

Eljárás 1,4,7,10-tetraazaciklododekán előállítására

Kivonat

A2

A találmány szerint az (I) képletű 1,4,7,10-tetraazaciklododekánt az 1. reakcióvázlat szerint állítjuk elő. Ennek során trietiléntetramint glioxálhidráttal kondenzálunk, a kapott (IV) képletű vegyületet 1,2-diklóretánnal reagáltatjuk dimetilacetamidban nátriumkarbonát és katalizátorként nátriumbromid jelenlétében, majd a kapott (III) képletű vegyületet só formájában izoláljuk, dietiléntri-aminnal reagáltatva vízben hidrolizáljuk, és a tetrahid-rokloridsó formájában kapott (II) képletű vegyületből az (I) képletű vegyületet kívánt esetben felszabadítjuk.

2002.01.30.

D.

Jell. a: 1. reakcióvázlat

P02001877

~~2~~
KÖZZÉTETELI
PÉLDÁNY

A2

Eljárás 1,4,7,10-tetraazaciklododekán előállítására

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű 1,4,7,10-tetraazaciklododekán előállítására az 1. reakcióvázlat szerint.

A találmány tárgya közelebbről eljárás az 1,4,7,10-tetraazaciklododekán (általános nevén ciklén) előállítására a klasszikus Richman-Atkins szintézistől (például J. Am. Chem. Soc., 96, 2268 (1974)) eltérő módon, amit jelenleg az iparban alkalmaznak az (I) képletű vegyület szulfátsó formában történő előállítására.

Az 1,4,7,10-tetraazaciklododekán fémionoknál alkalmazható makrociklusos kelátképző szerek előállításának kiindulási anyaga, mely kelátképző szerek az említett ionokkal nagyon stabil komplexeket képeznek.

Az ilyen kelátképző szerek paramágneses fémionokkal, elsősorban gadolíniumionnal képzett komp-



lexei a gyógyászatban diagnosztikai szerként alkalmazhatók a nukleáris mágneses rezonancia (NMR) vizsgálatnál, ami a szabad ion nagy toxicitása miatt másképp nem lenne megvalósítható.

Jelenleg a kereskedelmi forgalomban két kontrasztanyag szerezhető be Dotarem és Prohance néven, amelyek ciklén-alapú gadolínium komplexek. Más komplexek fejlesztés alatt vannak.

Szükség van ezért az ilyen építőelemek előállítására, olyan eljárások kidolgozására, amelyek az iparban költségkímélő módon megvalósíthatók.

Az (I) képletű vegyület előállítására gazdasági és környezeti szempontból előnyös eljárást kell kidolgozni, ami elkerüli a szokásos Richman-Atkins szintézisben alkalmazott amintozilszármazékok alkalmazását.

A WO 97/49 691 számú irat az (I) képletű vegyület előállítását ismerteti a 2. reakcióvázlat szerint, melynek során (III) képletű dekahidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciklopent[fg]acenaftilént alkalmaznak központi intermedierként az (I) képletű vegyület előállítására. Az intermedier előállítható (IV) képletű 3H,6H-oktahidro-2a,5,6,8a-tetraazacenaftilén ciklizálásával, amit viszont trietiléntetraminból és glioxálból állítanak elő.

A (III) képletű vegyületre jellemző két szénatomból álló híd felhasítására, ami szükséges az (I) képletű vegyület előállításához, az iratban oxidációt alkal-





maznak, majd a (III) képletű vegyület oxidált termékét lúgos hidrolízissel alakítják az (I) képletű vegyületté.

Az oxidációs hasítás alternatívájaként a WO 96/28 432 számú irat a (III) képletű vegyület közvetlen hidrolízisét ismerteti, amit hidrogénbromiddal vagy hidroxilaminnal végeznek etanolos oldatban, refluxálás közben.

Az MI 97 A 000 982 számú olasz szabadalmi bejelentés előnyös eljárást ismertet az (I) képletű vegyület előállítására a (III) képletű vegyületből kiindulva, melynek során a hidrolízist vizes oldatban végzik, enyhén savas, semleges vagy enyhén lúgos pH-értéken, (VI) általános képletű primer diaminszármazék jelenlétében a 3. reakcióvázlat szerint, az általános képletben x értéke 0-2, Q jelentése $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ vagy $-\text{[(CH}_2)_2\text{NH}]_2(\text{CH}_2)_2-$ képletű csoport, ha x értéke 1, vagy Q jelentése $-\text{CH}_2-$ képletű csoport, ha x értéke 2.

(VI) általános képletű primer diaminként különösen előnyös a dietiléntriámin.

A reakciót vizes közegben végzik, pH=5,5-9, előnyösen pH=6-8 értéken, 60-100 °C közötti hőmérsékleten, 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 2-20 mól (VI) általános képletű primer diamin jelenlétében, inert gáz atmoszférában vagy levegőben, és 12-48 óra reakcióidővel.

A reakció befejeződése után az oldatot bázissal, így nátriumhidroxiddal meglúgosítják, kis térfogatra bepárolják vagy szárazra párolják, és az (I) képletű





vegyületet megfelelő oldószerrel, így toluollal, kloroformmal, butanollal vagy aminalkohollal extrahálják. A szerves fázist bepárolva nyers (I) képletű makrociklusos vegyületet kapnak, amit végül toluolból vagy etilacetátból átkristályosítanak.

A két eljárásnak a 4. reakcióvázlat szerint történő egyszerű egyesítése azonban az (I) képletű vegyület előállítása szempontjából nem kielégítő, előre nem látható technikai problémák jelentkeznek, és ezért az ilyen eljárás ipari méretekben csak nehezen valósítható meg.

Emellett, a WO 97/49 691 számú irat szerint a (III) képletű vegyületet hexánnal extrahálják, ami a reakcióelegy bepárlása közben a termék mennyiségének csökkenésével jár, mivel a vegyület részben távozik a kihajtott komponensekkel, részben kémiai bomlást szenved a jelenlévő alkilezőszer hatására.

A gyakorlatban a (IV) képletű vegyület és 2-diklóretán reakciója közben lejátszódó ciklizálás előnyös, de nem szelektív, és melléktermékként alkilezőszerek képződnek, a (IV) képletű vegyület részleges alkileződése során, mely alkilezőszerek mennyisége ipari méretekben történő alkalmazás során nem hagyható figyelmen kívül. Ezek a termékek a bepárlás során könnyen reakcióba lépnek, és így csökkentik a (III) képletű vegyület kitermelését.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ez a probléma könnyen elkerülhető, ha a (III) képletű vegyületet





megfelelő szervesen savval képzett só formájában izoláljuk.

Azt találtuk továbbá, hogy az (I) képletű vegyület hidrokloridsó formában történő izolálása javítja az ipari alkalmazhatóságot az (I) képletű vegyület kitermelésének általános csökkentése nélkül, mivel az (I) képletű vegyület felszabadítása a sóból kvantitatív.

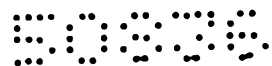
A találmány tárgya tehát eljárás az (I) képletű 1,4,7,10-tetraazaciklododekán előállítására az 1. reakcióvázlat szerint, melynek során

a) trietiléntetramint (TETA) glioxálhidráttal kondenzálunk vízben vagy vízzel elegyedő oldószerben vagy ezek elegyében, 0-5 °C közötti hőmérsékleten és sztöchiometrikus mennyiségű vagy kis feleslegű kalciumhidroxid jelenlétében,

b) a kapott (IV) képletű vegyületet 1,2-diklóretánnal reagáltatjuk 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 1-5 mól mennyiségben, dimetilacetamidban (DMAC) és 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 5-10 mól nátriumkarbonát jelenlétében, majd 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 0,1-2,0 mól nátriumbromidot adagolunk 25-150 °C közötti hőmérsékleten, és a kapott (III) képletű vegyületet hidrogénkloridsav és foszforsav közül megválasztott szervesen savval képzett só formájában izoláljuk,

c) a (III) képletű vegyületet dietiléntriaminnal reagáltatva vízben hidrolizáljuk pH=5-9 értéken és 90-120 °C közötti hőmérsékleten 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 5-10 mól dietiléntriamin





jelenlétében inert gáz atmoszférában vagy levegőn 12-48 órán keresztül, és a (II) képletű tetrahidrokloridot feltárjuk, és

d) kívánt esetben az (I) képletű bázist kvantitatively felszabadítjuk.

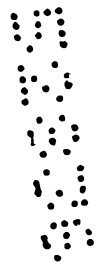
Az a) lépést lényegében a WO 97/49 691 számú iratban ismertetett módon végezzük.

A b) lépést szintén a WO 97/49 691 számú iratban ismertetett módon végezzük, de előnyösen az MI 97A 000783 számú olasz szabadalmi bejelentésben ismertetett módosítással.

A találmány értelmében a (III) képletű vegyület kondenzálását 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 3-5 mól 1,2-diklóretánnal végezzük dimetilacetamidban nátriumkarbonát jelenlétében, és katalizátorként 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 0,1-2,0 mól nátribromid jelenlétében. A kondenzációhoz előnyösen 3 mól 1,2-diklóretánt, 10 mól nátriumkarbonátot és 0,5 mól nátribromidot alkalmazunk.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a reakció befejeződése, és a szervetlen só szűrése után a fent említett problémák kiküszöbölhetőek, ha dimetilacetamidban oldódó, és a (III) képletű vegyületet az említett dipoláros aprotikus oldószerben oldható sóvá alakító savat adagolunk.

Erre a célra különösen előnyös a sósav és a foszforsav.





Azt találtuk, hogy dimetilacetamiddal megfelelően hígított (III) képletű vegyületet tartalmazó elegy alkalmazásával, és 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva mintegy 2-4 mól, előnyösen 2,4 mól 37 tömeg% sósav adagolásával a reakció befejeződése után mintegy 95 % (III) képletű vegyületet tartalmazó csapadék képződik.

További javulás érhető el, ha a 37 tömeg% sósav helyett 85 tömeg% foszforsavat alkalmazunk, ami csökkenti a (III) képletű vegyület foszfátsó formájában történő teljes kicsapásához szükséges oldószer mennyiségét. A kapott só difoszfátsó.

Vizsgálatainak szerint a (III) képletű vegyület kicsapásához 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva előnyösen 2 mól foszforsavat alkalmazunk.

A 85 tömeg% foszforsav alkalmazásával további előnye, hogy kevesebb vizet viszünk a rendszerben, mint a 37 tömeg% sósav esetén, ami a dimetilacetamid frakcionális desztillálással történő feltárása során előnyös.

A (III) képletű vegyület hidrokloridsó formájában történő izolálásához előnyösen 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 6 l dimetilacetamidot tartalmazó elegyet alkalmazunk, míg a difoszfátsó formájában történő izoláláshoz 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 4,5 l dimetilacetamidot tartalmazó elegyet alkalmazunk, ami jelentősen csökkenti az oldószer szükséges mennyiségét.

A c) lépés egy hidrolízis, vagy inkább a (III) képletű vegyület védőcsoportjának eltávolítása, ami az (I) képletű vegyület glioxállal védett formájának tekinthető. Ezt a lépést az MI 97A 000982 számú olasz szabadalmi bejelentés szerint a glioxál irreverzibilis helyettesítésére alkalmas aminnal végezzük. Aminként különösen előnyös a dietiléntriamin (DETA).

A dietiléntriamin jelenléte azonban megnehezíti az (I) képletű vegyület szabad bázis formájában történő közvetlen izolálását a hidrolízis elegyből, ami az idézett szabadalmi bejelentés szerint enyhén lúgos pH-érték beállításáig bázis adagolásával, toluollal történő extrahálással és megfelelő hőmérsékleti és koncentrációs paraméterek között végzett kristályosítással végezhető.

Ezzel az eljárással, mint a példákból látható, tiszta (III) képletű vegyület alkalmazása esetén a nyers-termékre vonatkoztatott (III)/(I) konverzió viszonylag kielégítő, a tisztított termék kitermelése azonban mintegy 70 %, a DETA szennyeződés következtében, ami egy további kristályosítási lépést tesz szükségessé.

A DETA elválasztása a reakcióelegytől ezért kvalitatív és kvantitatív szempontból különösen fontos, és a (III)/(I) konverziónál figyelembe kell venni, hogy a kiindulási anyag egy nyers termék.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyület végső izolálása tetrakloridsó formájában lehetővé teszi az (I) képletű vegyület több mint 95 %-os izolálását a hidrolízis elegyből, és az izolálás kü-



lönösen szelektív az (I) képletű vegyület vonatkozásában a DETA komponenssel és egyéb szennyezőanyagokkal összehasonlítva, melynek során nagy kitermeléssel nagy tisztaságú végterméket kapunk.

Kívánt esetben a tetrakloridsó kvantitatív módon szabad bázissá alakítható önmagában ismert módon, például vizes nátriumhidroxid oldattal reagáltatva, és a víz eltávolításával (például toluollal végzett azeotrop desztillálással), a só szűrésével és toluóból történő kristályosításával.

A kristályosító anyalúgban található maradék (I) képletű vegyület feltárható tetrakloridsó formájában, és veszteség nélkül visszavezethető. A $(I) \cdot 4HCl / (I)$ konverzió ezért kvantitatív módon megvalósítható.

A (III) képletű vegyület hidrokloridsójának vagy foszfátsójának (I) képletű vegyületté történő átalakítása során legelőnyösebb a (III)/DETA 1:5 mólarány. Emellett, az (I) képletű vegyület tetrakloridsó formájában történő tisztítását nem befolyásolja a reakcióelegyben jelenlévő DETA mennyisége.

A fenti megoldással kiküszöbölhetők a technika állásából ismert problémák, ezért a találmány szerinti eljárás ipari méretekben különösen előnyösen megvalósítható.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal mutatjuk be anélkül, hogy az oltalmi kör a példákra korlátozódna.

A gázkromatográfiás analízishez a következő módszerrel alkalmazzuk:

Készülék: Hewlett-Packard 5890 II Plus készülék 7673 automata mintavevővel és HP-3365 egységgel kiegészítve.

Oszlop: HP-ULTRA 1 oszlop, hosszúság 25 m, belső átmérő 0,32 mm, film vastagság 0,52 μm (HP sorozatszám 19091A-112).

Fűtési program: első izoterm 150 °C 0,5 percen keresztül, majd fűtés 10 °C/perc sebességgel 185 °C hőmérsékletre, második izoterm 185 °C 0,01 percen keresztül, majd fűtés 20 °C/perc sebességgel 240 °C értékig, harmadik izoterm 240 °C 2 percen keresztül.

Injektor: (arány 1:60): áramlási sebesség 72 ml/perc, hőmérséklet 260 °C, betét (HP szám 18740-80190) üvegyapottal (Chrompack szám 8490), álló fázis Chromosorb W HP, 0,149-0,177 mm (Supelco szám 2-0153).

Detektálás: FID, hőmérséklet 290 °C.

Oszlop áramlás: 1,2 ml/perc.

Szállító gáz: He₂.

Injektálás: 1 μl .

Minta koncentráció: 10-20 mg/ml víz.

1. példa

(I) képletű vegyület előállítása**A) Trietiléntetramin (TETA) tisztítása**

Egy reaktorba nitrogén atmoszféra alatt 5 kg nyers trietiléntetramint töltünk, majd kevertetés közben és nitrogén atmoszféra alatt 800 g ionmentesített vizet adunk hozzá 8 perc alatt, melynek során a belső hőmérsékletet 45 °C alatt tartjuk.

A reakcióelegyet 35 °C hőmérsékletre állítjuk, majd 1 g tiszta egyenes szénláncú TETA hidrátot adunk hozzá, 1 órán keresztül kevertetjük, és 20 perc alatt 10 l toluollal hígítjuk. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékletre melegítjük, majd 30 perc alatt 25 °C hőmérsékletre hűtjük, és 30 percen keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk. A csapadékot szűrjük, toluollal mossuk, és statikus szárítóban (30 °C) vákuum alatt (2 kPa) 24 órán keresztül szárítjuk. Így 3,71 kg kívánt terméket kapunk.

Kitermelés: 89 % (vízmentes állapot) a kiindulási elegyben található lineáris izomerre vonatkoztatva;

Gázkromatográfiás vizsgálat: 98,22 % (csúcs alatti terület);

Víztartalom (Karl Fischer): 20,75 %.

B) (IV) képletű vegyület előállítása

Egy reaktorba nitrogén atmoszféra alatt 3,71 kg egyenes szénláncú TETA hidrátot, 20 kg vizet és 2,9 kg kalciumhidroxidot töltünk. A kapott szuszpenziót hidrogén atmoszférában kevertetjük, 0-5 °C hőmérsékletre hűtjük, majd ezen a hőmérsékleten tartva 9 tömeg%-os vizes glioxáldatot adunk hozzá, melynek



előállításához 2,9 kg 40 tömeg%-os oldatot 10 kg vízzel hígítunk.

Az adagolás befejeződése után a reakcióelegyet 1 órán keresztül 5 °C hőmérsékleten tartjuk, majd 1 kg mennyiségben, előzetesen vízzel oldott celitet adunk hozzá, és 15 percen keresztül kevertetjük. A kalcium-hidroxidot kiszűrjük. A szűrletet forgó vákuumbepárlóban csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A kapott terméket további tisztítás nélkül, közvetlenül felhasználjuk.

Kitermelés: 98,5 % (vízmentes állapot);

Gázkromatográfiás vizsgálat: 95,5 % (csúcs alatti terület);

Víztartalom (Karl Fischer): 0,24 %.

C) (III) képletű vegyület foszfátsójának előállítása fél üzemi méretben

Egy reaktort 40 °C hőmérsékletre melegítünk, és nitrogén atmoszférában 3,48 kg fent előállított (IV) képletű vegyület 80 l dimetilacetamidban felvett oldatát, 11,6 kg Na₂CO₃/NaBr 10:1 tömegarányú mikronizált elegyet és 5,94 kg 1,2-diklóretánt töltünk bele. A reakcióelegyet 80 °C hőmérsékletre melegítjük, 3 órán keresztül ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd 25 °C hőmérsékletre hűtjük, szűrjük, és a sót 10 l dimetilacetamiddal mossuk. A szűrletet a reaktorba visszavezetjük.

A reakcióelegyet 20 °C hőmérsékleten tartjuk, és nitrogén atmoszférában 4,61 kg 85 tömeg%-os foszfor-savat csepegtetünk bele. A reakcióelegyet ezen a



hőmérsékleten 2 órán keresztül kevertetjük, majd 1 éjszakán keresztül állni hagyjuk. A csapadékot szűrjük, és 10 l izopropanollal mossuk. A terméket statikus szárítóban vákuumban szárítva 2 kg (III) képletű vegyület foszfátsóját kapjuk nyerstermék formájában (foszfátsó mennyiség 65 tömeg%), kitermelés 58 %,

D) (I) képletű vegyület előállítása

Egy reaktorba nitrogén atmoszférában 2,0 kg nyers (III) képletű vegyület foszfátsójának 14 kg vízben felvett oldatát töltjük, majd gyorsan 5 kg dietiléntriamint adunk hozzá, és az elegyet 34 tömeg% sósavval pH=7 értékre állítjuk. A kapott reakcióelegyet nitrogén atmoszférában kevertetés közben refluxáljuk 24 órán keresztül, majd 25 °C hőmérsékletre hűtjük, és 10 kg 34 tömeg% sósavat adunk hozzá. A kapott oldatot csökkentett nyomáson 30 kg mennyiségre bepároljuk.

Azonos mennyiségű 34 tömeg% sósavat adunk hozzá, legalább 2 órán keresztül 25 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd 1 éjszakán keresztül állni hagyjuk. A csapadékot szűrjük, és 20 tömeg% sósavval mossuk. A kapott 4 kg csapadékot 5 kg vízben oldjuk 60 °C hőmérsékleten, az oldhatatlan részeket ezen a hőmérsékleten kiszűrjük, és az oldatot 50 °C hőmérsékletre melegített reaktorba töltjük. 1 óra alatt 7,15 kg 34 tömeg% sósavat adunk hozzá, és a megadott hőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet ezután 20 °C hőmérsékletre hűtjük, szűrjük, 20 tömeg% sósavval, majd abszolút etanollal mossuk. Ezután statikus szárítóban vákuumban szárítjuk. Így 2,3 kg kristályos (I)



képletű vegyület tetrakloridsót kapunk, kitermelés 36,1 % (a (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva). Gázkromatográfiás vizsgálat: 99,89 % (csúcs alatti terület), víztartalom (Karl Fischer): 0,18 %, savas titer (0,1 N NaOH): 98,9 %, argentometriás titer (0,1 N AgNO₃): 99,98 %, komplexometriás titer (0,1 N ZnSO₄): 98,6 %. Az ¹H NMR, ¹³C-NMR, IR és MS spektrumok igazolják a megadott szerkezetet.

2. példa

(III) képletű vegyület izolálása nyers hidroklorid-só formájában

A (III) képletű vegyület hidrokloridsóját lényegében az 1. példa C) lépése szerint állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy végső szárítást nem végzünk. Foszforsav helyett koncentrált sósavat alkalmazunk. Az izolálás végén a nedves terméket nem szárítjuk, hanem közvetlenül analizáljuk a (III) képletű vegyület mennyiségének meghatározásához. A különböző izolálási körülmények között kapott kitermeléseket az I. táblázatban adjuk meg.

I. táblázat

(IV) képletű vegyület (kg)	(IV) képletű vegyület (mól)	DMAC (l)	HCl/(IV) (mól)	Kitermelés (%)
0,64	3,9	23,4	2,41	46
2,5	15	90	2,41	51
2,5	15	90	2,41	49

3. példa



(III) képletű vegyület izolálása nyers foszfátsó formájában

II. táblázat

(IV) képletű vegyület (kg)	(mól)	DMAC (l)	H ₃ PO ₄ /(IV) (mól)	Kitermelés (%)
0,33	2	12	2,4	53
0,98	2	36	2,4	52
0,90	5,5	54	1	41
2,5	15	67,5	2	58
2,5	15	67,5	4	49





Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) képletű 1,4,7,10-tetraazaciklododekán előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

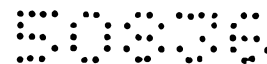
a) trietiléntetramint glioxálhidráttal kondenzálunk vízben vagy vízzel elegyedő oldószerben vagy ezek elegyében, 0-5 °C közötti hőmérsékleten és sztöhiometrikus mennyiségű vagy kis feleslegű kalciumhidroxid jelenlétében,

b) a kapott (IV) képletű vegyületet 1,2-diklór-etánnal reagáltatjuk 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 1-5 mól mennyiségben, dimetilacetamidban és 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 5-10 mól nátriumkarbonát jelenlétében, majd 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 0,1-2,0 mól nátribromidot adagolunk 25-150 °C közötti hőmérsékleten, és a kapott (III) képletű vegyületet hidrogénkloridsav és foszforsav közül megválasztott szervesetlen savval képzett só formájában izoláljuk,

c) a (III) képletű vegyületet dietiléntriaminnal reagáltatva vízben hidrolizáljuk pH=5-9 értéken és 90-120 °C közötti hőmérsékleten 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 5-10 mól dietiléntriamin jelenlétében inert gáz atmoszférában vagy levegőn 12-48 órán keresztül, és a (II) képletű tetrahidrokloridot feltárjuk, és

d) kívánt esetben az (I) képletű bázist kvantitativ felszabadítjuk.





2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésben a (III) képletű vegyület kondenzálását 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 3-5 mól 1,2-diklóretánnal végezzük dimetilacetamidban és nátriumkarbonát jelenlétében, és katalizátorként 1 mól (III) képletű vegyületre vonatkoztatva 0,1-2,0 mól nátriumbromid adagolásával.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 3 mól 1,2-diklóretánt, 10 mól nátriumkarbonátot és 0,5 mól nátriumbromidot alkalmazunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésben kapott reakcióelegyhez 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 2-4 mól koncentrált sósavat adunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakcióelegy 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 6 l dimetilacetamidot tartalmaz.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a b) lépésben kapott végső reakcióelegyhez 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva legalább 2 mól 85 % foszforsavat adagolunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakcióelegy 1 mól (IV) képletű vegyületre vonatkoztatva 4,5 l dimetilacetamidot tartalmaz.





8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a c) lépésben a (III) képletű vegyület sójának és a dietiléntriaminnak a mólaránya 1:5.



2002.01.30.

Ds.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

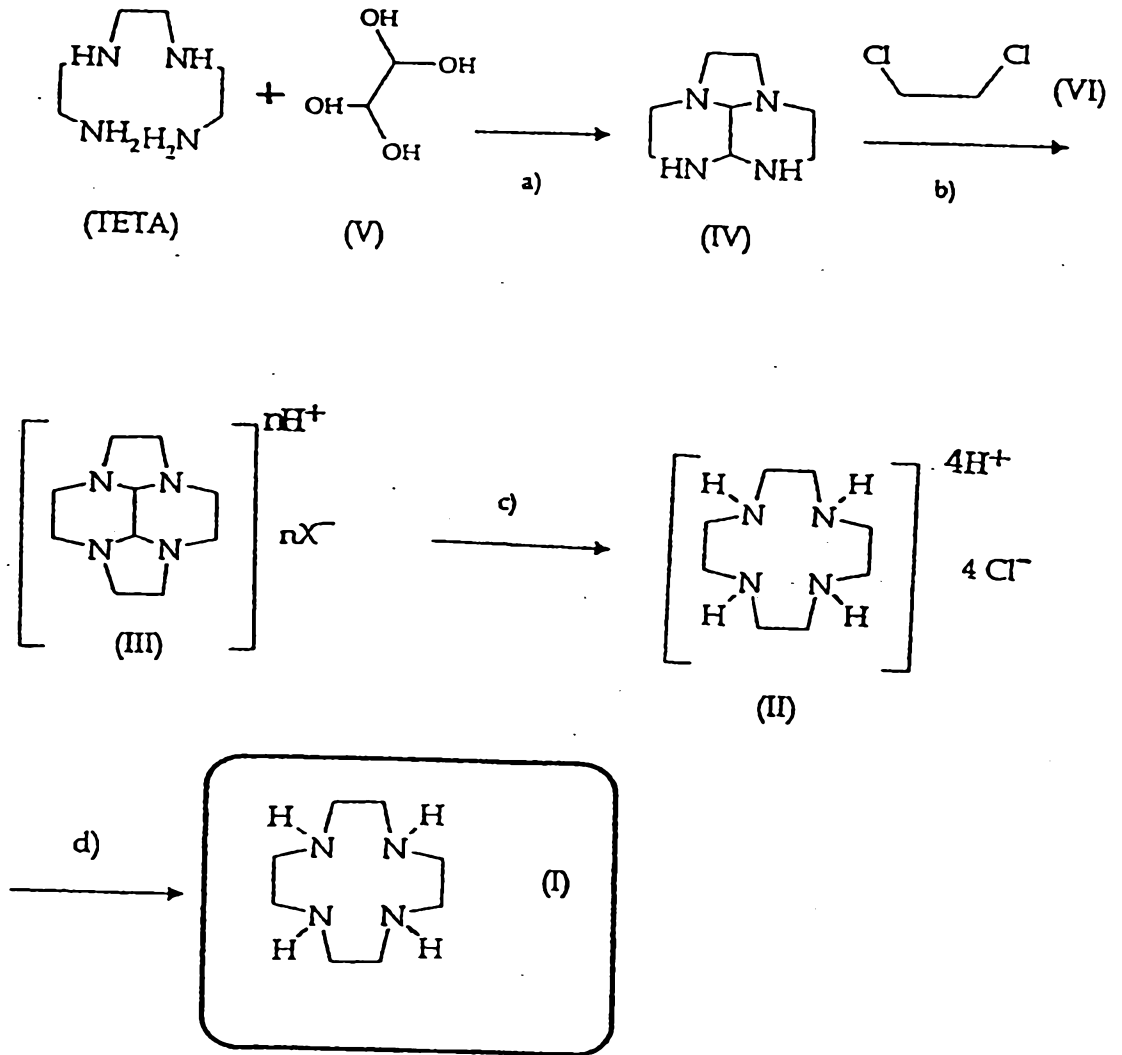

Schläfer László

szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A2

1. reakcióvázlat

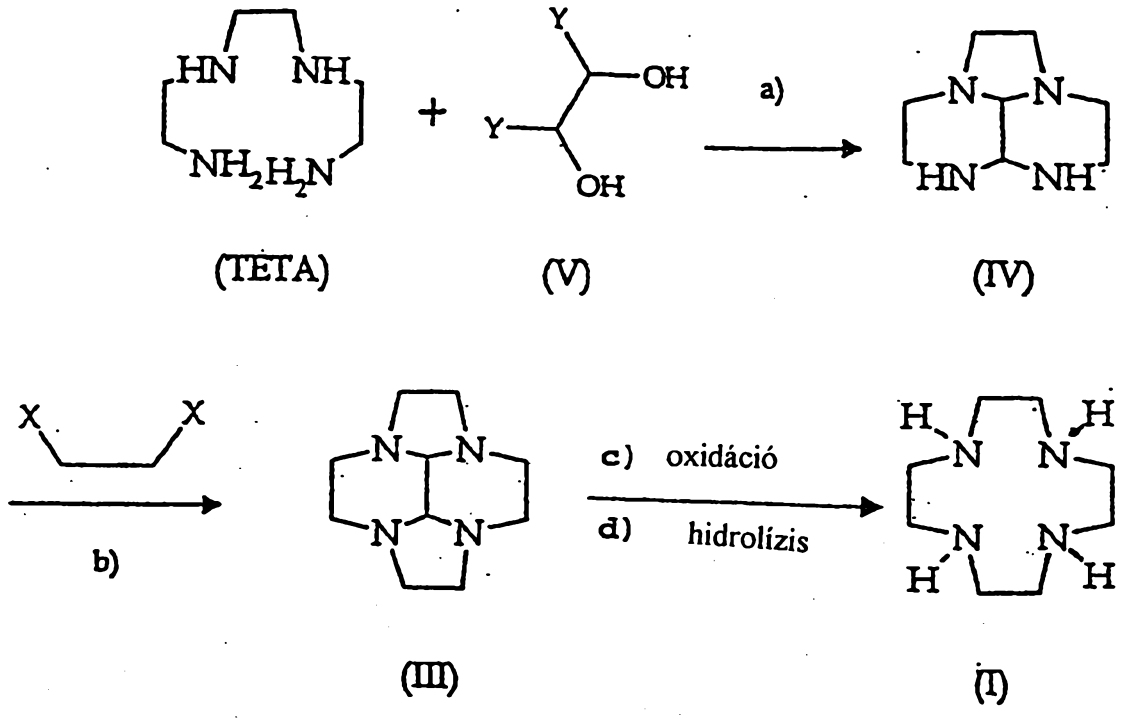


Jell. d): a. szalicid-
barlat

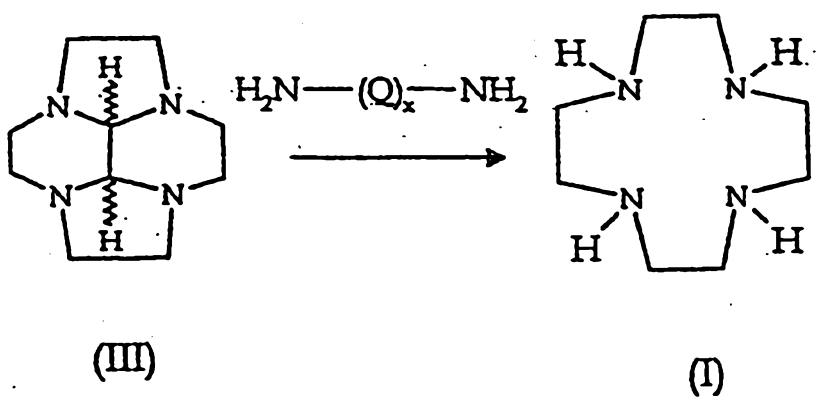
2001. 01. 30.

Ds.

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat





4. reakcióvázlat

