



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 146907

(51) Int. Cl.³ C 07 C 103/82,
A 61 K 49/04

(21) Patentsøknad nr. 761880

(22) Inngitt 03.06.76

(24) Løpedag 03.06.76

(41) Alment tilgjengelig fra 07.12.76

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.09.82

(30) Prioritet begjært 04.06.75, Storbritannia, nr. 24118/75

(54) Oppfinnelsens benevnelse N.N'-acylamido-trijod-benzoylerte alkylen-diaminforbindelser for anvendelse som røntgenkontrastmidler.

(71)(73) Søker/Patenthaver LABORATOIRES ANDRÉ GUERBET,
16, Rue Jean-Chaptal,
F-93601 Aulnay-sous-Bois,
Frankrike.

(72) Oppfinner GUY TILLY,
MICHEL JEAN-CHARLES HARDOUIN,
JEAN LAUTROU,
alle adr.: Aulnay-sous-Bois,
Frankrike.

(74) Fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

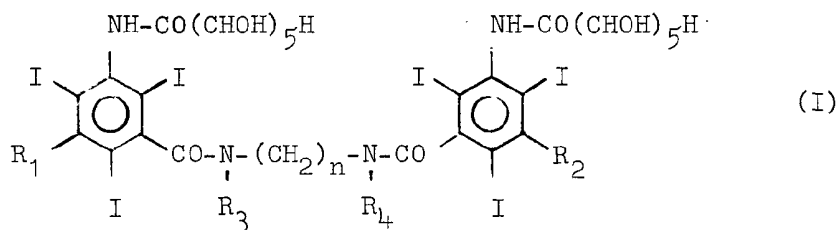
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye vannløselige ikke-ioniske trijodo-benzenderivater nyttige som röntgen-kontrastmidler, spesielt for myelografi.

U.S. patentskrift 3.701.771 omhandler ikke-ioniske forbindelser nyttige som röntgen-kontrastmidler, spesielt trijodo-benzamid-derivater.

Denne oppfinnelse vedrører nye ikke-ioniske forbindelser med gode oppløseligheter og som tolereres markert bedre enn tidligere kjente materialer.

Disse forbindelser er karakterisert ved at de har den generelle formel



hvor:

n er et helt tall fra 0 til 4,

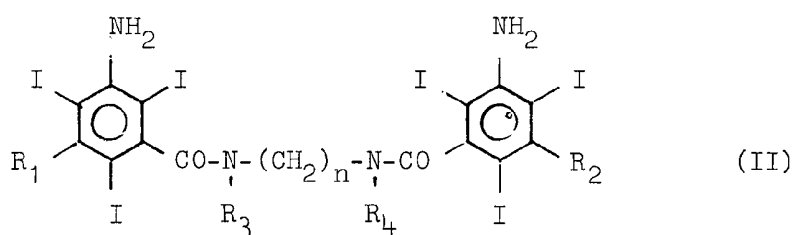
R_1 og R_2 betyr uavhengig av hverandre et radikal med formel CONHR_5 , hvori R_5 er et alkylradikal med 1-4 karbonatomer eller et hydroksyalkylradikal med 1-4 karbonatomer eller et radikal med formel -N-COR_7 , hvori R_6 og R_7 er alkylradikaler med 1-4

R_6

146907

karbonatomer, og R_3 og R_4 , uavhengig av hverandre, står for et hydrogenatom eller et alkylradikal med 1-4 karbonatomer.

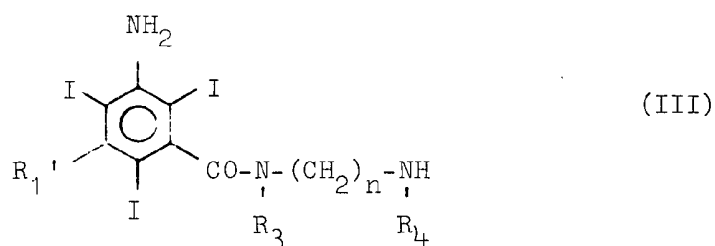
Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles ved omsetning av et syrehalogenid med formel $\text{HalCO}(\text{CHOH})_5\text{H}$, hvori hydroksylgruppene er beskyttet, med et diamin med formel



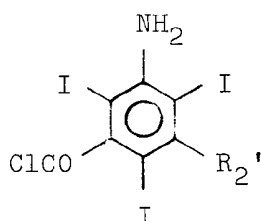
hvor \underline{n} , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovennevnte betydninger gitt for formel (I), etterfulgt av forsepning av kondensasjonsproduktet.

Kondensasjons-reaksjonen av syrekloridet med diaminet (II) gjennomføres fordelaktig i et polart løsningsmiddel som f.eks. dimetylacetamid eller dimetylsulfoksyd, ved en temperatur på omtrent $15 - 35^\circ\text{C}$. En omtrent fullstendig reaksjon oppnås vanlig etter omrøring i 1 - 4 døgn.

Aminene med formel (II) kan fremstilles ved kondensering av et amin med formel



hvor R_1' har den betydning som er gitt for R_1 eller står for en gruppe $-\text{COOH}$, og \underline{n} , R_3 og R_4 har de betydninger som er gitt for formel (I), med et syreklorid med formel



(IV)

hvori R_2' er et radikal identisk med R_2 men hvori eventuelle hydroksygrupper er beskyttet, etterfulgt i det tilfelle at R_1' er en gruppe $-\text{COOH}$, ved amidering til en gruppe $-\text{CONHR}_5$ (på konvensjonell måte, over syrekloridet og innvirkning av et amin NH_2R_5).

Kondensasjons-reaksjonen av aminet (III) med syrekloridet gjennomføres fordelaktig i et polart løsningsmiddel som f.eks. dimetylacetamid, dimetylformamid eller dimetylsulfoksyd ved en temperatur på $20-60^\circ\text{C}$, i nærvær av overskudd av syrebindende middel som f.eks. trietylamin eller natriumkarbonat. Reaksjonstiden kan variere fra 2 timer til omtrent 4 døgn.

Aminene med formel (II) hvori R_1 og R_2 er like, kan også fremstilles ved å kondensere et diamin med formel



hvori n , R_3 og R_4 har de betydninger som er gitt for formel (I), med et syreklorid med formel (IV). Reaksjonsbetingelsene er de samme som i tilfellet med kondensering med et amin med formel (III).

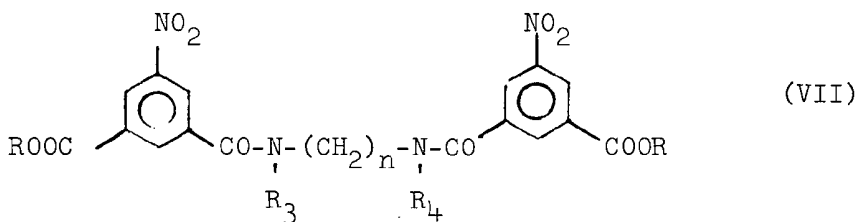
Aminene med formel (II), hvori R_1 og R_2 er like og representerer et radikal $-\text{CONHR}_5$, kan også fremstilles ved en modifisert metode som stort sett omfatter kondensering med ikke-jod - forbindelser og gjennomføring av joderingen i det endelige trinn.

Denne modifikasjon omfatter:

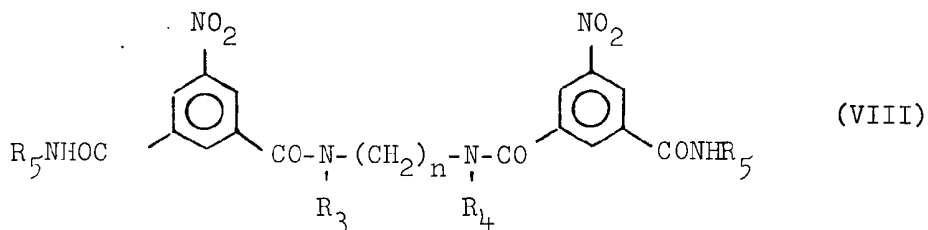
(a) Kondensering av et diamin med formel (V) med et syreklorid med formel



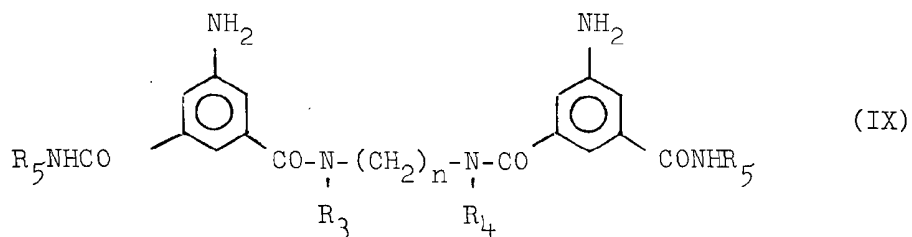
hvori R er et alkylradikal med 1-4 karbonatomer, spesielt metyl, til å gi en diester med formel



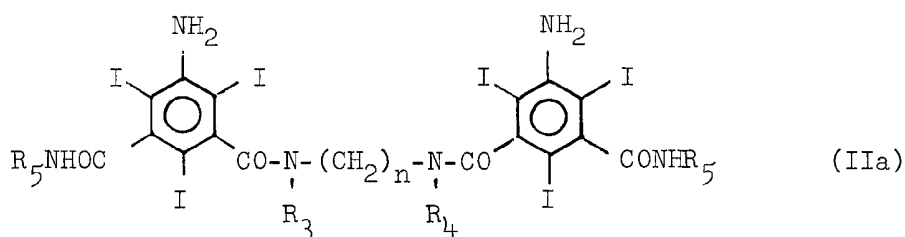
(b) reaksjon av diesteren med formel (VII) med et amin med formel NH_2R_5 , til å gi et diamid med formel



(c) redusering av nitro-gruppene i diamidet med formel (VIII) til å gi et diamin med formel



(d) jodering av forbindelsen med formel (IX) til å gi et diamin med formel



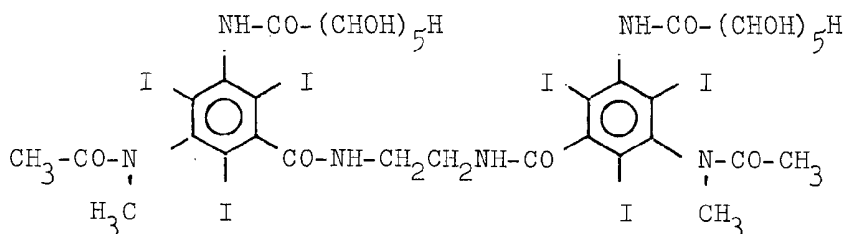
Kondenseringen av et diamin med formel (V) med et syreklorid med formel (VI) kan gjennomføres i et alkalisk medium eller i dioksan (under de vanlige temperaturbetingelser for denne type kondensering, f.eks. mellom romtemperatur og 50°C). Reaksjonen av en diester med formel (VII) med et amin med formel NH_2R_5 kan gjennomføres i løsning i aminet hvortil vann eller en alkohol kan tilsettes, under de vanlige temperaturbetingelser. Reduksjonen av nitrogruppene i diamidiet (VIII) kan gjennomføres katalytisk, (f.eks. i nærvær av Raney-nikkel eller palladium).

Joderingen av forbindelsene med formel (IX) kan gjennomføres ved hjelp av vanlige metoder for halogenering av benzenkjerner, typisk ved innvirkning av jodklorid i surt medium.

Det er også mulig å alkylere et diamin med formel (II) hvori R_3 og/eller R_4 er hydrogenatomer, til å gi et diamin hvori R_3 og R_4 er alkylradikaler. For dette formål kan de vanlige alkyleringsmetoder anvendes, f.eks. under anvendelse av et passende alkyljodid eller alkylsulfat.

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av forbindelser med formel (I).

Eksempel 1. Fremstilling av 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-N-glukonylamino-benzoyl)-diamino-etan



(a) Fremstilling av 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-amino-benzoyl)diamino-etan

Til en løsning av 2,4,6-trijodo-3-N-metylacetamido-5-amino-benzosyreklorid (280 g, 0,465 mol) (fremstilt i henhold til britisk patentskrift 1.321.592) i dimetylacetamid (500 ml) og trietylamin (130 ml, 0,93 mol) tilsettes etylendiamin (18,7 ml, 0,29 mol) under omrøring uten å overstige en temperatur på 25°C. Etter omrøring over natten ved romtemperatur analyseres materialet kromatografisk for å sikre at det ikke er tilbake noe utgangs-syreklorid. Reaksjonsvæsken helles ut i isblandet vann (3 liter) under omrøring. Det resulterende bunnfall avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes i en ovn ved 70°C til å gi 186 g ganske farget material som renses ved oppløsning i dimetylacetamid (300 ml) og fraksjonert utfelling ved tilsetning av vann. Det oppnås et meget lyst beige-farget produkt (132 g) etter vasking med vann, avsuging på filter og tørking. Renheten av produktet kontrolleres ved hjelp av:

- Tynnsljikt-kromatografering, silikagelplate, elueringsmiddel: benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20).

Utgangs-syreklorid $R_f = 0,80$

Kondensasjonsprodukt $R_f = 0,45$

- Jodtitrering = 98%.

(b) Fremstilling av 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-N-glukonylamino-benzoyl)-diamino-etan

Til en løsning av 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-amino-benzoyl)diamino-etan (121 g, 0,101 mol) i dimetylacetamid (200 ml) tilsettes porsjonsvis penta-acetylglukonsyreklorid (172 g, 0,404 mol) [fremstilt i henhold til C.E. Braun and C.D. Cook, Organic Syntheses, bind 41, sidene 79-82]. Etter omrøring i 4 døgn ved 20-25°C helles reaksjonsblandingen ut i isblandet vann (1 liter) under kraftig omrøring. Det krystallinske material avsuges på filter, vaskes med isblandet vann, avsuges på filter og det fuktige material tilsettes til vann (100 ml) og ammoniakk (200 ml) for forseping av esterfunksjonene.

Etter omrøring i 16 timer ved 20-25°C avdampes overskudd av ammoniakk i vakuum til å gi en tykk olje (210 g) som oppløses i vann (300 ml).

Den vandige løsning ekstraheres 2 ganger med 200 g og 100 g fenol. Den organiske fase vaskes med 4 x 60 ml vann, dietyleter (1 liter) tilsettes. Det resulterende material ekstraheres med 4 x 100 ml vann, den vandige fase vaskes med 3 x 150 ml dietyleter. Det resulterende material inndampes i vakuum og gir 135 g av et halvt gummiaktig og halvt krystallinsk material.

Renheten av råproduktet kontrolleres ved hjelp av:

- Tynnsljikt-kromatografering, silikagelplate, elueringsmiddel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).

Utgangsaminn $R_f = 0,60 - 0,65$ (2 isomerer)

Kondensasjonsprodukt før forseping: R_f mellom 0,52 og 0,57.

Kondensasjonsprodukt etter forseping: $R_f = 0,12 - 0,18 - 0,23$
(3 isomerer)

- Jod-titrering = 87% renhet.

Det rå material oppløses i vann (50 ml) og etylalkohol (500 ml) tilsettes under omrøring. Det resulterende bunnfall avsuges på filter, vaskes med etylalkohol og tørkes ved 60°C til å gi 64,5 g produkt som krystalliseres to ganger fra etylalkohol (et uoppløselig material fjernes i den varme løsning).

Det resulterende material behandles med trekull i 16 timer ved 60°C i 50% vandig løsning. Trekullet frafiltreres og vannet avdampes i vakuum. Det resulterende pulver tørkes i en ovn ved 80°C og gir 9 g produkt.

Renheten av dette produkt kontrolleres ved hjelp av:

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).

Det er 3 isomerer: $R_f = 0,12 - 0,18 - 0,23$.

- Jod-titrering = 99% renhet.

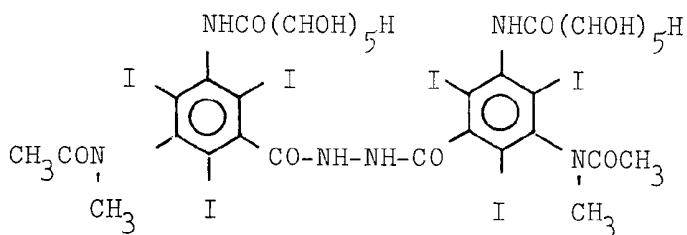
- Titrering med natrium-metoksyd: 103% renhet.

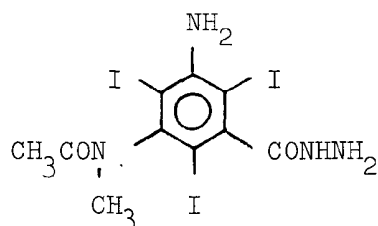
(c) Oppløsning.

Produktet oppløses i vann ved en konsentrasjon på 25 g jod pr. 100 ml. Oppløsningen har en viskositet på 7,4 centipoise ved 37°C.

Eksempel II

Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-N-glukonylamino-benzoyl)hydrazid



(a) Fremstilling av 2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-amino-benzohydrazid

Til en løsning av hydrazin-hydrat (98%, 372 ml, 7,45 mol) og vann (500 ml) tilsettes 2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-amino-benzosyreklorid (1500 g, 2,38 mol) oppløst i dioksan (3 liter) under avkjøling og med kraftig omrøring.

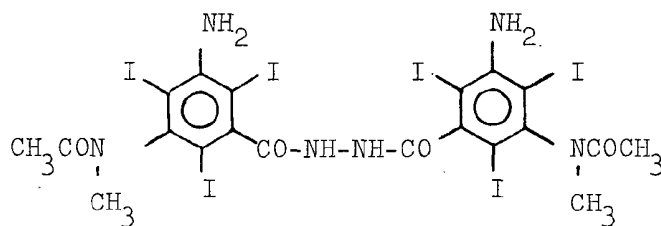
Etter 5 timers reaksjon ved 20°C avsuges bunnfallet på filter og vaskes med vann hvoretter det tørkes i en ovn ved 100°C og gir 755 g hvitt material (utbytte: 50%).

Renheten av produktet kontrolleres ved hjelp av:

- Jod-titrering = 100%.
- Titrering med perklorisyre: 98,5%.
- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20).

Utgangs-syreklorid: Rf = 0,80.

Kondensasjonsprodukt: Rf = 0,70.

(b) Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-amino-benzoyl)hydrazid

Produktet oppnådd i trinn (a) (750 g, 1,25 mol) oppløses i dimetylacetamid (1,250 liter) pluss kaliumkarbonat (345 g, 2,5 mol) og 2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-aminobenzosyreklorid (755 g, 1,25 mol) tilsettes dertil under omrøring. Etter oppvarming ved 50°C i 2 døgn under omrøring helles reaksjonsvasken ut over vann (7,5 liter), og nøytraliseres så til pH 7 med saltsyre. Det resulterende bunnfall avsuges på filter og vaskes med vann. Det våte material renses ved oppvarming ved 70°C i 4 timer i metanol (4 liter). Det avsuges så på filter og tørkes til å gi 869 g produkt (Utbytte: 60%). Renheten av produktet kontrolleres ved hjelp av:

- Jod-titrering: 97%.
- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:5).
Utgangs-syreklorid: $R_f = 0,70$,
Utgangs-aminoforbindelse: $R_f = 0,60$.
Kondensasjonsprodukt: 2 isomerer: $R_f = 0,30 - 0,22$.

(c) Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetyl- amino-5-N-glukonylamino-benzoyl)hydrazid

Til N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-aminobenzoyl)hydrazid (400 g, 0,342 mol) oppløst i dimetylacetamid (700 ml) tilsettes penta-acetyllert glukonsyreklorid (725 g, 1,71 mol).

Etter omrøring i 48 timer ved romtemperatur helles reaksjonsvasken ut over vann (5 liter). Det resulterende bunnfall vaskes to ganger med varmt vann og avsuges så på filter. Esterfunksjonene forsepes ved tilsetning av det våte material til natriumhydroksyd-pellets (192 g) oppløst i vann (2 liter). Den resulterende blanding omrøres i 4 timer ved romtemperatur og gjøres så sur til pH 2-3 med eddiksyre. Den vandige løsning ekstraheres med fenol (600 g og 400 g). Den organiske fase vaskes med 4 x 500 ml vann, fortynnes med dietyleter (3 liter), ekstraheres med 2 x 500 ml vann og vaskes med 4 x 400 ml dietyleter. Etter behandling med trekull inndampes den vandige løsning i vakuum og gir 378 g.

amorf material (Utbytte: 72%). Renheten av det rå produkt kontrolleres ved hjelp av:

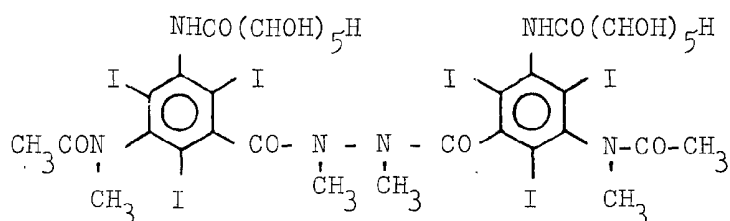
- Jod-titrering: 95%.
- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).
Utgangsaminn: $R_f = 0,75 - 0,80$ (2 isomerer)
Kondensert produkt før forseping: $R_f = 0,68 - 0,72$.
Kondensert produkt etter forseping: $R_f = 0,18 - 0,22 - 0,12$
(3 isomerer).

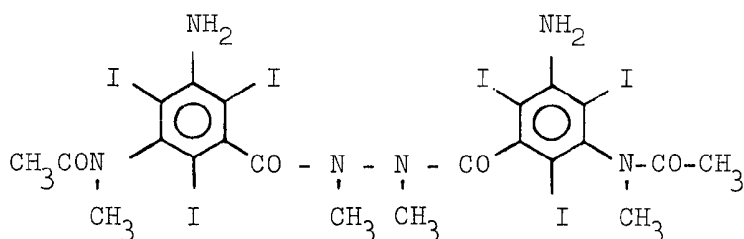
Det rå material (130 g) oppløses i vann (100 ml) og tilsettes sakte til etanol (600 ml) under omrøring. Det krystallinske material avsuges på filter og vaskes med etanol og gir 83 g tørrprodukt som oppløses i vann (70 ml). Den vandige løsning tilsettes til etanol (400 ml) under omrøring. Det resulterende material avsuges på filter og vaskes med etanol hvoretter det tørkes og gir 37 g nesten hvitt produkt (Utbytte: 28%). Renheten av det rensede produkt kontrolleres ved hjelp av:

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).
Det foreligger 2 eller 3 isomerer, i henhold til tørkingen av platen: $R_f = 0,12, 0,18, 0,22$.
- Jod-titrering: 98%.
- Titrering med natriummetoksyd: 99,5%.

Eksempel III

Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetylamino-5-N-glukonylamino-benzoyl)dimetylhydrazid



(a) Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetyl-amino-5-amino-benzoyl)dimetylhydrazid

N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetyl-amino-5-amino-benzoyl)hydrazid (117 g, 0,1 mol) omrøres med 2N natriumhydroksyd (200 ml) og aceton (150 ml) hvoretter det tilsettes dimetyl-sulfat (38 ml, 0,4 mol) under kraftig omrøring. Etter 24 timer avsuges bunnfallet på filter og vaskes 3 ganger med varmt vann og gir 110 g tørt material (Utbytte: 91%). Dette vaskes så i 24 timer i metanol under tilbakeløp (250 ml) og gir 97 g tørt produkt. Renheten av produktet kontrolleres ved hjelp av:

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, eluerings-middel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:5).
Ikke-metylert produkt: $R_f = 0,22 - 0,30$ (2 isomerer)
Metylert produkt: $R_f = 0,45 - 0,50$.

(b) Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-metyl-N-acetyl-amino-5-N-glukonylamino-benzoyl)dimetylhydrazid

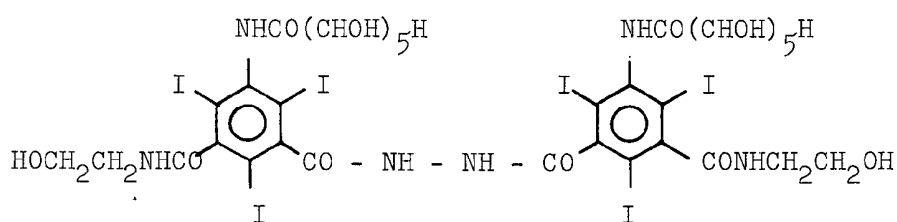
Til en oppløsning av det ovennevnte produkt (95 g, 0,08 mol) i dimetylacetamid (160 ml) tilsettes penta-acetyllert glukonsyre-klorid (170 g, 0,40 mol). Etter omrøring i 48 timer ved 20°C helles reaksjonsvæsken ut over vann (1,6 liter), vaskes 2 ganger med vann og avsuges på filter. Esterfunksjonene forsepes ved tilsetting av det fuktige material til vann (200 ml) pluss 10N natriumhydroksyd (128 ml). Etter omrøring i 4 timer ved 20°C nøytraliseres blandingen til pH 5-6 med saltsyre og en liten mengde bunnfall avsuges på filter. Produktet ekstraheres med fenol i henhold til tidligere beskrevet metode og gir 83 g produkt etter inndamping til tørrhet:

- Jod-titrering: 95%.
- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, eluerings-middel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25). Rf = 0,15-0,20-0,25 (3 isomerer).

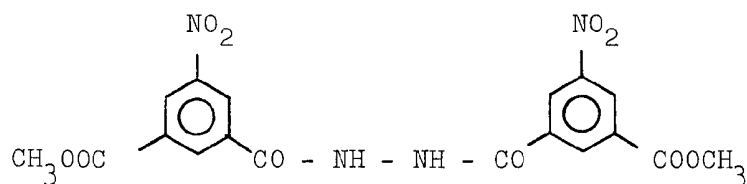
Produktet renses ved behandling 2 ganger med vann-etanol og gir 15 g produkt.

Eksempel IV

Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetyl-karbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)hydrazid



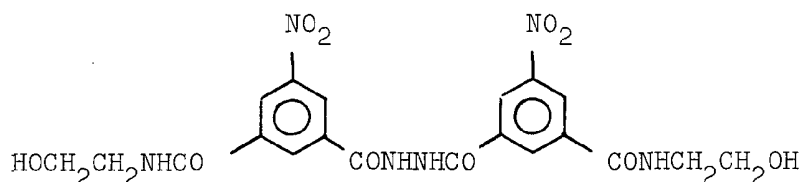
(a) Fremstilling av N,N'-bis(3-metoksykarbonyl-5-nitro-benzoyl)hydrazid



Til en suspensjon av 3-metoksykarbonyl-5-nitro-benzosyreklorid (1000 g, 4,1 mol) i vann (4 liter) tilsettes hydrazin-hydrat (105 ml) og natriumhydroksyd (102 g) i vann (400 ml). Etter 1 time tilsettes natriumhydroksyd (100 g) i vann (400 ml). Den resulterende blanding omrøres i 25 timer hvorefter den gjøres sur og det resulterende material frafiltreres og vaskes med vann og gir 900 g tørt produkt (Utbytte: 98%).

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):
Utgangsmaterial: $R_f = 0,90$
Kondensert produkt: $R_f = 0,80$.

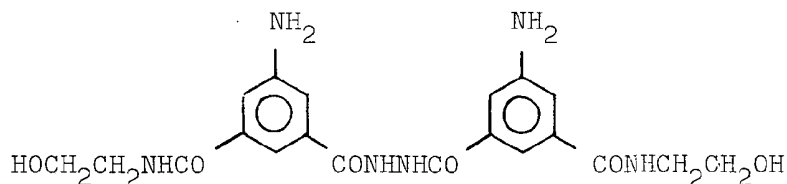
(b) Fremstilling av N,N'-bis(3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-nitro-benzoyl)hydrazid



N,N'-bis(3-metoksykarbonyl-5-nitro-benzoyl)hydrazid (575 g, 1,29 mol) tilsettes til etanolamin (1,5 liter) og metanol (1 liter). Etter omrøring i 20 timer fortynnes reaksjonsblandingen med vann (1 liter) og helles ut over vann (10 liter) og saltsyre (2 liter). Det resulterende material avsuges på filter og tørkes i en ovn og gir 694 g produkt som renses ved vasking i etanol under tilbakeløp. Det tørkes deretter og gir 538 g produkt (Utbytte: 83%).

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).
Diesterprodukt: $R_f = 0,90$
Amidert produkt: $R_f = 0,08$.

(c) Fremstilling av N,N'-bis(3-N-hydroksyetyl-karbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid



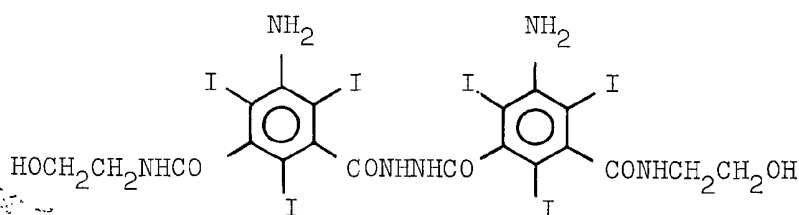
Nitroderivatet oppnådd i trinn (b) (326 g, 0,65 mol) tilsettes til hydrazin-hydrat (365 ml), vann (3,5 liter) og Raney-nikkel. Etter omrøring i 20 timer syres reaksjonsblandingen til pH 3, filtreres og utfelles ved tilsetning av 10N natriumhydroksyd til pH 5-6. Det resulterende material frafiltreres og vaskes med vann og gir 300 g tørt material med renhet kontrollert ved hjelp av:

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).

Nitroprodukt : Rf = 0,05

Redusert produkt: Rf = 0,45.

- (d) Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetyl-karbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid



Til en løsning av N,N'-bis(3-N-hydroksyetyl-karbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid-produkt (300 g, 0,67 mol) i vann (4,1 liter) og saltsyre (170 ml) tilsettes en løsning av jodklorid (250 ml) i kaliumklorid (375 g) oppløst i vann (1,6 liter). Etter omrøring over natten ved 60°C behandles materialet med bisulfitt, avsuges på filter og vaskes med vann og gir 570 g råprodukt. Produktet renses ved oppløsning i 0,2N natriumhydroksyd (1100 ml) og utsalting med 17N natriumhydroksyd. Det krystallinske material oppløses i vann hvoretter det gjøres surt med saltsyre og vaskes med vann og gir 150 g tørt produkt idet produktrenheten kontrolleres ved hjelp av:

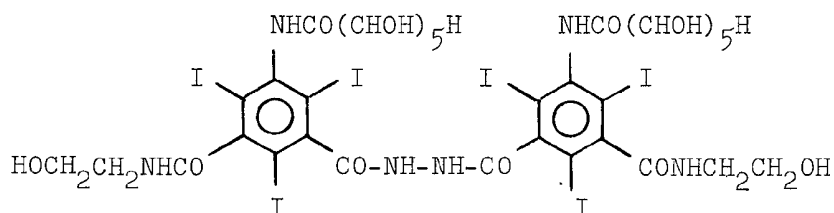
- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):

146907

16

- Rf av utgangsmaterial: 0,15
 Rf av jodert produkt: 0,25
 - Jod-titrering: 97% renhet.

(e) Fremstilling av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetyl-karbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)hydrazid



Til en løsning av N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetyl-karbamyl-5-amino-benzoyl)hydrazid (60 g, 0,05 mol) i dimetyl-acetamid (200 ml) tilsettes penta-acetyleret glukonsyreklorid (210 g, 0,5 mol). Reaksjonsblandingen omrøres i 24 timer ved 20-25°C og helles så utover vann (1 liter), avsuges på filter og vaskes med vann. Esterfunksjonene forsepes ved behandling av det fuktige material med 2N natriumhydroksyd (1,2 liter) i 2 timer. Oppløsningen gjøres sur til pH 6 med saltsyre og behandles 3 ganger med 3 SA "carbon black". Oppløsningen ekstraheres med fenol, i henhold til den tidligere beskrevne metode. Den inn-dampes så til tørrhet og gir 58 g råprodukt.

- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, eluerings-middel: Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25).
 Aminoprodukt : Rf = 0,70
 Glukonsyreester-produkt: Rf = 0,75
 Forsepet produkt: Rf = 0,15

Råproduktet renses ved fraksjonert krystallisering fra vann-etanol og gir 14 g rensed produkt med renhet kontrollert ved hjelp av:

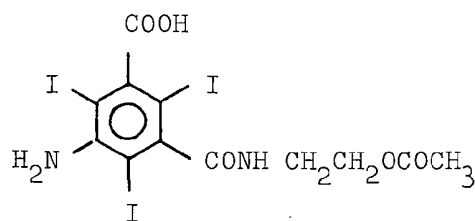
- Jod-titrering: 97% renhet.
- Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate, elueringsmiddel: Butanol/ eddiksyre/vann (50:11:25):

$$R_f = 0,15.$$

Eksempel V

Fremstilling av 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-N-glukonylamino-benzoyl)diamino-etan

(a) 2,4,6-trijodo-3-N-acetoksyetylkarbamyl-5-amino-benzosyre



2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-amino-benzosyre (133 g, 0,22 mol) oppløses i pyridin (500 ml). Eddiksyre (13,8 ml, 0,23 mol) og N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (50 g, 0,243 mol) tilsettes dertil og det resulterende material omrøres i 16 timer ved romtemperatur. Bunnfallet avsuges på filter og eddiksyre (6,9 ml, 0,115 mol) og N,N'-dicykloheksylkarbodiimid (25 g, 0,2 mol) tilsettes til filtratet. Etter omrøring i 24 timer ved romtemperatur avsuges bunnfallet på filter, filtratet inndampes til tørrhet, konsentratet opptas i vann (500 ml), omrøres i 24 timer ved romtemperatur hvoretter bunnfallet avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 103 g (Utbytte = 73%) 2,4,6-trijodo-3-N-acetoksyetylkarbamyl-5-amino-benzosyre. Renheten av produktet kontrolleres ved hjelp av:

1/ Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate i elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):

Rf: Utgangsmaterial = 0,55

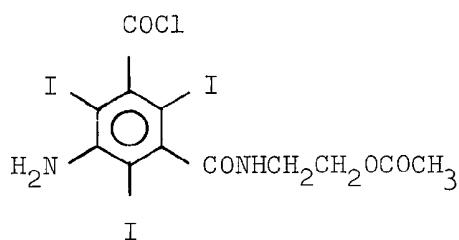
Rf: Acetylforbindelse = 0,65.

146907

18

2/ Titrering med tetrabutylhydroksyammonium 0,1N = 94%
 Jod-titrering = 94%.

(b) 2,4,6-trijodo-3-N-acetoksyetylkarbamyl-5-amino-benzosyre-
 klorid



2,4,6-trijodo-3-N-acetoksyetylkarbamyl-5-amino-benzosyre (103 g, 0,160 mol) oppløses i tionylklorid (250 ml). Oppløsningen oppvarmes i 2 timer ved 60°C hvorefter den inndampes til tørrhet, konsentratet opptas i benzen (200 ml) og inndampes så til tørrhet og gir 106 g (Utbytte: 100%) syreklorid som anvendes uten ytterligere rensing. Renheten av materialet kontrolleres ved hjelp av tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate i elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20).

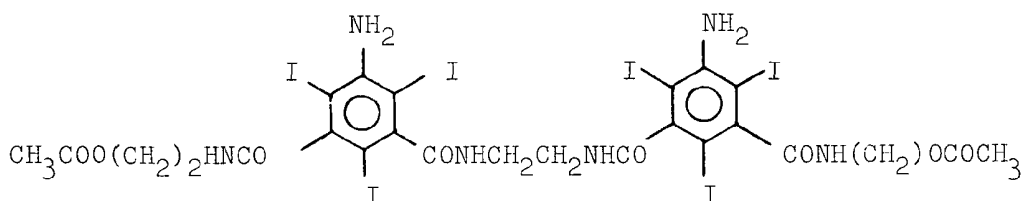
Rf: Utgangs-syre = 0,65

Rf: Syreklorid = 0,9

Rf: Etter kondensering med etanolamin = 0,35

Rf: Etter kondensering med etanolamin + forseping = 0,25

(c) 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-acetoksyetylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-diamino-etan

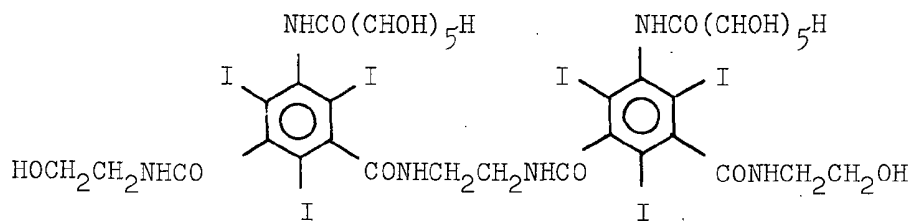


2,4,6-trijodo-3-N-acetoksyetylkarbamyl-5-amino-benzosyreklorid (106 g, 0,160 mol) oppløses i dimetylacetamid (200 ml) og etylendiamin (10,6 ml, 0,160 mol) tilsettes deretter dråpevis mellom 15 og 20°C. Etter omrøring i 4 timer ved 20-25°C, tilsettes etylendiamin (5,3 ml, 0,080 mol). Oppløsningen omrøres så i 16 timer ved romtemperatur hvoretter den helles ut over 1 liter isblandet vann. Det resulterende bunnfall avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 37 g (Utbytte = 29%) material med renhet kontrollert ved hjelp av tynnsjikt-kromatografiering over silikagelplate i elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):

Rf: Syreklorid = 0,9

Rf: Kondensert produkt = 0,4.

- (d) 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)-diamino-etan



A/ Kondensasjon

Det ovennevnte produkt (37 g, 0,028 mol) oppløses i dimetylacetamid (80 ml). Penta-acetylglukonsyreklorid (47,5 g, 0,112 mol) tilsettes dertil porsjonsvis. Etter omrøring i 3 døgn ved romtemperatur helles oppløsningen ut over isblandet vann (500 ml). Den resulterende gummiaktige substans krystalliserer. Bunnfallet avsuges på filter, vaskes med vann og forsepes direkte.

B/ Forseping

Kondensasjonsproduktet oppløses i 2N natriumhydroksyd (150 ml). Etter omrøring i 24 timer ved romtemperatur gjøres løsningen

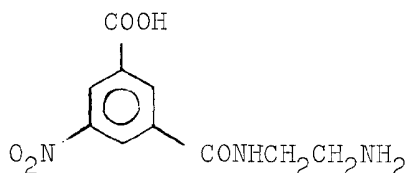
nøytral med saltsyre. Den ekstraheres så med 3 x 50 g fenol. Den organiske fase vaskes med 3 x 50 ml vann. Dietyleter (600 ml) tilsettes til fenolfasen som så ekstraheres med 3 x 150 ml vann. Den vandige løsning vaskes med 3 x 150 ml dietyleter og behandles så med trekull 3 SA i 24 timer ved romtemperatur. Det resulterende material filtreres og inndampes til tørrhet og gir 15 g (Utbytte = 30%) 1,2-N,N'-bis(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)diamino-etan med renhet som kontrolleres ved hjelp av tynnsjikt-kromatografering over silikagel-plate i følgende elueringsmiddel:

- Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20).
Rf: Utgangsmaterial = 0,4
Rf: Kondensasjonsprodukt = 0,2
Rf: Forsepingsprodukt = 0,0
- Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25)
Rf= kondensasjonsprodukt: 0,85
Rf= forsepingsprodukt = 0,15
- Isobutanol/isopropanol/ammoniakk (50:20:30)
Rf: Kondensasjonsprodukt = 0,85
Rf: Forsepingsprodukt = 0,05

Eksempel VI

Fremstilling av 1,2-N-(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)-diamino-etan

(a) 3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-nitro-benzosyre

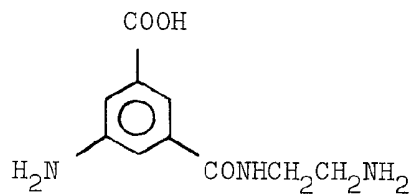


450 g (2 mol) monometylester av nitro-isoftalsyre tilsettes porsjonsvis til en løsning av etylendiamin (480 g, 8 mol) i vann

(400 ml). Etter omrøring i 48 timer ved romtemperatur avsuges bunnfallet på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 320 g (Utbytte = 63%) 3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-nitro-benzosyre. Renheten av produktet kontrolleres ved hjelp av:

1. Titrering med 0,1N natriumhydroksyd = 103%
" med perklorsyre i eddiksyre = 103%
2. Tynnsljikkromatografering i elueringsmiddel: Benzen/metyl-etylketon/maursyre (60:25:20):
Rf: Utgangsmaterial = 0,8
Rf: Kondensasjonsprodukt = 0,15.

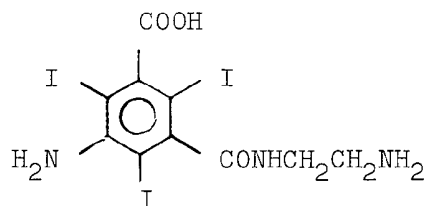
(b) 3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-amino-benzosyre



3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-nitro-benzosyre (200 g, 0,79 mol) oppløses i vann (1000 ml) og konsentrert saltsyre (75 ml). Palladium-på-trekull (20 g) tilsettes dertil og materialet hydrogeneres i en autoklav i 2 timer under et hydrogentrykk på 3-4 kg. Det resulterende material filtreres og inndampes til tørrhet under vakuum og gir et faststoff som opptas i etanol (500 ml). Det resulterende bunnfall avsuges på filter, vaskes med etanol og tørkes og gir 130 g (Utbytte = 74%) 3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-amino-benzosyre og renheten av denne kontrolleres ved hjelp av:

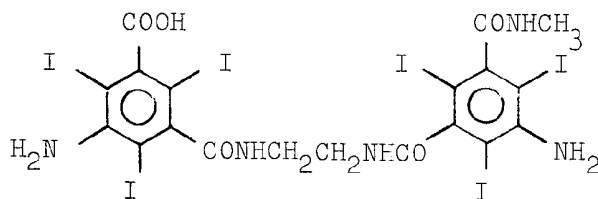
1. Titrering med 0,1N natriummetoksyd = 96%
" med perklorsyre i eddiksyre = 98%
2. Tynnsljikkromatografering i elueringsmiddel: Etylacetat/isopropanol/ammoniakk (35:35:40)
Rf: Utgangsmaterial = 0,55
Rf: Redusert produkt = 0,3

146907

(c) 2,4,6-trijodo-3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-amino-benzosyre

Til en lösning av 3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-amino-benzosyre (98 g, 0,38 mol) i vann (3 liter) og konsentrert saltsyre (38 ml) tilsettes en lösning av vannfritt jodklorid (220 g) i vann (500 ml) og kaliumklorid (102 g). Den resulterende blanding omrøres i 24 timer ved 50°C og deretter i 24 timer ved romtemperatur. Etter behandling med bisulfitt, avsuging på filter og vasking med vann oppløses det resulterende material i normal natriumhydroksyd og syren utfelles på nytt med svoveldioksyd. Bunnfallet avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 90 g (Utbytte 40%) 2,4,6-trijodo-3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-amino-benzosyre hvor renheten kontrolleres ved hjelp av:

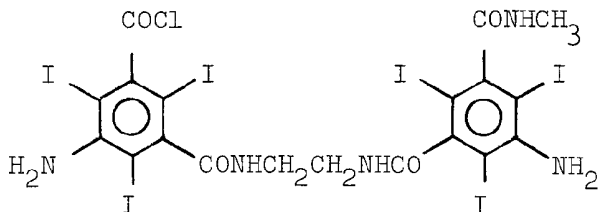
1. Titrering med natriummetoksyd (0,1N) = 100%
Jod-titrering = 98%
2. Tynnsjikt-kromatografering i elueringsmiddel:
Isobutanol/isopropanol/ammoniakk (50:20:30)
Rf: Utgangsmaterial = 0,25
Rf: Jodo-forbindelsen = 0,35
Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25)
Rf: Utgangsmaterial = 0,3
Rf: Jod-forbindelsen = 0,35.

(d) 2,4,6-trijodo-3-amino-5- γ -2-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)amino-etyl- γ -karbamyl-benzosyre

Til en suspensjon av 2,4,6-trijodo-3-(2-amino-etylkarbamyl)-5-amino-benzosyre (85 g, 0,142 mol) i dimetylacetamid (200 ml) i nærvær av trietylamin (36 g, 0,353 mol) tilsettes 2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzosyreklorid (88 g, 0,148 mol). Reaksjonsblandingen oppvarmes ved 50°C i 16 timer. Oppløsningen helles ut over vann (1000 ml) og etter frafiltrering av en liten mengde uoppløselig material gjøres oppløsningen sur til pH 1 med konsentrert saltsyre. Bunnfallet avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 140 g material som oppløses i normal natriumhydroksyd (120 ml). Etter omrøring ved romtemperatur i 5 døgn avsuges bunnfallet på filter og vaskes med vann. Natriumsaltet oppløses på nytt i vann (1200 ml) ved 90°C og gjøres sur til pH 1 med saltsyre. Det resulterende material avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 68 g (Utbytte: 39%) 2,4,6-trijodo-3-amino-5- \int 2-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-etyl \int karbamyl-benzosyre hvor renheten kontrolleres ved hjelp av:

1. Titrering med 0,1N natriummetoksyd = 100%
2. Tynnsjikt-kromatografering i elueringsmiddel: Benzen/metyl-etylketon/maursyre (60:25:20):
 Rf: Utgangsamin = 0,05
 Rf: Kondensasjonsprodukt = 0,45.

(e) 2,4,6-trijodo-3-amino-5- \int 2-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-etyl \int karbamyl-benzosyreklorid



En suspensjon av 2,4,6-trijodo-3-amino-5- \int 2-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-etyl \int karbamyl-benzosyre (11,6 g, 0,1 mol) i tonylklorid (50 ml) oppvarmes i 16 timer.

146907

Reaksjonsblandingen avkjøles, avsuges på filter, vaskes med isopropyleter (100 ml) og etylacetat (100 ml) og tørkes og gir 10 g (Utbytte 84%) 2,4,6-trijodo-3-amino-5-[2-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-etyl]karbamyl-benzosyreklorid hvor renheten kontrolleres ved tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate i elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):

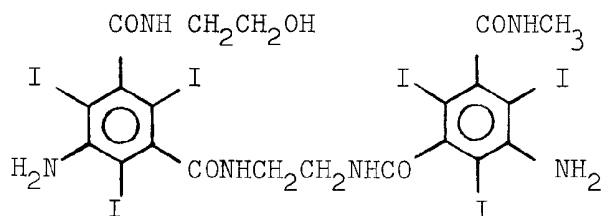
Rf: Utgangs-syre = 0,45

Rf: Syreklorid = 0,7

Rf: Etter kondensering med propylamin = 0,65

Rf: Etter kondensering med etanolamin = 0,30.

(f) 1,2-N-(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)diamino-etan



2,4,6-trijodo-3-amino-5-[2-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-amino-etyl]karbamyl-benzosyreklorid (10 g, 0,0085 mol) oppløses i dimetylacetamid (20 ml). Etter avkjøling til 15°C over vann/isbad, tilsettes etanolamin (1,2 ml, 0,0187 mol) sakte dertil. Etter omrøring i 48 timer ved romtemperatur helles oppløsningen ut over vann (80 ml). Bunnfallet avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 9,5 g (Utbytte = 93%) 1,2-N-(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-amino-benzoyl)-diamino-etan hvor renheten kontrolleres ved hjelp av:

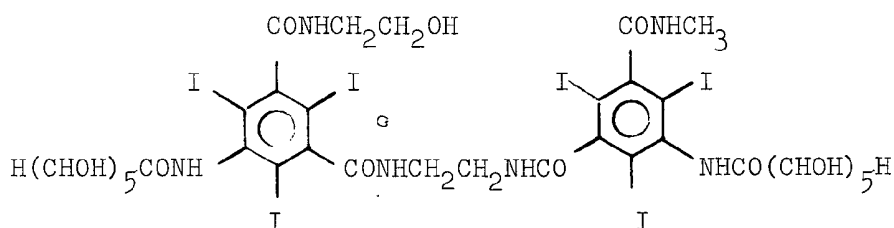
1. Tynnsjikt-kromatografering over silikagelplate i elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):

Rf: Syreklorid = 0,65

Rf: Kondensasjonsprodukt = 0,3

2. Ved jod-titrering: 96%

(g) 1,2-N-(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-glukonyl-amino-benzoyl)-N'-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)-diamino-etan



A/ Kondensasjon

Produktet oppnådd under (f) (9,5 g, 0,0079 mol) oppløses i dimetylacetamid (20 ml). Penta-acetylglukonsyreklorid (13,5 g, 0,0317 mol) tilsettes dertil. Etter 48 timer ved romtemperatur tilsettes på nytt en ytterligere mengde (3,4 g, 0,0079 mol) penta-acetylglukonsyreklorid. Etter omrøring i 48 timer ved romtemperatur helles oppløsningen ut over 100 ml vann. Den resulterende meget hårde gummiaktige substans krystalliserer. Bunnfallet avsuges på filter, vaskes med vann og tørkes og gir 12,5 g (Utbytte = 67%) material som forsepes direkte. Kontroll av renheten gjennomføres ved tynnsjikt-kromatografering i elueringsmiddel: Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20):

Rf: Utgangsmaterial = 0,3

Rf: Kondensasjonsprodukt = 0,35.

B/ Forseping

Kondensasjonsproduktet (12,5 g, 0,0053 mol) oppløses i 2N natriumhydroksyd (50 ml). Etter 24 timer ved romtemperatur frafiltreres en liten mengde uoppløselig material. Oppløsningen nøytraliseres med saltsyre, ekstraheres med 3 x 20 g fenol, den organiske fase vaskes med 3 x 20 ml vann. Dietyleter (250 ml) tilsettes til

146907

fenolfasen som ekstraheres med 3 x 50 ml vann. Den vandige løsning vaskes med 3 x 100 ml dietyleter og behandles med trekull 3 SA i 24 timer ved romtemperatur. Inndamping til tørrhet gir 5 g (Utbytte 54%) 1,2-N-(2,4,6-trijodo-3-N-hydroksyetylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)-N-(2,4,6-trijodo-3-N-metylkarbamyl-5-glukonylamino-benzoyl)-diamino-etan hvor renheten kontrolleres ved hjelp av tynnsljikt-kromatografering over silikagelplate i følgende elueringsmidler:

Benzen/metyletylketon/maursyre (60:25:20): $R_f = 0,0$

Butanol/eddiksyre/vann (50:11:25): $R_f = 0,1$

Isobutanol/isopropanol/ammoniakk (50:20:30): $R_f = 0,05$

Forbindelsene med formel (I) er karakterisert ved spesielt lave osmolalitetverdier og også ved en lav giftighet.

Resultater oppnådd med forbindelsene med formel (I), som vandige løsninger inneholdende 28% jod, er angitt i følgende tabell.

Forbind-else	Osmo-lalitet mosm/kg (28% jod)	LD ₅₀ , I.V., i mus (g I/kg)	Nevrotoksisitet	
			Intra-sisternal injeksjon i rotter *	Intra-cerebral injeksjon i mus **
Eksempel I	200	15	Dødelighet: 0% ved 50 mg I/ rotte	Dødelighet: 0% ved 700 mg I/kg
Eksempel II	204	6		
Eksempel III	140	9		

* Teknikk i henhold til E. Melartin (Investigative Radiology, 1970, 5, 1, 13-31)

** Teknikk i henhold til Haley and Mac Cornick (British Journal Pharmacology, 1957, 12, 12-15).

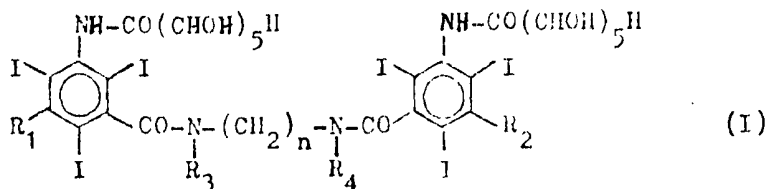
På grunn av deres lave giftighet utgjør forbindelsene med formel (I) høyst verdifulle röntgenkontrastmidler, spesielt for myelografi og angiografi.

Den foretrukne farmasøytiske form for röntgenkontrast-materialene består av vandige løsninger av forbindelsene med formel (I).

De vandige løsninger inneholder fordelaktig fra 5 g til 100 g av forbindelsen med formel (I) pr. 100 ml løsning, og den injiserbare mengde av disse løsninger kan variere i området fra 5 til 500 ml.

PATENTKRAV

N,N'-acylamido-trijod-benzoylerte alkylen-diaminforbindelser for anvendelse som røntgenkontrastmidler, karakteriseret ved at de har den generelle formel



hvor

n er et helt tal fra 0 til 4,

R₁ og R₂ betyr uafhængig av hverandre et radikal med formel -CONHR₅, hvori R₅ er et alkylradikal med 1 - 4 karbonatomer eller et hydroksyalkylradikal med 1 - 4 karbonatomer eller et radikal med formel -N-COR₇, hvori R₆ og R₇ hver betyr

alkylradikaler med

1 - 4 karbonatomer, og

R₃ og R₄, uafhængig av hverandre, står for et hydrogenatom eller et alkylradikal med 1 - 4 karbonatomer.