



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

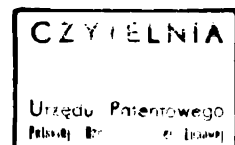
Zgłoszono: 86 11 25 (P. 262612)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 88 06 23

Opis patentowy opublikowano: 1990 03 31

Int. Cl.⁴ C07C 103/50
C07C 102/04



Twórcy wynalazku: Barbara Kotełko, Elżbieta Mikiciuk-Olasik

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna,
Łódź (Polska)

Sposób wytwarzania N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku. Dotychczas otrzymywano wymieniony wyżej związek w reakcji bezwodnika octowo-nitrylotrioctowego z 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliną w atmosferze gazu obojętnego w środowisku pirydyny w temperaturze 100°C. (Nunn A. D., Loberg M. D., Squibb E. R. and Sons Pat. belg. 891. 534 /1982/).

Sposobem według wynalazku związek o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku otrzymuje się na drodze kondensacji 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny z kwasem nitrylotrioctowym wobec N,N'-karbonylodiimidazolu lub karbodiimidów, a w szczególności wobec dicykloheksylokarbodiimidu. Reakcję kondensacji prowadzi się w ciągu 10 min. — 10 h w temperaturze 0–100°C, korzystnie w 20°C, stosując jako rozpuszczalniki dimetyloformamid, octan etylu, tetrahydrofuran, chloroform, pirydynę, chlorek metylenu czy też ich mieszaniny.

W znanych sposobach wytwarzania amidów kwasowych z amin i kwasów karboksylowych wobec N,N'-karbonylodiimidazolu względnie karbodiimidów stosowano tetrahydrofuran, chloroform, chlorek metylenu, acetonitryl (Tartar A., Geusquiere J. C.; J. Org. Chem. 44, 4999 /1979/, Anderson G. W., Paul R.; Pat. St. Zjedn. Am. 3.121.707 /1960/).

Otrzymany sposobem według wynalazku związek jest stosowany jako substancja podstawowa do otrzymywania kompleksu 99m Tc N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny, posiadającego optymalne właściwości jako radiofarmaceutyk do cholescyntygrafii.

Poniżej podano przykłady wykonania sposobu według wynalazku, w których części wagowe oznaczają gramy, a części objętościowe centymetry sześciennne.

Przykład I. 4,2 Części wagowych (0,02 mola) 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny rozpuszczono w 50 częściach objętościowych bezwodnego dimetyloformamidu, dodano 3,8 części wagowych (0,02 mola) kwasu nitrylotrioctowego, mieszaninę ochłodzono do -10°C i wkropiono 4,1

części wagowych (0,02 mola) dicykloheksylokarbodiimidu rozpuszczonego w 10 częściach objętościowych dimetyloformamidu.

Następnie mieszaninę ogrzewano w 1 h w 100°C. Po 24 h odsączono wytworzony dicykloheksylomocznik, a z przesączu oddestylowano rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przemyto 20 częściami objętościowymi chloroformu, po czym rozpuszczono w 20 częściach objętościowych 20% roztworu wodorowęglanu sodowego i oczyszczono 2 częściami wagowymi węgla aktywnego. Klarowny roztwór zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH = 3 i pozostawiono na 24 h w temp. 5°C. Powstały osad odsączono i przekrystalizowano z 10 części objętościowych 70% alkoholu etylowego. Otrzymano 6,5 części wagowych chromatograficznie czystej N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny o temp. topnienia 199–201°C (z rozkładem). Wydajność 85,6%. Czystość produktu sprawdzono na płytkach firmy Merck 5554 60 F₂₅₄. Faza rozwijająca mieszanina acetonitryl/woda (1 : 5 — 1 : 20).

Analiza elementarna dla C₁₅H₁₉N₂O₅Br (c. cz. 387,186)

obliczono:	46,52%C	4,95%H	7,24%N
otrzymano:	46,62%C	4,97%H	7,35%N

Przykład II. 4,2 części wagowe (0,02 mola) 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny rozpuszczono w 30 częściach objętościowych dimetyloformamidu, dodano 3,8 części wagowych (0,02 mola) kwasu nitrylotrioctowego, mieszaninę ochłodzono do 0°C i podczas intensywnego mieszania wkroplono 4,1 części wagowych dicykloheksylokarbodiimidu rozpuszczonego w 10 częściach objętościowych suchego tetrahydrofuranu. Mieszanie kontynuowano 0,5 h w temp. 20°C, po czym oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki. Do pozostałości dodano 50 części objętościowych 20% roztworu wodorowęglanu sodowego i mieszano 0,5 h w temp. 20°C po czym odsączono osad. Klarowny roztwór zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH = 3 i pozostawiono na 24 h w temp. 5°C. Powstały osad odsączono i przekrystalizowano z 10 części objętościowych alkoholu metylowego. Otrzymano 6,8 części wagowych N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny i temp. topnienia 199–201°C (z rozkładem). Wydajność 89,6%.

Przykład III. 4,2 części wagowych (0,02 mola) 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny rozpuszczono w 25 częściach objętościowych bezwodnego dimetyloformamidu, dodano 3,8 części wagowych (0,02 mola) kwasu nitrylotrioctowego i mieszaninę ogrzewano 10 min. w temperaturze 80°C po czym ochłodzono do –5°C i wkroplono podczas intensywnego mieszania 4,1 części wagowych (0,02 mola) dicykloheksylokarbodiimidu rozpuszczonego w 10 częściach objętościowych octanu etylu. Mieszanie kontynuowano 0,5 h w temp. 20°C po czym odsączono powstały dicykloheksylomocznik, a z przesączu oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki. Pozostałość przemyto 20 częściami objętościowymi chloroformu po czym rozpuszczono w 50 częściach objętościowych 20% roztworu wodorowęglanu sodowego i oczyszczono 2 częściami wagowymi węgla aktywnego. Klarowny przesącz zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH = 3 i pozostawiono na 24 h w temp. 5°C. Powstały osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z 10 częściami objętościowych 70% alkoholu etylowego. Otrzymano 6,0 części wagowych N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny o temp. topnienia 199–201°C (z rozkładem).

Przykład IV. 4,2 części wagowych (0,02 mola) 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny rozpuszczono w 30 częściach objętościowych pirydyny, dodano 3,8 części wagowych (0,02 mola) kwasu nitrylotrioctowego w temperaturze 20°C wkroplono 2,4 części wagowych diizopropylokarbodiimidu rozpuszczonego w 30 częściach objętościowych suchego tetrahydrofuranu. Mieszanie kontynuowano przez 1 h. Po 24 h odsączono powstały diizopropylomocznik, z przesączu oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalniki, a do pozostałości dodano 50 części objętościowych 20% roztworu wodorowęglanu sodowego i oczyszczono 2 częściami wagowymi węgla aktywnego. Przesącz przemyto 20 częściami objętościowymi eteru etylowego, zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH = 3 i pozostawiono na 24 h w temperaturze 5°C. Pozostały osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano z 10 częściami objętościowych 70% alkoholu etylowego. Otrzymano 5,8 części wagowych N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny o temp. topnienia 199–201°C (z rozkładem). Wydajność 74,4%.

Przykład V. 3,8 części wagowych (0,02 mola) kwasu nitylotrioctowego rozpuszczono w 50 częściach wagowych pirydyny, dodano 3,2 części wagowych (0,02 mola) 1,1'-karbonylodiimidazolu i mieszano w temp. 20°C do zaprzestania wydzielania się dwutlenku węgla. Następnie dodano 4,2 części wagowych (0,02 mola) 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny i mieszano 1 h. Po 24 h oddestylowano rozpuszczalnik, a do pozostałości dodano 50 części objętościowych amoniaku, przemyto 20 częściami objętościowymi chloroformu i oczyszczono 2 częściami wagowymi węgla aktywnego. Klarowny roztwór zakwaszono 2 częściami wagowymi węgla aktywnego. Klarowny roztwór zakwaszono stężonym kwasem solnym do pH = 3 i pozostawiono na 24 h w temp. 5°C. Osad odsączono i przekrystalizowano z 10 części objętościowych 70% alkoholu etylowego. Otrzymano 6,7 części wagowych N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny o temp. topnienia 199–201°C (z rozkładem) Wydajność 86,9%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicyny o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, **znamienny tym**, że N-[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetylofenylo)amino]-2-oksoetylo]-N-karboksymetyloglicynę otrzymuje się na drodze kondensacji 3-bromo-2,4,6-trimetyloaniliny z kwasem nitylotrioctowym wobec stechiometrycznych ilości N,N'-karbonylodiimidazolu, karbodiimidów, a w szczególności wobec dicykloheksylokarbodiimidu w temp. 0–100°C korzystnie w 20°C, stosując jako rozpuszczalniki octan etylu, chloroform, chlorek metylenu, dimetyloformamid, tetrahydrofuran, pirydynę względnie ich mieszaniny.

