
Octrooiraad



[10] A Terinzagelegging [11] 7614188

Nederland

[19] NL

- [54] Werkwijze voor de bereiding van nieuwe 3,5-bis-(lager acylamino)benzamiden alsmede werkwijze voor de bereiding van röntgen-contrastmiddelen die deze nieuwe stoffen bevatten.
- [51] Int.Cl⁸: C07C103/76, A61K29/02, C07C103/49.
- [71] Aanvrager: Mallinckrodt, Inc. te St. Louis, Missouri, Ver. St. v. Am.
- [74] Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
's-Gravenhage.

-
- [21] Aanvraag Nr. 7614188.
- [22] Ingediend 21 december 1976.
- [32] Voorrang vanaf 22 december 1975, 20 oktober 1976.
- [33] Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- [31] Nummers van de voorrangsaanvragen: 643211, 734160.
- [23] --
- [61] --
- [62] --

-
- [43] Ter inzage gelegd 24 juni 1977.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

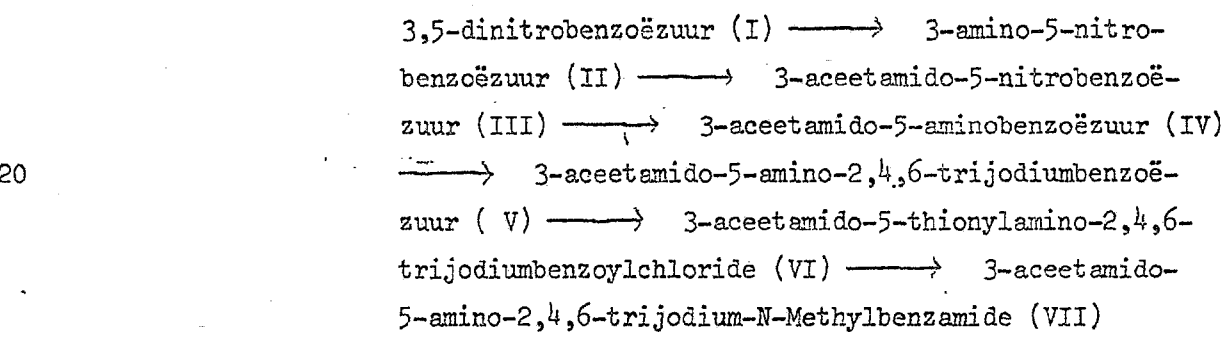
Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missouri, Ver. St. v. Amerika

Werkwijze voor de bereiding van nieuwe 3,5-bis-(lager acylamino)benz-
amiden alsmede werkwijze voor de bereiding van röntgen-contrastmiddelen
die deze nieuwe stoffen bevatten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe 3,5-bis-
(lager acylamino)-benzamiden, alsmede op werkwijzen voor de bereiding
daarvan en op de toepassing van zulke verbindingen.

Bepaalde 3,5-di-gesubstitueerde 2,4,6-trijodïumaniliden
5 van polyhydroxy-monobasische zuren zijn onlangs bruikbaar gebleken als
niet-ionogene röntgen-contrastmiddelen. Onder deze verbindingen kunnen
bijvoorbeeld genoemd worden 3-gluconamido-5- \bar{N} -(2-hydroxyethyl)-aceet-
amido-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide (Amerikaanse octrooiaanvraag
617.081 van 29 september 1975) en 3-gluconamido-N-(2-hydroxyethyl)-2,4,6-
10 trijodium-5-(N-methylaceetamido)benzamide (Duits OLS 2.456.685).

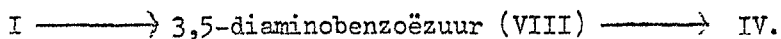
Bij de bereiding van zulke geïodeerde niet-ionogene
röntgen-contrastmiddelen is een 3-(la-ger acylamino)-5-amino-2,4,6-tri-
jodiumbenzamide een sleutel-tussenverbinding. Zulke tussenverbindingen
zijn bereid uit in de handel verkrijgbaar 3,5-dinitrobenzoëzuur door een
15 opeenvolging van reacties, waarvoor de volgende zes-staps opeenvolging
illustratief is:



Zoals duidelijk zal zijn is deze reactie nogal complex.
25 De opbrengsten zijn laag en uitgebreide zuiveringsprocedures zijn ver-
eist. De kosten om deze reactie in de praktijk toe te passen zouden zeer
hoog zijn.

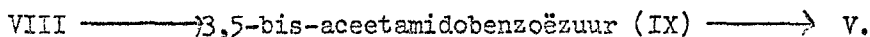
Het Britse octrooischrift 1.374.338 beschrijft een twee-
stapsmethode voor de bereiding van verbinding IV uit verbinding I, als

volgt:



Volgens het genoemde Britse octrooischrift wordt verbinding VIII opgelost in een waterige minerale zuuroplossing en voegt men azijnzuuranhydride toe (mol.verhouding 1 tot 1,7 betrokken op VIII) in de kou, waardoor verbinding IV neerslaat in de vorm van het minerale zure zout, waaruit het vrije zuur wordt vrijgemaakt door behandeling van het zout met de base.

Een andere recente verbetering, beschreven in het Duitse Offenlegungsschrift 2.424.197, bestaat in een twee-stapsmethode voor de bereiding van verbinding V uit verbinding VIII, als volgt:



Volgens het genoemde Offenlegungsschrift behandelt men een hete waterige suspensie van verbinding VIII met azijnzuuranhydride (mol.verhouding 2,5 betrokken op VIII) om verbinding IX te vormen, welke neerslaat wanneer de oplossing afkoelt. Het reaktiemengsel wordt vervolgens aangezuurd, behandeld met NaICl_2 -oplossing, en verwarmd. Bij afkoelen slaat verbinding V neer.

Ofschoon dit een verbetering betekent bij het verkrijgen van verbinding V zijn de stappen die nog steeds vereist zijn om te komen van V tot VII complex en resulteren in lage opbrengsten en een produkt van lage kwaliteit.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe 3,5-di-gesubstitueerde benzamiden welke bruikbaar zijn als tussen-verbindingen bij de bereiding van 3-(lager acyloxyamino)-5-amino-2,4,6-tri-jodiumbenzamiden. De uitvinding heeft tevens betrekking op werkwijzen voor het bereiden en toepassen van deze tussenverbindingen.

Door toepassing van de bovengenoemde procedure worden de opbrengsten aanzienlijk verhoogd, het aantal reaktiestappen verminderd en de zuiveringsprocedures aanzienlijk vereenvoudigd. Derhalve zijn de totale kosten van de reactie zodanig dat deze aantrekkelijk is, commercieel gezien. Voorts was het onverwacht dat een 3,5-bis-acylamino-benzoëzuuramide geïodeerd kon worden. Men dacht altijd dat een vrije aminogroep nodig was aan het benzoëzuuramide om jodering teweeg te brengen.

Met de term "lager" (bijvoorbeeld lager alkyl, acyl)

wordt in de onderhavige beschrijving bedoeld dat de betrokken groep 1-6 koolstofatomen bevat. Voorts omvat de term "lager acyl" lager alkanoyl, dat wil zeggen acetyl, propionyl, enzovoort, en lager alkoxy-(lager alkanoyl), dat wil zeggen methoxyacetyl, ethoxyacetyl, methoxypropionyl, enzovoort.

Meer in het bijzonder is de uitvinding gericht op benzamiden van formule 1, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of een lagere alkylgroep zijn; en R_3 en R_4 lagere acylgroepen zijn. Deze groepen kunnen gelijk of verschillend zijn.

De 3,5-bis-(lagere acylamino)-benzamiden welke worden geïodeerd volgens de uitvinding worden bereid door eerst een 3,5-dinitrobenzamide te hydrogeneren ter vorming van het 3,5-diaminobenzamide, dat geacyleerd wordt ter vorming van het 3,5-bis-(acylamino)benzamide.

Meer in het bijzonder wordt een 3,5-diaminobenzamide van formule 2, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn, bereid door een verbinding van formule 3, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben, te hydrogeneren ter vorming van het overeenkomstige 3,5-diaminobenzamide.

Vervolgens wordt een geacyleerd 3,5-diaminobenzamide van formule 1, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn, en R_3 en R_4 acylgroepen zijn, bereid door een 3,5-diaminobenzamide van formule 2, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn, te laten reageren met een acyleermiddel ter vorming van het geacyleerde 3,5-diaminobenzamide.

Met de term acyleermiddel wordt hier bedoeld een stof die in staat is te reageren met een aromatische aminofunctie onder vorming van een alkanoylaminofunctie (bijvoorbeeld acetamido, propionamido, enzovoort) of een alkoxy-alkanoylaminofunctie (bijvoorbeeld methoxyacetamido, ethoxyacetamido, 3-methoxypropionamido, enzovoort). Zulke middelen omvatten bijvoorbeeld zuuranhydriden (bijvoorbeeld azijnzuuranhydride, propionzuuranhydride, enzovoort) en acylhalogeniden (bijvoorbeeld acetylchloride, propionylbromide, methoxyacetylchloride, enzovoort).

Volgens de uitvinding worden de 3-(lager acylamino)-5-amino-2,4,6-trijodiuambenzamiden van formule 4, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn en R_4 een lagere acyl-

groep is, bereid door een lagere acylaminobenzamide van formule 1, waarin R_1 , R_2 en R_4 de bovengenoemde betekenis hebben en R_3 een lagere acyl-groep is, te behandelen met een jodeermiddel in een waterig medium, voordeligerwijs onder zure omstandigheden ter vorming van de 3-(lager acyl-amino)-5-amino-2,4,6-trijodiuambenzamide.

Voorbeelden van jodeermiddelen die voor de genoemde doeleinden kunnen worden toegepast zijn oplossingen van jodium, jodium-monochloride, HICl_2 , natriumjodiumdichloride en kaliumjodiumdichloride.

Een andere uitvoeringsvorm van de uitvinding is gericht op een werkwijze voor de bereiding van een 3-(lager acylamino)-5-amino-2,4,6-trijodiuambenzamide waarbij men een 3,5-dinitrobenzamide hydrogeneert ter vorming van een 3,5-diaminobenzamide, het 3,5-diaminobenzamide laat reageren met een acyleermiddel ter vorming van een geacyleerd 3,5-diaminobenzamide en het geacyleerde 3,5-diaminobenzamide laat reageren met een jodeermiddel in een waterig medium, voordeligerwijs onder zure omstandigheden, ter vorming van het 3-(lager acylamino)-5-amino-2,4,6-trijodiuambenzamide.

Onder de verbindingen volgens de uitvinding kunnen de volgende bij wijze van voorbeeld worden genoemd:

3,5-bis-aceetamido-N,N-dimethylbenzamide
 3,5-bis(methoxyacetamido)-N-methylbenzamide
 3,5-bis-aceetamido-N-(propyl)benamide
 3,5-bis-aceetamido-N,N-diëthylbenzamide.

Andere verbindingen die binnen het kader van de uitvinding vallen zullen duidelijk zijn voor de deskundige.

De hydrogenering van het 3,5-dinitrobenzamide wordt bij voorkeur uitgevoerd in een oplossing van het dinitrobenzamide in een oplosmiddel daarvoor dat niet gemakkelijk wordt gereduceerd door waterstof, zoals een lagere alkanol (bijvoorbeeld methanol, ethanol, enzovoort), een lagere alifatische ester (bijvoorbeeld ethylacetaat) of een lagere aromatische koolwaterstof (bijvoorbeeld toluen). Zij kan ook worden uitgevoerd in suspensies van het dinitrobenzamide in water, waardoor naar mate de reductie verloopt een aminehydrochloride wordt gevormd en oplossing wordt bewerkstelligd. De hydrogenering van het dinitrobenzamide wordt bij voorkeur uitgevoerd met waterstof bij verhoogde druk in aanwe-

zigheid van een hydrogeneringskatalysator, zoals Raney-nikkel, of, bij voorkeur, een gedragen edelmetalkatalysator, zoals 5 % platina of palladium op koolstof. De feitelijke druk is niet kritisch maar waterstofdrukken van ongeveer 0,7 tot ongeveer 3,5 kg/cm² overdruk zijn geschikt.

5 Nadat de theoretische hoeveelheid waterstof is opgenomen wordt de katalysator afgefilterd en kan het 3,5-diaminobenzamide worden geïsoleerd als zodanig, door het oplosmiddel af te dampen.

Alternatief kunnen de nitrofuncties worden gereduceerd tot aminofuncties door middel van een reduceer/hydrogeneermiddel, zoals ijzer, en zoutzuur of tin en zoutzuur.

10 Bij voorkeur wordt het diamine omgezet tot het dihydrochloride of ander zuuradditiezout. Dit kan bijvoorbeeld worden verwezenlijkt door droog waterstofchloride te leiden in de oplossing van het diamine, om het dihydrochloride neer te slaan, of door de oplossing van het diamine te mengen met een overmaat waterige zoutzuuroplossing en de resulterende oplossing droog te dampen.

15 De acylering van het 3,5-diaminobenzamide wordt het gemakkelijkst uitgevoerd door eerst een waterige oplossing van de diamino-verbinding, in de vorm van een zout, te bereiden. Indien de diamino-verbinding wordt geïsoleerd als een zout, (zoals het dihydrochloride) na de hydrogeneringsreactie, kan dit zout eenvoudig worden opgelost in water. Anderzijds, wanneer de diamino-verbinding wordt geïsoleerd als een vrij amine kan het worden opgelost in water dat voldoende zuur bevat, op geschikte wijze zoutzuur of een ander gewoon mineraal zuur, om oplossing van het amine te bewerkstelligen. De acylering wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een verminderde temperatuur om de hydrolyse van het acyleermiddel door water te mineraliseren. Bij voorkeur dient de temperatuur beneden ongeveer 30°C te zijn. Het acyleermiddel wordt bij voorkeur toegevoegd in kleine porties aan de gekoelde oplossing van het diamine. Alternatief kan het diamine worden opgelost in een geschikt organisch oplosmiddel, zoals ethylacetaat, toluen, enzovoort, en het acyleermiddel toegevoegd aan deze oplossing. In bepaalde gevallen kan het acyleermiddel zelf, (bijvoorbeeld azijnzuuranhydride) dienen als oplosmiddel/reaktiemedium voor het diamine.

35 De mate van acylering van het diamine is afhankelijk

van de relatieve hoeveelheid acyleermiddel die is toegevoegd. Gewoonlijk, indien de mol.verhouding van acyleermiddel tot diaminobenzamide van ongeveer 1 tot ongeveer 1,5 is, bestaat het produkt in hoofdzaak uit het monoacylaminoderivaat. Naarmate de hoeveelheid acyleermiddel toeneemt neemt de hoeveelheid bis-acylaminoderivaat in het produkt toe. Gebruikt ongeveer 2 tot ongeveer 4 molen acyleermiddel per mol. diaminobenzamide levert een produkt dat in hoofdzaak uit het bis-acylaminoderivaat bestaat, met variërende kleinere hoeveelheden van het monoacylaminoderivaat.

Zoals reeds opgemerkt heeft de uitvinding, in het werk-wijzeaspect ervan, betrekking op de jodering van een geacyleerd 3,5-bis-(lager acylamino)benzamide ter verschaffing van een 3-(lager acylamino)-5-amino-2,4,6-trijodiumbenzamide. De jodering gaat vergezeld van de de-acylering van één acylaminogroep onder vorming van het gewenst 3-(lager acylamino)-5-amino-2,4,6-trijodiumbenzamide. Ze wordt uitgevoerd op de gebruikelijke wijze, gebruikmakend van een voldoende hoeveelheid jodeermiddel om trijodering teweeg te brengen. Bij voorkeur wordt zij uitgevoerd in een waterig medium onder zure omstandigheden, dat wil zeggen bij een zure pH van beneden 1 tot ongeveer 6 bij de joderingstemperatuur, dat wil zeggen 20 tot 85°C. Bijvoorbeeld bij gebruik van natriumjodiumdichloride (NaICl₂) wordt ongeveer 3 equivalenten gebruikt per equivalent van het 3,5-bis-(lager acylamino)-benzamide. Het wordt gewoonlijk toegevoegd als een 2,4-N oplossing over een periode van 1 tot 30 min. aan het acylamino-benzamide in een waterig medium. Het mengsel wordt 2 tot 15 uur geroerd en de jodering wordt voltooid door verwarming op 65 tot 85°C gedurende 4 tot 10 uur.

Opgemerkt wordt dat volgens de nomenclatuur conventie in een benzamide elke positie aan de ring welke meta is ten opzichte van de carboxamidefunctie het plaatscijfer 3 kan worden toegekend, in welk geval de andere meta-positie plaatscijfer 5 krijgt. Voorts wordt opgemerkt dat deze cijfer aanduidingen soms min of meer arbitrair worden omgekeerd als dit de naamgeving vergemakkelijkt.

De uitvinding wordt verder toegelicht door de voorbeelden.

Voorbeeld I

3,5-Diamino-N-methylbenzamide-dihydrochloride.

76 14 188

3,5-Dinitro-N-methylbenzamide (Brits octrooischrift 866.516; 0,1 mol; 22,5 g) werd gesuspenseerd in methanol, en de suspensie en het reaktievat werden gespoeld met stikstof. Katalysator (5 % Pd/C; 3,0 g) werd toegevoegd en reductie van de nitrogroepen werd uitgevoerd met waterstof op verhoogd druk (0,7 tot 3,5 kg/cm² overdruk). De theoretische hoeveelheid waterstof (0,6 mol) ter vorming van 3,5-diamino-N-methylbenzamide werd opgenomen in de reactie. De katalysator werd afgefiltreerd en het filtraat uitgegoten in een oplossing van zoutzuur (20 ml water plus 20 ml geconcentreerd zoutzuur; 0,2 mol HCl). De resulterende oplossing werd drooggedampt onder verminderde druk, onder achterlating van een residu van 3,5-diamino-N-methylbenzamide-dihydrochloride.

Voorbeeld II

Bereiding van 3-aceetamido-5-amino-N-methylbenzamide-hydrochloride uit 3,5-diamino-N-methylbenzamide.

Het residu van 3,5-diamino-N-methylbenzamide-dihydrochloride (0,1 mol) uit voorbeeld I werd opgelost in 75 ml water en de oplossing werd gekoeld tot 12°C. Azijnzuuranhydride (0,15 mol; 15,3 g) werd druppelsgewijs toegevoegd in 30 min. terwijl de temperatuur op 12-15°C werd gehouden. Nadat ongeveer 2/3 van het azijnzuuranhydride was toegevoegd begon 3-aceetamido-5-amino-N-methylbenzamide-hydrochloride neer te slaan. Het roeren werd verhevigd en de rest van het azijnzuuranhydride werd toegevoegd. De suspensie werd nog 30 min. bij 12-15°C geroerd en gefiltreerd. De vaste stoffen werden aan de lucht gedroogd gedurende 24 uur ter verschaffing van 21,2 g produkt (87,0 %). Dunne laag chromatografie (chloroform: methanol: ammoniak = 25:5:1) leerde dat het ruwe produkt ongeveer 1-3 % 3,5-diamino-N-methylbenzamide en ongeveer 10-20 % 3,5-diaacetamido-N-methylbenzamide bevatte naast het gewenste 3-aceetamido-5-amino-N-methylbenzamide-hydrochloride.

Voorbeeld III

3-Aceetamido-5-amino-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide.

Het ruwe 5-aceetamido-3-amino-N-methylbenzamide-hydrochloride uit voorbeeld II (0,05 mol; 12,2 g) werd opgelost in water (150 ml) en een 2,42 N oplossing van NaICl₂ (68 ml; 0,165 mol) werd toegevoegd in 15 min. Het reaktiemengsel werd verwarmd en geroerd gedurende 15 tot 20 uur bij 75°C. Het reaktiemengsel werd afgekoeld tot 30°C en

76 14 188

gefiltreerd. De vaste stoffen werden gehersuspendeerd in water (100 ml) en gefiltreerd. De vaste stoffen werden daarna opnieuw gesuspendeerd in 50 ml methanol en gefiltreerd. Drogen aan de lucht gedurende de nacht leverde een geel-bruin materiaal op (14,5 g; 49,6 % opbrengst). NMR- en IR-spectra en dunne laag chromatografie met chloroform:methanol:ammoniak = 25:5:1 lieten zien dat het produkt nagenoeg zuiver 3-aceetamido-5-amino-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide was. De dunne laag chromatografie-resultaten lieten de aanwezigheid zien van een zeer kleine hoeveelheid van een verontreiniging met een lagere R_f -waarde, naar aangenomen wordt een di-jodium-verbinding.

Voorbeeld IV

3,5-Bis-aceetamido-N-methylbenzamide.

3,5-Diamino-N-methylbenzamide-dihydrochloride (0,1 mol), bereid volgens voorbeeld I, werd opgelost in 750 ml water bij 25°C. Azijnzuuranhydride (0,25 mol; 25 g) werd toegevoegd in 20 min. De oplossing werd 45 min. geroerd en nog 0,05 mol (5 g) azijnzuuranhydride werd toegevoegd. Het roeren werd nog 45 min. voortgezet, waarna nog een hoeveelheid azijnzuuranhydride (0,05 mol.; 5 g) werd toegevoegd, en het roeren werd nog 30 min. voortgezet. Dunne laag chromatografie (chloroform:methanol: ammoniak = 25:5:1) van het reaktiemengsel toonde aan dat het ruwe produkt overwegend uit 3,5-bis-aceetamido-N-methylbenzamide bestond, met ongeveer 5-10 % 3-aceetamido-5-amino-N-methylbenzamide.

Voorbeeld V

Bereiding van 3-aceetamido-5-amino-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide uit 3,5-bis-aceetamido-N-methylbenzamide.

Het reaktiemengsel uit voorbeeld IV werd verdund met 250 ml water en verwarmd tot 45-50°C. Een oplossing van 2,4 N NaICl₂ (0,33 mol; 138 ml) werd toegevoegd in 30 min. Het reaktiemengsel werd tot 25°C gekoeld en gedurende de nacht geroerd. De suspensie werd verwarmd tot 70-72°C en 6,5 uur geroerd en daarna tot 30°C afgekoeld en gefiltreerd. De vaste stoffen werden eerst opnieuw gesuspendeerd in 200 ml water gedurende 4 uur, daarna 2 maal onder terugvloeiing in 150 ml methanol gedurende 4 uur. De licht geel-bruine oplossing werd gedurende de nacht aan lucht gedroogd ter verschaffing van 41,0 g (70,1 %) produkt. NMR- en IR-spectra en dunne laag chromatografie-analyse (chloroform:

76 14 188

methanol:ammoniak = 25:5:1) toonden aan dat het produkt overwegend 3-
 aceetamido-5-amino-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide was. De dunne laag
 chromatografie-resultaten toonden de aanwezigheid aan van een kleine
 hoeveelheid (naar schatting minder dan 2 %) van materiaal met lagere
 5 R_f , naar aangenomen wordt een dijodiumverbinding, alsmede een kleine
 hoeveelheid (naar schatting minder dan 2 %) van materiaal van hogere
 R_f , naar aangenomen wordt 3,5-diamino-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide.

Verbindingen binnen het kader van de uitvinding, anders
 dan die welke specifiek zijn genoemd in de voorbeelden, kunnen worden be-
 10 reid door soortgelijke methoden. Bijvoorbeeld resulteert de behandeling
 van een oplossing van 3,5-diaminobenzamide, zoals 3,5-diamino-N-methyl-
 benzamide, met een lager alkoxy-(lager acyl)-halogenide, zoals methoxy-
 acetylchloride, onder omstandigheden in het algemeen gelijksoortig aan
 die hierboven beschreven, in de vorming van een mengsel van geacyleerde
 15 produkten die variërende hoeveelheden 3-amino-5-(lager alkoxy-lager acyl-
 amino)-benzamide (bijvoorbeeld 3-amino-5-methoxyaceetamido-N-methylbenz-
 amide) en van het 3,5-bis-(lager alkoxy-lager acylamino)benzamide (bij-
 voorbeeld 3,5-bis-(methoxyaceetamido)-N-methylbenzamide bevatten, af-
 hankelijk van de verhoudingen van het 3,5-diaminobenzamide en het acy-
 20 leermiddel, zoals toegepast. Het gediacyleerde produkt kan vervolgens
 worden geïodeerd onder omstandigheden die algemeen hierboven beschreven
 zijn, onder de resulterende vorming van het overeenkomstige 3-amino-5-
 (lager alkoxy-lager acylamino)-2,4,6-trijodiumbenzamide (bijvoorbeeld
 3-amino-5-methoxyaceetamido-2,4,6-trijodium-N-methylbenzamide).

25 Daar vele veranderingen mogelijk zijn in de bovenstaan-
 de methoden en produkten zonder buiten het kader van de uitvinding te
 komen, is het de bedoeling dat alle materie van de bovenstaande beschrij-
 ving als toelichtend zal worden gezien en niet als beperkend.

C O N C L U S I E S

30 1. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe benzamiden,
met het kenmerk, dat men de verbindingen van formule 1, waarin R_1 en R_2
 onafhankelijk van elkaar waterstof of lageralkyl zijn en R_3 en R_4 onaf-
 hankelijk van elkaar lagere alkanoyl- of lager alkoxy-(lager alkanoyl)-
 functies zijn, op op zichzelf gebruikelijke wijze bereidt.

35 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat

76 14 188

R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar acetyl, propionyl, methoxyacetyl, ethoxyacetyl of methoxypropionyl zijn.

3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat R_1 waterstof en R_2 lager alkyl is.

5 4. Werkwijze volgens conclusie 2 en 3, met het kenmerk, dat R_1 waterstof is, R_2 methyl is en R_3 en R_4 acetyl zijn.

5. Werkwijze voor de bereiding van nieuwe benzamiden, met het kenmerk, dat men een benzamide van formule 1, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn en R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar lager alkanoyl of lager alkoxy-(lager alkanoyl)-
10 zijn, bereidt door een 3,5-dinitrobenzamide van formule 3, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben, te hydrogeneren, ter vorming van 3,5-diamino-benzamide van formule 2, waarin R_1 en R_2 bovengenoemde betekenis hebben, en deze verbinding te acyleren.

15 6. Werkwijze voor de bereiding van een 3-(lager acyl-amino)-5-amino-2,4,6-trijodiumbenzamide van formule 4, waarin R_1 en R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn en R_4 lager alkanoyl of lager alkoxy-(lager alkanoyl) is, met het kenmerk, dat men de verbinding van formule 1, als omschreven in of als bereid volgens
20 de werkwijze volgens één van de voorgaande conclusies, in een waterig medium laat reageren met een jodeermiddel onder zure omstandigheden.

7. Werkwijze volgens conclusie 6, met het kenmerk, dat R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar acetyl, propionyl, methoxyacetyl, ethoxyacetyl of methoxypropionyl zijn.

25 8. Werkwijze volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat R_1 waterstof is en R_2 lager alkyl is.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat R_2 methyl is.

10. Werkwijze volgens één van de conclusies 6-9, met het kenmerk, dat het jodeermiddel jodium, jodium-monochloride, HICl_2 , natriumjodiumdichloride of kaliumjodiumdichloride is.

11. Werkwijze volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat het jodeermiddel natriumjodiumdichloride is.

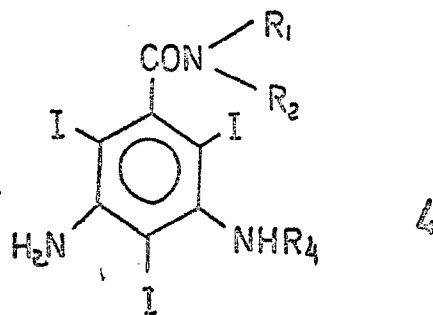
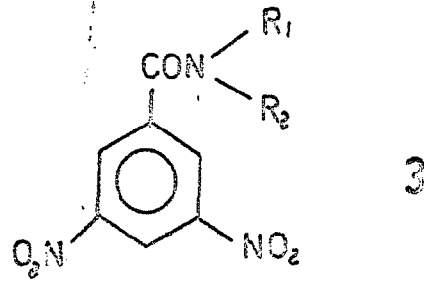
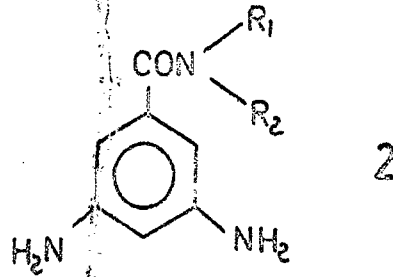
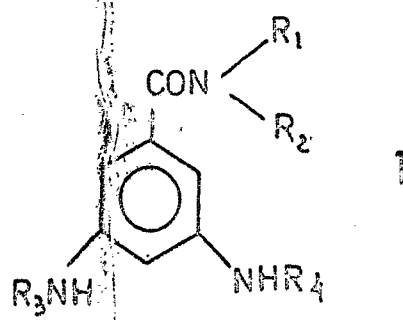
35 12. Werkwijze voor de bereiding van een 3-(lager acylamino)-5-amino-2,4,6-trijodiumbenzamide van formule 4, waarin R_1 en

R_2 onafhankelijk van elkaar waterstof of lager alkyl zijn en R_4 lager alkanoyl of lager alkoxy-(lager alkanoyl) is, met het kenmerk, dat men een 3,5-dinitrobenzamidé van formule 3, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben, hydrogeneert ter vorming van een 3,5-diaminobenzamide van formule 2, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben, deze verbinding acyleert ter vorming van een geacyleerd 3,5-diaminobenzamide van formule 1, waarin R_1 en R_2 de bovengenoemde betekenis hebben en R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar lager alkanoyl of lager alkoxy-(lager alkanoyl) zijn en dit geacyleerde 3,5-diaminobenzamide in een waterig medium onder zure omstandigheden jodeert.

13. Werkwijze voor de bereiding van een contrastpreparaat, met het kenmerk, dat men een verbinding verkregen volgens de werkwijze van één van de conclusies 6-12 in voor toepassing geschikte vorm brengt.

14. Gevormd preparaat, verkregen volgens de werkwijze van conclusie 13.

15. Werkwijzen en produkten in hoofdzaak als beschreven in de beschrijving en/of de voorbeelden.



MALLINCKRODT, Inc.

76 14 188