



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223899
(11) (83)

(22) Přihlášeno 09 01 81

(21) (PV 93-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 01 80

(P 30 01 293.2)

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 28 01 83

(45) Vydáno 15 04 86

(51) Int. Cl.³

C 07 C 103/78

(C 07 C 103/78,

63/307, 63/68)

//A 61 K 49/04

(72)

Autor vynálezu

GRIES HEINZ dr., PFEIFFER HEINRICH dr., SPECK ULRICH dr.,
MÜTZEL WOLFGANG dr., ZÁPADNÍ BERLÍN (Západní Berlín)

(73)

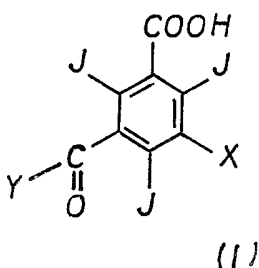
Majitel patentu

SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT, ZÁPADNÍ BERLÍN
(Západní Berlín)

(54) Způsob výroby monoamidových sloučenin kyseliny 2,4,6-trijodisoftalové C-substituované v poloze 5

I

Vynález se týká způsobu výroby nových monoamidových sloučenin kyseliny 2,4,6-trijodisoftalové C-substituované v poloze 5, obecného vzorce I



kde

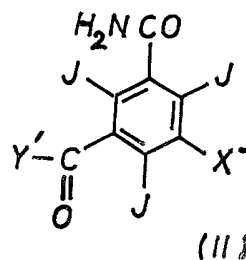
X znamená zbytek vzorce —CONR₁R₂ a

Y znamená zbytek vzorce —NR₃R₄ nebo —OR₅, přičemž R₁, R₂, R₃ a R₄, které jsou stejné nebo rozdílné značí atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono- nebo polyhydroxylový, přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 8 atomy uhlíku a

R₅ značí popřípadě mono- nebo polyhydroxylovaný, přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku a jejich fyziologicky neškodných solí s anorganickými nebo organickými bázemi, který se provádí

2

tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde

X' znamená skupinu vzorce —CONR₁'R₂' a

Y' znamená skupinu vzorce —NR₃'R₄', nebo skupinu vzorce —OR₅, přičemž R₁', R₂', R₃', R₄' a R₅ mají stejný význam jako substituenty R₁, R₂, R₃, R₄ a R₅ s tím rozdílem, že jak R₁' a R₂', tak R₃' a R₄' nemohou současně značit atom vodíku, s diazotačním činidlem, přičemž se za odštěpení dusíku získá sloučenina obecného vzorce I s volnou karboxylovou skupinou a popřípadě se takto získané sloučeniny obecného vzorce I alkylují na atomu dusíku a/nebo se chráněné hydroxyskupiny uvolní a/nebo se získané

sloučeniny obecného vzorce I převedou na soli reakcí s anorganickými nebo organickými zásadami.

Nesubstituované alkylové skupiny R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být přímé nebo rozvětvené, obsahují 1 až 6, výhodně 1 až 4, obzvláště 1 nebo 2 atomy uhlíku. Jako příklad je možno uvést obzvláště methylovou skupinu, ethylovou skupinu a propylovou skupinu, výhodný je methylový zbytek.

Je-li alkylovým zbytkem mono- nebo polyhydroxyalkylová skupina, může být přímá nebo rozvětvená. Zvláště výhodné jsou alkylové zbytky se 2 až 8 atomy uhlíku, výhodně se 2 až 4 atomy uhlíku. Hydroxyskupiny vázané na tyto alkylové zbytky mohou být primární a/nebo sekundární a/nebo terciární. Alkylový zbytek může obsahovat 1 až 5 hydroxyskupin, výhodně 1 až 3 hydroxyskupiny. Jako příklady je možno uvést tris-hydroxymethylmethylový zbytek, 1,3,4-trihydroxy-2-n-butyllový zbytek a výhodně bis-hydroxymethylmethylový zbytek, obzvláště hydroxyethyllový zbytek a 2,3-dihydroxypropylový zbytek.

Mají-li se sloučeniny obecného vzorce I používat ve formě svých fyziologicky neškodných solí, tak přicházejí pro tvorbu solí v úvahu odborníkům známé jak anorganické, tak také organické zásady. Výroba takových solí probíhá reakcí odpovídající kyseliny se zásadou o sobě známým způsobem.

Jako fyziologicky neškodné soli se zásadami přicházejí v úvahu jak kovové soli, jako jsou například sodné, lithné, vápenaté a hořečnaté soli, tak také soli s amíny, jako jsou například glukaminové soli, N-methylglukaminové soli, N,N-dimethylglukaminové soli, ethanolaminové soli, diethanolaminové soli, morfinové soli a podobně.

Vhodné jsou také soli bazických aminokyselin, jako jsou například soli lysinu, ornithinu, argininu a podobně.

Převedení primární amidové skupiny na karboxylovou kyselinu se provádí metodou, která je pro odborníky známá.

Amidy karboxylových kyselin se například hydrolyzují zahřátím s vodnými minerálními kyselinami nebo s vodnými roztoky hydroxidu alkalických kovů. Výhodnou metodou při způsobu podle vynálezu však je diazotace primární amidové skupiny diazotačními činidly, jako je například kyselina dusitá ve vodném prostředí, popřípadě nitrosylsulfátem nebo nitrosylchloridem v bezvodném prostředí, přičemž se za odštěpování dusíku získá karboxylová kyselina. Pro praktické použití se smísí suspenze výchozího materiálu ve zředěné minerální kyselině, například ve zředěné kyselině sírové, výhodně ve zředěné kyselině chlorovodíkové, s roztokem diazotačního činidla, jako je například vodný roztok dusitanu sodného, nebo se smísí roztok nebo suspenze výchozího materiálu v kyselině octové, koncentrované kyselině sírové, dimethylformamidu nebo podobně, s roztokem nitrosylsulfátu, připrave-

ným z dusitanu sodného a koncentrované kyseliny sírové, nebo s nitrosylchloridem, při teplotě v rozmezí 0 až 5 °C. Po ukončení diazotace se reakční roztok zředí vodou. Nakonec se účelně reakční roztok po nějakou dobu zahřívá za současného odštěpování dusíku.

Pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, které v poloze 5 obsahují esterovou skupinu vzorce $-COOR_5$, vychází se výhodně z volné karboxylové kyseliny, která se esterifikuje pro odborníky známým způsobem. Když alkylový zbytek R_5 obsahuje jednu nebo více hydroxyskupin, používá se tento substituent výhodně jako halogenid vzorce R_5Hal . Ten se nechá reagovat ve vhodném rozpouštědle, výhodně v dimethylformamidu nebo v dimethylacetamidu, s alkalickou solí kyseliny, výhodně se sodnou solí.

Vedle těchto, v rámci vynálezu výhodných esterifikačních metod, je možno esterifikaci karboxylové kyseliny provádět jinými k tomuto účelu použitelnými metodami, zvláště v tom případě, když zaváděný zbytek R_5 neobsahuje žádné dodatečné hydroxyskupiny. Například je zde možno uvést esterifikaci dialkylsulfátem nebo diazoalkany a podobně, nebo reakci karboxylové skupiny s alkoholem obecného vzorce R_5OH , výhodně za přítomnosti například minerální kyseliny, jako kyseliny sírové. Esterifikace karboxylové kyseliny výše popsanými metodami se může provádět za přítomnosti jiných skupin přítomných na jádře, jako například kyanoskupiny, karbamoylové skupiny, hydroxymethyllové skupiny, amidoacylové skupiny nebo methylaminoacylové skupiny, mimo další karboxylové skupiny.

Parciální amidace se provádí podle o sobě známých metod tak, že se nechá reagovat dikarboxylová kyselina, popřípadě za intermediační ochrany popřípadě přítomných hydroxyskupin a popřípadě ve vhodném rozpouštědle, jako je například benzen, toluen nebo acetonitril, s chloračním činidlem, jako je například chlorid fosforečný, oxalylchlorid, fosgen nebo 1,1-dichlormethylmethylether, výhodně však thionylchlorid. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do 100 °C, výhodně v rozmezí 50 až 80 °C, za vzniku dichloridu dikarboxylové kyseliny. Po ukončení vývinu chlorovodíku se reakční směs odpaří ve vakuu a dichlorid dikarboxylové kyseliny se běžným způsobem izoluje. Parciální reakce dichloridu sází obecného vzorce $HN(R_1R_2)$ se provádí rovněž podle známých metod tak, že se například rozpustí nebo suspenduje dichlorid dikarboxylové kyseliny ve vhodném rozpouštědle, jako je například toluen, dioxan, výhodně však dimethylacetamid, za přítomnosti jednoho molu terciární báze, například tributylaminu, triethylaminu nebo pyridinu, smísí se s roztokem jednoho molu báze obecného vzorce $HN(R_1R_2)$ (10% přebytkem) v tom samém rozpouštědle a tato

směs se nechá reagovat při teplotě v rozmezí 10 až 100 °C, výhodně v rozmezí 50 až 90 °C. Nakonec se vzniklý monoamid-mono-chlorid izoluje o sobě známým způsobem.

Následující alkylation na atomu dusíku se provádí po intermediární ochraně hydroxyskupin, například tím způsobem, že se na odpovídající amid kyseliny nechá působit nejdříve akceptor protonů, například amid sodný, hydrid sodný nebo hydroxid alkalického kovu a potom se nechá reagovat s R_s-alkylhalogenidem, výhodně -bromidem, nebo zvláště s dialkylsulfátem, jako je například dimethylsulfát nebo diethylsulfát. Vždy podle použitého akceptoru protonů se reakce provádí v bezvodém nebo vodném reakčním prostředí při teplotě v rozmezí asi od teploty místnosti do 100 °C, výhodně při teplotě 50 až 70 °C.

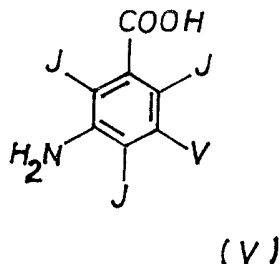
Vhodná rozpouštědla, popřípadě látky zprostředkující rozpouštění, jsou například aceton, dimethylformamid, dioxan, tetrahydrofuran a podobně.

Intermediární ochrana volných hydroxyskupin se provádí podle známých metod lehce odštěpitelnými ochrannými skupinami. Zavádění takových skupin se může provádět acylací (například zavedením výhodného acetylového nebo benzoylového zbytku), etherifikací (například zavedením trifenylmethylového zbytku) nebo acetalizací nebo ketalizací, například pomocí acetaldehydu, dihydropyranu, acetonu nebo 2,2-dimethoxypropanu.

Pozdější odštěpení intermediárně zavedených ochranných skupin, za uvolnění konečně požadovaných hydroxyskupin, probíhá rovněž podle metod známých odborníkům. Odštěpení ochranných skupin se tak může provést bez zvláštního reakčního stupně zpracováním a izolací reakčního produktu. Může se ale také provést běžným způsobem v odděleném reakčním stupni. Acetalové, ketalové nebo etherové skupiny se mohou například odštěpit kyselou hydrolýzou.

Reakce kyselin obecného vzorce I na fyziologicky neškodné soli s k tomu vhodnými anorganickými nebo organickými zásadami, se provádí rovněž o sobě známými způsoby.

Při způsobu podle vynálezu používané výchozí produkty se mohou vyrobit o sobě známými způsoby, například ze sloučeniny obecného vzorce V



kde

V znamená zbytek vzorce $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{NH-acyl}$ nebo $-\text{CH}_2\text{OH}$, přičemž acyl má výše uvedený význam.

Sandmeyerovou reakcí se přitom substituuje aminoskupina aromatického kruhu kyanoskupinou, jako například při výrobě kyseliny 3,5-dikyano-2,4,6-trijodbenzoové a kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové, což je objasněno dále.

Kyselina 3,5-dikyano-2,4,6-trijodbenzoová

7 g dusitanu sodného se za míchání vnese do 84 ml koncentrované kyseliny sírové, která má teplotu 5 °C. Potom se směs udržuje tak dlouho při teplotě 70 °C, až se získá roztok, který se ochladí opět na teplotu 5 °C. Po přikapání 42 ml ledové kyseliny octové za chlazení se do reakční směsi po částech vnese 21 g kyseliny 3,5-diamino-2,4,6-trijodbenzoové za míchání tak, aby se teplota uvnitř reakční směsi udržela v rozmezí 0 až 5 °C. Reakční směs se ponechá za míchání ještě po dobu 2 hodin a potom se zeleně zbarvená suspenze vlije na 400 g ledu. K 500 ml koncentrovaného amoniaku se přidá 320 ml vody a v získaném roztoku se rozpustí 35,6 g kyanidu měďného a 67 g kyanidu draselného. K tomuto roztoku se přidá diazotační činidlo, přičemž vznikne silné pěnění. Směs se míchá po dobu 2 hodin a ponechá se stát přes noc. Potom se nejdříve smísí s 500 ml ethylesteru kyseliny octové a potom s přebytkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po odsátí vysrážené měďnaté soli, která se promyje ethylesterem kyseliny octové, se ve filtrátu oddělí vodná fáze, která se několikrát ještě extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří. Tmavě zbarvený zbytek se za horka zpracuje se 100 ml acetonu, acetonový roztok se zbaví nerozpuštěných součástí filtrací a potom se odpaří na jednu polovinu objemu. Po několikahodinovém míchání se krystalizát odsaje, promyje se ledovým acetonem a při teplotě 50 °C se vysuší. Získá se 8,5 g kyseliny 3,5-dikyano-2,4,6-trijodbenzoové (což odpovídá 38 % teorie), jako bílý prášek o teplotě rozkladu nad 280 °C.

Kyselina 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalová

112 g kyseliny 5-amino-2,4,6-trijodisofthalové se suspenduje v 1100 ml vody a přidávkem 10 g hydroxidu sodného se převede do roztoku. Potom se roztok ochladí, jeho hodnota pH se nastaví přidávkem zředěné kyseliny sírové na 2,5 a při teplotě 0 °C se za chlazení přikapává roztok 20 g dusitanu sodného v 60 ml vody. Přitom se teplota reakční směsi udržuje v rozmezí 0 až 5 °C. Potom se znovu upraví přidávkem zředěné kyseliny sírové pH na hodnotu 2,5 a reakční směs

se míchá za chlazení ledem ještě po dobu 2 hodin. Pomalým přikapáváním zředěného roztoku hydroxidu sodného se při hodnotě pH 4,5 převede vytvořená sraženina do roztoku.

Mezitím se připraví roztok 99 g chloridu měďného a 172 g kyanidu draselného v 800 ml vody o teplotě 30 °C. Tento roztok se na jednu smísí se zneutralizovaným roztokem diazoniové soli, přičemž nastane silné pěnění. Reakční směs se míchá ještě po dobu 15 minut při teplotě 30 °C a měďnaté soli se oddělí okyselením reakčního roztoku zředěnou kyselinou sírovou na pH 3. Hodnota pH filtrátu se dalším přidavkem zředěné kyseliny sírové upraví na 0,5 až 1 a vytvořená sraženina se po několikahodinovém míchání v ledové lázni odsaje, promyje vodou a při teplotě 50 °C vysuší. K vyčištění se surový produkt suspenduje ve 400 ml vody, rozpustí se přidavkem hydroxidu sodného, roztok se zpracuje s 10 g aktivního uhlí, míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti a filtrát se smísí s přebytkem minerální kyseliny. Po několikahodinovém míchání v ledové lázni se vytvořená sraženina odsaje, promyje se vodou a při teplotě 50 °C se vysuší. Získá se 89 g (což odpovídá 78 % teorie) kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové, jako bílý prášek o teplotě rozkladu nad 300 °C.

Analogickým způsobem se vyrobí tyto aminosloučeniny:

- kyselina 5-kyano-3-N,N-dimethylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání: 240 °C (rozklad),
výtěžek: 85 % teorie,
- kyselina 5-kyano-3-(N-methylkarbamoyl)-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání: 300 °C (rozklad),
výtěžek: 72 % teorie,
- kyselina 5-kyano-3-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání: 280 °C (rozklad),
výtěžek: 89 % teorie,
- kyselina 5-kyano-3-karbamoyl-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání nad 300 °C (rozklad),
výtěžek: 82 % teorie,
- kyselina 5-kyano-3-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání nad 300 °C (rozklad),
výtěžek: 95 % teorie,
- kyselina 5-kyano-3-acetylaminomethyl-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání: 271 °C (rozklad),
výtěžek: 85 % teorie a
- kyselina 5-kyano-3-hydroxymethyl-2,4,6-trijodbenzoová,
teplota tání: 250 až 252 °C (rozklad),
výtěžek: 81 % teorie.

Jak již bylo výše uvedeno, provádí se esterifikace karboxylové skupiny o sobě známými způsoby, přičemž výhodné jsou metody, které jsou popsány pro esterifikaci tri-

jodovaných derivátů aminobenzoové kyseliny. Esterifikace je objasněná na dále uvedených stupních výroby:

2,3-Dihydroxypropylester kyseliny 5-kyano-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové

60 g kyseliny 5-kyano-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové se zahřívá ve 150 ml dimethylformamidu se 22 g uhličitany sodného (bezvodého) a 28 g 1-chlorpropan-2,3-diolu po dobu 4 hodin na teplotu 90 °C. Potom se reakční směs ochladí, oddělí se vyloučený chlorid sodný a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve 250 ml ethylesteru kyseliny octové, roztok se přefiltruje přes aktivní uhlí a filtrát se zahustí na jednu polovinu svého objemu. Potom se zbytek ochladí v ledové lázni a smísí se opatrně s takovým množstvím diisopropyletheru, aby nastala krystalizace. Po několikahodinovém míchání v ledové lázni se krystalizát odsaje, promyje se diisopropyletherem a při teplotě 50 °C se vysuší. Získá se jako bílý prášek 48,5 g 2,3-dihydroxypropylesteru kyseliny 5-kyano-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové, což odpovídá 74 % teorie.

Teplota tání: 117 až 120 °C.

2,3-Dihydroxypropylester kyseliny 5-karbamoyl-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové

24 g kyseliny 5-karbamoyl-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové se suspenduje ve 200 ml vody a přidavkem koncentrovaného hydroxidu sodného se při pH 7 převede do roztoku. Roztok se ve vakuu odpaří do sucha a sodná sůl se rozpustí v 60 ml dimethylformamidu. K tomuto roztoku se přidá 10 g 1-chlorpropan-2,3-diolu a reakční směs se míchá po dobu 6 hodin při teplotě 90 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se vyloučený chlorid sodný odsaje a filtrát se ve vakuu odpaří do sucha. Odparek se po dobu 2 hodin rozmíchává se 40 ml vody. Sraženina se odsaje, promyje vodou a při teplotě 50 °C vysuší. Získá se 23,5 g 2,3-dihydroxypropylesteru kyseliny 5-karbamoyl-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové, což odpovídá 87 % teorie.

Teplota tání: 258 °C (rozklad).

Vychází-li se při výrobě výchozích produktů z kyanosloučenin, zmýdelňuje se o sobě známým způsobem, jak již bylo výše popsáno, kyanoskupina v kyselém nebo alkalickém prostředí na primární amid. Tato reakce se může blíže objasnit na příkladě kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové.

Kyselina 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisofthalová

100 g kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové se suspenduje ve 400 ml vody a přidavkem 20 g hydroxidu sodného se převede do

roztoku. Roztok se ponechá po dobu 3 hodin při teplotě 60 °C a potom se za míchání vlije do 60 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po několikahodinovém míchání v ledové lázni se vyloučená sraženina odsaje, promyje ledovou vodou a při teplotě 50° Celsia suší. Získá se 98 g kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové ve formě bílého prášku. Teplota rozkladu je nad 280 °C.

Stejná sloučenina se získá také kyselým zmýdlením nitrilové skupiny tímto způsobem:

100 g kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisoftalové se suspenduje ve 400 ml koncentrované kyseliny sírové a nejdříve se zahřívá po dobu 30 minut za míchání na teplotu 60° Celsia a potom po dobu 2 hodin na teplotu 95 °C. Potom se získaný čirý roztok nalije na 1,2 kg ledu a po dobu jedné hodiny se míchá v ledové lázni. Vyloučený surový produkt se odsaje, rozpustí se ve 400 ml horkého ethanolu a vzniklý roztok se smísí se 70 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného. Po několikahodinovém míchání v ledové lázni se vyloučená sodná sůl odsaje, promyje se ethanolem a potom se rozpustí ve 200 ml horké vody. Po zpracování tohoto roztoku s aktivním uhlím se filtrát vysráží 150 ml polokonzentrované kyseliny sírové. Po několikahodinovém míchání v ledové lázni se vyloučená sraženina odsaje, promyje se malým množstvím ledové vody a při teplotě 50° Celsia se vysuší. Získá se 84 g kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové, což odpovídá 82 % teorie. Svými vlastnostmi odpovídá získaný produkt vlastnostem produktu získaného zmýdlením.

Analogickým způsobem se mohou připravit tyto sloučeniny z odpovídajících kyano-sloučenin:

- bis-N-methylamid kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: nad 300 °C,
výťažek: 82 % teorie,
- bis-[N-(2,3-dihydroxypropyl)amid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: nad 300 °C (rozklad),
výťažek: 70 % teorie,
- amid kyseliny 3-[N-(2-hydroxyethyl)-karbamoyl]-5-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové,
teplota tání: 300 °C,
výťažek: 75 % teorie,
- amid kyseliny 3,5-bis-[N-(2-hydroxyethyl)-karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové,
teplota tání: 300 °C (rozklad),
výťažek: 75 % teorie,
- amid kyseliny 3-[N-(2,3-dihydroxypropyl)-karbamoyl]-5-[N-methyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové,
teplota tání: 202 °C,
výťažek: 61 % teorie,
- bis-[N-(2-hydroxyethyl)amid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,

- teplota tání: 300 °C,
výťažek: 75 % teorie,
- bis-[N-methyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)-amid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: nad 193 °C,
výťažek: 50 % teorie,
- bis-[N,N-(2-hydroxyethyl)amid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: 198 až 200 °C,
výťažek: 69 % teorie a
- bis-[N-(tris-hydroxymethyl)amid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: nad 280 °C,
výťažek: 67 % teorie.

Výroba chloridů dikarboxylových kyselin, které jsou potřebné pro amidační reakci, a chloridů monokarboxylových kyselin, které jsou potřebné jako výchozí produkty, z odpovídajících výchozích látek pro karboxylové kyseliny, probíhá podle pro odborníky známých metod, které jsou již popsány výše, a které jsou objasněny pomocí následujících popisů výroby.

Dichlorid kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové

59,9 g kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové se míchá s 500 ml thionylchloridu a 0,5 ml dimethylformamidu po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom ve vakuu odpaří a odparek se míchá po dobu jedné hodiny se 300 ml methylenchloridu. Potom se surový produkt odfiltruje a při teplotě 50 °C se ve vakuu vysuší. Poté se zbytek míchá ještě po dobu jedné hodiny s 85 ml acetonu, odsaje se a při teplotě 50 °C se opět ve vakuu vysuší. Získá se 36,6 g dichloridu kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové.

Teplota rozkladu: 247 až 248 °C,
výťažek: 58 % teorie.

Analogickým způsobem se z odpovídajících výchozích karboxylových kyselin připraví:

- dichlorid kyseliny 5-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: 214 až 216 °C,
výťažek: 48 % teorie,
- dichlorid kyseliny 5-N,N-dimethylkarbamoyl-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: 272 až 273 °C,
výťažek: 85 % teorie,
- dichlorid kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: 246 až 264 °C,
výťažek: 94 % teorie a
- dichlorid kyseliny 5-[N-(2-acetoxyethyl)-karbamoyl]-2,4,6-trijodisoftalové,
teplota tání: 75 až 85 °C,
výťažek: 93 % teorie.

Chlorid kyseliny 5-kyano-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové

58,2 g kyseliny 5-kyano-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové se zahřívá ve 400 ml thionylchloridu za přítavku 0,3 ml dimethylformamidu za míchání po dobu jedné hodiny k varu. Potom se reakční směs přefiltruje a filtrát ve vakuu odpaří do sucha. Odparek tvoří pevnou pěnu. Pro vyčištění se tato pěna rozpustí v 625 ml dioxanu zahřátím na parní lázni, poté se na parní lázni zpracovává s 6,3 g aktivního uhlí po dobu 10 minut, filtruje a filtrát se odpaří na jednu pětinu svého objemu a vychladí. Vytvořená sraženina se odsaje a ve vakuu se při teplotě 50 °C vysuší pomocí rotulek hydroxidu draselného.

Výtěžek je 33,8 g chloridu kyseliny 5-kyano-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové, což odpovídá 56,3 % teorie.

Teplota tání: 265 až 267 °C.

Amidace obou chloridových skupin v polohách 1 a 3 karboxylové kyseliny se může provádět v jednom reakčním stupni, přičemž vznikají bis-amidy, nebo také postupně způsoby známými odborníkovi. Jsou-li oba amidové zbytky v polohách 1 a 3 v nakonec požadovaném produktu se zřetelem na N-substituenty stejné ($R_1 = R_3$ a $R_2 = R_4$), provádí se amidace výhodně v jednom reakčním stupni. Když se však tyto amidové skupiny se zřetelem na N-substituenty R_1 až R_4 liší, potom se amidace provádí výhodně po stupních. Monoamid-monochloridy získané při stupňovité amidaci se však mohou také nechat reagovat s báží obecného vzorce HNR_3R_4 na žádané bis-amidy se skupinou $-\text{CONR}_1\text{R}_2$, která se liší od skupiny $-\text{CONR}_3\text{R}_4$.

Při uvedeném způsobu se výhodně běžným způsobem izoluje monoamid-monochlorid, získaný v prvním stupni po reakci dichloridu dikarboxylové kyseliny s organickou primární nebo sekundární báží obecného vzorce $\text{HN}(\text{R}_1\text{R}_2)$, aby se vyloučily nežádoucí vedlejší reakce, a potom se nechá popřípadě reagovat s další organickou primární nebo sekundární báží obecného vzorce $\text{HN}(\text{R}_3\text{R}_4)$. Pro výrobu výchozích produktů, u nichž jsou zaváděné amidové skupiny stejné, se rozpuštěný dichlorid dikarboxylové kyseliny nechá reagovat se čtyřmi ekvivalenty organické sekundární nebo primární báze obecného vzorce $\text{HN}(\text{R}_1\text{R}_2)$ nebo se dvěma ekvivalenty této báze a v přítomnosti dvouekvivalentů terciární báze, jako je pyridin nebo triethylamin, výhodně však tributylamin.

Dále je blíže objasněna amidace v jednom reakčním stupni.

Bis-[1,1-bis-(hydroxymethyl)methylamid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisofthalové

11 g dichloridu kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisofthalové se rozpustí ve 22 g

dimethylacetamidu a roztok se zahřeje na teplotu 50 °C. K tomuto roztoku se za míchání přidá během 5 minut roztok 40 g serinolu [2-amino-1,3-dihydroxypropanu] v 15 ml dimethylacetamidu. K této reakční směsi se potom přidá 10,5 ml tributylaminu a míchá se nejprve po dobu 4 hodin při teplotě 50 °C a potom přes noc při teplotě místnosti. K získanému reakčnímu roztoku se potom přikape 2,4 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, až se dosáhne kyselé reakce a roztok se po kapkách vmíchá do 270 ml methylenchloridu. Po jednohodinovém míchání se roztok oddekantuje od lepivé sraženiny a ještě se smíchá se 135 ml methylenchloridu a míchá ještě po dobu 30 minut. Surový produkt o hmotnosti 14,9 g se rozpustí ve 110 ml vody a zpracuje se na sloupci asi s 200 ml kationtoměniče IR 120. Z vodného eluátu se získá 12,5 g produktu, který se rozpustí ve 120 ml vody a znovu se zpracuje na sloupci asi s 200 ml aniontoměniče IRA 410. Eluát se míchá po dobu 30 minut s 1,2 g aktivního uhlí, potom se přefiltruje, ve vakuu se odpaří a ve vakuu se při teplotě 50 °C vysuší.

Výtěžek je 8,4 g bis-[1,1-bis-(hydroxymethyl)methylamid] kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisofthalové.

Teplota tání: 246 až 252 °C,

výtěžek: 65 % teorie.

Bis-[2-hydroxyethyl]amid kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové

151,4 g dichloridu kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové se jako suspenze v 1500 ml dioxanu smísí během 25 minut s roztokem 75,5 ml ethanolaminu v 750 ml dioxanu (teplota až 45 °C). Po míchání této reakční směsi přes noc se vmíchá do 1500 ml vody a dioxan se ve vakuu oddestiluje. Po dvou- až čtyřhodinovém míchání se vytvořená sraženina odsaje, promyje se vodou a při teplotě 50 °C se ve vakuu vysuší. Získá se 151,4 g bis-[2-hydroxyethyl]amidu kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové.

Teplota tání: 300 °C, výtěžek: 92,5 % teorie.

Analogickým způsobem se vyrobí tyto sloučeniny:

bis-[2,3-dihydroxypropyl]amid kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové, teplota tání: nad 280 °C (rozklad), výtěžek: 80 % teorie,

bis-[bis-(2-hydroxyethyl)amid] kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové, teplota tání: 212 až 215 °C, výtěžek: 78 % teorie a

bis-[tris-(hydroxymethyl)methylamid] kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové, teplota tání: nad 280 °C, výtěžek: 70 % teorie.

V následující části je popsána amidace ve stupních.

Chlorid kyseliny 5-kyano-3-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové

18,1 g dichloridu kyseliny 5-kyano-2,4,6-trijodisofthalové se rozmíchá v 750 ml dioxanu a při teplotě 80 °C se smísí s 7,1 g 1-aminopropan-2,3-diolu, načež se reakční směs míchá po dobu 2 hodin. Vyloučený hydrochlorid 1-aminopropan-2,3-diolu se oddělí a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se povaří s 800 ml ethylesteru kyseliny octové. Z extraktu vykristalizuje po odpaření a ochlazení 11,7 g chloridu kyseliny 5-kyano-3-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové ve formě bílého prášku.

Teplota tání: 285 až 288 °C,
výtěžek: 59 % teorie.

Nitril kyseliny 3-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methylkarbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové

6,6 g chloridu kyseliny 5-kyano-3-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové se rozpustí ve 40 ml dimethylacetamidu a smísí se s 2,3 g N-methylaminopropan-2,3-diolu. Reakční směs se nechá míchat po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu. Takto získaný surový produkt se může použít ke zmydelnění na nitril. K izolaci čistého produktu se zředěný vodný roztok surového produktu zpracuje s kationtovou a aniontovou iontoměničovou pryskyřicí a zfiltrovaný roztok se ve vakuu odpaří do sucha. Takto se získá 5,9 g -nitrilu kyseliny 3-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)-N-methylkarbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové, což odpovídá 81 % teorie.

Teplota tání: 215 °C.

Chlorid kyseliny 3-N,N-dimethylkarbamoyl-5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové

2780 ml dioxanu se zahřeje na teplotu 80 °C a po sobě se smísí s 25 g 1-aminopropan-2,3-diolu a 72,4 g dichloridu kyseliny 5-N,N-dimethylkarbamoyl-2,4,6-trijodisofthalové. Tato reakční směs se nechá stát ještě 10 minut při teplotě 80 °C, potom se rychle ochladí, zakalený roztok se vyčeří přefiltrováním přes křemelinu a potom se odpaří ve vakuu do sucha. Odparek se několikrát povaří vždy se 300 ml ethylesteru kyseliny octové, odsaje a při teplotě 60 °C se vysuší. Takto se získá 34,5 g chloridu kyseliny 3-N,N-dimethylkarbamoyl-5-[N-(2,3-dihydroxypropyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové ve formě bílého prášku.

Teplota tání: 145 až 147 °C (rozklad),
výtěžek: 45 % teorie.

Od zavedení trijodderivátů kyseliny benzoové jako stínovotvorné látky v kontrastních

prostředcích pro znázornění cév, cest pro odvádění moči a dalších tělních dutin a tkání k rentgenové diagnostice, byly syntetizovány, zkoušeny a z části také prakticky použity mnohé různé deriváty.

Téměř všechny až dosud popsané sloučeniny se odvozují od dvou základních struktur, kyseliny trijodaminobenzoové a kyseliny trijodaminoisofthalové.

Deriváty obou těchto základních sloučenin již neodpovídají stále vyšším požadavkům na rentgenový kontrastní prostředek. Nejdůležitějšími vlastnostmi jsou vysoká hustota kontrastu, chemická stabilita a možnost úplné detoxicity účinné látky, nízké viskozity kapalných přípravků a přizpůsobení farmakodynamických vlastností formě aplikace. „Ideální kontrastní činidlo“ by mělo v sobě zahrnovat všechny tyto uváděné vlastnosti.

Relativně dobré snášenlivosti dosud používaných rentgenových kontrastních prostředků se dosahuje tím, že se lipofilní a toxické základní substance zbavují jedovatosti silně hydrofilními skupinami.

Na druhé straně je známo, že možnosti změn, týkajících se hustoty kontrastu, stability a viskozity, jsou u obou uvedených základních struktur značně omezeny požadavky na ideální kontrastní prostředky, zvláště se zřetelem k tomu, že praktický význam mají pouze substance s vysokým obsahem jodu.

Vzhledem k tomu, že jsou možnosti syntézy v oblasti těchto látek již velmi vyčerpány, je proto zavedení nové základní struktury zvláště cenné.

Tento vynález tedy řeší úkol syntetizovat novou základní strukturu rentgenových kontrastních prostředků, která by již sama byla pokud možno hydrofilní a netoxická. Vynález zahrnuje iontové rentgenové kontrastní látky na bázi stínovotvorných substancí s novou základní strukturou. Tyto nové stínovotvorné substance podle vynálezu se vyznačují celou řadou výhod:

Tyto nové sloučeniny jsou odvozeny od trijodsubstituovaných aromatických látek, jako základní struktury, která je sama již hydrofilní a relativně netoxická. Z tohoto důvodu se může upustit od zavádění relativně těžkých hydrofilních substituentů, které se zavádějí kvůli zamezení chemotoxicity, čímž sloučeniny podle vynálezu mají vyšší obsah jodu, který u některých zástupců této skupiny sloučenin je dokonce vyšší, než obsah u kyseliny diatrizoové a kyseliny iotalamové.

V protikladu k rentgenovým kontrastním prostředkům, které se odvozují od kyseliny trijodaminobenzoové a kyseliny trijodaminoisofthalové, neobsahují sloučeniny podle vynálezu žádné aminoskupiny, které by snižovaly neurální snášenlivost. Náhrada aromatických aminoskupin hydrofilními uhlovodíkovými substituenty může obecnou sná-

šenlivost sloučenin podle vynálezu značně zvýšit.

V dále uvedené tabulce 1 jsou srovnány známé kontrastní látky — kyselina iothalamová (E) a kyselina amidotrizoová (F) — se sloučeninou podle vynálezu, tj. kyselinou 5-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodisofthalovou (D), se zřetelem jak na neurální snášenlivost po intracerebrální, popřípadě intracysternální aplikaci, tak také na jejich všeobecnou snášenlivost.

Použité látky byly rozpuštěny ve formě

TABULKA 1

Neurální a všeobecná snášenlivost derivátů kyseliny trijodtrimesinové ve srovnání s kyselinou iothalamovou a diatrizoovou

Látka	Obsah jodu v kyselině (%)	Intracerebrální aplikace krysám		Intracysternální aplikace krysám		Intravenózní aplikace krysám LD50 g J/kg
		ED50 mg J/kg	LD50 mg J/kg	ED50 mg J/kg	LD50 mg J/kg	
D	63,5	42	66	13,2	65	8,7
E	62,1	36	52	10,6	58	7,4
F	62,1	12		3,0		7,3

Vzhledem ke své dobré snášenlivosti jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné ke všem druhům použití, v nichž se podávají kontrastní látky procházející ledvinami, které obsahují jod. Vzhledem k dobré snášenlivosti se předpokládá zvláště použití pro intravenózní injekce v urografii a v počítačové tomografii. V urografii je výhodné dodatečně žádané osmодиuretické působení k naplnění odváděcích močových cest.

Výroba nových rentgenových kontrastních prostředků na bázi sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I probíhá o sobě známým způsobem, například tak, že stínotvorná substance smísí s přísadami běžnými ve farmacii, například se stabilizátory, jako je natriumedetát nebo kalcium-di-natriumedetát, s fyziologicky neškodnými pufrý, chloridem sodným a podobně. Získaná směs se upraví do formy vhodné pro intravenózní aplikaci. Koncentrace nových rentgenových kontrastních prostředků ve vodném prostředí se řídí podle rentgenodiagnostických metod. Výhodné koncentrace a dávkování nových sloučenin podle vynálezu se pohybují v rozmezí 50 až 400 mg J/ml pro koncentraci a v rozmezí 5 až 500 ml pro dávkování. Zvláště výhodné jsou koncentrace v rozmezí 100 až 400 mg J/ml.

Následující příklady provedení slouží k dalšímu objasnění vynálezu.

Příklad 1

12,3 g amidu kyseliny 3,5-bis-(N-methylkarbamoyl)-2,4,6-trijodbenzoové se suspenduje v 80 ml ledové kyseliny octové. Při teplotě místnosti se k této suspenzi za míchání přidává po malých částech směs 1,66 g dusitanu sodného ve 12 ml koncentrované ky-

segluminových solí ve vodě a aplikovány v různých dávkách vždy deseti krysám. Po intracerebrální a intracysternální injekci se zvířata pozorují po dobu 24 hodin. Jako hodnota ED50 se označuje taková dávka, která vyvolává u 50 % zvířat toxické účinky (silné anomálie postoje, poruchy koordinace pohybů, křeče nebo smrt). Po intravenózní injekci činí doba pozorování sedm dní. Hodnoty ED50 a LD50 se vypočtou pomocí probit-analýzy.

seliny sírové (provádí se za chlazení ledem), přičemž teplota reakční směsi stoupne ze 24 na 42 °C. Potom se reakční směs míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, po dobu 30 minut při teplotě 50 °C a po dobu 90 minut při teplotě 70 °C. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se reakční směs rozmíchá ve 400 ml vody. Vytvořená sraženina se po uplynutí 4 hodin odsaje, promyje se vodou a při teplotě 50 °C suší ve vakuu. Surový produkt o hmotnosti 11,9 g se rozpustí ve 110 ml vody a 12 ml 2 N hydroxidu sodného a okyselením 2 N kyselinou octovou se jeho pH nastaví na hodnotu 6,5 a směs se po dobu 30 minut míchá s 1 g aktivního uhlí. Po odsátí aktivního uhlí se roztok vysráží přidávkem 16 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové. Po odsátí vytvořené sraženiny se tato sraženina vysuší ve vakuu při teplotě 50 °C a získá se 10,7 g kyseliny 3,5-bis-(N-methylkarbamoyl)-2,4,6-trijodbenzoové.

Teplota tání: nad 300 °C,
výtěžek: 87 % teorie.

Příklad 2

112 g amidu kyseliny 3,5-bis-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové v 665 ml ledové kyseliny octové se smísí se směsí 13,8 g dusitanu sodného ve 100 ml koncentrované kyseliny sírové v rozmezí 25 minut. Potom se reakční směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, 30 minut při teplotě asi 50 °C a po dobu jedné hodiny při teplotě asi 70 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se roztok vmíchá do 1660 ml vody. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se sraženina odsaje, promyje se ma-

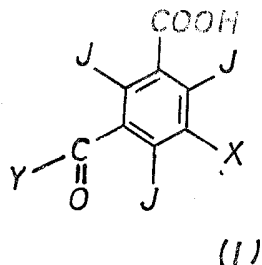
lým množstvím vody a při teplotě 50 °C se ve vakuu odpaří. Získá se 75,4 g parciálně acetylované sloučeniny.

Takto získaná sloučenina se suspenduje ve 225 ml vody a za přídavku celkem 30 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného se při hodnotě pH 10 až 11 zmýdelňuje po dobu 30 minut na parní lázni. Horký roztok se okyslí 35 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se po míchání přes noc při teplotě místnosti odsaje, promyje vodou a při teplotě 50 °C vysuší ve vakuu. Získá se 62,5 g kyseliny 3,5-bis-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové.

Teplota tání: 288 až 290 °C,
výtěžek: 55,9 % teorie.

Příklad 3

Suspenze 33,6 g amidu kyseliny 3,5-bis-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové v 60 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti a za míchání smísí v rozmezí 5 minut se 75 ml roztoku nitrosylchloridu v dimethylformamidu (7,9 g nitrosylchloridu), přičemž nastane silné zahřátí reakční směsi. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se vytvořená žlutavá suspenze smísí s 350 ml vody a po dobu 30 minut se míchá na parní lázni. Vzniklý roztok se co nejvíce odpaří za podtlaku vodní vývěvy při teplotě 60 °C, odparek se zředí 200 ml vody, smísí se se 7,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a po dobu 30 minut se míchá na parní lázni. Přitom vzniká za silného vývinu plynu sraženina. Po míchání přes noc při teplotě místnosti se vytvořená sraženina odsaje, promyje se malým množstvím vody a při teplotě 50 °C vysuší ve vakuu. Tímto způsobem se získá 24,5 g kyseliny 3,5-bis-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-2,4,6-trijodbenzoové.



kde

X znamená zbytek vzorce $-\text{CONR}_1\text{R}_2$ a

Y znamená zbytek vzorce $-\text{NR}_3\text{R}_4$ nebo $-\text{OR}_5$, přičemž R_1 , R_2 , R_3 a R_4 , které jsou stejné nebo rozdílné, značí atom vodíku nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono- nebo polyhydroxylovaný, přímý

Teplota tání: 289 až 291 °C,
výtěžek: 72,7 % teorie.

Příklad 4

Analogicky jako v příkladě 3 se nechá reagovat 32 g amidu kyseliny 3-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-5-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové v 60 ml dimethylformamidu se 7,9 g nitrosylchloridu za vzniku 26,5 g kyseliny 3-[N-(2-hydroxyethyl)karbamoyl]-5-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové.

Teplota tání: 271 až 274 °C,
výtěžek: 82 % teorie.

Příklad 5

Analogicky jako v příkladě 3 se nechá reagovat 15 g 2,3-dihydroxypropylesteru kyseliny 5-karbamoyl-3-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodbenzoové ve 30 ml dimethylformamidu se 4 g nitrosylchloridu a reakční směs se zpracuje stejným způsobem. Získá se 11 g mono-(2,3-dihydroxypropyl)esteru kyseliny 5-N-methylkarbamoyl-2,4,6-trijodisofthalové.

Teplota tání: 232 až 240 °C,
výtěžek: 70 % teorie.

Příklad 6

Smísí se dohromady tyto komponenty:

monomethyl kyseliny 5-karbamoyl-2,4,6-trijodisofthalové	472,71 g
N-methylglukamin	153,83 g
vápenatodvojsodná sůl kyseliny ethylendiamintetraoctové	0,10 g

a směs se doplní redestilovanou vodou na objem 1000 ml. Potom se tato směs podrobí tepelné sterilizaci.

Obsah jodu činí 300 mg/ml.

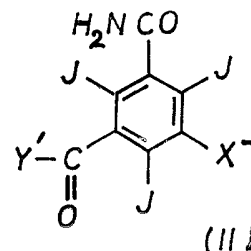
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby monoamidových sloučenin kyseliny 2,4,6-trijodisofthalové C-substituované v poloze 5, obecného vzorce I

nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 8 atomy uhlíku a

R_5 značí popřípadě mono- nebo polyhydroxylovaný, přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky neškodných solí s anorganickými nebo organickými zásadami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde

X' znamená skupinu vzorce $-\text{CONR}_1'\text{R}_2'$ a
Y' znamená skupinu vzorce $-\text{NR}_3'\text{R}_4'$, ne-
bo skupinu vzorce OR_5 , přičemž R_1' , R_2' , R_3' ,
 R_4' a R_5 mají stejný význam jako substituen-
ty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 s tím rozdílem, že jak
 R_1' a R_2' , tak R_3' a R_4' nemohou současně
značit atom vodíku,

s diazotačním činidlem, přičemž se za od-

štěpení dusíku získá sloučenina obecného
vzorce I s volnou karboxylovou skupinou a
popřípadě se takto získané sloučeniny obec-
ného vzorce I alkylují na atomu dusíku a/
nebo se chráněné hydroxyskupiny uvolní
a/nebo se získané sloučeniny obecného vzor-
ce I převedou na soli reakcí s anorganický-
mi nebo organickými zásadami.