, в котором распределяется контрастное вещество, должен быть аналогичен внутрисосудистому пространству. До сих пор применяемым в ангиографии контрастным веществам присущ недостаток, заключающийся в том, что они очень быстро выходят из сосудистого пространства, так как они слишком малы и гидрофильны и могут распределяться во внеклеточном пространстве. Сверх того, их выделение происходит настолько быстро, что, как правило, нужно осуществлять локальное введение с помощью катетера (например, в случае черепной области), что связано с многочисленными неприятностями для пациента. Соответственно этому, желательны перфузионные агенты, которые, после системного введения, с помощью техники рентгеновского излучения позволяют ограничивать хорошо кровоснабжаемые ткани от плохо кровоснабжаемых тканей, чтобы ставить диагноз ишемии. Также инфарктированную ткань на основании ее анемии можно ограничивать от окрестной здоровой или ишемической ткани, когда применяют контрастное вещество для сосудов. Это имеет особое значение тогда, когда, например, дело заключается в том, чтобы отличить инфаркт сердца от ишемии.

Другая возможность применения заключается в диагнозе областей сосудов с пониженной или повышенной проницаемостью, которая, например, может быть вызвана воспалениями или опухолями, а также в лимфографии и в маммографии.

Поэтому существует потребность в рентгеноконтрастных веществах, которые могут маркировать сосудистое пространство. Эти соединения должны отличаться хорошей переносимостью, также высокой эффективностью (сильное увеличение интенсивности сигнала, соответственно, снижение дозы) и тем, что молекулы остаются в сосудистом пространстве (никакого кровоизлияния), также как более длительным периодом полураспада, по сравнению с используемыми в ангиографии контрастными веществами.

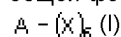
Успех в попытках решить по меньшей мере часть этих проблем путем применения йодсодержащих макромолекулярных контрастных веществ до сих пор был только ограниченным.

Так, описанные в международной патентной заявке ВОИС-88/06162 производные декстрана обладают широким молекулярно-массовым распределением и связанным с этим неполным выделением, а также с недостаточной переносимостью.

Раскрытые в международной патентной заявке ВОИС-93/10824, йодсодержащие полиамины не очень хорошо растворимы в воде и к тому же относительно плохо приемлемы.

Поэтому существует задача нахождения новых рентгеноконтрастных веществ, прежде всего, для распознавания и локализации сосудистых заболеваний, которые не обладают указанными недостатками. Эта задача решается благодаря настоящему изобретению.

Найдено, что йодсодержащие дендримерные (с дендритовой структурой) полимеры, которые включают азотсодержащее ядро и содержащие триодзамещенные ароматические углеводородные группы, а также алифатические карбоксильные, сульфо- или фосфоновые группы, дающие изображение остатки, неожиданно превосходно пригодны для приготовления рентгено-диагностических средств, не обладающих указанными недостатками. Предлагаемые в изобретении йодсодержащие дендримерные полимеры могут быть описаны общей формулой (I):



где

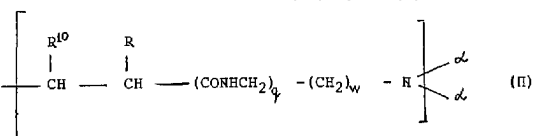
A - обозначает азотсодержащее ядро базисной (основной) мультиплетности "б", причем "б" равно величине 1-8; и

X - обозначает состоящий из $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ структурных единиц (повторяющихся звеньев) S и максимально 2 n

дающих изображение остатков i остаток, где

"n" - определяет число генераций и обозначает цифры 1 - 10;

S - обозначает остаток формулы (II):



где

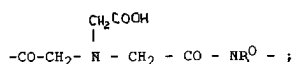
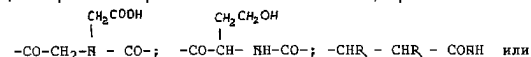
R и R¹⁰ независимо друг от друга, обозначают атом водорода или метильную группу;

"w" - равно величине 1 или 2;

"q" - равно величине 0 или 1; и положения

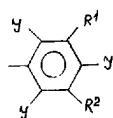
"A" для 0 ≤ k ≤ n-1 заняты другими структурными единицами S и для "n"-ной генерации заняты остатками Z, причем в случае необходимости не занятые остатками Z положения "A" заняты остатками -(CO)_q-U-COOH, где "q" имеет вышеуказанное значение и U обозначает простую связь или алкиленовую цепь с количеством атомов углерода вплоть до 6, которая в случае необходимости прерывается 1-2 атомами кислорода и/или в случае необходимости замещена 1-4 гидроксильными группами и/или 1-2 карбоксильными группами, при условии, что максимально 20% положений "A" заняты этим остатком -(CO)_q-U-COOH;

Z обозначает содержащий по меньшей мере одну алифатическую карбоксильную, сульфо- или фосфовую группу и состоящий из соединительного звена Y и триодзамещенной ароматической углеводородной группы B, дающий изображение остаток Y-B, причем Y обозначает группу -CO-; -CONH-; -CSNH-;



где R имеет вышеуказанное значение, а R⁰ обозначает атом водорода, метильную или карбоксиметильную группу; и

B - обозначает бензольное кольцо



где

R¹ и R², каждый независимо друг от друга, обозначают атом водорода, -CONR³R⁴- или -HR⁶COR⁵- группу, причем R³ и R⁴ независимо друг от друга, обозначают атом водорода; замещенную в случае необходимости с помощью 1-5 гидроксильных групп и/или 1-3 C₁-C₃-алкоксильных групп и/или 1-3 карбоксильных, сульфо- или фосфовых групп, линейную или разветвленную или циклическую алкильную группу с количеством атомов углерода вплоть до 12;

R³ и R⁴ вместе с атомом азота образуют 5-ти или 6-ти -членное кольцо, содержащее в случае необходимости атом кислорода, SO₂-группу или остаток (N-CO-R⁷), где R⁷ имеет значения карбоксильной

группы или алкильной группы с количеством атомов углерода до 12, содержащей в случае необходимости 1-5 гидроксильных групп, 1-3 (C₁-C₃)-алкоксильных групп или 1-3 карбоксильных, сульфо- или фосфо-новых групп;

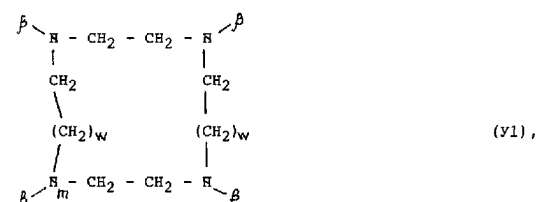
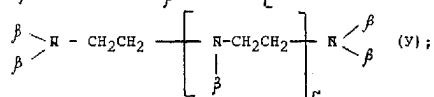
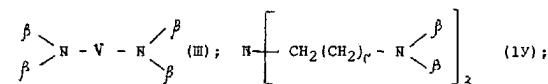
R⁵ - обозначает карбоксильную группу; с количеством атомов углерода вплоть до 12; в случае необходимости прерываемую атомом кислорода и/или в случае необходимости замещенную 1-3 карбоксильными, сульфо- или фосфоновыми группами и/или 1-5 гидроксильными группами и/или 1-3 C₁-C₃-алкоксильными группами;

R⁶ обозначает атом водорода; алкильную группу с количеством атомов углерода вплоть до 12; в случае необходимости замещенную 1-3 карбоксильными, сульфо- или фосфоновыми группами и/или в случае необходимости замещенную 1-3 гидроксильными группами и/или 1-3 C₁-C₃-алкоксильными группами; причем структурные единицы S должны быть идентичны только для одной генерации; а также их соли с физиологически приемлемыми органическими и/или неорганическими основаниями, аминокислотами или амидами аминокислот.

Под дендримерами понимают разветвленные полимерные молекулы, которые описываются, например, в Angew. Chem. 104, 1609 (1992).

Предпочтительно "n" равно 2 - 6.

В качестве каскадных ядер A пригодны: атом азота; остатки B-NR⁸-B; B-NR⁸R⁹; остатки общих формул (III), (IV), (V) или (VI);



где

R⁸ и R⁹, независимо друг от друга, обозначают линейный или разветвленный алкильный, арильный или аралкильный остаток с количеством атомов углерода вплоть до 20, который в случае необходимости замещен 1-4 гидроксильными группами;

V обозначает место связи с остатком X, причем число "B" должно быть равно базисной мультиплетности "б";

V обозначает линейный или разветвленный алкиленовый, ариленовый или аралкиленовый остаток с количеством атомов углерода вплоть до 20, который в случае необходимости прерывается 1-4 атомами кислорода и/или замещен 1-4 гидроксильными группами;

"r" равно 1, 2 или 3;

"w" равно 1 или 2; и

"m" равно 0, 1, 2 или 3.

Предлагаемые согласно изобретению полимеры имеют молекулярную массу 5000 - 5000000, предпочтительно 10000 - 500000, особенно предпочтительно 20000 - 100000.

Базисная мультиплетность представляет собой сумму свободных валентностей азотсодержащего ядра и равна 1-8, предпочтительно 1-6.

Самый простейший случай каскадного ядра представляет собой атом азота, три связи которого (базисная мультиплетность "б"=3) в первом "внутреннем слое" (генерация 1) заняты тремя структурными единицами S, которые, каждая, содержат концевую NH₂-группу, (соответственно, три атома водорода аммиака, лежащего в основе каскадного "стартера", заменены тремя структурными единицами S). Второй, вводимый в самой ближайшей следующей реакционной последовательности, слой (генерация 2) структурных единиц S (которые в вышеуказанном примере с A=атом азота занимают 3x2¹=6 связей) не должен быть идентичен со структурными единицами S 1-ой генерации. Предпочтительно, структурные единицы S во всех генерациях полимера идентичны. После максимально 10, предпочтительно 2 - 6, особенно предпочтительно 2 - 4 генераций, самый крайний слой имеет "б"x2ⁿ (в случае атома азота в качестве каскадного ядра: 3x2ⁿ) положений "A" на концевых атомах азота последней генерации, которые на 80 - 100% заняты дающими изображение остатками Z и максимально на 20% остатками -(CO)_q-U-COOH.

В качестве других, предпочтительных каскадных "стартеров" A(H)_б следует, например, указать: трис-(2-аминоэтил)амин (б=6); трис-(3-аминопропил)амин (б=6); диэтилентриамин (б=5); триэтилентетраамин (б=6); тетраэтиленпентаамин (б=7); тетраметилендиамин (б=4); 1,4,7-триазапентадиамин (б=3); 1,4,7,10-тетраазапентадиамин (б=4); 1,4,7,10,13-пентаазапентадиамин (б=5); 1,4,8,11-тетраазапентадиамин (б=4); 2-гидрокси-1,3-пропандиамин (б=4); ксиленилдиамин (б=4); гидроксиэтиламин (б=2); 2,3-дигидроксипропиламин (б=2); метиламин (б=2); бензиламин (б=2); анилин (б=2); бис-(2,3-дигидроксипропиламин) (б=1); 2,3-дигидроксипропилметиламин (б=1); дибензиламин (б=1); 1,8-диамино-3,6-диоксооктан (б=4); 1,5-диамино-3-оксапентан (б=4).

X обозначает ветвь дендримерного полимера, которая получается из суммы структурных единиц S и

относящихся к ним, дающих изображение остатков Z.

Так, например, "построенный" из "n"-3 генераций полимер содержит в целом $\sum_{k=1}^{n-3} 2^k (=2^0+2^1+2^2)=6 \times 7$

структурных единиц S и имеет $6 \times 2^3 = 6 \times 8$ концевых положений "А", которые заняты максимально 6×8 дающими изображение остатками Z.

Предпочтительными структурными единицами S являются: $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{N}$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$.

В качестве содержащихся в R^1 -, соответственно, R^2 - заместителях триодзамещенной ароматической углеводородной группы В алкильных групп R^3 , R^4 и R^7 принимают во внимание линейные или разветвленные или циклические углеводородные остатки с количеством атомов углерода вплоть до 12, предпочтительно вплоть до 10, особенно предпочтительно вплоть до 6, которые замещены 1-5, предпочтительно 1-3 гидроксильными группами и/или 1-3 C_1-C_3 -алкоксильными и/или 1-3, предпочтительно одной, карбоксильными, сульфо- или фосфоновыми группами.

Особенно следует назвать, например, метильную, гидроксид-метильную, этильную, 2-гидроксид-этильную, 2-гидроксид-1-(гидроксиметил)этильную, 1-(гидроксиметил)этильную, пропильную, изопропильную, 2-гидроксидпропильную, 3-гидроксидпропильную, 2,3-дигидроксидпропильную, 1,2,3-тригидроксидпропильную, бутильную, изобутильную, 2-гидроксид-бутильную, 3-гидроксид-бутильную, 4-гидроксид-бутильную; 2-, 3- и 4-гидроксид-2-метилбутильную; 2- и 3-гидроксид-изобутильную, 2,3,4-тригидроксидбутильную, 1,2,4-тригидроксидбутильную, пентильную, циклопентильную, циклогексильную, 2,3,4,5,6-пентагидроксид-гексильную, 2-метоксид-этильную, карбоксидметильную, 2-сульфоэтильную, фосфонометильную, 2-карбоксид-этильную, 10-гидроксид-децильную, карбоксильную, 3-сульфопропильную, 2-фосфоно-этильную группу.

Образованное заместителями R^3 и R^4 при включении амидного азота гетероциклическое 5- или 6-членное кольцо в случае необходимости может содержать атом кислорода, SO_2 -группу или остаток ($\text{N}-\text{CO}-R^7$).

В качестве пригодных гетероциклов следует, например, назвать: пиперидильное, пирозолидинильное, морфолинийное, N-замещенное пиперазинильное, S,S-диоксотиоморфолинийное кольцо.

В качестве остатков R^5 и R^6 , содержащихся в R^1 – соответственно, R^2 - заместителях триодзамещенной ароматической углеводородной группы В, дополнительно к соответствующим, указанным для R^3 , R^4 , и R^7 остаткам, следует, например, назвать: карбоксидметоксидметильную, 5-карбоксид-165-дигидроксид-3-оксапентильную, 2-карбоксид-1-гидроксид-этильную; 3-карбоксид-2-оксапропильную группу.

Обозначающий R^8 и R^9 , соответственно, V, алкильный, арильный или аралкильный остаток, соответственно, алкиленовый, ариленовый или аралкиленовый остаток, может быть линейным или разветвленным и может содержать вплоть до 20, предпочтительно вплоть до 12 C-атомов.

R^8 и R^9 - заместитель может быть замещен 1-4, предпочтительно 1-2 гидроксильными группами; обозначенная как V цепь (в случае необходимости дополнительно) прерывается 1-4, предпочтительно 1-2 атомами кислорода. В качестве примера следует назвать следующие группы: этилен, бутилен, 1-метил-пропилен, пропилен, 3,6-диоксаоктилен, ксилиден, 2-гидроксид-пропилен, 3-оксапентилен.

Обозначенная U алкиленовая цепь может содержать вплоть до 6, предпочтительно вплоть до 2, C-атомов и в случае необходимости может прерываться 1-2 атомами кислорода и/или в случае необходимости может быть замещена 1-4, предпочтительно 1-2 гидроксильными группами и/или 1-2 карбоксильными группами. В качестве примера остатков $-(\text{CO})_q-\text{U}-\text{COOH}$ следует указать: $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$; $-\text{COCOON}$; $-\text{CO}(\text{CHON})_2\text{COOH}$; $-\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$; $-\text{COCH}_2\text{COOH}$; $-\text{COCH}(\text{OCH}_3)\text{COOH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$; $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOH}$; $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$; $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, причем предпочтительны остатки $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, $\text{COSHCH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

Кислотные атомы водорода содержащихся в полимере кислотных групп могут быть полностью или частично заменены катионами неорганических и/или органических оснований, аминокислот или амидов аминокислот.

Пригодными катионами неорганических оснований являются, например, ион лития, калия, кальция, магния и в особенности натрия. Пригодными катионами органических оснований являются, между прочим, таковые первичных, вторичных или третичных аминов, как, например, этаноламин, диэтанолламин, морфолин, глюкамин, N,N-диметил-глюкамин, и в особенности N-метил-глюкамин. Пригодными катионами аминокислот являются, например, таковые лизина, аргинина и орнитина, а также амидов других кислых или нейтральных аминокислот.

Предлагаемые согласно изобретению соединения обладают указанными вначале желательными свойствами. Они содержат необходимое для их применения в качестве рентгеноконтрастных веществ число триодзамещенных ароматических углеводородных групп. Они распределяются только в сосудистом пространстве и поэтому могут маркировать его с помощью рентгенодиагностики.

Содержание йода в предлагаемых согласно изобретению соединениях составляет в среднем 40% по сравнению с другими, содержащими йодоароматические группы макромолекулами, как описанные в ВОИС-88/06162 производные декстрана (примерно 2 - 35%), отчасти в несколько раз выше. Предлагаемые согласно изобретению соединения, в противоположность описанным в ВОИС-88/06162 производные декстрана, неожиданно могут смешиваться с водой в любом соотношении, что приводит к более высокой концентрации контрастного вещества в кровеносных сосудах вскоре после инъекции и таким образом благоприятно

воздействует на резкость изображения кровеносных сосудов. Ответственное за побочные действия, как боли, повреждения кровеносных сосудов и нарушения кровообращения сердца, значение осмотичности отчетливо уменьшено и более не гипертонично, как, в противном случае, зачастую наблюдается при использовании рентгеноконтрастных веществ (Пример 1j): 220 [м осмол/кг] при 37°C; 130мг йода/мл). Осмотичность предлагаемых согласно изобретению соединений также отчетливо меньше, чем у описанных в ВОИС-88/06162 соединений декстрана (440 м осм/кг при 90мг йода/мл).

Ответственная за "острую" переносимость хемотоксичность предлагаемых согласно изобретению соединений (пример 6с): внутривенно ЛД₅₀ мыши >5г йода/кг), как по сравнению с макромолекулярными контрастными веществами на основе углеводов (ВОИС-88/06162), так и также по сравнению с описанными в ВОИС-93/10824 примерами на основе полиаминов, отчетливо улучшена.

По сравнению с макромолекулами на основе декстрана также вязкость предлагаемых согласно изобретению соединений отчетливо меньше, что позволяет осуществлять введение болюса и таким образом отчетливо более резкое изображение кровеносных сосудов по сравнению с окружающей тканью (пример 6с): 4,02мПа.с при 37°C и 100мг йода/мл, пример 10 ВОИС-88/06162; 26мПа.с при 37°C и 90мг йода/мл).

С помощью предлагаемых согласно изобретению соединений удается получать макромолекулы с определенной молекулярной массой. Такие, точно определенные по величине своей молекулы, макромолекулярные контрастные вещества с йодсодержащими ароматическими углеводородными группами до сих пор были недоступны.

В случае макромолекул на основе декстрана, например, декстран 40000 (Rheomacrodex®), речь идет о смеси макромолекул различной величины, средняя молекулярная масса которых составляет, например, 40000 дальтонов. В этой смеси, однако, имеются также молекулы декстрана, которые по величине более чем 50000, соответственно, 60000 дальтонов. Эта доля высокомолекулярных декстрановых соединений может составлять 5 - 10% от общего количества. Как известно из литературы (G. Arturson и G. Wallenius, The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans, Scand. J. Clin. and Lab. Investigation, 1, 81 - 86 (1964)), молекулы декстрана этой величины гломерулярно более не фильтруются, и почечный клиренс этих молекул поэтому равен почти нулю. Также описанные в европейских патентах EP-0206551, EP-0436316 и в примерах 1,2 и 3 ВОИС-93/10824 соединения на основании своих высокомолекулярных частей после внутривенного введения не могут полностью выделяться. От диагностики, однако, ожидают, что после внутривенной инъекции рентгеноконтрастное вещество в течение короткого промежутка времени полностью удаляется из организма. Другие, описанные в ВОИС-93/10824, соединения, в противоположность этому, выходят из внутрисосудистого пространства слишком быстро и таким образом непригодны в качестве перфузионных агентов. С помощью предлагаемых согласно изобретению соединений неожиданно впервые удалось получить йодсодержащие полимеры, которые только медленно покидают сосудистое пространство, однако одновременно еще проходят капилляры почек и таким образом полностью выделяются. На основании молекулярной структуры, предлагаемые согласно изобретению соединения в первые 15 минут после внутривенного введения показывают концентрацию в крови, которая примерно в 4 раза больше, чем в случае внеклеточных рентгеноконтрастных веществ, как, например, Ultravist® (рис. с.58). При этом каскадные полимеры находятся в организме только в сосудистом пространстве, т.е. объем, в котором они распределяются, составляет примерно 0,05л/кг. После внутривенного введения 300мг йода/кг в случае крысы предлагаемые согласно изобретению соединения показывают полное выделение (удерживание <1% дозы, спустя 14 дней после внутривенного введения). Таким образом впервые оказалось возможным получение макромолекулярных контрастных веществ с трийодзамещенными ароматическими углеводородными группами.

Предлагаемые согласно изобретению каскадные полимеры служат в качестве контрастных веществ для изображения сосудов посредством рентгенодиагностики. Таким образом, стало возможным отличать ишемическую ткань от нормальной ткани. Однако с помощью этих соединений можно также распознавать другие повреждения барьера кровь-ткань. В случае воспалений и опухолей в головном мозге, барьер кровь-головной мозг повреждается так, что контрастное вещество может инфильтрировать больную ткань и таким образом больная ткань становится распознаваемой с помощью рентгенодиагностики. На основании непроницаемости интактного барьера кровь-головной мозг также для маленьких, однако, гидрофильных, молекул можно распознавать воспаления и опухоли также уже с помощью низкомолекулярного Ultravist®. Если в этих случаях, однако, применяют предлагаемые согласно изобретению каскадные полимеры, то их дозу можно снижать в 4 раза; так как макромолекулы распределяются в четырехкратно меньшем пространстве, а именно только в сосудистом пространстве, т.е. для того, чтобы достичь одинаковых концентраций в крови, достаточна четверть дозы.

Одновременно с помощью предлагаемых согласно изобретению соединений можно осуществлять измерения перфузии, например, в миокарде, что возможно только ограничено с помощью низкомолекулярных соединений, как Ultravist®, так как эти молекулы быстро "выходят" в интерстициальное пространство. "Выход" в интерстициальное пространство в случае низкомолекулярных соединений также часто приводит к нечеткости изображения, которого можно избежать за счет предлагаемых согласно изобретению соединений. Одновременно время измерения может сильно удлиниться по сравнению с низкомолекулярными соединениями.

Другое преимущество настоящего изобретения заключается в том, что теперь стали доступны макромолекулы с различно липофильными или гидрофильными трийод-арильными остатками. Благодаря этому создается возможность управлять переносимостью и фармакокинетикой этих каскадных полимеров за счет различно замещенных трийодарильных остатков.

Получение предлагаемых согласно изобретению йодсодержащих дендримерных полимеров осуществляют тем, что дендримерные полимеры общей формулы (I'): $A-(X')_6$ (I'),

где А и "б" указанные в п.п.1-3 формулы изобретения значения и X' имеет указанные для X в п.1 формулы изобретения значения, причем, однако, в отличие от X, для "n"-ной генерации положения "А" заняты не остатками Z и в случае необходимости $-(CO)_q-U-COOH$, а атомами водорода, вводят во взаимодействие с соединениями общей формулы (II):

$Y'-B'$ (II),

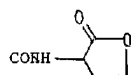
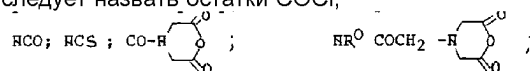
где

Y' - обозначает остаток, содержащий карбонильную, тиокарбонильную, активированную карбонильную или $(CH=CR)$ -группу, где R имеет значение атома водорода или метильной группы, и превращаемый в Y; и

B' имеет указанное для B значение триод-замещенной ароматической углеводородной группы, причем содержащиеся в B карбоксильные и гидроксильные группы находятся в защищенной форме;

и затем, в случае необходимости не занятые остатками Z положения "А" ацилируют, соответственно, алкилируют, с помощью вводящего остаток $-(CO)_q-U-COOH$ реагента.

В качестве примера активированной карбонильной группы в остатках Y' эдуктов общей формулы (II) следует назвать ангидрид, сложный п-нитрофениловый эфир, лактон или хлорангидрид кислоты. Например, для Y' следует назвать остатки $COCl$;



и $HNCO-CR = CHR$.

В качестве защитных для кислотной функции групп принимают во внимание низшие алкильные, арильные и аралкильные группы, например, как метильная, этильная, пропильная, н-бутильная, трет.-бутильная, фенильная, бензильная, дифенилметильная, трифенилметильная, бис-(п-нитрофенил)метильная группа, а также триалкилсилильные группы.

Отщепление защитных групп осуществляют известными специалисту способами (см., например, E. Wunsch, Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl), том XV/1; 4-е издание, 1974, с.315 и последующие), например, путем гидролиза; гидрогенолиза; щелочного омыления сложных эфиров с помощью щелочи в водно-спиртовом растворе при температурах 0 - 50°C; кислотного омыления с помощью неорганических кислот или в случае, например, трет.-бутиловых сложных эфиров, с помощью трифторуксусной кислоты.

В качестве защитных для гидроксильной функции групп принимают во внимание, например, бензильную, 4-метоксибензильную, 4-нитро-бензильную, тритильную, дифенилметильную, триметил-силильную, диметил-трет.-бутил-силильную, дифенил-трет.-бутил-силильную группу.

Гидроксильные группы могут находиться, например, также в виде ТГФ-простого эфира, простого А-алкоксиэтилового эфира, простого МЭМ-эфира или в виде сложного эфира с ароматическими или алифатическими карбоновыми кислотами, как, например, уксусная кислота или бензойная кислота. В случае многоатомных спиртов (полиолов) гидроксильные группы также могут быть защищены в форме кеталей, например, с помощью ацетона, ацетальдегида, циклогексанона или бензальдегида.

При одновременном присутствии карбоксильных групп гидроксильные группы также могут быть защищены путем внутримолекулярной сложноэфирной этерификации до соответствующих лактонов.

Защитные для гидроксильной функции группы можно высвободить известными специалисту из литературы методами, например, путем гидрогенолиза, восстановительного отщепления с помощью лития с аммиаком, путем обработки кислотой простых эфиров и кеталей или за счет обработки щелочью сложных эфиров (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis" TW. Greene, John Wiley and Sons, 1981).

Различные способы получения предлагаемых согласно изобретению полимеров, а также необходимых для этого исходных соединений в принципе специалисту известны. Они основаны на взаимодействии концевых amino-групп каждый раз желательной генерации дендримерных полимеров общей формулы (I') с пригодными для генерирования связанного с триодзамещенными ароматическими углеводородными группами В соединительного звена Y соединениями общей формулы (II).

Так, превращение находящихся в ангидридной форме N,N-бис-(карбоксиметил)-амин, соответственно, -амид-замещенных триодароматических углеводородных групп осуществляют в жидких реакционных средах, как, например, вода; диполярные апротонные растворители, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, ацетонитрил, N-метилпирролидон, диметилформамид, диметилацетамид и тому подобные или их смеси, при добавке аминов, как, например, триэтиламин, N-этилдиизопропиламин, N,N-диметил-4-аминопиридин. Реакционные температуры составляют примерно от -80°C до 160°C, причем предпочтительны температуры 20 - 80°C. Времена реакции составляют от 0,5 часа до 7 дней, предпочтительно 1 - 48 часов.

Получение ангидридов кислот можно осуществлять известными способами, например, согласно описанному в патенте США 3660388, соответственно, в патенте ФРГ 1695050, способу с помощью ацетангидрида в пиридине. В определенных случаях, однако, предпочтительно осторожно осуществлять отщепление воды с помощью карбодиимидов в пригодном растворителе, как, например, диметилформамид или диметилацетамид.

Превращения изоцианат-, соответственно, изотиоцианат-замещенных триодароматических углеводородных групп осуществляют известными из литературы методами (выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 2610500, европейский патент EP-0431838), например, в апротонных

растворителях, как, например, ДМСО, ДМФ, ДМА, или также в воде, соответственно, водосодержащих смесях растворителей, при температурах 0 - 120°C, предпочтительно при 20 - 75°C. Реакционные времена составляют, как правило, 1 - 48 часов, предпочтительно 3 - 24 часа.

Взаимодействие содержащих лактоновые структуры триодароматических углеводородных групп с соответствующими дендримерными полиаминами осуществляется, например, аналогично описанному. Т. Sheradsky, Y. Knobler и M.F. Frankel в I. Org. Chem., 26, 2710 (1961) способу для аминолита 2-ациламино-4-бутиро-лактонов.

Реакции присоединения содержащих заместителей с олефиновой связью $\text{CHR}=\text{CR}-\text{CONH}$ триодароматических углеводородных групп осуществляют, например, согласно указанной в Org. Synth. Coll. т.VI, с.75 (1988) методике, по которой триодированный акриламид в полярных растворителях, как ДМФ, ДМА, пиридин, этанол, вводят во взаимодействие с желательным полиамином.

Ацилирование концевых amino-групп полимеров общей формулы (I') с помощью триодсодержащих ароматических углеводородов, которые содержат заместители в виде хлорангидрида кислоты, осуществляют по известным специалистам способам, например, аналогично методике, приведенной в европейском патенте EP-0015867. Взаимодействие осуществляется, в общем, в полярных апротонных растворителях, как, например, ДМФ, ДМА, соответственно, в смесях полярных апротонных растворителей с водой, в присутствии улавливателя кислоты, как, например, третичный амин (например, триэтиламин, триметиламин, N,N-диметиламинопиридин, 1,5-диазабисцикло/4.3.0/нонен-5 (ДБУ), 1,5-диазабисцикло/5.4.0/-ундецен-5 (ДБУ); карбонат, гидрокарбонат или гидроксид щелочного или щелочноземельного металла (например, карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид лития, гидроксид калия), при температурах 0 - 120°C, предпочтительно 20 - 80°C, и при реакционных временах 1 - 36 часов.

Последующее ацилирование, соответственно, алкилирование, в случае необходимости не связанных с дающими изображение остатками Y-B, концевых amino-групп осуществляют аналогично известным из литературы методикам, см., например, Org. Syn. Coll, т.4, с.5 (1963).

Нейтрализацию кислотных групп можно осуществлять с помощью неорганических оснований (например, гидроксидов, карбонатов или бикарбонатов), например, натрия, калия, лития, магния или кальция и/или органических оснований, как, между прочим, первичные, вторичные и третичные амины, как, например, этаноламин, морфолин, глюкамин, N-метил- и N,N-диметил-глюкамин, а также основные аминокислоты, как, например, лизин, аргинин и орнитин, или амиды первоначально нейтральных или кислых аминокислот.

Применяемые в качестве эдуктов дендримерные полимеры формулы (I') получают известными из литературы методами (например, европейская патентная заявка EP-0430863; патент США 4507466; международная заявка ВОИС-93/14147).

Используемые в различных способах, йодированные ароматические углеводороды известны или соответственно, легко получаются из известных.

Так, например, в выложенных описаниях изобретений к неакцептованным заявкам на патенты ФРГ №№2928417 и 2909439 описываются йодированные ароматические углеводороды, которые с помощью, например, тионилхлорида легко превращаются в соответствующие, содержащие группы хлорангидридов кислот, ароматические углеводороды.

Изоцианат-, соответственно, изотиоцианат-замещенные триодсодержащие ароматические углеводороды можно получать путем взаимодействия соответствующих производных анилина с фосгеном, соответственно, с тиофосгеном, в апротонных растворителях, как, например, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, пиридин, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, диоксан, диэтиловый эфир, этилацетат (литература: выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 2541491).

Содержащие лактоновый остаток триодзамещенные ароматические углеводороды получают, например, путем взаимодействия производного триодбензоилхлорида с 2-амино-4-бутиролактон-гидрохлоридом. Превращение этого рода описывается, например, I. Brennan и P.I. Murphy в Tetrahedron Lett. 29 (17), 2063 (1988).

Триодированные ароматические углеводороды с заместителями с олефиновой связью $\text{CHR}=\text{CR}-\text{CONH}$ можно получать аналогично данным ВОИС-85/01727.

Другие ароматические остатки получают как описано M.Sovak: Radiocontrast Agents, Handbook of Experimental Pharmacology, т.73 (1984), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, или в европейской патентной заявке EP-0015867.

Следующим объектом изобретения является фармацевтическое средство, которое содержит, по меньшей мере, одно из предлагаемых согласно изобретению соединений.

Изобретение относится, далее, к способу приготовления этих средств, который отличается тем, что контрастное вещество с помощью обычных в галеновой промышленности добавок и стабилизаторов доводится до пригодной для кишечного, соответственно, парентерального, введения формы. Фармацевтическую композицию в общем можно любым образом приспособлять к специфическим потребностям потребителя. Концентрацию новых рентгеноконтрастных веществ в водной среде выбирают полностью в зависимости от рентгенодиагностического метода. Содержание йода в растворах обычно находится в пределах 50 - 450 мг/мл, предпочтительно 70 - 200 мг/мл.

Полученные в результате средства затем в желательном случае стерилизуют при нагревании. В зависимости от содержания йода и применяемого рентгенодиагностического метода, соответственно, постановки вопроса, их вводят, как правило, в дозе 30 - 2000 мг йода/кг.

Введение водного раствора рентгеноконтрастного вещества можно осуществлять кишечным или парентеральным, таким образом, орально, ректально, внутривенно, внутриартериально, внутрисосудисто,

внутрикожно, подкожно (лимфография), субарахноидально (миелография).

Пригодными добавками являются, например, физиологически приемлемые буферы (как, например, трометамин, бикарбонат, фосфат, цитрат), стабилизаторы (как, например, ДТПК, эдетат натрия, динатриймедетат кальция) или - если необходимо - электролиты (как, например, хлорид натрия) или - если необходимо - антиоксиданты (как, например, аскорбиновая кислота) или также вещества для адаптации осмотичности (как, например, маннит, глюкоза).

Если для кишечного введения или для других целей желательны суспензии или растворы предлагаемых согласно изобретению средств в воде или физиологическом солевом растворе, то их смешивают с одним или несколькими, обычными в галеновой промышленности вспомогательными веществами (например, как метилцеллюлоза, лактоза, маннит) и/или поверхностно-активными агентами (например, как лецитины, твины®, Mupj®) и/или ароматическими веществами для улучшения вкуса (например, как простые эфирные масла).

Нижеследующие примеры служат для более подробного пояснения предметов изобретения, не ограничивая таким образом их объема охраны.

Пример 1

Получение

3-(3-карбоксипропиониламино)-5-(2,3-дигидрокси-пропилкарбамоил)-2,4,6-триидбензил-производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)

а) Трис-[N,N-бис-(метоксикарбонилэтил)-2-аминоэтил]амин

К 103,3г (1,20моля) метилакрилата, при перемешивании и при 20°C, прикапывают 14,69г (0,100моля) трис-(2-аминоэтил)амин, растворенных в 20мл метанола. Смесь перемешивают в атмосфере аргона в течение 5 дней при комнатной температуре и в течение 2-х дней при 50°C. Затем выпаривают в вакууме и избыточный метилакрилат удаляют путем азеотропной перегонки с толуолом. Остаток обрабатывают 150мл метанола и 30мл диэтилового эфира, перемешивают со 150мл гексана и после отделения гексановой фазы выпаривают в вакууме. Получают продукт в виде желтоватой жидкости, которую без очистки вводят во взаимодействие далее.

Выход: 66,8г (100% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 54,37 Н 8,21 N 8,45 О 28,97

найденно, %: С 54,51 Н 8,13 N 8,26

б) Получение 6-кратного первичного каскадного амина

К перемешиваемому в атмосфере аргона при комнатной температуре этилендиамину в количестве 1363мл (20,25моль) в течение 2-х часов прикапывают раствор из 67,5г (0,102моля) полученного в примере (1а), сложного гексаметилового эфира в 135мл метанола. После перемешивания в течение 5 дней при комнатной температуре реакционную смесь выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают метанолом и полученный раствор промывают 5 раз диэтиловым эфиром. Метанольный раствор выпаривают в вакууме, и остаток высушивают в высоком вакууме.

Выход: 72,6г (85,6% от теории); желтоватое масло.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 52,03 Н 9,46 N 26,96 О 11,55

найденно, %: С 51,90 Н 9,62 N 27,17

с) Получение 12-кратного дендримерного сложного метилового эфира

К 559,5г (6,28моля) метилакрилата, при перемешивании и при 20°C, прикапывают раствор 43,73г (0,053моля) (полученного в примере 1б) гексамина в 120мл метанола. После перемешивания в течение 5 дней при комнатной температуре реакционную смесь выпаривают и избыточный метилакрилат максимально удаляют путем азеотропной перегонки с толуолом при пониженном давлении. Остаток обрабатывают небольшим количеством метанола и полученный раствор многократно промывают смесью диэтилового эфира с гексаном. Полученный после выпаривания сырой продукт очищают путем хроматографии на силикагеле 60 (Merck) (элюирующее средство: метилхлорид/метанол). После выпаривания фракций продукта получают бесцветное масло.

Выход: 95,6г (96,8% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 54,12 Н 8,11 N 12,02 О 25,75

найденно, %: С 53,93 Н 8,35 N 11,84

д) Получение 12-кратного первичного каскадного амина

К перемешиваемым в атмосфере аргона при комнатной температуре 2,0л (30моль) этилендиамина в течение 4-х часов прикапывают раствор 40,2г (21,5ммоля) (полученного в примере 1с), сложного додекаметилового эфира в 250мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 дней при комнатной температуре, затем выпаривают, обрабатывают небольшим количеством метанола и полученный раствор многократно промывают диэтиловым эфиром. Метанольный раствор продукта выпаривают в вакууме и желтоватый, маслянистый остаток высушивают в высоком вакууме.

Выход: 47,3г (100% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 52,39 Н 9,07 N 25,46 О 13,09

найденно, %: С 52,18 Н 9,25 N 25,63

е) Получение 24-кратного дендримерного сложного метилового эфира

К 570мл (6,30моля) метилакрилата, при перемешивании и при комнатной температуре, прикапывают

раствор из 40,9г (18,6ммоль) (полученного в примере 1d) додекамина в 180мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 дней при комнатной температуре, затем выпаривают в вакууме и избыточный метилакрилат максимально удаляют путем азеотропной перегонки с толуолом при пониженном давлении. Остаток обрабатывают небольшим количеством метанола и полученный раствор многократно промывают диэтиловым эфиром. Метанольный раствор выпаривают и остаток очищают на силикагеле 60 (Merck) (элюирующее средство: метанол/пиридин). После выпаривания фракций продукта получают бесцветное масло.

Выход: 73,4г (92,5% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 54,05 Н 8,08 N 13,13 О 24,75

найденно, % С 54,27 Н 7,82 N 13,02

f) Получение 24-кратного первичного каскадного амина

К перемешиваемым в атмосфере аргона при комнатной температуре 3,0л (45моль) этилендиамин в течение 4-х часов прикалывают раствор из 72,7г (17,0ммоль) (полученного в примере 1е), каскадного соединения в 300мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 дней при комнатной температуре, затем выпаривают, обрабатывают небольшим количеством метанола и полученный раствор многократно промывают диэтиловым эфиром. Метанольный раствор продукта выпаривают в вакууме и желтоватый маслянистый остаток высушивают в высоком вакууме.

Выход: 82,6г (98% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 52,51 Н 8,94 N 24,95 О 13,60

найденно, %: С 52,44 Н 9,12 N 22,21

g) Получение 48-кратного дендримерного сложного метилового эфира

К 590,9г (6,77моль) метилакрилата, при перемешивании и при комнатной температуре, прикалывают раствор из 58,5г (11,8ммоль) (полученного в примере 1f) каскадного амина в 200мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 7 дней при комнатной температуре, затем выпаривают в вакууме и избыточный метилакрилат максимально удаляют путем азеотропной перегонки с толуолом при пониженном давлении. Остаток обрабатывают небольшим количеством метанола и полученный раствор многократно промывают диэтиловым эфиром. Метанольный раствор продукта выпаривают и остаток очищают на силикагеле 60 (Merck) (элюирующее средство: метанол/пиридин). После выпаривания фракций продукта получают желтоватое масло.

Выход: 87,04г (81,3% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 54,01 Н 8,07 N 13,59 О 24,34

найденно, %: С 54,30 Н 7,86 N 13,33

h) Получение 48-кратного первичного каскадного амина

К перемешиваемым в атмосфере аргона и при комнатной температуре 3,0л (45моль) этилендиамин в течение 4-х часов прикалывают раствор 78,4г (8,64ммоль) (полученного в примере 1g) каскадного соединения в 300мл метанола. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 дней при комнатной температуре, затем выпаривают, обрабатывают небольшим количеством метанола и полученный раствор многократно промывают диэтиловым эфиром. Метанольный раствор продукта выпаривают в вакууме и желтоватый маслянистый остаток высушивают в высоком вакууме.

Выход: 82,4г (91,2% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 52,57 Н 8,88 N 24,74 О 13,82

найденно, %: С 52,74 Н 8,93 N 24,74

i) Хлорангидрид

N-(2,3-диацетокси-пропил)амида

5-(3-этоксикарбонил-пропиониламино)-2,4,6-триидизофталевой кислоты

К перемешиваемой при исключении влаги суспензии 73,4г (100ммоль) хлорангидрида N-(2,3-диацетокси-пропил)амида 5-амино-2,4,6-триидизофталевой кислоты (европейский патент 0308364) в 500мл безводного диоксана при комнатной температуре добавляют 24,7г (150ммоль) сложного моноэтилового эфира хлорангидрида янтарной кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение нескольких часов, до тех пор, пока согласно тонкослойной хроматографии более не будет обнаруживаться никакого эдукта; затем выпаривают, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу после высушивания над безводным сульфатом магния выпаривают и остаток перекристаллизуют из смеси этилацетата с простым трет.-бутилметиловым эфиром.

Выход: 74,8г (86,7% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 29,84 Н 2,57 Cl 4,11 I 44,14 N 3,25 O 16,69

найденно, %: С 30,19 Н 2,63 Cl 4,21 I 44,07 N 3,18

j) Получение 3-(3-карбоксипропиониламино)-5-(2,3-дигидро-ксипропил-карбамоил)-2,4,6-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

К перемешиваемому механически при комнатной температуре раствору из 39,6г (45,9ммоль) полученного в примере 1i) хлорангидрида кислоты в 200мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 6,6г (0,63ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 9,54мл (68,8ммоль) триэтиламина

и 50мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2-х дней при комнатной температуре, затем смешивают со 100мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°С и затем, после охлаждения до комнатной температуры, нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и после этого подвергают ультрафильтрации, причем низкомолекулярные составные части отделяются благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3 - 20, Amicon). Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 24,7г (87,3% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 31,61 Н 3,48 I 40,89 N 8,78 O 15,25

найдено, %: С 31,89 Н 3,62 I 40,60 N 8,95

Пример 2

Получение 3-карбоксиметилкарбамоил-5-натрий

карбоксилатометил-карбамоил-2,4,6-триодфенилкарбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)

а) N,N'-бис-(Метоксикарбонилметил)-диамид 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (европейский патент 0129932)

Раствор из 59,6г (100ммоль) дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты в 300мл N,N-диметилформамида смешивают с 27,6г (220ммоль) гидрохлорида сложного метилового эфира глицина и 61,0мл (440ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. После выпаривания суспензии в вакууме получающийся остаток перекристаллизуют из метанола.

Выход: 66,3г (94,6% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 23,99 Н 2,01 I 54,31 N 5,99 O 13,69

найдено, %: С 23,95 Н 2,14 I 54,28 N 6,09

б) N,N'-бис-(Метоксикарбонилметил)диамид 5-изоцианато-2,4,6-триодизофталевой кислоты

К перемешиваемой в атмосфере аргона при температуре масляной бани 60°С суспензии из 20,7г (29,5ммоль) полученного в примере 2а), анилинового производного в 200мл 1,2-дихлор-этана добавляют 147мл (73,8ммоль) 2н толуольного раствора фосгена и 2мл N,N-диметилформамида. После полного превращения анилинового производного реакцию смесь выпаривают в вакууме, остаток перемешивают с безводным этилацетатом, отсасывают в атмосфере азота и высушивают в вакууме масляного насоса.

Выход: 21,5г (100% от теории) светло-бежевого твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 24,78 Н 1,66 I 52,37 N 5,78 O 15,40

найдено, %: С 24,82 Н 1,73 I 52,35 N 5,70

с) Получение

3-карбоксиметилкарбамоил-5-натрийкарбоксил-атометил-карбамоил-2,4,6-триодфенилкарбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

К перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 18,7г (22,7ммоль) полученного в примере 2б) изоцианата в 200мл безводного диметилсульфоксида медленно прикалывают раствор из 3,72г (0,36ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина в 37мл безводного диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивают в течение 2-х дней при комнатной температуре, затем смешивают с 30мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°С. После охлаждения до комнатной температуры, раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и затем подвергают ультрафильтрации, причем отделяются низкомолекулярные составные части благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3 - 20, Amicon). Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 13,23г (81,6% от теории) желтоватого лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 28,81 Н 2,81 I 40,59 N 10,20 Na 2,45 O 15,14

найдено, % С 29,10 Н 2,98 I 40,28 N 10,41 Na 2,77

Пример 3

Получение

3,5-бис-[(N-карбоксиметил)-натрийкарбоксилатометил-карбамоил]-2,4,6-триодфенилкарбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)

а) N,N,N',N'-тетракис-(Метоксикарбонилметил)диамида 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты

Раствор из 47,2г (79,2ммоль) дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты в 250мл N,N-диметилформамида смешивают с 34,4г (174ммоль) гидрохлорида диметилового сложного эфира иминодиуксусной кислоты (синтез по Dubsy, Graenacher, Chem. Ber. 50, 1693 (1917) и 48,2мл (348ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и в атмосфере аргона. После выпаривания суспензии в вакууме, образующийся остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, отфильтровывают и после концентрирования хроматографируют на силикагеле 60 (Merck, Дарштадт) (элюирующее средство дихлорметан/метанол). Фракции, содержащие продукт выпаривают в вакууме досуха.

Выход: 57,1г (85,3% от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 28,42 Н 2,62 I 45,05 N 4,97 O 18,93

найдено, %: С 28,61 Н 2,77 I 44,83 N 4,72

б) N,N,N',N'-тетракис-(Метоксикарбонилметил)диамид5-изо-цианато-2,4,6-триидизофталевой кислоты

К перемешиваемому в атмосфере аргона при температуре масляной бани 60°С раствору из 30,6 г (36,2ммоль) полученного в примере 3а) анилинового производного в 300мл 1,2-дихлор-этана добавляют 45,3мл (90,5ммоль) 2н толуольного раствора фосгена и 3мл N,N-диметилформамида. После полного превращения анилинового производного, реакционную смесь выпаривают в вакууме, остаток перемешивают с простым трет.-бутил-метиловым эфиром, отсасывают в атмосфере азота и высушивают в вакууме масляного насоса.

Выход: 30,3г (96,2% от теории) красноватого твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 28,95 Н 2,31 I 43,70 N 4,82 O 20,20

найдено, %: С 29,14 Н 2,46 I 43,56 N 4,73

с) Получение

3,5-бис-[(N-карбоксиметил)-натрийкарбоксил-атометилкарбамоил]-2,4,6-триидфенилкарбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h).

К перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 28,8г (33,1ммоль) полученного в примере 3б) изоцианата в 250мл безводного диметилсульфоксида медленно прикалывают раствор из 4,79г (0,46ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина в 48мл безводного диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают с 66мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°С. Раствор, после охлаждения до комнатной температуры, нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и затем подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon), отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 20,6г (86,7% от теории) желтоватого лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 29,58 Н 2,73 I 35,38 N 8,90 Na 4,27 O 19,14

найдено, %: С 29,84 Н 2,90 I 35,11 N 9,21 Na 3,92

Пример 4

Получение

3-[(N-карбоксиметил)-метилкарбамоид]-5-[(N-натрий-карбоксилатометил)метилкарбамоил]-2,4,6-триидфенилка рбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) N,N'-бис-(Этоксикарбонилметил)-N,N'-диметил-диамид5-амино-2,4,6-триидизофталевой кислоты

Раствор из 59,6г (100ммоль) дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триидизофталевой кислоты в 300мл N,N-диметилформамида смешивают с 33,8г (220ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира саркозина и 61,0мл (440ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания суспензии в вакууме, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Остаток перекристаллизуют из изопропанола.

Выход: 59,8г (79% от теории)бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 28,56 Н 2,93 I 50,29 N 5,55 O 12,68

найдено, %: С 28,73 Н 3,09 I 50,02 N 5,77

б) N,N'-бис-(Этоксикарбонилметил)-N,N'-диметил-диамид5-изоцианато-2,4,6-триидизофталевой кислоты

К перемешиваемому в атмосфере аргона и при температуре масляной бани 60°С раствору из 19,2г (25,4ммоль) полученного в примере 4а), анилинового производного в 200мл 1,2-дихлорэтана добавляют 31,7мл (63,4ммоль) 2н толуольного раствора фосгена и 2мл N,N-диметилформамида. После полного превращения анилинового производного, реакционную смесь выпаривают в вакууме, остаток перемешивают с простым трет.-бутил-метиловым эфиром, отсасывают в атмосфере азота и высушивают в вакууме масляного насоса.

Выход: 19,26г (97% от теории) красноватого твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество) :

рассчитано, %: С 29,14 Н 2,57 I 48, 62 N 5,37 O 14,30

найдено, % С 29,08 Н 2,63 I 48,50 N 5,23

с) Получение

3-[(N-карбоксиметил)-метилкарбамоил]-5-[натрийкарбоксиатометил)метилкарбамоил]-2,4,6-триидфенилкар-ба моильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

К перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 17,7г (22,6ммоль) полученного в примере 4б) изоцианата в 150мл безводного диметилсульфоксида медленно прикалывают раствор из 3,27г (0,031ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина в 33мл безводного диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают со 100мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°С. После охлаждения до комнатной температуры, раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и затем подвергают ультрафильтрации,

причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 13,1г (91,3% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 30,46 Н 3,14 I 39,41 N 9,91 Na 2,38 O 14,70

найденно, %: С 30,61 Н 3,27 I 39,18 N 10,16 Na 2,15

Пример 5

Получение 3-карбоксихормиламино-5-(2,3-дигидроксипропилкарбамоил)-2,4,6-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) Хлорангидрид

N-(2,3-диацетоксипропил)амида5-(этокси-карбонилформиламино)-2,4,6-триид-изофталевои кислоты

К перемешиваемой при исключении влаги суспензии из 73,4г (100ммоль) хлорангидрида

N-(2,3-диацетоксипропил)амида5-амино-2,4,6-триидизофталевои кислоты (европейский патент 0308364) в 300мл безводного диоксана при комнатной температуре добавляют 20,5г (150ммоль) моноэтилового сложного эфира хлорангидрида щавелевои кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение нескольких часов, до тех пор, пока методом тонкослойной хроматографии не будет более обнаруживаться никакого эдукта; затем выпаривают остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. После высушивания над безводным сульфатом магния, органическую фазу выпаривают и остаток перекристаллизуют из смеси этилацетата с простым трет.-бутилметиловым эфиром.

Выход: 73,9г (88,6% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 27,35 Н 2,17 Cl 4,25 I 45,62 N 3,36 O 17,25

найденно, % С 27,33 Н 2,28 Cl 4,17 I 45,49 N 3,42

б) Получение 3-карбоксихормиламино-5-(2,3-дигидроксипро-пилкарбамоил)-2,4,6-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 62,6г (75,0ммоль) полученного в примере 5а) хлорангидрида кислоты в 350мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 10,9г (1,04ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 15,6мл (0,112ммоль) триэтиламина и 80мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают со 150мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. Раствор, после охлаждения до комнатной температуры, нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и после этого подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 41,9г (93,0% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 29,93 Н 3,14 I 42,16 N 9,05 O 15,73

найденно, % : С 30,12 Н 3,42 I 41,83 N 9,27

Пример 6

Получение

3-(4-карбоксии-3-оксабутириламино)-5-(2,3-дигидроксии-пропил-карбамоил)-2,4,6-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) Сложный моноизопропиловый эфир хлорангидрида дигликолевои кислоты

К 24,0г (400ммоль) безводного изопропанола при исключении влаги добавляют 46,4г (400ммоль) ангидрида дигликолевои кислоты. Температуру экзотермической реакции снижают с помощью водяной бани до 90 - 100°C. Спустя 1 час, реакционную смесь оставляют охлаждаться и смешивают ее с 32,0мл (440ммоль) тионилхлорида и 0,1мл N,N-диметилформамида и перемешивают в течение 15 часов при комнатной температуре и в течение 1 часа при 50°C. Целевое соединение получают путем перегонки при давлении 0,01торр и температуре кипения 100 - 101°C.

Выход: 67,6г (86,8% от теории) бесцветной жидкости. Газовая хроматография (100% - метод): содержание 96,4%

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 43,20 Н 5,70 Cl 18,22 O 32,88

найденно, % : С 43,34 Н 5,83 Cl 18,01

б) Хлорангидрид

N-(2,3-диацетоксипропил)-амида5-[4-(2-метилэтилокси-карбонил)-3-оксабутириламино]-2,4,6-трииди-зофталевои кислоты

К перемешиваемой при исключении влаги суспензии из 73,4г (100ммоль) хлорангидрида N-(2,3-диацетоксипропил)-амида-5-амино-2,4,6-триид-изофталевои кислоты (европейский патент 0308364) в 500мл безводного диоксана при комнатной температуре добавляют 29,2г (150ммоль) полученного в примере 6а), хлорангидрида кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение нескольких часов, до тех пор, пока согласно тонкослойной хроматографии более не будет обнаруживаться никакого эдукта, затем выпаривают, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с водным

насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу, после высушивания над безводным сульфатом магния, выпаривают и остаток перекристаллизуют из смеси этилацетата с простым трет.-бутилметилэфиром.

Выход: 68,2г (76,4% от теории) бесцветных кристаллов

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 29,60 Н 2,71 Cl 3,97 I 42,65 N 3,14 O 32,88

найденно, %: С 29,7 Н 2,83 Cl 3,92 I 42,41 N 3,38

с) Получение

3-(4-карбокси-3-оксабутириламино)-5-(2,3-дигидрокси-пропилкарбамоил)-2,4,6-триодбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 44,6г (50,0ммоль) полученного в примере 6б) хлорангидрида кислоты в 200мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 7,2г (0,69ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 10,4мл (75,0ммоль) триэтиламина и 50мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают со 100мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. Раствор, после охлаждения до комнатной температуры, нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и после этого подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 31,49г (83,7% от теории) бесцветного лиофилизата. Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 31,07 Н 3,42 I 40,20 N 8,63 O 16,68

найденно, %: С 31,37 Н 3,65 I 39,94 N 8,62

Пример 7

Получение

3-[(N-карбоксиметил)-натрийкарбоксилатометилкарбамоил]-5-метокси-ацетиламино-2,4,6-триод-бензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) Хлорангидрид N, N-бис-(метоксикарбонилметил)амида5-метоксиацетил-амино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

Раствор из 66,8г (100ммоль) дихлорангидрида5-метокси-ацетиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты (европейский патент 0015867) в 300мл безводного N,N-диметилформамида смешивают с 21,75г (110ммоль) гидрохлорида сложного диметилового эфира иминодиуксусной кислоты (синтез по Dubsky, Graenacher, Chem. Ber. 50, 1693 (1917)) и 30,5мл (220ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение 14 часов при комнатной температуре и в атмосфере аргона. Реакционную смесь обрабатывают дихлорметаном, полученный раствор встряхивают один раз с водой, дважды с 2н водным раствором лимонной кислоты и один раз с водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют в вакууме. За счет прикалывания ди-трет. бутилового эфира в концентрированный раствор целевое соединение может осаждаться в виде кристаллического твердого вещества, которое отсасывают и высушивают в вакууме.

Выход: 57,4г (72,4% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 25,76 Н 2,04 Cl 4,47 I 48,04 N 3,54 O 16,15

найденно, %: С 25,82 Н 2,11 Cl 4,48 I 48,01 N 3,38

б) Получение

3-[(N-карбоксиметил)-натрийкарбоксилатометилкарбамоид]-5-метоксиацетиламино-2,4,6-триод-бензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 36,3г (45,8ммоль) полученного в примере 7а) хлорангидрида кислоты в 200мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 6,6г (0,64ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 9,30мл (68,7ммоль) триэтиламина и 50мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают со 100мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и после этого подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 26,9г (90,5% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 30,43 Н 3,04 I 39,37 N 8,45 Na 2,38 O 16,34

найденно, %: С 30,75 Н 3,27 I 39,04 N 8,58 Na 2,06

Пример 8

Получение N-[3,5-ди-(ацетиламино)-2,4,6-триодбензоил]-N-(карбокси-метил)-глицильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) 3,5-Динитробензоил-N,N-бис-(карбоксиметил)-амид

133,1г (1,00ммоль) иминодиуксусной кислоты растворяют в 1,50л 2н раствора гидроксида натрия и при механическом перемешивании смешивают с 230,6г (1,00ммоль) 3,5-динитробензо-илхлорида. Образуется окрашенный в темно-красный цвет раствор, из которого путем подкисления с помощью полуконцентрированной

соляной кислоты осаждается целевое соединение. Осадок отсасывают, промывают водой и высушивают в вакууме.

Выход: 260,5г (79,6% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 40,38 Н 2,77 N 12,84 О 44,01

найденно, % : С 40,42 Н 2,85 N 12,63

б) 3,5-Диаминобензоил-N,N-бис-(карбоксиметил)-амид

32,7г (100ммоль) описанного в примере 8а) динитросоединения вносят в 500мл метанола, смешивают с 1,6г катализатора на основе палладия (10% палладия-на-активном угле) и при встряхивании гидрируют с помощью водорода. После поглощения теоретически рассчитанного количества водорода реакционную смесь отфильтровывают от катализатора и выпаривают досуха. Остаток вводят во взаимодействие далее без очистки.

Выход: 26,7г (100% от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 49,44 Н 4,90 N 15,72 О 29,93

найденно, %: С 49,40 Н 4,98 N 15,68

с) 3,5-Диамино-2,4,6-триидбензоил-N,N-бис-(карбоксиметил)-амид

24,7г (92,4ммоль) Полученного в примере 8б) соединения растворяют в 200мл воды и в течение 30 минут смешивают со 150мл 2н раствора монохлорида йода. Смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре и образовавшийся осадок отсасывают. Твердое вещество суспендируют в воде, обрабатывают с помощью 10г гидросульфита натрия и снова выделяют. Вещество растворяют в 300мл воды при pH=8 за счет добавления 30%-ного раствора гидроксида натрия, смешивают с 2г активного угля, перемешивают в течение 5 часов и отфильтровывают. Путем подкисления фильтрата с помощью концентрированной соляной кислоты образуется осадок, который отсасывают и высушивают в вакууме.

Выход: 40,1г (67,3% от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ: (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 20,49 Н 1,59 I 59,03 N 6,52 О 12,40

найденно, %: С 20,61 Н 1,63 I 58,86 N 6,68

д) 3,5-Бис-(ацетиламино)-2,4,6-триидбензоил-N,N-бис-(карбоксиметил)-амид

38,6г (59,9ммоль) полученного в примере 8с), соединения вносят в смесь из 180мл уксусного ангидрида и 0,5мл концентрированной серной кислоты. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре добавляют диэтиловый эфир и отфильтровывают образовавшееся твердое вещество. Твердое вещество растворяют в 300мл воды при pH=9 за счет добавления 30%-ного раствора гидроксида натрия и затем путем подкисления с помощью концентрированной соляной кислоты при pH=1 снова осаждают. Осадок отсасывают и высушивают в вакууме.

Выход: 29,9г (68,6% от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 24,71 Н 1,94 I 52,22 N 5,76 О 15,36

найденно, %: С 24,65 Н 2,03 I 52,31 N 5,65

е) N-[3,5-Бис-(ацетиламино)-2,4,6-триидбензоил]-2,6-ди-оксоморфолин

28,1г (38,5ммоль) Полученного в примере 8д) соединения растворяют в 56мл безводного пиридина, смешивают с 7,3мл (77ммоль) уксусного ангидрида и при исключении влаги перемешивают в течение 10 часов при комнатной температуре. Путем прикалывания безводного диэтилового эфира осаждают образовавшийся ангидрид, отфильтровывают его и высушивают в вакууме.

Выход: 27,4г (100% от теории) светло-бежевого твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 25,34 Н 1,70 I 53,55 N 5,91 О 13,50

найденно, % : С 25,21 Н 1,83 I 53,58 N 5,86 О 13,73

ф) Получение N-[3,5-ди-(ацетиламино)-2,4,6-триидбензоил]-N-(карбоксиметил)-глицильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 25,6г (36,0ммоль) полученного в примере 8е) ангидрида в 200мл N,N-диметилформамида медленно прикапывают)мульсию, состоящую из 5,2г (0,50ммоль) полученного в примере 1h). каскадного амина, 7,5мл (54,0ммоль) триэтиламина и 30мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 19,5г (87,5% от теории).

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 31,71 Н 3,38 I 41,02 N 10,31 О 13,58

найденно, %: С 31,98 Н 3,52 I 40,76 N 10,54

Пример 9

Получение

3-[(N-карбоксиметил)-метоксиацетиламино-5-(2,3-ди-гидрокси-пропилкарбамоил)-2,4,7-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

а) Хлорангидрид N-(2,3-диацетоксипропил)амида-5-метокси-ацетиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

К перемешиваемой при исключении влаги суспензии из 73,4г (100ммоль) хлорангидрида N-(2,3-диацетоксипропил)амида-5-амино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты (европейский патент 0308364) в 500мл безводного диоксана при комнатной температуре добавляют 24,7г (150ммоль) метоксиацетилхлорида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение нескольких часов, до тех пор, пока согласно тонкослойной хроматографии более не будет обнаруживаться никакого эдукта, после чего выпаривают, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После высушивания над безводным сульфатом магния, органическую фазу выпаривают и остаток перекристаллизуют из смеси этилацетата с простым трет.-бутилметиловым эфиром.

Выход: 73,2г (90,7% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 26,81 Н 2,25 Cl 4,40 I 47,21 N 3,47 O 15,87

найдено, %: С 26,79 Н 2,32 Cl 4,48 I 47,13 N 3,44

б) N-(2,3-Дигидроксипропил)-моноамид-5-метоксиацетиламино-2,4,6-триидизофталевой кислоты

60,6г (75,1ммоль) Полученного в примере 9а) хлорангидрида кислоты вносят в 376мл 1н раствора гидроксида натрия и интенсивно перемешивают примерно 45 минут в атмосфере азота. Степень взаимодействия проверяют с помощью тонкослойной хроматографии, и раствор продукта без обработки используют в самой ближайшей стадии.

с) N'-(2,3-дигидроксипропил)-моноамидN-карбоксиметил-5-метоксиацетил-амино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

Полученный согласно примеру 9б) раствор эдукта (75,1ммоль) в атмосфере азота смешивают с 17,5г (150,2ммоль) натриевой соли хлоруксусной кислоты и перемешивают примерно 18 часов при 90°C. С помощью 2н соляной кислоты в растворе устанавливают pH=1 и его полностью выпаривают. Остаток хроматографируют на силикагеле 60 (Merck) (элюирующее средство: дихлорметан/метанол/уксусная кислота=2:2:1)). Содержащие продукт фракции выпаривают в вакууме досуха и остаток перекристаллизуют из смеси метанола с изопропанолом.

Выход: 47,7г (83,3% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 25,22 Н 2,25 I 49,96 N 3,68 O 18,90

найдено, %: С 25,31 Н 2,51 I 49,82 N 3,72

д)

N'-(2,3-дигидроксипропил)-моноамидN-метоксикарбонил-метил-5-метоксиацетиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

45,8г (60,1ммоль) Полученного в примере 9с) соединения вносят в 150мл безводного метанола и перемешивают в атмосфере азота. При перемешивании прикалывают 5,6мл (6,6ммоль) диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивают в течение 4-х часов при комнатной температуре и в течение 1 часа кипятят с обратным холодильником. Затем выпаривают, остаток перемешивают с изопропанолом, отфильтровывают и высушивают в вакууме.

Выход: 41,2г (88,4% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 26,31 Н 2,47 I 49,06 N 3,61 O 18,55

найдено, %: С 26,21 Н 2,35 I 49,13 N 3,53

е)

N'-(2,3-Диацетоксипропил)-моноамидN-метоксикарбо-нилметил-5-метоксиацетиламино-2,4,6-триод-азофтале-вой кислоты

38,2г (49,2ммоль) Полученного в примере 9е) соединения вносят при перемешивании в смесь из 16,3мл (172ммоль) уксусного ангидрида и 150мл диоксана при исключении влаги. Добавляют 0,60г (4,9ммоль) 4-N,N-диметиламинопиридина и перемешивают 2 часа при 50°C. Затем реакционную смесь выпаривают, остаток перемешивают со смесью этилацетата с простым трет.-бутилметиловым эфиром, отфильтровывают и высушивают в вакууме.

Выход: 37,0г (87,4% от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 29,32 Н 2,70 I 44,26 N 3,26 O 20,46

найдено, %: С 29,38 Н 2,77 I 44,17 N 3,30

ф)

Хлорангидрид N'-(2,3-диацетоксипропил)-амида N-метоксикарбонил-метил-5-метоксиацетиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

35,6г (41,4ммоль) Описанного в примере 9е) соединения вносят в 150мл 1,2-дихлорэтана. К перемешиваемой, при исключении влаги и при комнатной температуре, суспензии добавляют 0,1мл N,N-диметилформамида и 4,50мл (62,1ммоль) тионилхлорида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником до тех пор, пока более нельзя будет наблюдать никакого выделения газов. Имеющийся теперь раствор выпаривают в вакууме, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Путем прикалывания трет.-бутилметилового простого эфира к концентрированному фильтрату получают бесцветный осадок, который отсасывают и высушивают в вакууме.

Выход: 30,6г (84,1% от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 28,71 Н 2,52 Cl 4,04 I 43,33 N 3,19 О 18,21

найдено, %: С 28,81 Н 2,80 Cl 4,28 I 43,17 N 3,31

г) Получение

3-[(N-карбоксиметил)-метоксиацетиламино]-5-(2,3-дигидроксипропилкарбамоил)-2,4,6-триодбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h)).

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 21,2г (24,1ммоль) полученного в примере 9f) хлорангидрида кислоты в 100мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 3,49г (0,34ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 5,0мл (36,2ммоль) триэтиламина и 30мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2-х дней при комнатной температуре, затем смешивают с 60мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 13,6г (86,8% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 31,87 Н 3,58 I 39,61 N 8,50 О 16,44

найдено, %: С 31,98 Н 3,68 I 39,43 N 8,62

Пример 10

Получение 3-(3-карбоксипропиониламино)-5-(2,3-дигидроксипропилкарбамоил)-2,4,6-триодбензоильного производного 6-кратного первичного каскадного амина (см. пример 10a))

а) Трис-{7,7-бис-(4,7-диаза-3-оксогептил)-4,7-диаза-3-оксогептил}-амин (каскадный амин с 6 первичными амино-группами)

127,0г (121,6ммоль) этого каскадного амина получают согласно патенту США 4507466 путем взаимодействия триметилового сложного эфира нитрилотрипропионовой кислоты (Pfaltz и Bauer) с 1. этилендиамином; 2. метилакрилатом и 3. этилендиамином.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 51,75 Н 8,98 N 25,48 О 13,79

найдено, % С 51,48 Н 9,04 N 25,70

б) Получение

3-(3-карбоксипропиониламино)-5-(2,3-дигидроксипропилкарбамоил)-2,4,6-триодбензоильного производного 6-кратного первичного каскадного амина (см. пример 10a))

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 24,9г (28,9ммоль) полученного в примере 1i) хлорангидрида кислоты в 120мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 3,35г (3,21ммоль) полученного в примере 1b) каскадного амина, 6,01мл (43,3ммоль) триэтиламина и 30мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают с 60мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт, раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45 мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 15,0г (76,2% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (В расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 30,43 Н 3,24 I 42,87 N 8,15 О 15,31

найдено, %: С 30,50 Н 3,24 I 42,69 N 8,16

Пример 11

Получение

3-карбоксиметилкарбамоил-5-натрийкарбоксилатометилкарбамоил-2,4,6-триодфенилтиокарбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) N,N'-бис-(метоксикарбонилметил)-диамид5-изотиоциана-то-2,4,6-триод-изофталевой кислоты)

К перемешиваемой при комнатной температуре суспензии из 17,3г (24,7ммоль) описанного в примере 2a) анилинового производного в 170мл 1,2-дихлорэтана добавляют 20мл поливинил-пиридина (Reillex) 50мл воды и 3,66мл (49,4ммоль) тиофосгена в 30мл 1,2-дихлорэтана. После перемешивания в течение 3-х часов при 50°C реакционную смесь обрабатывают дихлорметаном, органическую фазу отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и отфильтровывают. Фильтрат выпаривают в вакууме, остаток перемешивают с этилацетатом, отсасывают и высушивают в вакууме.

Выход: 16,6г (90,7% от теории) светло-бежевого твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 24,25 Н 1,63 I 51,24 N 5,66 О 12,92 S 4,32

найдено, %: С 24,33 Н 1,74 I 51,12 N 5,65 S 4,53

б) Получение

3-карбоксиметилкарбамоил-5-натрийкарбоксилатометилкарбамоил-2,4,6-триодфенилтиокарбамоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 15,8г (21,3ммоль) полученного в примере 11а) изотиоцианата в 80мл диметилсульфоксида прикапывают раствор из 3,1г (0,30ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина в 30мл диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивают в течение 2-х дней при комнатной температуре, затем смешивают с 30мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. Раствор, после охлаждения до комнатной температуры, нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 12,1г (88,0% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 28,33 Н 2,76 I 39,91 N 10,03 Na 2,41 O 13,21 S 3,36

найдено, %: С 28,45 Н 2,99 I 39,69 N 10,20 Na 2,19 S 3,21

Пример 12

Получение 3-карбоксиметилкарбамоил-5-[(N-метоксиацетил)метиламино]-2,4,6-триодбензоильного производного 32-кратного первичного каскадного амина (см. пример 12б).

а) Хлорангидрид N'-этоксикарбонилметил-амида N-метокси-ацетил-5-метиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

Раствор 68,2г (100ммоль) дихлорангидрида N-метоксиацетил-5-метиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты (европейский патент 0015867) в 500мл N,N-диметилформамида смешивают с 14,0г (100ммоль) гидрохлорида сложного этилового эфира глицина (получение по D, A. Hoogwater, M. Peereboom, Tetrahedron, 46, 5325 - 5332 (1990)) и 10,1г (100ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение ночи в атмосфере аргона и при комнатной температуре. Затем ее выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле 60 (Merck) с помощью смеси дихлорметана с этилацетатом. После выпаривания содержащих продукт фракций получают бесцветное твердое вещество, которое высушивают в вакууме.

Выход: 53,4г (71,49% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 25,68 Н 2,15 Cl 4,74 I 50,87 N 3,74 O 12,83

найдено, %: С 25,84 Н 2,31 Cl 4,62 I 50,59 N 3,69

б) Получение 3-карбоксиметилкарбамоил-5-[(N-метоксиацетил)метиламино]-2,4,6-триодбензоильного производного 32-кратного первичного каскадного амина (см. пример 12б))

К механически перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 31,6г (42,2ммоль) полученного в примере 12а) хлорангидрида кислоты в 200мл N,N-диметилформамида одновременно прикапывают раствор 3,12г (0,88ммоль) каскадного амина ДАВ (РА)₄ (РА)₈ (РА)₁₆ (РА)₃₂ (ВОИС-93/14147, пример VIII) в 30мл воды и 6,41г (63,3ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают с 50мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 1,5 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры, раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 18,7г (83,7% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 29,88 Н 3,11 I 47,96 N 6,95 O 12,00

найдено, %: С 30,04 Н 3,21 I 47,73 N 6,99

Пример 13

Получение

3-[(N-карбоксиметил)-натрийкарбоксилатометилкарба-моил]-5-[(N-метоксиацетил)метиламино]-2,4,6-триодбенз оильного производного 64-кратного первичного каскадного амина (см. пример 13б))

а) Хлорангидрид

N,N-бис(этоксикарбонилметил)амидаN-меток-сиацетил-5-метиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

Раствор из 68,2г (100ммоль) дихлорангидрида N-метокси-ацетил-5-метиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты (европейский патент 0015867) в 500мл N,N-диметилформамида смешивают с 22,6г (100ммоль) гидрохлорида сложного диэтилового эфира иминодиуксусной кислоты (получение по Jongkees, Recl. Trav. Chimys-Bas, 27, 296 (1908)) и 10,1г (100ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и в атмосфере аргона. Затем ее выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле 60 (Merck) с помощью смеси дихлорэтана с этилацетатом. После выпаривания содержащих продукт фракций получают бесцветное твердое вещество, которое высушивают в вакууме.

Выход: 61,3г (76,0% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 26,81 Н 2,25 Cl 4,40 I 47,21 N 3,47 O 15,87

найдено, %: С 26,79 Н 2,32 Cl 4,43 I 47,15 N 3,52

б) Получение

3-[(N-карбоксиметил)-натрийкарбоксилатометилкарбамоил]-5-[(N-метоксиацетил)метиламино]-2,4,6-триод-бенз

оильного производного 64-кратного первичного каскадного амина (см. пример 13б)).

К механически перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 59,8г (74,1ммоль) полученного в примере 13а), хлорангидрида кислоты в 200мл N,N-диметилформамида одновременно прикалывают раствор 5,54г (0,77ммоль) каскадного амина ДАВ (РА)₄ (РА)₈ (РА)₁₆ (РА)₃₂ (РА)₆₄ (ВОИС-93/14147, пример X) в 50мл воды и 15,4мл (111ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают со 100мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C. Раствор после охлаждения до комнатной температуры, нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Satrtorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 40,4г (93,2% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 29,99 Н 2,96 I 43,46 N 6,35 O 14,61 Na 2,62

найденно, %: С 30,27 Н 3,19 I 43,18 N 6,48 Na 2,36

Пример 14

Получение

2-{3-[(N-карбоксиметил)-метилкарбамоил]-5-[(N-натрийкарбоксилатометил)метилкарбамоил]-2,4,6-триодфенил карбамоил}-этильного производного 24-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1f))

а) N,N'-бис-(Этоксикарбонил)-N,N'-диметил-диамид 5-акриламидо-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

8,7г Полученного в примере 4а) анилинового производного в 45мл N,N-диметилацетамида при 0°C смешивают с 3,12г (34,5ммоль) перегнанного хлорангидрида акриловой кислоты. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов при комнатной температуре и затем выливают в воду со льдом. Образовавшийся осадок отсасывают и промывают водой до нейтральной реакции. Сырой продукт сушат в вакууме при 50°C и очищают его с помощью ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) [стационарная фаза: R P18; подвижная фаза: вода/ацетонитрил]. После выпаривания содержащих продукт фракций, остаток высушивают в высоком вакууме при вспенивании.

Выход: 7,4г (79%) от теории) бесцветного твердого вещества.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 31,09 Н 2,98 I 46,94 N 5,18 O 13,81

найденно, %: С 30,96 Н 3,18 I 46,72 N5,04

б) Получение

2-{3-[(N-карбоксиметил)метилкарбамоил]-5-[(N-натрий-карбоксилатометил)метилкарбамоил]-2,4,6-триод-фенил карбамоил}-этильного производного 24-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1f))

К раствору из 7,05г (8,7ммоль) акриламида из примера 14а) в 25мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре добавляют 0,895г (0,18ммоль) полиамина (пример 1f)) и реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов при 75°C. После прекращения взаимодействия, реакционную смесь выпаривают в вакууме досуха и в течение 2-х часов при 50°C смешивают с 2н раствором гидроксида натрия. Когда омыление заканчивается, раствор нейтрализуют и для отделения низкомолекулярных составных частей подвергают ультрафильтрации через мембрану из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon). Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 6,85г (92% от теории) бесцветного лиофилизата. Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 30,03 Н 1,83 I 44,28 N 7,87 O 14,65 Na 1,34

найденно, %: С 29,87 Н 1,97 I 44,19 N 7,61 Na 1,16

Пример 15

Получение N-метоксиацетил-3-метиламино-5-(2-сульфозтилкарбамо-ил)-2,4,6-триодбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) Хлорангидрид N'-(2-бромэтил)-амида N-метоксиацетил-5--метиламино-2,4,6-триод-изофталевой кислоты

Раствор из 68,2г (100ммоль) дихлорангидрида N-метокси-ацетил-5-метиламино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (европейский патент 0015867) в 500мл N,N-диметилформамида смешивают с 20,5г (100ммоль) гидробромида 2-бромэтиламина и 20,2г (200ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение ночи в атмосфере аргона и при комнатной температуре. Затем ее выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле 60 (Merck) с помощью смеси дихлорметана с этилацетатом. После выпаривания содержащих продукт фракций получают бесцветное твердое вещество, которые высушивают в вакууме.

Выход: 55,3г (71,88% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 21,86 Н 1,70 Br 10,39 Cl 4,61 I 49,49 N 3,64 O 8,32

найденно, %: С 21,84 Н 1,81 Br 10,48 Cl 4,62 I 49,59 N 3,69

б) Получение N-метоксиацетил-3-метиламино-5-(2-бромэтил-карбамоил)-2,4,6-триодбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

К механически перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 53,8г (69,9ммоль) полученного в примере 15а) хлорангидрида кислоты в 200мл N,N-диметилформамида одновременно прикалывают раствор из 10,1г (0,97ммоль) описанного в примере 1h) каскадного амина в 50мл

воды и 12,6мл (90,9ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 39,5г (89,2% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 29,71 Н 3,30 Вг 8,41 I 40,08 N 8,60 O 9,90

найденно, % С 29,83 Н 3,37 Вг 8,52 I 39,90 N 8,55

с) Получение N-метоксиацетил-3-метиламино-5-(2-сульфо-этилкарбамоил)-2,4,6-триодбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

37,4г (0,82ммоль) Описанного в примере 15б) соединения в 500мл воды смешивают с 49,6г (393ммоль) сульфата натрия и перемешивают 72 часа при 25°C. Затем водный раствор подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 31,2г (83,2% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 29,66 Н 3,40 I 40,00 N 8,58 O 14,99 S 3,37

найденно, %: С 29,73 Н 3,47 I 39,91 N 8,65 S 3,22

Пример 16

Получение 3,5-ди-(натрийфосфометилкарбамоил)-2,4,6-триод-арилкарбамоильного производного 12-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1d))

а) N,N'-Бис-(диэтилфосфометил)-диамид5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты

Раствор из 59,6г (100ммоль) дихлорангидрида 5-амино-2,4,6-триодизофталевой кислоты (выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 2926428) в 300мл N,N-диметилформамида смешивают с 36,8г (220ммоль) сложного диэтилового эфира аминотетрафосфоновой кислоты и 61,0мл (440ммоль) триэтиламина. Образуется суспензия, которую перемешивают в течение ночи в атмосфере аргона и при комнатной температуре. После выпаривания суспензии в вакууме остаток перекристаллизуют из метанола.

Выход: 59,8г (69,8% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 25,22 Н 3,29 I 44,42 N 4,90 P 7,23 O 14,93

найденно, %: С 25,16 Н 3,41 I 44,26 N 4,78 P 7,17

б) N,N'-Бис-(диэтилфосфометил)-диамид5-изоцианато-2,4,6-триодизофталевой кислоты

К перемешиваемой в атмосфере аргона и при температуре масляной бани 65°C суспензии из 25,7г (30ммоль) полученного в примере 16а), анилинового производного в 200мл 1,2-дихлор-этана добавляют 147мл (73,8ммоль) 2н толуольного раствора фосгена и 2мл N,N-диметилформамида. После полного превращения анилинового производного реакционную смесь выпаривают в вакууме, остаток перемешивают с безводным этилацетатом, отсасывают в атмосфере азота и высушивают в вакууме масляного насоса.

Выход: 25,6г (96,7% от теории) светло-бежевого твердого вещества.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 25,84 Н 2,97 I 43,11 N 4,76 P 7,02 O 16,31

найденно, %: С 25,72 Н 3,08 I 42,98 N 4,59 P 6,91

с) Получение 3,5-ди-(натрийфосфометилкарбамоил)-2,4,6-триоддарилкарбамоильного производного 12-кратного первичного каскадного амина (см. пример 16б))

К перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере аргона раствору из 22,5г (25,5ммоль) полученного в примере 16б) изоцианата в 220мл безводного диметилсульфоксида медленно прикалывают раствор 4,68г (2,12ммоль) полученного в примере 1d) каскадного амина в 47мл безводного диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивают в течение 3-х дней при комнатной температуре, затем выпаривают в высоком вакууме, смешивают с 14,11мл (110,5ммоль) бромтриметилсилана и перемешивают 26 часов при 45°C. Сырой продукт по каплям смешивают со 150мл воды и перемешивают 4 часа при комнатной температуре. После нейтрализации с помощью раствора гидроксида натрия содержащий продукт раствор подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 19,98г (78,7% от теории) желтоватого лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 22,86 Н 2,47 I 38,14 N 8,89 Na 4,61 P 6,21 O 16,83

найденно, %: С 22,69 Н 2,61 I 38,03 N 8,65 Na 4,49 P 6,08

Пример 17

Получение

триаконтакис-{3-(4-карбокси-3-оксабутириламино)-5-(2,3-дигидроксипропилкарбамоил)-2,4-триодбензоил}-бис-(4-карбокси-3-оксабутирил)-производного 32-кратного первичного каскадного амина (см. пример 12)

К механически перемешиваемому при комнатной температуре и в атмосфере аргона раствору из 44,6г (50,0ммоль) полученного в примере 6б) хлорангидрида кислоты в 250мл N,N-диметилформамида одновременно

прикалывают раствор 5,53г (1,56моль) каскадного амина ДАВ (РА)₄ (РА)₈ (РА)₁₆ (РА)₃₂ [ВОИС-93/14147, пример VIII] в 40мл воды и 13,9мл (100ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают с 1,16г (10,0ммоль) ангидрида дигликолевой кислоты и перемешивают следующие 24 часа. После этого добавляют 50мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 1,5 часа при 50°С. После охлаждения до комнатной температуры раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный, содержащий продукт, раствор фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 35,0г (88,8% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 30,03 Н 3,26 I 44,49 N 6,76 O 15,45

найдено, %: С 30,14 Н 3,21 I 44,43 N 6,69

Пример 18

Получение

3-(4-карбокسي-3-оксабутириламино)-5-(2,3,4,5,6-пента-гидросигексилкарбамоил)-2,4,6-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) 3-Амино-5-(2,3,4,5,6-пентаацетоксигексилкарбамоил)-2,4,6-триидбензойная кислота

14,7г (20ммоль) 3-Амино-5-(2,3,4,5,6-пентагидроксигексил-карбамоил)-2,4,6-триидбензойной кислоты

(выложенное описание изобретения к неакцептованной заявке на патент ФРГ 1928838) растворяют в 30мл N,N-диметилацетамида и при комнатной температуре смешивают с 25мг 4-(диметиламино)-пиридина. Охлаждают до 0°С и в течение 30 минут прикалывают 1163мл (120ммоль) ацетангидрида. Спустя следующие 30 минут выдерживания при этой температуре оставляют в течение ночи температуру повышается до комнатной. Избыточный ацетангидрид вводят во взаимодействие с метанолом и реакционную смесь выпаривают. Остаток растворяют в 100мл бутилацетата и последовательно промывают раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия. После высушивания органической фазы над сульфатом натрия раствор выпаривают досуха. Сырой продукт без дальнейшей очистки можно использовать в ближайшей последующей стадии.

Выход: 16,2г (85,6% от теории) желтоватой пены.

б) Хлорангидрид 3-амино-5-(2,3,4,5,6-пентаацетоксигексил-карбамоил)-2,4,6-триидбензойной кислоты

15,5г (16,4ммоль) 3-Амино-5-(2,3,4,5,6-пентаацетокси-гексилкарбамоил)-2,4,6-триид-бензойной кислоты

(пример 18a)) суспендируют в 80мл этилацетата и вместе с 1,9мл (24,6ммоль) тионилхлорида кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь добавляют к 30г гидрокарбоната натрия в 300мл воды и интенсивно перемешивают в течение 1,5 часов. Затем фазы разделяют и органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают и раствор выпаривают. Маслянистый реакционный продукт сушат в высоком вакууме при вспенивании.

Выход: 14,9г (94% от теории) светло-желтой пены.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 31,13 Н 2,93 Cl 3,68 I 39,47 N 2,90 O 19,90

найдено, % : С 31,15 Н 3,06 Cl 3,52 I 39,28 N 2,74

с) Хлорангидрид

5-[4-(2-метилэтилоксикарбонил)-3-оксабутириламино]-5-(2,3,4,5,6-пентаацетоксигексилкарбамоил)-2,4,6-триидбензойной кислоты

К перемешиваемой при исключении влаги суспензии из 12,9г (13,3ммоль) хлорангидрида 3-амино-5-(2,3,4,5,6-пентаацетоксигексилкарбамоил)-2,4,6-триидбензойной кислоты (пример 18б)) в 50мл безводного диоксана при комнатной температуре добавляют 3,9г (20ммоль) полученного в примере 6а) хлорангидрида кислоты. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов до тех пор, пока согласно тонкослойной хроматографии не будет обнаруживаться более никакого адукта, затем выпаривают, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу, после высушивания над безводным сульфатом магния, выпаривают и остаток перекристаллизуют из смеси этилацетата с простым трет.-бутилметилловым эфиром.

Выход: 11,3г (75,7% от теории) бесцветных кристаллов.

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 34,23 Н 3,41 Cl 3,16 I 33,91 N 2,50 O 22,80

найдено, %: С 34,45 Н 3,53 Cl 3,12 I 33,80 N 2,34

д) 3-(4-Карбокسي-3-оксабутириламино)-5-(2,3,4,5,6-пентагидроксигексилкарбамоил)-2,4,6-триидбензоильное производное 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 10,8г (9,6ммоль) полученного в примере 18с) хлорангидрида кислоты в 40мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 1,4г (0,13ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 2,0мл (15,0ммоль) триэтиламина и 10мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают с 20мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°С. После охлаждения до комнатной температуры раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и затем подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н 1 Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

Выход: 5,4г (82,3% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 32,57 Н 3,85 I 36,22 N 7,77 O 19,60

найдено, %: С 32,34 Н 3,97 I 36,13 N 7,52

Пример 19

Получение

3-(2,3-дигидрокси-3-карбоксипропиониламино)-5-(2,3-дигидрокси-пропилкарбамоил)-2,4,6-триидбензоильного производного 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

а) Хлорангидрид

N-(2,3-диацетоксипропил)-амида

5-(2,3-диа-цетокси-3-метоксикарбонилпропиониламино)-2,4,6-триидизофта-левой кислоты

К перемешиваемой при исключении влаги суспензии из 25,37г (35,43ммоль) N-(2,3-диацетоксипропил)-амида 5-амино-2,4,6-триидизофталевой кислоты (европейский патент 0308364) в 150мл этилацетата при комнатной температуре добавляют 17,58г (70,87ммоль) монометилового сложного эфира О,О-диацетилвинной кислоты и 7,71мл (106,3ммоль) тионилхлорида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение нескольких часов, до тех пор, пока согласно тонкослойной хроматографии превращение не закончится полностью; после этого выпаривают, остаток обрабатывают дихлорметаном и полученный раствор встряхивают с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. После высушивания над безводным сульфатом магния органическую фазу выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле с помощью смеси дихлорметана с этилацетатом.

Выход: 25,57г (74,81% от теории).

Анализ (в расчете на не содержащее растворителя вещество):

рассчитано, %: С 29,88 Н 2,51 Cl 3,68 I 39,47 N 2,90 O 21,56

найдено, %: С 29,94 Н 2,63 Cl 3,81 I 39,30 N 2,82

б)

3-(2,3-Дигидрокси-3-карбоксипропиониламино)-5-((2,3-ди-гидроксипропилкарбамоил)-2,4,6-триидбензоильное производное 48-кратного первичного каскадного амина (см. пример 1h))

К механически перемешиваемому при комнатной температуре раствору из 25,6г (26,5ммоль) полученного в примере 19а) хлорангидрида кислоты в 100мл N,N-диметилформамида медленно прикалывают эмульсию, состоящую из 3,84г (0,37ммоль) полученного в примере 1h) каскадного амина, 5,51мл (39,8ммоль) триэ-тиламина и 30мл воды. Реакционную смесь перемешивают 2 дня при комнатной температуре, затем смешивают с 50мл 2н раствора гидроксида натрия и перемешивают 2 часа при 50°C; после охлаждения до комнатной температуры раствор нейтрализуют с помощью 2н соляной кислоты и подвергают ультрафильтрации, причем благодаря мембране из полых волокон (Н I Р 3-20, Amicon) отделяются низкомолекулярные составные части. Водный раствор продукта фильтруют через мембранный целлюлозный фильтр (размер пор 0,45мкм, Sartorius) и подвергают сушке вымораживанием.

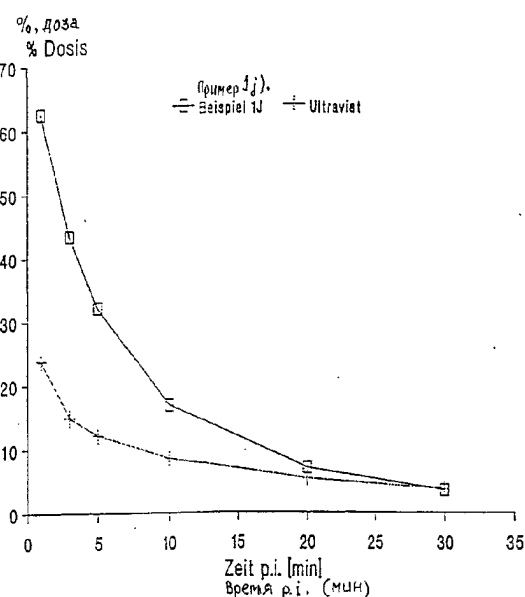
Выход: 14,7г (86,3% от теории) бесцветного лиофилизата.

Анализ (в расчете на безводное вещество):

рассчитано, %: С 30,56 Н 3,36 I 39,53 N 8,48 O 18,07

найдено, %: С 30,69 Н 3,42 I 39,40 N 8,55

Уровень в крови у крыс



Уровень в крови в случае крысы после однократной внутривенной инъекции 300мг йода/кг веса тела Ультрависта® и соединения согласно примеру 1j). Данные представляют собой среднее значение из испытаний, каждый раз, на 4-х животных.

Несмотря на введение одинаковой дозы, концентрация в крови Ультрависта® снижается намного быстрее, чем концентрация полимера согласно примеру 1j). Это может объясняться быстрым выходом Ультрависта® из содержащего кровь пространства в интерстициальное пространство, тогда как распределение полимера согласно примеру 1j) ограничено содержащим кровь пространством.

Как мономерное рентгеноконтрастное вещество Ультравист® (Iopromid), так и также соединение примера 6с) (макромолекула) с дозой 200мг йода/кг в болюсе вводят внутривенно кроликам (весом 2кг белый новозеландский) (n=1 на вещество). Спустя 0 - 20 минут после введения измеряют усиление сигнала в единицах, Honusfield (HU) в паренхиме печени и в аорте. Для этой цели применяют спираль-СТ (Somatium plus) фирмы Siemens. Записи осуществляют при 120 kV. Для обоих веществ измеряют кривую сигнал-время в аорте и в печени. Рассчитывают площади под кривыми (АУД)=площадь "под данными" /area under the data/. В качестве меры качества контраста веществ используют различие в сигнале между аортой и паренхимой печени через промежуток времени 0 - 20 минут (АУД Aorta – АУД Leber).

Из рисунка (см. фиг.) ясно видно, что различие в сигнале между кровеносным сосудом (аорта) и окружающей тканью печени для соединения примера 6с) (макромолекула) отчетливо больше, чем в случае мономерного рентгеноконтрастного вещества Ультравист.

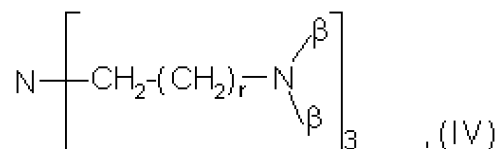
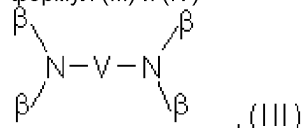
Формула винаходу

1.Иодсодержащие дендримерные полимеры общей формулы (I):

A - (X)₆, (I)

где ядро A представляет собой атом азота, остаток $\beta - NR^8 - \beta$, $\beta - NR^8 R^9$ или остаток общих

формул (III) и (IV)



где R⁸ и R⁹ независимо друг от друга обозначают линейный или разветвленный алкильный, арильный или аралкильный остаток с количеством атомов углерода вплоть до 20, который, в случае необходимости, замещен 1-4 гидроксильными группами;

β обозначает место связи с остатком X, причем число β должно быть равно базисной мультиплетности б, причем б равно величине 1 - 8;

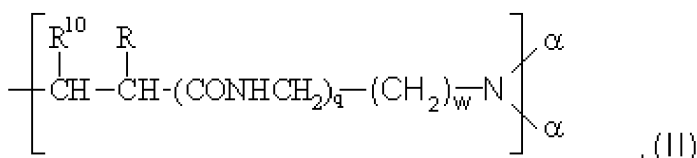
V обозначает линейный или разветвленный алкиленовый, ариленовый или аралкиленовый остаток с количеством атомов углерода вплоть до 20, который, в случае необходимости, прерывается 1 - 4 атомами кислорода и/или замещен 1-4 гидроксильными группами;

r равно 1, 2 или 3;

X обозначает состоящий из $\sum_{k=0}^{n-1} 2^k$ структурных единиц S и максимально 2ⁿ остатков Z, остаток, где n

определяет число генераций и обозначает 1-10;

S обозначает остаток формулы (II):



где R и R¹⁰ независимо друг от друга обозначают атом водорода или метильную группу;

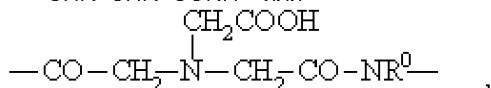
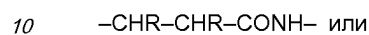
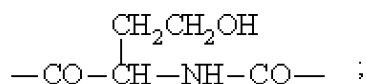
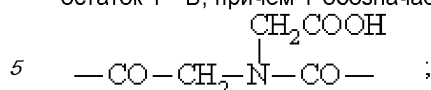
w равно величине 1 или 2;

q равно величине 0 или 1,

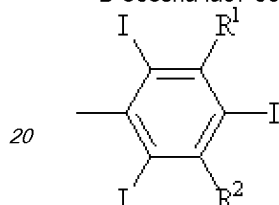
положения α для $0 \leq k \leq n-1$ заняты другими структурными единицами S и для n-й генерации заняты остатками Z, причем, в случае необходимости, не занятые остатками Z положения α заняты остатками -(CO)_q-U-COOH, где q имеет указанное значение и U обозначает простую связь или алкиленовую цепь с количеством атомов углерода вплоть до 6, которая, в случае необходимости, прерывается 1-2 атомами кислорода и/или, в случае необходимости, замещена 1 - 4 гидроксильными группами и/или 1 - 2 карбоксильными группами, при условии, что максимально 20% положений α заняты этим остатком -(CO)_q-U-COOH;

Z обозначает содержащий по меньшей мере одну алифатическую карбоксильную, сульфо- или фосфоновую

группу и состоящий из соединительного звена Y и триодзамещенной ароматической углеводородной группы В остаток Y - В, причем Y обозначает группу -CO-; -CONH-; -CSNH-;



15 где R имеет указанное значение и R⁰ обозначает атом водорода; метильную или карбоксиметильную группу; В обозначает бензольное кольцо



25 где R¹ и R² каждый независимо друг от друга, обозначают атом водорода, -CONR³R⁴ - или -NR⁶COR⁵ - группу, причем R³ и R⁴ независимо друг от друга обозначают атом водорода; замещенную, в случае необходимости, с помощью 1-5 гидроксильных групп, и/или 1-3 C₁-C₃-алкоксильных групп, и/или 1-3 карбоксильных, сульфо- или фосфоновых групп, линейную или разветвленную или циклическую алкильную группу с количеством атомов углерода вплоть до 12;

30 R³ и R⁴ вместе с атомом азота образуют 5- или 6-членное кольцо, содержащее, в случае необходимости, атом кислорода, SO₂-группу или остаток (N-CO-R⁷), где R⁷ имеет значения карбоксильной группы или алкильной группы с количеством атомов углерода вплоть до 12, содержащий, в случае необходимости, 1-5 гидроксильных групп, 1-3 C₁-C₃-алкоксильных групп или 1-3 карбокси-, сульфо- или фосфоновых групп;

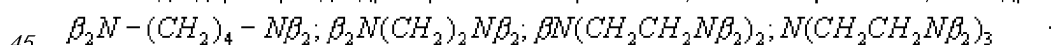
35 R⁵ обозначает карбоксильную группу или алкильную группу с количеством атомов углерода вплоть до 12, в случае необходимости, прерываемую атомом кислорода и/или, в случае необходимости, замещенную 1-3 карбоксильными, сульфо- или фосфоновыми группами и/или 1-5 гидроксильными группами и/или 1-3 C₁-C₃-алкоксильными группами;

40 R⁶ обозначает атом водорода или алкильную группу с количеством атомов углерода вплоть до 12, замещенную, в случае необходимости, 1-3 карбоксильными, сульфо- или фосфоновыми группами, и/или, в случае необходимости, 1-3 гидроксильными группами, и/или 1-3 C₁-C₃-алкоксильными группами;

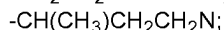
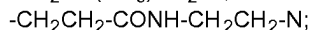
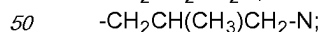
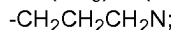
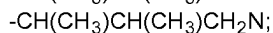
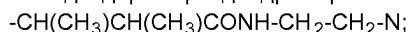
причем структурные единицы S должны быть идентичны только для одной генерации;

с мол. м. от 5000 до 5000000, а также их соли с физиологически приемлемыми органическими и/или неорганическими основаниями, аминокислотами или амидами аминокислот.

2. Иодсодержащие дендримерные полимеры по п.1, отличающиеся тем, что ядро А обозначает группу



3. Иодсодержащие дендримерные полимеры по п.1, отличающиеся тем, что S обозначает

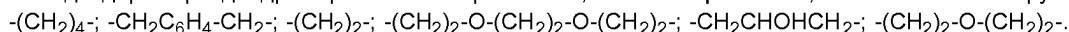


55 4. Иодсодержащие дендримерные полимеры по п.1, отличающиеся тем, что n обозначает 2-6.

5. Иодсодержащие дендримерные полимеры по п.1, отличающиеся тем, что R¹, соответственно, R² обозначает группу CONH₂; CONHCH₂COOH; CON(CH₂COOH)₂; CONHCH₂CH(OH)CH₂OH; CON(CH₃)CH₂COOH; CONHCH₂PO₃H₂; CON(CH₂PO₃H₂)₂; CON(CH₂COOH)CH₂PO₃H₂; CON(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂OH; CONHCH₂CH₂SO₃H; CON(CH₂CH₂SO₃H).

60 6. Иодсодержащие дендримерные полимеры по п.1, отличающиеся тем, что R¹, соответственно, R² обозначает группу NHCO(CH₂)₂-COOH; NHCOCOON; NHCOCH₂OCH₂COOH; NHCOCH₂OCH₃; N(CH₂COOH)COCH₂OCH₃; NHCOSCH₃; N(CH₃)COCH₂OCH₃.

7. Иодсодержащие дендримерные полимеры по п. 1, отличающиеся тем, что V обозначает группу:



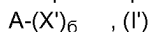
65 8. Иодсодержащие дендримерные полимеры по пп.1 и 2, отличающиеся тем, что -(CO)_q-U-COOH обозначает

группу: $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{-COOH}$; -COCOON ; $\text{CO}(\text{CHON})_2\text{-COOH}$; $\text{COCH}_2\text{OCH}_2\text{COOH}$; COCH_2COOH ; $\text{COCH}(\text{OCH}_3)\text{COOH}$; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$.

9. Иодсодержащий дендримерный полимер по п.1 для получения средств для рентгенодиагностики.

10. Иодсодержащий дендримерный полимер по п.1 для получения средств для рентгенодиагностики сосудистых заболеваний.

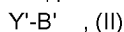
11. Способ получения иодсодержащих дендримерных полимеров, отличающийся тем, что дендримерные полимеры общей формулы (I):



где А и б имеют указанные в п.1 значения, а

X' имеет указанное для X в п.1 значение, причем в отличие от X, для n-й генерации положения α заняты не остатками Z и, в случае необходимости, $\text{-(CO)}_q\text{-U-COOH}$, а атомами водорода,

вводят во взаимодействие с соединениями общей формулы (II):



где

Y' обозначает остаток, содержащий карбонильную, тиокарбонильную, активированную карбонильную или CHR=CR- группу, где R имеет значение атома водорода или метильной группы, и превращаемый в Y;

B' имеет указанное для B значение трииодзамещенной ароматической углеводородной группы, причем содержащиеся в B карбоксильные и гидроксильные группы, однако, находятся в защищенной форме;

и затем, в случае необходимости, не занятые остатками Z положения α , ацилируют или алкилируют с помощью вводящего остаток $\text{-(CO)}_q\text{-U-COOH}$ реагента.

12. Диагностическое средство для рентгенодиагностики, содержащее контрастное вещество в физиологически приемлемой среде, отличающееся тем, что оно в качестве контрастного вещества содержит иодсодержащий дендримерный полимер по п.1.

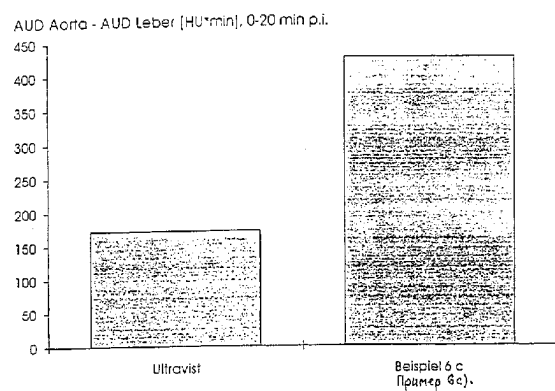


Fig.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 3, 15.03.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 5 4 3 7 0 C 2

U A 5 4 3 7 0 C 2