

enthaltenden Phosphorverbindungen beobachtet [8]. Erst als wir die Chlorierung bei etwa 50°C durchführten, konnte $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ in 40% Ausbeute rein isoliert werden.

Die physikalischen Daten der dargestellten Verbindungen sind in der Tabelle angegeben.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 38. Mitt. L. MAIER, Helv. 52, 858 (1969).
- [2] L. MAIER, Helv. 48, 1191 (1965).
- [3] A. M. KINNEAR & E. A. PERREN, J. chem. Soc. 1952, 3437.
- [4] A. I. TITOV & M. V. SIZOVA, Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 139, 1193 (1964), Engl. Tr.
- [5] M. I. KABACHNIK & P. A. ROSSIISKAYA, Izv. Akad. Nauk. SSSR, 1946, 295 [Chem. Abstr. 42, 7241 f (1948)].
- [6] F. ROCHLITZ & H. VILCEK, Angew. Chem. 74, 970 (1962).
- [7] M. I. KABACHNIK & P. A. ROSSIISKAYA, Izv. Akad. Nauk. SSSR, 1946, 515 [Chem. Abstr. 42, 7242 i (1948)].
- [8] A. W. FRANK, Canad. J. Chemistry 46, 3573 (1968).
- [9] YE. L. GEFTER, «Organophosphorus Monomers & Polymers», Pergamon Press.
- [10] M. I. KABACHNIK & N. N. GODOVIKOV, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 110, 217 (1956) [Chem. Abstr. 51, 4982 (1957)].

141. Röntgen-Kontrastmittel

16. Mitteilung¹⁾

Derivate von jodierten Benzoylamino-phenyl- und Benzoylamino-phenoxy-alkansäuren

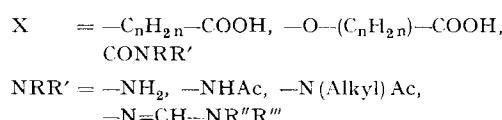
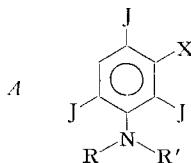
von E. FELDER, D. PITRÈ, L. FUMAGALLI, H. SUTER und H. ZUTTER

Forschungsabteilung der BRACCO INDUSTRIA CHIMICA S.p.A., Mailand,
und Forschungsinstitut EPROVA AKTIENGESELLSCHAFT, Schaffhausen

(21. IV. 69)

Summary. A number of new [(3-amino-2,4,6-triiodo-benzoylamino)-phenyl- and -phenoxy]-alkanoic acids have been synthesized for evaluation as X -ray contrast agents. The toxicity, the bilitropism, and the urotropism of these compounds were determined.

Die Entwicklung von oral verabreichbaren RÖNTGEN-Kontrastmitteln zur Sichtbarmachung der Gallenorgane erhielt in jüngster Zeit neue Impulse durch eine Reihe von Publikationen [2]. Dabei richteten sich die Anstrengungen vorwiegend auf die Herstellung und Untersuchung von Verbindungen der allgemeinen Formel A



¹⁾ 15. Mitteilung s. [1].

Hergestellte und untersuchte Verbindungen

Nr.	n	Verbindungen der Formel B -N_nR -N_nR'	Herstell- methode	Verteilung des Kontrastmittels			Toxizität DL 50 mg/kg Maus	
				in % der i.v.-Eingabe von 100 mg/kg Kaninchen nach 3 h		Quotient		
				Galle	Harn			
I	0	-NH ₂	H	<i>m</i> -O-CH ₂ -	A	-	-	
II	0	-NH ₂	H	<i>m</i> -O-CH(CH ₃)-	A	26	0,52	
III	0	-H	H	<i>m</i> -O-CH(C ₂ H ₅)-	A	27,3	4,6	
IV	0	-NH ₂	H	<i>m</i> -O-CH(C ₂ H ₅)-	A	37,5	8,3	
V	0	-NH ₂	CH ₃	<i>m</i> -O-CH(C ₂ H ₅)-	B	40,3	11,8	
VI	0	-N₂C ₂ H ₅	CH ₃	<i>m</i> -O-CH(C ₂ H ₅)-	B	54,3	13,2	
VII	0	-NH ₂	H	<i>p</i> -O-CH(C ₂ H ₅)-	A	13,7	20,3	
VIII	0	-NH ₂	H	<i>m</i> -O-CH(C ₃ H ₇)-	A	23,7	8,2	
IX	0	-NH ₂	H	<i>m</i> -O-CH(C ₄ H ₉)-	A	24,1	8,5	
X	0	-N₂C ₂ H ₅	H	<i>p</i> -CH ₂ -	C	33	13,3	

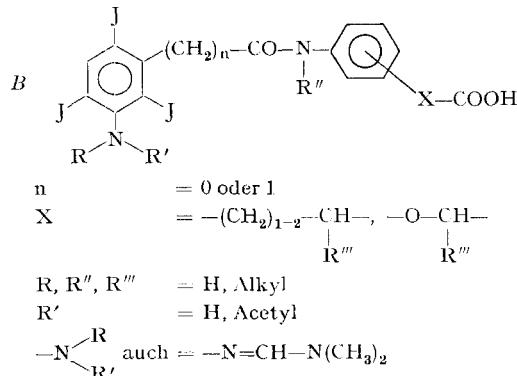
XI	0	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$ COCH ₃	H	$\begin{array}{c} \text{p-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	C	43,8	2,2	19,9	6000	830
XII	0	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	A	8,6	0,7	9,4	>4000	700
XIII	0	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} \text{p-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	A	28,5	11,0	2,6	>4000	350
XIV	0	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	A	51,2	6,4	8	4000	850
XV	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N=CH-N-CH}_3 \end{array}$	H	$\begin{array}{c} m\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N=CH-N-CH}_3 \end{array}$	D	59	6	9,5	1550	670
XVI	0	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N-CH}_3 \end{array}$ COCH ₃	H	$\begin{array}{c} m\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N-CH}_3 \end{array}$	A	70	8,3	8,4	5000	620
XVII	0	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$ COCH ₃	H	$\begin{array}{c} m\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	A	43,7	10,3	4,2	>4000	620
XVIII	0	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	A	4,0	0,8	5	1500	550
XIX	1	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-O-CH}(\text{CH}_3)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	E	schlecht resorbiert			4000	unl.
XX	1	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-O-CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	E	schlecht resorbiert			8000	unl.
XXI	1	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-O-CH}(\text{C}_3\text{H}_7)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	E	--			4000	-
XXII	1	-NH ₂	H	$\begin{array}{c} m\text{-O-CH}(\text{C}_4\text{H}_9)\text{-} \\ \diagdown \\ \text{-N} \end{array}$	E	--			4000	-

Durch Einführung eines lipophilen Alkylen-Restes in X und durch Substitutionen an der Aminogruppe wurde versucht, eine günstige Kombination von hydrophilen und lipophilen Eigenschaften der betr. Verbindung zu erzielen und damit die enterale Resorption, den Bilitropismus und, wenn möglich, auch die Verträglichkeit zu verbessern.

In früheren Arbeiten haben einige von uns versucht, durch systematische Variationen des Restes X in Verbindungen vom Typus A den Bilitropismus zu verbessern [3]. Bei der vorliegenden Arbeit versuchten wir, wirksame und zugleich gut verträgliche Gallenkontrastmittel zu erhalten, vorzugsweise durch Verknüpfung eines gut verträglichen trijodierten Benzoesäurerestes mit einer gut gallengängigen Aminophenyl- oder Aminophenoxy-alkansäure.

Trijodierte Benzoesäuren, welche Acylamino-Gruppen enthalten, sind bekanntlich ausgezeichnete und hochverträgliche Kontrastmittel für die Darstellung der Gefäße des Nieren- und Harnsystems; Beispiele sind ACETRIZOESÄURE und DIATRIZOESÄURE [4]. Aminophenyl- und Aminophenoxy-alkansäure-Derivate sind andererseits sehr gut gallengängige Stoffe. Sie sollten gemäß unserer Arbeitshypothese nach Verknüpfung mit dem gut verträglichen, jodhaltigen, kontrastgebenden Moleköl-Teil als organspezifische Substanzen der Gesamt moleköl Bilitropismus verleihen.

Die von uns bearbeiteten, bis heute von dritter Seite nicht beschriebenen Stoffe, werden durch die allgemeine Formel B wiedergegeben.



Die Synthese erfolgte durch Umsetzung des leicht zugänglichen 3-Amino-2,4,6-trijodbenzoylchlorids [5] bzw. des 3-Amino-2,4,6-trijod-phenyl-essigsäurechlorids mit den entsprechenden Aminophenyl-alkansäuren und Aminophenoxy-alkansäuren nach den im experimentellen Teil beschriebenen Methoden A, B, C und E. Für die Herstellung der Verbindung III wurde 2,4,6-Trijodbenzoylchlorid umgesetzt, für die der Verbindung XV ($-NRR' \equiv -N=CH-N(CH_3)_2$) die bekannte Methode D angewendet.

Die Verbindungen III–VI, VIII–XVIII zeigten nach intravenöser Verabreichung an Kaninchen einen ausgeprägten Bilitropismus. Die Phenacetyl-Derivate XIX–XXII konnten infolge ihrer geringen Löslichkeit nicht injiziert werden und wiesen nach peroraler Verabreichung eine schlechte enterale Resorption auf.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Resultate der biologischen Bestimmungen. Diese verdanken wir unseren pharmako-biologischen Laboratorien (Leitung: Dr. G. ROSATI).

Die Galle bzw. der Harn wurde durch Katheterisieren des Gallenganges bzw. der Ureter gewonnen. Die Berechnung der Verteilung erfolgte aus den Resultaten der Jodbestimmung nach der Methode von WHITE *et al.* [6].

Experimenteller Teil

Die Smp. sind im offenen Röhrchen mit dem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und nicht korrigiert. Die Äquivalentgewichte sind in wässrigalkoholischer Lösung durch potentiometrische Titration an der Glas- bzw. Silberelektrode bestimmt worden. Die Elementaranalysen verdanken wir unseren mikroanalytischen Laboratorien (M. GRANDI, A. GROSSMANN).

[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenoxy]-essigsäure (I) (Methode A). Eine Lösung von 57 g 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid in 140 ml warmem Dioxan wird zu einer Suspension von 36 g (3-Aminophenoxy)-essigsäure in 540 ml Dioxan gefügt. Die Mischung wird 10 Std. unter Röhren gekocht. Vom ausgeschiedenen Hydrochlorid der (3-Aminophenoxy)-essigsäure wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther gewaschen und in verdünnter, wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgelöst; das gebildete Natriumsalz wird durch Zusatz von Natriumchlorid ausgesalzen, abgetrennt und in reinem Wasser aufgelöst. Durch Zusatz von Mineralsäure wird I ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus wenig 95-proz. Äthanol Smp. 195–197°. Unlöslich in Wasser und in den meisten üblichen organischen Lösungsmitteln, löslich in siedendem, wenig löslich in kaltem Methanol und Äthanol.

$C_{15}H_{11}J_3N_2O_4$ Ber. J 57,34% Äqu.-Gew. 663,98 Gef. J 57,42% Äqu.-Gew. 669

Löslichkeit der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 1%, N-Methylglucaminsalz 50%.

α -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenoxy]-propionsäure (II). Herstellung nach Methode A durch Umsetzung von 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid mit α -(3-Aminophenoxy)-propionsäure. Nach Umpfällen aus einer alkalischen Lösung mit Säure und Umlösen aus Äthanol Smp. 145°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Methanol und Äthanol.

$C_{16}H_{13}J_3N_2O_4$ Ber. J 56,16% Äqu.-Gew. 678 Gef. J 56,01% Äqu.-Gew. 674

Löslichkeit der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 50%, N-Methylglucaminsalz 50%.

Die als Ausgangsmaterial verwendete α -(3-Aminophenoxy)-propionsäure (Smp. 173–175°) wird erhalten durch Kondensieren von 3-Acetylaminophenol (30,2 g) mit α -Brompropionsäure-äthylester (36,2 g) in Gegenwart von K_2CO_3 (40 g) in 250 ml Methyläthyl-keton, Verseifen des entstandenen α -(3-Acetylamino-phenoxy)-propionsäure-äthylesters (45,6 g [91%] Smp. 57,5–59°) mittels wässriger Natronlauge zur α -(3-Acetylamino-phenoxy)-propionsäure vom Smp. 156–158° und Abspaltung der Acetylgruppe durch Erhitzen mit 18-proz. Salzsäure und Freisetzen der Aminosäure aus ihrem Hydrochlorid durch Einstellen einer konzentrierten Lösung auf pH 3,5. Ausbeute: 39 g.

α -[3-(2,4,6-Trijod-benzoylamino)-phenoxy]-buttersäure (III). 5,2 g (0,1 Mol) 2,4,6-Trijod-benzoylchlorid (Smp. 65°) werden mit 3,9 g (0,02 Mol) α -(3-Aminophenoxy)-buttersäure nach Methode A umgesetzt. Nach dem Umpfällen und Umlösen aus Diäthyläther erhält man 3,5 g III vom Smp. 180–183°.

$C_{17}H_{14}J_3NO_4$ Ber. C 30,16 J 56,24% Gef. C 30,04 J 56,26%

α -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenoxy]-buttersäure (IV). Herstellung nach Methode A durch Umsetzung von 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid mit α -(3-Aminophenoxy)-buttersäure (Smp. 154°). Ausbeute 20,3 g, Smp. 130°. Nach Umlösen aus Äther und Umpfällen aus 1N NaOH mit Mineralsäure: Smp. 131°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Methanol und Äthanol.

$C_{17}H_{13}J_3N_2O_4$ Ber. J 55,02% Äqu.-Gew. 692,03 Gef. J 54,98% Äqu.-Gew. 692

Löslichkeit der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 7,5%, N-Methylglucaminsalz 50%.

α -[3-(N-Methyl-N-[3-amino-2,4,6-trijod-benzoyl]-amino)-phenoxy]-buttersäure (V) (Methode B). 12,54 g (0,06 Mol) α -(3-Methylamino-phenoxy) buttersäure und 16 g (0,03 Mol) 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid werden in 20 ml Aceton suspendiert, während einer Std. auf 70° und, nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels, noch eine weitere Std. auf 100° erhitzt. Dann wird die erkalte Mischung mit Wasser gerührt: das gebildete α -(3-Methylamino-phenoxy)-buttersäure-hydrochlorid geht in Lösung, V bleibt ungelöst. Es wird abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen und durch Umpfällen aus alkalischer Lösung und Aussalzen seines Natriumsalzes gereinigt: 15,8 g (74,5%), Smp. 107–115°. Leicht löslich in Methanol, Äthanol und Chloro-

form, unlöslich in Wasser. Dünnschichtchromatogramm aus Kieselgel GF 254 (Merck), Laufmittel: Chloroform/Eisessig = 19:1; 2 Flecke: R_f = 0,39 und 0,48²⁾.

$C_{18}H_{17}J_3N_2O_4$ Ber. C 30,62 J 53,93% Äqu.-Gew. 706,06 Gef. C 30,52 J 54,10% Äqu.-Gew. 713

Das Natrium- und das N-Methylglucaminsalz sind spielend leicht löslich in Wasser (~ 100 g/100 ml).

Die als Ausgangsmaterial verwendete α -(3-Methylamino-phenoxy)-buttersäure wird wie folgt hergestellt: Zu 49,56 g (0,3 Mol) 3-(N-Methyl-acetylamino)-phenol (Smp. 115°) und 73,8 g (0,6 Mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat in 375 ml Methyläthyl-keton tropft man 58,6 g (0,3 Mol) α -Brom-buttersäure-äthylester und röhrt die Mischung 20 Std. bei 75°. Vom Salz wird abgenutscht, das Lösungsmittel abdestilliert und das Produkt im Hochvakuum destilliert: 78,7 g (93%) α -(3-[N-Methyl-acetylamino]-phenoxy)-buttersäure-äthylester vom Sdp. 150–155°/0,005 Torr.

$C_{15}H_{21}NO_4$ Ber. C 64,49 H 7,57 N 5,02% Gef. C 64,18 H 7,62 N 4,98%

73 g α -(3-[N-Methyl-acetylamino]-phenoxy)-buttersäure-äthylester werden in 260 ml 18-proz. Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird anschliessend im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, diese Lösung mit Aktivkohle entfärbt und durch Zusatz von NaOH auf pH 4,3 eingestellt. 23,5 g α -(3-Methylamino-phenoxy)-buttersäure fallen aus. Nach Umkristallisieren aus Benzol Smp. 104–105°.

$C_{11}H_{15}NO_3$ Ber. C 63,14 H 7,23 N 6,69% Gef. C 63,35 H 7,30 N 6,56%

α -(3-[N-Methyl-N-{3-(N-äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoyl}-amino]-phenoxy)-buttersäure (VI). 4,18 g α -(3-Methylamino-phenoxy)-buttersäure und 6,03 g 3-(N-Äthylacetamino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid³⁾ werden nach Methode B ungesetzt und nach Methode A aufgearbeitet. Ausbeute: 5,2 g (67%), Smp. 120–123°. Leicht löslich in Methanol, Äthanol und Chloroform, unlöslich in Wasser. Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel GF 254 (MERCK), Laufmittel: Chloroform/Eisessig = 19:1; 2 Flecke: R_f = 0,20 und 0,30²⁾.

$C_{22}H_{23}J_3N_2O_5$ Ber. C 34,04 J 49,06% Äqu.-Gew. 776,14 Gef. C 33,94 J 48,96% Äqu.-Gew. 769

Das Natrium- und das N-Methylglucaminsalz sind sehr leicht löslich in Wasser.

α -(4-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenoxy)-buttersäure (VII). Herstellung nach Methode A durch Umsetzung von 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid mit α -(4-Aminophenoxy)-buttersäure (Smp. 108–110°; hergestellt wie die α -(3-Aminophenoxy)-propionsäure, s. bei II). Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser angerieben, genutscht und mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt wird in verdünnter Natronlauge gelöst, mit Salzsäure umgefällt und aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert: Smp. 196–198°. Unlöslich in Wasser, löslich in siedendem Dioxan; wenig löslich in kaltem, löslich in siedendem Methanol und Äthanol. Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel GF 254 (MERCK), Laufmittel: Chloroform/Eisessig 1:1: Nur 1 Fleck, R_f = 0,36.

$C_{17}H_{15}J_3N_2O_4$ Ber. C 29,50 J 55,02% Äqu.-Gew. 692,03 Gef. C 29,45 J 54,95% Äqu.-Gew. 690

Löslichkeit der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 5%, N-Methylglucaminsalz 35%.

α -(3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenoxy)-valeriansäure (VIII). Herstellung nach Methode A durch Umsetzung von 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid mit α -(3-Aminophenoxy)-valeriansäure. Das ausgeschiedene Produkt wird mit Wasser gewaschen, in verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gelöst, mit Salzsäure umgefällt, aus Äther umgelöst und aus wenig Chloroform oder Trichloräthylen umkristallisiert. Smp. 130–138°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Methanol und Äthanol. Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel GF 254 (MERCK), Laufmittel: Benzol/Chloroform/Eisessig = 7:3:2: Nur 1 Fleck, R_f = 0,54.

$C_{18}H_{17}J_3N_2O_4$ Ber. C 30,62 J 53,92% Äqu.-Gew. 706,06 Gef. C 30,50 J 53,76% Äqu.-Gew. 701

Löslichkeit der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 1,7%, N-Methylglucaminsalz 2%.

α -(3-(3-Amino-2,4,4-trijod-benzoylamino)-phenoxy)-capronsäure (IX). Hergestellt nach Methode A durch Umsetzung von 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid mit α -(3-Aminophenoxy)-

²⁾ Von den vielen untersuchten Verbindungen weisen nur die 2 am Amid-N methylierten Verbindungen V und VI 2 Flecke auf.

³⁾ Hergestellt durch Erwärmen der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid.

capronsäure (Smp. 125–126°; hergestellt wie die niedrigeren Homologen, siehe bei II). Isoliert wie VII. Nach Umfällen und Umlösen aus Äther/Petroläther Smp. 115°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Methanol, Äthanol und Chloroform.

$C_{19}H_{19}J_3N_2O_4$ Ber. J 52,87% Äqu.-Gew. 720,08 Gef. J 52,97% Äqu.-Gew. 719

Löslichkeit der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 30%, N-Methylglucaminsalz 30%.

[4-(3-[N-Äthyl-acetylarnino]-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenyl]-essigsäure (X) (Methode C). – a) Äthylester. Eine Lösung von 19,65 g (4-Amino-phenyl)-essigsäure-äthylester in 100 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 30,15 g 3-(N-Äthyl-acetylarnino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid in 200 ml heissem Dioxan 6 Std. auf ca. 97° erhitzt; anschliessend dampft man das Dioxan im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit Wasser angewieben, genutscht und mit verdünnter Salzsäure und mit Wasser gewaschen: 36,25 g (97%), Smp. 201–203°; nach Umkristallisieren aus 280 ml Äthanol Smp. 208–211°. Unlöslich in Wasser, leicht löslich in Chloroform und siedendem Methanol, Äthanol und Isopropanol.

$C_{21}H_{21}J_3N_2O_4$ (746,16) Ber. C 33,81 N 3,75 J 51,04% Gef. C 33,70 N 3,76 J 50,97%

b) Freie Säure. Herstellung durch Verseifung des Esters mit 2,0 N Natriumhydroxid-Lösung in Methanol/Wasser. Aus Isopropanol umkristallisiert: Smp. 255–257°. Unlöslich in Wasser, löslich in Methanol, leicht löslich in Eisessig, siedendem Methanol und Äthanol.

$C_{19}H_{17}J_3N_2O_4$ (718,11) Ber. C 31,78 N 3,90 J 53,04% Gef. C 32,30 N 4,11 J 53,02%

β -[4-(3-[N-Äthyl-acetylarnino]-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenyl]-propionsäure (XI). – a) Äthylester. Analog zu X werden 14 g β -(3-Amino-phenyl)-propionsäure-äthylester mit 19,9 g 3-(N-Äthyl-acetylarnino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat 20,55 g, Smp. 190–191°. Unlöslich in Wasser, Äthern und flüssigen Paraffinkohlenwasserstoffen, leicht löslich in Eisessig, siedendem Äthylacetat, Chloroform, Methanol, Äthanol und Aceton.

$C_{22}H_{21}J_3N_2O_4$ (761,18) Ber. C 34,76 J 50,09% Gef. C 34,86 J 50,32%

b) Freie Säure. Durch Verscifung von a) analog zu Xb. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Smp. unscharf zwischen 152 und 174° unter Zers. Chromatographisch einheitlich; unlöslich in Wasser, Äthern, flüssigen Paraffinen und Benzol, leicht löslich in Eisessig, Aceton, siedendem Methanol, Äthanol und Äthylacetat.

$C_{20}H_{19}J_3N_2O_4$ (733,13) Ber. C 32,81% Gef. C 32,75%

Das Natriumsalz ist leicht löslich in Wasser.

β -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenyl]-propionsäure (XII). 97,7 g 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid werden mit 53,9 g β -(3-Amino-phenyl)-propionsäure nach Methode A umgesetzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand (99 g) mit viel Wasser angewieben, wobei Kristallisation eintritt. Das rohe Produkt wird in siedendem Äthanol gelöst und nach Zusatz von Wasser kristallisieren lassen: 52,6 g (67%); Smp. 253–254°. Praktisch unlöslich in Wasser, Äthern, flüssigen Paraffinen und Benzol, leicht löslich in Aceton, siedendem Methanol und Eisessig.

$C_{18}H_{13}J_3N_2O_3$ (662,04) Ber. J 57,50% Äqu.-Gew. 662,04 Gef. J 58,12% Äqu.-Gew. 652; 673

Löslichkeit der Salze: Die Säure löst sich nur in überschüssigem wässerigen N-Methylglucamin; Natriumsalz schwer löslich in Wasser.

β -[4-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenyl]-propionsäure (XIII). 74,1 g 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid werden mit 49 g β -(4-Amino-phenyl)-propionsäure nach Methode A umgesetzt. Das Produkt wird aus Methanol, Äthanol oder Isopropanol umkristallisiert. Smp. 224–226° (Zers. bei 230°). Praktisch unlöslich in Wasser, Äthern und flüssigen Paraffinen, leicht löslich in Aceton, siedendem Methanol, Äthanol und Eisessig.

$C_{16}H_{13}J_3N_2O_3$ (662,04) Ber. J 57,50% Äqu.-Gew. 662,04 Gef. J 57,63% Äqu.-Gew. 660,6

Löslichkeit der Salze: Das Natriumsalz ist schwer, das N-Methylglucaminsalz sehr leicht löslich in Wasser.

β -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylamino)-phenyl]- α -äthyl-propionsäure (XIV). 112,8 g 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid werden mit 82,15 g β -(3-Aminophenyl)- α -äthyl-propionsäure

nach Methode A umgesetzt und analog wie VII aufgearbeitet. Rohausbeute: 147 g (100%); Smp. 180–183°; aus Äthanol umkristallisiert Smp. 187–189°.

$C_{18}H_{17}J_3N_2O_3$	Ber. N 4,06	J 55,18%	Äqu.-Gew. 690,10
(690,10)	Gef. , 3,95	, 55,26%	, , 683,6

Löslichkeit der Salze: in Wasser ist das Natriumsalz wenig, das N-Methylglucaminsalz dagegen sehr leicht löslich.

3-(N-Dimethylamino-methylen) Derivat von XIV (XV) (Methode D). Die Lösungen von 34,5 g (0,05 Mol) XIV in 33,5 ml Dimethylformamid und von 7,7 g Phosphoroxychlorid in 26 ml Chloroform werden unter Kühlung vermischt. Nach einigen Stunden wird das gebildete Hydrochlorid von β -[3-(3-Dimethylaminomethylamino)-2,4,6-trijod-benzoylarnino]-phenyl]- α -äthyl-propionsäure abgenutscht, mit wenig Chloroform gewaschen und getrocknet: 39,8 g, Smp. > 260°. Aus Methanol umkristallisierbar. Wenig löslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln.

$C_{21}H_{23}ClJ_3N_3O_3$	Ber. C 32,27	N 5,38	Cl 4,54	J 48,72%
(781,64)	Gef. , 32,39	, 5,30	, 4,37	, 48,57%

Die freie Aminosäure wird aus dem Hydrochlorid gewonnen durch Zusatz von verdünnter Natronlauge zu seiner wässrigen Suspension bis zum Neutralpunkt oder durch Auflösen in der minimalen Menge verdünnter NaOH und anschliessendem Ansäuern mit Essigsäure. Die Aminosäure schmilzt unscharf bei 130–140° unter Aufschäumen.

β -[3-(3-{N-Methyl-acetylamino}-2,4,6-trijod-benzoylarnino)-phenyl]- α -äthyl-propionsäure (XVI). 11,8 g 3-(N-Methyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid werden mit 8,5 g β -(3-Amino-phenyl)- α -äthyl-propionsäure analog wie bei XIV umgesetzt und aufgearbeitet: 14,1 g (96%); Smp. unscharf bei 164–166°, nach Sintern bei ca. 138–146°. Leicht löslich in Alkoholen, Ketonen, Chloroform und Eisessig, unlöslich in Wasser.

$C_{21}H_{21}J_3N_2O_4$ (746,16)	Ber. C 33,81	N 3,76%	Gef. C 33,97	N 3,87%
----------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Das Natriumsalz ist leicht löslich in Wasser.

β -[3-(3-{N'-Äthyl-acetylamino}-2,4,6-trijod-benzoylarnino)-phenyl]- α -äthyl-propionsäure (XVII). 12,1 g 3-(N-Äthyl-acetylamino)-2,4,6-trijod-benzoylchlorid werden mit 8,5 g β -(3-Amino-phenyl)- α -äthyl-propionsäure analog wie bei XIV umgesetzt und aufgearbeitet: 9,7 g (65%); Smp. unscharf bei 144–152°, nach Sintern bei 127–140°. Unlöslich in Wasser und Äthern, leicht löslich in Ketonen, niedrigen Alkoholen, Chloroform und Eisessig.

$C_{22}H_{23}J_3N_2O_4$ (760,18)	Ber. C 34,76	N 3,69	J 50,09%	Gef. C 34,81	N 3,50	J 49,99%
----------------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Das Natriumsalz ist leicht löslich in Wasser.

γ -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylarnino)-phenyl]-buttersäure (XVIII). 8 g 3-Amino-2,4,6-trijod-benzoylchlorid (0,015 Mol) werden mit 5,4 g γ -(3-Aminophenyl)-buttersäure (0,03 Mol) nach Methode A umgesetzt. Das Produkt wird aus wenig 95-proz. Äthanol umkristallisiert: 5,7 g; Smp. 183°. Unlöslich in Wasser und Chloroform, löslich in kaltem Äthanol und gut löslich in kaltem Methanol, sehr leicht löslich in heißem Methanol und Äthanol. Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel GF 254 mit Laufmittel Chloroform/Eisessig = 19:1; Rf = 0,49.

$C_{17}H_{15}J_3N_2O_3$	Ber. C 30,20	J 56,32%	Äqu.-Gew. 676,03	Gef. C 30,20	J 56,30%	Äqu.-Gew. 685
-------------------------	--------------	----------	------------------	--------------	----------	---------------

Löslichkeiten der Salze in Wasser bei 20°: Natriumsalz 8 g/100 ml; N-Methylglucaminsalz 50 g/100 ml.

α -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-phenacylamino)-phenoxy]-propionsäure (XIX) (Methode E). Die Lösung von 5,47 g (0,01 Mol) 3-Amino-2,4,6-trijod-phenyl-essigsäurechlorid in 20 ml Dioxan und die Suspension von 3,64 g (0,02 Mol) α -(3-Amino-phenoxy)-propionsäure in 20 ml Dioxan werden bei Zimmertemperatur vermischt und gerührt, wobei rasch vollständige Auflösung eintritt. Nach 5 Std. werden 160 ml Wasser zugefügt, wobei das Produkt auskristallisiert: 6,65 g (96%); Smp. 188° (Zers.). Unlöslich in Wasser, in Alkoholen und in den meisten üblichen organischen Lösungsmitteln. Dünnschichtchromatogramm mit Laufmittel Äthylacetat/Isopropanol/Ammoniak = 55:35:20; Rf = 0,39.

$C_{17}H_{15}J_3N_2O_4$	Ber. C 29,50	J 55,02%	Äqu.-Gew. 692,06	Gef. C 29,25	J 54,95%	Äqu.-Gew. 698
-------------------------	--------------	----------	------------------	--------------	----------	---------------

Das Natrium- und das N-Methylglucaminsalz sind in Wasser sowohl bei 20° als bei Siedetemperatur praktisch unlöslich.

Zur Herstellung des als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Amino-2,4,6-trijod-phenyl-essigsäurechlorids werden 15,74 g (3-Amino-2,4,6-trijod-phenyl)-essigsäure mit 20 ml frisch destilliertem Thionylchlorid $1\frac{1}{2}$ -2 Std. bei 55–57° gerührt. Die entstandene klare Lösung wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (16,7 g; Smp. 92–93°), bestehend aus 3-Thionylamino-2,4,6-trijod-phenacetylchlorid, wird in 400 ml feuchtem Äther gelöst und bei 0° mit 400 ml 2-proz. wässriger Natriumhydroxid-Lösung geschüttelt. Es tritt eine Farbaufhellung ein, welche die Verseifung der Thionylaminogruppe anzeigen. Die Ätherlösung wird abgetrennt, mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und abgedampft. Der Rückstand [9 g (54,5%)] besteht aus 3-Amino-2,4,6-trijod-phenacetylchlorid, Smp. 126°, Äqu.-Gew. ber. 547,3; gef. 549.

α -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-phenacetylamino)-phenoxy]-buttersäure (XX). Herstellung nach Methode E durch Umsetzung von 10,94 g (0,02 Mol) 3-Amino-2,4,6-trijod-essigsäurechlorid mit 7,8 g (0,04 Mol) α -(3-Aminophenoxy)-buttersäure: 13,2 g (93%); Smp. 182–183°. Unlöslich in Wasser, wenig löslich in kaltem Methanol und Äthanol, etwas besser löslich in siedendem Methanol und Äthanol. Dünnschichtchromatogramm mit Laufmittel Äthylacetat/Isopropanol/Ammoniak = 55:35:20; Rf = 0,51.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{J}_3\text{N}_2\text{O}_4$ Ber. C 30,62 J 53,93% Äqu.-Gew. 706,11 Gef. C 30,63 J 53,70% Äqu.-Gew. 709

Das Natrium- und das N-Methylglucaminsalz sind in Wasser sowohl bei 20° als bei Siedetemperatur praktisch unlöslich.

α -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-phenacetylamino)-phenoxy]-valeriansäure (XXI). Herstellung nach Methode E durch Umsetzung von 4,18 g α -(3-Amino-phenoxy)-valeriansäure mit 5,47 g (3-Amino-2,4,6-trijod-phenyl)-essigsäurechlorid: 6,35 g (88%); Smp. 189–190° (Zers.). Unlöslich in Wasser, wenig löslich in Methanol, Äthanol und den meisten organischen Lösungsmitteln. Dünnschichtchromatogramm: Laufmittel Äthylacetat/Isopropanol/Ammoniak = 55:35:20; Rf = 0,53.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{J}_3\text{N}_2\text{O}_4$ Ber. C 31,69 J 52,88% Äqu.-Gew. 720,11 Gef. C 31,67 J 52,80% Äqu.-Gew. 715

Sowohl das Natrium- als auch das N-Methylglucaminsalz sind in Wasser selbst bei Siedetemperatur praktisch unlöslich.

α -[3-(3-Amino-2,4,6-trijod-phenacetylamino)-phenoxy]-capronsäure (XXII). Herstellung nach Methode E. Smp. 179–180°. Unlöslich in Wasser, wenig löslich in Methanol und Äthanol, etwas löslich in siedendem Äthanol, wenig löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Dünnschichtchromatogramm: Laufmittel Äthylacetat/Isopropanol/Ammoniak = 55:35:20; Rf = 0,55.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{J}_3\text{N}_2\text{O}_4$ Ber. C 32,72 J 51,87% Äqu.-Gew. 734,14 Gef. C 32,67 J 51,90% Äqu.-Gew. 736

Löslichkeit der Salze in Wasser: a) bei 20°: Natriumsalz praktisch unlöslich; N-Methylglucaminsalz 0,5%; b) bei Siedetemperatur: Natriumsalz praktisch unlöslich; N-Methylglucaminsalz 5%.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. FUMAGALLI, D. PITRÈ Mezzi di contrasto radiologici, Nota XV, II Farmaco Ed. sci. 24, 568 (1969).
- [2] J. HOPPE & S. ARCHER, Amer. J. Roentgenology 69, 630 (1953); H. PRIEWE & A. POLJAK, Chem. Ber. 93, 2347 (1960); J. LINDNER, H. STORMANN, W. OBENDORF & R. KILCHES, Arzneimittelforschung 11, 384 (1961); SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, Deutsche Patentschrift Nr. 1180896, Britische Patentschrift Nr. 987050; H. CASSEBAUM & K. DIERBACH, D.D.R.-Patentschriften Nr. 19923, 47273, 47994 und 48210. G. TILLY, Chimie-thérapeutique 2/1, 57 (1967).
- [3] E. FELDER & D. PITRÈ, II Farmaco Ed. sci. 15, 609 (1960); D. PITRÈ & L. FUMAGALLI, *ibid.* 19, 159 (1964); E. FELDER, D. PITRÈ & L. FUMAGALLI, *ibid.* 21, 572 (1966); L. FUMAGALLI & D. PITRÈ, *ibid.* 23, 813 (1968).
- [4] J. HOPPE, «Medicinal Chemistry», vol. VI, S. 335, John Wiley & Sons, Inc., New York, London.
- [5] W. OBENDORF, Deutsche Patentschrift Nr. 1085648.
- [6] H. L. WHITE & D. ROLF, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 43, 1 (1940); 45, 433 (1940).