

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.02.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/796212**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/00356**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/34905**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2767

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 213/04

C 07 C 231/12

C 07 C 233/65

C 07 D 303/36

A 61 K 51/00

(71) Přihlašovatel:

NYCOMED IMAGING AS, Oslo, NO;

(72) Původce:

Lane David Redick, Wayne, PA, US;

Vasilevskis Janis, Wayne, PA, US;

(74) Zástupce:

**Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby 2,3-
dihydroxypropylaminoderivátů**

(57) Anotace:

Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů zahrnuje reakční kroky: /i/ získání allylaminové sloučeniny; /ii/ epoxidace uvedené allylaminové sloučeniny k získání epoxypropylaminové sloučeniny; a /iii/ hydrolyzování uvedené epoxypropylaminové sloučeniny k získání 2,3-dihydroxypropylaminové sloučeniny. Tento způsob může být použit k výrobě jednoduché 2,3-dihydroxypropylaminové sloučeniny, jako je APD, nebo komplexu takových jednoduchých sloučenin, jako je BAPD /meziprodukt při výrobě iohexolu/.

CZ 1999 - 2767 A3

Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby iodovaných rentgenových kontrastních činidel, klíčových meziproduktů výroby takových kontrastních činidel a způsobu výroby uvedených meziproduktů.

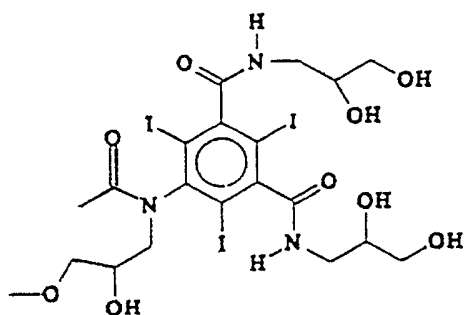
Dosavadní stav techniky

Jodované organické sloučeniny, zejména trijodofenylové monomerní a dimerní sloučeniny, jsou již dlouho zavedeny a široce komerčně používány jako rentgenová kontrastní činidla. Nejprve byly komerčně dostupnými sloučeninami iontové sloučeniny (například metrizoát, iodipamid, iodamid, iobenzamát, iocarmát, iocetamát, iodoxamát, ioglikát, ioglykamát, iopanoát, iofendylát, iopronát, ioserát, iothalamát, iotroxát, ioxaglát a ioxitalamát), avšak v pozdější době byly dominantními komerčními iodovanými rentgenovými kontrastními činidly neiontové sloučeniny (jako iohexol, iopamidol, iomeprol, iopentol, iopromid, iosimid, iotasul, iotrolan, ioversol, metrizamid a iodixanol), mající snížené vedlejší účinky a lze je podávat ve vysokých koncentracích parenterálně.

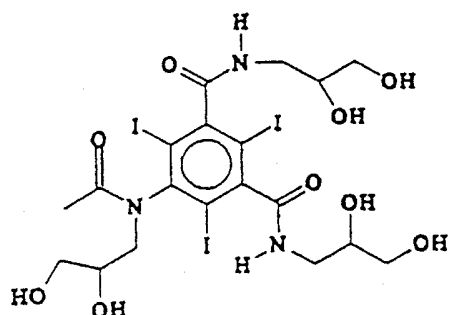
Neiontové sloučeniny čerpají svou nezbytnou rozpustnost ve vodě z přítomnosti neiontových solubilizačních skupin (jako je hydroxyalkylová skupina) ve svých molekulárních strukturách. Například tedy iohexol, iopentol a iodixanol mají monomerní a dimerní trijodofenylové struktury začleňující solubilizační hydroxyalkylové skupiny, což je znázorněno níže:

25.10.99

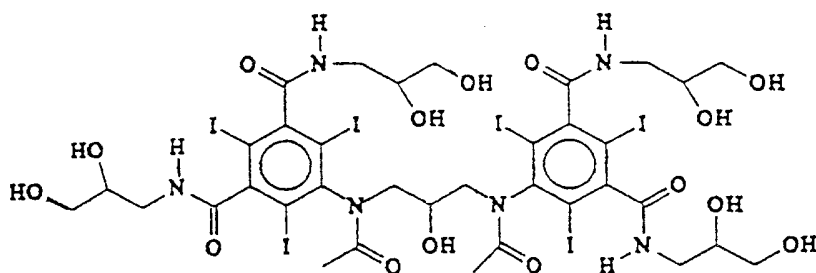
- 2 -



IOPENTOL



IOHEXOL



IODIXANOL

Výroba takových sloučenin zahrnuje zavedení 2,3-dihydroxypropylaminové skupiny na karbonyly vázané v kruhu. Jak bylo popsáno Haavaldsenem a spoluautory v Acta Pharm. Suec. 20, 219-232 (1983), toho lze dosáhnout reakcí 3-amino-1,2-propandiolu (APD) s karboxylovou skupinou vázanou na kruh. Podobná reakce je diskutována v patentové přihlášce US-A-42509113 (Nyegaard and Co.).

ADP, 3-amino-1,2-propandiol byl tedy kritickou reagentií pro syntézu komerčních 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyltrijodofenylových rentgenových kontrastních činidel.

25.10.99

- 3 -

Hlavním problémem ovšem byla výroba APD s dostatečně vysokou čistotou (např. $\geq 99,9\%$). Jeden syntetický přístup k výrobě APD zahrnuje reakci glycidolu (1-hydroxy-2,3-epoxypropanu) s amoniakem. Tato reakce je nejen potenciálně explosivní, ale reakční produkt je směsí APD a 2-amino-1,3-propandiolu. Vyčištění reakčního produktu vyžaduje velmi obtížnou destilaci, neboť rozdíl mezi body varu těchto dvou aminodiolů je velmi malý.

Jiným možným přístupem byla epoxidace allylchloridu, hydrolýza k vytvoření 1-chloro-2,3-propandiolu a nahrazení chlóru amoniakem k získání APD. Ovšem použité bazické podmínky mohou vést k opětovnému vytvoření epoxidu, kdy reakcí s amoniakem vznikají některé z nežádoucích 2-aminových produktů. Proto je k získání APD o vysoké čistotě opět nezbytná obtížná destilace.

Další přístup se zcela vyhýbal použití epoxidů a použil generování diolové skupiny přímo z allylové skupiny oxidací s oxidem osmičelým (viz US-A-5191119; Cook Imaging). Tento přístup ovšem zahrnuje použití nejen oxidu osmičelého, ale i isoftaloylchloridu jako meziprojektu. Syntéza isoftaloylchloridu je reakcí nepřátelskou k životnímu prostředí a použití vysoce jedovatého oxidu osmičelého v jednom z konečných výrobních kroků produktu, který má být injikován pacientům, je nepřijatelné.

Podstata vynálezu

Autoři tohoto vynálezu nyní zjistili, že 2,3-dihydroxypropylaminové sloučeniny (jako je APD) mohou být vyráběny bez kontaminace 2-aminovými produkty epoxidací allylaminu s

následnou hydrolýzou. Nadto mohou být epoxidace a hydrolytická reakce prováděny na allylaminokarbonylfenylové sloučenině, což činí ve výrobě kontrastních činidel, jako je iohexol, použití APD zcela zbytečným.

Z jednoho hlediska tedy vynález poskytuje způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminové sloučeniny, kdy uvedený způsob zahrnuje reakční kroky:

- (i) získání allylaminové sloučeniny;
- (ii) epoxidace uvedené allylaminové sloučeniny k získání epoxypropylaminové sloučeniny; a
- (iii) hydrolyzování uvedené epoxypropylaminové sloučeniny k získání 2,3-dihydroxypropylaminové sloučeniny.

Nejjednodušeji může způsob podle vynálezu vykazovat allylamid jako allylamidovou výchozí sloučeninu pro krok (i) a APD jako 2,3-dihydroxypropylaminový produkt kroku (iii).

Ke zvýšení reakčních rychlostí nebo výtěžků v průběhu reakce může být žádoucí zvolit jako allylaminovou výchozí sloučeninu N-substituovanou nebo N,N-disubstituovanou sloučeninu, přičemž substituenty se volí ke snížení schopnosti dusíku působit jako donor elektronu. Allylaminová výchozí sloučenina bude mít s výhodou jeden nebo dva N-acylové substituenty. Takové substituenty mohou být malé (např. skupiny obsahující nejvýše 6 uhlíkových atomů) nebo velké (např. skupiny obsahující nejvýše 50 uhlíkových atomů) a mohou být odstraněny v kroku hydrolýzy (iii) anebo mohou být ponechány zbývat v 2,3-dihydroxypropylaminovém produktu kroku (iii).

Příklady vhodných acylových skupin zahrnují alkylkarbonylové, arylkarbonylové, aralkylkarbonylové, alkarylkarbonylové a arylalkylarylkarbonylové skupiny, u nichž veškeré alkylové nebo alkylenové struktury mohou být tvořeny rovným nebo větveným řetězcem a u alkylových nebo alkylenových struktur mohou být veškeré uhlíkové atomy základního řetězce (páteře), nesousedící s acylkarbonylem, nahrazeny dusíkovými nebo kyslíkovými atomy anebo substituovány oxoskupinou, hydroxyskupinou nebo jinými skupinami, a u nichž jsou samotné arylové skupiny volitelně substituovány, například nitroskupinou, halovou (např. jodo-) skupinou, alkylaminokarbonylovou skupinou, alkenylaminokarbonylovou skupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou a N-alkyl-acylaminoskupinou. Arylovými skupinami budou s výhodou karbocyklické skupiny s 6 až 10 atomy v kruhu a alkylové, alkylenové, alkenylové skupiny a acylaminoskupiny budou s výhodou obsahovat nejvýše 6 uhlíkových atomů; např. se bude jednat o methyl, ethyl, propyl allyl, vinyl, acetamidovou skupinu a podobně.

Takové acylové skupiny budou tedy obsahovat struktury, které jsou přítomné v rentgenových kontrastních činidlech jako je iohexol nebo v meziproduktech takových činidel (např. pre-jodované sloučeniny).

Upřednostňované výchozí materiály pro krok (i) způsobu podle vynálezu zahrnují N,N-bisacylallylaminy (například N,N-bisacetylallylamin) a 1,3-bis(allyaminokarbonyl)benzeny (například 1,3-bis(allyaminokarbonyl)-5-nitrobenzen a 1,3-bis(allyaminokarbonyl)-2,4,6-trijodo-5-nitrobenzen). N,N-bisacetylallylamin může být připraven například působením acetanhydridu na allyamin, zatímco 1,3-bis(allyaminokar-

25.10.99

- 6 -

bonyl)benzeny mohou být připraveny například reakcí alkylaminu s diesterem kyseliny isoftalové, např. methylesterem.

Jako příklad tedy reakční schémata 1 a 2 uvedená níže ilustrují použití způsobu podle vynálezu k výrobě jednoduchých struktur jako je APD a komplexnějších struktur jako je bis(amid-1-propan-2,3-diol) kyseliny 5-nitro-isoftalové (BAPD), klíčový meziprodukt při výrobě iohexolu. BAPD je ve skutečnosti meziprodukt běžně vyráběný reakcí APD s kyselinou 5-nitro-isoftalovou nebo s jejím dimethylesterem.

Schéma 1

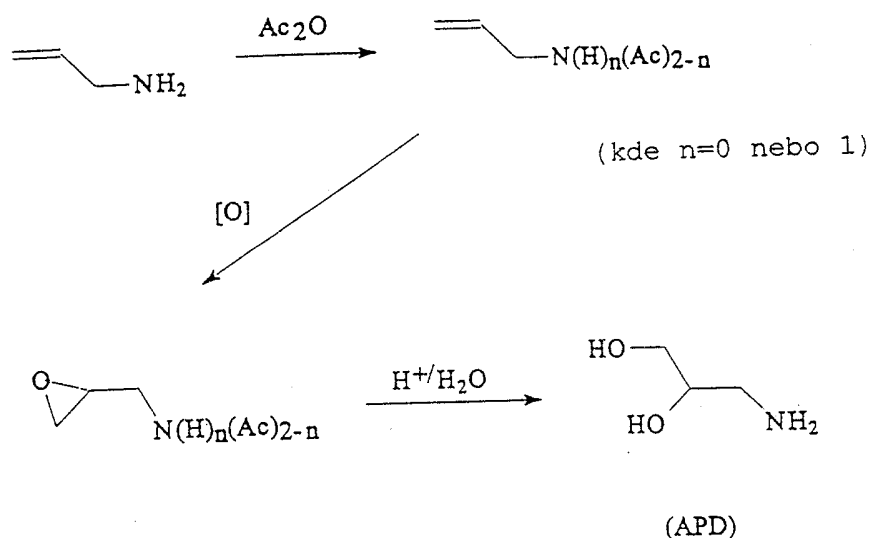
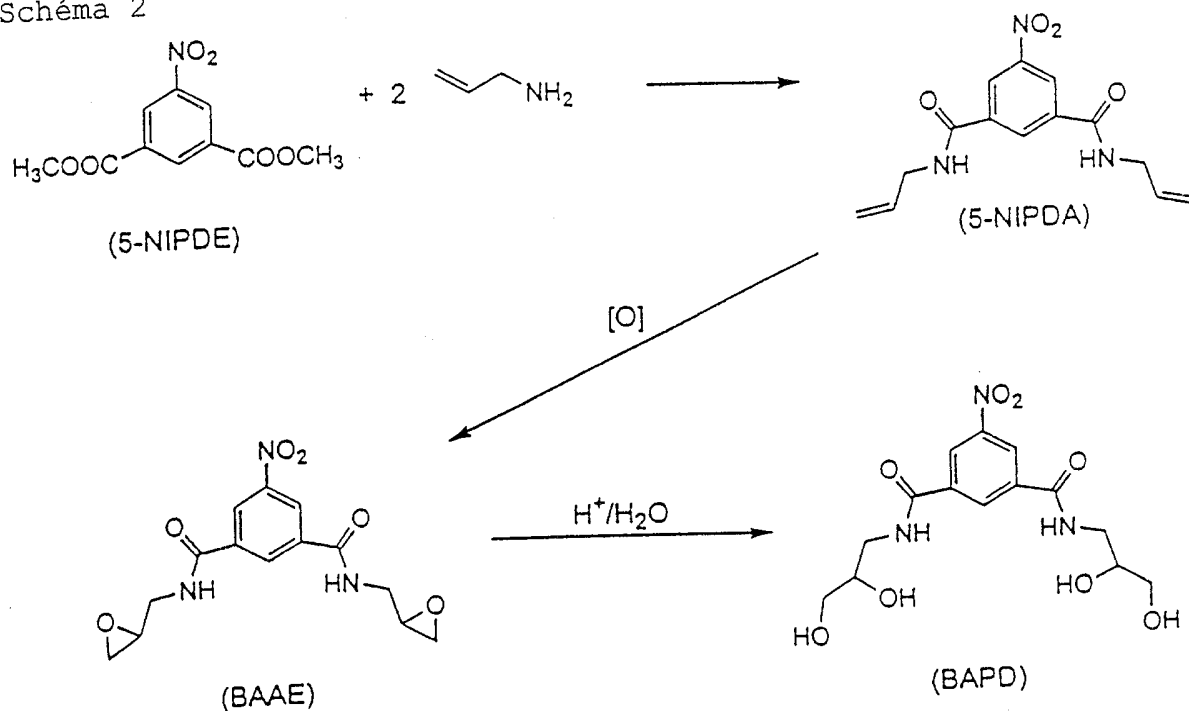


Schéma 2



Oxidace allylové skupiny se může ve způsobu podle vynálezu provádět s řadou oxidačních a/nebo katalytických systémů. K vhodným oxidačním činidlům patří vzduch, kyslík, peroxid vodíku, chloristan a organické peroxidy jako kyselina

metachloroperbenzoová. Oxidanty jako vzduch, kyslík a peroxid vodíku se mohou použít k místnímu (*in situ*) generování účinnějších typů oxidačních činidel, tak například směs peroxidu vodíku a kyseliny octové bude vytvářet oxidační činidlo kyselinu peroctovou. Jako katalyzátoru lze tam, kde se používá, použít velké množství kovů a jejich sloučenin (například oxidy, komplexy a podobně). Příklady vhodných katalytických kovů zahrnují Ti, V, Mn, Fe, Co, Mo, Ru, Rh, W, Re a Os (ačkoli OsO_4 a RuO_4 by neměly být používány). Pro příklady katalytických systémů lze odkázat na tyto práce: Venturello se spol., J. Org. Chem. 53, 1553-1557, 1988; Venturello se spol., Synthesis, Communications 295-297, April 1989; Palocki, JACS 116, 9333-9334, 1994; a Bernadou, JACS 116, 9375-9376, 1994. Volba katalyzátoru bude záviset do značné míry na tom, zda má být jako kontrastní činidlo použit samotný diolaminový produkt, nebo zda je pouze pozdějším meziproduktem pro vznik kontrastního činidla. V takových případech by mělo být použití vysoce toxických katalyzátorů vyloučené.

Epoxypopylaminokarbonyl-fenylové sloučeniny, které mají být vyráběny za použití způsobu podle vynálezu, jako například sloučenina BAAE, jsou samy o sobě nové a představují další aspekt vynálezu. Podobně i produkt 5-NIPDA je nový a vytváří další aspekt vynálezu.

Tam kde je zamýšleným produktem způsobu podle vynálezu APD, může být za použití např. katalyzátorů jako OsO_4 a RuO_4 provedena přímá 2,3-dihydroxylace allylaminové výchozí sloučeniny (např. allylaminu, N-acetylallylaminu či N,N-bis-acetylallylaminu), i když se jedná o malou molekulu, kterou lze snadno získat z výchozího materiálu a

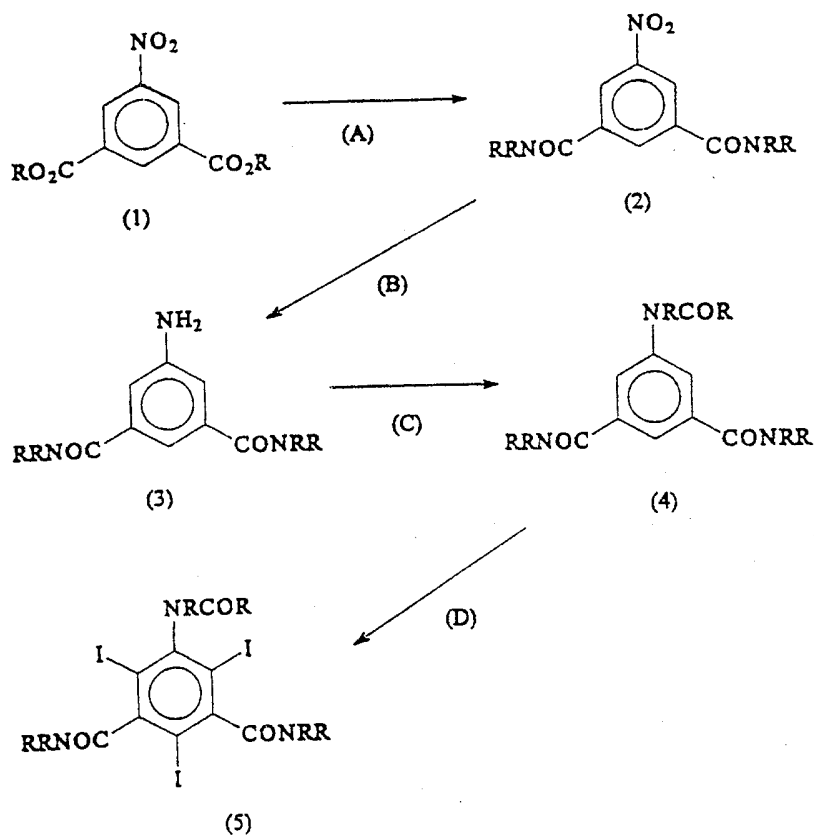
znečišťujícího katalyzátoru destilací. Z hlediska dalšího aspektu vynález poskytuje způsob výroby APD, přičemž uvedený způsob zahrnuje 2,3-dihydroxylaci volitelně N-acetylovaného nebo N,N-bisacetylovaného allylaminu a pokud je to vyžadováno, hydrolyzaci N-acyl- nebo N,N-bisacyl-2,3-dihydroxypropylaminového reakčního produktu.

Ve způsobu podle vynálezu může být krok hydrolýzy, krok (iii), prováděn za použití konvenčních hydrolyzačních technik, například kyselé katalýzy. Hydrolyzační podmínky mohou být zvoleny k odstranění nebo vynechání jakéhokoli acylového substituentu na dusíku epoxypropylaminu.

Pro výrobu 2,3-hydroxypropylaminových rentgenových kontrastních činidel, zejména pak neiontových kontrastních činidel obsahujících 1-(2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodofenylovou strukturní složku, jako je iohexol, iopentol a iodixanol, může způsob podle vynálezu zahrnovat jeden nebo více z následujících výrobních kroků:

- (iv) jodování 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl-fenylové sloučeniny;
- (v) konverzi substituentu fenylové skupiny 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl-fenylové sloučeniny na solubilizační skupinu, například hydroxylovanou a/nebo alkoxylovanou skupinu, například alkylaminokarbonylovou nebo alkylkarbonylaminovou skupinu (podle volby nesoucí N-acylový substituent, např. CH_3CO); a
- (vi) spojení dvou 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl-fenylových sloučenin k vytvoření dimerní sloučeniny.

Jak tedy bylo popsáno Haavaldsenem (výše), neiontová kontrastní činidla mohou být vhodně vyráběna podle výrobního postupu jako je ten následující:



kde se krok jodování (D) vypouští, pokud byla jodace uskutečněna dříve, například před vytvořením výchozí sloučeniny diesteru kyseliny 5-nitroisofthalové (1), nebo byla jodace provedena před kroky (A), (B) či (C). [Haavaldsen (výše) navrhoval jodaci před krokem (C).] Skupiny R ve výše uvedeném schématu nejsou diferencovány. Zvolené specifické skupiny by nepochybně závisely na požadovaném konečném produktu. V případě použití způsobu podle vynálezu k výrobě

iohexolu bude tedy krok (A) vhodně zahrnovat reakci 5-NIPDE s allylaminem k vytvoření 5-NIPDA, epoxidaci na BAAE a hydrolýzu k vytvoření BAPD. Tato sloučenina se následně redukuje, acetyluje, N-hydroxyalkyluje a joduje.

Uváděné patenty a další odkazy jsou zde začleněny jako reference.

Příklady provedení vynálezu

Vynález bude nyní popsán s poukazem na následující příklady, které ho však neomezuje. Výchozí sloučeniny, meziprodukty a koncové produkty byly analyzovány pomocí HPLC (vysoce účinné kapalinové chromatografie) a ^{13}C NMR (nukleární magnetické rezonance za použití ^{13}C). Použitý systém HPLC se opíral o absorpci při 240 nm (v této oblasti absorbuje benzenové jádro). Systémem HPLC byl celoskleněný Dionex; použitým sloupcem byl Supercosil LC-18 DB; eluent tvořil 72% methanol, 6,0 mmol.l⁻¹ disulfát tetrabutylamonium a 4,0 mmol.l⁻¹ hydroxid sodný. Rychlost toku činila 1,0 ml/min a objem vzorku byl 25 µl; UV detektor byl používán při vlnové délce 240 nm. Retenční časy při HPLC, uváděné v minutách, jsou uvedeny níže v Tabulce 1.

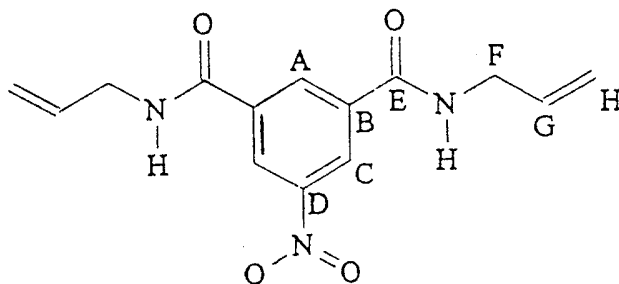
Tabulka 1

bis(amid-1-propan-2,3-diol) 5-nitroisofthalové kyseliny (BAPD) I	2,87
N-(propan-2,3-diol)-benzamid	2,87
bis(amid-1-propan-2,3-diol) 5-nitroisofthalové kyseliny (BAPD) II	2,98

bis(allylamid-epoxid) 5-nitroisofthalové kyseliny (BAAE)	3,12
epoxid N-allylbenzamid	3,30
kyselina 5-nitroisofthalová	3,40
epoxid 1-allylamid-3-allylamidu kyseliny 5-nitroisofthalové	3,48
N-allylbenzamid	3,58
bis(allylamid) kyseliny 5-nitroisofthalové (5-NIPDA)	4,05
kyselina m-chloroperbenzoová	4,50
kyselina m-chlorobenzoová	5,4-6,1
dimethylester kyseliny 5-nitroisofthalové (5-NIPDE)	6,25

Je třeba poznamenat, že (a) retenční doby se prodlužují, pokud není použit čerstvě připravený eluent a (b) že BAPD poskytuje dvě maxima (píky).

Níže uvedená Tabulka 2 udává stanovení maxima (píku) ^{13}C u derivátů kyseliny 5-nitroisofthalové, a sice 5-NIPDA, BAAE a BAPD:



25.10.99

- 13 -

	5-NIPDA	BAAE	BAPD
E	163,6	164,0	166,5
D	147,9	148	148
A	134,8	135,1	135,6
B	132,3	130,7	132,1
C	124,2	124	125
F	41,8	41,0	43,1
G	136,0	44,7	63,9
H	115,7	49,8	70,8

Příklad 1

N-allylbenzamid (NAB) byl získán od firmy Monomer-Polymer Laboratories. Jeho čistota byla stanovena jako 99,5%. Chromatografie využívající chloroformu a silikagelu zvýšila čistotu NAB na 99,9%. Na 1,05 g vyčištěného NAB bylo působeno roztokem 2,14 g kyseliny m-chloroperbenzoové (MCPBA) v 15 ml tetrahydrofuranu (THF). Po 64 hodinách při laboratorní teplotě ukázalo stanovení pomocí HPLC, že žádná MCPBA nezbyvá. Konverze byla 89,7% s 15,8% selektivitou vůči BAPD a 78,7% selektivitou vůči epoxidu N-allylbenzamidu.

Příklad 2 (srovnávací)

K 60 ml vroucího methanolu bylo přidáno 23,9 g dimethylesteru kyseliny 5 - nitroisofthalové a následně 21,84 g 1-aminopropan-2,3-diolu (APD). Vytvořila se bílá pevná látka. Po přidání dalších 100 ml methanolu byla směs zahřívána celý víkend. Bílý produkt byl poté z horkého roztoku zfiltrován, promyt malým množstvím methanolu a vysušen ve vakuové peci. Výtěžek izolovaného

25.10.99

- 14 -

bis(amid-1-propan-2,3-diolu) kyseliny 5-nitroisofthalové (BAPD) činil 19,5 g. Identifikován byl technikou ^1H a ^{13}C NMR.

Příklad 3

50 gramů dimethylesteru kyseliny 5-nitroisofthalové (5-NIPDE) bylo rozpuštěno v 75 ml methanolu a 100 ml allylaminu. Roztok byl zahříván pod dusíkovou atmosférou při refluxu přibližně po dobu 10 hodin. Tenkovrstevná chromatografie (TLC) ukázala, že konverse byla úplná. Poté byl přidán přibližně 1 l směsi ethanolu a vody (smísené v poměru 1:1). Roztok byl zahříván a projasnil se při 59°C. Poté bylo přidáno menší množství vody a teplota byla zvýšena na 75°C. Roztok byl následně ponechán za stálého míchání pomalu vychladnout na laboratorní teplotu. Produkt byl zfiltrován a vysušen ve vakuové peci při 50°C. Pak byl produkt rozpuštěn v horkém ethanolu a pomalu ochlazen na 4°C. Filtrací a opakovaným sušením bylo získáno 47,82 g produktu (79% výtěžek). Ze zbylých filtrátů může být snadno získáno další množství produktu (druhý výtěžek; celkový výtěžek je pak 94%). Získaná látka byla identifikována pomocí HPLC, NMR a MS (hmotnostní spektrometrie) jako bis(allylamid) kyseliny 5-nitroisofthalové (5-NIPDA).

Příklad 4

1,27 g 5-NIPDA bylo rozpuštěno v 15 ml THF. U kyseliny chloroperbenzoové (MCPBA) byl stanoven zůstatek 57 % její peroxidové aktivity. Přidáno bylo 3,09 g této látky, což představovalo 1,16 násobný přebytek peroxidu vzhledem k allylovým substituentům. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě a HPLC prokázala 80% konverzi během asi 6 hodin. Reakce byla ponechána probíhat přes noc. Poté byla

konverse na diepoxid (BAAE) úplná. Postup zahrnoval i přidání methylenchloridu a vody s obsahem karbonátu nebo bikarbonátu sodného. Organické frakce byly spojeny. Odstranění rozpouštědla přineslo 0,80 g sklovité hmoty. HPLC prokázala čistotu vzorku ve výši 73%. Hmotnostní spektrografie ukázala maximum (pík) odpovídající adici dvou kyslíků, odpovídajících bisallylepooxidu (BAAE), což dále potvrdila ^{13}C NMR (49,8; 44,7 ppm).

Příklad 5

347 mg BAAE bylo rozpuštěno ve 3 ml THF. Roztok byl poté rozdělen do dvou částí. K jedné části bylo přidáno katalytické množství HCl, zatímco ke druhé části bylo přidáno katalytické množství NaOH. Oba roztoky vykázaly hydrolýzu na bis-diol (BAPD), což bylo stanoveno pomocí HPLC a srovnáním s autentickou látkou, připravenou syntézou podle dřívějšího způsobu (Příklad 2).

Příklad 6

1,0 g NIPDA byl rozpuštěn ve 20 ml ledové kyseliny octové. Poté byl přidán 1 ml 30% peroxidu vodíku a reakční směs byla zahřívána na 88°C. Po třech hodinách ukázala analýza pomocí HPLC 9% konversi s 80% selektivitou vzhledem k diolu (BAPD). Voda v peroxidu vedla k epoxidové hydrolýze a k 8% hydrolýze 5-NIPDA na kyselinu 5-nitroisofthalovou. Epoxidace pokračovala přes místní (*in situ*) generování acetylperoxidu z peroxidu vodíku a kyseliny octové.

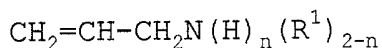
Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedený způsob zahrnuje reakční kroky:

- (i) získání N-acyl- nebo N,N-bisacyl-allylaminové sloučeniny;
- (ii) epoxidace uvedené allylaminové sloučeniny k získání N-acyl- nebo N,N-bisacyl-epoxypropylaminové sloučeniny; a
- (iii) hydrolyzování uvedené epoxypropylaminové sloučeniny k získání 2,3-dihydroxypropylaminové sloučeniny.

2. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená allylaminová sloučenina má vzorec



kde n je nula nebo 1 a R^1 je acylová skupina obsahující nejvýše 50 uhlíkových atomů.

3. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je acetyl.

4. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že n je 1 a R^1 je benzoylová skupina.

5. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle

25.10.99

- 17 -

nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená allylaminová sloučenina je (bis)allylamid kyseliny 5-nitroisofthalové.

6. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že acylová skupina je jodem substituovaná arylkarbonylová skupina.

7. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje alespoň jeden z následujících kroků:

- (iv) jodování 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl-fenylové sloučeniny;
- (v) konverzi substituentu fenylové skupiny 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl-fenylové sloučeniny na solubilizační skupinu; a
- (vi) spojení dvou 2,3-dihydroxypropylaminokarbonyl-fenylových sloučenin k vytvoření dimerní sloučeniny.

8. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená allylaminová sloučenina je (bis)allylamid kyseliny 5-nitroisofthalové a kroky (iv) a (v) se provádějí k získání iohexolu.

9. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se epoxidace v kroku (ii) provádí za použití oxidační látky.

10. Způsob výroby 2,3-dihydroxypropylaminoderivátů podle

25.10.99

- 18 -

nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se epoxidace v kroku (ii) provádí za použití katalytické oxidace.

11. N-acyl- nebo N,N-bisacyl-allylamin.

12. Sloučenina podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jedná o N-acetyl- nebo N,N-bisacetyl-allylamin.

13. Sloučenina podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jedná o 1,3 - bis(allylaminokarbonyl)benzen.

14. Sloučenina podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jedná o bis(allylamid) kyseliny 5-nitroisofthalové.

15. Sloučenina podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jedná o 1,3-bis(allylaminokarbonyl)-2,4,6-trijodo-5-nitrobenzen.

16. N-acetyl- nebo N,N-bisacetyl-allylaminový epoxid a epoxidy sloučenin podle nároků 14 a 15.

Zastupuje: