

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 964902 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 964902

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁶)
C07D211/76

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 04.06.1993

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 05.12.1996

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 05.12.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

05.06.1992 US 893856

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bracco International B.V.**, Officia 1, 2nd Floor De Boelelaan 7, 1083 HJ Amsterdam, ALANKOMAAT, (NL)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Ranganathan, Ramachandran S.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Arunachalam, Thangavel**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • **Natalie, Jr., Kenneth J.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä ja väliaineet 2-okso-1-piperidinylijohdannaisten valmistamiseksi

Förfarande och mellanprodukter för framställning av 2-oxo-1-piperidinylderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta - Avdelad från ansökan - Divided from application: **932570**

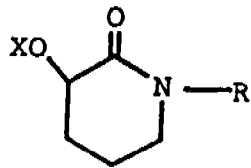
Menetelmä ja välituotteet 2-okso-1-piperidinyylijohdannaisten valmistamiseksi

Jakamalla erotettu patenttihakemuksesta 932570.

5

Julkaistaan uusi menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I

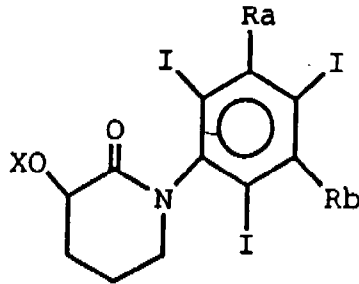
10



I

kuten

15



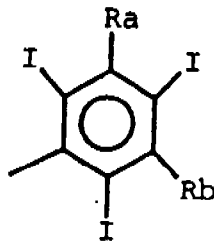
I'

jossa X on vety tai happea suojaava ryhmä;

20

R on alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, hydroksialkyyli, suojattu hydroksialkyyli tai

25



Ra ja Rb on valittu toisistaan riippumatta vedystä,

30

ryhmistä $-\text{COX}_1$, $-\text{CONR}_3$ ja $-\text{CONR}_4$;

X_1 on $-\text{OX}$ tai poistuva ryhmä;

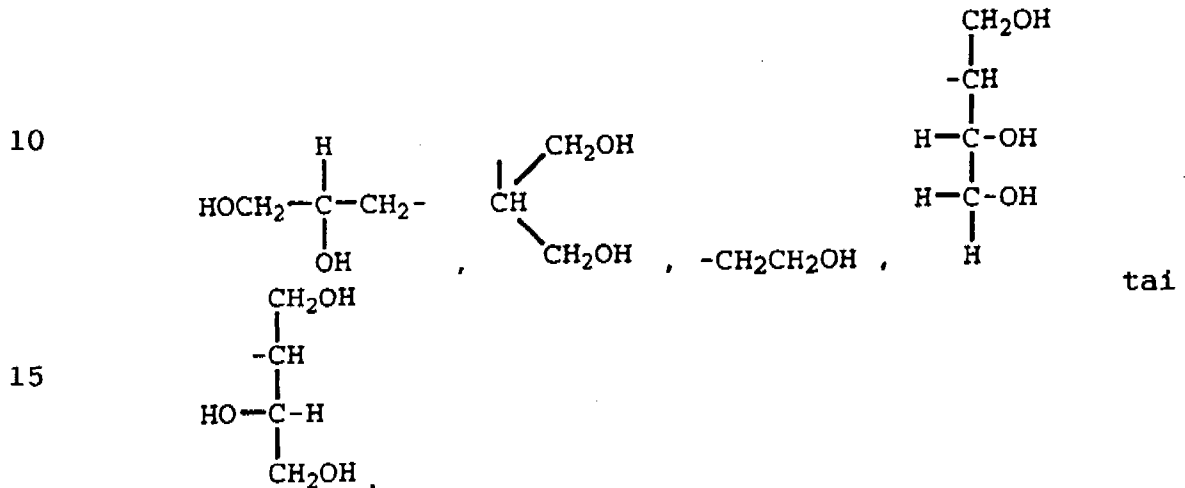
R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alkyyli, hydroksialkyyli tai suojattu hydroksialkyyli;

35

R_3 ja R_4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alkyyli, hydroksialkyyli tai suojattu hydroksialkyyli.

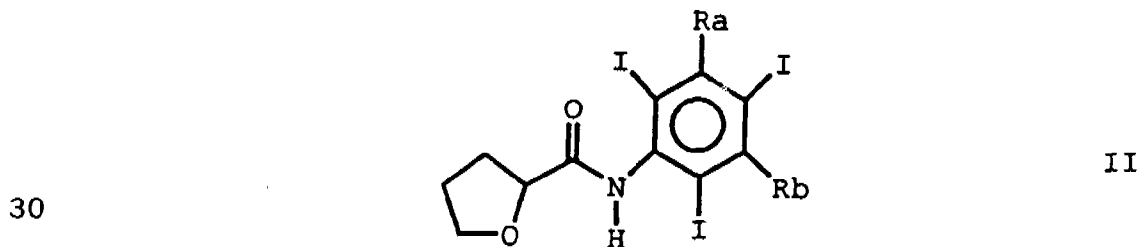
Termi alkyyli viittaa suoraketjuisiin tai haaroittuneisiin ryhmiin, joilla on 1 - 6 hiiliatomia, mukaan luettuna metyyli, etyyli ja propyyli.

Hydroksialkyyli viittaa alkyyliiryhmiin, joilla on yksi tai useampi hydroksiosuus. Edullisiin hydroksialkyyliiryhmiin sisältyvät



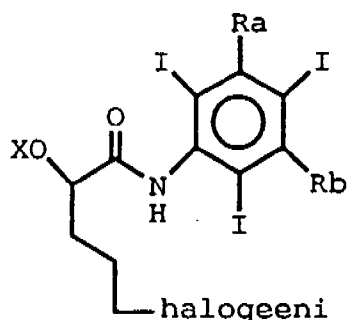
Suojattu hydroksialkyyli viittaa hydroksialkyyliin, joka sisältää suojaryhmän vedyn sijasta OH-osuudessa. Suojattuihin hydroksialkyyliiryhmiin sisältyvät, rajoittumatta niihin, alkoksialkyyli, asyyliokksialkyyli, 1,3-dioksolanyyli tai 1,3-dioksanyyli.

Tämän menetelmän edullisessa suoritusmuodossa käsitellään yhdiste, jolla on kaava



Lewisin hapolla, halidin tai poistuvan ryhmän lähteellä ja mahdollisesti hapen suojaryhmän lähteellä, jotta saadaan yhdiste, jolla on kaava

5

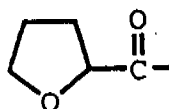


III

halogeeni tai poistuva ryhmä

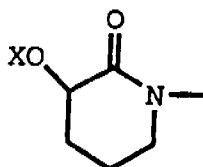
10 ja sen jälkeen se käsitellään emäksellä vastaavien kaavan I mukaisten tuotteiden tuottamiseksi.

Tämä menetelmä käsittää tetrahydrofuroyyliryhmän



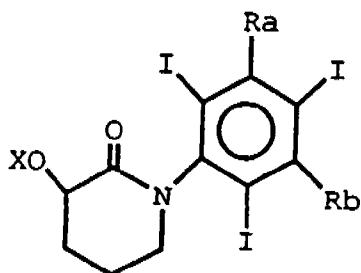
15 sisältävien yhdisteiden renkaan avaamisen ja sulkemisen niiden yhdisteiden helpon synteesin tuottamiseksi, jotka sisältävät piperidin-2-oniryhmän, jolla on kaava

20



Esimerkiksi tuotteet, joilla on kaava I'

25



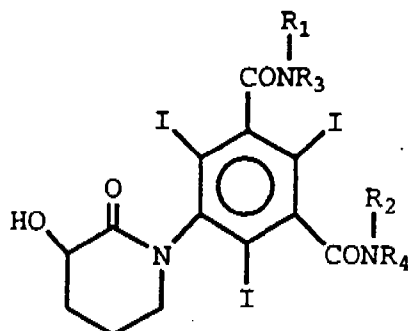
I'

30

35 ovat käyttökelpoisia varjoaineina ja niiden välituotteina. Esimerkiksi tällaiset yhdisteet on julkaistu julkaisussa EP 431 838 ja siihen liittyvässä, vireillä olevassa US-patenttihakemuksessa, jonka otsikko on "Nonionic Radiographic Contrast Agents" (asiamiehen rekisteri RA43c),

joka on jätetty samanaikaisesti mainitun patenttjulkaisun kanssa, jolloin mainituilla yhdisteillä on kaava

5



Ia

10

jossa R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety tai hydroksialkyyli;

R_3 ja R_4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, alkyyli tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

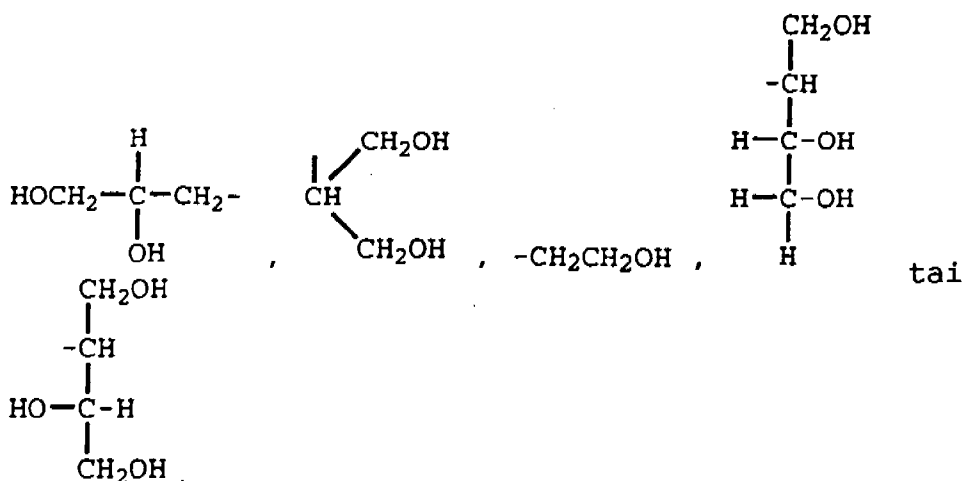
15

Termi alkyyli viittaa suoraketjuisiin tai haaroituneisiin ryhmiin, joilla on 1 - 6 hiiliatomia, mukaan luettuna metyyli, etyyli ja propyyli.

Hydroksialkyyli viittaa alkyyliiryhmiin, joilla on yksi tai useampi hydroksiosuus. Edullisiin hydroksialkyyliiryhmiin sisältyvät

20

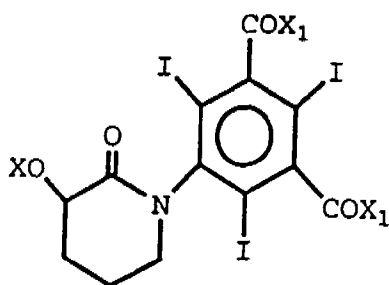
25



30

35

Muihin kaavan I mukaisiin tuotteisiin, kuten edellä on mainittu, sisältyvät välituotteet kaavan Ia yhdisteitä varten, jollaisia ovat yhdisteet, joilla on kaava



Ib

5

jossa X on, kuten edellä on määritelty, ja X_1 on -OX tai poistuva ryhmä, kuten kloori, bromi ja vastaava.

10

Kaavan Ib mukaisia yhdisteitä valmistetaan kaavion A mukaan, joka on edullinen suoritusmuoto ja esitetään jäljempänä. Kaavan Ia mukaisia yhdisteitä valmistetaan kaavion B mukaan tai käyttäen kaavan Ib mukaisten välituotteiden tunnettua käsittelyä. Kaavio B kuvaa sitä, että välituotteesta, joka sisältää tetrahydrofuroyylisuuden, voidaan avata rengas ennen sen kytkemistä trijodattuun fenyyliyttimeen. Emäskäsittely renkaan sulkemiseksi piperidin-2-oniryhmän saamiseksi toteutetaan sen jälkeen kun kytkentä trijodattuun fenyyliosuuteen on toteutettu käyttäen kaaviota B.

20

Kuten edellä on kuvattu, tämä menetelmä aloitetaan käsittelemällä tetrahydrofuroyylisuhdannaiset, kuten mm. yhdiste II tai jäljempänä esitetty yhdiste VIII, Lewisin hapolla ja halidin tai poistuvan ryhmän lähteellä. Edullisessa suoritusmuodossa Lewisin happo voi toimia halidin lähteenä ja erillisen yhdisteen käyttö ylimääräisen halidin tai poistuvan ryhmän tuottamiseksi on mahdollista. Voidaan myös lisätä mahdollinen yhdiste, joka toimii hapen suojauksen, X, lähteenä -OX-osuutta varten piperidin-2-onituotteissa. Lisäksi tässä ovat myös käyttökelpoisia yhdisteet, joilla on kaksinkertainen tehtävä halidin tai poistuvan ryhmän ja hapen suojauksen lähteen tuottamiseksi.

25

30

35

Halidilähteisiin sisältyvät kloridit, bromidit, jodidit, karboksyylihapohalidit, sulfonyylihalidit, trialkyylisilyylihalidit ja vastaavat.

O-suojauksen, mutta ei halidin tai poistuvan ryhmän, tuottamiseksi sopiviin mahdollisiin yhdisteisiin sisältyvät anhydritit, esimerkiksi etikkahapon anhydridi. Mahdollisiin yhdisteisiin, jotka ovat sopivia halidin tai poistuvan ryhmän ja O-suojauksen tuottamiseksi 3-hydroksia varten piperidinyyliosuudessa, sisältyvät asyylihalidit, esimerkiksi asetyylikloridi, sulfonyylihalidit, esimerkiksi metaanisulfonyylikloridi, silyylihalidit, esimerkiksi trimetyylisilyylijodidi, anhydridiseokset (karbonyyli-sulfonyyli), esimerkiksi asetyyli-p-tolueenisulfonihappoanhydridi, silyylisulfonaatit, sulfonihappoanhydritit ja vastaavat.

Termi happea suojaava ryhmä tunnetaan hyvin alalla ja voidaan käyttää mitä tahansa tarkoituksenmukaista ryhmää. Tällaisiin ryhmiin sisältyvät, rajoittumatta niihin, metyyli, bentsyyli, metoksi- tai dimetoksibentsyyli, silyyli, trialkyyylisilyyli, asyyli (esim. asetyyli, formylyli), alkyylisulfonyyli, aryylisulfonyyli ja vastaavat.

Termi poistuva ryhmä viittaa ryhmiin, jotka muodostavat stabiileja anioniaktiivisia lajeja, kuten alkyylisulfonaatti, aryylisulfonaatti, halogeeni, esim. Cl, Br, I ja vastaava tai -OCO-alkyyli, ONR_5R_6 (jossa R_5 ja R_6 muodostavat sukkinoyylin tai N-hydroksibentsotriatsolyylin tai vastaavan).

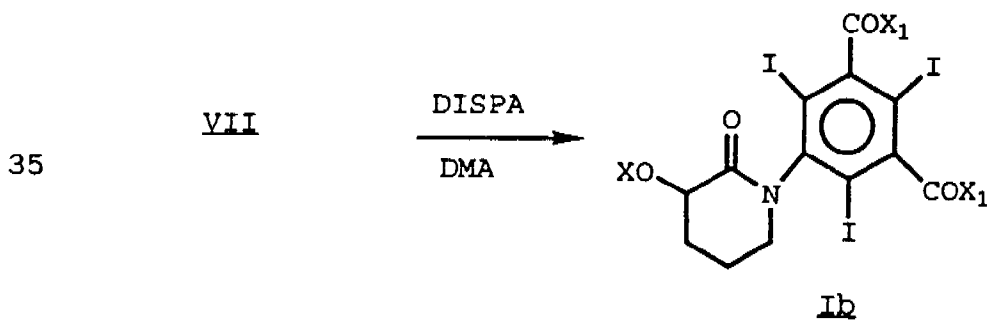
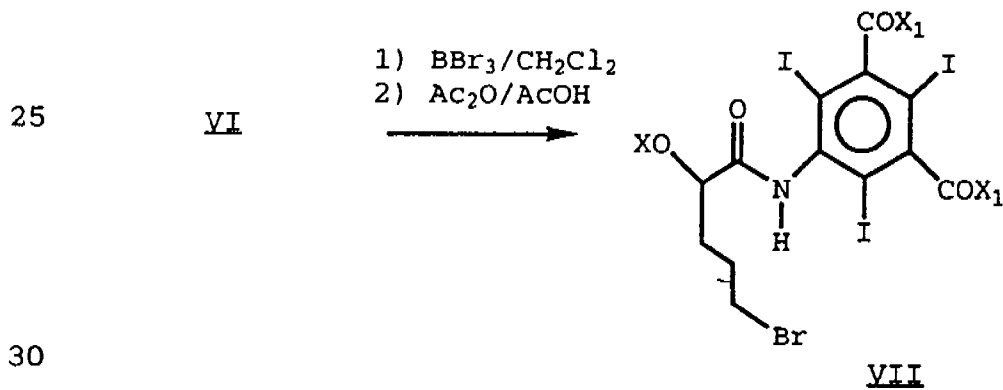
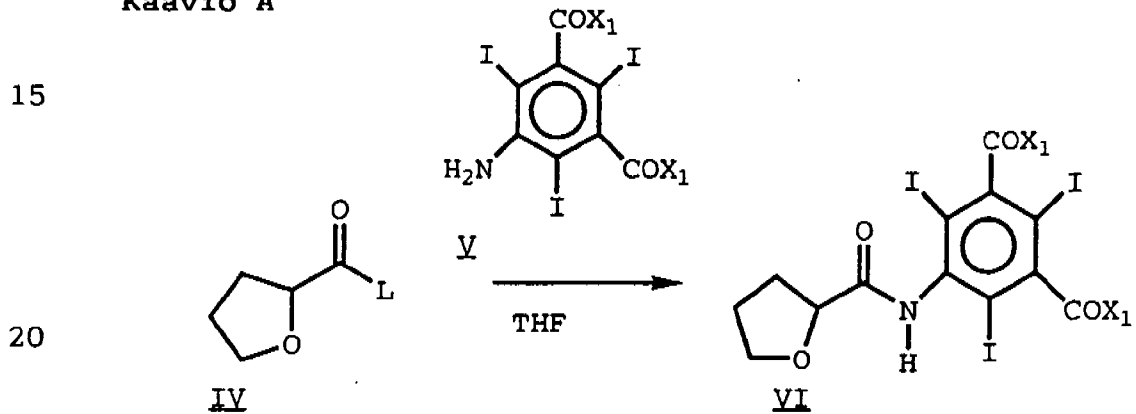
Lewisin happojen ymmärretään olevan mikä tahansa yhdiste, joka kykenee hyväksymään elektroniparin, ja tyyppillisiin Lewisin happoihin sisältyvät, rajoittumatta niihin, BBr_3 , MgBr_2 , ZnCl_2 , $(\text{alkyyli})_2\text{BBr}$, alkyyliBBr_2 , FeCl_3 , SnCl_4 , AlCl_3 , TiCl_3 ja BF_3 . Edullisia Lewisin happoja ovat hapot, jotka toimivat myös halidin lähteenä. Edullisin on BBr_3 . Emäs tässä käytettynä terminä viittaa mihin tahansa tarkoituksenmukaiseen emäkseen ja voi käsittää natriumbikarbonaatin, kaliumkarbonaatin natriumhydroksidin, kaliumt-butoksidin, orgaaniset emäkset, esimerkiksi di-isopro-

pyyliamiinin, trietyyliamiinin, pyridiinin, diatsabisyklo-
nonaanin, Hunigin emäksen ja vastaavan.

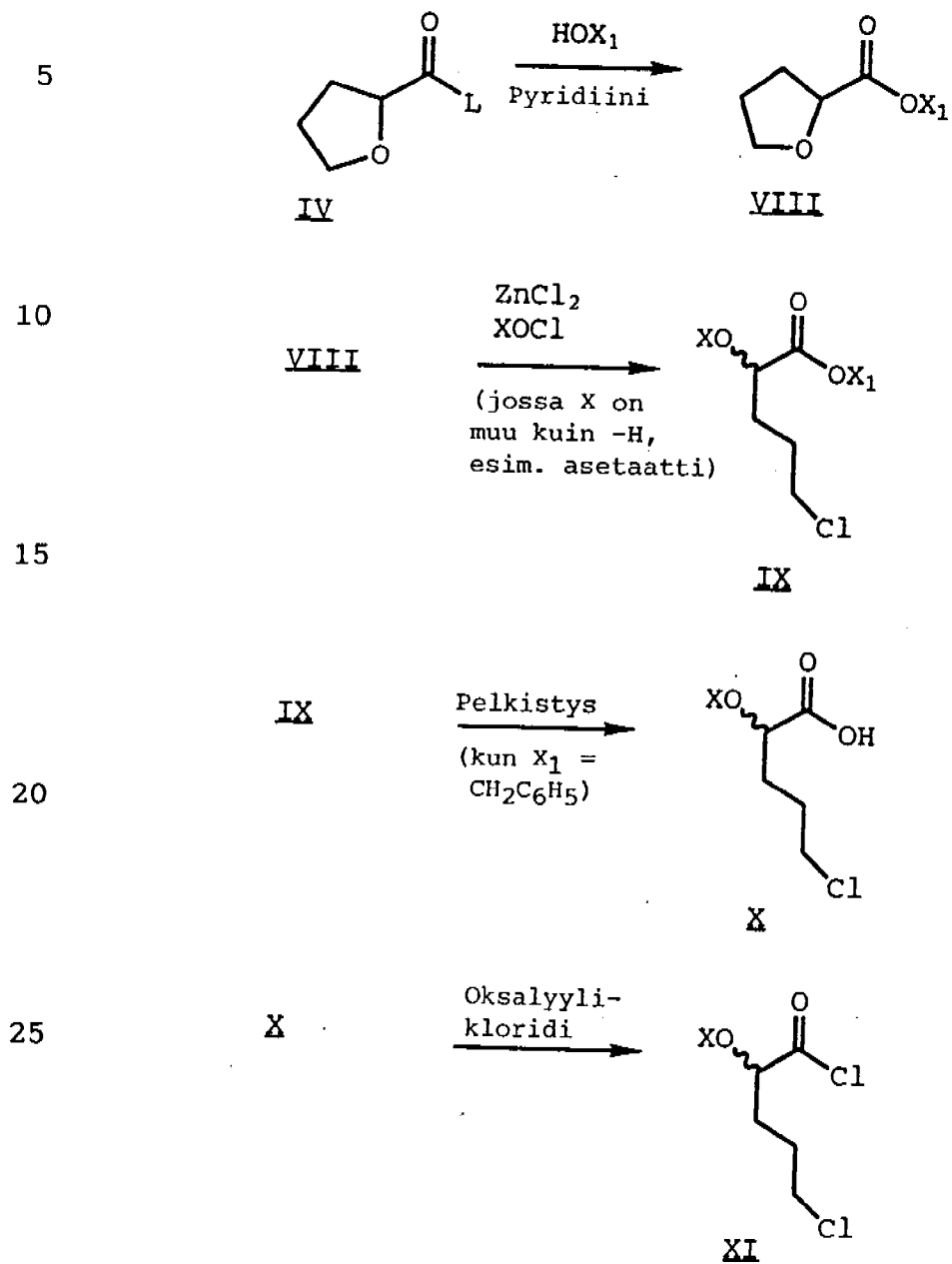
Tätä keksintöä kuvataan edelleen kaavioissa ja se-
lityksessä, jotka esitetään seuraavassa ja joissa kummas-
5 sakin viitataan edullisiin yhdisteisiin, joilla on kaava
I', so yhdisteisiin, joissa R on

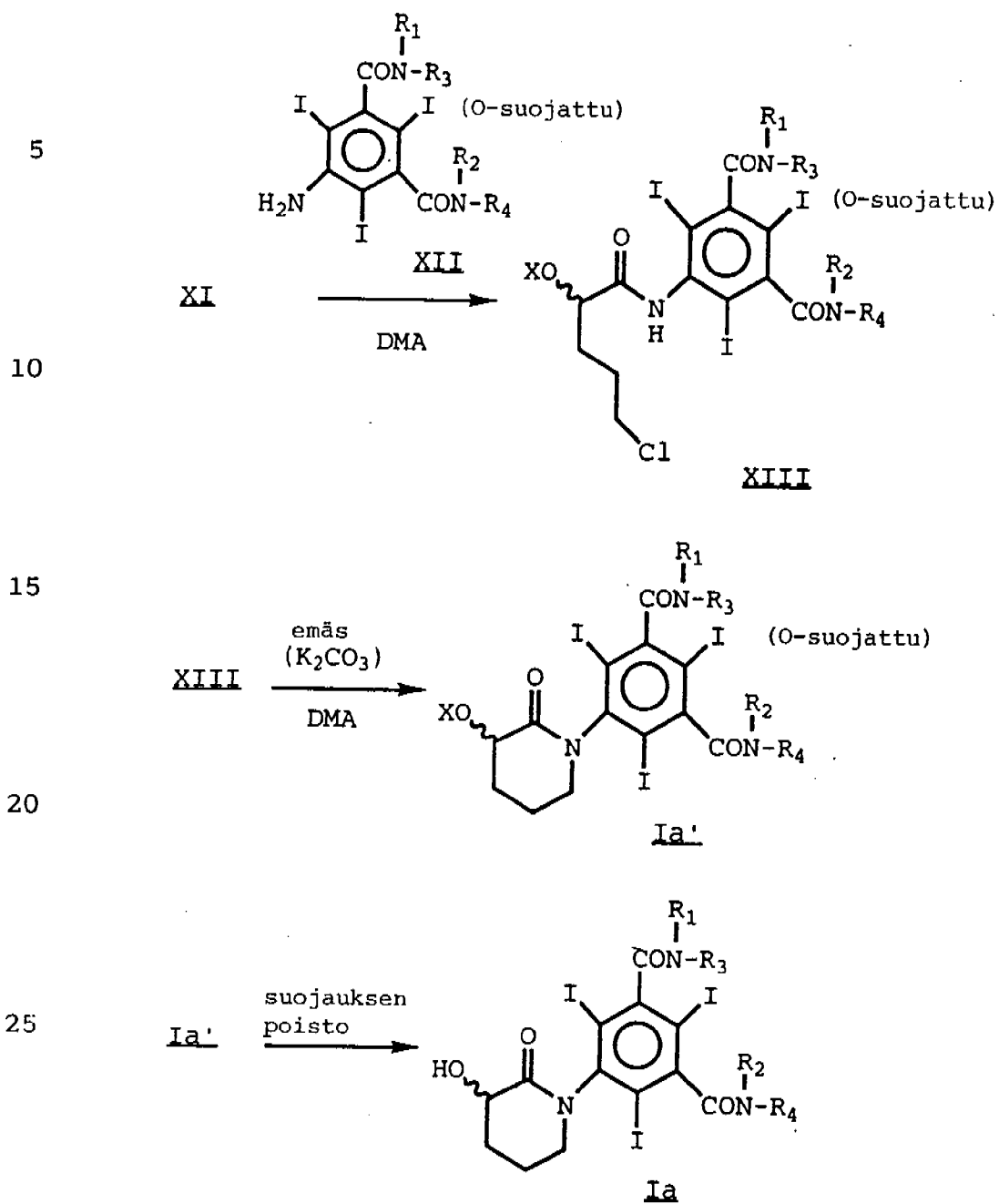


Kaavio A

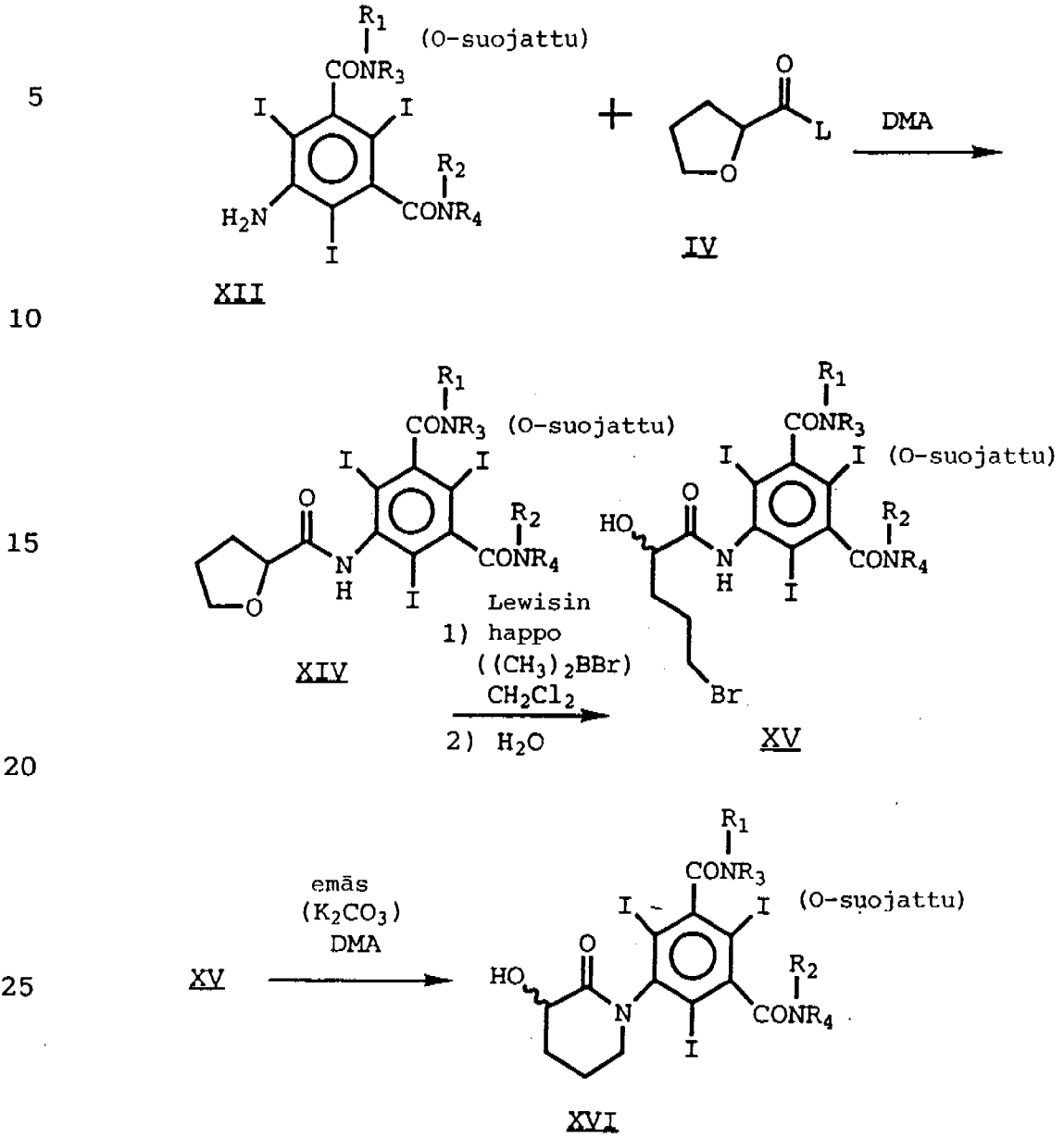


Kaavio B

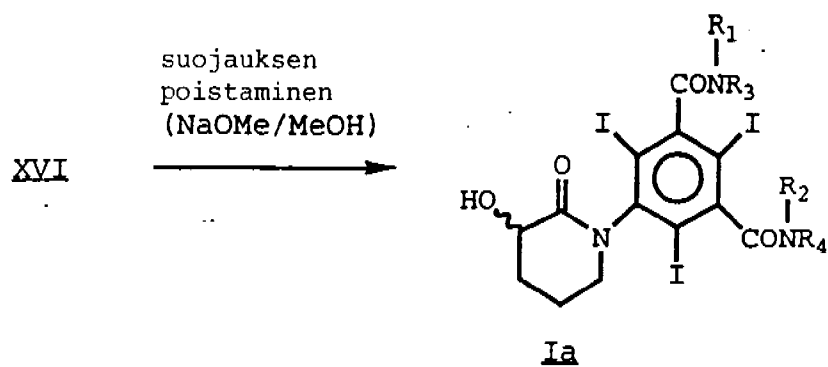




Kaavio C



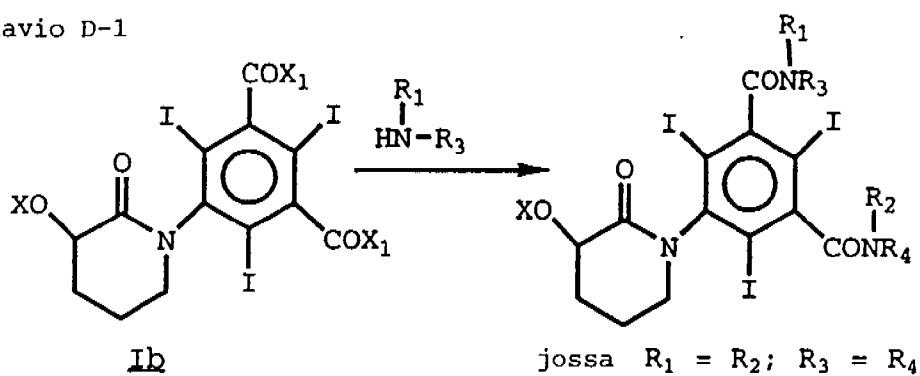
5



10

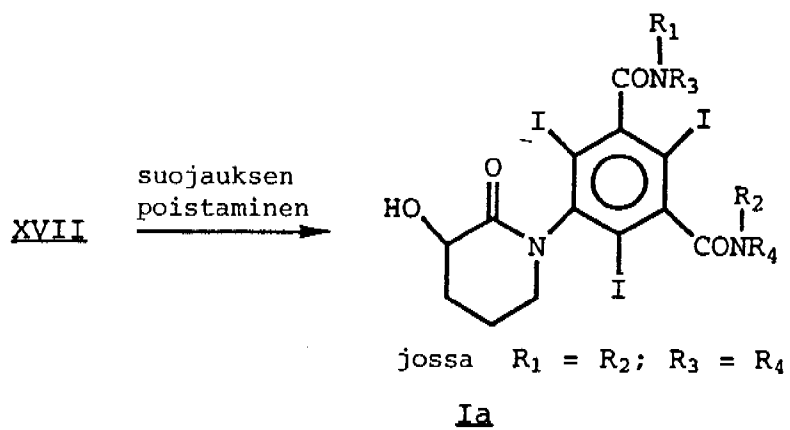
Kaavio D-1

15

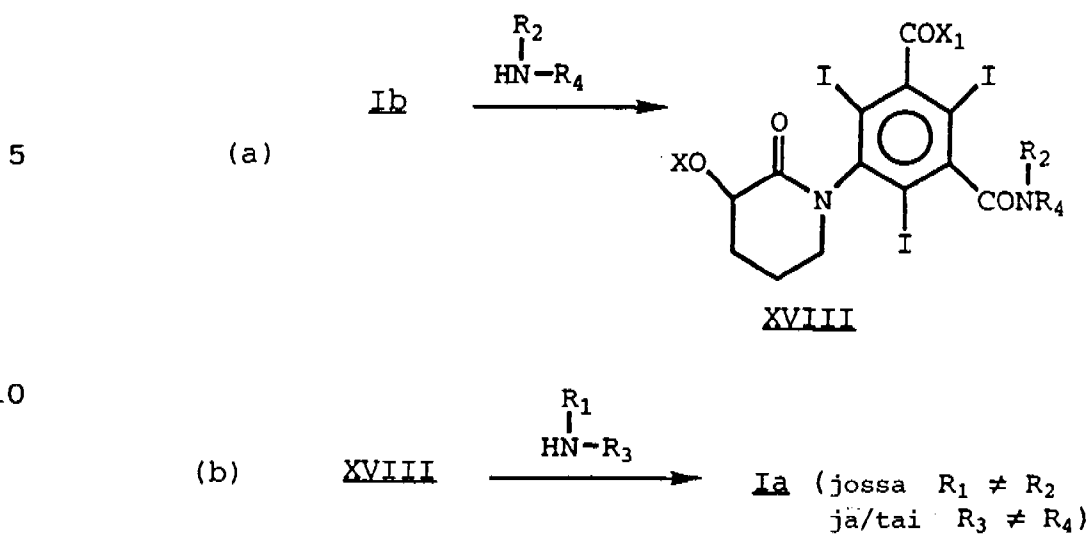


20

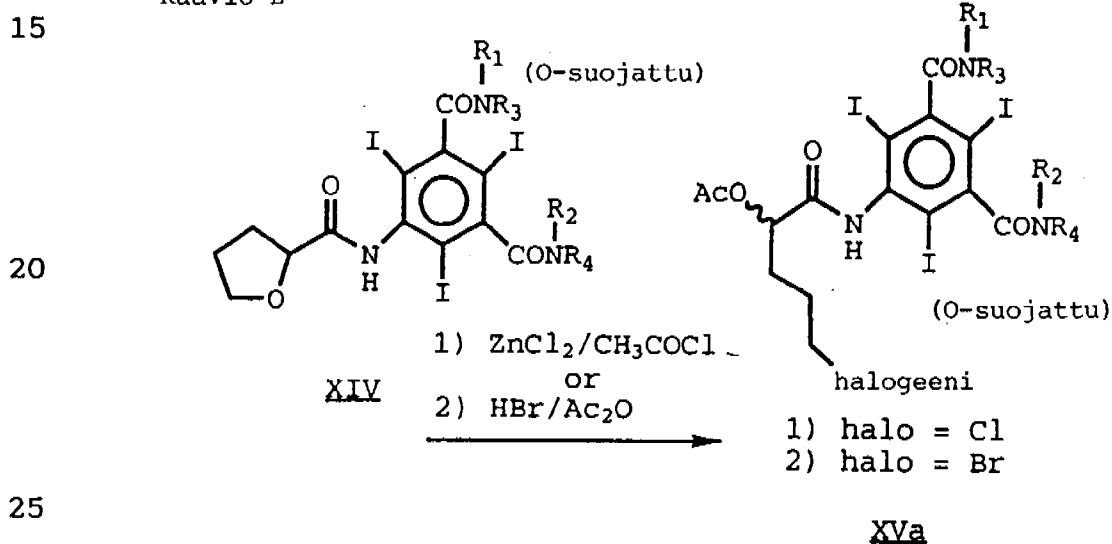
25



Kaavio D-2



Kaavio E



Kaavion A yhdisteessä IV L on poistuva ryhmä, esimerkiksi kloori. Siten 2-tetrahydrofuroylikloridi IV valmistetaan helposti saattamalla reagoimaan 2-tetrahydrofuraanihappo puhtaana tai liuoksena dimetyyliformamidissa oksalyylikloridin kanssa typen alla edullisesti 25 °C:n lämpötilassa. Yhdiste IV saatetaan reagoimaan amiinin V kanssa, jossa X_1 on edullisesti poistuva ryhmä, esimerkiksi kloori, liuottimissa, kuten tetrahydrofuraanissa ja etyyliasetaatissa, furaanikarboksamidin VI valmistamiseksi.

Yhdiste VI käsitellään Lewisin hapolla, kuten BBr_3 :lla CH_2Cl_2 :ssa, sitten se käsitellään O-suojauksen, $(X)_2O$, lähteellä, kuten etikkahappoanhydridillä ja etikkahapolla, samassa liuottimessa bromipentanamidin VII tuottamiseksi, jolla on avattu rengas. Sitten yhdiste VII käsitellään emäksellä, kuten di-isopropyylimiinilla, liuottimessa, esim. N,N-dimetyyliasetamidissa, edullisesti N_2 -paineen alaisena, jotta saadaan piperidinyyliyhdiste Ib, jonka rengas on suljettu. Yhdisteiden Ib muuttaminen yhdisteiksi Ia on kuvattu myöhemmin kaaviossa D.

Kaaviossa B tetrahydrofurooylirengas avataan ennen mainitun yhdisteen kytkemistä trijodattuun fenyyliiryhmään. Siten 2-tetrahydrofurooylikloridi IV saatetaan reagoimaan yhdisteen HOX_1 kanssa, kuten bentsyylialkoholin kanssa (jolloin X_1 on happea suojaava ryhmä, esimerkiksi bentsyyli), liuottimessa, esimerkiksi pyridiinissä yhdisteen VIII tuottamiseksi. Välituote VIII käsitellään sen jälkeen Lewisin hapolla, esimerkiksi $ZnCl_2$:lla ja $XOCl$:lla (edullisesti kun X on happea suojaava ryhmä), esimerkiksi asetyylikloridilla, klooripentanoaatti-välituotteen IX tuottamiseksi. Yhdisteen IX pelkistävä suojauksen poistaminen tavanomaisin menetelmin, esimerkiksi käsittelmällä se H_2 :lla Pd/C-katalyytin läsnä ollessa, tuottaa yhdisteen X, joka aktivoidaan tarkoituksenmukaisesti esimerkiksi oksalylikloridilla klooripentanooylikloridin XI tuottamiseksi. Yhdisteen XI reaktio edullisesti O-suojatun yhdisteen XII kanssa, so. kun hydroksiryhmät radikaaleissa R_{1-4} ovat edullisesti esimerkiksi asetyylioksi, tuottaa bentseenidikarboksamidin XIII. Yhdisteen XIII käsittely emäksellä, esimerkiksi kaliumkarbonaatilla, liuottimessa, esimerkiksi N,N-dimetyyliasetamidissa, tuottaa pyrrolidin-2-oniyhdisteen Ia'. Yhdisteen Ia' tavanomainen suojauksen poistaminen esimerkiksi NaOMe-käsittelyn avulla liuottimessa, esimerkiksi metanolissa, tuottaa kaavan Ia mukaiset yhdisteet.

Kaavio C on samanlainen kuin kaavion A lähestymistapa, so. tetrahydrofuroyylia sisältävä yhdiste kytketään trijodattuun fenyyliyttimeen ennen renkaan avaamista. Kuitenkin toisin kuin kaaviossa A, kaaviossa C käytetään lähtöyhdistettä XII (joka on edullisesti O-suojattu) bis-hap-

5 pokloridin V sijasta, so. kun sivuketjut $\overset{R_1}{\underset{|}{-HNR_3}}$ ja $\overset{R_2}{\underset{|}{-HNR_4}}$ ovat jo läsnä. Lisäksi Lewisin hapon $[(CH_3)_2BBr]$ välittämän renkaan avautumisen jälkeen 1,4-bromihydriinin XV ren-
 10 gas suljetaan suoraan hydroksiladiaamiksi XVI ilman aikaisempaa hydroksyyliiryhmän suojausta K_2CO_3 :n läsnä ollessa dimetyylasetamidissa.

Kaavioissa D-1 ja D-2 muutetaan kaavion A Ib-tuotteet kaavan Ia mukaisiksi tuotteiksi. Kun halutaan, että
 15 kaavan Ia mukainen tuote on symmetrinen amidi (nimittäin kun $R_1 = R_2$ ja $R_3 = R_4$), tuotteet Ib, joissa esimerkiksi X_1 on kloori, saatetaan reagoimaan 2,3 ekvivalentin kanssa

20 osuutta, jolla on kaava $\overset{R_1}{\underset{|}{-HNR_3}}$ liuottimissa, esimerkiksi asetonitriilissä ja vedessä, orgaanisen emäksen, esim. trietyyliamiinin, läsnä ollessa, kuten kaaviossa D-1 on esitetty. Kun X on muu kuin vety, kaavan XVII mukaisissa tuotteissa suojaus poistetaan esimerkiksi natriumhydroksidin avulla kaavan Ia mukaisten symmetristen amidien tuottamiseksi.
 25

Kaaviossa D-2 tuotetaan epäsymmetrisiä amideja, joilla on kaava Ia (so. kun R_1 ei ole R_2 ja/tai R_3 ei ole R_4), saattamalla ensin tuote Ib reagoimaan 1,1 ekvivalentin

30 kanssa tuotetta, jolla on kaava $\overset{R_2}{\underset{|}{HNR_4}}$, olosuhteissa, jotka on kuvattu kaaviossa D-1. Välituote XVIII saatetaan sen

jälkeen reagoimaan tuotteen $\overset{R_1}{\underset{|}{HNR_3}}$ ylimäärän kanssa samantyyppisissä olosuhteissa epäsymmetristen amidien tuottamiseksi.

si. Taas kuten edellä, jos X on muu kuin H, siitä voidaan poistaa suojaus tunnetuin teknisin menetelmin.

Kaavan Ia mukaisten epäsymmetristen amidien saamiseksi, jolloin yhden amidin toivotaan olevan primaarinen

5

amidi ($\overset{\text{R}_1}{\text{N}}\text{R}_3$, jossa $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$) ja toisen toivotaan olevan

10

sekundaarinen tai tertiaarinen amidi ($\overset{\text{R}_2}{\text{N}}\text{R}_4$, jossa ainakin toinen radikaaleista R_2, R_4 on muu kuin H), vaihe (a) toteutetaan edullisesti ensin ja sen jälkeen näin muodostunut välituote XVIII saatetaan reagoimaan ammoniakin kanssa

($\overset{\text{R}_1}{\text{N}}\text{R}_3$, jossa $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$) vastaavien kaavan Ia mukaisten tuotteiden saamiseksi.

15

Kaaviossa E tuotetaan muunnelma kaavioon C käyttämällä mahdollista X-O-halogeenyhdistettä (so. halidin ja O-suojauksen lähdettä) tai $(\text{X})_2\text{O}$ -yhdistettä (joka on myös kuvattu kaaviossa A) Lewisin hapon ohella käsiteltäessä yhdistettä XIV. Vastaavat yhdisteet, joita on käytetty Lewisin happojen kanssa kaaviossa E, ovat asetyylikloridi ja etikkahapon anhydridi. Nämä tuottavat suoraan kaavan XVa mukaiset, asetyylioksilla substituoidut yhdisteet yhdessä vaiheessa.

20

25

Edellä esitetyissä reaktioissa yhdisteiden IV valmistuksessa käytetyt tetrahydrofuraanihappo ja oksalyyli-kloridi ovat kaupallisesti saatavissa. Lähtöaineet V ja XII ovat tunnettuja ja ne on kuvattu esimerkiksi julkaisussa EP 431 838. Edellä esitetyissä reaktioissa yhdisteet VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIII, XV ja XVI ovat uusia ja osatätä keksintöä.

30

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen tämän keksinnön edullisia suoritusmuotoja.

Esimerkki 1

N-[[1,3,4-trihydroksi-2-butyli]-5-[3-hydroksi-2-okso-1-piperidinyli]-2,4,6-trijodi-1,3-bentseeni-dikarboksamidi

5 A. 2-tetrahydrofuroylikloridi

2-tetrahydrofuraanihappo (413,5 ml, 500,0 g) lisät-
tiin dimetyyliformamidiin (1,5 ml) ja saatu seos jäähdy-
tettiin 15 °C:n lämpötilaan N₂:n alla. Reaktioastiaa huu-
dottiin tyvellä 15 minuutin ajan, minkä jälkeen seokseen
10 lisättiin oksalylikloridia (469,5 ml, 683,1 g) tipoittain
lämpötilan pitämiseksi alle 25 °C:ssa. Tämä vaati 3,75 - 5
tuntia. Raakaa tuotetta tislattiin 65 °C:n lämpötilassa
267 Pa:n tyhjössä. Reaktioseosta tislattiin 40 minuutin
ajan. Eristettiin tuotteen A keskimääräinen saanto, joka
15 oli 548,3 g.

B.N-[3,5-bis(kloorikarbonyyli)-2,4,6-trijodifenyyli]tetrahydro-2-furaanikarboksamidi

N-[3,5-bis(kloorikarbonyyli)-2,4,6-trijodifenyyli]-
amiini (230,3 g, 386,6 mmol) (valmistettu kuten julkaisus-
20 sa EP 431 838 on kuvattu) pantiin pulloon, jossa oli typ-
pivaippa. Pulloon lisättiin tetrahydrofuraania (276 ml,
KF < 0,03 %) ja seosta sekoitettiin 20 - 25 °C:n lämpöti-
lassa amiinin liuottamiseksi. Otsikon A yhdiste (104,0 g,
773,2 mmol) lisättiin yhtenä annoksena pulloon. Liuosta
25 kuumennettiin palautusjäähdyttäen (65 - 70 °C) typen alla
noin 6 tunnin ajan, kunnes reaktio oli täydellinen. Lisät-
tiin heptäani (552 ml) yhtenä annoksena ja seosta kuumen-
nettiin palautusjäähdyttäen (noin 75 - 80 °C) 30 minuutin
ajan. Sitten suspensio jäähdytettiin 0 - 10 °C:seen yhden
30 tunnin kuluessa ja sitä pidettiin 0 - 10 °C:ssa toisen
tunnin ajan. Tuote eristettiin imusuodattamalla ja pestiin
3 x 350 ml:n annoksilla kylmää (0 - 10 °C) etyyliasetaat-
tia. Kakun kuivaaminen 45 - 50 °C:n lämpötilassa 10 tunnin
ajan tyhjössä (6,7 kPa) tuotti 242,3 g tuotetta.

Suspendoitiin 80 g:n annos tätä ainetta tetrahydrofuraaniin (640 ml), saatua suspensiota kuumennettiin liukenemisen saavuttamiseksi ja sitten se suodatettiin. Lisättiin heptaani (1 280 ml), suspensiota kuumennettiin palautusjäähdyttäen (75 - 78 °C) 30 minuutin ajan ja sitten se jäähdytettiin 0 - 10 °C:n lämpötilaan 90 minuutin kuluessa. Lietettä pidettiin 0 - 10 °C:n lämpötilassa vielä tunnin ajan, minkä jälkeen kiteinen tuote eristettiin imusuodattamalla ja pestiin 3 x 100 ml:n annoksilla kylmää (0 - 10 °C) etyyliasettaattia. Kakun kuivaaminen 45 - 50 °C:n lämpötilassa 10 tunnin ajan tyhjöissä (6,7 kPa) tuotti 71,5 g korkealaatuista otsikon B tuotetta (HPLC HI 100).

C. 2-(asetyylioksi)-N-[3,5-bis(kloorikarbonyyli)-2,4,6-trijodifenyyl]-5-bromipentanamidi

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 100 g (0,144 mol) otsikon B yhdistettä 1 litrassa kuivaa metyleenikloridia, lisättiin 6,80 ml (18,03 g, 0,072 mol) booritribromidia (99,9 %) huoneenlämpötilassa. Tulokseksi saatua lietettä sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Kun tuotetta oli sekoitettu huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan, reaktio oli tapahtunut vain 92-%:isesti, joten reaktioseokseen lisättiin vielä 0,5 ml booritribromidia. Sekoitettiin vielä yhden tunnin ajan, mistä oli tuloksena tuotteen täydellinen muuttuminen bromiboronaatiksi, jonka rengas oli avattu. Sitten lisättiin 8,5 ml (0,15 mol) etikkahappoa ja sen jälkeen 27 ml (0,288 mol) etikkahappoanhydridiä ja tulokseksi saatua seosta sekoitettiin palautusjäähdyttäen (40 - 41 °C). Reaktioseos tuli homogeeniseksi, kun sitä oli sekoitettu palautusjäähdyttäen 2 tunnin ajan. Sitten 4 tunnin kuluttua 500 ml metyleenikloridia poistettiin tislamalla, lisättiin 500 ml heptaania ja reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan. Tulokseksi saatu valkoinen sakka kerättiin talteen suodattamalla ja pestiin 500 ml:lla liuosta, jossa oli metyleenikloridia ja heptaania

suhteessa 50 : 50 ja joka oli jäädytetty 5 °C:n lämpötilaan. Tulokseksi saatua valkoista kiinteää ainetta kuivatettiin tyhjässä 45 °C:n lämpötilassa 24 tunnin ajan, jolloin saatiin 98,5 g otsikon C yhdistettä valkoisena kiinteänä aineena; sulamispiste 194 - 195 °C.

Yhdisteen $C_{15}H_{11}NBrCl_2I_3O_5$ analyysi:

Laskettu: C 22,06, H 1,36, N 1,71, halogeeni yhteensä 65,07;

Havaittu: C 22,17, H 1,53, N 2,04, halogeeni yhteensä 65,71.

D.2,4,6-trijodi-5-[3-(asetyylioksi)-2-okso-1-piperidinyyli]-1,3-bentseenidikarboksyylihapon bis-kloridi

Otsikon C yhdiste (48,96 g, 60 mM) liuotettiin 100 ml:aan N,N-dimetyyliasetamia ja liuosta sekoitettiin typen positiivisen paineen alaisena 15 °C:n lämpötilassa. Tähän sekoitettuun liuokseen lisättiin di-isopropyylimiamiinia 7,29 g (72 mM, 10,09 ml) yhdessä erässä käyttäen ruiskua typen alla. Seosta sekoitettiin 30 - 35 minuutin ajan, minkä jälkeen kellertävä kiinteä aine alkoi erottua ja liuos tuli sakeammaksi. Kolmen tunnin kuluttua reaktioseoksen reaktio pysäytettiin kaatamalla seos kylmään veteen (5 - 7 °C, 1,5 l), joka sisälsi 12 ml 1 N suolahappoa. Reaktiopullon huuhtomiseksi käytettiin 10 - 15 ml tuoretta dimetyyliasetamia. Saostuneet kiinteät aineet suodatettiin imun avulla, märkä kakku suspendoitiin 1,5 litraan deionisoitua vettä, suspensiota sekoitettiin 2 - 3 minuuttia ja suodatettiin. Imukuivatut kiinteät aineet painoivat 91,9 g. Ainetta kuivatettiin tyhjässä 40 - 45 °C:n lämpötilassa yön yli, jolloin saatiin 42,4 g raakaa otsikon D tuotetta melkein värittömänä kiteisenä aineena.

Tämä menetelmä toistettiin, jolloin saatiin vielä 43,0 g tuotetta.

Yhdistettiin 81,29 g kuivatua ainetta, joka oli peräisin kahdesta kokeesta, ja liuotettiin 120 ml:aan dimetyyliasetamia ja suodatettiin imun avulla. Kirkas

liuos siirrettiin kolmekaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon ja suodatuspullon huuhtomiseen käytettiin vielä 20 ml dimetyyliasetamia. Liuosta sekoitettiin ja se käsiteltiin tetrahydrofuraanilla (140 ml) ja sen jälkeen vedellä (125 ml) samepisteeseen saakka. Veden lisääminen nosti lämpötilan 22 °C:sta 26 °C:seen. Lämpötila laskettiin 20 °C:seen ja sitä pidettiin 20 °C:ssa 1 tunnin ja 15 minuutin ajan. Sen jälkeen lämpötila laskettiin 10 °C:seen ja sitä pidettiin 1 tunnin ja 30 minuutin ajan. Kiteinen kiinteä aine suodatettiin ja pestiin 200 ml:lla 30-%:ista THF:a/vettä (tilavuus/tilavuus), jolloin saatiin 68,57 g hiekanvalkoista kiteistä jauhetta. Tämä aine kuivattiin tyhjässä 40 - 45 °C:n lämpötilassa, jolloin saatiin 67,18 g otsikon D tuotetta.

15 E.(5-S-trans)-3-[3-(asetyylioksi)-2-okso-1-piperidinyyli]-5-[[6-hydroksi-2,2-dimetyyli-1,3-dioksepan-5-yyli)amino]karbonyyli]-2,4,6-trijodibentsoylikloridi

Liukseen, jossa oli otsikon D yhdistettä (6,6 g, 9 mmol) vedettömässä dimetyyliasetamidissa (40 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,9 g, 9 mmol) ja 4-amino-5-hydroksi-2,2-dimetyyli-1,3-dioksepaania (1,6 g, 9,9 mmol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Dimetyyliasetamidi poistettiin tyhjässä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (150 ml), pestiin vedellä (100 ml), kuivattiin ja liuottimen poistaminen tuotti raa'an monoamidin. Raaka aine puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen piihappogeeliä (300 g) ja eluenttina heksaania/etyyliasetaattia, jolloin saatiin puhdas otsikon E monoamidimonohappokloridi (5,3 g) värittömänä lasimaisena kiinteänä aineena.

Yhdisteen $C_{22}H_{24}N_2O_8I_3Cl$ analyysi:

Laskettu: C 30,70, H 2,81, N 3,26, Cl 4,12, I 44,24

Havaittu: C 30,89, H 2,73, N 3,26, Cl 4,08, I

43,86.

F. N-[[1,3,4-trihydroksi-2-butylyli]-5-[3-hydroksi-2-okso-1-piperidinyyli]-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

Liuos, jossa oli otsikon E yhdiste (4,4 g, 5,1 mmol) vedettömässä dimetyyliasetamidissa (20 ml), jäädytettiin ja käsiteltiin teräsastiassa vedettömällä ammoniakilla (4 ml) -78 °C:n lämpötilassa. Reaktioseoksen lämpötilan annettiin nousta hitaasti huoneenlämpötilaan ja seosta sekoitettiin 18 tunnin ajan. Ammoniakin annettiin haihtua ja tulokseksi saatua tuotetta käsiteltiin eristämättä 5 M natriumhydroksidiliuoksella (2,0 ml) 2 tunnin ajan. Tämän 2 tunnin jakson lopussa reaktioseoksen pH säädettiin arvoon 0,5 väkevän suolahapon avulla ja seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan. Liuottimet poistettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin veteen (400 ml), pH säädettiin arvoon 7 ja liuos pantiin CHP-20P-pylvääseen (500 ml). Pylvästä eluoitiin aluksi vedellä kaikkien suolojen poistamiseksi ja sitten vedellä, joka sisälsi lisääntyviä määriä etanolia. Tuote eluoitiin 7 - 8-%:isella etanolilla. Puhdasta tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja liuottimen poistaminen tuotti puhtaan otsikon tuotteen värittömänä lasimaisena kiinteänä aineena (3,42 g, saanto 88 %).

Yhdisteen $C_{22}H_{24}N_2O_8I_3Cl$ analyysi:

Laskettu: C 26,90, H 2,66, N 5,54, I 50,15

Havaittu: C 26,96, H 2,81, N 5,38, I 50,54.

Esimerkki 2

N,N'-bis(2,3-dihydroksipropylyli)-5-(3-hydroksi-2-okso-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

A. N,N'-bis(2,3-dihydroksipropylyli)-5-(3-asetyylioksi-2-okso-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

Lisättiin 50 g:aan esimerkin 1 otsikon D yhdistettä 544 ml asetonitriiliä ja 21,8 ml trietyyliamiinia. Koko

reaktion ajan seosta sekoitettiin hyvin. (\pm)3-amino-1,2-propaanidioli (APD), 14,24 g, liuotettuna 68 ml:aan deionisoitua vettä, lisättiin sitten 10 minuutin kuluessa. Pullo, johon APD-liuos oli tehty, ja lisäyssuppilo huuhdottiin vielä 68 ml:lla deionisoitua vettä. Huuhteluvedet lisättiin myös reaktioseokseen. Havaittiin 7 - 10 °C:n endoterminen reaktio. Kun lisäykset oli saatu päätökseen, reaktioseosta pidettiin 25 - 28 °C:n lämpötilassa. Reaktioseoksesta, joka oli aluksi suspensio, tuli kirkas liuos noin 2 - 3 tunnin kuluttua APD-liuoksen lisäämisen aloittamisesta. Reaktion etenemistä seurattiin suoraan HPLC-määrityksen avulla. Reaktion edetessä bis-kytketyn tuotteen maksimi saavutettiin noin 10 tunnissa. Tämän ajan päättyessä reaktiopullo varustettiin tyhjätilausta varten ja liuotin poistettiin alennetussa paineessa (suunnilleen 102 kPa), jolloin saatiin 160 ml:n lopullinen tilavuus vaaleankeltaista liuosta (pH-arvo = 8,65). Tätä liuosta käytettiin seuraavassa vaiheessa tuotteen puhdistamiseksi käyttäen ioninvaihtohartseja.

Näin valmistetun reaktioseoksen annettiin tippua hartsitäytteelle ja eluointinopeus oli 25 - 30 ml/min. Sen jälkeen kun liuos oli kulkenut hartsin läpi, erotussuppiloon pantiin dionisoitua vettä ja jatkettiin eluointia. Kerättiin talteen 17 fraktiota, joiden jokaisen tilavuus oli 250 ml. Kun kaikki fraktiot oli analysoitu HPLC:n avulla, fraktiot 1 - 8 yhdistettiin, jolloin kokonaistilavuudeksi saatiin 1 750 ml (pH-arvo = 4,4). Tätä liuosta, joka sisälsi otsikon A tuotteen, käytettiin hydrolyysivaiheessa.

B. N,N'-bis(2,3-dihydroksipropyli)-5-(3-hydroksi-2-okso-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

Liuokseen, joka sisälsi edellisessä vaiheessa saadun otsikon A yhdisteen (1 750 ml), lisättiin 86 ml IRA 900C (OH) -hartsia (1,7 ekv.) ja suspensiota sekoitettiin

50 - 55 °C:n lämpötilassa. Hydrolyysin etenemistä seurattiin käyttäen suoraan HPLC-määrittystä. Noin 5 tunnin kulu-
luttua lisättiin vielä 29 ml hartsia ja reaktiota jatkettiin vielä 2 tunnin ajan. Tämän ajan lopussa liuos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin keskikokoisen huokoisuuden omaavan lasisinterisuppilon läpi. Tyhjö kytkettiin pois, minkä jälkeen noin 200 ml deionisoitua vettä juoksutettiin hartsin läpi painovoiman avulla. Alkuperäinen suodos ja pesuvesi yhdistettiin, jolloin kokonaistilavuudeksi saatiin 2 160 ml.

Kuumennettiin 2-butanoli (230 ml) 38 - 40 °C:n lämpötilaan ja pidettiin sitä siinä lämpötilassa. Edellä saatu liuos väkevöitiin kuiviin kiertoahduttimella pitäen hauteen lämpötila 45 - 50 °C:ssa, jolloin saatiin 47,5 g kiinteää ainetta. Tästä 43,4 g liuotettiin 76,5 ml:aan metanolia ja suodatettiin. Kirkas suodos siirrettiin lisäyspuppiloon ja lisättiin tipoittain 25 - 30 minuutin aikana 2-butanoliin. Tapahtui tuotteen välitön saostuminen. Lisäyksen jälkeen lietettä sekoitettiin vielä tunnin ajan samassa lämpötilassa ja sitten se jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan 30 minuutin ajaksi. Tulokseksi saatu kiinteä aine suodatettiin sitten ja sitä kuivattiin tyhjöuunissa 46 °C:n lämpötilassa 16 tunnin ajan, jolloin saatiin 38,3 g raakaa kiinteää ainetta.

Kolmekaulaiseen pulloon, jonka tilavuus oli 1 litra ja joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella ja lisäyssuppilolla, pantiin 375 ml asetonia. Edellä saatu kiinteä aine (37,5 g), joka oli liuotettu 75 ml:aan metanolia, siirrettiin lisäyssuppiloon ja lisättiin tipoittain 375 ml:aan asetonia, jota oli pidetty 40 °C:n lämpötilassa 20 minuutin ajan. Tapahtui tuotteen välitön saostuminen. Lisäämisen jälkeen liete jäähdytettiin 0 °C:n lämpötilaan 30 minuutin kuluessa ja sitä pidettiin samassa lämpötilassa vielä 30 minuutin ajan. Saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin 25 ml:lla asetonia ja sitä kuivattiin tyhjö-

uunissa 45 °C:n lämpötilassa 16 tunnin ajan, jolloin saatiin 32,7 g valkoista kiinteää ainetta. Eristetty aine (21 g) liuotettiin 100 ml:aan deionisoitua vettä ja saatu liuos väkevöitiin kuiviin alennetussa paineessa (2,7 kPa) pitäen hauteen lämpötila noin 45 °C:ssa. Aineen lopullinen kuivaus saavutettiin tyhjöuunissa 60 °C:n lämpötilassa 16 tunnin kuluessa, jolloin saatiin 18 g otsikon B tuotetta lasimaisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 3

10 (Esimerkin 2 yhdisteen vaihtoehtoinen synteesi)
 N,N'-bis(2,3-dihydroksipropyyli)-5-(3-hydroksi-2-oni-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

A. Tetrahydrofuroylikloridi

15 Oksalyylikloridi (63,5 g, 500 mmol) lisättiin ti-
 poittain tetrahydrofuraanihappoon (23,2 g, 200 mmol) 0 °C:n lämpötilassa. Sitten liuosta sekoitettiin yön yli huoneenlämpötilassa. Ylimääräisen oksalyylikloridin pois-
 taminen (60°, 2,7 kPa) ja sen jälkeen jäännöksen tislau-
 20 tuottivat halutun tetrahydrofuroylikloridin värittömänä
 nesteenä (23,8 g); kiehumispiste 88 - 92° 2,7 kPa:n paineessa).

B. Bentsyyli-tetrahydrofuroaatti

25 Tetrahydrofuroylikloridi (15,0 g, 112 mmol) lisät-
 tiin tiptoittain kylmään liuokseen, jossa oli bentsyyli-
 alkoholia (10,9 g, 101 mmol) ja pyridiiniä (20,0 g, 253
 mmol) Et₂O:ssa (200 ml). Liuosta sekoitettiin 0 °C:n läm-
 pötilassa 40 minuutin ajan, sitten se suodatettiin pyri-
 diinihydrokloridi-sivutuotteen poistamiseksi. Suodos pes-
 30 tiin 0,1 M HCl:lla (50 ml), kyllästetyllä vesipitoisella
 NaHCO₃:lla (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml)
 ja sitten se kuivattiin MgSO₄:lla. Suodattaminen ja liuot-
 timen haihduttaminen tuottivat keltaisen öljyn, joka tis-
 lattiin. Bentsyyli-tetrahydrofuroaatti saatiin värittömänä

öljynä (21,1 g); kiehumispiste 118 - 120° 67 Pa:n painees-
sa.

Yhdisteen $C_{12}H_{14}O_3$ (206,2) mikroanalyysi:

Laskettu: C 69,89, H 6,84, O 23,27;

5 Havaittu: C 69,62, H 6,89.

C. Bentsyyli-2-asetyylioksi-5-klooripentanoaatti

Suspensioon, jossa oli juuri sulatettua $ZnCl_2$:a
(35 mg, 0,25 mmol) asetyylikloridissa (31 ml, 436 mmol),
10 lisättiin tipoittain bentsyyli-tetrahydrofuroaattia (15 g,
72 mmol). Seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä 17 tun-
nin ajan, johon mennessä se muuttui mustaksi. Ylimääräinen
 CH_3COCl haihdutettiin ja jäännös liuotettiin Et_2O :iin (200
ml). Tämä liuos pestiin kahdesti kyllästetyllä vesipitoi-
sella $NaHCO_3$:lla (50 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin
15 $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin. Musta jäännös
kromatografoitiin käyttäen piihappogeeliä ja eluoiden
 $EtOAc$:lla/heptaanilla suhteessa 20 : 80. Halutun esterin
sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin
saatiin keltainen öljy. Tämä öljy tislattiin, jolloin saa-
20 tiin otsikon C yhdiste vaaleankeltaisena öljynä, joka ki-
teytyi oltuaan useita päiviä jääkaapissa (17,6 g); kiehu-
mispiste 144 - 152 °C 13 Pa:n paineessa, sulamispiste 40 -
41 °C.

Yhdisteen $C_{14}H_{17}O_4Cl$ (284,7) mikroanalyysi:

25 Laskettu: C 59,06, H 6,02, Cl 12,45, O 22,48.

Havaittu: C 59,22, H 6,04, Cl 12,63.

D. 2-asetyylioksi-5-klooripentaanihappo

Suspendoitiin 5-%:inen palladium-hiilellä-kata-
lyytti (0,96 g) liuokseen, jossa oli otsikon C yhdiste
30 (15,3 g, 53,7 mmol) etyyliasetaatissa (170 ml) ja $HOAc$:ssa
(9,0 ml). Liuosta ravistettiin vetyilmakehässä (69 kPa)
yhden tunnin ajan, sitten se suodatettiin seliittitäytteen
läpi. Liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt öljy tisl-
lattiin, jolloin saatiin otsikon D yhdiste värittömänä öl-
35 jynä (9,1 g); kiehumispiste 135 - 136 °C 4 Pa:n paineessa.

Yhdisteen $C_7H_{11}O_4Cl$ (194,6) mikroanalyysi:

Laskettu: C 43,20, H 5,70, Cl 18,22, O 32,88

Havaittu: C 42,95, H 5,80, Cl 17,84.

E. 2-asetyylioksi-5-klooripentanoyylikloridi

5 Oksallyylikloridi (13,1 g, 103 mmol) lisättiin otsikon D yhdisteeseen (7,99 g, 41,1 mmol) ja seosta sekoitettiin yön yli 25 °C:n lämpötilassa. Tislaus tuotti reagoimattoman oksallyylikloridin, jota seurasi otsikon E yhdiste (8,51 g), kiehumispiste 76 - 78° 67 Pa:n paineessa.

10 **F. N,N-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-5-[(2-asetyylioksi-5-kloori-1-okso-pentyyli)amino]-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi**

Otsikon E yhdiste (2,77 g, 13,0 mmol) lisättiin ti-poittain kylmään liuokseen, jossa oli N,N'-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-5-amino-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi (valmistettu kuten on kuvattu julkaisussa EP 431 838) (8,73 g, 10,0 mmol) kuivassa DMA:ssa (400 ml). Liuosta sekoitettiin yön yli 25 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta huuhdottiin N_2 :lla 30 minuutin ajan HCl:n poistamiseksi mahdollisimman suuressa määrin, sitten se liuotettiin EtOAc:iin (200 ml) ja pestiin H_2O :lla (100 ml), kylmällä kyllästetyllä vesipitoisella $NaHCO_3$:lla (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuoksella (50 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin $MgSO_4$:lla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen vaahtomainen kiinteä aine. Tämä kiinteä aine kromatografoitiin käyttäen piihappogeeliä ja eluoitiin EtOAc:lla-heptaanilla suhteessa 70 : 30. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon F yhdiste valkoisena vaahtomaisena kiinteänä aineena (8,31 g). TLC: Rf 0,48 piihappogeelillä, EtOAc, UV.

G. N,N-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-5-(3-asetyylioksi-2-okso-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

35 Jauhettu K_2CO_3 (3,32 g, 24 mmol) lisättiin otsikon F yhdisteen (6,00 g, 57,1 mmol) liuokseen DMA:ssa (29 ml)

ja saatua seosta sekoitettiin 25 °C:n lämpötilassa yön yli. Reaktioseos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäljelle jäänyt keltainen öljy liuotettiin etyyliasetaattiin (100 ml) ja pestiin H₂O:lla (50 ml) ja kyllästetyllä suolaliuksella (50 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin MgSO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen vaahtomainen kiinteä aine. Tämä kiinteä aine kromatografoitiin käyttäen piihappogeeliä ja eluointiin etyyliasetaatii-heptaanilla suhteessa 80 : 20. Puhdasta tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin otsikon G yhdiste valkoisena, vaahtomaisena, kiinteänä aineena (4,56 g). Tämä tuote havaittiin kaikissa suhteissa identtiseksi penta-asetatin kanssa, joka on kuvattu aikaisemmin julkaisuissa EP 431 838 ja RA43c.

15 H. N,N'-bis(2,3-dihydroksipropyli)-5-(3-hydroksi-2-oni-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

20 Liuokseen, jossa oli otsikon G yhdiste (25 mg, 0,026 mmol) vedettömässä metanolissa (3 ml), lisättiin liuos, jossa oli natriummetoksidia metanolissa (0,2 ml/0,5 M liuos) ja seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan. Liuos neutraloitiin lisäämällä AG 50 W-X8 (H⁺) -hartsia, joka suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin, jolloin saatiin 17 mg otsikon tuotetta. Tämä tuote oli kaikissa suhteissa identtinen esimerkin 2 otsikon B tuotteen kanssa.

Esimerkki 4

5-[3-(asetyylioksi)-2-okso-1-piperidinyyli]-N,N-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi

30 A. N,N'-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-2,4,6-trijodi-5-[[tetrahydro-2-furanyyli]karbonyyli]amino]-1,3-bentseenidikarboksamidi

35 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli N,N'-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-5-amino-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi (8,73 g, 10 mmol) (valmistettu kuten on

kuvattu julkaisussa EP 431 838) N,N-dimetyyliasetamidissa (30 ml), lisättiin tipoitain tetrahydro-2-furaanikarbo-
 nyylikloridia (1,8 g, 13 mmol) (valmistettu kuten esimer-
 kin 3 osassa A) 0 - 5 °C:n lämpötilassa. Lisäämisen jäl-
 5 keen seosta sekoitettiin 0 - 5 °C:n lämpötilassa 0,5 tun-
 nin ajan, sitten huoneenlämpötilassa 20 tunnin ajan. Typ-
 pikaasulla huuhdottiin liuosta 0,25 tunnin ajan ja N,N-
 dimetyyliasetamidi poistettiin tyhjössä 40 °C:n lämpöti-
 10 lassa. Jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin (200 ml) ja
 liuos pestiin peräkkäin kylmällä vesipitoisella natriumbi-
 karbonaatilla (2 x 50 ml), vedellä (2 x 50 ml) ja kylläs-
 tetyllä natriumkloridilla (2 x 50 ml). Tuote kuivattiin
 natriumsulfaattilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tyh-
 jössä, jolloin saatiin otsikon B furanilidi kellertävänä
 15 vaahtomaisena aineena (9,27 g, raakana). Raaka tuote
 (7,2 g) puhdistettiin pylväskromatografian avulla käyttäen
 pihappogeeliä (liikkuva faasi: heksaani/etyyliasetatti),
 jolloin saatiin N,N'-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-
 2,4,6-trijodi-5-[[tetrahydro-2-furanyyli]karbonyyli]ami-
 20 no]-1,3-bentseenidikarboksamidi (6,19 g); sulamispiste
 101 - 104°.

Yhdisteen $C_{27}H_{32}I_3N_3O_{12}$ (971,28) alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 33,39, H 3,32, I 39,20, N 4,33, O 19,77

Havaittu: C 33,39, H 3,27, I 38,78, N 4,26.

25 **B.5-[3-(asetyylioksi)-2-okso-1-piperidinyyli]-N,N-
 bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-2,4,6-trijodi-1,3-bent-
 seenidikarboksamidi**

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli otsikon A furani-
 lidi (194 mg, 0,2 mmol) kuivassa etyyliasetaatissa (5 ml),
 30 lisättiin HBr-Ac₂O-reagenssi (3 ml, valmistettu kuljetta-
 malla HBr-kaasua etikkahappoanhydridin läpi 0 - 5 °C:n
 lämpötilassa 2 tunnin ajan) 0 - 5 °C:n lämpötilassa. Seos-
 ta sekoitettiin 5 °C:n lämpötilassa 2 tunnin ajan ja sit-
 ten huoneenlämpötilassa 75 tunnin ajan. Reaktioseosta
 35 huuhdottiin typpikaasulla 15 minuutin ajan ja liuotin

haihdutettiin tyhjössä 40 °C:n lämpötilassa. Jäännös liuo-
 tettiin etyyliasetaatiin (50 ml) ja liuos pestiin pe-
 räkkäin vedellä, kylmällä vesipitoisella kyllästetyllä
 NaHCO₃:lla, vedellä ja kyllästetyllä suolaliuoksella. Tuote
 5 kuivattiin Na₂SO₄:lla, minkä jälkeen liuotin poistettiin
 tyhjössä, jolloin saatiin alfa-asetyylioksi-omega-bromi-
 pentanoyylilanilidi ruskehtavana puolikiinteänä aineena
 (220 mg). Tämä aine saatettiin välittömästi molekyylin
 sisäiseen renkaanmuodostukseen sekoittamalla sitä jauhetun
 10 kaliumkarbonaatin (0,3 g) kanssa N,N-dimetyyliasetamidissa
 (5 ml) yön yli. Seos suodatettiin ja kiinteä aine pestiin
 etyyliasetaatilla (20 ml). Suodos väkevöitiin tyhjössä,
 jolloin saatiin ruskehtava puolikiinteä aine, joka puhdis-
 tettiin pihappogeelikromatografian avulla käyttäen hek-
 15 saania/etyyliasetaatia, minkä jälkeen saatiin haluttu
 penta-asetaatii (99 mg) valkoisena amorfisena kiinteänä
 aineena. Tämä tuote oli identtinen kaikissa suhteissa esi-
 merkin 3 otsikon G tuotteen kanssa.

Vastaavat piperidinyylituotteet valmistettiin käyt-
 20 täen esimerkkien 1 - 3 metodologiaa.

Esimerkki 5

5-[3-(asetyylioksi)-2-okso-1-piperidinyyli]-N,N-
 bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-2,4,6-trijodi-
 1,3-bentseenidikarboksamidi

25 Sekoitettuun liuokseen, jossa oli esimerkin 4 otsi-
 kon A furanilidi (194 mg, 0,2 mmol) kuivassa etyyliasetaa-
 tissa (5 ml), lisättiin juuri sulatettua ja jauhettua
 ZnCl₂:a (6 mg). Seos pantiin esikuumennettuun öljyhautee-
 seen (80 - 85 °C) ja sitä sekoitettiin 5 minuutin ajan,
 30 jolloin saatiin homogeeninen liuos. Tähän liuokseen lisät-
 tiin asetyylikloridia (0,4 ml) tipoittain ja seosta sekoi-
 tettiin 80 - 85 °C:n lämpötilassa 12 tunnin ajan. Liuotti-
 met poistettiin tyhjössä ja jäännös jaettiin etyyliasetaa-
 tin (50 ml) ja veden (10 ml) kesken. Orgaaninen kerros
 35 pestiin vedellä, kuivattiin Na₂SO₄:lla ja liuotin pois-

tettiin tyhjössä, jolloin saatiin alfa-asetyylioksi-ome-
ga-kloori-pentanoyylianiilidi tummana kumimaisena jäännök-
senä (210 mg). Tämä liuotettiin N,N-dimetyyliasetamidiin
(5 ml), sitten se käsiteltiin jauhetulla kaliumkarbonaa-
5 tilla (0,2 g) ja seosta sekoitettiin yön yli. Kiinteä aine
suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin tyhjössä, jolloin
saatiin ruskehtava kumimainen tuote. Tämän aineen puhdis-
taminen preparatiivisen TLC:n avulla (CHCl₃/MeOH 9 : 1)
tuotti penta-asetaatin valkoisena amorfisena jähmeänä ai-
10 neena (61 mg). Tämä tuote oli identtinen kaikissa suhteis-
sa esimerkin 3 otsikon G tuotteen kanssa.

Vastaava piperidinyyli tuote, josta suojaus oli
poistettu, valmistettiin käyttäen esimerkkien 1 - 3 meto-
dologiaa.

15 **Esimerkki 6**

**N,N'-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-5-(3-hyd-
roksi-2-okso-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-
bentseenidikarboksamidi**

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli N,N'-bis[2,3-bis-
20 (asetyylioksi)propyyli]-2,4,6-trijodi-5-[[tetrahydro-2-
furanyyli)karbonyyli]amino]-1,3-bentseenidikarboksamidi
(0,25 g, 0,26 mmol) (esimerkin 4 otsikon yhdiste) kuivassa
CH₂Cl₂:ssa (5 ml), lisättiin trietyyliamiinia (0,01 ml).
Liuos jäädytettiin 0 - 5 °C:n lämpötilaan ja siihen li-
25 sätettiin tipoittain liuos, jossa oli dimetyylibooribromidia
CH₂Cl₂:ssa (0,12 g, 0,5 ml/2 mM liuos CH₂Cl₂:ssa). Seosta
sekoitettiin 0 - 5 °C:n lämpötilassa 6 - 8 tunnin ajan,
minkä jälkeen se lisättiin voimakkaasti sekoitettuun
liuokseen, jossa oli vesipitoista kyllästettyä natriumbi-
30 karbonaattia (5 ml). Seosta sekoitettiin 5 minuutin ajan,
minkä jälkeen siihen lisättiin etyyliasetaatia (50 ml) ja
vettä (10 ml). Orgaaninen kerros erotettiin, pestiin ve-
dellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väke-
vöitiin tyhjössä, jolloin saatiin omega-bromi-alfa-hydrok-

sipentanoyylianiilidi kellertävänä, untuvaisena kiinteänä aineena (260 mg).

Tämä aine saatettiin välittömästi molekyylin sisäiseen renkaanmuodostukseen sekoittamalla anilidin (260 mg) ja jauhetun kaliumkarbonaatin (250 mg) seosta N,N-dimetyyliasetamidissa (5 ml) 15 minuutin ajan. Seos suodatettiin ja suodatinkakku pestiin etyyliasetaatilla. Yhdistetty suodos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin ruskehtava kiinteä aine (230 mg), joka puhdistettiin pihappogeelikromatografian avulla (heksaani/etyyliasetaatii), jolloin saatiin puhdas N,N'-bis[2,3-bis(asetyylioksi)propyyli]-5-(3-hydroksi-2-okso-1-piperidinyyli)-2,4,6-trijodi-1,3-bentseenidikarboksamidi valkoisena, untuvaisena kiinteänä aineena (134 mg).

Yhdisteen $C_{27}H_{32}I_3N_3O_{12}$ (971,28) + 0,78 H_2O alkuaineanalyysi:

Laskettu: C 32,92, H 3,43, I 28,64, N 4,26, O 20,75

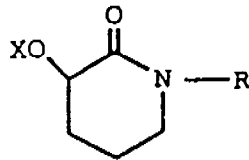
Havaittu: C 33,24, H 3,13, I 38,34, N 3,94, H_2O 1,42.

Vastaava piperidinyyli, josta suojaus oli poistettu, valmistettiin käyttäen esimerkkien 1 - 3 metodologiaa.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava I

5

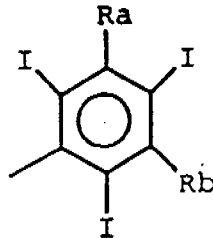


I

jossa X on vety tai happea suojaava ryhmä;

10 R on alkyyli, sykloalkyyli, aryyli, hydroksialkyyli,
li, suojattu hydroksialkyyli tai

15



Ra ja Rb on valittu toisistaan riippumatta vedystä,

20 ryhmistä $-\text{COX}_1$, $-\text{CONR}_3$ ja $-\text{CONR}_4$;

X_1 on $-\text{OX}$ tai poistuva ryhmä;

R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety,
alkyyli, hydroksialkyyli tai suojattu hydroksialkyyli;

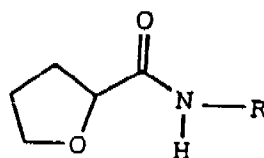
25 R_3 ja R_4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety,
alkyyli, hydroksialkyyli tai suojattu hydroksialkyyli;

termi alkyyli viittaa suoraketjuisiin tai haaroituneisiin
ryhmiin, joilla on 1 - 6 hiiliatomia;

termi hydroksialkyyli viittaa mainittuihin alkyyliryhmiin,
joilla on yksi tai useampi hydroksiosuus; t u n -

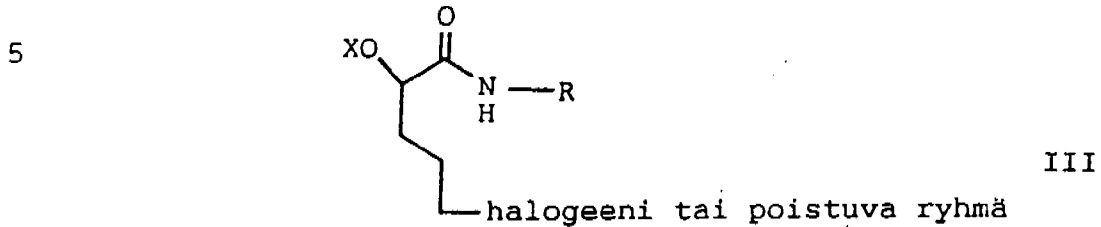
30 n e t t u siitä, että käsitellään yhdiste, jolla on kaava
II

35



II

Lewisin hapolla, halidin tai poistuvan ryhmän lähteellä ja mahdollisesti hapen suojauksen lähteellä, jotta saadaan yhdiste, jolla on kaava III

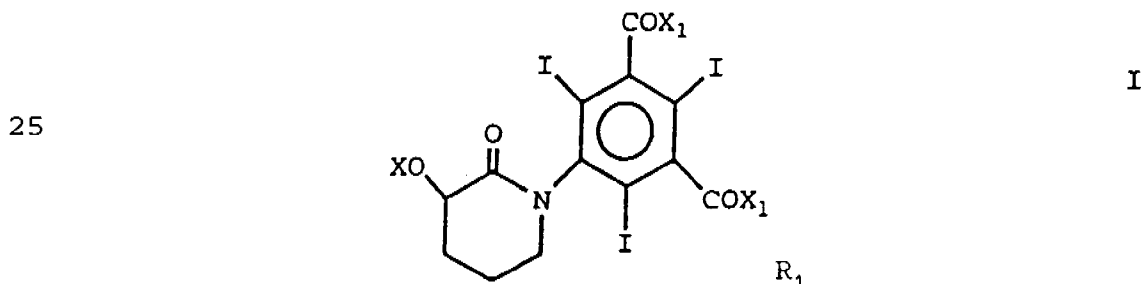


10 ja sen jälkeen näin muodostettu yhdiste käsitellään emäksellä.

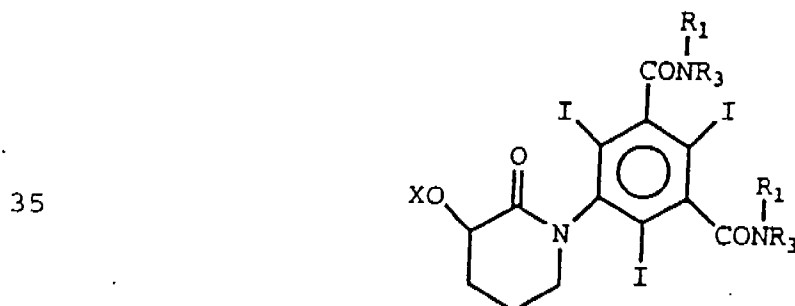
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R on



20 Ra ja Rb ovat kumpikin $-COX_1$, jossa X_1 on poistuva ryhmä tai $-OX$, ja että menetelmässä lisäksi saatetaan reagoimaan mainittu yhdiste, jolla on kaava



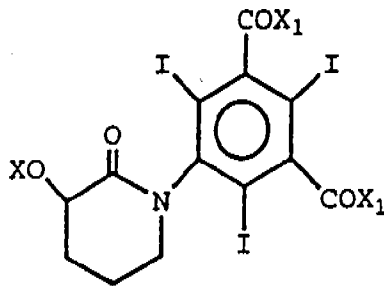
30 2 ekvivalentin kanssa yhdistettävä $-HNR_3$, jotta saadaan symmetrinen bis-amidi, jolla on kaava



3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X_1 on Cl ja X on asetyyli.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

5



10

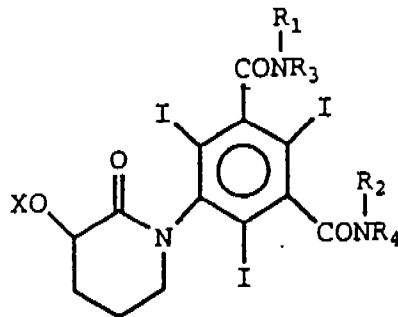
saatetaan reagoimaan 1,1 ekvivalentin kanssa yhdistettä,

jolla on kaava $\overset{R_2}{\text{HNR}}_4$, ja sen jälkeen 1,1 ekvivalentin kans-

15

sa yhdistettä, jolla on kaava $\overset{R_1}{\text{HNR}}_3$, joissa R_1 ei ole R_2 ja/
tai R_3 ei ole R_4 , jotta saadaan epäsymmetrinen bis-amidi,
jolla on kaava

20



25

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että X_1 on Cl ja X on asetyyli.

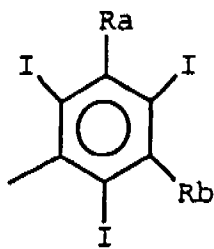
6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n-

30

n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava $\overset{R_1}{\text{HNR}}_3$, on
 NH_3 .

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R on

35

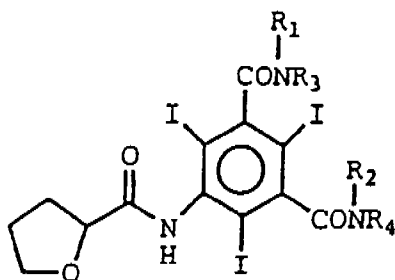


5

Ra ja Rb ovat $-\overset{R_1}{\text{CONR}}_3$ ja $-\overset{R_2}{\text{CONR}}_4$, vastaavassa järjestyksessä, mahdollisesti mukaan luettuna suojaryhmät mihin tahansa hydroksisubstituentteihin liittyen radikaaleissa R_{1-4} .

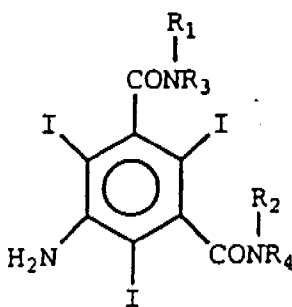
10

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että että yhdiste, jolla on kaava



15

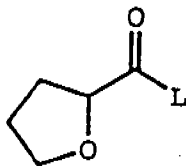
valmistetaan saattamalla yhdiste, jolla on kaava



25

reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

30

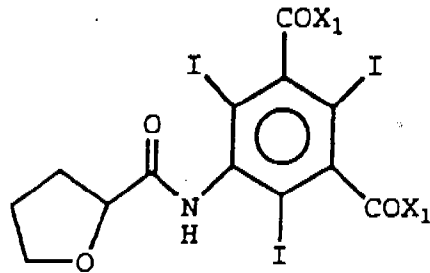


jossa L on poistuva ryhmä.

35

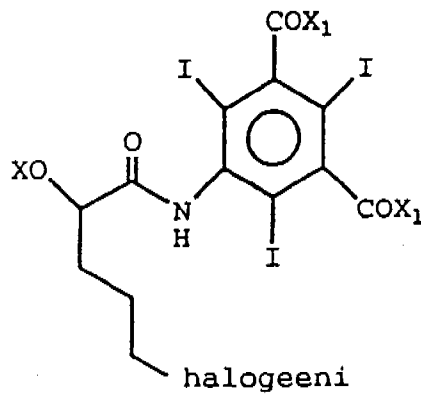
9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että L on kloori ja hydroksialkyli radikaaleissa R_{1-4} on suojattu.

10. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava



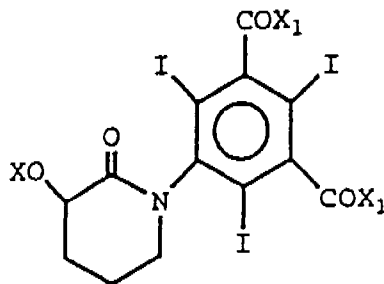
jossa X_1 on Cl tai $\overset{R_1}{\underset{|}{NR_3}}$.

11. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava



jossa X on H tai happea suojaava ryhmä ja X_1 on Cl tai $\overset{R_1}{\underset{|}{NR_3}}$.

12. Yhdiste, tunnettu siitä, että sillä on kaava



jossa X on asetyyli ja X_1 on Cl; tai X on H ja X_1 -ryhmät

ovat $\overset{R_1}{\underset{|}{N}R_3}$ ja $\overset{R_2}{\underset{|}{N}R_4}$, joissa ainakin toinen radikaaleista R_1 ja R_3 ja vähintään toinen radikaaleista R_2 ja R_4 on suojattu

5 hydroksialkyyli.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI 97130 CoD 211/26

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

28.09.98



Allekirjoitus