



HU000228047B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **228 047**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 02642**(22) A bejelentés napja: **2001. 11. 28.**(40) A közzététel napja: **2003. 11. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2012. 09. 28.**(51) Int. Cl.: **C07C 231/02** (2006.01)**C07C 227/04** (2006.01)**C07C 237/32** (2006.01)**C07C 237/42** (2006.01)**C07C 227/18** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 01/13879

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0244125

(30) Elsőbbségi adatok:

MI2000A002600**2000. 12. 01.****IT**

(73) Jogosult(ak):

Bracco Imaging S.p.A., Milánó (IT)

(72) Feltaláló(k):

Anelli, Pier Lucio, Milánó (IT)**Brocchetta, Marino, Milánó (IT)****Lux, Giovanna, Milánó (IT)****Cappelletti, Enrico, Milánó (IT)**

(74) Képviselő:

**Olchváry Gézáné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

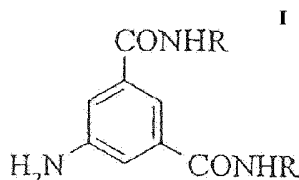
(54)

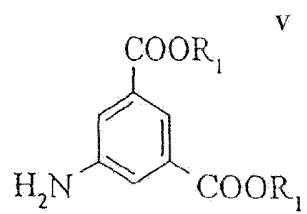
Eljárás N,N'-szubsztituált 5-amino-1,3-benzol-dikarboxamidok előállítására

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R jelentése 2,3-dihidroxi-1-propil- vagy 1,3-dihidroxi-2-propil-csoport - oly módon, hogy egy (V) általános képletű 5-amino-benzoldikarbonsav-dialkil-észtert - a képletben R₁ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport - legalább 2 mól mennyiségű H₂NR általános képletű aminnal - a képletben R jelentése a fenti - reagáltatnak.

A találmány vonatkozik továbbá az (I) általános képletű vegyületek intermediereként való alkalmazásával különböző röntgen kontrasztanyagok, így iopamidolt, iohexolt, ioverzolt és iomeprolt előállítási eljárásra is.





DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

**Eljárás N,N'-szubsztituált 5-amino-1,3-benzol-
dikarboxamidok előállítására**

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletnek megfelelő N,N'-szubsztituált-5-amino-1,3-benzoldikarboxamidok előállítására - a képletben R jelentése 2,3-dihidroxi-1-propil- vagy 1,3-dihidroxi-2-propil-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek intermediereként alkalmasak röntgen kontrasztanyagok, így iopamidol ($R = -CH(CH_2OH)_2$) és iohexol vagy ioverzol ($R = -CH_2-CH(OH)-CH_2OH$) előállításánál.

Az (I) általános képletű vegyületekről ismert, hogy kulcs intermedierek jódozott kontrasztanyagok előállításánál.

Az US-A-4 001 323 számú szabadalmi leírásban például a (II) képletnek megfelelő iopamidol előállítását ismertetik, amelynél az (I) általános képletű vegyületet, ahol $R = -CH(CH_2OH)_2$ jódozzák, majd az 5-aminocsoportot megfelelően megválasztott királis acilezőszerrel acilezik.

Az US-A-4 250 113 számú szabadalmi leírásban hasonló eljárást ismertetnek a (III) képletnek megfelelő iohexol előállítására, ennél (I) általános képletű vegyületet - a képletben R jelentése $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$ - jódoznak, az 5-aminocsoportot acetilezik, majd a kapott 5-acetamido-csoportot N-alkilezik, így nyerik a (III) képletnek megfelelő vegyületet.

Az irodalom szerint a fenti (I) általános képletű vegyületet (IV') képletű 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-dimetil-észterből kiindulva állítják elő úgy, hogy az észtercsoportot 2-amino-1,3-dihidroxipropánnal ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, ismert mint szerinol) vagy 1-amino-2,3-dihidroxipropánnal ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, ismert mint izoszerinol) amidálják, majd az 5-nitrocsoportot redukálják, majd a kapott (IV) általános képletű N,N'-bisz-szubsztituált 5-nitro-1,3-benzoldikarboxamidok 5-nitrocsoportját redukálják, a képletben R jelentése a fenti, így nyerik a kívánt (I) általános képletnek megfelelő 5-amino terméket.

Ennél az eljárásnál az amidálást általában úgy végzik, hogy a szerinolt vagy izoszerinolt legalább sztöchiometrikus mennyiségben alkalmazzák (azaz legalább 1 mól szerinol vagy izoszerinol 1 mól 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-dimetil-észterre számolva) egy protonos szerves oldószer, így például rövid szénláncú alkanol jelenlétében kb.65-150°C közötti hőmérsékleten.

A (IV) általános képletű intermedier terméket ezután izolálják és hidrogénezik alkalmas hidrogénező katalizátor, így például Pd/C jelenlétében, így nyerik az (I) általános képletű terméket.

A fenti általános módszer egy továbbfejlesztését ismertették az utóbbi időben a WO 00/29372 számú szabadalmi leírásban. Az itt ismertetett eljárásnál az amidálási reakciót az 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav rövid szénláncú alkil-észteren szerves oldószerben, tipikusan rövid szénláncú alifás alkoholban végzik egy erős bázikus katalizátor jelenlétében, majd ez-

után anélkül, hogy a (IV) általános képletű N,N'-szubsztituált 5-nitro-1,3-benzodikarboxamid intermeidert izolálnak katalitikusan hidrogénezik a reakció oldatot, így nyerik a kívánt (I) általános képletű terméket. Ebben az esetben is az amidálási reakció hőmérséklete 65-150°C, függően az alkalmazott oldószer típusától.

Azt találtuk, hogy az 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-alkil-észterek 2-amino-1,3-dihidroxipropánnal vagy 1-amino-2,3-dihidroxipropánnal, azaz a (IV) általános képletű vegyülettel végzett amidálásánál a kapott terméket nagy óvatossággal kell kezelni instabilitásuk miatt. Specifikus differenciál scanning kaloriméteres (DSC) vizsgálatokkal kimutattuk, hogy ezek a vegyületek magasabb hőmérsékleten még oldatban sem stabilak. Közelebbről, a DSC vizsgálatokkal kimutattuk, hogy 120°C-on a (IV) általános képletű vegyületek bomlani kezdenek füst kibocsátása mellett. A (IV) képletű N,N'-szubsztituált 5-nitro-1,3-benzoldikarboxamid vegyületek magasabb hőmérsékleten drasztikusan bekorlátozzák a választható reakció körülmények körét, ezeket szigorúan szabályozni kell, különösen ipari méretekben, hogy megakadályozhatók legyenek az esetleges biztonsági és környezetszennyezési problémák. Ez negatív hatással lehet továbbá az egész folyamat kihozatalára.

A fentiek alapján tehát szükség van egy továbbfejlesztett eljárásra, amellyel lehetőség van az (I) általános képletű intermedier vegyületek nagy kihozattal való előállítására olyan reakció körülmények között, amelyek könnyen alkalmazhatók ipari méretekben is és amelynél nincsenek stabilitási problémák.

A fenti igény kielégítése oldható meg a találmány szerinti megoldással.

Azt találtuk, hogy nagy kihozattal állíthatjuk elő az (I) általános képletű vegyületet az 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-dialkil-észterének közvetlen amidálásával és így nem lépnek fel stabilitási problémák az 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-dialkil-észter vagy az 5-amino-N,N'-bisz-szubsztituált 1,3-benzoldikarboxamid ((I) képlet) vegyületekkel kapcsolatban és így lehetőség van ipari méretekben, széles határok között változtatni a körülményeket.

A fentiek alapján tehát a találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R jelentése 2,3-dihidroxil-propil- vagy 1,3-dihidroxil-2-propil-csoport - az (V) általános képletű 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-dialkil-észter közvetlen amidálásával - a képletben R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport - legalább sztöchiometrikus mennyiségű H_2NR általános képletű amin - a képletben R jelentése a fenti - felhasználásával.

R_1 jelentése előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, így metil-, etil-, n-propil- vagy n-butil-csoport. Egy különösen előnyös kiviteli formánál R_1 jelentése n-butil-csoport. Bár a két R_1 csoport általában azonos, mivel az olyan (V) általános képletű kiindulási vegyületek, amelyekben mindkét R_1 jelentése azonos, könnyebben hozzáférhetők, elvileg ezek a csoportok különbözők is lehetnek, így például bármelyik lehet egymástól függetlenül egyenes vagy elágazó láncú valamely 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány szerinti amidálási reakciót végezhetjük szerves oldószer jelenlétében vagy szerves oldószer nélkül, azaz olvadék állapotban feleslegben alkalmazott 2-amino-1,3-dihidroxipropán vagy 1-amino-2,3-dihidroxipropán olvadékában mint reakcióközegben.

Ha a reakciót külön szerves oldószer nélkül végezzük, a 2-amino-1,3-dihidroxipropán vagy 1-amino-2,3-dihidroxipropán feleslege tipikusan legalább 50% a sztöchiometrikus mennyiséghez viszonyítva és a reakcióhőmérséklet a 2-amino-1,3-dihidroxipropán vagy 1-amino-2,3-dihidroxipropán olvadási hőmérséklete feletti érték. Tipikusan a reakciót ilyen esetben 100°C felett, általában 110-150°C, előnyösen 100-130°C közötti hőmérsékleten végezzük. Nem lépnek fel stabilitási problémák sem az (I) általános képletű vegyülettel, sem a kiindulási (V) általános képletű 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-észterekkel kapcsolatban, ezek bizonyítottan teljesen stabilak még 150°C hőmérsékleten is.

Ha külön szerves oldószert alkalmazunk, az általában valamely 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-2-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol-, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-éter- vagy valamely dipoláros aprotikus szerves oldószer. Különösen előnyös szerves oldószer ebben az esetben valamely 1-4 szénatomos egyenes láncú alkanol, például metil-alkohol, etil-alkohol, n-propil-alkohol vagy n-butil-alkohol, 1-4 szénatomos egyenes láncú alkoxi-2-4 szénatomos egyenes láncú alkanol, például 2-metoxietanol, 2-etoxietanol vagy 3-metoxipropanol, 1-4 szénatomos egyenes

vagy elágazó láncú alkil-éter, például etil-éter, propil-éter vagy 1,2-dimetoxietán, N,N-dimetoxiacetamid, N,N-dimetil-formamid, N-metil-2-pirrolidon, stb. A reakciót mindenképpen előnyösen legalább az 1-amino-2,3-dihidroxipropán vagy 2-amino-1,3-dihidroxipropán enyhe feleslegében végezzük, ez általában 5-20 mól% a sztöchiometrikus mennyiség felett.

Egy különösen előnyös kiviteli formánál az amidálási reakciót erős bázikus katalizátor jelenlétében végezzük, ez lehet például valamely alkálifém-alkoholát, tipikusan alkálifém-1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alifás alkoholát, így például nátrium-metilát, nátrium-etilát, kálium-terc-butilát, stb. Ténylegesen kimutattuk, hogy nem várt módon nem lépnek fel mellékreakciók az 5-minocsoporttal még erősen bázikus katalizátor jelenlétében sem, és hogy az amidálás közel kvantitatív kihozattal megy végbe.

A katalizátort közvetlenül adagolhatjuk a reakciókeverékhez vagy in situ állítjuk elő az alkálifém reakciókeverékhez való adagolásával, ahol a megfelelően megválasztott oldószer a megfelelő alkohol (vagy úgy, hogy az alkálifémet adagoljuk az alkoholhoz és ezt alkalmazzuk ezután reakció oldószerként). Más erős bázikus katalizátort is alkalmazhatunk, ilyenek például a nátrium- vagy kálium-hidroxidok, de a vizet, amely ilyen esetekben képződik, előnyösen el kell távolítani a közegből, például azeotrópos desztillációval, hogy az (V) képletű kiindulási észterek hidrolízisét elkerüljük.

Mint azt a fentiekben említettük, a reakciót kb. 65-150°C-on végezzük anélkül, hogy stabilitási problémák lép-

nének fel a kiindulási anyaggal vagy a kapott termékkel kapcsolatban.

Ha a reakció teljesen végbement, ez általában néhány óra, például 1-4 óra, a kívánt (I) képletű terméket szokásos módon elválasztjuk, például kristályosítással és tovább feldolgozzuk ismert módszerekkel, amelyeket az ilyen intermediereknél alkalmaznak, és így kapjuk a kívánt kontrasztanyagot a iopamidolt, iohexolt, ioverzolt vagy iomeprolt.

Az amidálási reakciónál feleslegben alkalmazott 1,3-amino-2,3-dihidropxiropánt vagy 2-amino-1,3-dihidroxi-propánt kinyerhetjük kívánt esetben az (I) képletű termék ki-kristályosításánál kapott anyalúgból, például megfelelő betöményítéssel, majd kationcserélő gyantán való áteresztéssel és a megkötött termék ammónia oldattal való eluálásával. Ebből az oldatból való kinyerést és a termék tisztítását ismertetik például az US 5 466 719 vagy US 6 111 142 számú szabadalmi leírásokban.

Az (V) általános képletű kiindulási vegyületek kereskedelmi forgalomban beszerezhetők vagy előállíthatók a megfelelő 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-alkil-észterek redukálásával vagy az 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav észterezésével.

A találmány szerinti eljárás egyik kiviteli formájánál az (V) általános képletű vegyületet a megfelelő (VI) általános képletű 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-diészterekből - a képletben R_1 jelentése a fenti - állítjuk elő az 5-nitrocsoport aminoscsoporttá való redukálásával.

Bármelyik, az aromás nitrocsoportok aminoscsoporttal való redukálására ismert eljárás alkalmazható, így például a kémiai

redukció savakkal és fémekkel, ez lehet például Zn, Sn vagy Fe savas körülmények között, vagy előnyösen katalitikus hidrogénezést végzünk molekuláris hidrogénnel, hidrogénezési katalizátorként például Pd, Pt, tipikusan szénhordozós vagy Raney Ni katalizátort alkalmazunk. Az előnyös katalizátor azonban a Pd/C, ahol a Pd mennyisége 5-10 tömeg%. A katalitikus hidrogénezést általában atmoszférikus nyomáson és kb. 15-70°C közötti hőmérsékleten végezzük. A reakciót szerves oldószerben végezzük, ez lehet például 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol-, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-2-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol-, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-éter vagy bármilyen más, inert, szerves oldószer. Adott esetben a reakciót sav, például sósav jelenlétében végezzük, ennek mennyisége 0,1-2 mól/1 mól reagens.

A hidrogénezési reakció általában 0,5-6 óra alatt végbe megy. A reakció végén a katalizátort szűréssel elválasztjuk és kívánt esetben recirkuláljuk. Az (V) általános képletű redukált terméket a szűrletből izolálhatjuk úgy, hogy a pH értékét 7,5-ről 10-re növeljük és a csapadékot szűréssel elválasztjuk. Nem szükséges azonban az (V) általános képletű vegyületet az oldatból izolálni, lehetséges az amidálási reakciót közvetlenül az oldaton végezni. Ilyen esetben, ha az amidálást az előnyös kiviteli forma szerint végezzük, amelynél erős bázikus katalizátort alkalmazunk és a katalitikus hidrogénezést savas körülmények között végezzük, szükséges lehet először minden esetlegesen jelenlévő vizet eltávolítani, például azeotrópos desztillációval, majd a bázikus katalizátort nagyobb mennyiségben alkalmazni,

amelynek egy részét a reakciókeverékben jelenlévő sav semlegesítésére használjuk fel. Ha az (V) általános képletű vegyületet nem izoláljuk, a katalitikus hidrogénezéshez alkalmazott oldószer előnyösen valamely 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol vagy 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-2-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol és még előnyösebben valamely 1-4 szénatomos egyenes láncú alkanol vagy 1-4 szénatomos egyenes láncú alkoxi-2-4 szénatomos egyenes láncú alkanol.

A (VI) általános képletű vegyület kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy könnyen előállítható ismert módon, például az 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsavak észterezésével.

A találmány egy másik kiviteli formájánál a kiindulási (V) általános képletű vegyület előállítását az 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav észterezésével végezzük, ehhez a megfelelő R^1OH általános képletű alkanolt alkalmazzuk, tipikusan úgy, hogy ez a reakció oldószer, savas katalizátor, például p-toluolszulfonsav jelenlétében. A reakció gyorsan és könnyen végbe megy az észterezés során képződő oldószer például azeotrópos desztillációval való elvtávolításával. Ebben az esetben sem szükséges az (V) általános képletű vegyületet izolálni, az amidálási reakciót közvetlenül a reakciókeveréken végezhetjük nagyobb mennyiségű erős, bázikus katalizátor alkalmazásával.

Mint ahogy azt a fentiekben említettük, a találmány szerinti eljárással kapott (I) általános képletű vegyület feldolgozását bármilyen ismert módon végezhetjük, ezek közé tartozik az intermedierként való alkalmazás, amikor a kívánt kontrasztanya-



gokat nyerjük, ezek az iopamidol, iohexol, ioverzol vagy iomeprol.

A találmány oltalmi körébe tartozik így továbbá az iopamidol, iohexol, ioverzol és iomeprol termékek előállítására szolgáló eljárás, amelynek (I) általános képletnek megfelelő intermediér vegyületet alkalmazunk és ezt úgy nyerjük, hogy az (V) általános képletű 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-dialkil-észtert - a képletben R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport - legalább sztöchiometrikus mennyiségű H_2NR általános képletű aminnal közvetlenül amidáljuk - a képletben R jelentése 1,3-dihidroxil-2-propil- vagy 2,3-dihidroxil-1-propil-csoport.

A találmány oltalmi körébe tartozik különösen továbbá eljárás iopamidol, előállítására, amelynek

- előállítjuk az (I) általános képletű intermediert - a képletben R jelentése 1,3-dihidroxil-2-propil-csoport, a találmány szerinti új eljárással,
- megfelelően jódozzuk a benzolgyűrűt és
- bevisszük az 5-aminocsoportra az (S)-2-(acetiloxi)-propanoil-csoportot.

A találmány oltalmi körébe tartozik továbbá különösen eljárás iohexol előállítására, amelynek

- előállítjuk az (I) általános képletű intermediert, amelynek képletében R jelentése 2,3-dihidroxil-1-propil-csoport a találmány szerinti új eljárással,
- a benzolgyűrűt megfelelően jódozzuk, és
- N-acilezzük és megfelelően N-alkilezzük az 5-aminocsoportot.

A következő példákkal a találmány szerinti megoldást mutatjuk be közelebbről a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

5-Amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-benzoldikarboxamid

40 g (191 mmól) 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-dimetil-észtert és 104,5 g (1,147 mól) 2-amino-1,3-dihidroxipropánt bemérünk egy mechanikai keverővel, hőmérővel és visszafolyó hűtővel ellátott 1 literes lombikba, a kapott szuszpenziót 105°C-ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 150 percig. A kapott oldatot ezután lehűtjük 50°C-ra, hozzáadunk 0,7 l metanolt, és 4 órán át ezen a hőmérsékleten tartjuk. A kiváló szilárd anyagot szűrjük 0,3 l etanollal mossuk, 35°C-on 4 órán át szárítjuk, így 56,3 g (0,172 mól, 90%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

2. példa

5-Amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-benzoldikarboxamid

27,4 g (300 mmól) 2-amino-1,3-dihidroxipropán és 1,5 M nátrium-metilát/metanol oldatot (14,3 ml, 21,5 mmól) 0,2 l metanolban szuszpendált 30 g (143 mmól) 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav -dimetil-észterhez adagolunk. A keveréket visszafolyatásig melegítjük, majd a kapott oldatot 2,5 órán át visszafolyatással melegítjük, majd 4 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, ezután szűrjük, a szilárd anyagot 40 ml metanollal átmosuk, majd szárítjuk, így nyerjük a cím szerinti vegyületet 43,5 g (133 mmól, 93%).

3. példa**5-Amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-benzoldikarboxamid**

31 g (340 mmól) 2-amino-1,3-dihidroxipropán és 20 g (68,2 mmól) 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav di-n-butyl-észter keverékét 125°C-on 3 órán át melegítjük, majd a képződött n-butyl-alkoholt desztilláljuk. Ezután a keveréket kb. 70°C-ra lehűtjük, az oldatot 0,35 l metanollal hígítjuk, amikor a szilárd termék kikristályosodik. Az anyagot 4 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd a szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, 30 ml metanollal mossuk, szárítjuk, így 21,4 g (65,4 mmól) cím szerinti vegyületet nyerünk, kihozatal 96%.

4. példa**5-Amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-1,3-benzoldikarboxamid**

1148 g (3,91 mól) 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-di-n-butyl-észtert bemérünk egy 10 literes reakcióedénybe, amely 7,5 l metanolt tartalmaz, majd hozzáadunk 1,5 M nátrium-metilát/metanol oldatot (0,39 l, 0,59 mól) és 820 g (9 mól) 2-amino-1,3-dihidroxipropánt. A keveréket ezután visszafolyatásig melegítjük és ezen a hőmérsékleten 4 órán át tartjuk. Ezután a keveréket 4 l térfogatra betöményítjük, lehűtjük 25°C-ra, majd 1 éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk, majd szűrjük. A szilárd anyagot 2x1,3 l metanollal átmoszuk, szárítjuk, így 1215 g (3,71 mól, 95%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

5. példa**5-Amino-N,N'-bisz(2,2-dihidroxi-1-propil)-1,3-benzoldikarboxamid**

A cím szerinti vegyületet az előző példában leírtak szerint állítjuk elő, de a 2-amino-1,3-dihidroxipropán helyett 1-amino-2,3-dihidroxipropánt alkalmazunk.

6. példa

5-Amino-N,N'-bisz(2,3-dihidroxil-propil)-1,3-benzoldikarboxamid

95, g (0,4 mól) 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-dimetil-észtert és 8 g 5% Pd/C katalizátort bemérünk egy 2 literes, hőmérővel és mechanikai keverővel ellátott hidrogénező edénybe, amely 0,8 l metanolt és 2 M HCl-t (0,3 l, 0,6 mól) tartalmaz. A kapott szuszpenziót mechanikusan keverjük, nitrogénnel átöblítjük, majd a hidrogénezést 45-55°C-on végezzük. A reakció 2 óra alatt végbemegy. Nitrogénáramot engedünk ezután át a reakcióedényen a hidrogéngáz kimosására, majd a katalizátort szűrjük, a kapott oldatot vákuumban betöményítjük, a visszamaradó szilárd anyagot egy 5 literes, mechanikai keverővel ellátott edénybe visszük, amely 3 l ionmentesített vizet és 0,1 l 34%-os HCl-t tartalmaz. A kapott szuszpenzióból szűréssel eltávolítjuk az oldhatatlan anyagot, a szűrlethez 2 M NaOH-t adagolunk a pH=10 érték beállítására. A kikristályosodó szilárd terméket szűréssel elválasztjuk, ionmentesített vízzel mossuk, vákuumban P₂O₅ jelenlétében szárítjuk, így 77 g (0,368 mól, 92%) cím szerinti vegyületet nyerünk.

Az elvégzett ¹H NMR, ¹³C-NMR, IR és MS adatok konzisztensek a megadott szerkezettel.

7. példa

5-Amino-1,3-benzoldikarboxilsav-di-n-butyl-észter

632 g (3,49 mól) 5-amino-1,3-benzoldikarbonsavl 7,5 l n-butyl-alkohol és 860 g (4,52 mól) p-toluolszulfonsav keverékét bemérjük egy 10 literes reakcióedénybe, 97°C-ra melegítjük keverés közben és csökkentett nyomáson kb. 450 mbar értéken azeotróposan eltávolítjuk a képződő n-butyl-alkohol/víz keveréket. 11 órás melegítés után a keveréket 2,4 l-re betöményítjük, lehűtjük 60°C-ra, 0,9 l 5 M NaOH-val semlegesítjük, majd tovább hűtjük 10°C-ra és 3,4 l vízzel hígítjuk. Az anyagot 15 órán át szobahőmérsékleten tartjuk, a kapott szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, 2x1 l vízzel mossuk, szárítjuk, így 930 g (3,17 mól, 91%) 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-di-n-butyl-észtert nyerünk.

8. példa

Iopamidol előállítása

a) 5-Amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

9 g (27,5 mmól) 1. példa szerinti vegyületet, 0,75 l ionmentesített vizet és 15 ml 1 M HCl-t bemérünk egy 1 literes, mechanikai keverővel és hőmérővel ellátott edénybe. Ezután hozzáadunk 38,6 g (0,078 mól) NaI₂-t (oldat, 25,6% jód) 15 perc alatt, majd a kapott oldatot 30 percig szobahőmérsékleten, majd 50°C-on 5 órán át keverjük.

A kiváló szilárd anyagot szűrjük, az oldatot nátrium-biszulfittal, majd ionmentesített vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk, így 14,5 g (20,6 mmól, 75%) 5-amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid intermediert nyerünk.

Az elvégzett ^1H NMR, ^{13}C -NMR, IR és MS adatok konzisztensek a megadott szerkezettel.

b) Iopamidol

Az előző a) lépésben kapott 21 g (29,8 mmól) 5-amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid intermediert 0,2 l N,N-dimetilacetamidhoz adagoljuk és 0,33 g (9 mmól) vízmentes HCl-t buborékoltatunk át rajta. A kapott oldatot ezután 15°C -ra lehűtjük, hozzáadunk cseppenként 31,4 g (208 mmól) (S)-2-(acetiloxi)-propanoil-kloridot 2 óra alatt. A kapott anyagot 48 órán át 23°C -on keverjük, majd az oldószert részlegesen elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot 0,2 l ionmentesített vízben felvesszük. A kapott oldatot 55°C -ra melegítjük és ezen a hőmérsékleten tartjuk 2 órán át, így nyerjük hidrolízissel a (J/1) és (J/2) képleteknek megfelelő oxazolidin vegyületeket.

Az anyagot ezután 40°C -ra lehűtjük, hozzáadunk 10,5 pH eléréséig 2 M NaOH-t, majd ezt a pH értéket tartjuk az ecetsavcsoport teljes hidrolíziséig.

A reakciókeveréket ezután 25°C -ra lehűtjük, az anyagot egy ioncserélő oszlopokra visszük, amely kationos, illetve anionos gyantákat tartalmaz. Az eluátumot összegyűjtjük, betöményítjük, a visszamaradó anyagot etanolból átkristályosítjuk. A szilárd anyagot szűrjük etanollal átmoszuk, 45°C -on 5 órán át szárítjuk, így nyerjük a kívánt iopamidolt (17,8 g, 22,9 mmól, kihozatal 77%).

Az elvégzett ^1H NMR, ^{13}C -NMR, IR és MS adatok konzisztensek a megadott szerkezettel.

9. példa

Iopamidol előállítása

Az 5-amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid előállítását a következőképpen végezzük:

671 g (2,05 mól) 1. példa szerinti vegyületet bemérünk egy 10 literes reakcióedénybe, amely 9,2 l ionmentesített vizet és 107 g 96%-os H_2SO_4 -et tartalmaz és a kapott anyagot 70°C -ra melegítjük. Ezután fokozatosan csepegtetéssel kb. 1 óra alatt hozzáadunk 1920 g (6,65 mól) ICl -t (44% jód, 14,5% HCl -ben, oldat), majd a kapott keveréket 70°C -on tartjuk további 9 órán át. Ezután 1 éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, a kapott szilárd anyagot szűréssel elválasztjuk, $2 \times 0,6$ l vízzel mossuk, szárítjuk így 1300 g (1,85 mól, 90%) 5-amino-N,N'-bisz[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamidot nyerünk.

10. példa

Iohexol előállítása

a) 5-(Acetilamino)-N,N'-bisz(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid

44 g (6,2 mmól) 5-amino-N,N'-bisz[2,3-dihidroxipropil]-1,3-benzoldikarboxamidot 210 ml ecetsavanhidridben szuszpendálunk és hozzáadunk 1,5 ml koncentrált kénsavat. A kapott keveréket ezután 60°C -on 90 percig melegítjük, betöményítjük, a visszamaradó anyagot 120 ml metanolban és 70 ml ionmentesített vízben felvesszük, 50°C -ra melegítjük, miközben a pH-t 10,5 értékre beállítjuk NaOH adagolásával.

Ha a hidrolízis végbement, az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük és sósavval semlegesítjük.

A kapott oldatot szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd a kiváló csapadékot szűrőssel elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, így 32 g (43 mmól, 69%) 5-(acetilamino)-N,N'-bisz(2,3-dihidroxipropil)-2,4,6-trijód-1,3-benzoldikarboxamid intermediert nyerünk.

b) Iohexol

30 g (40 mmól) fentiek szerint előállított terméket feloldunk 100 ml propilénglikolban, hozzáadunk 15 ml (60 mmól) 4M nátrium-metilátot és 50°C-ra melegítjük. A kapott oldatot részlegesen betöményítjük, szobahőmérsékletre lehűtjük, hozzáadunk 5 ml (60 mmól) 1-klór-2,3-dihidroxipropánt, majd 32 órán át keverjük, végül vákuumban betöményítjük. A visszamaradó szilárd anyagot metanolban felvesszük, majd szűrjük, a szűrletet betöményítjük, a visszamaradó anyagot vízben oldjuk és a sóktól ioncserélő gyantákkal megtisztítjuk. Az ionmentesített oldatot betöményítjük, a kapott terméket butanolból átkristályosítjuk, így szűrés és szárítás után 19,7 g (24 mmól, 60%) kívánt iohexolt nyerünk.

Az elvégzett ^1H NMR, ^{13}C -NMR, IR és MS adatok konzisztensek a megadott szerkezettel.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására - a képletben R jelentése 2,3-dihidroxi-1-propil- vagy 1,3-dihidroxi-2-propil-csoport - **azzal jellemezve**, hogy egy (V) általános képletű 5-amino-benzoldikarbonsav-dialkil-észtert - a képletben R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport - legalább 2 mól mennyiségű H_2NR általános képletű aminnal - a képletben R jelentése a fenti - reagáltatunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az (V) általános képletű vegyületet a megfelelő (VI) általános képletű 5-nitro-1,3-benzoldikarbonsav-dialkil-észter - a képletben R_1 jelentése a fenti - redukálásával nyerjük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az (V) általános képletű vegyületet 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav R^1OH általános képletű alkohol észterezésével nyerjük.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a reakciót 65-150°C-on végezzük a sztöchiometrikus mennyiséghez viszonyítva az RNH_2 általános képletű amin feleslegének alkalmazásával vagy egy szerves oldószer jelenlétében - ez lehet valamely 1-6 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol-, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkoxi-, -2-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol-, 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-észter vagy egy dipoláros, aprotikus szerves oldószer - vagy külön szerves oldószer alkalmazása nélkül reakcióközegként az amin feleslegét alkalmazva olvadék állapotban.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a reakciót szerves oldószer és egy erős, bázikus katalizátor jelenlétében végezzük.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a szerves oldószer valamely 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkanol vagy 1-4 szénatomos egyenes láncú alkoxi-2-4 szénatomos egyenes láncú alkanol és az erős bázikus katalizátor egy alkálifém 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alifás alkoholát.

7. A 2. vagy 3. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az (V) általános képletű vegyületet nem izoláljuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy R_1 jelentése n-butil-csoport.

9. Eljárás iopamidol, iohexol, ioverzol vagy iomeprol termék előállítására **azzal jellemezve**, hogy

- egy (V) általános képletű 5-amino-1,3-benzoldikarbonsav-dialkil-észtert - a képletben R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkilcsoport - legalább 2 mól mennyiségű H_2NR általános képletű aminnal - a képletben R jelentése 2,3-dihidroxil-1-propil- vagy 1,3-dihidroxil-2-propoil-csoport - reagáltatjuk, így nyerjük az (I) általános képletű vegyületet - a képletben R jelentése a fenti, majd
- a kapott (I) általános képletű vegyületet ismert módon iopamidol, iohexol, ioverzol vagy iomeprol terméké alakítjuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az iopamidol előállításánál:

- az (I) általános képletű intermedier vegyület - a képletben R jelentése 1,3-dihidroxil-2-propil-csoport - benzolgyűrűjét jódozzuk, és
- bevisszük az 5-aminocsoportra az (S)-2-(acetiloxi)-propanoil-csoportot és megfelelő hidrolízist végzünk.

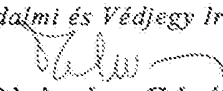
11. A 9. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az iohexol előállításánál:

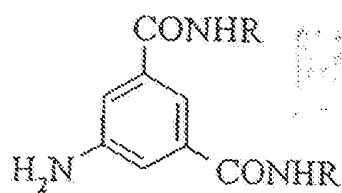
- az (I) általános képletű intermedier vegyület - a képletben R jelentése 2,3-dihidroxil-1-propil-csoport - benzolgyűrűjét jódozzuk, és
- az 5-aminocsoportot N-acilezzük és megfelelően N-alkilezzük.

A meghatalmazott:

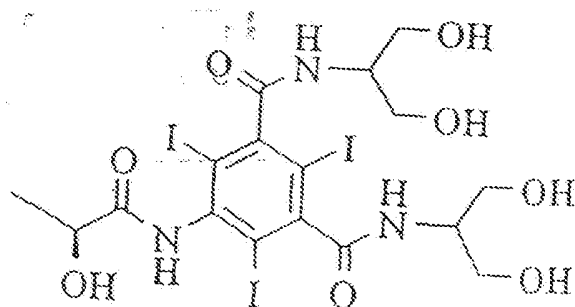
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

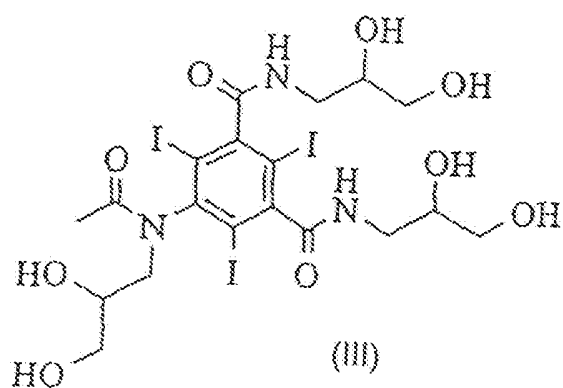

Olchváry Gézáne
szabadalmi ügyvivő



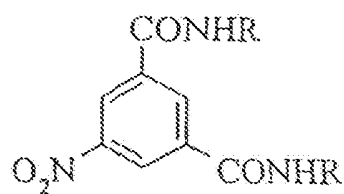
(I)



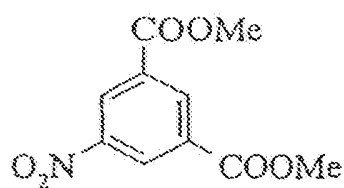
(II)



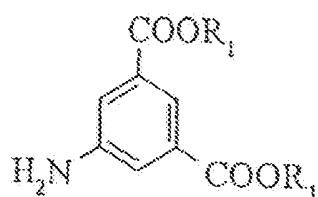
(III)



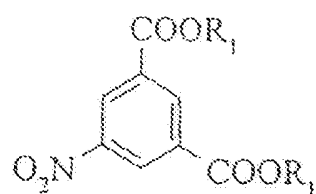
(IV)



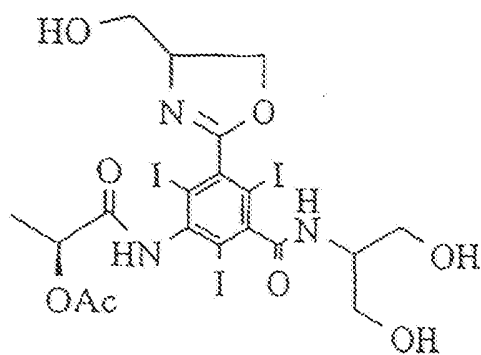
(IV')



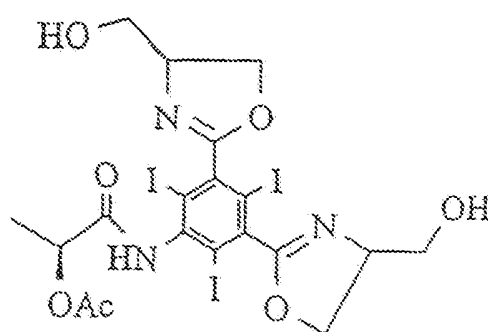
(V)



(VI)



(J/1)



(J/2)